

Vliv průběhu těhotenství na dlouhodobé kardiovaskulární riziko



Radovan Vlk

GPK FNKV a 3.LF UK Praha

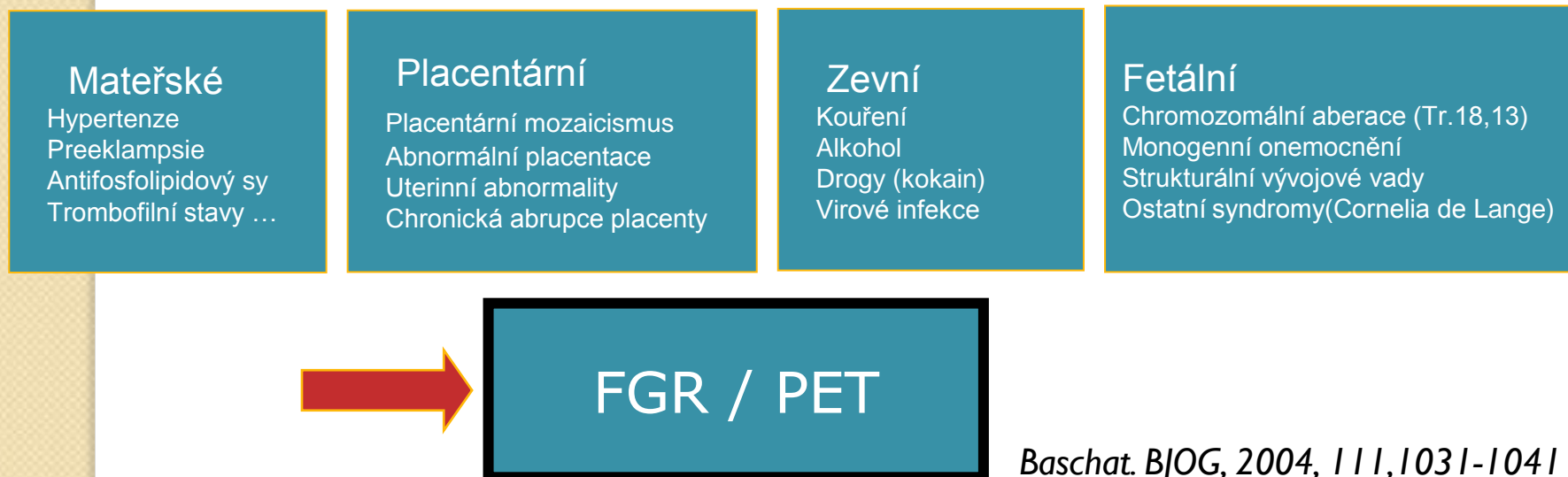
Výroční sjezd ČKS, Brno, 5.5.2024



Zásadní porodnické syndromy

syndrom	
preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom (PET)	4-5 %
růstová restrikce plodu (FGR)	5-6 %
předčasný porod (PTL)	6-7 %

= PLACENTÁRNÍ INSUFICIENCE



Preeklampsie



- těhotenstvím podmíněná hypertenze s proteinurií (a edémy)
- vaskulopatie
- multiorgánové postižení

DEFINICE:

hypertenze $\geq 140/90$ mmHg

signifikantní proteinurie $\geq 0,3\text{g} / 24$ hod. dUCB (**ACR ≥ 30 , ev. PCR**)

(ISSHP, NHBPEP, ACOG, CHS, ČGPS)

EPIDEMIOLOGIE:

preeklampsie – v ČR nejsou známa validní data, odhad **4-5 %**

časná forma (early onset, do 34.týdne gestace) – méně než **1,0 %**

*„preeklampsie je primárním onemocněním placenty,
ale na jeho rozvoji se zásadní měrou podílí
kardiovaskulární systém matky“*



Dlouhodobé následky preeklampsie

MATKA	PLOD / NOVOROZENEK
eklampsie, HELLP, edém plic	prematurita (a komplikace)
hypertenze	FGR – růstová restrikce
ICHS	syndrom respirační tísně
CMP	hypertenze, ICHS, obezita
renální postižení	metabolický syndrom

Riziko rozvoje ICHS matky

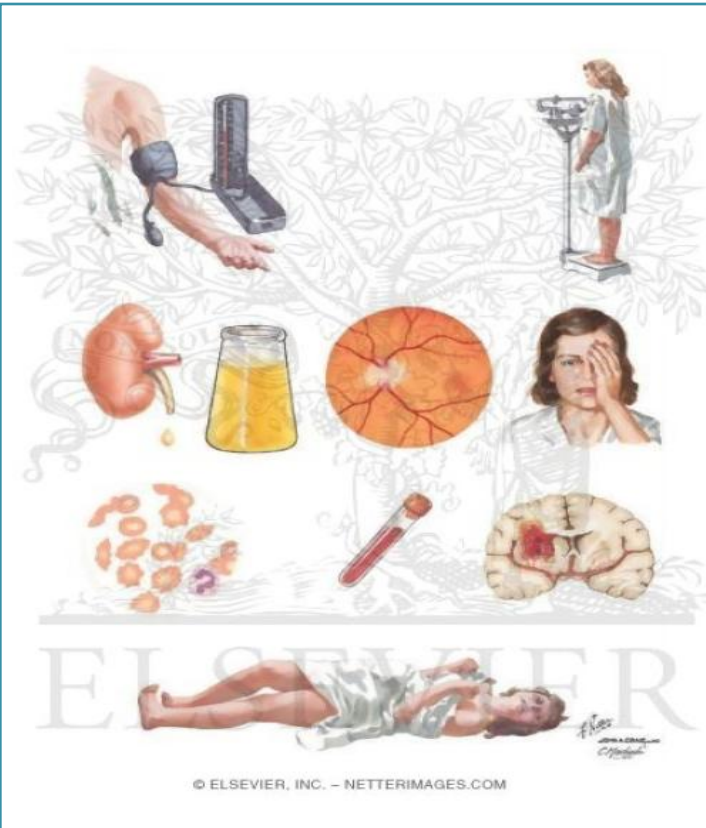
Hypertenzní porucha v těhotenství	Relativní riziko ICHS
těžká preeklampsie / eklampsie	2,8
lehká preeklampsie	1,9
gestační hypertenze (bez proteinurie)	1,6
normotenze (bez proteinurie)	1,0

(Wikstrom 2005, Vlk 2017)

riziko	RR	studie
chronická hypertenze	3-4	<i>Bellamy 2007, Magnussen 2009, Lazdam 2012</i>
srdeční choroby (ICHS)	2-3	<i>Funai 2005, Chen 2014</i>
CMP (postižení CNS)	3	<i>Wilson 2003, McDonald 2008</i>
renální choroby	3-5	<i>McDonald 2010, Wang 2013</i>
+ hypotyreóza, hyperlipidémie, endogenní deprese		



Preeklampsie není EPH gestóza



Diagnostic criteria
preeclampsia in 2017:

- Signs and symptoms **unspecific**
- High blood pressure and proteinuria **unspecific**

laboratorní změny

Verlohren 2017

Preeklampsie 2019 DGGG

hypertenze $\geq 140/90$ mmHg + „nové“ orgánové postižení

- Renální

proteinurie ≥ 300 mg/den
ACR, hyperkreatnie, oligurie

- Hematologické

trombocytopenie (pod 100)
hemolýza

- Jaterní

bolesti pod pravým obloukem
elevace jaterních transamináz

- Neurologické

bolesti hlavy
náhlé poruchy vize
hyperreflexie, křeče, apoplexie

- Plicní

insuficience plic, pneumothorax
edém plic

- Placentární: SGA/FGR

- **Laboratorní specifické změny:**
elevace sFlt-1/PIGF

Etiologie

1. ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE

+

2. ABNORMÁLNÍ PLACENTACE

- hypotéza uteroplacentární ischemie
- hypotéza porušené imunologické adaptace
- genetická hypotéza
- hypotéza o lipoproteinech s nízkou denzitou (VLDL)
- změna poměru PGI a TxA2

6.-12. týden

dysbalance cirkulujících pro-angiogenních
a anti-angiogenních faktorů v mateřské cirkulaci

Endoteliální dysfunkce a porušená placentace

a/ primární dysfunkce ??

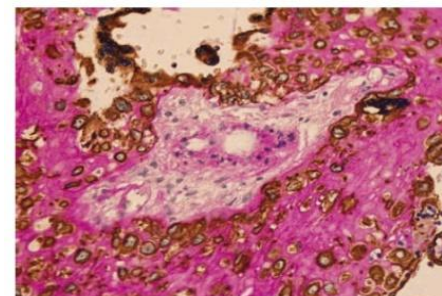
především genetické a imunologické faktory

b/ sekundární dysfunkce ??

na podkladě uvolnění vazoaktivních látek při abnormální tvorbě placenty

porucha trofoblastické invaze

- porucha vývoje již kolem 6. týdne gravidity



Obr. 6.1 Porucha trofoblastické invaze: netransformovaná arterie v decidue se skleroticky zúženou stěnou

„Rozvoj placentární ischemie podmíněný abnormální imunitní reakcí doprovázen generalizovanou endoteliální dysfunkcí mateřského organismu.“

STUPEŇ I PRVNÍ A DRUHÝ TRIMESTR

Imunologické faktory Genetické faktory Vývojové faktory



Placentární dysfunkce

IUGR 



sFlt 1 / PIG-F ↑

mateřský syndrom

- Hypertenze
- Proteinurie
- Eklampsie
- HELLP

Klinické známky onemocnění se rozvíjí na podkladě systémové endoteliální reakce a následné zánětlivé odpovědi.

STUPEŇ II TŘETÍ TRIMESTR

Časná vs. pozdní forma PET

Časná preeklampsie < 34. týdnem gestace

Porucha fetoplacentární jednotky, která je typicky spojena s:

- dysfunkcí placenty
- intrauterinní růstovou restrikcí plodu, resp. nízkou porodní hmotností plodu
- sníženým objemem placentární tkáně
- abnormálními nálezy průtoků při dopplerovském vyšetření na uterinních a umbilikálních tepnách
- závažnou mateřskou a neonatální morbiditou a mortalitou

EO-PET

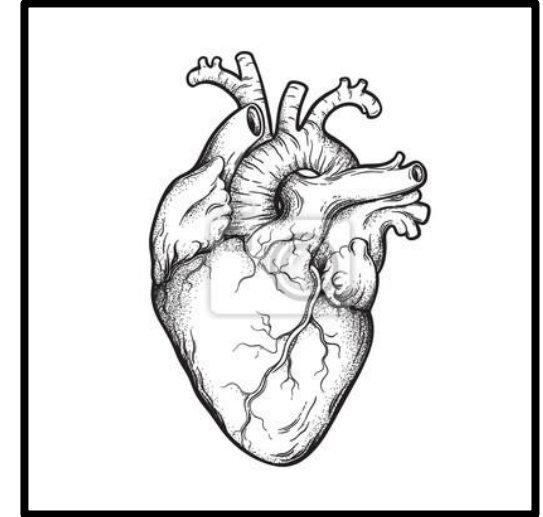
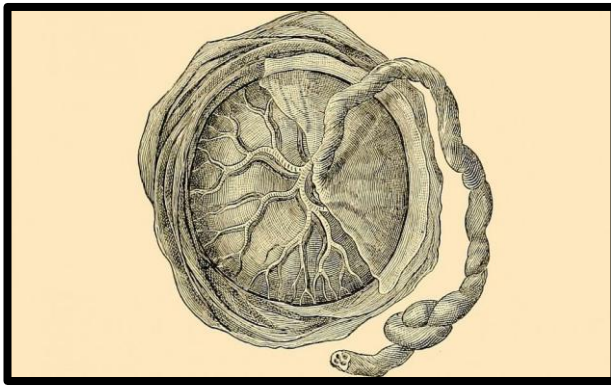
Pozdní preeklampsie

Většinou vzniká na podkladě chronického onemocnění matky, je spojena s:

- normálním objemem placentární tkáně
- fyziologickým růstem plodu i normální porodní hmotností novorozence
- fyziologickým nálezem průtoků při dopplerovských vyšetřeních
- příznivou prognózou pro matku i plod

LO-PET

Patofyziologie PET



EO-PET

- angiogenní dysbalance



- zvýšení vaskulární rezistence



- alterace fetoplacentární jednotky

**endoteliální
dysfunkce**



- ovlivnění vaskulární rezistence



- snížení funkce myokardu

LO-PET

HELLP syndrom

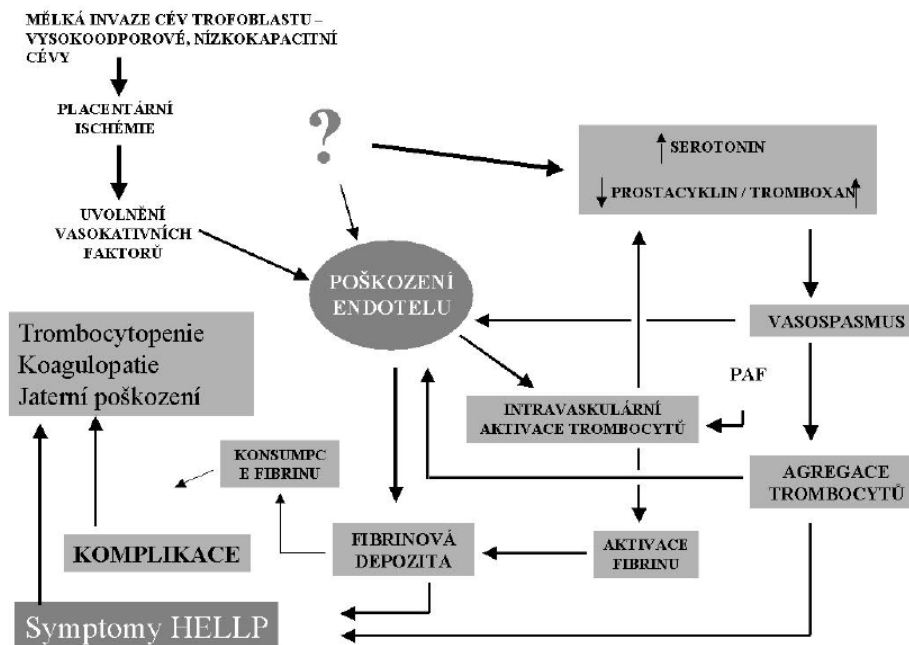
1982 - Weinstein

- *součást progresu onemocnění preeklampsii*
- **H** - mikroangiopatická hemolytická anémie
- **EL** - elevace jaterních enzymů
- **LP** - snížený počet destiček
- **epigastrická bolest !!**
- bolest v pravém hypogastriu, ev. v pravé podklíčkové krajině
- nauzea, případně i zvracení, bolest hlavy
- 50 % absence klinických symptomů

Symptom	Četnost výskytu
bolest v epigastriu a pravém podžebří	80 – 90 %
nespecifický „flu-like“ syndrom	85-90%
hypertenze	80-85%
proteinurie	80-85%
váhový přírůstek, otoky	60-65%
nauzea, zvracení	50-65%

Etiologie, etiopatogeneze

- onemocnění placenty, „forma preeklampsie“
- etiologie: porucha imunity !!?
- aktivace destiček ⇒ endoteliální vrstva ⇒ poškození cévní stěny ⇒ konzumpce fibrinogenu ⇒ depozita + spasmus ⇒ lokální hemorhagie, ev. lokální DIC
- postiženy parenchymatózní orgány, hl. játra



PET, HELLP a/nebo FGR

STB disorders

syncytiotrophoblast stress disorders

Redman, 2018

Dysbalance angiogenních faktorů

- vyšší riziko trombóz a lokálních ischémii (*mikrocirkulační změny*)

Proangiogenní:

- **VEGF**: vaskulární endoteliální růstový faktor
- **PIGF**: placentární růstový faktor *(Reynolds 2001, Tsiakkas 2015)*

Antiangiogenní:

- **sFlt-1**: fms-like tirozin kináza-1
- **sEng**: endoglin *(Ferrara 2001, Levine 2006, Staff 2013)*

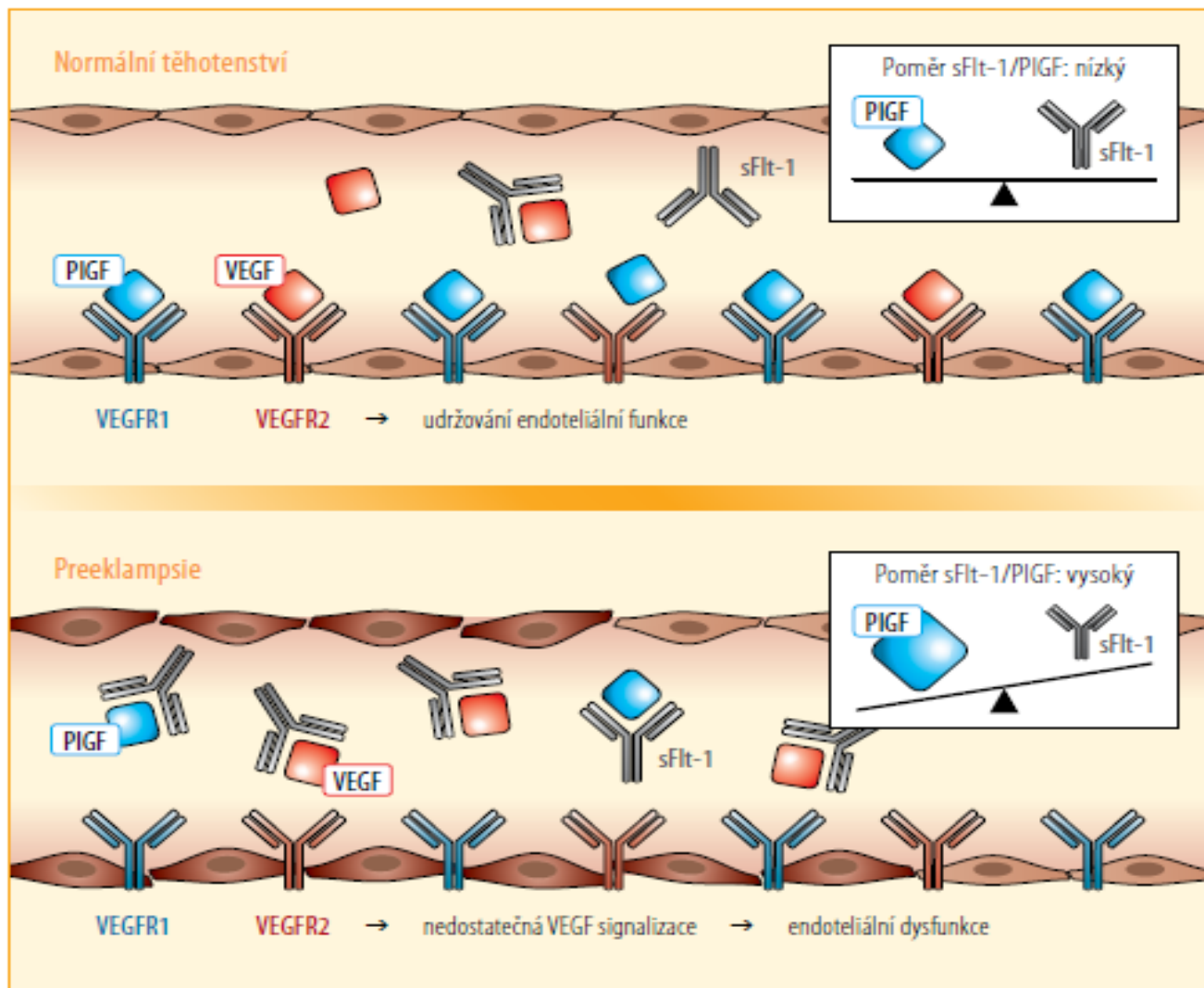
Adhezivní molekuly:

- ICAM-1: intracelulární adhezivní molekula 1
- VCAM-1: vaskulární adhezivní molekula 1

Prozánětlivé chemokiny: fraktalkin (CX3CL1)

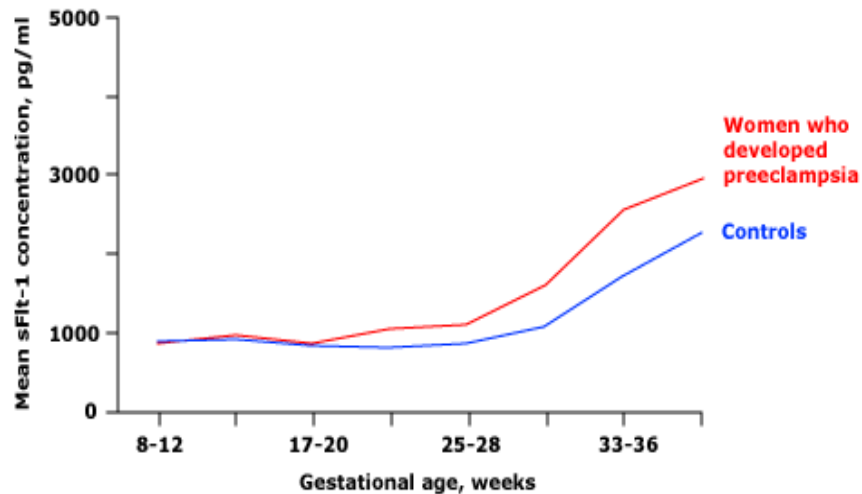
Regulační cytokiny: např. **GDF-15** (Growth Differentiation Factor 15)

Vazba sFlt-1 a PlGF (VEGF)

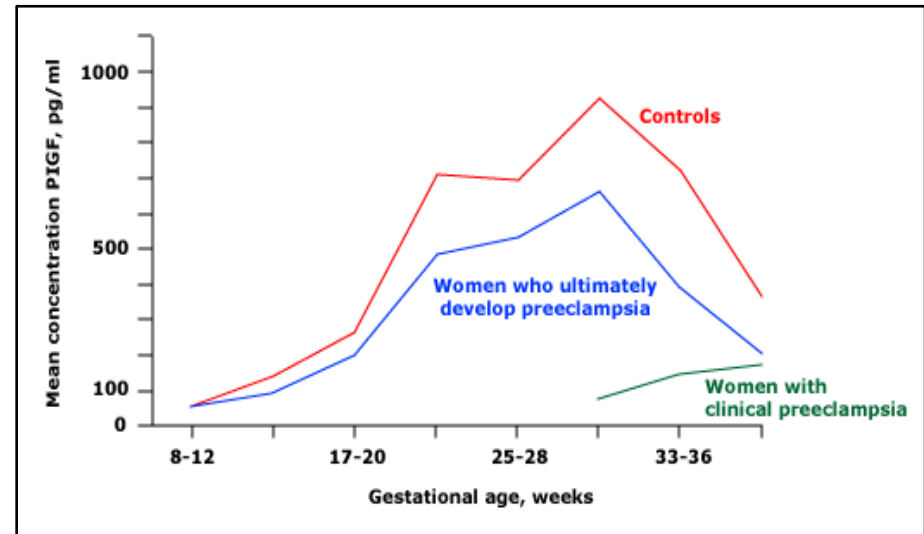


sFlt-1/PlGF v průběhu těhotenství

stoupá u všech těhotných
nárůst od 21.-24. týdne u žen s preeklampií
x od 33.-36. týdne u zdravých těhotných
rozdíl hodnot PlGF patrný už v I. resp. časném II. trimestru
rozdíl hodnot sFlt-1 patrný až po 22. týdnu gestace



sFlt-1



PlGF

Studie Prognosis

(Verlohren, Am J Ob Gyn 2012)

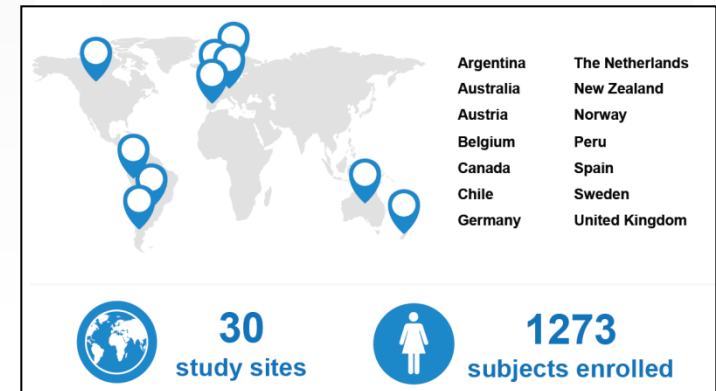
✓ Inclusion criteria

- **Suspicion of preeclampsia**
 - new onset of elevated blood pressure
 - aggravation of pre-existing hypertension
 - new onset of protein in urine
 - aggravation of pre-existing proteinuria
 - preeclampsia-related symptoms
 - epigastric pain, excessive edema, severe swelling, headache, visual disturbances, sudden weight gain
 - preeclampsia-related findings (e.g. abnormal uterine Doppler sonography)

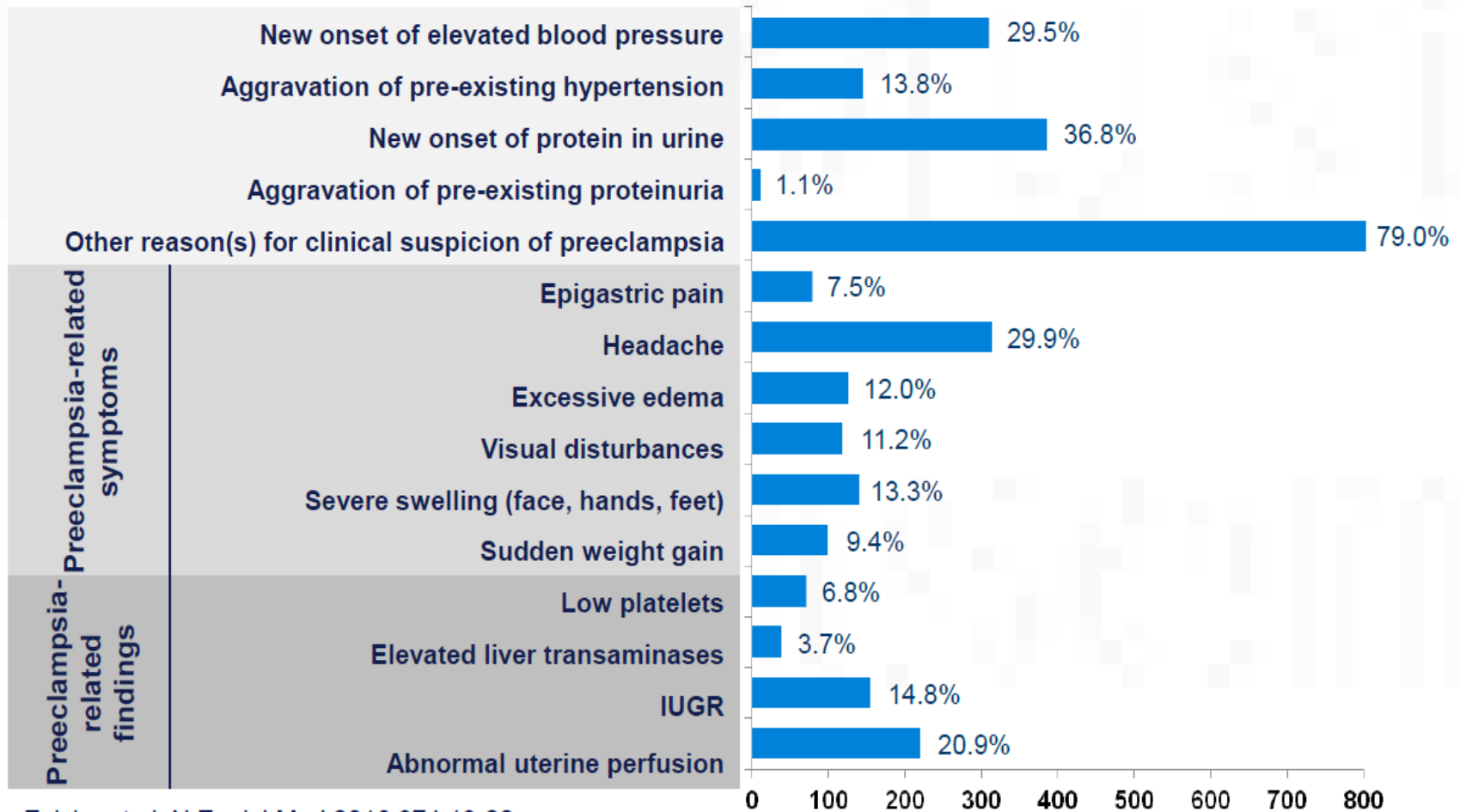
20.-34. týden gravidity

✗ Exclusion criteria

- **Manifest preeclampsia**
- **Eclampsia**
- **HELLP syndrome**



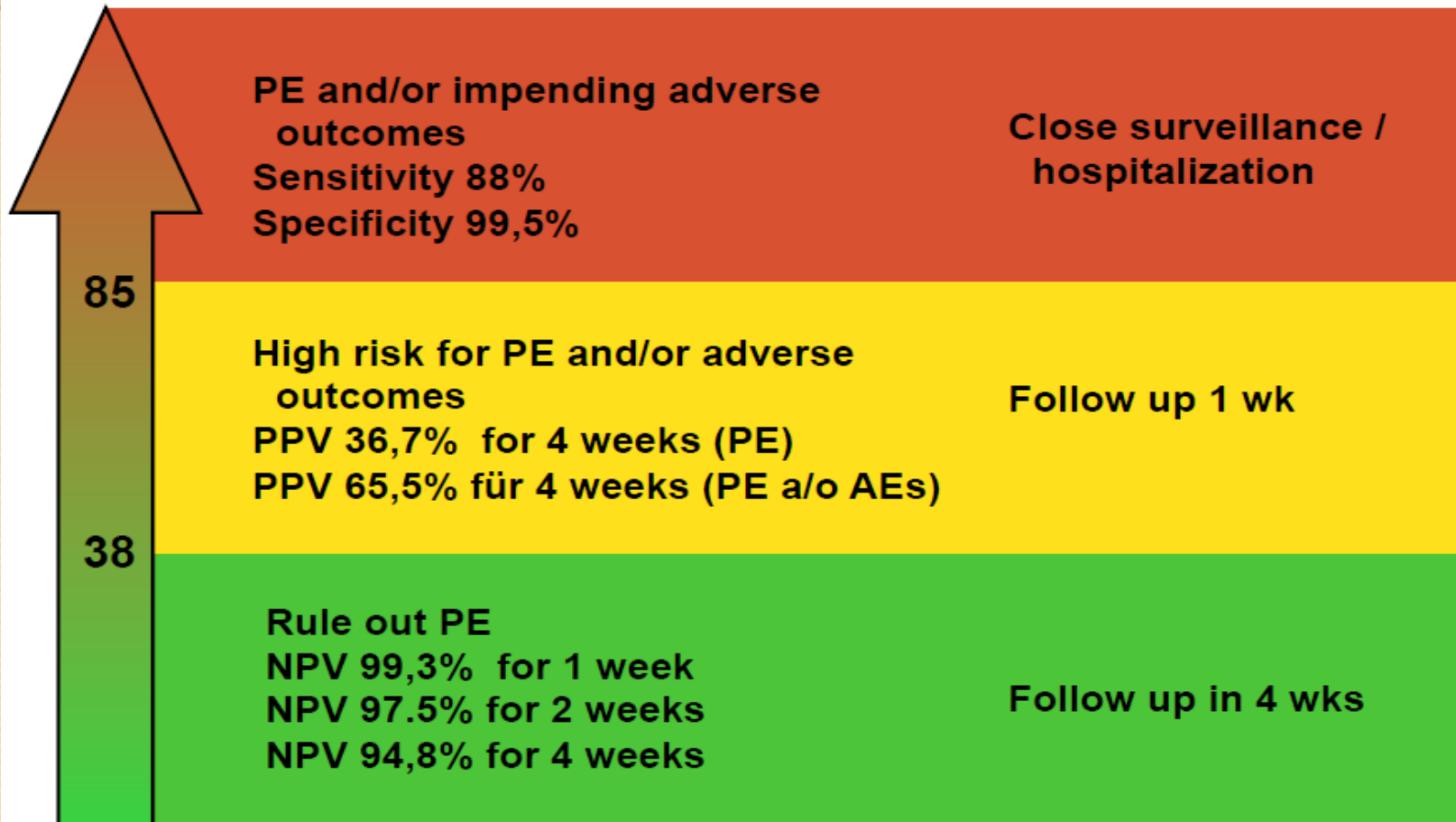
Podezření na rozvoj preeklampsie



Klinická implementace

Interpretation

Consequence



sFit-1 / PIGF

gestační týden	„NPV“	„dg.“	„ukončení“
20+0 - 33+6	38	85	655
34+0 - 36+6	38	110	201

Využití poměru koncentrací solubilního receptoru tyrozinkinázového typu 1 a placentárního růstového faktoru pro krátkodobou predikci a diagnostiku preeklampsie

Application of the concentrations ratio of soluble receptor tyrosine kinase type 1, and placental growth factor for short-term prediction and diagnosis of preeclampsia

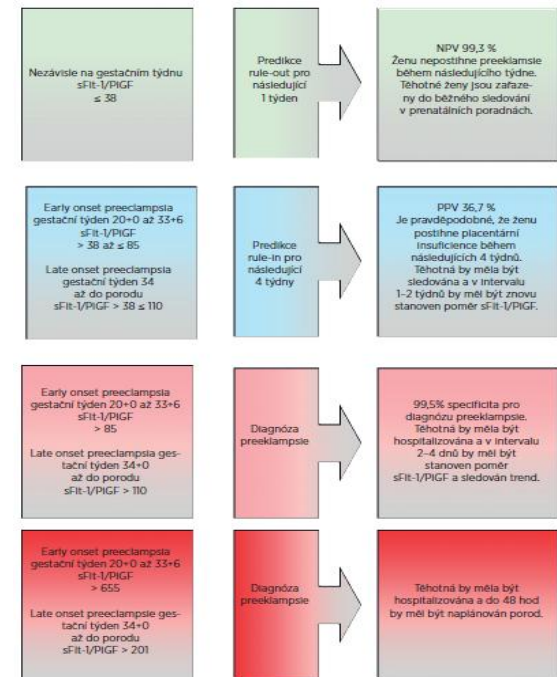
Bubeníková Š.¹, Cíchová A.¹, Roubalová L.², Durdová V.³, Vlk R.⁴

¹Ústav porodní asistence, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého, Olomouc, přednosta prof. MUDr. M. Procházka, Ph.D.

²Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice, Olomouc, vedoucí oddělení prof. RNDr. T. Adam, Ph.D.

³Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

⁴Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, přednosta MUDr. R. Chmel, Ph.D.



Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile

Hypertens Pregnancy, 2013

Sarosh Rana,¹ William T. Schnettler,¹ Camille Powe,²
Julia Wenger,³ Saira Salahuddin,¹ Ana Sofia Cerdeira,^{4,5}
Stefan Verlohren,⁶ Frank H. Perschel,⁷ Zoltan Arany,⁴
Kee-Hak Lim,⁸ Ravi Thadhani,³ and S. Ananth Karumanchi^{1,4,9}

Outcome	Non-angiogenic PE (S/P ratio <85)	Angiogenic PE (S/P ratio ≥85)	p Value
N	46	51	
Elevated LFTs and low plts	0.0 (0)	12 (23.5)	0.0004*
Abruption	0.0 (0)	5 (9.8)	0.03*
Pulmonary edema	0.0 (0)	2 (3.9)	0.17
Eclampsia	0.0 (0)	1 (2.0)	0.34
SGA	0.0 (0)	9 (17.7)	0.003*
Fetal/neonatal death	0.0 (0)	3 (5.9)	0.09
Composite adverse outcome	0.0 (0)	27 (52.9)	<0.0001*

Studie sFlt-1/PIGF...

- **INSPIRE Study**

(*Cerdeira AS, Hypertension 2019, 74:983*)

sFlt-1/PIGF ratio ≥ 85 predikuje rozvoj PET do doby 4 týdnů s PPV 71,7%

- **ROBUST Study**

(*Soundararajan R., Preg Hypertension 2021, 23:97*)

sFlt-1/PIGF ratio ≥ 85 predikuje rozvoj těžké formy PET (90,9% vs. 8,0%), ve srovnání s nižší hodnotou poměru

- řada studií popisuje v monitorování PET (ev. A FGR) význam dynamiky změn poměru sFlt-1/PIGF
- predikce FGR
- predikce předčasného porodu

Second- and third-trimester serum levels of growth-differentiation factor-15 in prediction of pre-eclampsia

D. WERTASCHNIGG^{1,2} , D. L. ROLNIK¹ , G. NIE^{3,4}, S. S. Y. TEOH³, A. SYNGELAKI⁵, F. DA SILVA COSTA^{1,6} and K. H. NICOLAIDES⁵










¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria; ³Centre for Reproductive Health, Hudson Institute of Medical Research, Melbourne, Victoria, Australia; ⁴School of Health and Biomedical Sciences, RMIT University, Melbourne, Australia; ⁵Fetal Medicine Research Institute, King's College Hospital, London, UK; ⁶Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

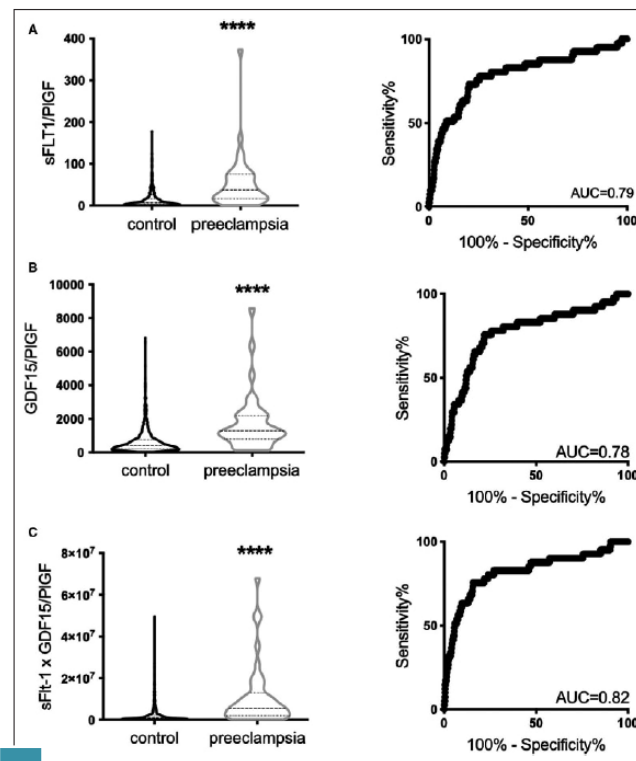
Conclusion Serum GDF-15 levels at 19–24 or 35–37 weeks of gestation are not predictive of preterm or term PE. At 30–34 weeks, GDF-15 levels are higher in women who subsequently develop preterm PE; however, this difference is small and GDF-15 is unlikely to be useful in clinical practice when used in isolation. Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Circulating Growth Differentiation Factor 15 Is Increased Preceding Preeclampsia Diagnosis: Implications as a Disease Biomarker

Tess Cruickshank , BBiomedSci (Hons); Teresa M. MacDonald , MBBS, PhD; Susan P. Walker, MBBS, MEd; Emerson Keenan , BEng (Hons); Kirsten Dane, MD; Anna Middleton , MPH; Valerie Kyritsis, BNurs; Jenny Myers , BMedSci (Hons), BM BS, PhD; Catherine Cluver , MBChB, PhD; Roxanne Hastie , PhD; Lina Bergman , MD, PhD; Damanpreet Garcha, BBiomedSci (Hons); Ping Cannon, BSci; Elizabeth Murray, BSci (Hons); Tuong-Vi Nguyen, BBiomedSci (Hons); Richard Hiscock, MBiostat; Natasha Pritchard, MBBS; Natalie J. Hannan, PhD; Stephen Tong, MBBS, PhD* Tu'uhevaha J. Kaitu'u-Lino , PhD



marker	senzitivita
GDF-15	46.3 %
sFlt-1 / PIGF	61,1 %
GDF-15 / PIGF	65,9 %
GDF-15 x sFlt-1 / PIGF	68,3 %

Preg Hyperten 2022, 30:103-109

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 30 (2022) 103–109



Contents lists available at ScienceDirect
Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/preghy



Circulating cardiovascular biomarkers during and after preeclampsia: Crosstalk with placental function?

Daniel P. Jacobsen^{a,*}, Ragnhild Røysland^{b,c}, Heidi Strand^b, Kjartan Moe^{a,c,d}, Meryam Sugulle^{a,c}, Torbjørn Omland^{c,e}, Anne Cathrine Staff^{a,c}

^a Division of Obstetrics and Gynaecology, Oslo University Hospital, Norway

^b Multidisciplinary Laboratory Medicine and Medical Biochemistry, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway

^c Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway

^d Department of Obstetrics and Gynaecology, Berum Hospital, Vestre Viken HF, Norway

^e Division of Medicine, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway

	control	EOPET	LOPET	GH
sFlt-1	3676	14512	9753	7326
PIGF	171	35	78	96
sFlt/PIGF	22	424	135	84
cTnT	3	6	6	4
NT-proBNP	29	360	155	36
GDF-15	88300	57000	111600	99000

Table 1

Pregnancy cohort: clinical pregnancy characteristics and biomarker levels of the 417 recruited women, by index pregnancy outcome groups.

	Control, n = 269	EO-PE, n = 55	LO-PE, n = 63	GH, n = 30
Age at blood sampling (years)	33.8 (30.7 – 36.4)	31.8 (29.9 – 34.4)**	33.4 (29.4 – 35.5)	33.8 (31.1 – 38.2)
BMI before pregnancy (kg/m ²)	22.4 (20.6 – 25.3)	23.7 (21.4 – 26.6)*	22.9 (21.2 – 29.0)	24.6 (22.4 – 28.7)**
BMI at sampling (kg/m ²)	27.7 (25.3 – 31.2)	29.1 (26.1 – 31.9)	29.8 (27.1 – 34.0)***	29.9 (27.5 – 34.0)**
Gestational age at sampling (weeks)	39.0 (38.7 – 39.3)	30.3 (27.6 – 32.7)***	36.9 (34.9 – 37.9)***	38.5 (36.9 – 39.5)*
Gestational age at delivery (weeks)	39.0 (38.7 – 39.3)	30.3 (27.6 – 32.7)***	37.1 (35.3 – 38.1)***	38.5 (37.0 – 39.5)*
Neonatal weight (grams)	3474 (3195 – 3731)	1210 (826 – 1530)***	2610 (2345 – 3248)***	3228 (2831 – 3593)*
Neonatal weight (percentile)	62.4 (34.2 – 82.2)	0.1 (0.0 – 2.3)***	19.6 (4.0 – 53.2)***	44.8 (13.4 – 73.5)*
Newborn sex (girl/boy)	122/147	31/24	31/32	9/21
Primiparous	107 (40 %)	36 (66 %)**	38 (60 %)**	18 (60 %)*
Systolic BP < week 20 (mmHg)	110 (102 – 117)	115 (109 – 126)***	115 (106 – 120)**	122 (120 – 128)***
Diastolic BP < week 20 (mmHg)	68 (62 – 73)	72 (65 – 79)***	73 (66 – 79)***	78 (85 – 82)***
Systolic BP at sampling (mmHg)	120 (114 – 131)	155 (147 – 167)***	154 (146 – 161)***	143 (136 – 154)***
Diastolic BP at sampling (mmHg)	75 (69 – 82)	95 (90 – 105)***	95 (90 – 102)***	91 (85 – 98)***
GDM (%)	0 (0 %)	2 (4 %)*	4 (6 %)**	2 (7 %)*
sFlt-1 (pg/mL)	3676 (2747 – 5168)	14,512 (10623 – 21105)***	9753 (8084 – 14962)***	7326 (5371 – 9336)***
PIGF (pg/mL)	171 (110 – 297)	35 (22 – 46)***	78 (60 – 110)***	96 (93 – 175)***
sFlt-1/PIGF	22 (10 – 42)	424 (242 – 743)***	135 (95 – 216)***	84 (46 – 123)***
cTnT (ng/L)	3 (3 – 4)	6 (5 – 10)***	6 (5 – 8)***	4 (3 – 6)***
NT-proBNP (ng/L)	29 (19 – 42)	300 (137 – 860)***	155 (73 – 292)***	36 (23 – 62)*
GDF-15 (ng/L)	88,344 (66960 – 117685)	58,976 (41003 – 96737)***	111,835 (74936 – 157403)**	99,051 (70743 – 124303)




J Am Heart Assoc 2022, 12: e029298

Journal of the American Heart Association

 Check for updates

ORIGINAL RESEARCH

Risk of Cardiovascular Disease in Women With a History of Hyperemesis Gravidarum, With and Without Preeclampsia

Bianca Cécile, MDc; Brian J. Potter , MDCM, SM; Antoine Lewin, PhD; Jessica Healy-Profitós , MPH; Émilie Brousseau, MSc; Nathalie Auger , MD, MSc

BACKGROUND: Hyperemesis gravidarum is associated with preeclampsia, but it is unclear whether hyperemesis gravidarum is a risk factor for cardiovascular disease. We assessed the long-term risk of cardiovascular disease in women who experienced hyperemesis gravidarum with or without preeclampsia.

n 1.413.166 žen
follow-up: 32 roků

dg.	riziko hospitalizace na KV onemocnění	
hyperemesis	HR 1,46 (95% CI, 1,38 – 1,54)	
preeclampsia (PET)	HR 2,58 (95% CI, 2,51 – 2,64)	
hyperemesis + PET	HR 3,54 (95% CI, 3,03 – 4,14)	
	valve disease	HR 3,38
	heart failure	HR 3,43
	cardiomyopathy	HR 4,17



Contents lists available at ScienceDirect

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/preghy



Review article

Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia

Stefan Verlohren^a, Shaun P. Brennecke^b, Alberto Galindo^c, S. Ananth Karumanchi^d, Ljiljana B. Mirkovic^e, Dietmar Schlenbach^f, Holger Stepan^g, Manu Vatish^h, Harald Zeislerⁱ, Sarosh Rana^{j,*}



S. Verlohren et al.

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 27 (2022) 42–50

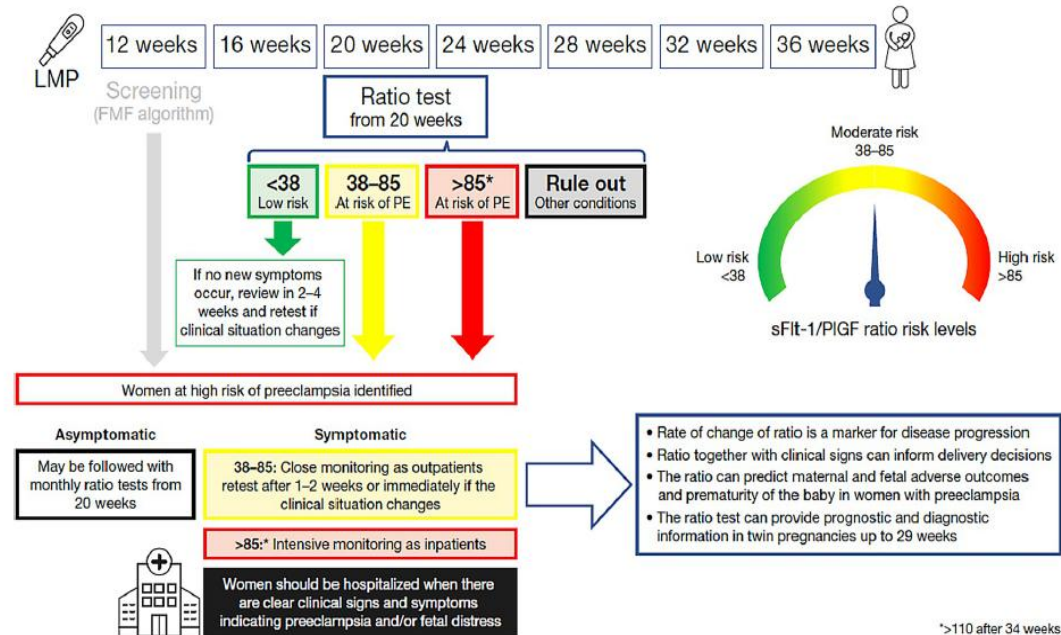


Fig. 1. Proposed use of plasma/serum sFlt1/PlGF ratio during pregnancy for identifying risk of developing preeclampsia. LMP, last menstrual period; PE, preeclampsia.

Take home message

- Znalost angiogenně aktivních látek a možnost vyšetřování jejich hladin zásadní měrou posouvá možnosti diagnostiky PET.
- **Zvýšený poměr sFlt-1/PIGF ve druhé polovině těhotenství ukazuje na endoteliální dysfunkci. Ta definuje preeklampsii.**
- Významnější je negativní prediktivní hodnota vyšetření.
- Vhodnou „vstupní“ diagnózou k vyšetření poměru je gestační hypertenze a/nebo podezření na rozvoj PET.
- Vyšetřování dalších angiogenní aktivních látek, jejich vztah k poměru sFlt-1/PIGF a dynamickým změnám přináší mnoho dalších otázek a možná i další přínosy pro klinickou praxi, např.
 - riziko peripartálního krvácení při PET
 - riziko dlouhodobého kardiovaskulárního efektu
- **Těhotenství s PET zásadní měrou ovlivňuje dlouhodobé KV riziko populace, zejména tím, že demaskuje endoteliální dysfunkci.**

Děkuji za pozornost 😊

