

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Anežka Cíhová

**Uplatnění měření krevního tlaku, poměru koncentrací
solubilního receptoru tyrozinkinázového typu-1 (sFlt-1)
a placentárního růstového faktoru (PIGF) v diagnostice
preeklampsie**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Olomouc 2016

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 29. dubna 2016

.....

Podpis

Děkuji prof. MUDr. Martinu Procházkovi, Ph.D., za odborné vedení a cenné rady při zpracovávání této bakalářské práce. Také děkuji své rodině za velkou trpělivost a podporu po celou dobu studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: bakalářská

Téma práce: Preeklampsie

Název práce: Uplatnění měření krevního tlaku, poměru koncentrací solubilního receptoru tyrozinkinázového typu-1 (sFlt-1) a placentárního růstového faktoru (PlGF) v diagnostice preeklampsie

Název práce v AJ: Application of blood pressure measurement, the ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) to placental growth factor (PlGF) in diagnostics of preeclampsia

Datum zadání: 2016-01-29

Datum odevzdání: 2016-04-29

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: Cíchová Anežka

Vedoucí práce: prof. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce se zabývá preeklampsí a její možnou predikcí. Přináší informace o etiologii a patogenezi preeklampsie. Předkládá publikované poznatky o angiogenních faktorech ovlivňujících patofyziologii preeklampsie. Popisuje význam měření poměru koncentrací solubilního receptoru tyrozinkinázového typu-1 (sFlt-1) a placentárního růstového faktoru (PlGF). Závěr práce je věnován krevnímu tlaku a jeho správné metodice měření.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis deals with preeclampsia and its prediction. This thesis also submits information about etiology and pathogenesis of preeclampsia. It presents published findings of angiogenic factors pathophysiology of preeclampsia. It describes the importance of measuring ratio of soluble fms-like

tyrosine kinase 1 (sFlt-1) to placental growth factor (PlGF). The final part is dedicated to blood pressure and its correct measurement methodology.

Klíčová slova v ČJ: Preeklampsie, predikce, angiogenní faktory, solubilní receptor tyrozinkinázového typu sFlt-1, placentární růstový faktor, PlGF, poměr sFlt-1/PlGF, krevní tlak, metodika

Klíčová slova v AJ: Preeclampsia, prediction, angiogenic factors, soluble fms-like tyrosine kinase, sFlt-1, placental growth factor, PlGF, the sFlt-1/PlGF ratio, blood pressure, methodology

Rozsah: 43 stran/0 příloh

Obsah

Úvod.....	6
1 Popis rešeršní strategie.....	8
2 Přehled publikovaných poznatků v predikci preeklampsie	9
2. 1 Etiologie preeklampsie	11
2. 2 Patogeneze preeklampsie.....	13
2. 2. 1 Role placenty v preeklampsii	13
2. 2. 2 Fyziologická placentace	13
2. 2. 3 Abnormální placentace	14
2. 2. 4. Normální funkce mateřského endotelu	15
2. 2. 5 Dysfunkce mateřského endotelu.....	16
2. 3 Cirkulující angiogenní faktory	18
2. 3. 1 Placentární dysfunkce.....	18
2. 3. 2 Angiogenní faktory ovlivňující placentární dysfunkci.....	19
2. 4 Sérové hladiny PIGF a sFlt-1	22
2. 4. 1 Poměr sFlt-1/ PIGF	23
2. 4. 2 Algoritmus pro použití poměru sFlt-1/PIGF	25
2. 4. 3 Studie PROGNOSIS	27
2. 5 Měření krevního tlaku.....	31
2. 5. 1 Metodika měření TK.....	32
2. 5. 2 Korotkovy fenomény	34
2. 5. 3 Screening preeklampsie	34
2. 6 Shrnutí teoretických východisek a jejich význam pro praxi	35
Závěr	36
Referenční seznam	38
Seznam použitých zkratk	43

Úvod

Preeklampsie je závažné multisystémové onemocnění s dosud zcela neobjasněnou etiologií. Výskyt tohoto onemocnění se udává ve 2–5 % těhotenstvích (Zeisler et al., 2016, s. 14). Preeklampsie patří mezi jednu z hlavních příčin celosvětové mateřské a perinatální morbidity a mortality. Projevuje se jako nově vzniklá hypertenze a proteinurie po 20. týdnu těhotenství u dříve normotenzních žen (Verlohren, 2012, s. 58.e1). Jedinou účinnou léčbou je porod dítěte. Současný zlatý standard diagnostiky preeklampsie zahrnuje mimo jiné měření krevního tlaku a sledování proteinurie. To má však velmi nízkou senzitivitu a specifitu pro předvídání průběhu nemoci. Zjistilo se, že se u preeklampsie zvyšují sérové hladiny placentárního růstového faktoru (PIGF). Antagonistou PIGF je sFlt-1 (solubilní receptor tyrosinkinázového typu-1), který způsobuje zúžení cév a následné poškození endotelu, což může vést k růstové retardaci a preeklampsii (Zeisler et al., 2016, s. 14). Příčinou klinických projevů (např. hypertenze, proteinurie) je generalizovaná dysfunkce endotelu (Vlk, 2015, s. 114). Vysoká hladina sFlt-1 v poměru se sérovou hladinou PIGF, je spojena se zvýšeným rizikem preeklampsie. Poměr sFlt-1/PIGF tak může být lepším prediktivním markerem, než jakékoli jiné biomarkery (Zeisler et al., 2016, s. 14). V souvislosti s tímto je možno si položit otázku: „Jaké jsou nejnovější poznatky o prediktivních schopnostech poměru sFlt-1/PIGF?“

Přehledová bakalářská práce se zabývá poznatky týkající se predikce preeklampsie, vlastnostmi pro-angiogenních faktorů (zejména PIGF) a anti-angiogenního faktoru sFlt-1, jejich využití v časně diagnostice a predikci. Zabývá se také správnou metodikou a úlohou měření krevního tlaku v predikci preeklampsie.

Stanovené dílčí cíle jsou:

Cíl 1: Předložit poznatky o etiologii a patogenezi preeklampsie

Cíl 2: Předložit poznatky o angiogenních faktorech, ovlivňujících patogenezi preeklampsie

Cíl 3: Předložit poznatky o poměru sFlt-1/PIGF a jejich prediktivní úloze ve screeningu preeklampsie

Cíl 4: Předložit poznatky o správné metodice měření krevního tlaku a jeho úloze ve screeningu preeklampsie

Vstupní studijní literatura

HÁJEK, Zdeněk. *Rizikové a patologické těhotenství*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8.

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.

ŠIMETKA, Ondřej, Radovan VLK a Martin PROCHÁZKA. *HELLP syndrom*. Praha: Maxdorf, c2013, 147 s. Porodnictví krok za krokem. ISBN 978-80-7345-361-9.

VLK, Radovan. *Preeklampsie*. Praha: Maxdorf, 2015, 349 stran. Jessenius. ISBN 978-80-7345-460-9.

1 Popis rešeršní strategie

ALGORITMUS REŠERŠNÍ ČINNOSTI



VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

Klíčová slova v ČJ: Preeklampsie, predikce, angiogenní faktory, solubilní receptor tyrozinkinázového typu, sFlt-1, placentární růstový faktor, PIGF, poměr sFlt-1/PIGF, krevní tlak, metodika

Klíčová slova v AJ: Preeclampsia, prediction, angiogenic factors, soluble fms-like tyrosine kinase, sFlt-1, placental growth factor, PIGF, the sFlt-1/PIGF ratio, blood pressure, methodology

Jazyk: ČJ, AJ

Období 2001 - 2016

Další kritéria: recenzovaná periodika



VYUŽITÉ DATABÁZE:

MEDVIK – 95 článků, EBSCO - 41 článků, MEDLINE – 63 článků, GOOGLE scholar – 62 článků



Nalezeno 261 článků



Vyřazeno 232 článků

duplicitní články

kvalifikační práce

články, netýkající se cílů

články, které nesplnily kritéria



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 25 dohledaných článků, 3 odborné knihy a 1 prezentace

2 Přehled publikovaných poznatků v predikci preeklampsie

Preeklampsie je celkem složitý patologický stav, který bývá zjednodušeně definován jako „těhotenstvím podmíněná hypertenze s proteinurií a případně edémy po 20. týdnu gravidity“ (Hájek et al., 2004, s. 95).

Jednoznačná definice preeklampsie je těžká, protože její patogeneze není zcela známa. Definice preeklampsie i jiných hypertenzních poruch v těhotenství jsou založeny na hodnotách krevního tlaku a proteinurie před a během druhé poloviny těhotenství. Americká akademie gynekologů a porodníků, podobně jako Mezinárodní společnost pro hypertenzi v těhotenství, uvádí současnou definici preeklampsie, jako nově vzniklou hypertenzi (krevní tlak nad 140/90) a proteinurii (nad 0,3 g/den) po 20. týdnu těhotenství. Australská společnost pro hypertenzi v těhotenství a Společnost porodníků a gynekologů Kanady přijala širší přístup, aby zahrnovala multisystémovou variabilitu preeklampsie. Jedná se tedy nejen o hypertenzi s proteinurií, ale také o mateřské či fetální prvky (Staff et al., 2013).

Tento novější popis preeklampsie uvádí například Laura A. Magee (2014). Preeklampsie je tedy charakterizována jako gestační hypertenze vyskytující se nejdříve po 20. týdnu těhotenství a jedna nebo více z následujících možností:

- nově vzniklá signifikantní proteinurie (nad 0,3 g/den), nebo
- jeden nebo více klinických příznaků, nebo
- jedna nebo více závažných komplikací.

Tabulka č. 1 Klinické příznaky, které zvyšují riziko závažných komplikací

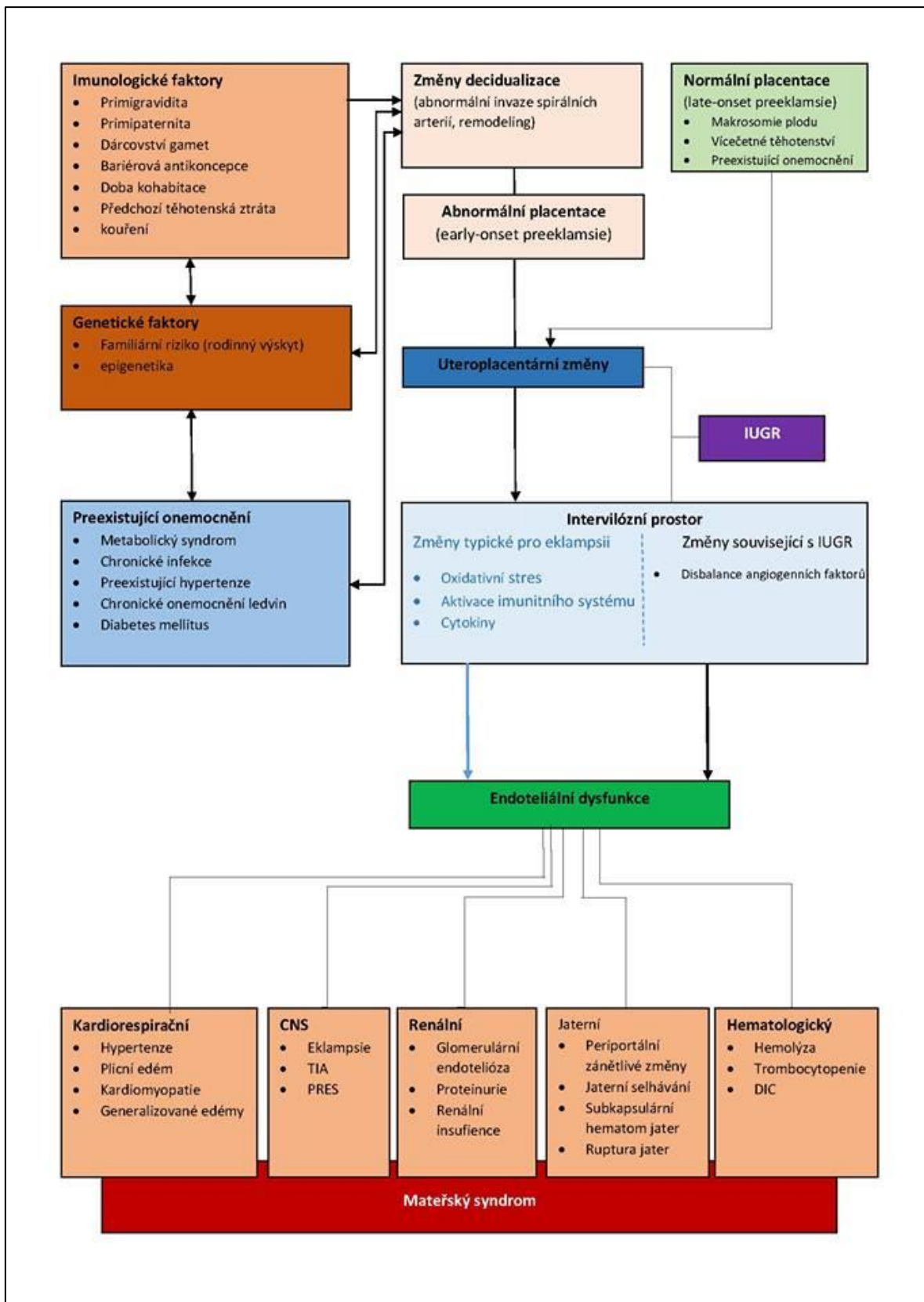
Ovlivňovaný orgánový systém	Klinické příznaky	Závažné komplikace
CNS	bolest hlavy, vizuální symptomy	eklampsie, mrtvice, tranzitorní ischemická ataka (TIA), mozková ischemie (RIND), kortikální slepota, odchlípení sítnice, reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)
Kardiorespirační systém	bolest na hrudi, dyspnoe, saturace < 97 %	těžká hypertenze, saturace < 90 %, plicní edém, ischemie myokardu, infarkt
Krevní oběh	↑leukocyty, ↑INR, nebo aPTT, ↓trombocyty	
Ledviny	↑kreatinin, kyselina močová	akutní ledvinné onemocnění
Játra	nauzea, vomitus, epigastrická bolest, elevace AST, ALT, LDH, bilirubinu, ↓plazmatické bílkoviny	dysfunkce jater, hematom, ruptura jater
Feto – placentární jednotka	IUGR, bradykardie, tachykardie, oligohydramnion, vymizení koncové diastolické rychlosti, či reverzní tok a. umbilicalis	abrupce placenty, stillbirth (smrt dítěte)

(zdroj: Magee, 2014)

2. 1 Etiologie preeklampsie

Etiologie preeklampsie není zcela objasněna, máme však několik hypotéz tohoto onemocnění. Hypotéza zabývající se uteroplacentární ischemií předkládá důvod vývoje preeklampsie ve snížené perfuzi placenty a dělohy (díky nedostatečné invazi trofoblastu do uterinních arterií, kvůli které zůstane jejich průsvit úzký) a následným poškozením plodu způsobeným ischemickou placentou, či toxickými látkami, které mohou ohrožovat i matku. K dalším teoriím patří např. genetický vliv. Preeklampsie se obvykle vyskytuje průměrně u 5 % žen, u dcer už je to 22 %, u sester až 39 %. Ženy s preeklampií mají vyšší toxicitu séra pro buňky endotelu. O tento fakt se opírá další hypotéza. Vyšší koncentraci VLDL (lipoproteinů s nízkou denzitou) a triglyceridů vysvětluje možnými zvýšenými energetickými nároky. Teze o poruše imunologické tolerance staví na nedostatečné toleranci fetoplacentární jednotky, která zpomaluje invazi trofoblastu. V placentě jsou přítomny protilátky, které poškozují endotel. Oxidativní stres, jeden z dalších možných faktorů podílejících se na vzniku preeklampsie, způsobuje mimo jiné i oxidační degradaci lipidů, která vede k poškození buněk (Hájek et al., 2004, s. 95–96). I jiné studie (Chamy et al., 2006) odkazují na jasnou souvislost mezi endoteliální dysfunkcí a úrovní oxidačního stresu.

Modernější model etiologie se opírá o dvoustupňovou teorii, která se skládá z endoteliální dysfunkce a abnormální placentace. Závažnost onemocnění obvykle koreluje se stupněm a množstvím orgánových dysfunkcí (Vlk et al., 2015, s. 52–57).



Obrázek č. 1: Etiologie dle Magee
(zdroj: Vlček, 2015, s. 53)

2. 2 Patogeneze preeklampsie

Cévní zánětlivé odpovědi jsou u normálních těhotných žen snižené, na rozdíl od žen s preeklampií. Je důležité si uvědomit, že zánět je multisystémová reakce a když se v oběhu projeví, aktivuje endoteliální buňky, stejně jako zánětlivé leukocyty a krevní destičky. Tím způsobuje změny u koagulačních proteinů a prozánětlivých cytokinů. Oxidační stres je příčinou i důsledkem zánětu. Systémový zánět vyvolává další metabolické úpravy, včetně zvýšení inzulínové resistance. Všechny tyto změny jsou charakteristické u preeklampsie (Staff et al., 2013).

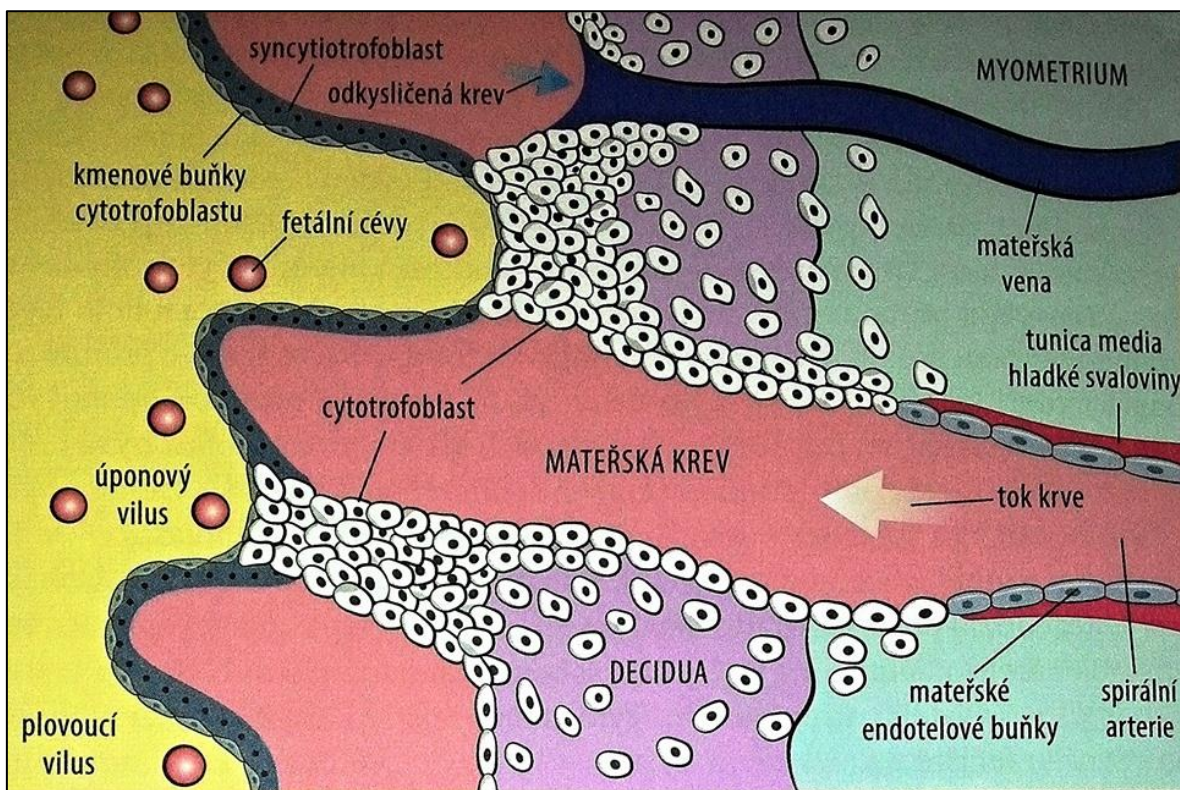
2. 2. 1 Role placenty v preeklampsii

Placenta hraje zásadní roli v patofyziologii preeklampsie. Pro vývoj preeklampsie není důležitá přítomnost plodu, nýbrž přítomnost placenty. Dokázáno to bylo např. na případu preeklampsie u mimoděložního těhotenství, kdy příznaky přetrvávaly i po odstranění plodu, dokud nebyla odstraněna i placenta. Případy poporodní eklampsie souvisely s pozůstatky fragmentů placenty, což se výrazně zlepšilo po kyretáži dělohy. Těžká preeklampsie je spojena s patologickými nálezy na placentě, se známkami placentární hypoperfuze a ischemie. Obvyklými nálezy jsou také infarkty, které vznikají kvůli uzávěru spirálních tepen (Wang et al., 2009, s. 197).

2. 2. 2 Fyziologická placentace

Když se placenta vyvíjí, probíhá invaze trofoblastu do decidui. Tam dochází ke zničení endotelu mateřských cév, a díky tomu se mateřská krev dostává do kontaktu s budoucím plodem. Buňky trofoblastu se později řadí do sloupců cytotrofoblastu, který je krytý syncytiotrofoblastem (Hájek et al., 2014, s. 36–37). Syncytiotrofoblast obsahuje látky, které rozpouští povrch endometria, čímž pomáhá dalšímu zanořování do deciduy (Vlk et al., 2015, s. 54). Postupem času, kolem 16. dne od oplodnění, se po vaskularizaci mezodermu, který do těchto sloupců vrůstá, vytváří primární choriové klky, v nichž se krev plodu okysličuje a získává z krve výživné látky. Choriové klky pokrývají celý povrch plodového vejce. Trofoblast stále mění endotel mateřských cév v decidue a kolem 16.–18. týdne gravidity proniká i do cév v myometriu. Přeměnou hladké svaloviny ztrácejí

spirální arterie svalové a elastické prvky, tím tedy i schopnost kontrahovat se (Hájek et al., 2014, s. 36–37). Z cév s malým průměrem se stávají široké arterie. Díky těmto změnám vzniká v cévním řečišti nízkotlaký systém se zvýšeným průtokem krve, který umožňuje dostatečnou uteroplacentární perfúzi (Vlk et al., 2015, s. 55).



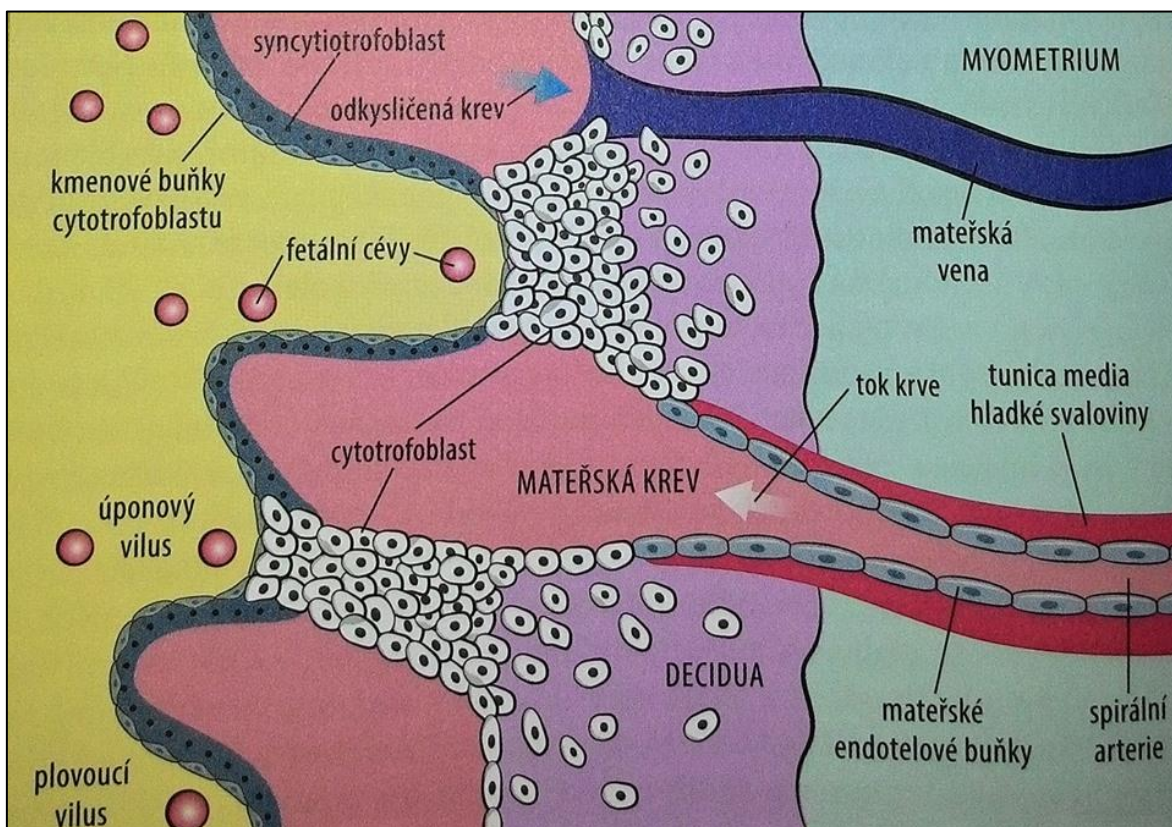
Obrázek č. 2: Fyziologická placentace

(zdroj: Vlk et al., 2015, s. 56)

2. 2. 3 Abnormální placentace

Základní původ placentární dysfunkce není zcela objasněn. Je ale obecně známo, že nemoci spjaté s dysfunkční placentou souvisí s poruchou trofoblastické invaze a poruchou přeměny spirálních arterií v první polovině těhotenství, což vede k nedostatečnému prokrvení placenty později v těhotenství. Invaze trofoblastu, která probíhá mezi 12.–14. a 20.–24. týdnem gravidity je určujícím faktorem správné implantace placenty. Hladká svalovina spirálních arterií je přeměněna a vznikají cévy s nízkým a vysokým odporem. Tyto jevy jsou nezbytné k dostatečnému prokrvení intervilózního prostoru, v němž probíhá výměna mezi matkou a plodem (Herraiz et al., 2015, s. 19011). V preeklampsii je však tato proměna neúplná. Cytotrofoblastická invaze arterií je omezena pouze na povrchu

deciduy, v myometriu zůstávají spirální arterie nedilatované a úzké. To proto, že cytotrofoblast nedokáže dostatečně napadnout myometrální spirální arterie (Maynard, Karumanchi, 2011, s. 3). Je-li tedy remodelace spirálních arterií porušena a hladká svalovina v nich zůstává, zůstává s ní také kontraktální schopnost cévy. To způsobuje nesprávnou regulaci tlaku a průtoku do intervilózního prostoru, což vede ke snížení uteroplacentární perfúze. Předpokládá se, že endoteliální dysfunkce zapříčiňuje nadměrné uvolňování toxinů do oběhu matky, které způsobují periferní vazokonstrikci ve snaze zvýšit krevní tlak, a tím i průtok okysličené krve skrz intervilózní prostor. V důsledku této snahy se ale vytváří systémové vaskulární onemocnění známé jako preeklampsie (Herraiz et al., 2015, s. 19011).



Obrázek č. 3: Abnormální placentace
(zdroj: Vlček et al., 2015, s. 56)

2. 2. 4. Normální funkce mateřského endotelu

Cévní stěnu tvoří buňky vazivové tkáně, svalové buňky a endotelové buňky, které vystylají celý cévní systém. Stěna cév se skládá ze tří vrstev. Vnitřní vrstvu – intimu, tvoří endotelové buňky v jedné vrstvě. Mediu – druhou vrstvu, tvoří hladké

svalové buňky a kolagenní vlákna. Tunika adventicia – vnější vrstva je tvořena převážně kolagenním vazivem a fibroblasty. Objem krve v kapilárách, který omývá povrch endotelu, je oproti velkým cévám 100–500x menší, což usnadňuje výměnu živin. Rozdíly endotelu, díky kterým dochází k různým regulačním mechanismům, jsou jak mezi arteriemi a žilami, tak mezi velkými a malými cévami, mezi nimiž je rozdíl ve smykové síle, kterou tok krve vytváří. Díky těmto rozličným typům cévního řečiště má endotel různé specifické vlastnosti (Vlk et al., 2015, s. 61).

Buňky endotelu jsou největším autokrinním, parakrinním, i endokrinním orgánem, mohou totiž vytvářet mnoho biologicky aktivních působků. Tvoří bariéru mezi krví a tkáněmi, jako sensorické buňky zprostředkovávají spojení mezi faktory kolujícími v oběhu a buňkami hladké svaloviny, nebo samy reagují svými produkty na celý organismus cestou cirkulující krve. Neporušený endotel působí trombogenticky i fibrinolyticky a zajišťuje rovnováhu krevního srážení vlivem faktorů, které vytváří. Také zprostředkovává pomocí přiměřené vazodilatace optimální průtok krve cévou. Produkuje faktory, mezi které patří oxid dusnatý, prostacyclin, trombomodulin a inhibitor cesty tkáňového odporu. Ty pomáhají zajišťovat dostatečnou perfuzi tkání (Vlk et al., 2015, s. 62).

2. 2. 5 Dysfunkce mateřského endotelu

I když se zdá, že preeklampsie vzniká v placentě, nejvíce poškozenou tkání je mateřský endotel. Klinické projevy preeklampsie jsou endoteliální dysfunkcí s vazokonstrikcí a ischemií koncových orgánů (Maynard, Karumanchi 2011, s. 4). U žen s preeklampsií je mnoho biochemických markerů díky endotelové aktivaci a dysfunkci v neobvyklých hodnotách (Wang et al., 2009, s. 151). Proto se předpokládá, že cirkulující faktory pocházející z placenty, jsou zodpovědné za projevy této choroby. Mezi tyto cirkulující faktory se řadí např. antigen von Willebrandova faktoru, tkáňový fibronektin, tkáňový faktor (tromboplastin), E-selektin, růstový faktor odvozený od destiček, či endotelin (Maynard, Karumanchi, 2011, s. 4, Wang et al., 2009, s. 151).

Odpovědí organismu na nedostatečné prokrvení placenty je vyplavení faktorů do cirkulace. Tato odpověď vede ke snižování reakce cév a poškozování endotelových buněk, které jsou cílovou tkání. I ve spirálních cévách placenty dochází k nekrózám, které po infiltraci pěnovými buňkami vedou k ateroskleróze

(Vlk et al., 2015, s. 70). „Generalizovaná dysfunkce endotelu je příčinou klinických projevů preeklampsie a HELLP syndromu“ (Vlk et al., 2015, s. 70).

Co se týče hemodynamických změn, během normálního těhotenství je zvýšení srdečního výdeje doprovázené s poklesem periferního odporu cév a snížením krevního tlaku fyziologické. Na rozdíl od preeklampsie, která se vyznačuje rozsáhlou vazokonstrikcí, zvýšenou vaskulární rezistencí a snížením srdečního výdeje. Ale i u některých žen s preeklampií může být srdeční výdej vyšší, a to ještě před nástupem příznaků. Je to výrazné u žen s vyšším BMI. Mimo jiné jde také o přehnanou citlivost na vazopresory, jako je angiotenzin II či noradrenalin. Ženy, u kterých později dojde k rozvoji preeklampsie, mají zhoršenou vazodilataci a mírné zvýšení krevního tlaku a pulzu, ještě před nástupem zjevné hypertenze a proteinurie (Wang et al., 2009, s. 151).

Charakteristické patologické změny, které dokazují dysfunkci mateřského endotelu, lze zřetelně identifikovat i v ledvinách. Už od roku 1959 je popsána glomerulární endotelióza, která se vyskytuje nejen u žen s preeklampií, ale i u žen s gestační hypertenzí. Je charakterizována ultrastrukturovanými změnami v ledvinných glomerulech, generalizovanými otoky, vakuolizací endoteliálních buněk, ztrátou kapilárního prostoru a také ukládáním fibrinu v cévní stěně (Wang et al., 2009, s. 151).

2. 3 Cirkulující angiogenní faktory

Zkoumání základního patofyziologického mechanismu preeklampsie se zaměřuje na angiogenní faktory. Role angiogenních faktorů vychází za předpokladu, že se preeklampsie projevuje jako výsledek dysbalance cirkulujících pro-angiogenních a anti-angiogenních faktorů v mateřském krevním oběhu (Vlk, 2015, s. 125). Angiogenní faktory nám mohou tedy pomoci stanovit potenciální riziko tohoto onemocnění u těhotných žen, což může pomoci lékařům zaměřit se na vhodné pacientky. Cirkulující angiogenní faktory jsou také užitečné v rozlišování preeklampsie od jiných nemocí, jako např. chronická nebo gestační hypertenze, akutní či chronická glomerulonefritida, lupus, gestační trombocytopenie (Rana et al., 2014, s. 198).

2. 3. 1 Placentární dysfunkce

Poruchy placentární funkce se významně podílejí na vzniku porodnických komplikací zahrnující preeklampsii, nitroděložní růstovou retardaci (IUGR), či abrupci placenty. Tyto komplikace zůstávají hlavními celosvětovými příčinami morbidity a mortality matky a plodu. V posledních letech se ukazuje, že stav placentární insuficience vyvolává nerovnováha v uvolňování placentárních angiogenních faktorů (tj. faktorů ovlivňujících angiogenezi – proces tvorby nových cév), do krevního oběhu matky. Tato nerovnováha je charakterizována zvýšenou koncentrací anti-angiogenních faktorů, jako je například solubilní fms-like tyrosinkináza-1 (sFlt-1, také označována jako VEGFR-1), a snížením koncentrace pro-angiogenních faktorů, jako je placentární růstový faktor (PIGF). Anti-angiogenní a pro-angiogenní faktory se podílejí na podstatné části klinických projevů spojených s placentární dysfunkcí. Přesto, že se výrazně zkvalitnilo chápání těchto procesů, schopnost zvládat tyto nemoci odpovídajícím způsobem se však nezlepšilo. Dokazuje to skutečnost, že diagnostická kritéria jsou stále založena na nespecifických klinických, ultrazvukových a laboratorních nálezech, a to více, než na jejich patogenním původu. Aktuální zlatý standard při diagnóze preeklampsie se opírá o prokázání nově vzniklé hypertenze a proteinurie v druhé polovině těhotenství, což ale nemá prediktivní schopnost, tudíž nepředchází vzniku komplikací preeklampsie. Díky tomuto omezení je placentární dysfunkce diagnostikována až v pokročilém stádiu nemoci, což může vést k závažným

komplikacím pro matku i plod. To je důvod, proč jsou současné snahy zaměřeny na použití diagnostických testů, zejména poměr sFlt-1/PlGF. Usilují o zlepšení predikce a včasné diagnózy poruchy placentární funkce (Herraiz et al., 2015, s. 19010).

2. 3. 2 Angiogenní faktory ovlivňující placentární dysfunkci

Nejdůležitějším faktorem v angiogenezi je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Jedná se o tkáňový hormon – cytokin, který působí na buňky endotelu cév, stimuluje jejich růst a spolu s dalšími mediátory zvyšuje jejich permeabilitu. Vyskytuje se v několika typech. Hlavním je VEGF-A, označovaným obecně VEGF, dále pak VEGF-B, C, D, které se více než v angiogenezi uplatňují v nervovém systému, či lymfangiogenezi. Jsou známy tři typy receptorů, přes které VEGF působí. Nejdůležitějším z nich je VEGFR-1, známý jako Flt-1 (fms-like tyrosinkináza-1), na který se váže VEGF, VEGF-B i PlGF (placentární růstový faktor). Na receptory VEGFR-2 se váže VEGF, a VEGF-C a D působí přes receptory VEGF-3 (Kaiser et al., 2011, s. 48–49).

Cytokin VEGF je produkován mnoha typy buněk včetně těch placentárních. Vyskytuje se ve dvou izoformách, VEGF₁₆₅ a VEGF₁₂₁, které jsou rozpustné v cirkulaci a jsou spojeny s patologickými stavy. Některé studie (Evans PW et al., 1998, Kupferminc MJ et al., 1997) dokazují zvýšenou koncentraci VEGF u preeklampsie. Aktivita VEGF je ale regulována solubilní fms-like tyrosinkinázou-1, receptorem, který tvoří mediátorová RNA (mRNA) a který VEGF váže s vysokou afinitou. Hlavním zdrojem cirkulujícího toxinu sFlt-1 je placenta (McKeeman et al, 2004, s. 1241).

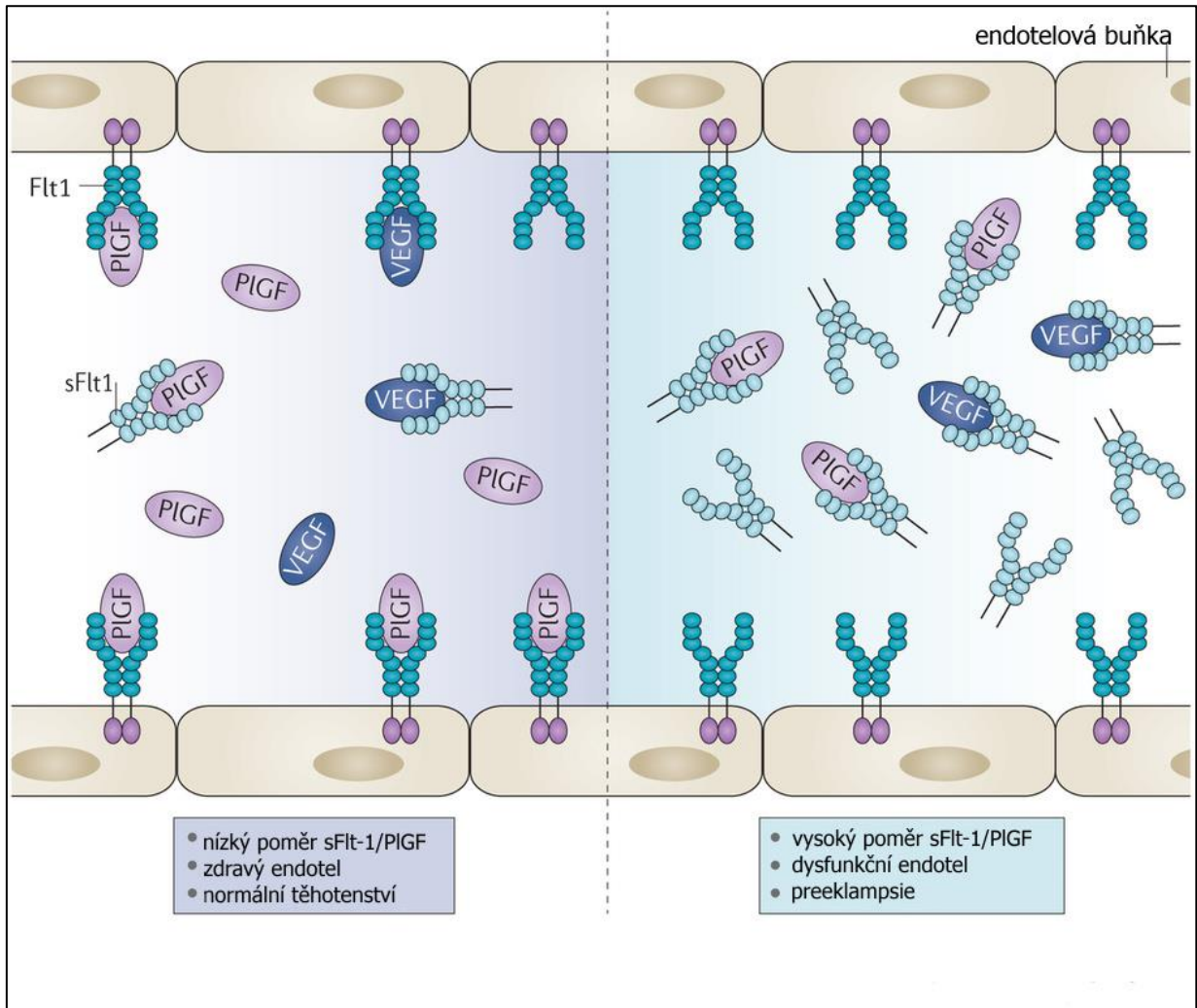
Anti-angiogenní protein sFlt-1 je nezbytným klíčovým regulátorem angiogenní homeostázy během těhotenství. Markantně přispívá k mechanismům endoteliální dysfunkce, obzvláště u těch, které se objevily už na počátku těhotenství. sFlt-1 je solubilní, tedy rozpustná zkrácená varianta receptoru Flt-1, která postrádá cytoplazmatickou a transmembránovou oblast, ale zachovává oblast vázající ligand. Flt-1 (nebo VEGFR-1) je vaskulární endotelový růstový faktor z receptorů přítomných na cévním endotelu buněčných membrán, tedy také v placentě, především v syncytiotrofoblastu. Flt-1, stejně jako KDR (popisovaný jako kinase-insert domain containing receptor, nebo také VEGFR-2), mají vysokou

afinitu pro vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A), který je nepostradatelným při vaskulárním vývoji placenty, proliferaci endoteliálních buněk, či vaskulární permeabilitě. Také podocyty – epiteliální buňky ledvin vylučují VEGF-A, aby udržoval glomerulární endotelové buňky v dobrém stavu, a tak potlačoval následky proteinurie (Herraiz et al., 2015, s. 19011).

Alternativním spojením genu VEGFR-1 (Flt-1) se vytváří solubilní forma - sFlt1. Role sFlt-1 v preeklampsii je později komplikována různými variantami proteinů sFlt1. Nejméně dvě formy jsou odlišně vyjádřeny a distribuovány v lidských tkáních. Jsou to sFlt1-1 a sFlt1-14, které jsou založeny na mRNA expresi. sFlt1-14 je velmi specifická varianta pro placentu, zatímco sFlt1-1 se objevuje v jiných tkáních (Souders et al., 2015, s. 12437).

PlGF je pro-angiogenní faktor, který také patří do skupiny VEGF. Váže se na Flt-1, (ale ne na KDR) a zvyšuje působení VEGF-A. Jako reakce na hypoxii je alternativně vytvořen (jak již bylo výše popsáno) spojením Flt-1 mediátorovou RNA sFlt-1, který je následně produkován a vylučován placentou do oběhu matky. Zde svou vazbou na pro-angiogenní faktory VEGF a PlGF redukuje jejich koncentraci v krvi. Kromě toho zvýšené hladiny sFlt-1 u těhotných podporují hypertenzi a rozvoj proteinurie, což hraje rozhodující roli v patofyziologii preeklampsie. Nicméně, anti-angiogenní stav nemusí vždy vést k rozvoji preeklampsie. Důvody pro to stále nejsou jasné, ale je možné, že se preeklampsie vyvíjí, jakmile je dosaženo individuální prahové hodnoty angiogenní nerovnováhy. Placenty produkující extrémní množství sFlt-1 od raných fází těhotenství, vedou k časnému začátku placentární nedostatečnosti téměř ve všech případech. Kromě toho, čím je těhotenská citlivost na poškození endotelu větší, tím dříve a ve větší míře se placentární nedostatečnost projeví. Menší stupně se mohou projevit variabilními formami placentární dysfunkce, podle mateřské konstituce. Pozdní nástup dysfunkce placenty (obvyčejně spojený s jejím menším nebo žádným poškozením), je u žen s dlouhodobými kardiovaskulárními rizikovými příznaky, jako jsou chronická hypertenze, renální onemocnění, trombofilie, diabetes a obezita, ve kterých i fyziologické změny na konci těhotenství mohou vyvolat placentární nedostatečnost. Existuje sugestivní hypotéza, že každé těhotenství má předpoklad pro preeklampsii. Záleží však na tom, jestli se stihne projevit. Tato zvýšená náchylnost k rozvoji preeklampsie během pokročilé fáze těhotenství, a to i bez

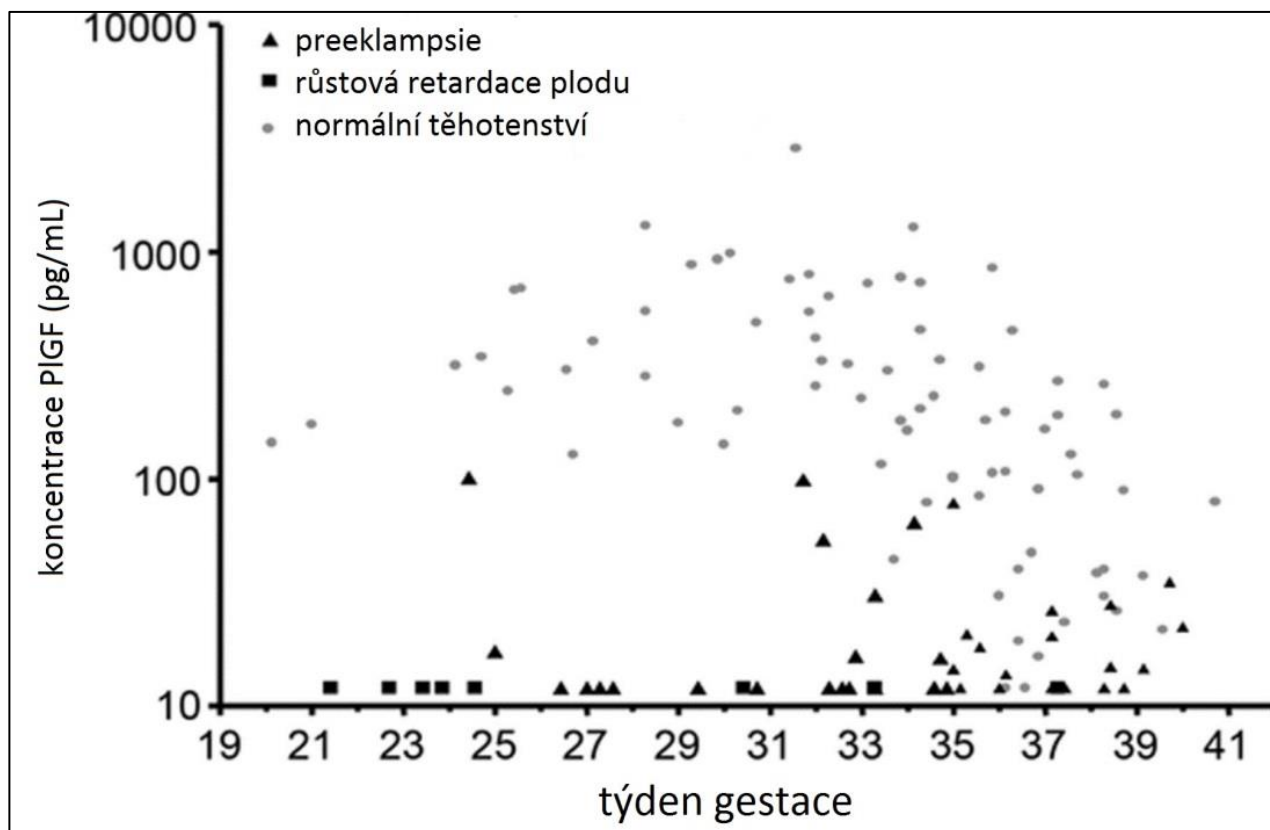
poruchy placentace, bývá vysvětlována alternativními mechanismy, které mohou snižovat perfuzi placenty, např. zvýšením vilózního objemu, čímž se zužuje intervilózní prostor, nebo poškozením spirálních arterií aterosózou či trombózou. Finálně však v pozdní fázi těhotenství není hranice mezi normální a dysfunkční placentou rozpoznatelná (Herraiz et al., 2015, s. 19011–19012).



Obrázek č. 4: Srovnání vazby angiogenních faktorů v normálním a těhotenství s preeklampsii
(zdroj: Benzing, 2016)

2. 4 Sérové hladiny PIGF a sFlt-1

Jak ukazují výzkumy v posledním desetiletí, hladina PIGF v krvi se v normálním těhotenství a v těhotenství s preeklampsí významně liší. Koncentrace PIGF se v mateřském oběhu postupně zvyšuje od počátku těhotenství až do 29.–33. týdne těhotenství. Pak hladina klesá až do porodu. Ve srovnání s ženami s normálním těhotenstvím, u těhotenství komplikovaných preeklampsí jsou koncentrace PIGF významně nižší. Navíc těhotné, u kterých se vyvine preeklampsie před 35. týdnem těhotenství, mají výrazně nižší koncentrace PIGF před nástupem onemocnění a v době diagnózy. U preeklampsie diagnostikované po 35. týdnu těhotenství se ale nezdá, že by byla spojena s takovými dramatickými poklesy koncentrace PIGF. I další případy, které jsou spojeny s nedostatečnou placentární perfúzí, (např. růstová restrikce plodu) mají podobně nízkou hladinu PIGF před 35. týdnem gravidity. Je tedy pravděpodobné, že nižší hladina kyslíku či snížená perfuze placenty, může vést k nižší produkci PIGF trofoblastem a ke změně uvolňovaného množství do mateřského oběhu. Nejnižší koncentrace PIGF je u žen, u kterých se vyvine preeklampsie s časným začátkem preeklampsie, což bývá spojena s větší placentární dysfunkcí a růstovou restrikcí plodu. Tyto poznatky nás vedou k tomu, že nízká hladina cirkulujícího PIGF v mateřském oběhu se odráží v placentární dysfunkci, která má za následek klinické projevy preeklampsie a růstové retardace plodu. Přesnost testů jednotlivých markerů je však příliš nízká pro přesnou předpověď preeklampsie (Staff et al., 2013).



Obrázek č. 5: Srovnání hladin PIGF v normálních těhotenství a v těhotenství s preeklampsí a růstovou restrikcí plodu

zdroj: Staff et al., 2013

Cirkulující hladina sFlt-1 je u preeklampsie na rozdíl od normálního těhotenství zvýšena. Koncentrace sFlt-1 se normalizuje během několika dnů po porodu, stejně jako se zlepšuje proteinurie a hypertenze. Mezi účinky sFlt-1 patří vazokonstrikce a dysfunkce endotelu. Po pokusech na potkanech a primátech bylo dokázáno, že na základně snížené placentární perfúze se zvyšuje cirkulace sFlt-1 v krvi. Tato zvýšená hladina sFlt-1 je tedy klíčovým mechanismem spojujícím dysfunkční placentu s dysfunkcí mateřského endotelu (Maynard, Karumanchi, 2011, s. 5).

2. 4. 1 Poměr sFlt-1/ PIGF

Během normálního těhotenství od prvního trimestru hodnota PIGF postupně stoupá, vrcholu dosáhne kolem 22.–33. týdne gravidity a poté klesá. Hodnota sFlt-1 je stabilní až do 29.–33. týdne gravidity, od kdy naopak postupně roste až do porodu. Při placentární nedostatečnosti se cirkulující hladina sFlt-1

významně zvyšuje více než jeden měsíc před nástupem klinických příznaků. V případě PIGF je již od konce prvního trimestru vidět, že je koncentrace významně nižší. Měřením angiogenní rovnováhy rozpoznáme časný nástup placentární dysfunkce snadněji než ten pozdní. To proto, že se první projevují více změněné hodnoty. Naopak s přibývajícím těhotenstvím je obtížné rozeznat placentární dysfunkci od normální, protože hodnoty sFlt-1 a PIGF mají tendenci splývat. Kromě toho tyto angiogenní faktory jsou pouze informativními pro diagnostiku placentární insuficience, nikoliv specifické pro konkrétní onemocnění, které s ní souvisí (Herraiz et al., 2015, s. 19012).

Objevení role biomarkerů souvisejících s angiogenezí v těhotenství nás o něco více přiblížilo ke snaze pochopit etiologii placentární dysfunkce. V blízké budoucnosti by to tak mohlo změnit predikci, diagnózu a dokonce i léčbu. Jelikož ale stále máme omezené zkušenosti z každodenní praxe, existuje proto jen málo klinických standardů, které to zahrnují. Bylo však také vynaloženo mnoho úsilí tuto situaci změnit a některé aplikace biomarkerů související s angiogenezí jsou již k dispozici. V roce 2010 byl učiněn první krok k rutinnímu používání poměru sFlt-1/PIGF v druhé polovině těhotenství. V Evropě byl tak pro klinické používání schválen první automatizovaný test pro měření poměru sFlt-1/PIGF. V poslední době byly provedeny další kroky, které využívají poměr sFlt-1/PIGF jako pomoc při diagnóze preeklampsie. V různých publikacích píší odborníci kdy a u kterých žen je vhodné změřit poměr sFlt-1/PIGF a také co by mělo být provedeno s výsledky dle současných znalostí (Herraiz et al., 2015, s. 19013).

Výsledky studie PROGNOSIS ukazují, jak je poměr sFlt-1/PIGF užitečný pro diferenciaci žen s podezřením na preeklampsii. Jestliže je poměr sFlt-1/PIGF do 34. týdne gestace < 38 , můžeme preeklampsii vyloučit s negativní prediktivní hodnotou, která je $> 99\%$ v rámci jednoho týdne. Je-li do 34. týdne gravidity koncentrace sFlt-1/PIGF ≥ 38 , ale menší než 85, může se preeklampsie projevit během příštích čtyř týdnů s pozitivní prediktivní hodnotou téměř 40% . Jde o raný nástup preeklampsie. Po 34. týdnu gravidity až do konce těhotenství platí negativní prediktivní hodnota (přes 95%), že žena trpí preeklampií, pokud poměr sFlt-1/PIGF přesahuje nebo je roven 110. Pokud poměr po 34. t.g. nedosahuje 110, ale je vyšší než 38, může se preeklampsie projevit během následujících čtyř týdnů se stejnou prediktivní hodnotou jako před 34. t.g. – tedy téměř 40% . Půjde

tedy o pozdní nástup preeklampsie. Je-li hodnota po 34. t.g. menší než 38, preeklampsie se s nejvyšší pravděpodobností neprojeví v průběhu příštího týdne (Bálková, 2015). Studii PROGNOSIS je věnována samostatná kapitola. Tyto výborné výsledky dosud nebyly dosaženy žádnou jinou dostupnou kombinací testů. Negativní prediktivní hodnota angiogenních faktorů může být velkým přínosem pro třídění případů při podezření na onemocnění preeklampsie s tím, že zabrání nadměrnému testování, nadměrné léčbě či zbytečné hospitalizaci. Poměr sFlt-1/PIGF může být také užitečný pro sledování již diagnostikovaných preeklamptických žen. Poskytuje tak informace o prognóze a korelaci nemoci a délce těhotenství. Umožní včasnému rozhodnutí o ukončení těhotenství dříve, než dojde ke komplikacím, které souvisí s placentární nedostatečností. K diagnostickému kritériu preeklampsie se vedle klasických příznaků a symptomů přidává zavedení poměru sFlt-1/PIGF, jenž tak může poskytnout lepší objektivitu. Kromě toho, že jej lze snadno zjistit, má také jednoduchý výklad. Navíc umožňuje spolehlivou identifikaci placentární insuficience a angiogenní nerovnováhy (což souvisí s komplikacemi, které jsou větší než placentární insuficience bez angiogenní nerovnováhy), protože je založen na patogenezi onemocnění. Je ale třeba vzít v úvahu, že biomarkery související s angiogenezí poskytují informace o funkci placenty, která může být poškozena různými nemocemi, takže se poměr sFlt-1/PIGF může zvýšit u jakékoliv dysfunkce placenty, ať už na úrovni IUGR či preeklampsie. Nicméně neznamena to, že není třeba pečlivě sledovat placentární insuficienci bez angiogenní poruchy, jen riziko těchto komplikací je podstatně nižší (Herraiz et al., 2015, s. 19017–19018).

2. 4. 2 Algoritmus pro použití poměru sFlt-1/PIGF

Herraiz ve své review navrhuje jakýsi algoritmus ke klinické integraci poměru sFlt-1/PIGF. První výzvou pro standardní provádění měření sFlt-1/PIGF, je adekvátní identifikace těhotných žen, u nichž měření angiogenních biomarkerů provádět. V dnešní době není možné analýzu aplikovat pro širokou veřejnost, protože má relativně zvýšené náklady. Správná kategorizace pacientek se opírá o rizikové faktory. Měření angiogenních biomarkerů v prvním trimestru by mělo být volitelnou metodou, popřípadě preventivní. Za základ identifikace žen, u nichž by byl poměr sFlt-1/PIGF využit efektivněji, by mohl být považován Doppler –

vyšetření pulzativního indexu (PI) umbilikálních arterií. Dále pak faktory, které zvyšují riziko placentární insuficience. Ne všechny faktory mají stejný vliv na vývoj onemocnění, což umožňuje třídit pacientky s méně závažnými rizikovými faktory, jako je např. věk nad 40 let, nulipara, BMI \geq 35 na začátku těhotenství či preeklampsie v rodinné anamnéze a ženy s více závažnými rizikovými faktory v osobní anamnéze, jako jsou chronická hypertenze, preeklampsie v osobní anamnéze, chronické renální onemocnění, pregestační diabetes mellitus, trombofilie, či systémový lupus erythematosus. První měření poměru v mateřském séru se provádí ve 24.–28. týdnu gestace pouze u 5 % obecné populace těhotných žen. Odtud existují tři možnosti (dle poměru, který je roven buď 0–38, 38–85, nebo víc než 85). Když je poměr sFlt-1/PIGF pod hranicí 38, existuje nízké riziko vzniku časného nástupu kteréhokoliv projevu placentární insuficience, proto se tedy může pokračovat v běžném sledování těhotenství (Herraiz et al., 2015, s. 19018–19020). Má to uklidňující význam jak pro lékaře, tak pro pacientky. Tato hodnota slibuje dobrou predikci bez ohledu na týden gravidity. Více než 80 % pacientek patří do této skupiny. Není třeba provádět další přeměření, pokud nevzniká nové podezření. Díky hodnotě poměru sFlt-1/PIGF do 38 jsou lékaři schopni vyloučit většinu pacientek a zaměřit se na ty, které potřebují větší pozornost a péči (Stepan et al., 2015, s. 242).

U žen, u kterých se poměr sFlt-1/PIGF nachází mezi 38–85, je vysoce pravděpodobné, že k rozvoji klinických projevů placentární insuficience dojde během čtyř týdnů. Je třeba stanovit nové hodnoty biomarkerů o dva týdny později, což je období, které se považuje za bezpečné od těhotenských komplikací (pokud je sFlt-1/PIGF zvýšené, ale pod 85). Avšak u žen, které mají hodnoty vyšší, než 85, diagnostikujeme preeklampsii. Tyto ženy by měly být dále kontrolovány dle místních standardů. K větší podpoře klinického vedení by měly být hodnoty sFlt-1/PIGF přeměřovány každých 48–96 hod (Herraiz et al., 2015, s. 19018–19020).

U ženy s extrémě zvýšeným poměrem sFlt-1/PIGF $>$ 655 (u brzkého nástupu preeklampsie), nebo $>$ 201 (u pozdního nástupu preeklampsie) je důležité sledování v klinickém prostředí a včasné naplánování porodu v rozmezí 48 hodin (Stepan et al., 2015, s. 242).

2. 4. 3 Studie PROGNOSIS

Studie, PROGNOSIS (**P**rediction of Short-Term **O**utcome in **P**regnant **W**omen with **S**uspected Preeclampsia **S**tudy), která se zabývá krátkodobou predikcí u těhotných s rizikem preeklampsie, zkoumá hodnoty poměru sFlt-1/PIGF, které mohou potvrdit nebo vyvrátit preeklampsii v krátkodobém časovém horizontu. Byla provedena v období od prosince 2010 do ledna 2014 ve 14 zemích, u těhotných žen starších 18 let, které byly při první kontrole v rozmezí gestace 24+0 – 36+6, a měly zvýšené riziko preeklampsie. Vyloučeny byly ženy se zjevnou preeklampsií, nebo potvrzenou diagnózou HELLP syndromu. Zkoumaným byl odebrán vzorek krevního séra, ze kterého byla pomocí společnosti Roche Diagnostic (předním světovým výrobcem diagnostických systémů) a jejich testů pro laboratorní diagnostiku poruch placentace na imunochemickém analyzátoru stanovena hladina sFlt-1 a PIGF a následně vypočítán poměr sFlt-1/PIGF (Zeisler et al., 2016, s. 14–17). Ženy byly kontrolovány jednou týdně po dobu 4 týdnů, poté před porodem a po porodu. Informace shromážděné při těchto kontrolách zahrnovaly také anamnézu, hodnocení klinického stavu, odběr vzorků pro laboratorní vyšetření, určení poměru sFlt-1/PIGF a dokumentaci výsledků (Hund et al., 2014).

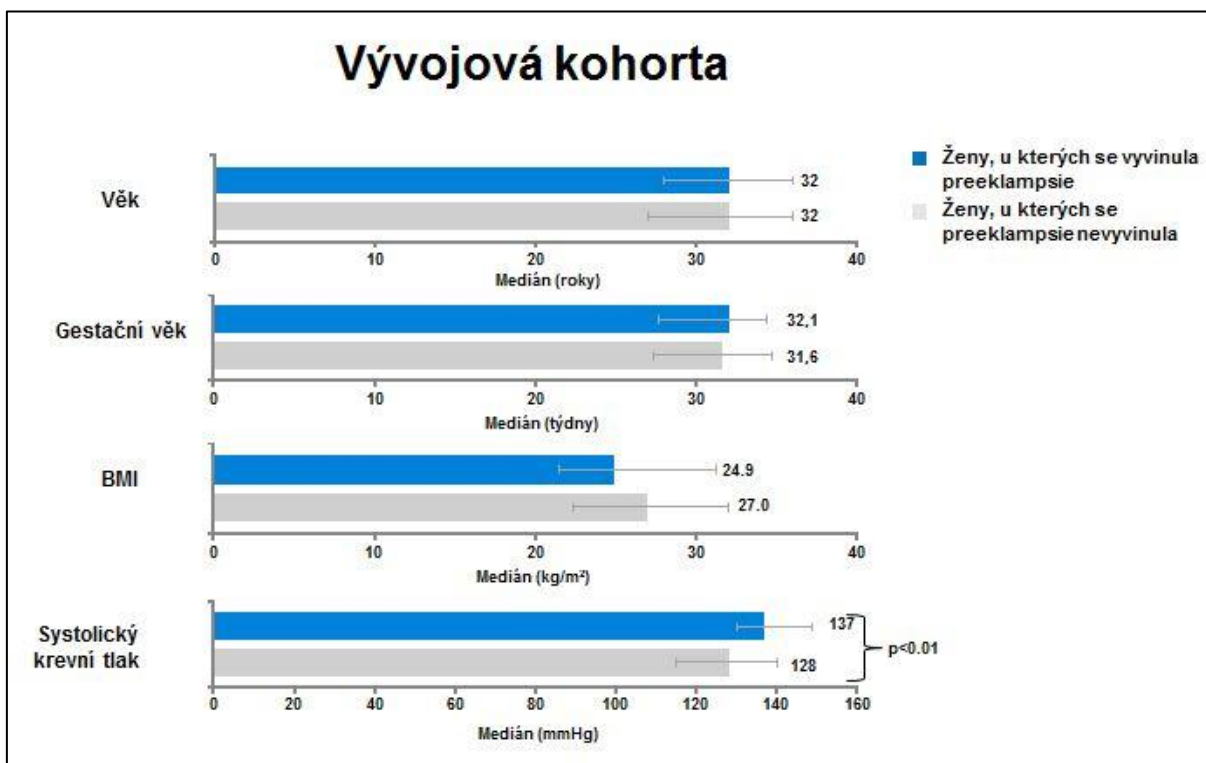
Z celkového počtu 1273 zúčastněných žen bylo vyškrtáno 223, ať už kvůli vícečetnému těhotenství, zrušení informovaného souhlasu, nesplněných kritérií pro zařazení, či absenci při následujících kontrolách. Ve vývojové kohortě bylo tedy zahrnuto 500 žen, z nichž u 101 žen se preeklampsie vyvinula. U zbylých 399 žen se preeklampsie nevyvinula. Ve validační kohortě bylo zahrnuto 550 žen, z nichž se u 98 vyvinula preeklampsie, u zbylých 452 žen nikoliv. Následující tabulka ukazuje prevalenci preeklampsie v této studii.

Tabulka č. 2:

	Počet osob	Vývoj preeklampsie v rámci 1 týdne	Vývoj preeklampsie v rámci 4 týdnů	Vývoj preeklampsie během studie
Vývojová kohorta	500	34	67	101
Validační kohorta	550	15	71	98
celkem	1050	49	138	199

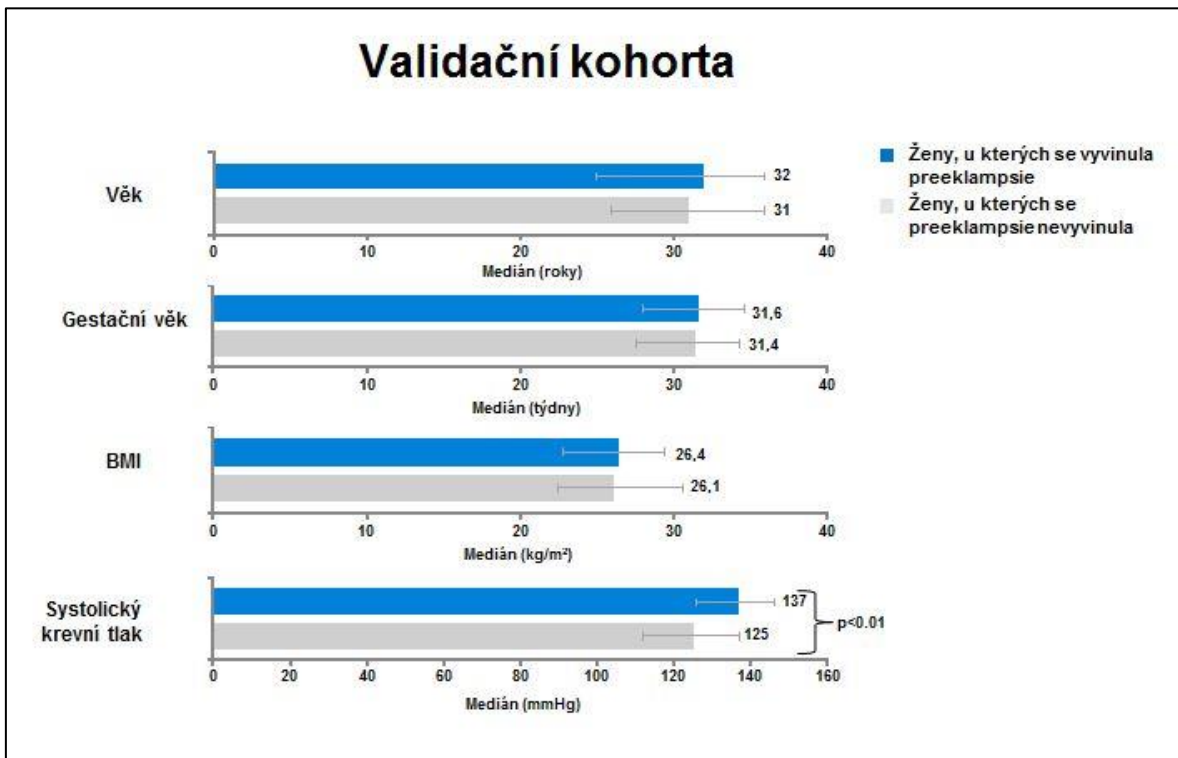
(zdroj: Roche Diagnostic, 2016)

Jak lze vidět na následujících obrázcích, tato studie také ukazuje, že osobní charakteristiky jako jsou věk, týden gestace, BMI, kouření, nejsou statisticky významně odlišné jen u žen, u kterých se preeklampsie vyvinula, ale i u těhotných bez vývoje preeklampsie. Výjimkou je však systolický tlak, který je vyšší u žen, u kterých se preeklampsie rozvinula, na rozdíl od žen bez preeklampsie.



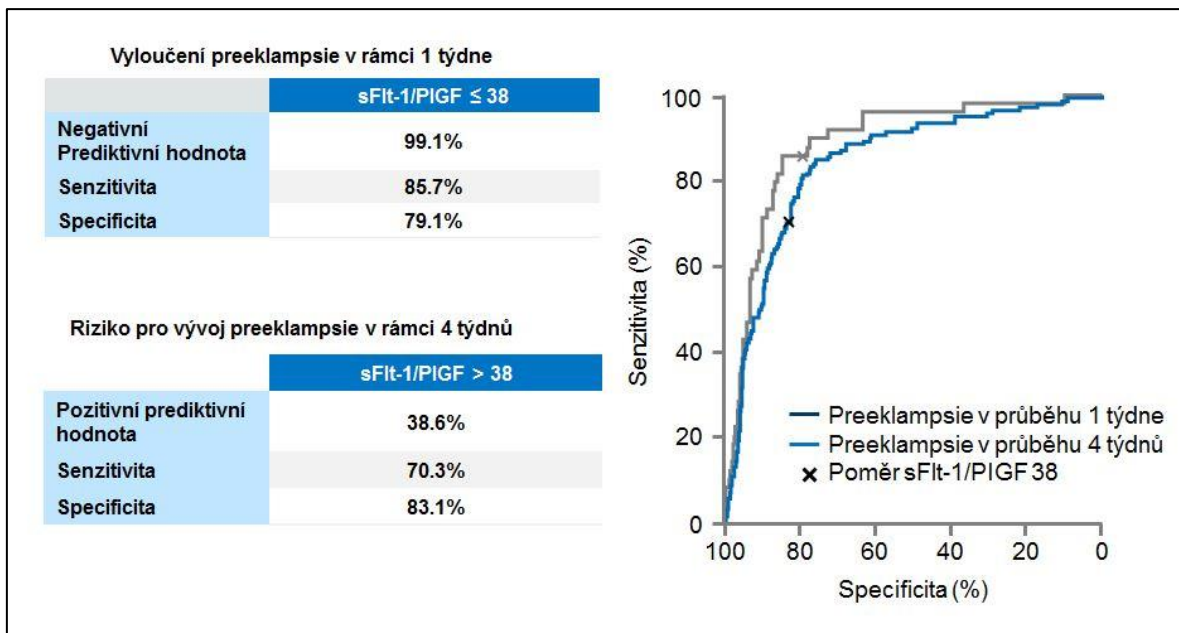
Obrázek č. 6: Osobní charakteristiky vývojové kohorty

(zdroj: Roche Diagnostic, 2016)



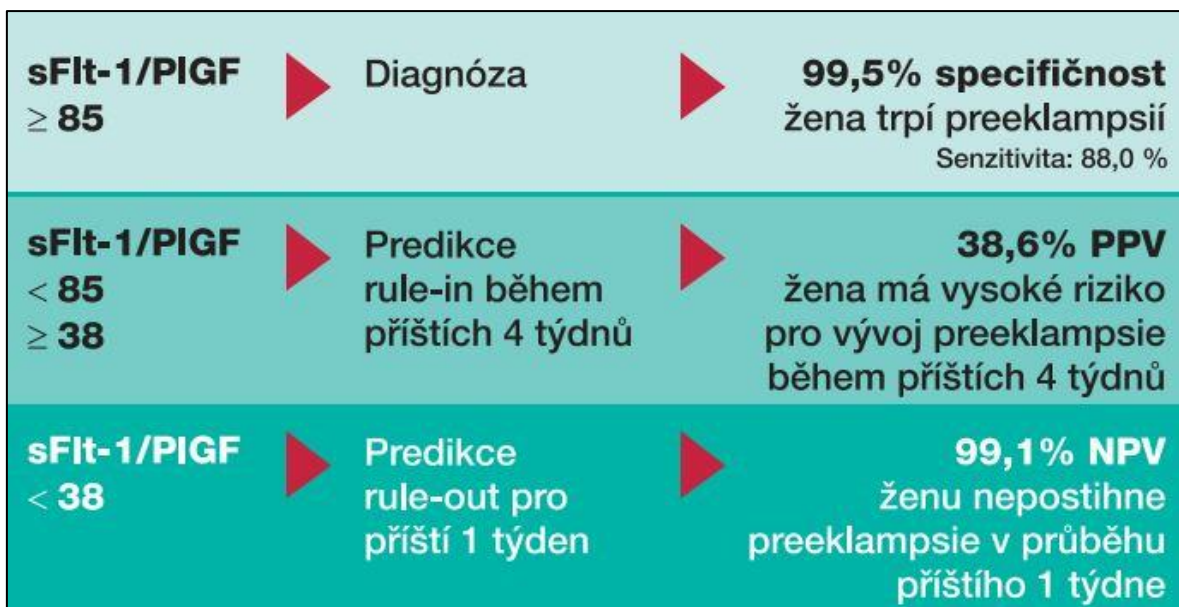
Obrázek č. 7: Osobní charakteristiky validační kohorty
 (zdroj: Roche Diagnostic, 2016)

Ve studii PROGNOSIS bylo ověřeno, že pro vyloučení preeklampsie v rámci jednoho týdne je dána mezní hodnota 38. Pokud je tedy poměr sFlt-1/PIGF ≤ 38 , můžeme preeklampsii vyloučit s negativní prediktivní hodnotou 99,3 %, a to s vysokou senzitivitou a specificitou. Pokud je ovšem hodnota poměru sFlt-1/PIGF > 38 , žena má vysoké riziko pro vývoj preeklampsie s pozitivní prediktivní hodnotou 38,6 %.

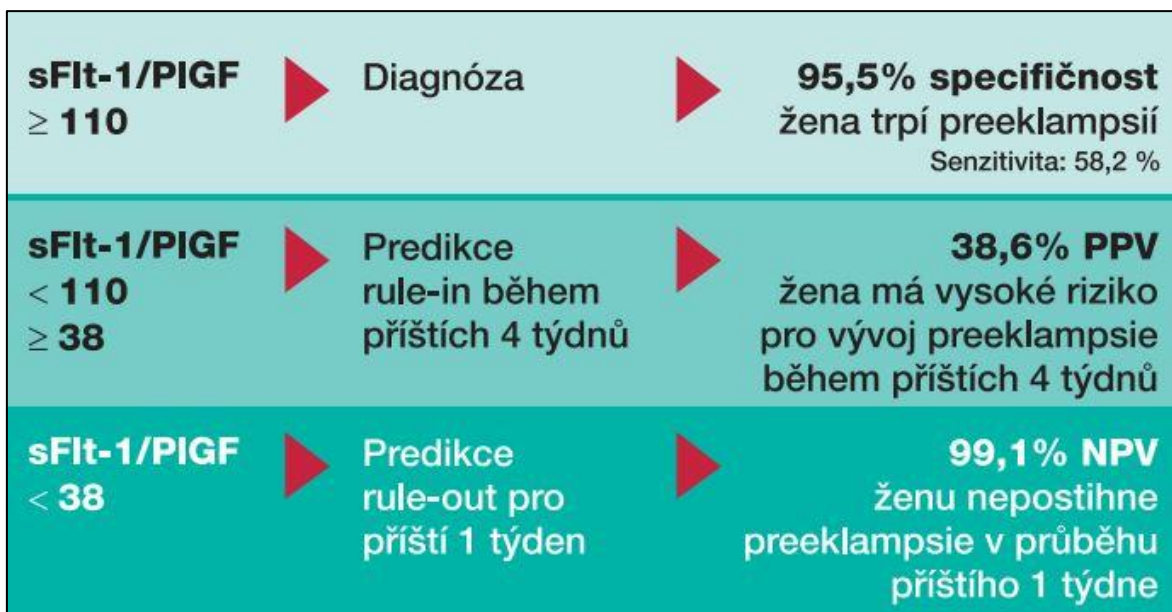


Obrázek č. 8: Prediktivní hodnota poměru koncentrací sFlt-1/PIGF – 38
(zdroj: Roche Diagnostic, 2016)

Hodnota poměru sFlt-1/PIGF \geq 85 platí pro diagnostiku časného nástupu preeklampsie do 34. týdne těhotenství. Pro pozdní nástup preeklampsie byla validována hodnota poměru sFlt-1/PIGF \geq 110 (Bálková, 2015, s. 5).



Obrázek č. 9: Časný nástup preeklampsie do 34. týdne gravidity
(zdroj: Bálková, 2015, s. 5)



Obrázek č. 10: Pozdní nástup preeklampsie od 34. týdne gravidity

(zdroj: Bálková, 2015, s. 5)

Přidání měření poměru sFlt-1/PIGF ke sledování proteinurie a měření krevního tlaku může vést ke zlepšení predikce preeklampsie. Studie PROGNOSIS upozornila na klinickou hodnotu poměru sFlt-1/PIGF u žen s rizikem preeklampsie. Tento poměr sérových koncentrací by mohl pomoci lékařům při rozhodování o hospitalizaci, nebo intenzitě ambulantního sledování rizikových pacientek (Hund et al., 2014).

2. 5 Měření krevního tlaku

U preeklampsie se hypertenze rozvíjí v důsledku zúžení cév. I když je hypertenze pouze sekundárním projevem preeklampsie, je velmi důležitý, protože pomáhá včas onemocnění indikovat. Je tedy základním diagnostickým znakem. To podtrhuje význam přesného monitorování krevního tlaku během perinatální péče (Poon, Nicolaides, 2014, s. 4). Ženy, které mají gestační hypertenzi nebo preeklampsii, mají daleko vyšší krevní tlak než ostatní těhotné. Ze studií z 80. let, které sledovaly hodnoty středního arteriálního tlaku, vyplývá, že s nárůstem středního arteriálního tlaku (MAP) nad 90 mmHg stoupá frekvence preeklampsie, IUGR a perinatální mortalita. Negativním faktorem těchto výsledků byla falešná pozitivita, která byla vysoká a pozitivní prediktivní hodnota středního arteriálního tlaku naopak nízká. Poslední studie, jež se také zabývají prediktivními

vlastnostmi MAP, kladou důraz na správnou metodiku při měření TK (Vlk et al., 2015, s. 122–123).

Měření MAP spolu s kombinací mateřské anamnézy, pulzativního indexu uterinních arterií, hladinou séra PIGF a Papp- A (pregnancy-associated plasma protein-A) bývá efektivní predikcí preeklampsie (Poon et al., 2012, s. 42).

2. 5. 1 Metodika měření TK

Variabilita krevního tlaku je velká, první měření je často vyšší než měření další. Proto různé organizace doporučují měřit TK v sériích a na obou pažích, protože mezi nimi mohou být značné rozdíly, které sice nejsou dány patologickými stavy, ale nachází se i u zdravých jedinců. Australská organizace National heart foundation of australia (NHFA) doporučuje, aby se krevní tlak měřil na obou pažích minimálně dvakrát po sobě v intervalu 1 minuty, dokud rozdíly mezi výsledky po sobě jdoucích měření nejsou rozdílné o více než 10 mmHg systolického krevního tlaku a 6 mmHg diastolického krevního tlaku na obou pažích. Když se dosáhne tohoto bodu stability, vypočítá se průměr posledních dvou stabilních měření levé a pravé paže. Doporučuje se, aby byly použity nejvyšší hodnoty těchto dvou měření (Poon et al., 2012, s. 43).

Měřená hodnota krevního tlaku je ovlivněna stářím plodu, věkem matky, její hmotností, výškou, rasovým původem, kouřením, preeklampsií v rodinné anamnéze, preeklampsií v předchozím těhotenství, chronickou hypertenzí či diabetem. Proto při výpočtu rizika preeklampsie pomocí MAP je třeba tyto faktory brát v úvahu. A to třeba i pomocí standardizace výsledných naměřených hodnot MAP do mediánové hodnoty (<http://www.heartfoundation.org.au>).

Měření TK patří k rutinnímu vyšetření, správnost provedení se tedy očekává s vysokou přesností. Většinou však tomu tak nebývá. K častým chybám se řadí špatná poloha pacientky, nesprávná velikost manžety či zaokrouhlování výsledných hodnot (Vlk et al., 2015, s. 29). Samotné měření krevního tlaku by se mělo provádět na validovaných automatických přístrojích, které jsou pravidelně kalibrovány. Rtuťové tonometry by neměly být používány z důvodu obav jak pro klinickou výkonnost, tak bezpečnost těchto nástrojů. Měřit TK by měli zdravotníci, kteří jsou náležitě vyškolení v používání těchto strojů (<http://www.heartfoundation.org.au>). Pokud měříme rtuťovým tonometrem,

snažíme se zaznamenat čísla co nejpřesněji na velikost 2 mm Hg. Manžeta je nafouknuta nad odhadovanou hladinu systolického krevního tlaku, poté pomalu vyfukována pomocí regulačního ventilu balónku rychlostí cca 2-3 mm Hg/s. Při větší rychlosti bychom mohly přeslechnout první Korotkovy ozvy. Pomocí fonendoskopu na brachiální tepně pod manžetou zapisujeme tlak, při kterém slyšíme první ozvy a další hodnotu při posledním slyšitelném zvuku (Vlk et al., 2015, s. 29–30).

Před měřením TK by měla být pacientka 5–10 minut v klidu. Vyšetřovaná osoba by neměla hovořit – při mluvení se TK zvyšuje. Těsný oděv z paže je nutné sundat, paže by neměla být utahovaná vykasáním rukávem. Manžetu správné velikosti nasadíme na paži, neměla by zaškrcovat, ani by neměla být volná. Okraj manžety by měl sahat asi 1–2 cm nad loketní jamku (Němcová, 2006, s. 397-398). Pacientky by měly sedět a jejich nohy by neměly být přes sebe překříženy. Křížení nohou může zvýšit hodnoty MAP. Paže pacientek by měly být podepřeny na úrovni jejich srdce. V případě, že je paže pod úrovní srdce, hodnota MAP je vyšší, pokud je paže nad úrovní srdce, MAP je naopak nižší. Malá (<22 cm), normální (22 do 32 cm) nebo velká manžeta (33 až 42 cm) by měla odpovídat 40 % obvodu paže pacienta. V případě, že manžeta je příliš velká, hodnota MAP je falešně nižší a pokud je manžeta příliš malá, hodnota MAP je naopak falešně nadhodnocena (<http://www.heartfoundation.org.au>). Při měření krevního tlaku na paži, která volně visí podél těla, jsou hodnoty vyšší až o 8 mm Hg. Fyziologický rozdíl naměřeného tlaku na obou pažích je do 10 mm Hg. Pokud je rozdíl větší, měli bychom vyloučit možné příčiny, mezi které patří např. koarktace aorty, disekce aorty, stenóza, či uzávěr periferních tepen.

Ke změnám krevního tlaku dochází v těhotenství fyziologicky. Ve druhém trimestru na rozdíl od hodnot před těhotenstvím dochází k fyziologickému poklesu až o 15 mm Hg. Na konci třetího trimestru se tlak vrací k hodnotám před těhotenstvím. Naměřené hodnoty krevního tlaku také ovlivňuje poloha při měření tlaku. Ve třetím trimestru můžeme ženě měřit tlak na levém boku vleže tak, aby byla paže na úrovni srdce. Ve stoje měříme TK jen tehdy, chceme-li zjistit, jak reaguje krevní tlak na změnu polohy. Fyziologicky po postavení systolický tlak krve klesá, diastolický naopak stoupá, jedná se však jen o pár mm Hg, většinou do 10 mm Hg (Němcová, 2006, s. 397–398).

Gestační hypertenze, dle Mezinárodní společnosti pro studium hypertenze v těhotenství, je potvrzena při diastolickém tlaku 90 mm Hg a víc a to alespoň ve dvou měřeních s odstupem 4 hod. Poprvé se objevuje po 20. týdnu těhotenství u žen, které byly před tím normotenzní. U gestační hypertenze na rozdíl od preeklampsie chybí signifikantní proteinurie (Poon et al., 2012, s. 43).

2. 5. 2 Korotkovy fenomény

Korotkovy fenomény jsou slyšitelné fonendoskopem přiloženým v loketní jamce na brachiální tepně jako zvuk toku krve produkovaný pulzovými vlnami. Když je zvuk slyšet poprvé, odpovídá systolickému tlaku a tedy i první fázi Korotkova fenoménu. Zvuk je jasný, dobře slyšitelný. V druhé fázi jsou zvuky tlumenější, podobné spíše šelestu. Ve třetí fázi jsou Korotkovy fenomény kratší, ale o to víc ostřejší a hlasitější. K jasnému zeslabení slyšitelnosti a tlumeným zvukům dochází ve čtvrté fázi. Diastolický tlak měříme na začátku páté fáze, kdy zvuky kompletně mizí, protože proudění krve tepnou přechází na laminární. V těhotenství se však díky hyperkinetickému stavu zvyšuje rozdíl mezi čtvrtou a pátou fází. Ačkoli jde o minimální hodnotu – kolem 2 mm Hg, docházelo díky tomuto rozdílu ke sporům v hodnocení klinických studií, protože jednotlivé společnosti měly různá doporučení ohledně měření diastolického tlaku. U některých těhotných žen můžeme zvukové šelesty slyšet až téměř k nulové hodnotě krevního tlaku, proto se za hodnotu diastolického tlaku dá považovat zeslabení ozev – tedy čtvrtá fáze Korotkových fenoménů. V současnosti se díky přesnějším výsledkům doporučuje jako diastolický tlak stanovovat hodnota na začátku páté fáze, protože správné odhadnutí vymizení ozev je více pravděpodobné než zachycení oslabení ozev (Vlk et al., 2015, s. 30–31).

2. 5. 3 Screening preeklampsie

Vysoce efektivní strategií pro včasnou identifikaci těhotenství s rizikem preeklampsie je dvoustupňový screening. První etapa probíhá v 11.–13. týdnu gravidity. Měla by být zaměřena především na efektivní predikci časného nástupu preeklampsie. Jde o kombinaci sběru anamnézy, měření středního arteriálního tlaku a další biofyzikální a biochemické markery, mezi které patří např. pulzativní index uterinních arterií či poměr sFlt-1/PlGF (Lai et al., 2012, s. 173–174). Tento

screening má vysokou senzitivitu pro časnou preeklampsii – nad 90 %, nicméně v případně střední či pozdní preeklampsie senzitivita signifikantně klesá. Přesto však je tento screening důležitý k identifikaci skupiny těhotných s rizikem preeklampsie a k větší účinnosti preventivního podávání kyseliny acetylsalicylové (Leahomschi, Calda, 2014, s. 356–358).

Druhá etapa, mezi 30.–33. týdnem těhotenství, se zaměřuje na efektivní predikci střední a pozdní preeklampsie. Indukce porodu pro preeklampsii vede k významnému snížení perinatálních komplikací. Cílem prenatalní péče je tedy identifikace žen s vysokým rizikem preeklampsie, následný intenzivní monitoring a správné načasování porodu (Lai et. al., 2012, s. 174). Účinnost kombinovaného screeningu preeklampsie je ve III. trimestru narozdíl od I. trimestru nižší. Nicméně ve srovnání s těhotnými se střední a pozdní preeklampsii nebo bez rozvoje preeklampsie je rozdíl některých markerů významný. Jedná se o hodnoty pulzativního indexu pupečních tepen, MAP a hladinami PIGF (Leahomschi, Calda, 2014, s. 358).

Zvýšit citlivost screeningu můžeme i ve druhém trimestru. Ke spolehlivým markerům patří měření pulzativního indexu aa. uterinae a perspektivní biochemický marker pro predikci klinického průběhu preeklampsie, již výše zmiňovaný poměr sFlt-1/PIGF (Leahomschi, Calda, 2014, s. 358).

2. 6 Shrnutí teoretických východisek a jejich význam pro praxi

Každá porodní asistentka by měla mít základní znalosti o problematice preeklampsie. Preeklampsie je závažné onemocnění, které bývá spojeno s mateřskou i fetální morbiditou a mortalitou. Abychom tomu mohli předcházet, je důležitá včasná predikce tohoto onemocnění, diferenciacie těhotných žen s podezřením na preeklampsii a pečlivá následná péče. Konkrétně u porodních asistentek jde o správně odebranou anamnézu těhotných žen v prenatalních poradnách, sledování otoků, proteinurie, ale také správnou metodiku měření krevního tlaku. Měření poměru sFlt-1/PIGF není ještě v běžné praxi zavedeno. Je to však otázkou času. Porodní asistentka by měla znát alespoň základní informace o prediktivní schopnosti poměru angiogenních faktorů sFlt-1/PIGF a jeho využití v diferenciaci žen s podezřením na toto závažné onemocnění. Také by měla být schopna edukovat a adekvátně pečovat o těhotnou ženu s preeklampsii.

Závěr

Tato přehledová bakalářská práce byla zaměřena na problematiku preeklampsie, konkrétně její predikci. V současném pohledu na etiologii a patogenezi tohoto onemocnění je v predikci nejdůležitější sběr anamnézy se zaměřením na rizikové faktory, měření krevního tlaku a využití angiogenních faktorů. Hlavním cílem bakalářské práce bylo shromáždit poznatky o prediktivních schopnostech cirkulujících angiogenních faktorů, a to poměru sFlt-1/PlGF. Na základě tohoto cíle bylo vytyčeno několik dílčích cílů.

Prvním cílem bylo předložit poznatky o etiologii a patogenezi preeklampsie. Etiologie i přes veškerou snahu není dosud zcela objasněna. Aktuální charakteristiky preeklampsie se opírají o dvoustupňovou teorii, která se skládá z endoteliální dysfunkce a abnormální placentace. Cytotrofoblastická invaze je nedostatečná, omezuje se pouze na povrchu deciduy, v myometriu zůstávají spirální arterie nedilatované a úzké, což finálně vede ke snížení uteroplacentární perfuze. Předpokládá se, že endoteliální dysfunkce zapříčiňuje nadměrné uvolňování toxinů do oběhu matky, jež způsobují periferní vazokonstrikci ve snaze zvýšit krevní tlak, a tím i průtok okysličené krve skrz intervilózní prostor. První cíl byl splněn.

Druhým cílem bylo předložit poznatky o angiogenních faktorech, ovlivňujících patogenezi preeklampsie. Vychází to za předpokladu, že se preeklampsie projevuje jako výsledek nerovnováhy cirkulujících pro-angiogenních a anti-angiogenních faktorů, jež se podílejí na podstatné části klinických projevů spojených s placentární dysfunkcí. Tato nerovnováha je charakterizována zvýšenou koncentrací anti-angiogenních faktorů, jako je například solubilní fms-like tyrosinkináza-1 (sFlt-1) a snížením koncentrace pro-angiogenních faktorů, mezi které patří placentární růstový faktor (PlGF). Druhý cíl byl splněn.

Třetím cílem bylo předložit poznatky o poměru sFlt-1/PlGF a jejich prediktivní úloze ve screeningu preeklampsie. Na základě informací o rozdílných hodnotách koncentrace PlGF a sFlt-1 během normálního těhotenství a v těhotenství zatíženém placentární insuficiencí můžeme měřeními angiogenní rovnováhy dosáhnout krátkodobé predikce preeklampsie. Ze studie PROGNOSIS máme spolehlivá data o hodnotách poměru sFlt-1/PlGF, při nichž můžeme riziko preeklampsie vyloučit po dobu následujícího týdne nebo naopak dostat informaci

o vysokém riziku rozvoje klinických projevů placentární nedostatečnosti během příštích čtyř týdnů. Studie PROGNOSIS také definuje hodnoty poměru sFlt-1/PIGF, které nám mohou pomoci preeklampsie diagnostikovat. Díky prediktivní úloze poměru sFlt-1/PIGF můžeme lépe identifikovat ženy s vysokým rizikem preeklampsie, které potřebují větší pozornost a péči. Třetí cíl byl splněn.

Čtvrtým cílem bylo předložit poznatky o správné metodice měření krevního tlaku a jeho úloze ve screeningu preeklampsie. K efektivní predikci preeklampsie kromě anamnestických rizikových faktorů, ultrazvukového měření pulzativního indexu a využití angiogenních faktorů patří bezesporu měření krevního tlaku. I když se zdá být rutinním vyšetřením, často se při něm chybuje. Hodnotu krevního tlaku ovlivňuje stáří plodu, anamnéza matky (věk, kouření, hmotnost, výška, rasový původ...), fyzická aktivita pacientky před měřením TK, poloha pacientky, mluvení při výkonu, nesprávná velikost manžety, její přílišné utáhnutí nebo naopak povolení, výška a úroveň zachycení na paži. Ze strany zdravotníků pak bývají časté chyby v nesprávném zaznamenání Korotkových fenoménů, zaokrouhlování hodnot. Je doporučováno, aby se krevní tlak měřil na obou pažích minimálně dvakrát po sobě v intervalu 1 minuty, dokud rozdíly mezi výsledky po sobě jdoucích měření nejsou rozdílné o více než 10 mmHg systolického krevního tlaku a 6 mmHg diastolického krevního tlaku na obou pažích. Když se dosáhne tohoto bodu stability, vypočítá se průměr posledních dvou stabilních měření levé a pravé paže. Doporučuje se, aby byly použity nejvyšší hodnoty těchto dvou měření. Čtvrtý cíl byl splněn.

Referenční seznam

1. BÁLKOVÁ, Olga. Studie PROGNOSIS - Krok směrem k predikci poruch placentace. *Labor aktuell* [online]. 2015, 2015(1), 4-5 [cit. 2016-04-09]. ISSN 1214-7672. Dostupné také z: <http://roche-diagnostics.cz/LaborAktuell/Stranky/LaborAktuell.aspx>
2. BENZING, Thomas. Hypertension: Testing for pre-eclampsia. *Nature Reviews Nephrology* [online]. 2016-2-29, 12(4), 200-202 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1038/nrneph.2016.21. ISSN 1759-5061. Dostupné z: http://www.nature.com/nrneph/journal/vaop/ncurrent/fig_tab/nrneph.2016.21_F1.html
3. EVANS, P. W., T. WHEELER, F. W. ANTHONY, C. OSMOND. A longitudinal study of maternal serum vascular endothelial growth factor in early pregnancy. *Human Reproduction* [online]. 1998, 13(4), 1057-62 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1093/humrep/13.4.1057. Dostupné z: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/13/4/1057.full.pdf+html>
4. HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.
5. HÁJEK, Zdeněk. *Rizikové a patologické těhotenství*. Vydání 1., české. Praha: Grada Publishing, 2004, 443 s. ISBN 80-247-0418-8.
6. HERRAIZ, Ignacio, Elisa SIMÓN, Paula GÓMEZ-ARRIAGA, José MARTÍNEZ-MORATALLA, Antonio GARCÍA-BURGUILLO, Elena JIMÉNEZ a Alberto GALINDO. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2015, 16(8), 19009-19026 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.3390/ijms160819009. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/8/19009/>
7. HUND, Martin, Deirdre ALLEGRANZA, Maria SCHOEDL, Peter DILBA, Wilma VERHAGEN-KAMERBEEK a Holger STEPAN. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 2014, 14(1), 324 [cit.

- 2016-04-09]. DOI: 10.1186/1471-2393-14-324. ISSN 1471-2393. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/324>
8. Hypertension. *Heart Foundation*. [online]. 14.4.2016 [cit. 2016-04-14]. Dostupné z: <http://heartfoundation.org.au/for-professionals/clinical-information/hypertension>
9. CHAMY, Verónica M, Jaime LEPE, Álvaro CATALÁN, David RETAMAL, Jorge A ESCOBAR a Eva M MADRID. Oxidative stress is closely related to clinical severity of pre-eclampsia. *Biological Research* [online]. 2006, 39(2), [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.4067/S0716-97602006000200005. ISSN 0716-9760. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602006000200005>
10. KAISER, Radek, Petr DUBOVÝ a Pavel HANINEC. Vaskulární endoteliální růstový faktor. *Československá fyziologie*. 2011, roč. 60, č. 2, s. 48-51. ISSN 1210-6313. Dostupné také z: http://www.tigis.cz/images/stories/Fyziologie/2011/02/04_Z.pdf
11. KUPFERMINC, Michael J., Yair DANIEL, Talma ENGLENDER, Amiram BARAM, Ariel MANY, Ariel J. JAFFA, Ilan GULL a Joseph B. LESSING. Vascular Endothelial Growth Factor Is Increased in Patients With Preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology* [online]. 1997, 38(4), 302-306 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00519.x. ISSN 10467408. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0897.1997.tb00519.x>
12. LAI, Jonathan, Leona C. Y. POON, Spyros BAKALIS, Roxana CHIRIAC a Kypros H. NICOLAIDES. Systolic, Diastolic and Mean Arterial Pressure at 30-33 Weeks in the Prediction of Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy* [online]. 2013, 33(3), 173-181 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1159/000345950. ISSN 1421-9964. Dostupné z: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000345950>
13. LEAHOMSCHI, Sergiu a Pavel CALDA. Preeklampsie v těhotenství – predikce, prevence a další management. *Česká gynekologie* [online]. 2014, 79(5), 356-362 [cit. 2016-04-09]. ISSN 1210-7832. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/ceska-gynekologie-clanek/preeklampsie-v-tehotenstvi-predikce-prevence-a-dalsi-management-50519>

14. MAYNARD, Sharon E. a S. Ananth KARUMANCHI. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Seminars in Nephrology* [online]. 2011, 31(1), 33-46 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004. ISSN 02709295. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270929510001749>
15. MAGEE, Laura A., Anouk PELS, Michael HELEWA, Evelyne REY a Peter VON DADELSZEN. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* [online]. 2014, 4(2), 105-145 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.01.003. ISSN 22107789. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221077891400004X>
16. MCKEEMAN, Gareth C., Joy E.S. ARDILL, Carolyn M. CALDWELL, Alyson J. HUNTER a Neil MCCLURE. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2004, 191(4), 1240-1246 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.03.004. ISSN 00029378. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937804002339>
17. NĚMCOVÁ, Helena. Měření krevního tlaku. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2006, 8(9), 396-400 [cit. 2016-04-09]. ISSN 1212-7299. Dostupné z: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2006/09/07.pdf>
18. POON, Leona C., N. A. ZYMERI, A. ZAMPRAKOU, A. SYNGELAKI a K.H. NICOLAIDES. Protocol for Measurement of Mean Arterial Pressure at 11-13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy* [online]. 2012,31(1), 42-48 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1159/000335366. ISSN 1421-9964. Dostupné z: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000335366>
19. POON, Leona C. a Kypros H. NICOLAIDES. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International* [online]. 2014, 1-11 [cit. 2016-04-14]. DOI: 10.1155/2014/297397. ISSN 1687-9589. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ogi/2014/297397>
20. Quality of measurements. *The Fetal Medicine Foundation*. [online]. © 2016 [cit. 2016-04-09]. Dostupné z: <https://fetalmedicine.org/audit/submit>

21. RANA, Sarosh, S. Ananth KARUMANCHI a Marshall D. LINDHEIMER. Angiogenic Factors in Diagnosis, Management, and Research in Preeclampsia. *Hypertension* [online]. 2014, 63(2), 198-202 [cit. 2016-04-14]. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02293. ISSN 0194-911x. Dostupné z: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02293>
22. ROCHE DIAGNOSTIC, *Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study*. [prezentace]. 2016 [cit. 2016-04-14].
23. SOUDERS, Colby, Sharon MAYNARD, Jing YAN, et al. Circulating Levels of sFlt1 Splice Variants as Predictive Markers for the Development of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2015, 16(6), 12436-12453 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.3390/ijms160612436. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/6/12436/>
24. STAFF, Anne Cathrine, Samantha J. BENTON, Peter von DADELSZEN, James M. ROBERTS, Robert N. TAYLOR, Robert W. POWERS, D. Stephen CHARNOCK-JONES a Christopher W. G. REDMAN. Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers. *Hypertension* [online]. 2013, 61(5), 932-942 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00250. ISSN 0194-911x. Dostupné z: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00250>
25. STEPAN, H., I. HERRAIZ, D. SCHLEMBACH, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. 2015, 45(3), 241-246 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1002/uog.14799. ISSN 09607692. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.14799>
26. VERLOHREN, Stefan, Ignacio HERRAIZ, Olav LAPAIRE, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2012, 206(1), 58.e1-58.e8 [cit. 2016-

- 04-09]. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.037. ISSN 00029378. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937811009549>
27. VLK, Radovan. *Preeklampsie*. Praha: Maxdorf, 2015. Jessenius. ISBN 978-80-7345-460-9.
28. WANG, A., S. RANA a S. A. KARUMANCHI. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology* [online]. 2009,24(3), 147-158 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1152/physiol.00043.2008. ISSN 1548-9213. Dostupné z:
<http://physiologyonline.physiology.org/cgi/doi/10.1152/physiol.00043.2008>
29. ZEISLER, Harald, Elisa LLURBA, Frederic CHANTRAINE, Manu VATISH, Anne Cathrine STAFF, Maria SENNSTRÖM, Matts OLOVSSON, Shaun P. BRENNECKE, Holger STEPAN, Deirdre ALLEGGRANZA, Peter DILBA, Maria SCHOEDL, Martin HUND a Stefan VERLOHREN. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The new England Journal of Medicine* [online]. 2016, 1(7), 13-22 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838. Dostupné z:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414838>

Seznam použitých zkratek

sFlt-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1, solubilní receptor tyrozinkinázového typu – 1
PIGF	Placenta growth factor, placentární růstový faktor
VEGF	Vascular endothelial growth factor, vaskulární endoteliální růstový faktor
TK	Krevní tlak
MAP	Mean arterial pressure, střední arteriální tlak
IUGR	Intrauterine growth retardation, Intrauterinní růstová retardace
Flt-1	Fms-like tyrosinkináza-1, tyrozinkinázový receptor
t. g.	Týden gravidity
PI	Pulzativní index
BMI	Body mass index, index tělesné hmotnosti
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets, Hemolýza erytrocytů, zvýšení jaterních testů, snížení počtu krevních destiček
AST	Aspartát aminotransferáza
ALT	Alanin aminotransferáza