

Preeclampsia and cardiovascular diseases – the consequence and cause

Preeklampsia a kardiovaskulárne ochorenia – následok alebo príčina

Záhumenský J

II. Gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

Zahumensky J. **Preeclampsia and cardiovascular diseases – the consequence and cause.** Cardiology Lett. 2017;26(5):295–298

Abstract. The author brings a review of new knowledge about the patomechanism of preeclampsia and its consequences on the women's cardiovascular system. There is evidence, that preeclampsia is not a only disease of trophoblast, with subsequent activation of the mother's endothelium, but the maternal organism itself and its enzymatic equipment play an important role here. Women with severe early preeclampsia are at high risk of developing cardiovascular disease in the future, which should be considered when creating preventive programs. Ref. 29, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: preeclampsia – trophoblast – endothelium – cardiovascular diseases

Záhumenský J. **Preeklampsia a kardiovaskulárne ochorenia – následok alebo príčina.** Cardiology Lett. 2017;26(5):295–298

Abstrakt. Autor prináša súhrn nových poznatkov o patomechanizme preeklampsie a jej dôsledkov na kardiovaskulárny systém. V súčasnosti sa hromadia dôkazy, že preeklampsia nie je len ochorenie trofoblastu, s následnou aktiváciou endotelu matky, ale dôležitú úlohu tu má aj sám materský organizmus a jeho enzymatická výbava. Najmä ženy so závažnou včasnou preeklampiou sú vysoko rizikové pre rozvoj kardiovaskulárnych ochorení v budúcnosti, na čo by bolo vhodné myslieť pri tvorbe preventívnych programov. Lit. 29, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: preeklampsia – trofoblast – endotel – kardiovaskulárne choroby

Preeklampsia je jedno z najčastejších kardiovaskulárnych ochorení tehotných žien s prevalenciou 1 na 15 tehotných (1). Ide o syndróm multiorgánového postihnutia, ktorý sa viaže na prítomnosť trofoblastu. Hoci ide o primárne placentárnu patogenézu ochorenia, prejavuje sa predovšetkým kardiovaskulárnymi príznakmi spôsobenými generalizovanou aktiváciou endotelu a vazospazmami, ktoré vedú k hypertenzii a multiorgánovej hypoperfúzií (2). Presná definícia sa mierne odlišuje u jednotlivých odborných spoločností, vo všeobecnosti však ide o syndróm charakterizovaný novovzniknutým zvýšením krvného tlaku v druhej polovici tehotnosti, spojený s postihnutím ešte jedného orgánového systému (3). Neprítomnosť proteinúrie však nevylučuje diagnózu, aj prípady so závažným

priebehom preeklampsie môžu mať odpad bielkovín nižší ako 0,3 g/l. Proteinúria nad 5 g/l sa významne spája s vyšším výskytom závažných komplikácií pre matku aj pre plod (4).

Preeklampsia má viacero možných mechanizmov vzniku, spoločným dôsledkom je tzv. placentárny stres, ktorý vzniká hypoperfúziou fetálnych klkov. Na subcelulárnej úrovni je pravdepodobne za vznik preeklampsie zodpovedné endoplazmatické retikulum, kde v dôsledku nedostatku glukózy a hypoxie dochádza k nadmernej neregulovanej produkcii proteínov, ktoré sú zodpovedné za apoptózu a autofágiu vlastných buniek trofoblastu a decidui (5). Podľa nástupu vzniku rozdeľujeme preeklampiou na "early onset" a "late onset" preeklampsia. Ich spoločným prejavom sú známky aktivácie

Z II. Gynekologicko-pôrodnickej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 12. septembra 2017; prijaté dňa 14. septembra 2017

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD., II. Gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jozef.zahumensky@ru.unb.sk

endotelu v dôsledku placentárneho stresu, v oboch prípadoch však hypoperfúzia placenty vzniká rôznym spôsobom.

“Early onset” preeklampsia (včasná preeklampsia)

“Early onset” preeklampsia je charakteristická potrebou ukončenia tehotnosti pred termínom pôrodu, často pred 37. týždňom tehotnosti. Prvé príznaky sa objavujú väčšinou už pred 34. týždňom a vo všeobecnosti platí, čím skôr sa objavia príznaky, tým závažnejší možno očakávať priebeh (6). “Early onset” preeklampsia sa často spája s patologickým prietokom v arteria uterina, poruchou rastu plodu a nepriaznivým perinatálnym výsledkom (7). Deti porodené matkám s včasnou preeklampiou majú až 13 % perinatálnu mortalitu, 16 % detskú mortalitu a častý výskyt závažných porúch intrauterinného rastu (8). Až 70 % prípadov rastovej reštrikcie plodu sa viaže na včasnú preeklampiou (9). Včasná preeklampsia je syndróm priameho postihnutia trofoblastu, pri ktorom nedochádza k správnej invázii cytotrofoblastu do spirálnych deciduálnych artérií, ktoré si takto zachovávajú schopnosť kontrakcie, čo vedie k chronickej hypoperfúzii placentačných klkov. Pretože porucha vzniká už v začiatkových fázach placentačie, hypoperfúzia vedie k zaostávaniu rastu plodu s následnou centralizáciou obehu a typickými zmenami pri dopplerovskom vyšetrení fetálnych ciev. Poruchu placentačie pri včasnej preeklampsii možno predpovedať aj pomocou vyšetrenia placentačných rastových faktorov ešte v preklinickom štádiu (10).

“Late onset” preeklampsia (neskorá preeklampsia)

“Late onset” preeklampsia vzniká paradoxne často u plodov s normálnou rastovou krivkou, alebo dokonca u väčších plodov. Prvé príznaky sa objavujú po 34. týždni, niekedy vznikajú až v termíne pôrodu. Hlavným dôvodom aktivácie endotelu je relatívna hypoperfúzia placenty v závislosti od hmotnosti a potrieb plodu. Úlohu na vzniku ochorenia má aj starnutie placenty, ktoré sa prejaví postupným poklesom placentačných rastových faktorov (11). Možno povedať, že plod prerastie možnosti vlastnej placenty, čo vedie k relatívnej hypoperfúzii klkov a placentačnému stresu (12). Priebeh ochorenia býva obvykle miernejší s lepšími perinatálnymi výsledkami (13). “Late onset” preeklampsia býva často spojená s nadhmotnosťou a obezitou rodičky, kedy sa predpokladá spoluúčast relatívnej ľavostrannej komorovej insuficiencie (14).

Zmeny kardiovaskulárneho systému v preklinickej fáze preeklampsie

Už v preklinickej fáze možno v rizikovej skupine žien dokázať zmeny vo vaskulárnej reaktivite a vo funkcii ľavej ko-

mory (15). U žien, u ktorých sa vyvinie preeklampsia, možno dokázať abnormálnu remodeláciu ľavej komory so známami koncentrickej hypertrofie. U žien s rizikom rozvoja “early onset” preeklampsia sa vyskytuje mierna diastolická dysfunkcia ľavej komory so segmentálne narušenou relaxáciou myokardu (16).

Preeklampsia je primárne ochorenie viazané na poruchu prietoku placentou, ktorú možno dokázať dopplerovským meraním prietoku uterinnými cievami (7). Niektoré štúdie poukázali na to, že ženy s placentačnou insuficienciou spojenou s dysfunkciou ľavej komory majú výrazne vyššie riziko vzniku a závažného priebehu preeklampsie, kým ženy s poruchou prietoku v placente a normálnou funkciou myokardu mávajú často nekomplikovanú graviditu (17). Na základe toho možno uvažovať, že odpoveď materského kardiovaskulárneho systému na placentačný stres má dôležitú úlohu pri vzniku a rozvoji preeklampsie. Toto podporuje koncept, že preeklampsia je komplexné ochorenie viazané nielen na hypoperfúziu placenty, ale aj na schopnosť kardiovaskulárneho systému matky sa s tým vyrovnávať. Niektoré štúdie naznačujú, že napríklad pravidelné a primerané cvičenie v prenatálnom období môže zlepšiť adaptáciu materského organizmu na túto záťaž a celkovo znížiť riziko rozvoja preeklampsie (18).

Zmeny kardiovaskulárneho systému počas klinickej fázy preeklampsie

Preeklampsia sa klasicky prejaví ako diastolická dysfunkcia so zvýšenými plniacimi tlakmi a zachovanou ejekčnou frakciou. Srdcový výdaj býva nezmenený a komory majú normálnu veľkosť. Častým nálezom je však remodelácia ľavej komory a hypertrofia jej svaloviny (19). Zmeny pravej komory neboli u žien s preeklampiou popísané. Hemodynamické zmeny sú však závislé aj od závažnosti ochorenia, komorbidít, liečby, prítomnosti obezity, fázy tehotnosti a príjmu tekutín. Dokázané je, že “early onset” preeklampsia so sebou prináša výrazne vyššie riziko závažnejšieho postihnutia kardiovaskulárneho systému matky, ktoré možno dokázať echokardiograficky spolu so sledovaním hladín brain natriuretic peptide v sére (20). Remodelácia ľavej komory pri preeklampsii je typicky asymetrická s predominantným postihnutím bázy prednej časti septa, podobne ako to býva pri remodelácii pri včasných štádiách chronickej hypertenzie (21). Možno povedať, že srdce u tehotnej s preeklampiou pracuje na hraniciach svojich rezerv a každý dodatočný stres môže viesť k významnému zhoršeniu funkcie so závažnými kardiovaskulárnymi komplikáciami.

Popôrodné zmeny a dlhodobé dôsledky preeklampsie

Zmeny arteriálneho aj venózneho systému, ktoré vznikajú pri preeklampsii, pretrvávajú ešte niekoľko rokov po pôrode

a spôsobujú abnormálnu odpoveď na fyzickú záťaž a expanziu objemu (22). Bezpríznaková systolická aj diastolická dysfunkcia ľavej komory pretrváva ešte rok po pôrode a je výrazne častejšia pri včasnej preeklampsii (60 %) ako pri neskorej preeklampsii (15 %) a bezpríznakových žien (8 %) (23). Ženy s “early onset” preeklampiou majú až 40 % riziko rozvoja hypertenzie do dvoch rokov po pôrode (23). Dve veľké metaanalýzy retrospektívnych štúdií potvrdili, že ženy s preeklampiou v anamnéze majú zvýšené riziko rozvoja esenciálnej hypertenzie (RR: 3,7), ischemickej choroby srdca (RR: 2,33), cerebrovaskulárnych ochorení (RR: 2,03) a celkovej kardiovaskulárnej mortality (RR: 1,46) (24, 25). Preeklampsia v anamnéze päťnásobne zvyšuje riziko terminálneho zlyhania obličiek v budúcnosti (26). Tieto retrospektívne štúdie a metaanalýzy majú jednu závažnú limitáciu, chýba im informácia o preexistujúcich rizikách pred otehotnením. Preeklampsia a kardiovaskulárne ochorenia majú niekoľko spoločných rizikových faktorov, ako sú chronická hypertenzia, inzulínová rezistencia, ochorenie obličiek a obezita. Toto prináša dve otázky: Vedie preeklampsia prostredníctvom aktivácie endotelu k celoživotne zvýšeným rizikám, alebo je preeklampsia sama dôsledkom rizikového fenotypu pre kardiovaskulárne ochorenia?

Pôvodný koncept prinášal jasné rozlíšenie, “early onset” preeklampsia sa považovala za primárne ochorenie trofoblastu so sekundárnymi zmenami v materskom kardiovaskulárnom systéme. “Late onset” preeklampsia, práve pre jej častú súvislosť s nadhmotnosťou a obezitou sa považovala za dôsledok hypoperfúzie trofoblastu v dôsledku materskej myokardiálnej dysfunkcie. Výsledky retrospektívnych štúdií týkajúce sa zvýšených rizík po pôrode nás skôr vedú k úvahe, že určitý fenotyp matky vedie k zvýšenej reaktivite pri placéntarnej insuficiencii. Nositeľky špecifických mutácií génov pre lipoproteín – lipázu asociovanú fosfolipázu A2 majú vyššie riziko vzniku preeklampsie a následných kardiovaskulárnych komplikácií v budúcnosti (27). Prítomnosť minoritného fenotypu metyléntetrahydrofolát reduktázy, ktorý sa považuje za protektívny pri esenciálnej hypertenzii, rovnako znižuje aj riziko rozvoja preeklampsie až o 35 % (28). Alela D angiotenzín konvertujúceho enzýmu bola dvakrát častejšie prítomná u žien s anamnézou preeklampsie, pôrodom mŕtveho plodu a plodu s nízkou pôrodnou hmotnosťou oproti ženám s fyziologickou graviditou. Prevalencia tejto alely bola rovnaká u žien s preeklampiou a u žien s predčasným kardiovaskulárnym ochorením (29).

Zhrnutie

Preeklampsia predstavuje celoživotne zvýšené riziko kardiovaskulárnych komplikácií. Na rozdiel od pôvodného konceptu čisto placéntarnej patológie pri “early onset” preeklampsii v súčasnosti predpokladáme aj výrazný vplyv materského fenotypu na priebeh ochorenia, 30 % placéntárnych insuficiencií s poruchou rastu plodu prebieha bez prítomnosti

preeklampsie. Možno predpokladať, že niektoré genetické varianty enzýmov zodpovedných za aktiváciu endotelu sú zodpovedné za vznik preeklampsie, ako aj za zvýšené riziká kardiovaskulárnych ochorení v budúcnosti.

Literatúra

1. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011;32(24):3147-3197.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet] 2013 [cited 2017 Sep 11];122(5):1122-1131. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201311000-00036>
3. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* [Internet] 2010 [cited 2017 Sep 11];4(2):68-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400051>
4. Dong X, Gou W, Li C, et al. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];8:60-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501282>
5. Bastida-Ruiz D, Aguilar E, Ditisheim A, Yart L, Cohen M. Endoplasmic reticulum stress responses in placentation – A true balancing act. *Placenta* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];57:163-169. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864006>
6. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia. *Hypertension* [Internet] 2008 [cited 2017 Sep 11];52(5). Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/52/5/873>
7. Záhúmský J. Doppler flowmetry in preeclampsia. *Bratislava Med. J.* 2009;110(7):432-435.
8. van Esch JJA, van Heijst AF, de Haan AFJ, van der Heijden OWH. Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity. *J Matern Neonatal Med* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282780>
9. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];56(3):358-361. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28600048>
10. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet] 2008 [cited 2017 Sep 11];31(3):303-309. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.5184>
11. Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, et al. Do the physiological aging of the placenta and the changes in angiogenesis

- marker sFlt-1 and PlGF concentrations predispose patients to late-onset preeclampsia? *J Matern Neonatal Med* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];1-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816071>
12. Nevalainen J, Skarp S, Savolainen E-R, Ryyänänen M, Järvenpää J. Intrauterine growth restriction and placental gene expression in severe preeclampsia, comparing early-onset and late-onset forms. *J Perinat Med* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593875>
13. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* [Internet] 2005 [cited 2017 Sep 11];365(9461):785-799. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15733721>
14. Endeshaw M, Abebe F, Worku S, Menber L, Assress M, Assefa M. Obesity in young age is a risk factor for preeclampsia: a facility based case-control study, northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet] 2016 [cited 2017 Sep 11];16(1):237. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27543276>
15. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* [Internet] 2008 [cited 2017 Sep 11];111(2 Pt 1):292-300. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200802000-00007>
16. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* [Internet] 2013 [cited 2017 Sep 11];120(4):496-504. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.12068>
17. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, et al. Maternal diastolic function in asymptomatic pregnant women with bilateral notching of the uterine artery waveform at 24 weeks' gestation: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet] 2001 [cited 2017 Sep 11];18(5):450-455. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046/j.0960-7692.2001.00576.x>
18. Skow RJ, King EC, Steinback CD, Davenport MH. The influence of prenatal exercise and pre-eclampsia on maternal vascular function. *Clin Sci* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];131(17):2223-2240. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798074>
19. Dennis AT, Castro J, Carr C, Simmons S, Permezel M, Royse C. Haemodynamics in women with untreated preeclampsia*. *Anaesthesia* [Internet] 2012 [cited 2017 Sep 11];67(10):1105-1118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731876>
20. Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, et al. Maternal hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early and late Pre-Eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436119>
21. Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, Lip GYH, Steeds RP, Kotecha D. Echocardiographic Structure and Function in Hypertensive Disorders of Pregnancy CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet] 2016 [cited 2017 Sep 11];9(9):e004888. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609819>
22. Spaan JJ, Ekharth T, Spaanderman MEA, Peeters LLH. Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstet Gynecol* [Internet] 2009 [cited 2017 Sep 11];113(4):853-859. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-200904000-00015>
23. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet] 2011 [cited 2017 Sep 11];58(4):709-715. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSION.111.176537>
24. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devreux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* [Internet] 2008 [cited 2017 Sep 11];156(5):918-930. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870308006248>
25. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet] 2007 [cited 2017 Sep 11];335(7627):974-974. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975258>
26. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med* [Internet] 2008 [cited 2017 Sep 11];359(8):800-809. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716297>
27. Güngör ZB, Tüten A, Ekmekçi H, et al. Possible effects of lipoprotein-associated phospholipase A2 single-nucleotide polymorphisms on cardiovascular risk in patients with preeclampsia. *J Matern Neonatal Med* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784006>
28. Thomsen LC V., McCarthy NS, Melton PE, et al. The antihypertensive MTHFR gene polymorphism rs17367504-G is a possible novel protective locus for preeclampsia. *J Hypertens* [Internet] 2017 [cited 2017 Sep 11];35(1):132-139. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27755385>
29. Fatini C, Romagnuolo I, Sticchi E, et al. ACE gene in pregnancy complications: Insights into future vascular risk. *Hypertens Pregnancy* [Internet] 2016 [cited 2017 Sep 11];35(1):62-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910651>