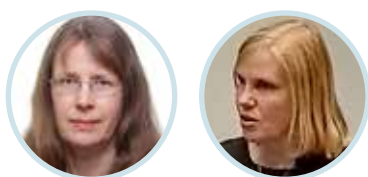


Preeklampsia

skriining ja diagnostika

seerumimarkerite abil



Piret Kedars **Liisa Kuhi**
AS Ida-Tallinna Keskhaigla
kesklabor

Preeklampsia, rahvapäraselt rasedustoksikoos, on raseduse teises pooles arenev progresseeruv multisüsteemne potentsiaalselt eluohtlik häire, mille patogenees ei ole täielikult selge. Praegu kehtiva teooria järgi on tegemist kahestadiumilise protsessiga.

Preeklampsia (PE) esimene staadium on põhjustatud trofoblasti pinnapealsest invasioonist, mille tulemusel jääb spiraalarterite remodelleerumine puudulikuks. Oletatavasti viib see teise staadiumini, mis seisneb ema organismi vastuses endoteeli düsfunktsioonile ning angiogeensete ja antiangiogeensete faktorite tasakaaluhäirele, põhjustades PE kliinilise avaldumise.

Esimised klassikalised PE sümptomid on peale 20. rasedusnädalat esmaselt tekkivad hüpertensioon ja proteiinuuria. Need on varieeruva raskusastmega ning ei ole PE suhtes spetsiifilised, u 80%-l selliste sümptomitega juhtudest preeklampsiat ei kujune.

Umbes 20% PE patsientidel esineb täiendavaid sümptomeid nagu kõhuvalu, verejooks, platsenta irdumine või HELLP-sündroom (hemolüüs, maksa ensüümide tõus, trombotsütopeenia).

Haiguse lõppstaadiumiks on eklampsia: teadvuse häired, neuroloogilised sümptomid, toonilis-kloonilised krampid ja surm.

PE kulg võib olla erinev, võimalik on kiiresti kujunev eluohtlik seisund.

Kolmandik PE juhtudest lõpeb sünnitusega enne 37. rasedusnädalat.

Loodet ohustavad uteroplatsentaarset düsfunktsioonist põhjustatud tüsistused: kasvupeetus, nabavädiarteri verevooluhäired, surnultsünd.

PE diagnoosimise aluseks on hüpertensioon ja proteiinuuria või viimase puudumisel teiste organite düsfunktsioonile viitav leid. PE diagnostika on keeruline, kui rasedal esineb juba eelnevalt hüpertensioon või proteiinuuria.

PE ainus tõhus ravi on raseduse lõpetamine, millega kaasnevad enamasti enneaegne sünnitus ning ohud vastündinule.

Kui sage on preeklampsia?

PE on üks peamistest perinataalse haigestumise ja suremuse põhjustest, esinedes 2–5% rasedatel. Ülemaailmselt sureb selle tõttu igal aastal u 76 000 naist ja 500 000 last. Vaesemate riikide naised ja vastündinud on adekvaatse perinataalse abi puudumise tõttu suurema riski all.

On leitud, et teoreetiliselt tekiks preeklampsia kõigi raseduste korral,

kui rasedus kestaks kauem kui umbes 40 nädalat.

Millises raseduse staadiumis preeklampsia esineb?

Preeklampsia puhul eristatakse vastavalt avaldumise ajale nelja tüüpi:

- varajase algusega PE (sünnitus enne 34. rasedusnädalat),
- enneaegne PE (sünnitus enne 37. rasedusnädalat),
- hilise algusega PE (sünnitus $\geq$ 34. rasedusnädalal),
- ajaline PE (sünnitus $\geq$ 37. rasedusnädalal).

Varajase algusega PE on seotud ema ja lapse jaoks oluliselt kõrgema riskiga nii lühi- kui pikaajaliste haiguste ja ka suremuse suhtes.

Umbes 85% PE juhtudest avaldub $\geq$ 34. rasedusnädalal, mõnikord ka sünnituse ajal; umbes 10% juhtudest enne 34. rasedusnädalat ja väga harva 20.–22. nädalal. Umbes 5% juhtudest kulgeb subkliiniliselt ning avaldub alles 48 tunni jooksul peale sünnitust.

Milliseid kaugtagajärgi preeklampsia põhjustab?

Vastsündinul on edaspidi kõrgeenenud risk insuliini resistentsuse, diabeedi, koronaarterite haiguse ja hüpertensiooni tekkeks.

Naised, kellel on esinenud PE, on edaspidi ohustatud kardiovaskulaarsest haigusest, hüpertensioonist, koronaarhaigusest, insuldist, neerutalitluse häiretest, metaboolsest sündroomist ja diabeedist.

Kahtlustuste risk sõltub peamiselt preeklampsia raskusest, gestatsioonijast raseduse lõpetamisel, preeklampsiaiga raseduste arvust.

Enneaegse PE järel väheneb naise eeldatav eluiga keskmiselt kümne aasta võrra.

Kuidas preeklampsia riski hinnatakse?

On mitmed üldteada emapoolsed riskitegurid nagu esmasrasedus, vanus, varasem PE anamneesis, lühike või pikk intervall raseduste vahel, mikrasedus, viljatusravi, PE perekonna anamneesis, ülekaalulisus, Afro-Kariibi ja Lõuna-Aasia päritolu, raseduseelne diabeet, gestatsioonidiabeet, krooniline hüpertensioon, krooniline neeruhaigus, autoimmuunhaigus (nt süsteemne erütematoosluupus ja antifosfolipiidsündroom).

Täpsemaks hindamiseks on vajalikud biomarkerid.

Kas preeklampsiat saab ära hoida?

Preeklampsiat ei saa täielikult vältida, kuid seda saab edasi lükata madalas doosis aspiriinraviga, mis tõhusab platsenta kujunemist, kui kõrgeenenud risk on õigeaegselt avastatud ning raviga alustatud enne 16. rasedusnädalat.

Varajase preeklampsia riski hindamise sõeluuring tehakse 11.–13. rasedusnädalal, kasutades vastavat tarkvara, mis arvestab lisaks seerumimarkeritele ka raseda ja loote andmeid. Ennetava ravi alustamise otsustab naisteart, ravi lõpetatakse 36. rasedusnädalal.

Olles teadlik preeklampsia tõenäosusest, saab enneaegseks sünnituseks valmistudes vähendada riske nii emale kui lapsele.

Milliseid seerumimarkereid sõeluuringuks kasutatakse?

Biomarkereid preeklampsia sõeluuringuks on otsitud üle 30 aasta. 2016. aastaks jõuti järeldusele, et kõige parema tulemuse annab varajase preeklampsia riski hindamise sidumine esimesel trimestril tehtava kromosoomihaiguste sõeluuringuga, lisades rasedusega seotud plasma proteiin A-le (S,P-PAPP-A) platsentaarse kasvufaktori (S,P-PIGF). See kombinatsioon võimaldab avastada 90% enne 34. rasedusnädalat avalduvatest juhtumitest.

PIGF on proangiogeense toimega molekul, mis soodustab feto-platsentaarset tsirkulatsiooni ja toetab trofoblasti kasvu. PIGF-i vähesus põhjustab loote üsisisest kasvupeetust ja preeklampsiat.

Keda tuleks preeklampsia riski suhtes uurida?

Rahvusvahelise günekoloogia ja sünnitusabi föderatsiooni (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) 2019. a juhiste põhjal tuleb enneaegse preeklampsia riski suhtes uurida kõiki ühe lootega rasedaid ning pakkuda kõrgeenenud riski korral ennetavat ravi. On näidatud, et keskmise ja kõrge preeklampsia riskiga rasedatel vähendab esimesel trimestril alustatud madalas doosis aspiriinravi varajase preeklampsia ning sellega seotud haiguste ja suremuse sagedust.

Kas Eestis pakutakse rasedatele seerumimarkeritel põhinevat PE sõeluuringut?

AS Ida-Tallinna Keskhaigla alustas 2018. aastal esimesena Eestis varajase preeklampsia riski hindamise pakumist ITK naistekliinikus rasedusega arvel olijatele 1. trimestri loote kromosoomihaiguste skriiningu osana. Peagi hakkas ITK kesklabor tegema seerumimarkerite analüüse ka teistele Eesti naistekliinikutele. Täna on seerumi-

markerite ja teiste riskifaktorite kombinatsioonil põhinev PE sõeluuring juba laialt levinud.

Kas seerumimarkereid saab kasutada ka PE diagnostikas?

PE klassikalised sümptomid hüpertensioon ja proteiinuuria on piiratud sensitiivsuse ja spetsiifilisusega. PE diagnostika paraneb oluliselt, kui kõrge riskiga patsientide puhul kasutada PE diagnoosimiseks ja prognoosimiseks alates 20. rasedusnädalast ka seerumimarkereid – FMS-sarnase türosiini kinaas-1 lahustuvate retseptorite (sFlt-1) ja platsentaarse kasvufaktori (PIGF) suhet.

Normaalse raseduse korral suureneb proangiogeenne faktor PIGF esimese kahe trimestri jooksul ja väheneb raseduse lõppjärgus. Antiangiogeense faktori sFlt-1 tase jääb aga raseduse varajases ja keskmises staadiumis stabiilseks ning kõrgeneb edaspidi ühtlaselt kuni sünnituseni. Preeklampsia kujunemise käigus suureneb veres sFlt-1 sisaldus ning väheneb PIGF-i oma. Kõrgem sFlt-1/PIGF-i suhe viitab PE esinemisele või ennustab avaldumist lähiajal ning lühemat aega sünnituseni, võimaldades eristada preeklampsiat muul põhjusel tekkinud hüpertensioonist või kroonilisest neeruhaigusest. See aitab vähendada ebavajalikku hospitaliseerimist ning avastada rasedad, kes vajavad intensiivset jälgimist.

sFlt-1/PIGF-i suhet määratakse Ida-Tallinna Keskhaigla kesklaboris ja TÜK ühendlaboris. 🍀

Kasutatud kirjandus

1. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic Guide for First-trimester Screening and Prevention <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111484/>
2. UpToDate. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis 02-2023
3. Rolnik, D. L. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia; The New England Journal of Medicine 2017
4. van Oostwaard, M. F., Langenveld, J. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(5):624
5. Hagmann, H., Thadhani, R. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia; Clinical Chemistry 58:5 837-845 (2012)