

# PREEKLAMPSIA – DRUHÁ NAJČASTEJŠIA PRÍČINA ÚMRTIA GRAVIDNÝCH ŽIEN

## Pre-eclampsia – second leading cause of death in pregnant women

Helena GBELCOVÁ, Iva MIŠIGOVÁ, Daniel BÖHMER, Petra PRIŠČÁKOVÁ

Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, prednosta doc. MUDr. D. Böhmer, PhD.

### SÚHRN

Preeklampsia je hypertenzné multisystémové ochorenie postihujúce ženy počas gravidity alebo bezprostredne po nej. Je jednou z najvýznamnejších príčin mortality a morbidity tehotných žien v Európe i celosvetovo. Doteraz presne neobjasnená etiológia ochorenia robí z preeklampsie závažný medicínsky problém. Prinášame preto stručný prehľad známych rizikových faktorov a markerov preeklampsie, pričom konštatujeme, že neexistuje žiaden spoľahlivý prediktívny marker pre predpovedanie a stratifikáciu rizika preeklampsie.

**Kľúčové slová:** preeklampsia, rizikové faktory, prevencia, diagnostické markery.

*Lek Obz (Med Horizon), 69, 2020, č. 2: 55 – 59*

### SUMMARY

Pre-eclampsia is hypertensive multisystem disorder affecting women during gravidity or immediately after. It is one of the most important causes of pregnant women's mortality and morbidity in Europe and globally. Because of unexplained etiology preeclampsia represents a serious medical problem. This review provides an overview of known risk factors and markers and concludes there is no reliable predictor for prediction and stratification of pre-eclampsia risk.

**Key words:** pre-eclampsia, risk factors, prevention, markers.

*Lek obz (Med Horizon), 2020, 69 (2): 55 – 59*

### Úvod

Preeklampsia je hypertenzné multisystémové ochorenie postihujúce ženy počas gravidity alebo bezprostredne po nej. Doteraz presne neobjasnená etiológia ochorenia robí z preeklampsie závažný medicínsky problém. Preeklampsia s incidenciou 3 – 8 % (na Slovensku roku 2016 2 %) je celosvetovo druhou najčastejšou príčinou úmrtí matiek a zodpovedá za 10 až 15 % všetkých úmrtí spojených s tehotnosťou. Zároveň je príčinou predčasných pôrodov (15 % prípadov), pôrodov mŕtvych detí (13 % prípadov) a dôvodom úmrtia novorodencov (20 % prípadov).

### Symptómy a etiológia preeklampsie

Základné klinické prejavy preeklampsie sú hypertenzia (> 140/90 mm Hg) a proteinúria (300 mg/24 h) (1), ktoré však môžu byť a bývajú sprevádzané širokým spektrom ďalších komplikácií.

Akútne maternálne komplikácie ohrozujúce život zahŕňajú eklampsiu, ischemickú alebo hemoragickú porážku, abrupciu placenty, HELLP syndróm (hemolýza, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a trombocytopenia), diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu, ruptúru pečene, pulmonálne edémy, akútne renálne zlyhanie, cereb-

rálne krvácanie, adultný syndróm respiračnej tiesne a smrť (2). Objavujú sa aj cerebrálne komplikácie (hyperreflexia, bolesti hlavy a poruchy zraku). Z dlhodobého hľadiska majú ženy vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení. Zároveň sú deti ovplyvnené rastovými retardáciami a stresovými podmienkami preeklampsie počas vnútromaternicového vývoja, čo má dopad aj na ich ďalší postnatálny vývoj.

Preeklampsia je charakteristická zložitou patofyziológiou a heterogénnymi klinickými a laboratórnymi parametrami. U niektorých pacientok sa preeklampsia vyvinie v skorých štádiách gravidity (do 34. týždňa), u väčšiny žien z rozvinutých krajín však preeklampsia nastupuje až po 34. týždni gravidity (1).

Etiopatológia preeklampsie je multifaktorová. Počas desiatok rokov štúdiá preeklampsie sa vyskytlo množstvo hypotéz o jej rozvoji. V súčasnosti je všeobecne prijatý názor, že patologické procesy sú iniciované v skorých štádiách tehotnosti a majú pôvod v placente. Za rozvoj preeklampsie môže teda prítomnosť placenty, nie plodu. Placentárna dysfunkcia prejavujúca sa placentárnou endokrinnou deficienciou, plytkou placentárnou inváziou a abnormálnou vaskulatúrou má za následok viaceré symptómy preeklampsie. Počiatok, závažnosť

a postup ochorenia však závisia od odpovede maternálneho systému na faktory a proteíny derivované z placenty. Na etiológiu preeklampsie a jej rozvoja preto treba nahliadať komplexne a brať do úvahy úlohu matky aj plodu. Procesy vedúce k rozvoju klinických symptómov preeklampsie, ktorých induktory však nie sú úplne známe, zahŕňajú:

- narušenie tvorby a diferenciácie trofoblastu vonkajšími vplyvmi, reakciami matky a plodu,
- zlyhanie adekvátnej remodelácie maternálnych špirálovitých artérií,
- redukovaný tok materskej krvi do intervilózneho priestoru,
- hypoxiu a následnú reoxygénáciu placenty v dôsledku narušenia formovania trofoblastu, a s tým súvisiace hypoxické poškodenie vilózneho trofoblastu,
- uvoľnenie STBM (membránové fragmenty syncytiotrofoblastu) do krvného obehu matky,
- zápalovú odpoveď maternálneho imunitného systému a vznik endotelovej dysfunkcie vyvolávajúcej klinické symptómy preeklampsie (hypertenzia, proteínúria...).

Zaujímavé je, že prejavy endotelovej dysfunkcie pretrvávajú u žien aj 15 rokov po prekonaní preeklampsie, pričom sú pozorované zvýšené hodnoty markerov endotelovej aktívácie (ICAM-1, VCAM-1) (2).

### Rizikové faktory

Keďže preeklampsia je komplexné ochorenie, existuje viacero rizikových faktorov s rôznou silou asociácie s ochorením a následne s rôznymi prediktívnymi hodnotami.

### Demografia

S rastúcim rizikom vzniku preeklampsie a eklampsie korelujú extrémny týkajúce sa veku matky, konkrétne vek matky nad 40 rokov (3). V prieskume WHO o zdraví matiek a novorodencov vo viacerých krajinách sa uvádza, že ženy staršie ako 35 rokov sú vystavené vysokému riziku preeklampsie, aj keď nie eklampsie. Ženy mladšie ako 19 rokov boli naopak vystavené vysokému riziku eklampsie, ale nie preeklampsie – pravdepodobne to súvisí s neskorou alebo absentujúcou diagnostikou týchto žien.

Rizikovým faktorom je aj etnicita matky. Ženy z južnej Ázie alebo Afro-Karibiku majú vyššie riziko v porovnaní s bielym obyvateľstvom (4). Afroamerické ženy s ťažkou preeklampiou majú vyšší krvný tlak a vyžadujú intenzívnejšiu antihypertenznú liečbu, kým belošky majú vyšší výskyt syndrómu HELLP (5).

V rozvojových krajinách sa javí ako významný rizikový faktor i socioekonomický štatút. U obyvateľov vidieka je zaznamenaný dvojnásobne vyšší výskyt preeklampsie ako u obyvateľov miest. Zvýšené riziko preeklampsie súvisí so súbežnou anémiou, stravou chudobnou na vitamíny a výživné látky a nízkou úrovňou vzdelania, čo často súvisí práve s nižším socioekonomickým stavom (6).

### Osobná anamnéza

Jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov preeklampsie je v minulosti prekonaná preeklampsia. Výška rizika závisí od času nástupu a závažnosti preeklampsie v predchádzajúcej tehotnosti. Riziko u žien, ktoré mali syndróm HELLP, je 25 % a u žien, ktoré predčasne porodili, 55 %. U žien s predčasným nástupom preeklampsie je riziko recidívy preeklampsie 65 %.

Ženy s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 2500 g) majú v porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou pri narodení dvojnásobné riziko rozvoja preeklampsie. Riziko je štvornásobne vyššie u žien, ktoré pri narodení vážili < 2500 g a súčasne mali v dospelosti nadváhu.

Je všeobecne známe, že riziko preeklampsie je zvýšené u žien s nadváhou, obezitou, ale aj materskou obezitou. Zaujímavé však je, že riziko závažnej preeklampsie sa zvyšuje u nízkych žien (< 164 cm) (7).

Vo vývoji preeklampsie majú dôležitú úlohu už existujúce zdravotné ťažkosti. Cukrovka (typ 1 a typ 2) zvyšuje riziko preeklampsie 2- až 4-krát (8). Predgestačný diabetes zvyšuje riziko preeklampsie po pôrode.

Ďalším významným rizikovým faktorom preeklampsie je chronická hypertenzia. Až 23 % žien s chronickou hypertenziou (MAP > 95 mm Hg) je vystavených riziku superponovanej preeklampsie (9).

So zvýšeným rizikom preeklampsie sa ďalej spája proteínúria 190 – 499 mg / deň, chronické ochorenie obličiek, lupusová nefropatia, ako aj diabetická nefropatia.

### Rodinná anamnéza

Viacere štúdie naznačujú, že preeklampsia v rodinnej anamnéze zvyšuje pravdepodobnosť rozvoja tohto ochorenia. U rodinných príslušníkov žien, ktoré trpeli preeklampiou, miera rizika klesá v poradí sestry (37 %), dcéry (26 %), vnučky (16 %) (10).

Rodinná anamnéza preeklampsie nie je jediným rodinným faktorom. Ženy, ktorých mužský partneri pochádzajú z tehotnosti s komplikovanou preeklampiou, majú vyššiu pravdepodobnosť výskytu preeklampsie ako partnerky mužov, ktorí pochádzajú z normálnej tehotnosti (11).

Okrem toho majú zvýšené riziko vzniku preeklampsie aj ženy s rodinnou anamnézou hypertenzie alebo cukrovky (12).

### Životný štýl

Hoci má fajčenie nepriaznivý vplyv na všetky orgány, viacero štúdií ukazuje, že fajčenie počas tehotnosti znižuje riziko preeklampsie na polovicu (13). Tento ochranný účinok sa prejavuje bez ohľadu na závažnosť ochorenia.

Štúdie zaoberajúce sa vplyvom fyzickej aktivity na rozvoj preeklampsie prinášajú nejednoznačné závery. Kým niektoré štúdie tvrdia, že fyzická aktivita predchádza rozvoju preeklampsie, iné významný účinok neopisujú.

### Mentálne zdravie

Celoživotný stres a stres počas tehotnosti riziko preeklampsie zdvojnásobujú (14). Úzkosť a depresia

v prvom trimestri tehotnosti zvyšujú riziko preeklampsie 2- až 3-násobne (15).

### Faktory súvisiace s graviditou

Napriek skutočnosti, že riziko preeklampsie u rovnakých partnerov je vo všeobecnosti menšie v druhej a nasledujúcej tehotnosti (16), riziko sa zvyšuje so zvyšujúcim sa intervalom medzi tehotnosťami (17). Za faktory zvyšujúce riziko rozvoja preeklampsie sa považujú aj viacnásobné tehotnosti, asistovaná reprodukčná technológia (najmä oplodnenie *in vitro*), užívanie antibiotík počas gravidity a vrodené malformácie (16).

### Paternálne faktory

Vek mužského partnera má úlohu v preeklampsii najpravdepodobnejšie následkom genetických mutácií, ktoré sa vo vyššej miere vyskytujú ako dôsledok starnutia alebo v dôsledku faktorov prostredia, ako je vystavenie žiareniu a teplu. Riziko preeklampsie je dvojnásobné, ak je mužský partner starší ako 45 rokov (18).

Riziko preeklampsie je ovplyvnené dĺžkou sexuálneho vzťahu medzi partnermi alebo dĺžkou vystavenia spermiam. Opakovaný styk môže viesť k lepšiemu prispôbeniu materského organizmu otcovským antigénom. Štúdie však potvrdili túto asociáciu iba pre gestačnú hypertenziu a nie pre preeklampsiu.

Sporná je anamnéza kardiovaskulárnych chorôb u mužských partnerov. Kým jedna štúdia uvádza, že včasná chronická hypertenzia a infarkt myokardu u otca zvýšili riziko preeklampsie 3-násobne, druhá uvádza, že medzi hypertenznými poruchami gravidity a kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi mužského partnera, ako je BMI, krvný tlak a profil lipidov, neexistuje žiadna súvislosť (19).

### Prediktívne markery

Uvedené rizikové faktory nepredstavujú spoľahlivé prediktívne markery, pretože na ich základe je identifikovaných približne iba 30 % prípadov preeklampsie (20). Zvyčajne sa používajú v klinickej praxi len na skrining žien s vyšším rizikom preeklampsie. Vedci preto hľadali ďalšie klinické a laboratórne markery, ktoré by sa mohli použiť na spoľahlivejšiu a presnejšiu predpoveď preeklampsie.

### Laboratórne markery

Aj keď krvný tlak možno považovať za kľúčový prediktívny marker preeklampsie, pretože je základom jej diagnózy, zdá sa, že žiadny index krvného tlaku nepredpovedá preeklampsiu dostatočne.

Ďalším diagnostickým parametrom preeklampsie je proteinúria, príznak ochorenia obličiek. Najpresnejším prediktorom sa zdá pomer albumínu a kreatinínu meraný na začiatku tehotnosti. Tento test sa však nad rámec experimentálnych štúdií nepoužíva z dôvodu zložitého prístupu k vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografii v štandardnej klinickej praxi, čo je analytická metóda potrebná pre stanovenie daného pomeru. Dysfunkcia obličiek vedie k zvýšeniu kreatinínu a zníženiu množ-

stva vápnika. Testovala sa preto predikčná schopnosť pomeru vápnika a kreatinínu, ktorá sa však pre preeklampsiu nepotvrdila.

Ako ďalší možný prediktor preeklampsie sa testovali glomerulárne epitelové bunky – podocyty, konkrétne ich proteíny podocin a nefrín. Výsledky boli opäť nejednoznačné.

Počas preeklampsie je v moči vysoká koncentrácia inzulínového mediátora inozitolfosfoglykánu P. Po testovaní jeho prediktívnych schopností bol vyhodnotený ako mierne dobrý krátkodobý prediktor preeklampsie použiteľný až dva týždne pred diagnostikovaním preeklampsie (21).

Za potenciálne markery preeklampsie sa považujú aj placentárne proteíny, pretože naznačujú dysfunkciu a poškodenie endotelu. Vysokocitlivý C-reaktívny proteín (hs-CRP) a fibronektín preukázali slabú, resp. miernu prediktívnu vlastnosť.

S príčinným mechanizmom preeklampsie súvisia aj angiogénne faktory. Placentárny rastový faktor (PIGF) je proangiogénny faktor produkovaný v placentе všetkými typmi trofoblastu, ale aj endotelovými bunkami a bunkami hladkého svalstva. Počas normálnej tehotnosti množstvo PIGF stúpa po 32. týždeň gestácie a následne začne klesať. V preeklamptických prípadoch v skorých štádiách tehotnosti a niekoľko týždňov pred prejavom klinických symptómov množstvo cirkulujúceho PIGF klesá (22). Jeho predikčná schopnosť sa považuje na jednej strane za nevýznamnú, na strane druhej je silne spojená s negatívnou pravdepodobnosťou preeklampsie viac ako 14 dní pred jej diagnostikovaním (23). Ďalším testovaným prediktorom preeklampsie je pomer sFlt-1 a PIGF. Placentou produkovaný antiangiogénny faktor sFlt-1 je rozpustná tyrozínkináza 1 podobná fms. Antagonizuje okrem iného proangiogénny faktor PIGF, čím znižuje jeho množstvo v obehu matky. Niekoľko štúdií zistilo, že pomer sFlt-1 a PIGF je dobrým prediktorom preeklampsie (24), iná štúdia nenašla žiadnu súvislosť tohto ukazovateľa s preeklampsiou (22).

Ďalšie sérové markery sú placentárny proteín 13 (PP13), s placentou asociovaný plazmový proteín A (PAPP-A) (oba produkované syncytiotrofoblastom) a pentatraxín 3 (PTX3), ktoré však majú nepostačujúcu senzitivitu. Ďalšími proteínmi produkovanými trofoblastom sú syncytín 1 a syncytín 2. Úroveň expresie génov kódujúcich tieto proteíny koreluje so závažnosťou symptómov preeklampsie, ich spoľahlivosť ako prediktívnych markerov zatiaľ nebola potvrdená. Novšie štúdie ako marker uvádzajú Gal-1, MMP-9, ADAM12, katepsín L, receptory pre SEMA3B, neurofilín 1 a 2, IGFLAS.

Neinvasívnym spôsobom predikcie rozvinutia preeklampsie sú aj genetické markery, teda varianty na úrovni DNA (jednonukleotidové polymorfizmy, delécie, inzercie...). Vyskytlo sa viacero genetických štúdií, ktoré identifikovali polymorfizmy v mozgovej asociácii s preeklampsiou, konkrétne v génoch *ERAP 1-2*, *TNFSF13B*, *HLA-G*, *VEGF*, *Flt-1*, *eNOS*, *CYP11B2*, *protrombín (F2)*, *faktor V*, *SERPINE1*, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*. Ani jeden z poly-

morfizmov nedosiahol dostatočnú mieru spoľahlivosti ako prediktívny marker ochorenia.

### Ultrasonograf

Keďže preeklampsia je spojená s abnormálnym vývojom artérií v maternici počas tehotnosti, očakáva sa, že Dopplerova ultrasonografia je vhodnou metódou na detekciu týchto abnormalít a spoľahlivú predikciu preeklampsie. Dopplerova sonografia je neinvazívna rutinne používaná metóda, umožňuje sledovať uteroplacentárny obeh (index pulzatility maternicových tepien, priemerný artériový tlak) a koncentráciu maternálnych plazmatických markerov. Aj abnormálne parametre Dopplerovej ultrasonografie sú však ako prediktory preeklampsie hodnotené nejednoznačne. Kombinácia anamnézy pacientky, indexu pulzatility maternicových tepien, priemerného artériového tlaku a koncentrácie PAPP-A a PIGF v sére matky v 11. – 13. týždni gestácie umožňuje identifikovať 95 % prípadov skorej preeklampsie s 10 % falošnou pozitivitou (25), pričom sila testov klesá pri preeklampsii s neskorým miernejším priebehom.

### Prevenia a terapia

Súčasná liečebná stratégia preeklampsie zahŕňa predovšetkým liečbu hypertenzie a iné terapie zamerané na príznaky, a nie na príčinu ochorenia, pričom terapeutický zásah závisí od závažnosti preeklampsie. Klasifikácia preeklampsie vo vzťahu k iným poruchám hypertenzie sa však v rôznych lekárskech systémoch líši. Pokyny pre diagnostiku a zvládnutie preeklampsie sa navyše líšia v rôznych krajinách a lekárskech zariadeniach. Liečba okrem antihypertenznej terapie závažnej a nezávažnej hypertenzie perorálnymi a parenterálnymi látkami často zahŕňa manažment tekutín a liečbu syndrómu HELLP vrátane transfúzie krvných produktov. Na prevenciu a liečbu eklampsie, ako aj na neuroprotekcii plodu sa podáva síran horečnatý, kortikosteroidy sa podávajú na urýchlenie vývoja pľúc plodu. V prípade závažnej preeklampsie, ktorá si vyžaduje predčasný pôrod ako jediný možný terapeutický prístup, je kľúčovým rozhodnutím čas pôrodu. Rozhodnutie prihliada na riziká pre matku aj plod so snahou udržať graviditu čo najdlhšie a znížiť novorodeneckú chorobnosť na minimum.

U pacientov so známymi rizikami preeklampsie sa môže použiť preventívna liečba, aby sa minimalizovala pravdepodobnosť, že sa choroba prejaví neskôr. Prevencia preeklampsie spočíva v podávaní nízkych dávok antikoagulantu, konkrétne aspirínu, antioxidantných vitamínov a kalciových doplnkov. Preventívna stratégia pre vysokorizikovú tehotnosť preeklampsie zahŕňa nízku dávku aspirínu (75 – 100 mg/deň) a vápnika (1 g/deň) pred 16. týždňom, pričom sa môže zväziť aj profylaktická dávka heparínu. Neskoršia iniciácia aspirínovej prevencie má naopak negatívny dopad na stav, zvyšuje riziko abrupcie placenty. Účinok aspirínu spočíva v aktivácii produkcie PIGF, v znížení miery apoptózy a zlepšení cytokínového profilu. Aby sa zabránilo ďalším komplikáciami v tehotnosti, niektoré smernice odporúča-

jú aj podávanie horčíka, L-arginínu, metformínu a prekursorov prostaglandínu. Okrem toho sa odporúča odpočinok doma v treťom trimestri a zníženie pracovnej záťaže alebo stresu, perikoncepčné užívanie folátov, abstinencia od alkoholu a od fajčenia.

### Záver

Heterogenita potenciálnych procesov, ktoré vedú k preeklampsii, alebo sú jej následkom, prispieva k ťažkostiam pri identifikácii žien s predispozíciou vývoja preeklampsie, výsledkom čoho je neskorá diagnóza, závažné komplikácie a chybná aplikácia preventívnych výkonov.\* Nesprávne alebo neskoré vyhodnotenie rizika preeklampsie vedie k nevhodnému lekárskeму zvládnutiu ochorenia, a tak môže mať negatívny dopad na zdravie matky aj dieťaťa. V súčasnosti však žiaden spoľahlivý prediktívny marker pre predpovedanie a stratifikáciu rizika preeklampsie neexistuje. Z týchto dôvodov je štúdium preeklampsie veľmi dynamickou témou, ktorá ponúka množstvo neobjasnených aspektov etiológie, s ultimátnym cieľom odhaliť nové možnosti zlepšenia diagnostiky a liečby.\*

**\*PodĎakovanie:** Ďakujeme MZ SR za finančnú podporu na riešenie projektu MZSR 2018/40-LF UK-14 s názvom *SYNCYTÍN-1 ako nový marker preeklampsie, druhej najčastejšej príčiny úmrtia gravidných žien*, ako aj MŠVVŠ SR za finančnú podporu na riešenie projektu VEGA 1/0168/18 s názvom *Štúdium etiológie preeklampsie – druhej najčastejšej príčiny úmrtia gravidných žien*.

**Vyhľadanie o ľudských právach:** Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

**Konflikt záujmov:** Helena GBELCOVÁ, Iva MIŠIGOVÁ, Daniel BÖHMER, Petra PRIŠČÁKOVÁ vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

### Literatúra

1. BOYD H.A., TAHIR H., WOHLFAHRT J., MELBYE M.: Associations of Personal and Family Preeclampsia History With the Risk of Early-, Intermediate- and Late-Onset Preeclampsia. *Am J Epidemiol*, 178, 2013: 1611 – 1619.
2. TRANQUILLI A.L., LANDI B., GIANNUBILO S.R., SIBA I.B.M.: Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease. *Pregnancy Hypertens*, 2, 2012: 350 – 357.
3. KHALIL A., SYNGELAKI A., MAIZ N., ZINEVICH Y., NICOLAIDES K.H.: Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42, 2013: 634 – 643.
4. WRIGHT D., AKOLEKAR R., SYNGELAKI A., POON L.C.Y., NICOLAIDES K.H.: A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*, 32, 2012: 171 – 178.
5. GOODWIN A.A., MERCER B.M.: Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*, 193, 2005: 973 – 978.

6. ENDESHAW M., ABEBE F., BEDIMO M., ASART A.: Diet and Pre-eclampsia: A Prospective Multicentre Case-Control Study in Ethiopia. *Midwifery*, 31, 2015: 617 – 624.
7. SOHLBERG S., STEPHANSSON O., CNATTINGIUS S., WIKSTROM A.K.: Maternal Body Mass Index, Height, and Risks of Preeclampsia. *Am J Hypertens*, 25, 2012: 120 – 125.
8. SIBAI B.M., HAUTH J., CARITIS S. et al.: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 182, 2000: 938 – 942.
9. LECARPENTIER E., TSATSARIS V., GOFFINET F., CABROL D., SIBAI B., HADDAD B.: Risk Factors of Superimposed Preeclampsia in Women with Essential Chronic Hypertension Treated before Pregnancy Gong Y (ed.). *PLoS One*, 8, 2013, s.e62140.
10. DAWSON L.M., PARFREY P.S., HEFFERTON D. et al.: Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 13, 2002: 1901 – 1906.
11. ESPLIN M.S., FAUSETT M.B., FRASER A. et al.: Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia. *N Engl J Med*, 344, 2001: 867 – 872.
12. QIU C., WILLIAMS M.A., LEISENRING W.M. et al.: Family History of Hypertension and Type 2 Diabetes in Relation to Preeclampsia Risk. *Hypertension*, 41, 2003: 408 – 413.
13. ENGLAND L., ZHANG J.: Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci*, 12, 2007: 2471 – 2483.
14. YU Y., ZHANG S., WANG G. et al.: The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 209, 2013: 438.e1-438.e12.
15. KURKI T., HIILESMAA V., RAITASALO R., MATTILA H., YLIKORKALA O.: Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 95, 2000: 487 – 490.
16. LISONKOVA S., JOSEPH K.S.: Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early – versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*, 209, 2013: 544.e1 – 544.e12.
17. MOSTELLO D., KALLOGJERI D., TUNGSIRIPAT R., LEET T.: Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 2008: 55.e1 – 55.e7.
18. DEKKER G., ROBILLARD P.Y., ROBERTS C.: The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol*, 89, 2011: 126 – 132.
19. MYKLESTAD K., VATTEN L.J., SALVESEN K.Í., DAVEY SMITH G., ROMUNDSTAD P.R.: Hypertensive Disorders in Pregnancy and Paternal Cardiovascular Risk: A Population-Based Study. *Ann Epidemiol*, 21, 2011: 407 – 412.
20. PARK F.J., LEUNG C.H.Y., POON L.C.Y., WILLIAMS P.F., ROTHWELL S.J., HYETT J.A.: Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*, 53, 2013: 532 – 539.
21. DAWONAOUTH L., RADEMACHER L., L'OMELETTE A., JANKEE S., YAN M., JEEAWOODY R.: Urinary inositol phosphoglycan-P type: Near patient test to detect preeclampsia prior to 63 clinical onset of the disease. A study on 416 pregnant Mauritian women. *J Reprod Immunol*, 2014: 148 – 152.
22. MCEL RATH T.F., LIM K.H., PARE E. et al.: Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 207, 2012: 407.e1 – 407.e7.
23. CHAPPELL L.C., DUCKWORTH S., SEED P.T. et al.: Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*, 128, 2013: 2121 – 2131.
24. HANITA O., ALIA N.N., ZALEHA A.M., NOR AZLI M.I.: Serum soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor concentration as predictors of preeclampsia in high risk pregnant women. *Malays J Pathol*, 36, 2014: 19 – 26.
25. POON L.C., NICOLAIDES K.H.: First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*, 34, 2014: 618 – 627.

**Do redakcie došlo 9. 8. 2019.**

**Adresa pre korešpondenciu:**

Ing. Helena Gbelcová, PhD.  
 Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky  
 Lekárska fakulta Univerzita Komenského  
 Sasinkova 4  
 811 08 Bratislava  
 e-mail: [helena.gbelcova@fmed.uniba.sk](mailto:helena.gbelcova@fmed.uniba.sk)