

Etiopatogeneza nadciśnienia tętniczego u kobiet ciężarnych

Etiopathogenesis of hypertension in pregnant women

Marta Maksym, Paweł Madej, Magdalena Agata Lemm

Katedra i Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Wydział Lekarski w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży jest jednym z najpoważniejszych powikłań ciąży i może stanowić zagrożenie dla życia ciężarnej oraz jej dziecka. W ostatnich latach coraz szerszym zainteresowaniem cieszą się badania nad profilaktyką nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedzucawkowego i rzucawki. Jednakże ze względu na nieznaną etiologię tych schorzeń pierwotna profilaktyka nie jest obecnie możliwa. W niniejszej pracy starano się przybliżyć stan wiedzy na temat etiopatogenezy oraz możliwości wczesnego wykrywania ciężarnych zagrożonych występowaniem tych zaburzeń.

SŁOWA KLUCZOWE

badania przesiewowe, etiopatogeneza, stan przedzucawkowy, nadciśnienie indukowane ciążą

ABSTRACT

Hypertension during pregnancy is one of the most severe complications of pregnancy and can cause materno-foetal morbidity and mortality. Research on preventing pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and eclampsia has been gaining interest in recent years. However, due to the unknown etiology of these diseases, their prevention is currently not possible. The aim of this article is to explore current data on the etiopathogenesis of the aforementioned afflictions, as well as on the possibilities for their early diagnosis in pregnant women.

KEY WORDS

screening, etiopathogenesis, preeclampsia, pregnancy induced hypertension

Received: 11.08.2014

Revised: 04.09.2014

Accepted: 18.09.2014

Published online: 29.06.2015

Adres do korespondencji: Lek. Marta Maksym, Katedra i Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 40 00, e-mail: marta_maksym@yahoo.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży oraz stan przedrzucawkowy stanowią bardzo poważny problem współczesnej perinatologii. Mimo wielu badań etiopatogeneza tych zaburzeń nadal pozostaje niejasna. W Polsce nadciśnienie dotyczy 5–10% ciężarnych. Jego powikłania, takie jak stan przedrzucawkowy, rzucawka czy zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* – zespół, na który składa się hemoliza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i małopłytkowość) związane są z dużym ryzykiem zgonu matki i płodu, w związku z czym stanowią poważne wyzwanie dla położników [1].

Rozpoznanie i definicja

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży jest rozpoznawane, gdy wartości ciśnienia przekraczają 140/90 mmHg w co najmniej dwóch niezależnych pomiarach, dokonanych w odstępie co najmniej 6 godzin, optymalnie podczas 2 odrębnych wizyt [2]. Aparatem zalecanym do pomiarów wartości ciśnienia tętniczego jest sfigmomanometr z mankietem dostosowanym do obwodu ramienia pacjentki. Pomiar powinien być dokonywany w pozycji siedzącej lub leżącej na lewym boku, z mankietem założonym na wysokości serca, po przynajmniej 10-minutowym odpoczynku.

Klasyfikacja

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży dzielimy na:

- 1) przewlekłe – uprzednio występujące nadciśnienie – BP (*blood pressure* – ciśnienie tętnicze) \geq 140/90 mmHg występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20 tygodniem ciąży i utrzymujące się po 12 tygodniach od rozwiązania;
- 2) ciążowe – rozwija się po upływie 20 tygodnia ciąży i ustępuje do 12 tygodni od rozwiązania, może przebiegać bez białkomoczu lub, jeśli jest związane z istotnym białkomoczem (> 300 mg/l lub > 500 mg/24 godz., lub co najmniej 2+ w teście paskowym), określa się je jako stan przedrzucawkowy;
- 3) uprzednio występujące nadciśnienie przewlekłe z nałożonym stanem przedrzucawkowym – uprzednio występujące nadciśnienie tętnicze, w którym po 20 tygodniu ciąży następuje dalszy wzrost BP oraz wydalanie białka z moczem wynoszące ≥ 3 g/24 godz. w dobowej zbiorce moczu;
- 4) nadciśnienie niedające się sklasyfikować przed porodem – nadciśnienie stwierdzone po 20 tygodniu ciąży, jeżeli wcześniejsze wartości BP są nieznanne lub niepewne [2].

Stan przedrzucawkowy definiowany jest jako współistnienie nadciśnienia ($> 140/90$ mmHg) i białkomoczu ($> 0,5$ g/24 godz.), występujących po 20 tygodniu ciąży, w okresie porodu lub połogu. Natomiast obrzęki, które występują w około 60% prawidłowych ciąż nie są już traktowane jako objaw stanu przedrzucawkowego. Ciężki stan przedrzucawkowy rozpoznajemy, gdy ciśnienie krwi jest wyższe od 160/110 mmHg, utrata białka z moczem przekracza 2,0 g/dobę, a u pacjentki występują dodatkowe objawy, takie jak:

- skąpomocz, diureza poniżej 500 ml/dobę,
- obrzęk płuc i sinica,
- bóle i zawroty głowy, zaburzenia świadomości,
- zaburzenia widzenia,
- bóle w nadbrzuszu,
- mdłości,
- małopłytkowość (< 100 tys/mm³),
- ponaddwukrotny wzrost aktywności aminotransferaz w stosunku do normy (AspAT i/lub AlAT),
- ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR).

Zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) to jedna z najcięższych postaci stanu przedrzucawkowego, charakteryzująca się następującymi objawami klinicznymi:

- ból w podbrzuszu lub prawym podżebrzu,
 - nudności, wymioty,
 - krwinkomocz,
 - krwawienie z przewodu pokarmowego,
 - niespecyficzne objawy infekcji wirusowej z ogólnie złym samopoczuciem,
- oraz objawami laboratoryjnymi:
- trombocytopenia $< 100\ 000$ /mm³,
 - stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) > 600 IU/L lub bilirubina $> 1,2$ mg%,
 - ALAT > 70 IU/L [1,2,3].

Sibai i wsp. [4] donoszą o nietypowych postaciach stanu przedrzucawkowego, które mogą zaczynać się przed 20 tygodniem ciąży lub po 48 godzinach od porodu oraz o takich, w których nie występuje białkomocz oraz nadciśnienie. Właściwe rozpoznanie stanu przedrzucawkowego jest niezmiernie istotne, ponieważ stanowi on poważne zagrożenie dla matki i płodu.

Jeżeli w czasie stanu przedrzucawkowego wystąpią napad drgawek toniczno-klonicznych lub utrata przytomności, możemy rozpoznać rzucawkę.

Dzięki poprawie rozpoznawania i prawidłowemu postępowaniu w przypadku stanu przedrzucawkowego w ciągu ostatnich lat można zaobserwować znaczące ograniczenie częstości występowania rzucawki. W Europie odnotowuje się 2–3 przypadki tej patologii na 10 tys. urodzeń, podczas gdy w krajach rozwijających się 16–69 na 10 tys. urodzeń. Mimo że jest to zjawisko rzadkie, co roku na całym świecie umiera około 50 tys. kobiet z powodu rzucawki [5].

Profilaktyka

Profilaktyka nadciśnienia ciążowego, stanu przedrzucawkowego i rzucawki są aktualnymi problemami w medycynie perinatalnej. Pierwotna profilaktyka nie jest możliwa, ze względu na nieznaną etiologię schorzenia. Niezwykle istotną wydaje się identyfikacja pacjentek zagrożonych rozwojem stanu przedrzucawkowego, od wielu lat prowadzone są wnikliwe badania mające na celu opracowanie skutecznych badań przesiewowych dla tej jednostki chorobowej.

Patogeneza

Nadciśnienie tętnicze przewlekłe może mieć charakter pierwotny (o nieznanym przyczynie) lub pojawiać się wtórnie do innych schorzeń, np. chorób naczyń, chorób nerek, zaburzeń endokrynologicznych. Przyczyny nadciśnienia wywołanego ciążą oraz stanu przedrzucawkowego nie zostały do końca poznane, od wielu lat prowadzone są badania nad jego etiopatogenezą. Przyjmuje się istnienie wielu możliwych czynników o podłożu genetycznym, połączonych ze zmianami środowiskowymi. Wiele badań wskazuje, że za powstawanie tej patologii odpowiedzialne są zaburzenia krążenia w łożysku [6,7,8].

Podłoże genetyczne

Na genetyczne uwarunkowania stanu przedrzucawkowego wskazuje fakt, że częściej dotyka on kobiet, których matki, siostry lub córki cierpiały w ciąży na to schorzenie [9,10]. Norwescy badacze wykazali, że znaczenie w powstawaniu stanu przedrzucawkowego udział ma również czynnik męski. Jak stwierdzili, stan przedrzucawkowy występował częściej u kobiet będących w ciąży z mężczyzną, który miał już potomstwo z inną kobietą, pochodzące z ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym [11]. W patogenezie stanu przedrzucawkowego analizuje się wspólne działanie szeregu genów, współdziałających z czynnikami środowiskowymi [12]. Sugeruje się udział genów związanych z funkcją śródbłonka naczyniowego, funkcją łożyska, z układem renina–angiotensyna–aldosteron (np. gen angiotensynogenu, gen dla receptora AT (*angiotensin receptor 1* i *2* receptora angiotensyny 1 i 2 czy gen dla konwertazy angiotensyny) oraz genów układu krzepnięcia i fibrynolizy krwi [13,14]. Szeroko dyskutuje się również udział punktowej mutacji Leiden w rozwoju stanu przedrzucawkowego, jednak wyniki nie są jednoznaczne [15].

Zagnieżdżenie zarodka w macicy

Obecnie powszechny jest pogląd, że stan przedrzucawkowy rozwija się dwuetapowo. Etap pierwszy

to zmniejszenie przepływu łożyskowego, zaś drugi to uszkodzenie śródbłonka naczyniowego.

U kobiet z nadciśnieniem ciążowym oraz stanem przedrzucawkowym naciekanie trofoblastu do warstwy mięśniowej tętnic spiralnych jest ograniczone jedynie do części doczesnej tętnicy, a zatem przekształcenie tętnic spiralnych do naczyń maciczno-łożyskowych jest niepełne, prowadząc do powstania naczyń o wysokim oporze i tym samym do ograniczonego przepływu krwi przez jednostkę maciczno-łożyskową, co z kolei powoduje niedotlenienie łożyska oraz zmniejszenie ilości substancji odżywczych niezbędnych do prawidłowego rozwoju ciąży i płodu [6,7,8] i może doprowadzić do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR). Nieprawidłowości w przekształcaniach tętnic spiralnych mogą przyczyniać się do wczesnego niedotlenienia łożyska, co może być powodem uszkodzenia śródbłonka naczyń i uwalniania substancji naczynioaktywnych [16,17,18].

Śródbłonek naczyniowy

Śródbłonek bierze udział w regulacji napięcia naczyniowego, angiogenezie, procesach zapalnych i fibrynolizie. Komórki śródbłonka wydzielają wiele aktywnych substancji, które mają działanie wazodylatacyjne (m.in. prostacyklina, tlenek azotu, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący) i wazokonstrykcyjne (m.in. tromboksan, endotelina, czynnik aktywujący płytki).

Tlenek azotu (NO) jest uznawany za jedną z najsilniejszych substancji naczyniorozszerzających, ma on również działanie przeciwwkrzepliwie poprzez hamowanie agregacji i adhezji płytek. Zauważono, że w surowicy ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą poziom NO jest zmniejszony w stosunku do poziomu NO u ciężarnych z prawidłowym ciśnieniem krwi [19,20, 21]. Spostrzeżenie to nasuwa wniosek, że zaburzenia w metabolizmie NO mogą być jednym z elementów istotnych w rozwoju nadciśnienia indukowanego ciążą, jednak zdaniem części badaczy, zaburzenia te nie są pierwotną przyczyną choroby, a jedynie kwestią wtórną, wynikiem uszkodzenia łożyska w trakcie przekształcania cytotrofoblastu do syncytiotrofoblastu w I trymestrze ciąży [22]. Prostacyklina poprzez swoje naczyniorozkurczające działanie oraz zahamowanie agregacji płytek odgrywa dużą rolę nie tylko w utrzymaniu prawidłowego krążenia w łożysku, ale wpływa również na poprawę przepływu nerkowego.

Granger i wsp. [23] wykazali, że we krwi i moczu kobiet z rozpoznaniem stanu przedrzucawkowym stężenie prostacykliny jest niższe, natomiast stężenie tromboksanu wyższe niż u kobiet zdrowych. Tromboksan to antagonist prostacykliny, silny wazokonstryktor, pobudzający również agregację płytek. Wy-

niki tych badań sugerują potencjalny udział tych substancji w rozwoju stanu przedrzucawkowego. Zaburzenie równowagi czynników wazodylatacyjnych do wazokonstrykcyjnych na rzecz tych drugich może być przyczyną selektywnego uszkodzenia płytek krwi, któremu może towarzyszyć hemoliza oraz zmniejszony przepływ krwi przez tętnice spiralne oraz powstawanie zatorów w łożysku [19,24,25].

Stres oksydacyjny

Coraz większą rolę w powstawaniu nadciśnienia ciążowego przypisuje się nadmiernemu wytwarzaniu w okresie ciąży wolnych rodników jako przyczyny uogólnionego skurczu naczyń, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia [6,7,23,26,27]. Stres oksydacyjny pojawia się, gdy ilość wytwarzanych wolnych form tlenu przewyższa zdolności antyoksydacyjne ustroju. Wpływ wolnych rodników na organizm zależy w dużym stopniu od ich stężenia i czasu działania – niewielkie stężenia pełnią funkcje fizjologiczne, podwyższone wywołują toksyczne uszkodzenia komórek prowadzące do ich zniszczenia – wzrasta m.in. ekspresja czynnika Mtd-P (*mitochondria depolarization protein*), co powoduje wzrost apoptozy w komórkach trofoblastu [28,29,30].

Zmniejszenie przepływu krwi przez łożysko i niedotlenienie tkanki łożyskowej, wynikające ze zbyt płytkiej inwazji trofoblastu, może być jednym z czynników inicjujących stres oksydacyjny. Stres oksydacyjny jest uważany przez niektórych badaczy za przyczynę peroksydacji lipidów i uszkodzenia śródbłonek naczyń związanych z nadciśnieniem ciążowym [31,32,33]. Reakcjom rodnikowym mogą zapobiegać zarówno niskocząsteczkowe antyoksydanty na drodze nieenzymatycznej (m.in. witaminy A, C i E, glutation), jak i enzymy antyoksydacyjne (peroksydaza glutationowa, dysmutaza ponadtlenkowa). Metaanaliza Gupta i wsp. [34] wykazała u kobiet ze stanem przedrzucawkowym zwiększone stężenie markerów stresu oksydacyjnego (produktów peroksydacji lipidów) oraz redukcję stężenia antyoksydantów.

Czynniki angiogenne i adhezyjne

W patogenezie stanu przedrzucawkowego bardzo istotną rolę może pełnić równowaga między czynnikami pro- i antyangiogennymi w krążeniu matki. Poziom krążących czynników proangiogennych, takich jak łożyskowy czynnik wzrostu (*placental growth factor* – PIGF) czy naczyniowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), jest u kobiet ze stanem przedrzucawkowym obniżony, podczas gdy poziom czynników antyangiogennych, takich jak rozpuszczalna postać receptora dla naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (sFlt1) czy rozpuszczalny receptor dla endogliny (sEng) u kobiet

z tym schorzeniem jest podwyższony [35,36]. U ciężarnych samic szczurów zwiększona ekspresja sFlt 1 i sEng wywołuje syndrom podobny do stanu przedrzucawkowego, objawiający się nadciśnieniem, proteiniurią, stanem zapalnym śródbłonna w obrębie kłębuszków nerkowych oraz zahamowaniem wzrastania u płodu [36,37]. Zaobserwowano, że już w 11–13 tygodniu ciąży stężenia PIGF są niższe u kobiet, u których rozwiną się nadciśnienie ciążowe lub stan przedrzucawkowy [38,39].

Powierzchniowe cząsteczki adhezyjne biorą udział w implantacji jaja płodowego. Cząsteczki adhezyjne są ekspozowane przez aktywowane komórki śródbłonna i uczestniczą w przyleganiu komórek. W surowicy ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym stwierdzono wzrost stężenia cząsteczek adhezyjnych. Zeisler i wsp. [40] wykazali wzrost stężenia międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM 1) oraz cząsteczki adhezji płytek do komórek śródbłonna (*platelet endothelial cell adhesion molecule* – PECAM 1) u kobiet z nadciśnieniem ciążowym, przy czym podwyższony poziom PECAM 1 był związany z ciężkim przebiegiem choroby. Madsbarra i wsp. [41] badali poziom rozpuszczalnych form ICAM 1 i E-selektyny (endotelialnej selektyny) oraz TNF-alfa (czynnika martwicy nowotworów alfa) w pierwszym trymestrze ciąży. Badacze ci wykazali, że poziom tych cząsteczek u kobiet, u których rozwinie się nadciśnienie tętnicze, jest wyższy niż w grupie kobiet zdrowych, a zatem sICAM sE-selektyna oraz TNF-alfa wydają się prognozować wystąpienie nadciśnienia ciążowego.

RAAS

W etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego dużą rolę przypisuje się również działaniu układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) odpowiadającemu m.in. za regulację ciśnienia krwi. RAAS jest to układ hormonalno-enzymatyczny regulujący stężenie jonów sodowych i potasowych oraz objętość krwi krążącej. Zwiększona aktywacja tego układu w łożysku może tłumaczyć ogólne zaburzenia regulacji naczyniowej obserwowane w stanie przedrzucawkowym, takie jak nadciśnienie, dysfunkcje śródbłonna naczyniowego, zwiększona wrażliwość naczyń na działanie angiotensyny [42]. Angiotensyna II jest oktapeptydem, wykazującym silne działanie wazokonstrykcyjne po związaniu się z receptorem dla angiotensyny II typu 1 (AT 1) [43].

Gant i wsp. [44] wiele lat temu przeprowadzili badanie polegające na podawaniu ciężarnym angiotensyny II we wlewie dożylnym i obserwacji efektu hipertensyjnego. Wykazano, że kobiety, u których rozwinie się stan przedrzucawkowy, cechowały się zwiększoną wrażliwością na angiotensynę II, gdyż o wiele niższe dawki tej substancji wywoływały u nich wzrost wartości ciśnienia tętniczego, wyjaśnieniem może być

większy opór naczyń obwodowych, u kobiet tych również obserwowano obniżoną aktywność osoczną reniny. Jednym z mechanizmów tłumaczących nadwrażliwość na angiotensynę u kobiet ze stanem przedrzucawkowym jest istnienie autoprzeciwciał działających agonistycznie na receptor AT 1. Zauważono, że w surowicy kobiet ze stanem przedrzucawkowym znajdują się przeciwciała IgG, które reagują z receptorem AT 1 [45]. Reagują one m.in. z kardiomiocytami, komórkami trofoblastu, komórkami endotelialnymi, komórkami mięśni gładkich naczyń i mogą w ten sposób wywierać swój efekt wazokonstrykcyjny, wpływając również na uszkodzenie śródbłonna naczyń w łożysku, zwiększone wytwarzanie sFlt1 oraz niedostateczną inwazję trofoblastu. Pewne nadzieje w leczeniu stanu przedrzucawkowego są związane z drobnymi peptydami blokującymi działanie autoprzeciwciał wiążących się z receptorem AT 1 [46].

Witamina D

Ostatnie badania wskazują na możliwą rolę niedoboru witaminy D w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Witamina D może brać udział w implantacji i czynności łożyska ze względu na swoją rolę w angiogenezie oraz immunomodulacji, znaczenie może mieć potencjalne działanie immunosupresyjne witaminy D [47]. U ciężarnych z rozpoznaniem stanu przedrzucawkowym wykryto nieprawidłowe stężenia enzymu alfa 1 hydroksylazy aktywowanej przez witaminę D, co potwierdza jej potencjalną rolę w zagnieżdżeniu łożyska [48].

Baker i wsp. [49] oraz Bodnar i wsp. [50] uznali witaminę D za modyfikowalny czynnik ryzyka ostrego stanu przedrzucawkowego. Weinert i wsp. [51] badali wpływ niedoboru witaminy D na ciśnienie tętnicze krwi u ciężarnych z cukrzycą (GDM), wykazując, że niedobór witaminy D wiąże się z wyższym ciśnieniem tętniczym krwi oraz że osoczone stężenie witaminy D jest niezależnym czynnikiem wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego u ciężarnych.

Konieczne są dalsze badania ze względu na sprzeczne doniesienia. Przykładowo Burris i wsp. [52] w badaniu kohortowym wykazali nieoczekiwany związek zwiększonego stężenia witaminy D ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia w ciąży. Nie można wykluczyć, że przyczyną była zwiększona suplementacja witaminy D.

Badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedrzucawkowego

W ostatnich latach prowadzi się coraz więcej badań nad możliwościami wczesnej identyfikacji ciężarnych z wysokim ryzykiem wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą oraz stanu przedrzucawkowego.

Naukowcy wykazali zwiększone ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego u kobiet z wysokim BMI (m.in. tłumaczonym wysokimi stężeniami leptyny u kobiet otyłych, syntezą VEGF), u kobiet rasy afroamerykańskiej i południowoazjatyckiej, u kobiet z nadciśnieniem przewlekłym, w ciążach po lekach indukujących owulację, u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym lub położniczym w kierunku stanu przedrzucawkowego, u kobiet z istniejącym przed ciążą nadciśnieniem przewlekłym lub cukrzycą. Zaobserwowano również zależność między zaawansowanym wiekiem a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego u ciężarnych. Natomiast u wieloródek, których poprzednie ciążę nie były powikłane stanem przedrzucawkowym, ryzyko stanu przedrzucawkowego w kolejnej ciąży malało [38].

Dodatkowo Estemberg i wsp. [53] zbadali korelację przyrostu masy ciała podczas ciąży z ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Potwierdzili większe ryzyko jego wystąpienia u kobiet z nadmierną masą ciała przed ciążą, ale nie wykazali korelacji z przyrostem masy ciała podczas ciąży, jaką zaobserwowano u kobiet z prawidłowym BMI przed ciążą. W tej grupie zwiększone ryzyko nadciśnienia zaobserwowano u kobiet, u których stwierdzono wzrost masy ciała powyżej 15 kilogramów w porównaniu z masą ciała przed ciążą.

Dzięki opracowaniu specjalnego algorytmu i danymi z dokładnie zebranego wywiadu można już pomiędzy 11 a 13 tygodniem ciąży wyselekcjonować do 33% ciąż, w których rozwinię się wczesny stan przedrzucawkowy, tj. wymagający rozwiązania ciąży przed 34 tygodniem, 28% ciąż, w których rozwinię się pośredni stan przedrzucawkowy oraz 24% ciąż, w których rozwinię się późny stan przedrzucawkowy, tj. wymagający rozwiązania ciąży po 37 tygodniu. Liczba wyników fałszywie dodatnich wynosiła 5%, gdy do danych z wywiadu dołączono jeszcze wyniki badań biofizycznych i biochemicznych, uzyskano potencjalną wykrywalność stanu przedrzucawkowego na poziomie 91, 79 i 61%, odpowiednio dla wczesnego, pośredniego i późnego stanu przedrzucawkowego, przy 5% wskaźniku wyników fałszywie dodatnich. U kobiet, u których rozwinię się stan przedrzucawkowy, między 11 a 13 tygodniem ciąży stwierdzano podwyższenie w stosunku do grupy kontrolnej średnich wartości ciśnienia tętniczego, średniego indeksu pulsacji w tętnicach macicznych oraz rozpuszczalnej endogliny (sENG), inhibiny A, aktywiny-A, pentraxyny-3 (PTX3) i P selektyny, natomiast poziom białka związanego z ciążą A (PAPP-A), łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) oraz łożyskowe białko 13 (PP13) były obniżone [38].

Czynnikami biofizycznymi branymi pod uwagę w badaniach przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego był odpowiednio wykonany pomiar średnich wartości ciśnienia tętniczego (MAP – *mean*

arterial pressure) oraz średni indeks pulsacji w tętnicach macicznych (UtA PI – *uterine artery pulsatility index*).

Do oznaczenia MAP należy wykonać pomiary ciśnienia tętniczego krwi po co najmniej 5-minutowym odpoczynku na obu ramionach jednocześnie, używając automatycznego aparatu, regularnie kalibrowanego. Pomiary te należy powtarzać co minutę, aż do uzyskania wartości różniących się między kolejnymi pomiarami o mniej niż 10 mmHg dla ciśnienia skurczowego (SP – *systolic pressure*) oraz 6 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego (DP – *diastolic pressure*). Średnie ciśnienie tętnicze wyliczamy jako średnią dwóch ostatnich powtarzalnych pomiarów dla każdego ramienia osobno i bierzemy pod uwagę wyższą wartość $MAP = (2DP + SP)/3$ [54]. Poon i wsp. [39,54,55] kilkakrotnie wykazali, że MAP ma dużą wartość predykcyjną stanu przedzucawkowego. Doniesienia te potwierdzili też inni badacze [56].

Właściwe monitorowanie jest czynnikiem warunkującym skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego. Kazimierak i wsp. [57] wykazali większą przydatność 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego. Udowodnili przeoczenie okresowych zwyżek ciśnienia tętniczego, których nie wykryto w regularnych pomiarach wykonywanych 2–4 razy na dobę, oraz jego zwyżek w godzinach nocnych. Dobowa obserwacja pozwoliła w grupie badanej na optymalizację dawkowania leków.

Do oznaczenia indeksu pulsacji w tętnicach macicznych bramkę dopplera pulsacyjnego wielkości 2 mm należy ustawić na wysokości szyjki macicy, tak aby objąć całe naczynie, kąt padania wiązki powinien być mniejszy od 30°. Po uzyskaniu 3 podobnych, następujących po sobie obrazów fali mierzy się PI z obu tętnic macicznych, a następnie wylicza się średnie UtA PI [58].

W 2012 r. Akolekar i wsp. opublikowali nowy model umożliwiający identyfikację ciężarnych z wysokim ryzykiem wystąpienia stanu przedzucawkowego. Przebadano niespełna 60 tys. ciężarnych w ciąży pojedynczej między 11 a 13 tygodniem ciąży, u 2,4% z nich (1426 ciężarnych) rozwinął się stan przedzucawkowy. W opracowanym algorytmie uwzględniającym znacznie mniej parametrów niż poprzedni, udało się uzyskać potencjalną wykrywalność stanu przedzucawkowego na poziomie 96% dla ciąż wymagających rozwiązania przed 34 tygodniem ciąży oraz na poziomie 56% dla wszystkich ciąż powikłanych stanem przedzucawkowym, przy 10% wskaźniku wyników fałszywie dodatnich. Ten uproszczony model uwzględniał dane z wywiadu, UtA PI, MAP, PAPP-A, PLGF [59].

Holenderscy badacze przeanalizowali literaturę dotyczącą 7 najlepiej zbadanych markerów surowiczych oraz indeksu pulsacji w tętnicy macicznej. Wyszukiwane wnioski: obniżony poziom PAPP-A, PIGF, PP13 oraz podwyższony poziom inhibiny A między 8 a 13 tygodniem ciąży są statystycznie znacząco związane z rozwojem stanu przedzucawkowego po 20 tygodniu ciąży. Jednak jedynie zastosowanie odpowiednich algorytmów uwzględniających oprócz tych markerów biochemicznych również dane z wywiadu oraz UtA PI mogą być przydatne w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego we wczesnej ciąży [60].

Brak jednoznacznej przyczyny odpowiedzialnej za rozwinięcie nadciśnienia tętniczego oraz stanu przedzucawkowego. Należy jednak zaznaczyć, że niezmiernie istotne są dalsze badania prowadzące do wyjaśnienia etiopatogenezy opisanych jednostek chorobowych, co niewątpliwie wpłynie na wcześniejsze wykrywanie i skuteczniejsze ich leczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Kawecka-Jaszcz K., Lubaszewski W. Nadciśnienie tętnicze w ciąży. *Przew. Lek.* 2003; 1: 120–124.
2. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
3. Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B., Poniedziałek-Czajkowska E. Nadciśnienie tętnicze. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. *BiFolium Lublin* 2006, s. 46–60.
4. Sibai B.M., Stella C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200: 481.e1–481.e7.
5. Ramin K.D. The prevention and management of eclampsia. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 1999; 26: 489–503.
6. Rampersad R., Nelson D.M. Trophoblast biology, responses to hypoxia and placental dysfunction in preeclampsia. *Front. Biosci.* 2007; 12: 2447–2456.
7. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine* 2002; 19: 103–111.
8. Wang A., Rana S., Karumanchi S. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology* 2009; 24: 147–158.
9. Chesley L., Cooper D. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1986; 93: 898–908.
10. Arngimsson R., Björnsson S., Geirsson R.T., Björnsson H., Walker J.J., Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 762–769.
11. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H.K., Lie-Nielsen E., Irgens L.M. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*, 1998; 316: 1343–1347.
12. Roberts J.M., Cooper D.W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53–56.
13. Seremak-Mrozikiewicz A. Ocena częstości występowania oraz znaczenia wybranych polimorfizmów genetycznych w grupie kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą z regionu Wielkopolski. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Instytut Chemii Bioorganicznej. Polska Akademia Nauk 2005.
14. Kuśmierska-Urban K., Rytlewski K., Reroń A. Wybrane polimorfizmy genów układu renina-angiotensyna w patogenezie nadciśnienia w przebiegu ciąży. *Ginekol. Pol.* 2013; 84: 214–218.
15. Kosmas I., Tatsioni A., Ioannidis J. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1221–1228.
16. Hubel C.A., McLaughlin M.K., Evans R.W., Hauth B.A., Sims C.J., Roberts J.M. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 975–982.

17. Kolben M., Lopens A., Blaser J. et al. Measuring the concentration of various plasma and placenta extract proteolytic and vascular factors in pregnant patients with HELLP syndrome, pre-eclampsia and highly pathologic Doppler flow values. *Gynakol. Geburtshilfliche Rundsch.* 1995; 35 Suppl 1: 126–131.
18. Davidge S.T. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1998; 16: 65–73.
19. Kharfi A., Giguere Y., Sapin V., Masse J., Dastugue B., Forest J.C. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin. Biochem.* 2003; 36: 323–331.
20. Buhimschi I.A., Saade G.R., Chwalisz K., Garfield R.E. The nitric oxide pathway in preeclampsia: pathophysiological implications. *Hum. Reprod. Update* 1998; 4: 25–42.
21. Cameron I.T., van Papendorp C.L., Palmer R.M.J., Smith S.K., Moncada S. Relationship between nitric oxide synthesis and increase in systolic blood pressure in women with hypertension in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 1993; 12: 85–92.
22. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179: 1359–1375.
23. Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T., Bennett W.A., Khalil R.A. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38: 718–722.
24. Friedman S.A. Preeclampsia: a review of the role of prostoglandinas. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71: 122–137.
25. Myatt L., Webster R. Vascular biology of preeclampsia. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 375–384.
26. Hubel C.A. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999 222: 222–235.
27. Wang Y., Walsh S.W. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19: 581–586.
28. Warren J.S., Johnson K.J., Ward P.A. Oxygen radicals in cell injury and cell death. *Pathol. Immunopathol. Res.* 1987; 6: 301–315.
29. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2007; 39: 44–84.
30. Soleymanlou N., Wu Y., Wang J.X. et al. A novel Mtd splice isoform is responsible for trophoblast cell death in pre-eclampsia. *Cell. Death. Differ.* 2005; 12: 441–452.
31. Gratacós E., Casals E., Deulofeu R., Cararach V., Alonso P.L., Fortuny A. Lipid peroxide and vitamin E patterns in pregnant women with different types of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 1072–1076.
32. Yoneyama Y., Sawa R., Suzuki S. et al. Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activities in preeclampsia. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 322: 169–173.
33. Atamer Y., Kocyigit Y., Yokus B., Atamer A., Erden A.C. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 119: 60–66.
34. Gupta S., Aziz N., Sekhon L. et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia: a systematic review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2009; 64: 750–759.
35. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123: 2856–2869.
36. Maynard S., Min J., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 649–658.
37. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med.* 2006; 12: 642–649.
38. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31: 66–74.
39. Poon L., Kametas N., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53: 812–818.
40. Zeisler H., Livingston J.C., Schatten C. Serum level of adhesion molecules in woman with pregnancy induced hypertension. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2001; 113: 588–593.
41. Matsubara K., Abe E., Ochi H., Kusanagi Y., Ito M. Changes in serum concentrations of tumor necrosis factor alpha and adhesion molecules in normal pregnant women and those with pregnancy-induced hypertension. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2003; 29: 422–426.
42. Shah D.M. The role of RAS in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 144–152.1.
43. AbdAlla S., Lother H., el Massiery A., Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat. Med.* 2001; 7: 1003–1009.
44. Gant N., Daley G., Chand S., Whalley P.J., MacDonald P.C. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 2682–2689.
45. Wallukat G., Homuth V., Fischer T. et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 945–952.
46. Xia Y., Susan M.R., Kellems R.E. The pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension* 2007; 50: 269–275.
47. Evans K.N., Nguyen L., Chan J. et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol. Reprod.* 2006; 75: 816–822.
48. Evans K.N., Bulmer J.N., Kilby M.D., Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2004; 11: 263–271.
49. Baker A.M., Haeri S., Camargo C.A. Jr, Espinola J.A., Stuebe A.M. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3517–3522.
50. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N., Holick M.F., Powers R.W., Roberts J.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3517–3522.
51. Weinert L.S., Reichelt A.J., Schmitt L.R. et al. Serum Vitamin D Insufficiency Is Related to Blood Pressure in Diabetic Pregnancy. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27: 1316–1320.
52. Burris H.H., Rifas-Shiman S.L., Huh S.Y. et al. Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann. Epidemiol.* 2014; 24: 399–403.
53. Estemberg D., Kowalska-Koprek U., Brzozowska M., Karowicz-Bilińska A. Przyrost masy ciała a zagrożenie wystąpieniem nadciśnienia w ciąży. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 616–620.
54. Poon L.C., Kametas N.A., Pandeva I., Valencia C., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure at 11(0) to 13(6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; 51: 1027–1033.
55. Poon L., Karagiannis G., Leal A., Romero X.C., Nicolaides K.H. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34: 497–502.
56. Jašović-Siveska E., Jašović V. Prediction of mild and severe preeclampsia with blood pressure measurements in first and second trimester of pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2011, 82, 845–850.
57. Kazimierak W., Kowalska-Koprek U., Karowicz-Bilińska A., Berner-Trąbska M., Lenczowska-Wężyk M., Brzozowska M. Ocena przydatności 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego u ciężarnych metodą Holtera, dla poprawy efektów leczenia nadciśnienia tętniczego. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 174–176.
58. Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H. Uterine artery Doppler at 11_0 to 13_6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 742–749.
59. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn. Ther.* 2012; 33: 8–15.
60. Kuc S., Wortelboer E.J., van Rijn B.B., Franx A., Visser G.H., Schielen P.C. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011; 66: 225–239.