

STRESZCZENIE

Preeklampsja, (inaczej EPH-gestoza), to złożony zespół chorobowy specyficzny dla okresu ciąży. Dotyczy on 3-5% ciężarnych kobiet i charakteryzuje się występowaniem obrzęków, nadciśnienia tętniczego i białkomoczu. Ponadto, u kobiet z preeklampsją obserwuje się zaburzenia funkcji wielu narządów, w tym nerek i wątroby, a w przypadku płodu – ograniczenie jego wzrostu. Nieleczona preeklampsja może doprowadzić do zgonu, a w krajach słabo rozwiniętych jest ona jedną z głównych przyczyn śmiertelności matki i dziecka. W późniejszym okresie życia u kobiet, które chorowały na preeklampsję często dochodzi do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Jak dotąd, jedyną formą terapii w ciężkich przypadkach preeklampsji jest stabilizacja stanu matki i płodu, a następnie rozwiązanie ciąży w czasie najlepszym dla obu stron. W niniejszej pracy zebrano najnowsze dane literaturowe dotyczące przyczyn, objawów oraz sposobów diagnozowania i zapobiegania preeklampsji.

WPROWADZENIE

Preeklampsję, zwaną też EPH-gestozą lub stanem przedrzucawkowym, rozpoznaje się, gdy u kobiety powyżej 20-tego tygodnia ciąży pojawia się *de novo* nadciśnienie tętnicze (skurczowe >140 mm Hg lub/i rozkurczowe > 90 mm Hg przy dwóch pomiarach w odstępie 4–6 godzin) [1,2] oraz białkomocz (> 300 mg/dobę) [3]. Bardzo często obserwuje się też małopłytkowość (liczba płytek krwi <100 000/ μ l), niewydolność pracy nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 1,1 mmg/dl), zaburzenia czynności wątroby (podwyższony poziom transaminaz wątrobowych), obrzęk płuc czy też obrzęk mózgu [4,5]. Powyższe zaburzenia mogą być wynikiem nieprawidłowego funkcjonowania komórek śródbłonna i związanej z tym zachwianej równowagi pomiędzy czynnikami pro- i anty-angiogennymi [6]. U kobiet po przebytej preeklampsji często pojawia się depresja poporodowa [7], a w późniejszym wieku zwiększa się ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. U kobiet z preeklampsją nie poddanych leczeniu może dojść do pęknięcia wątroby, udaru mózgu i w konsekwencji do śmierci [8,9]. Choroba ta ma też poważne konsekwencje dotyczące płodu. Prowadzi do ograniczenia jego wzrostu oraz przedwczesnego porodu i powikłań związanych z wcześniactwem.

W literaturze opisywana jest wczesna (rozpoznana przed 34 tygodniem ciąży) i późna (rozpoznana po 34 tygodniu ciąży) postać preeklampsji. Wczesna, a zarazem najcięższa postać dotyczy 5–20% wszystkich przypadków. Obserwuje się w niej nieprawidłową i/lub niekompletną inwazję trofoblastu w maciczne tętnice spiralne, nieprawidłowy przepływ krwi w łożysku i w tętnicach pępowinowych oraz znaczne ograniczenie wzrostu płodu. Późna postać preeklampsji występuje w ponad 80% wszystkich przypadków i jest związana z istniejącymi jeszcze przed ciążą chorobami u kobiety takimi jak nadciśnienie, choroby nerek, otyłość, cukrzyca. Postać ta charakteryzuje się prawidłową/prawie prawidłową czynnością spiralnych tętnic macicznych i prawidłowym przepływem krwi w tętnicy pępowinowej. Nie obserwuje się natomiast ograniczenia wzrostu płodu [10,11]. W niniejszym artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat preeklampsji. Zebrano dane o obrazie klinicznym, czynnikach ryzyka i powikłaniach, podsumowano najnowsze wyniki dotyczące patogenezy, w szczególności te uzyskane z zastosowaniem łożyska i galarety Whartona sznura pępowinowego oraz opisano sposoby diagnozowania i zapobiegania preeklampsji.

OBRAZ KLINICZNY PREEKLAMPSJI I POWIKŁANIA BĘDĄCE WYNIKIEM TEJ CHOROBY

Obraz kliniczny preeklampsji jest bardzo zróżnicowany [12]. Najczęściej objawy tej choroby u kobiet są niezauważalne, i z tego względu jest ona zwykle wykrywana podczas rutynowych badań przedporodowych. Kobiety z ciężką

Ewelina Jurewicz✉

Anna Filipek✉

Pracownia Białek Wiążących Wapni, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

✉Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa; tel. (22) 589 23 32, e-mail: e.jurewicz@nencki.gov.pl; a.filipek@nencki.gov.pl

Artykuł otrzymano 22 maja 2018 r.

Artykuł zaakceptowano 4 czerwca 2018 r.

Słowa kluczowe: preeklampsja, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, czynniki angiogenne, łożysko, galareta Whartona

Wykaz skrótów: AT1-AA (ang. *angiotensin II type 1 receptor*) – receptor angiotensyny II typu 1; BMI (ang. *body mass index*) – wskaźnik masy ciała; COMT (ang. *catechol-O-methyltransferase*) – katecholo-O-metylotransferaza; FLT-1 (ang. *fms-like tyrosine kinase 1*) – kinaza tyrozynowa 1 podobna do fms/receptor dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 1; sFLT-1 (ang. *soluble fms-like tyrosine kinase 1*) – rozpuszczalna forma kinazy tyrozynowej 1 podobnej do fms/rozpuszczalny receptor dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 1; GPx (ang. *glutathione peroxidase*) – peroksydaza glutationowa; HELLP (ang. *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*) – powikłanie położnicze/zespół objawów występujących podczas ciąży; HIF (ang. *hypoxia-inducible factor*) – czynnik indukowany niedotlenieniem; HLA-C (ang. *human leukocyte antigen type C*) – ludzki antygen leukocytny typu C; HO-1 (ang. *heme oxygenase 1*) – oksygenaza hemowa 1; IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor 1*) – insulinopodobny czynnik wzrostu 1; IGFBP-1 (ang. *insulin-like growth factor 1 binding protein*) – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 1; 2-ME – 2-metoksyestradiol; NO (ang. *nitric oxide*) – tlenek azotu; NOS (ang. *nitric oxide synthase*) – syntaza tlenku azotu; PIGF (ang. *placental growth factor*) – łożyskowy czynnik wzrostu; ROS (ang. *reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu; SOD (ang. *superoxide dismutase*) – dysmutaza ponadtlenkowa; sEng (ang. *soluble form of endoglin receptor*) – rozpuszczalna forma receptora endogliny; TGF (ang. *transforming growth factor*) – transformujący czynnik wzrostu; VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu

Podziękowania: Praca finansowana z działalności statutowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN.

Tabela 1. Powikłania będące wynikiem preeklampsji.

Matka	Plód/novorodek/wiek dojrzały
Nadciśnienie tętnicze	Hipotrofia wewnątrzmaciczna
Niedokrwistość hemolityczna	Niedotlenienie mózgu
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	Śmierć okołoporodowa
Rzucawka	Trombocytopenia
Syndrom HELLP	Wcześnieactwo
Obrzęk płuc	Zaburzenia oddychania
Ostra niewydolność nerek (białkomocz)	Przewlekłe choroby układu krążenia, w tym nadciśnienie tętnicze
Niewydolność wątroby (ostre stłuszczenie wątroby, pęknięcie wątroby)	Rozwój cukrzycy w wieku dojrzałym
Zapalenie trzustki	
Krwotok śródmózgowy	
Ślepotą	
Odklejenie łożyska	

postacią preeklampsji mogą mieć objawy takie jak ból głowy, zaburzenia widzenia (w tym ślepotą spowodowaną oddzieleniem się siatkówki), ból w nadbrzuszu, nudności/wymioty. Często występują też drgawki padaczkowe, udar mózgu/odwracalne niedokrwienne deficyty neurologiczne czy też zespół odwracalnej tylnej encefalopatii. Przebieg preeklampsji może też być powiązany z uszkodzeniami wątroby (krwiakiem lub pęknięciem) i/lub nerek (ostrą niewydolnością wymagającą dializy). Dość często obserwuje się powikłania sercowo-oddechowe, które obejmują niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał oraz obrzęk płuc. U ciężarnych kobiet z preeklampsją może również wystąpić rozsiana wewnątrznaczyniowa koagulacja krwinek i odklejenie się łożyska. U kobiet z ciężką postacią tej choroby może rozwinąć się zespół objawów występujących podczas ciąży, zwany HELLP, charakteryzujący się mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną, nadciśnieniem tętniczym, białkomoczem, obrzękami, zaburzeniami czynności wątroby i trombocytopenią. Zespół HELLP pojawia się u około 30% osób z preeklampsją zdiagnozowaną przed 28 tygodniem ciąży i często ma ostry przebieg, prowadząc tym samym do szybkiego pogorszenia się stanu ciężarnej kobiety [13]. Obserwowane w preeklampsji zaburzenia dotyczące płodu obejmują ograniczenie wzrostu/masy ciała [14,15], powikłania związane z wcześniactwem (zwiększone ryzyko pojawienia się dysplazji oskrzelowo-płucnej i porażenia mózgowego) oraz poronienie, często powiązane ze śmiercią płodu.

Dane literaturowe donoszą, że w przypadku kobiet po przebytej preeklampsji częściej dochodzi do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [16]. I tak wiadomo, że 30% kobiet dotkniętych tą chorobą już dwa lata po porodzie cierpi z powodu nadciśnienia tętniczego, a 25% z powodu

zespołu metabolicznego, który w konsekwencji prowadzi do zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego [17-19]. Występowanie nadciśnienia i/lub cukrzycy w ciąży bardzo często prowadzi do nadciśnienia i/lub cukrzycy typu II w późniejszym okresie życia [20], jak również do pojawiania się białka w moczu [21]. W związku z tym kobiety, które chorowały na preeklampsję poddawane są specyficznym testom diagnostycznym mającym na celu podjęcie wczesnych działań profilaktycznych [22]. Różnego rodzaju powikłania będące wynikiem preeklampsji przedstawia tabela 1.

CZNNIKI RYZYKA W PREEKLAMPSJI

Na rozwój preeklampsji ma wpływ wiele różnych czynników (Tab. 2). Zalicza się do nich m.in. czynniki genetyczne, a konkretnie polimorfizm wielu genów. Zaobserwowano też wysoką korelację pomiędzy występowaniem preeklampsji, a ekspresją genów zaangażowanych w różne stany zapalne, stres oksydacyjny, trombofilię oraz ścieżkę regulacji ciśnienia krwi - renina/angiotensyna/aldosteron. Ten ostatni układ związany jest ponadto ze wzrostem poziomu autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi angiotensyny II typu 1, AT1-AA [23-25]. Zaobserwowano również ścisłą zależność pomiędzy preeklampsją, a mutacjami w genach *F2* i *F5* związanych z chorobami zakrzepowo-zatorowymi [26]. Wykazano wpływ genów matczyńskich i genów kodujących ludzki antygen płodu HLA-C, na pojawienie się preeklampsji, co sugeruje rolę zaburzeń odpornościowych organizmu w patogenezie tej choroby [27-29]. Do genów mających wpływ na rozwój preeklampsji zalicza się też *STOX1* i *ACVR2A* [30]. Gen *STOX1* koduje czynniki transkrypcyjne z rodziny fork-head/winged helix, posiadające silnie zachowaną w ewolucji domenę wiążącą DNA (ang. *winged helix/forkhead domain*) i jest zaangażowany w różnicowanie trofoblastu, czyli zewnętrznej warstwy komórek wczesnego stadium rozwoju zarodka blastocysty. W wyniku tego różnicowania powstaje syncytiotrofoblast i cytotrofoblast, warstwy biorące udział w inwazji trofoblastu w ścianę macicy. Allel genu *STOX1*, Y153H, osłabia inwazję trofoblastu obserwowaną w preeklampsji [31], natomiast wariant genu *ACVR2A*, rs1424954, powoduje obniżenie ekspresji genu *ACVR2A* kodującego receptor aktywiny typu IIA. W efekcie dochodzi do zaburzenia ekspresji białka, co z kolei ma wpływ na zaburzenie adhezji, proliferacji, migracji i inwazji trofoblastu. Zaburzenie ekspresji *ACVR2A* zwiększa ponadto przepuszczalność i hamuje proliferację komórek śródbłonna naczyniowego [30]. Co więcej, wiadomo, że nie tylko mutacje w genach, ale również mechanizmy epigenetyczne, takie jak modulacja ekspresji mikroRNA lub/i metylacja DNA, mogą być zaangażowane w rozwój preeklampsji [32].

Opublikowane dane wskazują, że przyczyną preeklampsji mogą też być zaburzenia

Tabela 2. Czynniki wpływające na rozwój preeklampsji. ↑ wzrost poziomu/aktywności; ↓ spadek poziomu/aktywności.

Czynniki genetyczne	Czynniki immunologiczne	Czynniki biochemiczne - enzymy i inne
<ul style="list-style-type: none"> • polimorfizm pojedynczego nukleotydu • zmiany epigenetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ AT1-AA • infekcje • nieprawidłowa odpowiedź odpornościowa organizmu matki 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ COMT • ↓ HO-1 • ↓ SOD • ↓ katalazy • ↓ GPx • ↓ NO

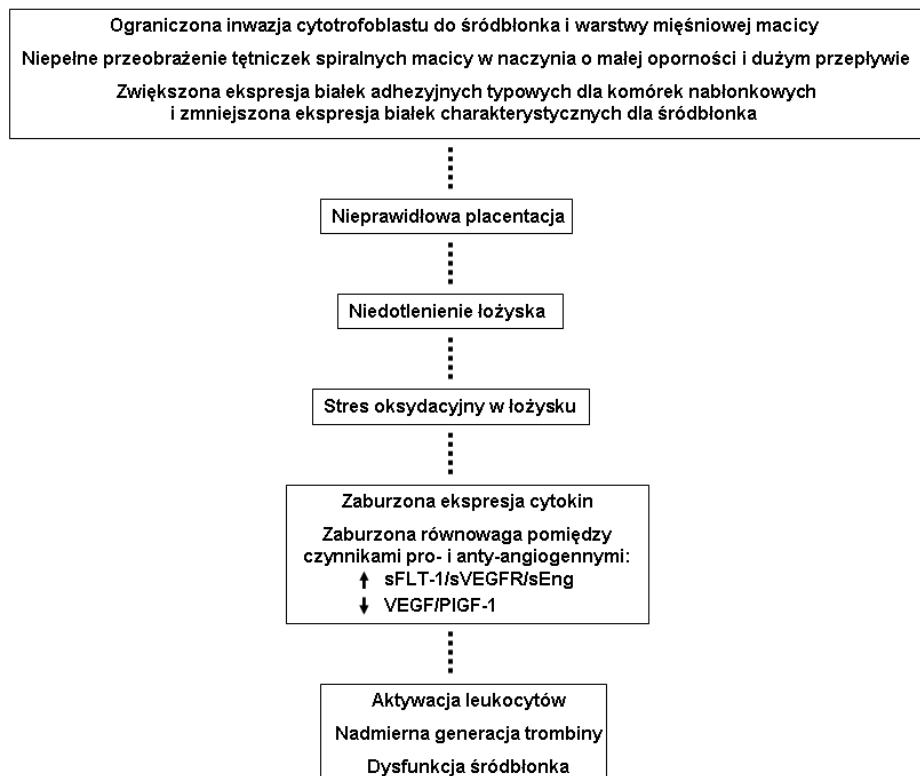
poziomu/aktywności wielu innych czynników/białek. I tak, wykazano, że ciężarne myszy z niedoborem enzymu, katecholo-O-metylotransferazy (COMT) wykazują fenotyp przedrzucawkowy. Brak tego enzymu powoduje niedobór 2-metoksyestradiolu, 2-ME, naturalnego metabolitu estradiolu [33]. Związek 2-ME odgrywa ważną rolę w prawidłowym rozwoju łożyska i płodu tj. hamuje niedotlenienie łożyska, ekspresję czynnika indukowanego niedotlenieniem, HIF, oraz ekspresję rozpuszczalnej formy receptora dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu typu 1, FLT-1. Jest zatem oczywiste, że niedobór COMT, a tym samym 2-ME, przyczynia się do rozwoju preeklampsji. Innym czynnikiem wpływającym na etiologię omawianej choroby jest oksygenaza hemowa 1, HO-1, enzym odgrywający istotną rolę w rozwoju naczyń krwionośnych w łożysku [34]. Wykazano, że niedobór HO-1 wpływa na morfologię łożyska, ciśnienie krwi u matki oraz poziom sFLT-1 w surowicy krwi. W preeklampsji obserwuje się też zmianę poziomu tlenu azotu, NO, i reaktywnych form tlenu, ROS. ROS stymulują adhezję i agregację płytek, co upośledza maciczno-łożyskowy przepływ krwi i może spowodować zawał łożyska. Efektem tego jest zmniejszenie ilości tlenu i składników odżywczych niezbędnych do prawidłowego rozwoju płodu [35]. Wiadomo też, że w łożysku działają przeciwutleniacze chroniące tę tkankę przed uszkodzeniami spowodowanymi stresem oksydacyjnym. Należą do nich katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) i peroksydaza glutationowa (GPx). Niedokrwienie łożyska obserwowane w preeklampsji obniża aktywność tych enzymów prowadząc do zwiększenia stresu oksydacyjnego [36].

Pomimo, iż obecnie nie ma możliwości przewidzenia wystąpienia preeklampsji, to możliwe jest zidentyfikowanie kobiet obarczonych wysokim lub średnim ryzykiem rozwoju tej choroby. Czynnikiem wysokiego ryzyka są: wystąpienie preeklampsji lub nadciśnienia w poprzedniej ciąży, przewlekła choroba nerek, nadciśnienie, cukrzyca (typu 1 lub typu 2), zaburzenia autoimmunologiczne (toczeń rumieniowaty układowy lub zespół antyfosfolipidowy) [37,38]. Do czynników średniego ryzyka zalicza się pierwszą ciążę, wiek 40 lat lub powyżej, odstęp od ostatniej ciąży powyżej 10 lat, wskaźnik masy ciała (BMI) wynoszący 35 lub więcej, zespół policystycznych jajników, rodzinne występowanie preeklampsji i ciąża mnoga [38,39]. Jednak w praktyce klinicznej te czynniki przewidują pojawienie się preeklampsji tylko u 30% kobiet [40]. Dodatkowe czynniki, które wpływają na pojawienie się wczesnej postaci tej choroby to podwyższone ciśnienie tętnicze w 15 tygodniu ciąży, niska masa urodzeniowa matki czy też rodzinna choroba niedokrwienna serca [41].

PATOGENEZA PREEKLAMPSJII

Jak dotąd, patogeneza preeklampsji nie jest w pełni wyjaśniona. Uważa się jednak, że u podstaw rozwoju tej choroby leży niedokrwienie łożyska i związane z tym uwalnianie czynników antyangiogennych do krwiobiegu matki [42]. Schemat obrazujący patogenezę preeklampsji przedstawia rycina 1.

Centralnym elementem w badaniu etiologii preeklampsji jest łożysko, gdyż jak wiadomo rozwiązanie ciąży i usunięcie łożyska jest konieczne w celu zlikwidowania objawów choroby [43,44]. Badanie łożyska pochodzącego od kobiet z zaawansowanym stanem preeklampsji pokazało, że występują w nim zwężone tętniczki oraz liczne obszary charakteryzujące się martwicą niedokrwienną [45]. Hipoteza o nieprawidłowej inwazji trofoblastu z towarzyszącą hipoperfuzją maciczno-łożyskową prowadzącą do preeklampsji została potwierdzona badaniami przeprowadzonymi na zwierzętach i na ludziach [46,47]. Wykazano, że w pierwszym etapie choroby dochodzi do przebudowy tętnic spiralnych w macicy, a tym samym do niedokrwienia łożyska. W drugim etapie z łożyska do obiegu krwi matki uwalniane są czynniki antyangiogenne powodujące uszkodzenie komórek śródbłonka naczyniowego. W ciąży fizjologicznej podczas inwazji trofoblastu dochodzi do niszczenia mięśniówki macicy oraz unerwienia autonomicznego tętnic spiralnych i przekształcenia ich w tętni-



Rycina 1. Schemat obrazujący patogenezę preeklampsji. ↑ wzrost poziomu/aktywności; ↓ spadek poziomu/aktywności.

ce maciczno-łożyskowe [48]. Umożliwia to prawidłowy przepływ krwi przez łożysko i tym samym dostarczenie odpowiedniej ilości substancji odżywczych niezbędnych do rozwoju płodu. W przeciwieństwie do tego, w preklampsji inwazja trofoblastu jest płytka lub w ogóle nie zachodzi. Może to wynikać z faktu zaburzenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych niezbędnych do prawidłowej przebudowy tętnic spiralnych [49]. Ponadto, na patogenezę preklampsji mogą mieć wpływ matczyne czynniki ryzyka oraz nieprawidłowe formowanie się łożyska i w konsekwencji jego niedotlenienie, stany zapalne oraz tworzenia się skrzepów krwi (nadmierna koagulacja) [44]. Badania wskazują, że niedotlenienie łożyska może być wywołane działaniem stresu oksydacyjnego, zmienioną ekspresją cytokin, eikozanoidów czy też zaburzeniem równowagi pomiędzy poziomem poszczególnych czynników angiogennych [50]. Do czynników istotnych w rozwoju preklampsji, które hamują bądź stymulują tworzenie naczyń krwionośnych, należy łożyskowy czynnik wzrostu, PIGF, którego stężenie jest niższe w surowicy kobiet z preklampsją w porównaniu z kontrolą. Niedobór PIGF wynika ze zmniejszenia jego ekspresji, jak i z faktu jego wiązania się z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna typu 1, FLT-1, którego poziom w preklampsji jest podwyższony. PIGF należy do rodziny naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu, VEGF, i ulega ekspresji głównie w łożysku. Wiąże się z receptorem VEGF-1 lub z receptorem FLT-1/sFLT-1 [51] i jest czynnikiem działającym prozapalnie oraz pobudzającym angiogenezę. sFLT-1 jest receptorem błonowym, którego ekspresja zwiększa się po wpływie niedotlenienia na skutek wzrostu poziomu HIF. sFLT-1 ma działanie anty-angiogenne, a produkowany w nadmiarze łączy się z PIGF w krwioobieg (i miejscowo w tkankach) blokując działanie PIGF na komórki docelowe [52].

Kolejnym białkiem o właściwościach antyangiogennych, którego poziom znacznie wzrasta u kobiet z preklampsją jest rozpuszczalna forma receptora endogliny, sEng [4,53]. sEng jest koreceptorem dla transformującego czynnika wzrostu, TGF, izoform $\beta 1$ i $\beta 3$, który reguluje proliferację i różnicowanie komórek trofoblastycznych [50]. sEng ulega ekspresji w śródbłonku naczyniowym i syncytiotrofoblaście oraz bierze udział w rozwoju układu sercowo-naczyniowego [54]. Poprzez udział w szlaku śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, NOS, endoglina reguluje przebudowę naczyń i ich funkcjonowanie. W syncytiotrofoblaście sEng występuje w postaci skróconej formy zawierającej domenę pozakomórkową, której poziom w preklampsji jest podwyższony [50,55,56]. sEng, najprawdopodobniej wskutek obniżenia poziomu NOS, hamuje wiązanie TGF- $\beta 1$ z jego receptorem i tym samym uniemożliwia rozszerzenie się naczyń krwionośnych [57].

GALARETA WHARTONA W PREEKLAMPSJI

Galareta Whartona (ang. *Wharton's jelly*) jest tkanką łączną występującą w sznurze pępowinowym. Otacza ona znajdujące się w nim naczynia krwionośne, jedną żyłę i dwie tętnice. Przeważającą część galarety Whartona stanowi macierz pozakomórkowa, w której zawieszona jest niewielka liczba komórek. Liczne badania pokazują, że w

galarecie Whartona sznura pępowinowego kobiet z preklampsją obserwuje się znaczny wzrost ilości glikozaminoglikanów siarczanowych w stosunku do kwasu hialuronowego, spadek poziomu rdzeni białkowych głównie w proteoglikanach wielkocząsteczkowych oraz wzrost ilości kolagenu w tętnicach. To wszystko powoduje zmniejszenie się elastyczności galarety, a w konsekwencji obniżenie zdolności naczyń krwionośnych do odpowiedniej regulacji ich średnicy w odpowiedzi na zmiany ciśnienia przezściennego w okresie prenatalnym lub w czasie porodu i zaburzenia krążenia krwi płodowej [58,59]. W galarecie preklampcyjnej wykazano również zmianę poziomu niektórych białek, w tym m.in. białka wiążącego wapń, S100A6 [60]. Bardziej szczegółowe badania pokazały, że modyfikacje potranslacyjne S100A6 oraz jego białkowe ligandy w tkance zmienionej chorobowo są inne niż w tkance prawidłowej. Jednym z takich ligandów S100A6, zidentyfikowanym tylko w galarecie Whartona pochodzącej ze sznura pępowinowego płodu od kobiet z preklampsją, jest białko IGFBP-1 wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu.

PROGNOZOWANIE I PROFILAKTYKA PREEKLAMPSJI

Do prognozowania przebiegu preklampsji wykorzystywane są czynniki angiogenne krążące w krwioobieg ciężarnej kobiety [61]. Zmiany w ich poziomie obserwuje się już przed wystąpieniem objawów klinicznych [62]. I tak, obserwuje się wzrost stężenia sFLT-1 oraz spadek poziomu PIGF odpowiednio na 5 i 2 tygodnie przed wystąpieniem klinicznych objawów tej choroby [63]. Ze względu na fakt, iż poziom sFLT-1 i PIGF zmienia się także w trakcie ciąży fizjologicznej dokładniejszą miarą jest określenie stosunku sFLT-1/PIGF. Biorąc pod uwagę jego wartość jak też inne parametry, w tym średnie ciśnienie tętnicze oraz wskaźnik pulsacji tętnic macicznych mierzony między 11 a 14 tygodniem ciąży, można stwierdzić preklampsję przed 32 tygodniem ciąży ze 100% pewnością [61]. Oznaczenie poziomu wyżej wymienionych wskaźników biochemicznych we krwi matki, ultrasonograficzne badanie przepływu krwi w tętnicach macicznych [64] oraz ocena objętości łożyska i przepływu krwi w przestrzeni międzykosmkowej umożliwia wcześniejsze wyodrębnienie kobiet, u których z prawdopodobieństwem ponad 90% rozwinię się ciężka postać preklampsji [65,66].

Z uwagi na fakt, że przyczyna preklampsji nie jest wyjaśniona, w praktyce stosowane są empiryczne metody zapobiegania temu schorzeniu. Należą do nich m.in. metody farmakologiczne. I tak, wykazano, że podanie kwasu acetylosalicylowego przed 16 tygodniem ciąży w dawce ≥ 100 mg/dobę zmniejsza ryzyko wystąpienia wczesnej postaci preklampsji o około 70% [67]. Inne leki, np. heparyna przynosi pozytywne efekty w leczeniu niewydolności łożyska [68], a suplementacja preparatami bogatymi w siarczan magnezu zmniejsza częstość występowania rzucawki, śmiertelność matek oraz ryzyko oddzielenia się łożyska [69]. U kobiet, które stosują dietę ubogą w wapń suplementacja preparatami bogatymi w ten pierwiastek (1,5–2 g/dobę w drugiej połowie ciąży) zmniejsza ryzyko wystąpienia preklampsji [70,71]. Co ciekawe, w grupie kobiet, których dieta bogata była w

warzywa, owoce i oleje roślinne zaobserwowano mniejszą liczbę przypadków wystąpienia tej choroby [72]. Z kolei, liczne badania pokazują, że stosowanie diety bogatej w witaminę C i E jak też diety bogatej w olej z ryb morskich lub w inne długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe nie obniża ryzyka zachorowania na preeklampsję [73]. Nie potwierdzono też profilaktycznego działania witaminy D w preeklampsji, chociaż dostępne dane sugerują, że niedobór tej witaminy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy ciążowej, preeklampsją i niską masą płodu w stosunku do wieku ciążowego [74]. Wykazano natomiast, że podanie kobietom z wysokim ryzykiem wystąpienia preeklampsji L-argininy w połączeniu z przeciwutleniaczami zmniejsza zapadalność na tę chorobę. Jednak u kobiet w ciąży o niskim ryzyku zachorowania przed podjęciem decyzji o podaniu L-argininy wskazane jest przeprowadzenie szeregu badań potwierdzających możliwość wystąpienia tej choroby [75].

PODSUMOWANIE

Preeklampsja to choroba o niewyjaśnionej etiologii specyficzna dla okresu ciąży. Najnowsze dane sugerują, że jedną z przyczyn preeklampsji może być brak równowagi pomiędzy poziomem czynników pro- i antyangiogennych w krwioobieg. Zatem analiza poziomu/aktywności tych czynników, uznanych za potencjalne biomarkery, może być wykorzystana do identyfikacji zagrożonych pacjentek oraz monitorowania postępu choroby. Również podawanie ciężarnym kobietom czynników proangiogennych i/lub usuwanie antyangiogennych może stanowić jedną z metod leczenia preeklampsji.

Prowadzenie badań nad preeklampsją jest bardzo skomplikowane, głównie z powodu trudności wynikających z późnego pojawienia się objawów klinicznych oraz braku możliwości uzyskania tkanek łożyskowych z wczesnych etapów ciąży (ze względów etycznych i technicznych). Tylko skoncentrowane i połączone wysiłki wielu różnych grup badawczych mogą dostarczyć nowych danych na temat przyczyn leżących u podstaw rozwoju tej choroby i przyczynić się do opracowania szeroko dostępnej, skutecznej i bezpiecznej metody jej leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- American College of Obstetricians and Gynecologists, and the Task Force on Hypertension in Pregnancy (2013) Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122: 1122-1131
- Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P, and the Hypertension Guideline Committee, and the Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars (2008) Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 30: S1-48
- Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ (2013) Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 347: f6564
- Gathiram P, Moodley J (2016) Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr* 27: 71-78
- Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY (2014) Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 65: 137-149
- Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T (2017) Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertension Research* 40: 305-310
- Blom EA, Jansen PW, Verhulst FC, Hofman A, Raat H, Jaddoe VW, Coolman M, Steegers EA, Tiemeier H (2010) Perinatal complications increase the risk of postpartum depression. The Generation R Study. *BJOG* 117: 1390-1398
- Escobar Vidarte MF, Montes D, Pérez A, Loaiza-Osorio S, José Nieto Calvache A (2018) Hepatic rupture associated with preeclampsia, report of three cases and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25: 1-191
- McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD, Bushnell CD (2018) Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke* 49: 524-530
- Huppertz B (2008) Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 51: 970-975
- van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grov D (2010) Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease- what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy* 29: 457-467
- Lavallee L (2015) Clinical presentation, assessment and management of pre-eclampsia. *Nurs Stand* 29: 51-59
- Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, Sibai B (2009) Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 201: 385.e1-5
- Hansen AR, Barnes CM, Folkman J, McElrath TF (2010) Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 156: 532-536
- Strand KM, Heimstad R, Iversen AC, Austgulen R, Lydersen S, Andersen GL, Irgens LM, Vik T (2013) Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ* 347: f4089
- Cusimano MC, Pudwell J, Roddy M, Cho CK, Smith GN (2014) The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 210: 438. e1-9
- Hermes W, Franx A, van Pampus MG, Bloemenkamp KW, Bots ML, van der Post JA, Porath M, Ponjee GA, Tamsma JT, Mol BW, de Groot CJ (2013) Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 208: 474. e1-8
- Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, Franx A, de Groot CJ, Koster MP (2015) Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 65: 600-606
- Williams D (2003) Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15: 465-471
- Jacobs AK, Eckel RH (2005) Evaluating and managing cardiovascular disease in women: understanding a woman's heart. *Circulation* 111: 383-384
- McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devreux PJ (2010) Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 55: 1026-1039
- Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Visser W, Duvekot JJ, Habbema JD, Steegers EA, Raat H (2010) Effect of postpartum lifestyle interventions on weight loss, smoking cessation, and prevention of smoking relapse: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 65: 631-652
- Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, LaMarca B (2016) The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)* 130: 409-419
- Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afnik G, van der Post J, Ris-Stalpers C (2012) Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome—a review. *Biochim Biophys Acta* 1822: 1960-1969
- Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD (2014) Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* 63: 198-202
- Fong FM, Sahemey MK, Hamed G, Eytayo R, Yates D, Kuan V, Thangaratnam S, Walton RT (2014) Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 180: 335-345

27. Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A (2004) Combinations of maternal *KIR* and fetal *HLA-C* genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 200: 957-965
28. Long W, Shi Z, Fan S, Liu L, Lu Y, Guo X, Rong C, Cui X, Ding H (2015) Association of maternal *KIR* and fetal *HLA-C* genes with the risk of preeclampsia in the Chinese Han population. *Placenta* 36: 433-437
29. Nakimuli A, Chazara O, Hiby SE *et al.* (2015) A *KIR* B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from pre-eclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA* 112: 845-850
30. Yong HEJ, Murthi P, Brennecke SP, Moses EK (2018) Genetic Approaches in Preeclampsia. *Methods Mol Biol* 1710: 53-72
31. van Dijk M, van Bezu J, van Abel D, Dunk C, Blankenstein MA, Oudejans CB, Lye SJ (2010) The *STOX1* genotype associated with pre-eclampsia leads to a reduction of trophoblast invasion by alpha-T-catenin upregulation. *Hum Mol Genet* 19: 2658-2667
32. Januar V, Desoye G, Novakovic B, Cvitic S, Saffery R (2015) Epigenetic regulation of human placental function and pregnancy outcome: considerations for causal inference. *Am J Obstet Gynecol* 213: S182-S196
33. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, Parry S, Augustin
34. HG, Gattone VH, Folkman J, Strauss JF, Kalluri R (2008) Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 453: 1117-1121
35. Zhao H, Wong RJ, Kalish FS, Nayak NR, Stevenson DK (2009) Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta* 30: 861-868
36. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL (2018) Oxidative stress in placental pathology. *Placenta pii: S0143-4004(18)30070-5*, doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.003
37. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A (2015) Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci* 16: 4600-4614
38. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC (2014) Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 348: g2301
39. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2011) Hypertension in pregnancy. NICE clinical guideline 107. London: RCOG Press
40. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O (2011) Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 343: d6309
41. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorgiou A (2011) Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25: 343-354
42. North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW, Black MA, Taylor RS, Walker JJ, Baker PN, Kenny LC (2011) Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 342: d1875
43. Ngene NC, Moodley J (2018) Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 141: 5-13
44. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK (1989) Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1200-1204
45. Roberts JM, Hubel CA (2009) The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme. *Placenta* 30: S32-S37
46. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA (2015) Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24: 131-138
47. Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP (2007) Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 50: 1142-1147
48. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh R, McKenzie P, Kirwan P, Hennessy A (2007) Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 71: 977-984
49. Smith RA, Kenny LC (2006) Current thoughts on the pathogenesis of pre-eclampsia.
50. *Obstet Gynaecol* 8: 7-13
51. Steinberg G, Khankin E, Karumanchi SA (2009) Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 123: S93-S99
52. Silasi M, Cohen B, Karumanchi S, Rana S (2010) Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 37: 239-253
53. Chau K, Hennessy A, Makris A (2017) Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 31: 782-786
54. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, Zamudio S, Caniggia I (2006) Increased expression of sFLT-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: R1085-1093
55. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H (2014) A brief overview of preeclampsia. *J Clin Med Res* 6: 1-7
56. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA (2011) Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 123: 2856-2869
57. Maynard SE, Karumanchi A (2011) Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 31: 33-46
58. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C *et al.* (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12: 642-649
59. Xu YT, Shen MH, Jin AY, Li H, Zhu R (2017) Maternal circulating levels of transforming growth factor- β superfamily and its soluble receptors in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 137: 246-252
60. Bańkowski E, Sobolewski K, Romanowicz L, Chytczewski L, Jaworski S (1996) Collagen and glycosaminoglycans of Wharton's jelly and their alterations in EPH-gestosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 66: 109-117
61. Gogiel T, Galewska Z, Jaworski S (2005) Pre-eclampsia-associated alterations in Wharton's jelly proteoglycans. *Acta Biochim Pol* 52: 501-505
62. Jurewicz E, Kasacka I, Bankowski E, Filipiek A (2014) S100A6 and its extracellular targets in Wharton's jelly of healthy and preeclamptic patients. *Placenta* 35: 386-391
63. O'Gorman N, Wright D, Poon LC *et al.* (2017) Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49: 751-755
64. Kenny LC, Black MA, Poston L *et al.* (2014) Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension* 64: 644-652
65. Levine RJ, Maynard SE, Qian C *et al.* (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350: 672-683
66. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP (2008) Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 52: 873-880
67. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaidis KH (2011) Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 31: 66-74
68. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO (2010) First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 30: 293-308
69. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH (2018) Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 218: 287-293.e1
70. de Vries JIP, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, and the FRUIT Investigators (2012) Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 10: 64-72

71. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D (2010) Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD000025
72. Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A (2007) Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG* 114: 933-943
73. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR (2014) Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD001059
74. Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J, Magnus P, Meltzer HM (2009) A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J Nutr* 139: 1162-1168
75. Achamrah N, Ditisheim A (2018) Nutritional approach to preeclampsia prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 21: 168-173
76. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM (2013) Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 346: f1169
77. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM (2014) The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *J Hum Hypertens* 28: 230-235

Preeclampsia – a disease of pregnant women

Ewelina Jurewicz✉, Anna Filipek✉

Laboratory of Calcium Binding Proteins, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, 3 Pasteura St., 02-093 Warsaw, Poland

✉e-mail: e.jurewicz@nencki.gov.pl or a.filipek@nencki.gov.pl

Key words: preeclampsia, arterial hypertension, proteinuria, angiogenic factors, placenta, Wharton's jelly

ABSTRACT

Preeclampsia, also known as EPH-gestosis, is a pregnancy-specific syndrome. It affects 3-5% of pregnant women and is characterized by edemas, high blood pressure and proteinuria. Moreover, in women with preeclampsia dysfunction of many organs, such as kidney and liver, is diagnosed, while in the case of fetus growth restriction is observed. Preeclampsia, when left untreated, can lead to death. In low-income countries, this disorder is one of the main causes of maternal and child mortality. Preeclampsia predisposes women in later life to cardiovascular diseases. So far, in acute cases of preeclampsia stabilization of the mother and fetus and finally termination of pregnancy at a time optimal for both sides can only be considered. In this work, available literature data concerning the causes of preeclampsia, its symptoms, techniques for diagnosis, methods for prevention and new approaches to treatment were collected.