

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Współczesne metody wczesnej diagnostyki stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą

Modern methods of early screening for preeclampsia and pregnancy-induced hypertension – a review

Poprawski Grzegorz, Wender-Ożegowska Ewa, Zawiejska Agnieszka, Brązert Jacek

Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Stan przedrzucawkowy jest poważnym powikłaniem położniczym. Wyselekcjonowanie pacjentek wysokiego ryzyka wystąpienia zaburzeń nadciśnieniowych we wczesnej ciąży, przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych, stanowi wyzwanie dla współczesnego położnictwa. Współcześni badacze analizują przeszłość położniczą ciężarnych, wyniki badania przedmiotowego, stężenie markerów biochemicznych w krwi a nawet obecność płodowego DNA i RNA w surowicy matki. Znalazienie markera stanu przedrzucawkowego pozwoli na wdrożenie wczesnego leczenia i zmniejszenie częstości występowania zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi u ciężarnych. Niniejszy artykuł przedstawia przegląd najnowszych metod wczesnej diagnostyki stanu przedrzucawkowego.

Słowa kluczowe: **stan przedrzucawkowy / nadciśnienie indukowane ciążą / pierwszy trymestr ciąży / badanie prenatalne / wczesna diagnostyka /**

Abstract

Preeclampsia remains to be a serious perinatal complication and early screening for this disease to identify the high risk population before the first symptoms develop constitutes a considerable clinical challenge. Modern methods of screening for preeclampsia and pregnancy-induced hypertension include patients history, biochemical serum markers and foetal DNA and RNA in maternal serum. They aid the process of developing an optimal protocol to initiate treatment in early pregnancy and to reduce the rate of complications.

Our review presents an overview of the novel methods and techniques used for early screening for preeclampsia and pregnancy-induced hypertension. Most of the research focuses on 11-13 weeks of gestation due to the fact that the first prenatal examination is performed at that time.

Adres do korespondencji:

Grzegorz Poprawski
Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska
ul. Polna 33, 60-535 Poznań, Polska
tel.: 61 6599315, 6599334; fax.:61 6599647
e-mail: gpoprawski@gmail.com

Otrzymano: **30.05.2012**
Zaakceptowano do druku: **10.08.2012**

Poprawski G, et al. Współczesne metody wczesnej diagnostyki stanu przedzrucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą.

The most important information seems to be: weight, mass, mean blood pressure, history of pregnancy-induced hypertension or preeclampsia at previous pregnancies as well as the ethnic origin. During an ultrasound scan, pulsatility index of the uterine arteries is measured. Blood samples are obtained during the last part of the examination. At the moment only a few markers seem to be strong predictors of hypertensive disorders during pregnancy: pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). Also, fetal DNA and RNA in maternal plasma are helpful in the prediction of preeclampsia as they are markers of the trophoblast apoptosis. Researchers aim at identifying the population at high risk of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in order to offer appropriate antenatal care to these women. At the moment many drugs and diet supplements are investigated to reduce the prevalence of hypertensive disorders in pregnancy. These medications are usually administered in early gestation (up to 16 week of gestation) before the first clinical symptoms present. Low doses of aspirin were found to decrease the risk of preeclampsia in high-risk groups. Moreover, according to some recent research, also essential Ω -3 fatty acids reduce the incidence of preeclampsia. None of the other investigated diet supplements or antioxidants were proven to successfully reduce incidents of hypertensive disorders. So far, there is available evidence on the lack of any effect for vitamins C, D or E. Further studies are necessary to define clinical useful markers of gestational hypertension.

Keywords: **preeclampsia, pregnancy induced hypertension / first-trimester / screening / early diagnostic /**

Wprowadzenie

Nadciśnienie indukowane ciążą (PIH - *pregnancy induced hypertension*, GH – *gestational hypertension*) i stan przedzrucawkowy (PE – *preeclampsia*) stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u ciężarnych. PE wzięła 2,8% ciąż w krajach rozwijających się i stanowi przyczynę 63 000 zgonów ciężarnych kobiet rocznie [1]. W ostatnich latach prowadzi się wiele badań próbujących wyjaśnić to zjawisko i wyselekcjonować ciężarne, u których ryzyko wystąpienia PIH i PE jest wyższe niż populacyjne. Z uwagi na powszechność diagnostyki prenatalnej między 11 a 13 t.c. badacze zajmujący się tym zagadnieniem kierują swoje zainteresowania właśnie na ten okres ciąży. Pozwoli to być może w przyszłości, w trakcie jednej wizyty lekarskiej, określić ryzyko zarówno wady chromosomalnej płodu, jak i wystąpienia PE czy PIH.

Kryteria diagnostyczne nadciśnienia tętniczego w ciąży

Według obowiązujących obecnie kryteriów *European Society of Hypertension* (ESH) oraz *European Society of Cardiology* (ESC) [2], za nadciśnienie indukowane ciążą (GH, PIH) uznaje się nadciśnienie, które rozwija się po 20 t.c. i ustępuje do 42 dni po porodzie, a wartość ciśnienia tętniczego krwi uzyskana w dwóch pomiarach w odstępie minimum sześciu godzin musi być równa lub większa niż 140/90 mmHg. U ciężarnej nie stwierdza się znamiennej białkomoczu.

Przewlekłe nadciśnienie tętnicze, to ciśnienie tętnicze krwi równe lub wyższe niż 140/90 mmHg występujące przed ciążą, lub pojawiające się do 20 t.c. i zwykle nieustępujące do 42 dni po porodzie. Może mu towarzyszyć białkomoczu.

Stan przedzrucawkowy (PE) – jest to nadciśnienie indukowane ciążą z występującym równocześnie białkomoczem (>300 mg/l lub >500 mg/24godz lub \geq ++ w teście paskowym).

Rzucawka – wystąpienie drgawek klonicznie-tonicznych w przebiegu stanu przedzrucawkowego.

Nadciśnienie tętnicze uprzednio istniejące z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą z białkomoczem – istniejące przewlekłe nadciśnienie tętnicze ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego krwi i białkomoczem >3 g/24godz. występującym po 20 t.c.

Nadciśnienie tętnicze niesklasyfikowane przed ciążą - nadciśnienie tętnicze rozpoznane po 20 t.c. bez potwierdzenia prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego przed 20 t.c. Rozpoznanie powinno być zweryfikowane po 42 dniu porożu.

W wielu publikacjach wyróżnia się stan przedzrucawkowy wczesny i późny. Wczesny stan przedzrucawkowy to taki, którego wystąpienie było powodem zakończenia ciąży przed 34 t.c.

Czynniki matczyne

Informacje uzyskane od pacjentki w trakcie badania przedmiotowego mogą znacząco pomóc w wyselekcjonowaniu ciężarnych, u których ryzyko wystąpienia PIH i PE jest wyższe niż populacyjne. Poon i wsp. po przebadaniu grupy ponad 9000 ciężarnych wyselekcjonowali cechy, które mogą predysponować ciężarne do wystąpienia zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi w trakcie ciąży [3]. U kobiet z obciążonym wywiadem w kierunku PE ryzyko wystąpienia wczesnego stanu przedzrucawkowego w obecnej ciąży było czterokrotnie wyższe niż u pierwiastek, a ryzyko wystąpienia późnego stanu przedzrucawkowego – dwukrotnie wyższe, natomiast u wieloródek z ujemnym wywiadem wykazano, odpowiednio, ryzyko trzy- i czterokrotnie mniejsze. Równocześnie autorzy ci wykazali dziewięciokrotny wzrost ryzyka wczesnego stanu przedzrucawkowego u pacjentek z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, które jednak nie miało w tych badaniach związku ze zwiększeniem ryzyka późnej PE. Również stosowanie leków indukujących owulację zwiększało ryzyko tylko wczesnej PE. Zaobserwowano też, że zaawansowany wiek ciężarnej i wysoki przedciążowy BMI (ang. *Body Mass Index*) były związane ze wzrostem ryzyka późnej PE i PIH. Ryzyko to rosło o 10% na każde 1 kgm⁻² powyżej 24 kgm⁻², nie wpływając przy tym na ryzyko wczesnej PE. Podsumowując, do czynników ryzyka wystąpienia wczesnej PE można zaliczyć rasę afroamerykańską, nadciśnienie przewlekłe leczone farmakologicznie, wystąpienie PE w poprzedniej ciąży i farmakologiczną indukcję owulacji. W grupie ciężarnych, u których zaobserwowano późną PE częściej występowały Afroamerykanki, ciężarne z rodzinnym wywiadem PE lub PE w poprzedniej ciąży oraz kobiety z niepra-

Poprawski G, et al. Współczesne metody wczesnej diagnostyki stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą.

widlowym BMI (27,4 vs 24,4 kg/m²). Do czynników ryzyka PIH zaliczono występowanie nadciśnienia indukowanego ciążą lub stan przedrzucawkowy u matki lub siostry oraz podwyższony współczynnik BMI (26,5 vs. 24,4 kg/m²) [3].

Podobne wyniki uzyskał Akolekar i wsp. badając grupę ponad 33 tys. ciężarnych. Autorzy ci odnotowali wzrost ryzyka wystąpienia PE u kobiet z podwyższonym współczynnikiem BMI, u kobiet rasy afrykańskiej i południowoazjatyckiej, w ciążach po lekach indukujących owulację oraz u ciężarnych chorujących na nadciśnienie przewlekłe i/lub cukrzycę. Wywiad rodzinny lub poprzednie ciążę powikłaną stanem przedrzucawkowym też zwiększały ryzyko wystąpienia PE, natomiast u wieloródek bez wywiadu w kierunku PE ryzyko to malało o 60-70% [4].

Autorzy zgodnie podkreślają, że pojedynczy czynnik nie ma tak dużego znaczenia, jak analiza wszystkich wyżej wymienionych markerów [3,4]. Za pomocą regresji logistycznej, analizując równocześnie czynniki matczyne i wyniki badań dodatkowych, można wyselekcjonować pacjentki o podwyższonym ryzyku PE [4,5]. Akolekar i wsp. wykorzystując w analizie zarówno czynniki matczyne, jak i wyniki badań biochemicznych i biofizycznych z 5% odsetkiem fałszywie dodatnich wyników (FPR) uzyskali 90%, 80% i 60% wskaźnik wykrywalności (DR) odpowiednio dla wczesnego, pośredniego (poród między 34 a 37 t.c.) i późnego (poród po 37 t.c.) stanu przedrzucawkowego [4]. Natomiast Simonazzi i wsp. oznaczając tylko czynniki matczyne i współczynniki pulsacji w tętnicach macicznych z 5% FPR uzyskali 18% DR dla PE [5].

Pomiar ciśnienia tętniczego krwi

W czasie każdej wizyty ciężarnej u lekarza powinien być wykonywany pomiar ciśnienia tętniczego krwi. W trakcie ciąży w warunkach hiperkinetycznego krążenia u ciężarnej kobiety zalecane jest określenie ciśnienia rozkurczowego na podstawie IV fazy tonów Korotkowa (ściszenie tętna). Jednakże z uwagi na brak powtarzalności pomiaru IV fazy tonów Korotkowa, stosuje się go tylko w przypadku, gdy są słyszalne tony serca na tętnicy ramiennej przy wartości ciśnienia wskazywanym przez sfigometr bliskim 0 mmHg. W pozostałych przypadkach do określenia wartości ciśnienia rozkurczowego wykorzystuje się V ton Korotkowa [2].

Poon i wsp. badając grupę ponad 5500 ciężarnych zauważyli, że najlepszym parametrem predykcyjnym PE jest średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP) [6]. Używając metody regresji logistycznej przy założeniu 10% FPR, uzyskali 43,3% DR stanu przedrzucawkowego analizując jedynie czynniki matczyne, 37,5% dla MAP i 62,5% w przypadku analizy obu parametrów.

W późniejszych badaniach autorzy ci zauważyli, że wśród ciężarnych, u których ciąża była powikłana wczesną PE, późną PE i PIH, MAP mierzone w 11-13 t.c. było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą zdrowych ciężarnych ($p < 0,0001$) [7,8]. Również badania Jašović-Siveska i wsp. potwierdziły, że MAP najlepiej koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PIH i PE [9].

Przepływ w tętnicach macicznych, jako parametr predykcyjny dla PIH i PE

Tętnice maciczne to gałęzie trzewne tętnic biodrowych wewnętrznych. W ich przebiegu wyróżniamy część zstępującą (przebiegającą zaotrzewnowo), część poprzeczną (przebiegającą

wą w więzadle podstawnym macicy) i część wstępującą (po obu stronach macicy, między blaszkami więzadła szerokiego, aż do przyczepu więzadła właściwego jajnika) [10].

We wczesnych tygodniach ciąży do badania dopplerowskiego tętnic macicznych można stosować zarówno sondę waginalną, jak i brzusznią. Przy użyciu sondy brzusznej należy uzyskać strzałkowy przekrój macicy z kanałem szyjki macicy i ujściem wewnętrznym. Następnie delikatnymi ruchami głowicą na boki, przy użyciu mapowania kolorem, można uwidocznić tętnice maciczne. Bramkę dopplerowską szerokości 2 mm należy ustawić na wysokości szyjki macicy obejmując całą grubość naczynia i zachowując kąt insonacji mniejszy niż 30°. Po uzyskaniu 3 identycznych obrazów fali można dokonać pomiaru współczynnika pulsacji (PI), współczynnika oporu (RI) oraz ocenić kształt fali [11-14]. (Zdjęcie 1).

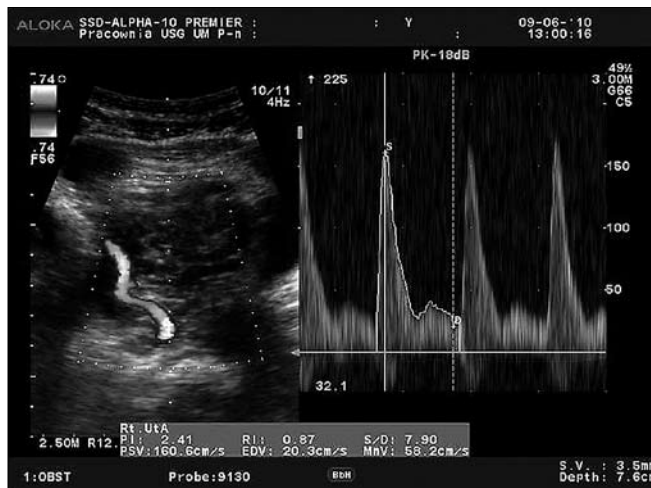
W późniejszych tygodniach ciąży pomiaru dokonuje się po uwidocznieniu skrzyżowania tętnic macicznych z naczyniami biodrowymi. Pomiaru można dokonać powyżej skrzyżowania z naczyniami biodrowymi, na odcinku pomiędzy tętnicą i żyłą lub poniżej naczyń biodrowych. Należy pamiętać, aby zachować kąt insonacji mniejszy niż 30° oraz dokonać pomiaru przed odejściem ewentualnych odgałęzień tętnicy macicznej [14]. (Zdjęcie 2).

Z uwagi na fakt, że wcięcie wczesno-rozkurczowe w tętnicach macicznych może fizjologicznie występować do 26-28 t.c., w trakcie badania fali przepływu między 11 a 13 t.c. dokonano jedynie pomiaru wartości PI. Do obliczenia wartości współczynnika pulsacji niezbędne jest określenie maksymalnej prędkości skurczowej (S), maksymalnej prędkości rozkurczowej (D) oraz średniej prędkości przepływu (V_{sr}) ($PI = (S-D)/V_{sr}$). Im wyższy opór w naczyniach, tym niższa maksymalna prędkość rozkurczowa, co w konsekwencji powoduje wzrost wartości PI [15]. Nieprawidłowa implantacja trofoblastu, a w konsekwencji niepełna przemiana tętnic spiralnych w tętnice spiralno-maciczne, może być przyczyną wzrostu oporu w tętnicach macicznych, dlatego współczynnik pulsacji wydaje się być najlepszym parametrem wczesnej diagnostyki PE [4,5,16-20].

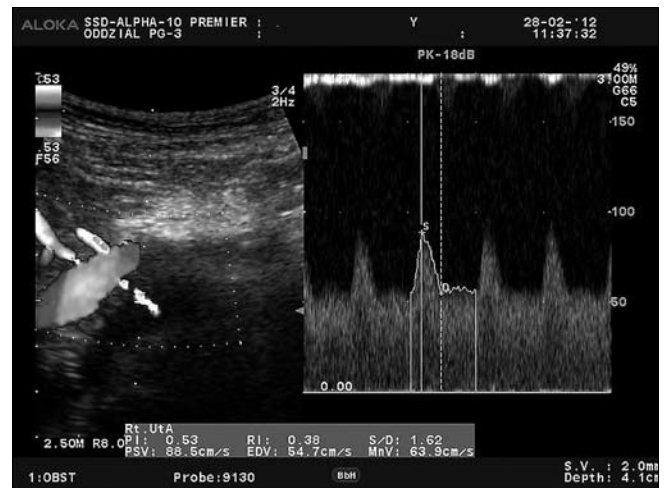
Jak dotąd, nie ustalono jednoznacznie, która z wartości PI tętnic macicznych jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym PIH i PE: wyższa, niższa czy wartość uśredniona. Poon i wsp. badając grupę 8061 ciężarnych, udowodnił, że niższe PI oznaczone między 11 a 13 t.c. ma lepszą wartość predykcyjną PE i PIH w porównaniu z wartością uśrednioną, czy wyższą [16]. Podobnie Audibert i wsp. uzyskali lepszą predykcję PE i PIH dla niższych wartości PI tętnic macicznych [17]. Obserwacji tych nie potwierdziły jednak badania Napolitano i wsp. przeprowadzone w grupie 6221 ciężarnych, które nie wykazały znamiennej różnicy między przydatnością niższej, średniej czy wyższej wartości PI tętnic macicznych w 11-13 t.c. w predykcji PE i PIH [18]. W innych pracach do predykcji PE i PIH w 11-13 t.c. użyto uśrednionej wartości PI tętnic macicznych [4, 11, 12, 16, 19, 20].

Wartość zarówno niższego jak i wyższego współczynnika pulsacji tętnic macicznych w 11-13 t.c., w populacji pacjentek z PE/PIH jest istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej [4, 11, 12, 17-20]. Zastosowanie metod regresji logistycznej wykorzystujących równocześnie matczyne czynniki ryzyka (rasa afroamerykańska, nadciśnienie tętnicze przewlekłe leczone farmakologicznie, podwyższone BMI, wywiad w kierunku

Poprawski G, et al. Współczesne metody wczesnej diagnostyki stanu przedzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą.



Zdjęcie 1. Pomiar PI w tętnicy macicznej w 11-13 t.c.



Zdjęcie 2. Pomiar PI w tętnicy macicznej po 20 t.c.

PE i PIH oraz rodzinne występowanie tych chorób), MAP i wartości PI tętnic macicznych w 11-13 t.c. znacząco poprawiło predykcję PE i PIH w porównaniu z niezależną analizą tych parametrów (DR 33-45% i 25-31% odpowiednio dla EPE i LPE przy 5% FPR; DR 77-82% i 31-42% odpowiednia dla EPE i LPE przy 10% FPR) [4, 11, 12].

Markery biochemiczne

W procesie prawidłowej implantacji trofoblastu i przemiany kosmówki w łożysko, zachodzi szereg procesów zarówno biochemicznych, jak i immunologicznych. We wczesnych tygodniach ciąży (8-10 t.c.) rozwój łożyska przebiega w środowisku o niskiej prężności tlenu (15-20 mmHg). W trakcie inwazji trofoblastu w błonę śluzową macicy prężność tlenu gwałtownie wzrasta do 55-60 mmHg, by ostatecznie pod koniec 3 trymestru uzyskać ciśnienie 40 mmHg. Temu gwałtownemu wzrostowi prężności tlenu towarzyszy zmiana metabolizmu w komórkach trofoblastu z beztlenowego, na tlenowy co wiąże się z koniecznością wykorzystywania glukozy z krwioobiegu matki [21, 22]. Do pełnej implantacji trofoblastu niezbędna jest prawidłowa reakcja systemu immunologicznego matki. W PE obserwuje się zaburzenie stężenia wielu interleukin i cytokin, nasiloną apoptozę komórek trofoblastu, a w badaniach histopatologicznych płodów nadmierne naciekanie łożyska przez limfocyty i makrofagi [23, 24]. Dlatego intensywnie poszukuje się markerów biochemicznych PE i PIH, których oznaczenie w trakcie implantacji trofoblastu zwiększyłoby predykcję PE i PIH [25, 26].

Markery aberracji chromosomowych

Między 11 a 13 t.c. wykonuje się badania przesiewowe w kierunku aberracji chromosomowych u płodu, które oparte są na badaniu ultrasonograficznym, oraz stężeniu β -hCG (wolna podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej) i białka PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein-A*) w surowicy krwi żyłnej matki. Staboulidou i wsp. zauważyli, że u kobiet, u których w późniejszej ciąży rozpoznano PE, stężenie PAPP-A w 11-13 t.c. było znacząco niższe niż w grupie kontrolnej, pomimo prawidłowego kariotypu płodu [19]. Podobnych obserwacji dokonali Poon i wsp., którzy wykazali, że stężenie

PAPP-A w 11-13 t.c. u kobiet z PE było znacząco niższe w porównaniu z grupą kontrolną oraz niższe w przypadku wczesnej PE w porównaniu z późną PE i PIH [7, 27]. Spencer i wsp. po przebadaniu 5867 ciężarnych zauważyli, że im wcześniej w ciąży rozpoznano PE i im cięższy miała przebieg, tym niższe było stężenie PAPP-A w surowicy mierzone między 11 a 13 t.c. [27]. Do podobnych wniosków doszli też inni badacze [16, 29, 30].

Markery prawidłowej funkcji śródbłonnka

Do prawidłowej implantacji trofoblastu niezbędne są naczyniowe czynniki wzrostu. Jedną z ważniejszych ról w tym procesie pełni łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF). Zaobserwowano niższe stężenie PIGF w 11-13 t.c. w surowicy kobiet, które rozwinęły PE w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,01$), oraz u kobiet z wczesną PE w porównaniu z późną PE ($p < 0,01$) [4,7,20,31,32]. Pomiar stężenia PIGF w 11-13 t.c. łącznie z pomiarem PI tętnic macicznych, MAP i czynników matczyńskich istotnie poprawił pozytywną wartość predykcijną PE.

Krańcowa w krwioobiegu ciężarnej sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*) działa antagonistycznie do PIGF, poprzez blokowanie jego działania na komórki docelowe [33]. Zauważono istotny statystycznie wzrost stężenia sFlt-1 u kobiet z PE nie tylko w momencie rozpoznania stanu przedzucawkowego, ale też na parę tygodni przed wystąpieniem klinicznych objawów tego schorzenia [34-38]. Z uwagi na zmianę stężenia sFlt-1 oraz PIGF w fizjologicznej ciąży, obliczano stosunek stężenia sFlt1/PIGF, który był istotnie statystycznie wyższy w ciążach powikłanych PE [34-38]. Crispi i wsp. zaobserwowali podobny wzrost sFlt-1/PIGF zarówno u kobiet z PE, jak i u zdrowych kobiet, ale z rozpoznaniem wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu (IUGR) [38]. Im wcześniej rozpoznawano PE/IUGR, tym wyższa była wartość sFlt-1/PIGF. Na podstawie tych wyników wysunięto hipotezę, że za powstanie obu tych patologii może odpowiadać nieprawidłowa implantacja łożyska.

Aktywina A i inhibina A kontrolują między innymi procesy tworzenia naczyń. Zaobserwowano wzrost stężenia tych białek w surowicy między 11 a 13 t.c. u ciężarnych, u których rozwinęła się PE. Ich wartość jako pojedynczych markerów tych zaburzeń jest jednak niewielka. Dopiero w połączeniu z badaniem PI

Poprawski G, et al. Współczesne metody wczesnej diagnostyki stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą.

tętnic macicznych, MAP i oceną czynników matczynych (rasa afro-amerykańska, nadciśnienie tętnicze przewlekłe leczone farmakologicznie, podwyższone BMI, wywiad w kierunku PE i PIH oraz rodzinne występowanie tych chorób) wartość predykcyjna może być przydatna klinicznie [4, 20, 38, 39]. Natomiast Akolekar i wsp. nie wykazali związku między poziomem aktywności A i wartością PI tętnic macicznych, co może świadczyć o niewielkim udziale tego białka w prawidłowej inwazji trofoblastu [40].

Płodowe DNA/RNA

Apoptoza to zaprogramowana śmierć komórki, dążąca do wyeliminowania uszkodzonych komórek, w celu zachowania prawidłowej funkcji tkanek. Proces ten dotyczy też rozwijającego się trofoblastu [41]. U kobiet chorujących na PE zaobserwowano nasilenie apoptozy w obrębie łożyska w okresie okołoporodowym [42, 43]. W trakcie procesu apoptozy w trofoblastcie do krwioobiegu matki uwalniają się składniki rozpadających się komórek w tym również płodowe DNA (cffDNA) i RNA. Zaobserwowano wzrost stężenia cffDNA między 11 a 13 t.c. w krwioobiegu ciężarnych, u których później rozpoznano PE, przy czym wykazano również pozytywną zależność między ilością wykrywanego cffDNA, a tygodniem ciąży, w którym rozpoznano PE i ciężkością przebiegu choroby [44, 45]. Nie wykazano natomiast różnic porównując zdrowe ciężarne z ciężarnymi z późną PE, co może stanowić kolejny dowód na odmienną patogenezę późnej PE związaną z niekorzystnymi czynnikami, które zadziałały na pierwotnie prawidłowo zagnieżdżony trofoblast [45]. Badanie to ograniczało się tylko do ciąż z płodami płci męskiej, z uwagi na oznaczanie genu DYS 14, który jest zlokalizowany na chromosomie Y. Podobnych obserwacji dokonali Levine i wsp., którzy w 17 t.c. zaobserwowali od dwu- do pięciokrotnie wyższe stężenie cffDNA u kobiet z PE rozpoznaną w późniejszych t.c. [46]. Zauważono też wzrost stężenia płodowego RNA u kobiet z PE, jednak badania w chwili obecnej ograniczają się do kobiet z rozpoznaną PE. Ponadto, różne metody izolacji i ilościowej oceny płodowego RNA ograniczają możliwość porównywania wyników poszczególnych badań [47, 48].

Wczesne leczenie PE

W chwili obecnej nie ma leku zarejestrowanego do leczenia stanu przedrzucawkowego przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Obecność markerów predykcji PE i PIH pozwala włączyć działanie profilaktyczne, mogące obniżyć częstość wystąpienia tych patologii w grupie wysokiego ryzyka.

Jedynym matczym czynnikiem ryzyka, który możemy modyfikować, jest BMI ciężarnej [3, 4], dlatego u pacjentek z podwyższonym BMI powinno się zapobiegać nadmiernemu przyrostowi masy ciała. Równocześnie wszystkie ciężarne z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia PE powinny mieć regularnie kontrolowane ciśnienie tętnicze oraz wykonywane badanie ogólne moczu w celu jak najwcześniejszego wykrycia choroby.

U ciężarnych z grupy ryzyka powinno się regularnie kontrolować profil lipidowy a w szczególności stężenie trójglicerydów (TG). Zauważono bowiem związek między zwiększonym stężeniem TG a częstością występowania PE [49, 50].

Nieprawidłowa implantacja trofoblastu wydaje się obecnie główną przyczyną wczesnej PE. Dlatego poszukuje się leków,

które wpłyną korzystnie na ten proces i zredukują częstość występowania PE. Najprostszym i najbezpieczniejszym leczeniem jest podawanie suplementów diety. Oken i wsp. na grupie 1713 ciężarnych zaobserwowali korzystny wpływ Ω -3 nienasyconych kwasów tłuszczowych na częstość występowania PE [51]. Nie wykazali natomiast korelacji między spożywaniem zwiększonej ilości wapnia, wit. C, D i E, mleka, magnezu lub zmniejszonej podaży Ω -6 kwasów nienasyconych na częstość wystąpienia PE. Również Roberts i wsp. nie zaobserwowali redukcji częstości PE u ciężarnych, u których zwiększono suplementację wit. C i E [52].

Kwas acetylosalicylowy (ASA) wydaje się być obecnie najskuteczniejszym lekiem redukującym częstość występowania PE. Metaanalizy badań wykazały skuteczność niskich dawek ASA (50-100 mg) w prewencji stanu przedrzucawkowego, jednak tylko w przypadku inicjacji leczenia przed lub w 16 t.c. u kobiet z grupy wysokiego ryzyka [53, 54]. Równocześnie dowiedziano, że zmniejsza on częstość występowania ciężkiej pre-eklampsji (RR>160/110 mmHg, białkomocz >5 g/24h, HELLP, objawy prodromalne) i PE rozpoznanej przed 37 t.c. [55] nie wpływając na częstość umiarkowanej PE i rozpoznanej po 37 t.c. [55, 56].

Ciężarnym chorującym na trombofilę zaleca się przyjmowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). De Vries i wsp. zauważyli, że u kobiet z rozpoznaną trombofilą bez krążących przeciwciał, u których w poprzednich ciążach wystąpiła PIH i PE, wdrożenie leczenia ASA i LMWH do 12 t.c. redukuje częstość wystąpienia tych powikłań w kolejnych ciążach w porównaniu z leczeniem ASA [57]. Dotyczy to jednak tylko wczesnej PE (do 34 t.c.) nie wpływając znamienne na częstość wystąpienia późnej PE.

Podsumowanie

Wczesna diagnostyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny matczyno-płodowej. Wyselekcjonowanie ciężarnych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tych patologii da być może szansę w przyszłości na profilaktyczne wdrożenie leczenia, zanim pojawią się pierwsze symptomy kliniczne, znamienne redukując śmiertelność ciężarnych. Istotną obserwacją jest brak jednego czynnika predysponującego do wystąpienia PE i PIH i konieczna równoczesna analiza wielu parametrów. Z uwagi na powszechność badań prenatalnych między 11-13 t.c. próbuje się właśnie w tym okresie znaleźć najlepsze predykcyjne markery dla PE i PIH. W chwili obecnej za najbardziej swoiste markery uważa się czynniki matczne (rasa afro-amerykańska, nadciśnienie tętnicze przewlekłe leczone farmakologicznie, podwyższone BMI, wywiad w kierunku PE i PIH oraz rodzinne występowanie tych chorób), MAP, PI tętnic macicznych, stężenie w surowicy krwi żyłnej matki PAPP-A, PIGF i sFlt-1. Wdrażanie nowych technologii badawczych najprawdopodobniej pozwoli nam na dokładne określenie cffDNA i fRNA krążących w krwi matki i zastosowanie ich w codziennej praktyce lekarskiej. Rozpowszechnienie badań nad wczesnym wykrywaniem PE i PIH i związane z tym obniżenie kosztów intensywnego leczenia, pozwala mieć nadzieję, że testy w kierunku PE będą równie proste, tanie i dostępne jak badania przesiewowe w kierunku aberracji chromosomowych płodu [58].

Piśmiennictwo

- WHO. World Health Report 2005: make every mother and child count. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005. *Day Adv Neonatal Care*. 2005, 5, 124.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, [et al.]. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007, 25, 1105-1187.
- Poon L, Kametas N, Chelemen T, [et al.]. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010, 24, 104-110.
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, [et al.]. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011, 31, 66-74.
- Simmonazi G, Vicenzi C, Rizzo M, [et al.]. Prospective evaluation of the risk of pre-eclampsia using logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007, 30, 312-317.
- Poon L, Kametas N, Pandeva I, [et al.]. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008, 51, 1027-1033.
- Poon L, Kametas N, Maiz N, [et al.]. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009, 53, 812-818.
- Poon L, Karagiannis G, Leal A, [et al.]. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 34, 497-502.
- 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.
- Bochenek A. Tętnica biodrowa wewnętrzna. W: Anatomia Człowieka. Red. Bochenek A, Reichert M. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998, Tom III, 307.
- Plasencia W, Maiz N, Bonino S, [et al.]. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007, 30, 742-749.
- Plasencia W, Maiz N, Poon L, [et al.]. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 32, 138-146.
- Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, [et al.]. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 32, 133-137.
- Pietryga M, Brązert J. Badanie dopplerowskie tętnicy macicznej w medycynie perinatalnej. W: Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie. Red. Pietryga M, Brązert J. Poznań: Exempulum, 2009, 305-330.
- Bręborowicz G, Pietryga M, Dubiel M. Podstawy fizyczne ultrasonografii. W: Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie. Red. Pietryga M, Brązert J. Poznań: Exempulum, 2009, 31-36.
- Poon L, Staboulidou I, Maiz N, [et al.]. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 34, 142-148.
- Audibert F, Boucoiran I, An N, [et al.]. Screening for preeclampsia using first trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010, 203, 383.
- Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, [et al.]. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean et higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011, 37, 534-537.
- Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, [et al.]. First trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 2009, 25, 336-339.
- Yu J, Shixia C, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011, 37, 528-533.
- Burton G, Scioscia M, Rademacher T. Endometrial secretions: creating a stimulatory microenvironment within the human early placenta and implications for the aetiopathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2011, 89, 118-125.
- Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, [et al.]. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90, 4299-4308.
- Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic characteristic of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2011, 65, 377-394.
- Tarnowska-Mądra U, Leibschan J, Kowalska B, [i wsp.]. Stężenie immunoreaktywnych cytokin w surowicy krwi u kobiet ze stanem przedzucawkowym i ciężką postacią nadciśnienia ciążowego. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 192-196.
- Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Perlik M, [i wsp.]. Genetic variability of endothelin-1 system in gestational hypertension and preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 363-370.
- Boć-Zalewska A, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, [i wsp.]. The possible role of adrenomedullin in the etiology of gestational hypertension and preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 178-184.
- Poon L, Maiz C, Valencia C, [et al.]. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 33, 23-33.
- Spencer K, Cowans N, Chefetz I, [et al.]. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007, 29, 128-134.
- Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, [et al.]. First trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 2009, 25, 336-339.
- Obido A, Zhong Y, Goetzinger K, [et al.]. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011, 32, 598-602.
- Akolekar R, Zaragoza E, Poon L, [et al.]. Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 32, 732-739.
- Sawidou M, Noori N, Anderson A, [et al.]. Maternal endothelial function and serum concentration of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 32, 871-876.
- 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.
- Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, [et al.]. Multicenter evaluation of the first automated Elecs sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem*. 2010, 43, 768-770.
- Hirashima C, Ohkuchi A, Takahashi K, [et al.]. Gestational hypertension as a subclinical preeclampsia in view of serum levels of angiogenesis-related factors. *Hypertens Res*. 2011, 34, 212-217.
- Kim S, Ryu H, Yang Y, [et al.]. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J Korean Med Sci*. 2007, 22, 873-877.
- Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, [et al.]. Evaluation of new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res*. 2010, 33, 422-427.
- Crispi F, Llorca E, Dominguez C, [et al.]. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 31, 303-309.
- Spencer K, Cowans N, Nicolaides K. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 32, 622-626.
- Akolekar R, Etcheagaray A, Zhou Y, [et al.]. Maternal serum activin-a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2009, 25, 320-327.
- Huppertz B, Frank H, Kingdom J, [et al.]. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol*. 1998, 110, 495-508.
- DiFederico E, Genbacev O, Fisher S. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol*. 1999, 155, 293-301.
- Genbacev O, DiFederico E, McMaster M, Fisher S. Invasive cytotrophoblast apoptosis in preeclampsia. *Hum Reprod*. 1999, 14, (Suppl 2), 59-66.
- Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, [et al.]. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009, 201, 472. e1-7.
- Zimmermann B, El-Sheikh A, Nicolaides K, [et al.]. Optimized real-time quantitative PCR measurement of male fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem*. 2005, 51, 1598-1604.
- Levine R, Qian C, Leshane E, [et al.]. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, 707-713.
- Schmidt M, Hoffmann B, Kimmig R, [et al.]. mRNA of placental origin in maternal serum of women with normal and preeclamptic pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2009, 25, 269-276.
- Ng E, Leung T, Tsui N, [et al.]. The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. *Clin Chem*. 2003, 49, 727-731.
- Kornacki J, Skrzypczak J. The role of hyperlipidemia and oxidative stress in the etiopathogenesis of pregnancy-induced hypertension. *Ginekol Pol*. 2003, 74, 168-176.
- Kornacki J, Koźlik J, Skrzypczak J. Lipid profile and oxidative stress in women with mild and severe preeclampsia. *Arch Perin Med*. 2003, 9, 40-44.
- Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman S, [et al.]. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol*. 2007, 17, 663-668.
- Roberts J, Myatt L, Spong C, [et al.]. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010, 362, 1282-1291.
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, [et al.]. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010, 116, 402-414.
- Trivedi N. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med*. 2011, 57, 91-95.
- Roberge S, Giguere Y, Villa P, [et al.]. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2012, 29, 551-556.
- Roberge S, Villa P, Nicolaides K, [et al.]. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012, 31, 141-146.
- de Vries J, van Pampus M, Hauge W, [et al.]. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RTC. *J Thromb Haemost*. 2012, 10, 64-72.
- Cetin I, Huppertz B, Burton G, [et al.]. Pregnancy pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta*. 2011, 32, 4-16.