

Klinika za ženske bolesti i porođaje Kliničkog bolničkog centra u Splitu,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ETIOLOGIJA PREEKLAMPSIJE

Marko Vulić

Pregledni članak

Ključne riječi: preeklampsija, epidemiologija, patofiziologija, perinatalni ishod.

SAŽETAK. Preeklampsija (PE) je najčešći oblik hipertenzivne bolesti u trudnoći, a javlja se s učestalošću od 2–7% te značajno doprinosi perinatalnom mortalitetu i morbiditetu. Klinički se manifestira kao pojava hipertenzije nakon 20. tjedna trudnoće u prethodno normotenzivnih žena, s vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka većim od $\geq 18,7$ kPa (≥ 140 mmHg) i ≥ 12 kPa (≥ 90 mmHg) u dva mjerenja u razmaku većem od 6 sati te proteinurijom. Točna patofiziologija bolesti nije jasna, ali se najčešće smatra da je riječ o poremetnji placentacije koja u konačnici dovodi do disfunkcije endotela. Jedina konačna terapija preeklampsije je porođaj.

Preeklampsija (PE) je multisustavna bolest koja se javlja u trudnoći, nejasne etiologije, a viđa se samo u ljudi. Najčešći je oblik hipertenzivne bolesti u trudnoći s učestalošću od 2–7% (Tablica 1) (1–4). Dijagnoza se postavlja kada su vrijednosti sistoličkog tlaka iznad 18,7 kPa (140 mm Hg) i/ili dijastoličkoga 12 kPa (90 mm Hg) nakon 20. tjedna trudnoće u trudnica koje prije trudnoće nisu imale hipertenziju uz postojeću proteinuriju. Najčešći kriterij proteinurije je vrijednost od 0,3 g/24 satnom urinu ili 0,1g/L u dva uzorka uzeta u razmaku većem od 4 sata (1–5). Najnovije preporuke za dijagnozu, temeljem prijedloga Međunarodnog društva za proučavanje hipertenzije u trudnoći (*eng. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP*) je da se dijagnoza temelji na hipertenziji (140/90 mm Hg) nakon navršenog 20. tjedna trudnoće uz pridruženost jedne ili više sljedećih značajki: proteinurija, disfunkcija majčinskih organa (uključujući jetru, bubrege, neurološku ili hematološku poremetnju) i/ili posteljicu disfunkciju (uključujući zastoj rasta ploda ili neuredan nalaz doplerskih zapisa uteroplacentarnih protoka (6).

Tablica 1. Oblici hipertenzivne bolesti u trudnoći

Kronična hipertenzija: Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) prije 20. tjedna trudnoće ili prije trudnoće; najčešće bez proteinurije; perzistira 12 tjedana nakon porođaja
Gestacijska hipertenzija: Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) poslije 20. tjedna trudnoće bez proteinurije
Kronična hipertenzija sa superponiranom preeklampsijom: Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) prije 20. tjedna trudnoće ili prije trudnoće; uz proteinuriju (i edeme); u oko 13% trudnica sa kroničnom hipertenzijom,
Preeklampsija: Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) poslije 20. tjedna trudnoće uz proteinuriju

U razvijenim zemljama PE je najčešći uzrok umiranja majki kao i razloga hospitalizacije trudnica u jedinice intenzivne skrbi. Oko 10% perinatalnog mortaliteta i 15% prijevremenih porođaja je povezano s preeklampsijom i/ili njenim komplikacijama. Kvalitetniji probir i

ranija identifikacija trudnica oboljelih od preeklampsije bi trebala doprinijeti boljem perinatalnom ishodu temeljem kvalitetnije antenatalne skrbi u specijaliziranim ustanovama (4,5,7).

Povišenje perifernog žilnog otpora, smanjeni volumen plazme te umanjen minutni volumen srca su hemodinamske promjene koje prate PE, a javljaju se istovremeno s njenim kliničkim značajkama. Kontraktilnost srčanog mišićja je sačuvana, ali nema smanjenja stalnog i pulzatilnog arterijskog opterećenja kao što se dešava u urednim trudnoćama (8,9).

Brojni su činitelji rizika za preeklampsiju. Najčešće se u literaturi navode: primigravida, plurigravida nakon promjene partnera (RR 1,8), razdoblje između trudnoća dulje od sedam godina, preeklampsija u prethodnoj trudnoći, kronična bubrežna bolest, antifosfolipidni sindrom – APLS i trombofilije, bolesti vezivnog tkiva, dijabetes, dob < 18 i > 35 godina, grozdasta potajnica – mola hidatidoza, niži socioekonomski status, višeplovdova trudnoća, polihidramniji, visok indeks tjelesne mase, muški partner čija je prethodna partnerica imala preeklampsiju, trudnoća nakon medicinski potpomognute oplodnje – MPO i pozitivna obiteljska anamneza za preeklampsiju (1,2,10).

Preeklampsija se klinički manifestira na različite načine što bi moglo značiti da je patogeneza različita u žena s drugačijim činiteljima rizika. Patogeneza je u nulipara možda drugačija nego u žena s višeplovdovom trudnoćom, dijabetesom ili prethodnom PE. Možda i vrijeme kliničke manifestacije sindroma (rana, u terminu, tijekom porođaja ili babinja) ima utjecaja na patofiziologiju stanja (1,2).

Danas je opće prihvaćena činjenica da postoje dvije različite inačice ove bolesti. To su preeklampsija s ranim (*eng. early onset*) i kasnim (*eng. late onset*) početkom koje imaju različite patohistološke, biokemijske i kliničke značajke. Preeklampsija s ranim početkom naziva se i placentarna, rjeđa je i gotovo uvijek povezana s posteljicom insuficijencijom, usporjenjem rasta ploda – URP, te nosi uvećan rizik lošijeg perinatalnog ishoda u sljedećoj trudnoći. Preeklampsija s kasnim početkom obuhvaća 80% svih oblika PE, naziva se i majčinska, a

zahvaćenost posteljice je minimalna ili je uopće nema. Najčešće se tumači genetskom predispozicijom majke za kasniji nastanak kardiovaskularnih bolesti (7). Osim ove podjele postoji i podjela na blagi i teški oblik (3,4,11). Najnovije preporuke Američkog udruženja ginekologa i opstetričara (American College of Obstetrician and Gynecologists – ACOG) i ISSHP ne preporučuju podjelu na blagi i teški oblik (6).

Preeklampsija se zbog brojnih teorija etiopatogeneze naziva i bolest teorija. Brojne su teorije povezane s nastankom PE, a sve imaju ishodište u procesu placentacije (1,11).

Sadašnja teorija govori da se PE razvija u dva stadija. Prvi stadij je karakteriziran neodgovarajućom placentacijom koja uključuje nepotpunu pretvorbu spiralnih arterija. Drugi stadij bolesti je karakteriziran kliničkim značajkama bolesti hipertenzijom, proteinurijom i edemima koji su prouzročeni ozljedom endotela i sistemskom upalnom reakcijom (12).

Neuspjeh placentacije je posljedica neodgovarajuće migracije intermedijarnog i endovaskularnog trofoblasta te posljedično izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija. Stanice trofoblasta barem dijelom imaju interakciju sa stanicama imunološkog sustava majke, prije svega makrofagima i majčinskim NK stanicama (*eng. uterine Natural Killer – uNK cells*). Ovo međudjelovanje ima djelomično utjecaja na dubinu invazije i/ili na pretvorbu spiralnih arterija. Na ekstraviloznom trofoblastu se izražavaju polimorfni antigeni HLA-C koji se vežu na imunoglobulinske receptore slične ubojici (*eng. Killer cell immunoglobulin like receptors – KIRs*) uNK stanica. Promjene u interakciji KIR receptora uNK s HLA-C mijenjaju decidualni imunološki odgovor te utječu na invaziju trofoblasta i remodeliranje spiralnih arterija. Oba činitelja, KIR receptori te fetalni HLA-C, su polimorfni te specifični za svaku trudnoću. Imunoglobulinski receptori slični ubojici mogu djelovati kao inhibitory, ali i aktivacijski receptor što određuje duljina njegova citoplazmatskog dijela. Oni s dugim citoplazmatskim dijelom (*eng. long-tailed – LT*) su inhibitory, a oni kratkim (*eng. short-tailed – ST*) su aktivirajući (13–15). Geni koji kontroliraju sintezu KIR su visoko homologni, a nalaze se na kromosomu 19q13.4. Vjerojatno imaju zajedničko naslijeđeno podrijetlo, a grupiraju se u skupine gena koji su klasificirani kao haplotip A i B. Grupa gena A kodira KIR koji inhibira uNK, dok B skupina je aktivirajuća (13–15). Budući da su majčinski geni koji kodiraju KIR te fetalni geni koji kodiraju HLA-C visoko polimorfni u svakoj trudnoći je moguća različita kombinacija ovih gena (6). U svakoj trudnoći majčinski genotip može biti AA (aktivirajući), AB ili BB (inhibirajući) KIR, dok su HLA-C ligandi za KIR podijeljeni u HLA-C1 i HLA-C2. Trudnice imaju povećan rizik za razvoj preeklampsije ako su homozigoti za KIR haplotip A (KIR AA) te kad fetus ima više HLA-C2 gena od majke i ako su očinskog podrijetla (12,14).

Zaključno, regulacija invazije trofoblasta je barem dijelom određena i međudjelovanjem KIR i izražaj-

nošću HLA-C na trofoblastu. Majčinske uNK stanice su i važan izvor citokina i angiogenih činitelja, s tim što napredovanjem trudnoće stvaranje citokina raste, a angiogenih činitelja pada (12,13,16).

Morfološki pri neuspješnoj pretvorbi spiralnih arterija ostaje sačuvan njihov mišićno-elastični sloj. Lumen spiralnih arterija ostaje uzak, a stijenka je i dalje osjetljiva na vazokonstriktorne tvari. Reološke značajke neuspješke placentacije se odnose na brzinu krvi koja ulazi u intervilozni prostor, zatim na ukupnu količinu krvi, vrijeme koje provede u interviloznom prostoru kao i stalnost njenog dotoka (12,17).

Prva značajka neuspjeha placentacije je povećana brzina krvi u interviloznom prostoru. Naime dilatacija u područja otvora spiralnih arterija, kod uspješne pretvorbe, smanjuje brzinu krvi s 2–3 m/sekundi uz promjer krvne žile od 0,4–0,5 mm na 10 cm/sekundi uz promjer od 2,5 mm uz neke promjene povezane s viskozitetom. Velika kinetička energija krvi, na vrhu neizmijenjenih spiralnih arterija, mehanički oštećuje mikroarhitekturu interviloznog prostora prije svega fizičkim oštećenjem resica te stvaranjem cisti koje se mogu detektirati UZV-om (9,12,17).

Druga značajka se odnosi na količinu krvi koja dospijeva u intervilozni proctor. Ukupna količina krvi koja dolazi u intervilozni prostor u slučaju neuspješne placentacije je usporediva s onom koja dolazi iz dilatiranih tj uspješno pretvorenih spiralnih arterija. Fiziološka pretvorba spiralnih arterija ima malen učinak na ukupni volumen majčinske krvi koji dolazi u posteljicu odnosno intervilozni prostor. U gotovo svih vrsta čini se da je volumen krvi posredovan endokrinim činiteljima koji imaju učinak na čitavu vaskularnu opskrbu maternice od materničnih arterija distalnije. Utjecaj ima i viskoznost krvi te sposobnost deformacije eritrocita (17). Pretvorba spiralnih arterija ima značajan utjecaj na stalnost dotoka krvi u intervilozni prostor, ali kako je već prije navedeno relativno malen na ukupnu količinu krvi.

Sljedeća posljedica neuspješne pretvorbe spiralnih krvnih žila je što veća brzina krvi smanjuje vremensko razdoblje koje krv provede u interviloznom prostoru, Na taj način se skraćuje vrijeme neophodno za difuziju kisika i CO₂. To bi moglo biti jedno od mogućih objašnjenja viših parcijalnih tlakova kisika u materničnim venama trudnoća kompliciranih URP-om (9,17).

Konačno morfološka značajka neuspješne placentacije je i očuvanje mišićnog sloja spiralnih arterija. Ono povećava rizik spontane, ali i izazvane, vazokonstrikcije koje može dovesti do razdoblja hiper i hipoksije interviloznog prostora tj ishemijsko-reperfuzijske ozljede sinciotrofoblasta te oksidativnog stresa. Oksidativni stres označava nesrazmjer u proizvodnji oksidanata – slobodnih radikala kisika (*eng. reactive oxygen species – ROS*) te antioksidanata (npr. enzim super oksid dismutaza SOD, vitamini A i C, itd) što dovodi do prekida ili oštećenja staničnog metabolizma i/ili unutarstaničnog signalnog puta (18,19). Slobodni radikali kisika su visoko reaktivni te mogu prouzročiti oštećenje DNK,

RNK, bjelančevina i lipida uključujući i one vezane za staničnu membranu (18,19).

Primarno mjesto gdje nastaju ROS je mitohondrij tj mehanizam oksidativne fosforilacije unutar njega u slučajevima kada je tkivo izloženo ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi. U bolesnica s PE se ROS mogu naći i u posteljici kao i majčinoj cirkulaciji (18,19). Kao posljedica ishemijsko reperfuzijske ozljede posteljice dolazi do pojačanog stvaranja proupalnih citokina, egzosoma, slobodne stanične DNK, prohipertenzivnih i antiangiogenih činitelja poput sFlt-1 (*eng. soluble FMS like tyrosine kinase*) kao i topivog endoglina (*eng. soluble endoglin sEng*) koji je koreceptor za transformirajući činitelj rasta beta 1 i 3 (*eng. transforming growth factor beta – TGFβ*), a nalazi se prije svega na endotelnim i stanicama sinciotrofoblasta. Dodatno sFlt-1 povećava osjetljivost endotela majke na proupalne činitelje poput tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (*eng. – tumor necrosis factor alpha – TNFα*) koji su odgovorni za generaliziranu disfunkciju endotela (6,9,15,20). Oni skupo djeluju na endotel potičući stvaranje vazokativnih tvari kao i proupalnih činitelja. To rezultira masivnom endotelijalnom disfunkcijom karakteriziranoj upalom i generaliziranom vazokonstrikcijom (18).

Drugi stadij bolesti je karakteriziran kliničkim značajkama bolesti hipertenzijom, proteinurijom i edemima koji su prouzročeni ozljedom endotela i sistemskom upalom reakcijom (6,7). Smatra se da je ozljeda endotela prouzročena prethodno spomenutim činiteljima koji se otpuštaju ili nastaju u posteljici (7). Dakle stanična osnova PE je oksidativni stres koji rezultira stvaranjem ROS-a. Molekularna osnova patogeneze preeklampsije se počela otkrivati utvrđivanjem postojanja posteljicnih pro i protuangiogenih čimbenika koji dovode do prije navedene endotelijalne disfunkcije te hipertenzije, proteinurije i drugih manifestacija bolesti. Međutim točna molekularna osnova za posteljicnu disregulaciju ovih činitelja je i dalje nepoznata.

Zaključno, naše razumijevanje etiologije i liječenja PE je značajno bolje, ali na niz pitanja još nema odgovora. Različitost kliničkih formi, laboratorijskih poremetnji te neujednačen odgovor na profilaksu kao netočnost predviđanja PE upućuju na postojanje više različitih formi bolesti. Sadašnja podjela na ranu i kasnu tj posteljicnu i majčinsku formu vjerojatno uključuje samo krajnje pojave bolesti.

Literatura

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785–99.
2. Steegers EA, von DP, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–44.
3. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104.
4. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(2):124–32.
5. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):938–42.
6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018 ;72(1):24–43.
7. Scuzzocchio E, Figueras F. Contemporary prediction of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(2):65–71.
8. Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004;24(6):580–7.
9. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S43–S48.
10. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101–13.
11. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol*. 2018;9:973.
12. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 15;366:12381.
13. Lash GE, Naruse K, Robson A, Innes BA, Searle RF, Robson SC, et al. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2289–95.
14. Alecsandru D, Garcia-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):231–4.
15. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta JK, Laivuori H. The Immunogenetic Conundrum of Preeclampsia. *Front Immunol*. 2018;9:2630.
16. Lash GE, Naruse K, Innes BA, Robson SC, Searle RF, Bulmer JN. Secretion of angiogenic growth factors by villous cytotrophoblast and extravillous trophoblast in early human pregnancy. *Placenta*. 2010;31(6):545–8.
17. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473–82.
18. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 17;19(5).
19. Hansson SR, Naav A, Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front Physiol*. 2014;5:516.
20. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia – from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S55–S65.

Adresa autora: Prof. prim. dr. sc. Marko Vulić, dr. med., Klinika za ženske bolesti i porođaje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; *e-pošta:* marko.vulic1@st.t-com.hr

Department of Obstetrics and Gynecology,
University Hospital Center Split, School of Medicine University of Split

ETIOLOGY OF PREECLAMPSIA

Marko Vulić

Key words: preeclampsia, epidemiology, pathophysiology, perinatal outcome

SUMMARY. Preeclampsia (PE) is a most common form of hypertensive disorder in pregnancy which affects 2–7% of pregnant women worldwide. Clinically, PE presents as new-onset hypertension in a previously normotensive woman, with systolic and diastolic blood pressure readings of $\geq 18,7$ and ≥ 12 kPa kPa (≥ 140 and ≥ 90 mmHg), respectively, on 2 separate occasions that are at least 6 hours apart, together with proteinuria that develops after 20 weeks of gestation. Although the pathophysiology of PE is not fully understood, problems of placental implantation and the level of trophoblastic invasion, as a consequence of endothelial dysfunction, appear to play a central role in the development and progression of this disorder.