

ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΜΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος – Ευχαριστίες Σελ. 2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Ταξινόμηση – Παθογένεια Σελ. 3

Α. Ζάρρος – Α. Ζάτα – Ν. Ζαχαρίας
Μ. Ζερβός – Α. Ζιόβα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

Αναζήτηση γυναικών αυξημένου κινδύνου Σελ. 33

Δείκτες προεκλαμψίας

Π. Γρίβας – Μ. Εκατομάτη – Σ. Ζιώγου
Π. Ζωγόπουλος – Ε. Ηλιάδη – Μ. Ηλιάδου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

Κλινική εικόνα – Επιπλοκές Σελ. 45

Ε. Δεκαρίστου- Σ. Καμπιτοπούλου – Σ. Κανδαράκης
Π. Κανελλάκης - Μ. Καπετανάκη – Κ. Παπαδοπούλη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

Αντιμετώπιση Σελ. 67

Μ. Καραγιάννη – Β. Καραγιωργα – Ε. Καρακικέ – Α. Καραλή
Χ. Καραλόγου – Ε. Καραμηνά – Α. Τσακίρη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Επιμέλεια εξωφύλλου: Π. Ζωγόπουλος-Σ. Κανδαράκης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής μας στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών καταφέραμε να αποκτήσουμε σημαντική εμπειρία τόσο σε θεωρητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Επιπλέον είχαμε τη δυνατότητα να διεκπεραιώσουμε σε σύντομο χρονικό διάστημα μια εκτενή μελέτη που αφορά την προεκλαμψία, μια αινιγματική νόσο η οποία αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των εγκύων ανά τον κόσμο.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον Αντιπρύτανη του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντή της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Καθηγητή Κύριο Γεώργιο Κρεατσά για την ευκαιρία που μας παρείχε να ασχοληθούμε με μια σοβαρή νόσο της Μαιευτικής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κύριο Νικόλαο Βιτωράτο για την πολύτιμη καθοδήγηση του στην οργάνωση και συγγραφή της παρούσας εργασίας, καθώς και όλα τα μέλη του Διδακτικού και Ερευνητικού προσωπικού που συνέβαλλαν αποτελεσματικά στην εκπαίδευσή μας.

Οι φοιτητές σας,

Ιούλιος 2007

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

A. Ζάρρος – A. Ζάτα – N. Ζαχαρίας - M. Ζερβός – A. Ζιόβα



Ως Προεκλαμψία ορίζεται το κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας σε μία έγκυο γυναίκα με προηγουμένως φυσιολογική αρτηριακή πίεση και νεφρική λειτουργία μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης. Η προεκλαμψία αποτελεί υποκατηγορία μίας ευρύτερης ομάδας νοσημάτων που ονομάζεται Υπερτασική Νόσος της Κύησης.

Η Υπερτασική νόσος της κύησης είναι μια σχετικά συχνή διαταραχή, η οποία εμφανίζεται στο 5-7% των κυήσεων. Παρόλο που η διάγνωση της υπερτασικής νόσου είναι απλή, η πολυπλοκότητα και η παθοφυσιολογία αυτής της ομάδας των νοσημάτων την κάνουν να παραμένει ένα από τα σημαντικότερα αίτια μητρικής θνησιμότητας παγκοσμίως.

Η Υπέρταση της κύησης ορίζεται ως εξής:

- Διαστολική πίεση $>90\text{mmHg}$ ή
- Συστολική πίεση $>140\text{mmHg}$ ή
- Αύξηση της διαστολικής πίεσης κατά 15 mmHg τουλάχιστον ή
- Αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 30 mmHg τουλάχιστον.

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να καταγράφεται σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις οι οποίες απέχουν 6 ή και περισσότερες ώρες μεταξύ τους.

Η κλινική ταξινόμηση της υπέρτασης της κύησης έχει ως εξής:

A. Υπέρταση της κύησης και /ή πρωτεϊνουρία

Υπέρταση και /ή πρωτεϊνουρία η οποία εμφανίζεται κατά την κύηση, τον τοκετό ή τη λοχεία σε μια γυναίκα η οποία προηγουμένως δεν είχε εμφανίσει υπέρταση ή πρωτεϊνουρία και η οποία διαιρείται περαιτέρω σε:

1. Υπέρταση της κύησης (χωρίς πρωτεϊνουρία)

- α) που εμφανίζεται κατά την κύηση
- β) που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τον τοκετό
- γ) που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη λοχεία

2. Πρωτεϊνουρία της κύησης (χωρίς υπέρταση)

- α) που εμφανίζεται κατά την κύηση
- β) που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τον τοκετό
- γ) που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά την λοχεία

3. Προεκλαμψία

- α) που εμφανίζεται κατά την κύηση
- β) που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τον τοκετό
- γ) που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά την λοχεία

B. Χρόνια υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσος

Υπέρταση και /ή πρωτεϊνουρία της κύησης σε μια γυναίκα με χρόνια υπέρταση ή χρόνια νεφρική νόσο η οποία διαγιγνώσκεται πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την κύηση και η οποία διαιρείται περαιτέρω σε :

1. Χρόνια υπέρταση
2. Χρόνια νεφρική νόσος (πρωτεϊνουρία και υπέρταση)
3. Χρόνια υπέρταση επιπλεγμένη με προεκλαμψία

Γ. Αταξινόμητη υπέρταση και /ή πρωτεϊνουρία

Υπέρταση και /ή πρωτεϊνουρία οι οποίες εμφανίζονται:

1. κατά την πρώτη εξέταση μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης σε μια γυναίκα χωρίς γνωστή χρόνια υπέρταση ή χρόνια νεφρική νόσο, ή
2. κατά την κύηση, τον τοκετό και /ή τη λοχεία όπου το ιστορικό δεν είναι επαρκές για ταξινόμηση και διαιρείται σε:
 - α) Αταξινόμητη υπέρταση
 - β) Αταξινόμητη πρωτεϊνουρία
 - γ) Αταξινόμητη υπέρταση με πρωτεϊνουρία (προεκλαμψία)

Δ. Εκλαμψία, η οποία θεωρείται σε μια από της επιπλοκές των υπερτασικών διαταραχών της κύησης.

(T.Cowles et al.)

Οι προσπάθειες για την προσέγγιση της παθογένειας της προ-εκλαμψίας προσκρούουν στην έλλειψη ξεκάθαρων διαγνωστικών κριτηρίων για τη νόσο και τους υποτύπους της.

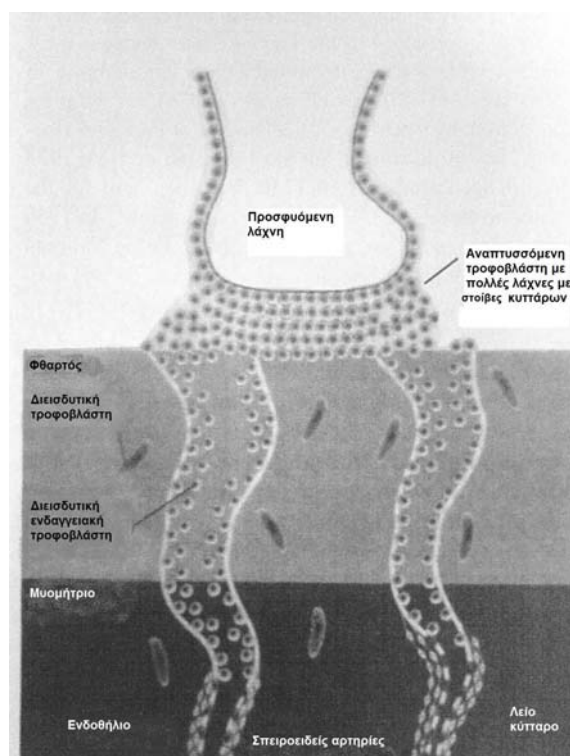
Έχουν προταθεί πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις ανωμαλίες που παρατηρούνται στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα με την κλινική συμπτωματολογία που εμφανίζεται στη μητέρα.

Σε εμβρυο-πλακουντιακό επίπεδο:

Για τη φυσιολογική πορεία της εγκυμοσύνης, είναι απαραίτητο η βλαστοκύστη μετά την είσοδό της μέσα στη μήτρα να προσκολληθεί και στη συνέχεια να εμφυτευθεί βαθιά στο ενδομήτριο έτσι, ώστε το μητρικό αίμα να αρδεύει αποτελεσματικά τους κοτυληδόνες του πλακούντα. (Red-Horse K *et al.* (2004))

Η τροφοβλάστη αμέσως μετά την εμφύτευσή της στο ενδομήτριο διαφοροποιείται σε δύο στιβάδες: την κυτταροτροφοβλάστη, εσωτερικά, και τη συγκυτιοβλάστη, εξωτερικά. Στο συγκύτιο παρατηρούνται πολλά κενοτόπια που έχουν την τάση να συνενώνονται και να σχηματίζουν αύλακες, οι οποίες αποτελούν τους πρωτογενείς μεσολάχνιους χώρους, στους οποίους αποχετεύεται το φλεβικό αίμα από τα διακριτά άκρα των μητρικών φλεβιδίων που φτάνουν στο φθαρτό. (Κρεατσάς-1998)

Σε ότι αφορά την κυτταροτροφοβλάστη, αυτή αποτελείται από τα διάμεσα κύτταρα (interstitial trophoblasts) που εισβάλλουν στο φθαρτό μέχρι τη βασική στιβάδα κι εκεί σχηματίζουν μεγάλα στρογγυλά κύτταρα (Κύτταρα του Langerhans). [Lyll F (2005)] (εικ. 1)



Εικόνα 1

Συγκεκριμένα, την 9^η-20^η μέρα, ο τροφοβλαστικός ιστός παρουσιάζει μεγάλη αναπλαστική δραστηριότητα και σχηματίζει σε όλη την έκταση του κυήματος ακτινοειδείς προσεκβολές, τις λάχνες· αυτές είναι που εισχωρούν βαθιά μέσα στο ενδομήτριο. (Κρεατσάς-1998)

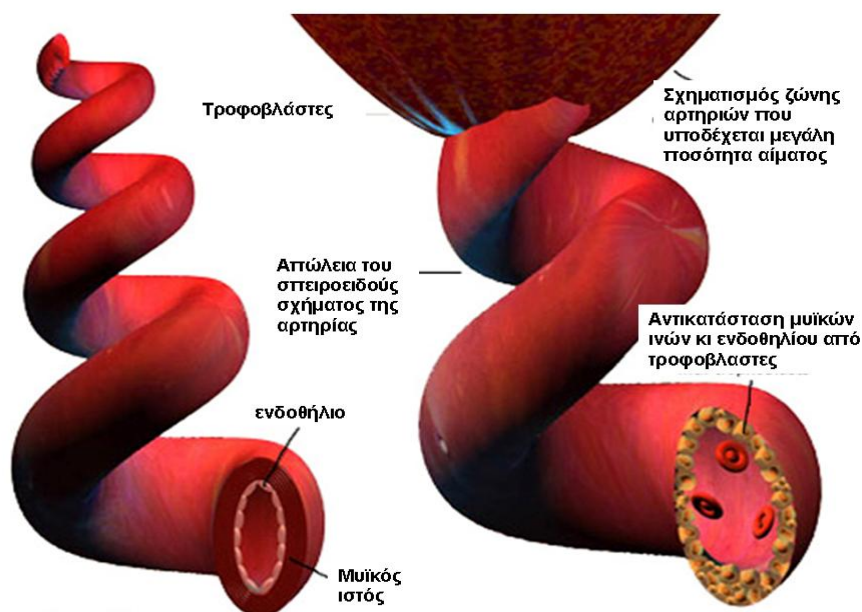


Εικόνα 2

Τα διάμεσα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης απελευθερώνουν αγγειοδιασταλτικές ουσίες (NO και CO) που επιδρούν πάνω στις σπειροειδείς αρτηρίες πριν από την αντικατάσταση των λείων μυϊκών κυττάρων τους από τον ενδαγγειακό πληθυσμό κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης [Lyll F (2005)]. Το τελευταίο αυτό γεγονός έχει ως αποτέλεσμα, μέχρι το 2^ο τρίμηνο της κύησης, το ενδομητρικό κι επιφανειακό τμήμα των σπειροειδών αρτηριών να καλύπτεται από κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης, κάτι που οδηγεί επίσης σε αγγειοδιαστολή. Συγκεκριμένα, είναι ζωτικής σημασίας να γίνει αυτή η αντικατάσταση - αναδιάταξη (remodeling) προκειμένου να μετατραπούν αυτές οι αρτηρίες σε διασταλμένα αγγεία τα οποία να μπορούν να υποδεχθούν και να αντέξουν την αυξημένη πίεση από τη μεγάλη αύξηση της ροής του αίματος, που διασφαλίζει την κυκλοφορία σε αυτό το επίπεδο. [Zhou Y *et al.* (1997)]

Οι βασικές αρτηρίες φτάνουν μέχρι τη βασική στιβάδα του ενδομητρίου, ενώ οι σπειροειδείς αρτηρίες διεισδύουν σε όλο το πάχος του ενδομητρίου. Χαρακτηριστικό αυτών των αγγείων είναι ότι δεν έχουν εσωτερικό ελαστικό χιτώνα και ότι υπάρχει μείωση της χαρακτηριστικής παλμικής αρτηριακής τους ροής. Στο σημείο εμφύτευσης του πλακούντα, οι σπειροειδείς αρτηρίες αποκτούν περισσότερες σπείρες και αυξάνονται αριθμητικά. Το τοίχωμά τους είναι ακόμη περισσότερο διαφοροποιημένο, τα λεία μυϊκά κύτταρα αντικαθίστανται από την κυτταροτροφοβλάστη και το κολλαγόνο του μέσου χιτώνα από ινώδες υλικό. Η αντικατάσταση των μυϊκών κυττάρων είναι αναγκαία κι έχει σκοπό να διευκολύνει τη μεγάλη αύξηση της ροής του αίματος. [Κρεατσάς (1998)]

Η αναδιάταξη αυτή φτάνει μόνο μέχρι το επιφανειακό τμήμα των σπειροειδών αρτηριών και όχι στο εσωτερικό τους, οπότε αυτές, κρατώντας το ενδοθήλιο και τα λεία μυϊκά κύτταρά τους άθικτα, παραμένουν αγγεία αυξημένης αντοχής σε υψηλές πιέσεις. Το αποτέλεσμα από την ύπαρξη δύο ποιοτήτων αρτηριών είναι να μειώνεται δραματικά η ροή στο μεσολάχνιο χώρο. (Εικ.3)



Εικόνα 3

Έτσι, η πρώτη σκέψη για την παθογένεση της προεκλαμψίας είναι ότι αυτή σχετίζεται με την ενδαγγειακή διήθηση της κυτταροτροφοβλάστης και ότι τα διάμεσα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης παραμένουν άθικτα. [Rijnenborg R *et al.* (1991)]

Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα που προέκυψαν από την εξέταση ιστών μήτρας μετά από καισαρική τομή και μαιευτική υστερεκτομή σε γυναίκες με προεκλαμψία, τόσο το βάθος διείσδυσης της κυτταροτροφοβλάστης, όσο και ο αριθμός των διάμεσων τροφοβλαστών είναι σημαντικά μειωμένα. [Kadyrov M *et al.* (2003)] Συνεπώς, η αποτυχία της αγγειακής διείσδυσης μπορεί να ακολουθεί την παραβλαμμένη διείσδυση από τις διάμεσες κυτταροτροφοβλάστες.

Κάποιες ασθενείς με προεκλαμψία στα τελευταία στάδια της κύησης δεν φαίνεται να παρουσιάζουν σοβαρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη του πλακούντα, ενώ και με ιστομορφομετρικές μεθόδους έχει διαπιστωθεί ότι ο πλακούντας τους είναι παρόμοιος με αυτόν γυναικών με φυσιολογική αρτηριακή πίεση στις ίδιες εβδομάδες κύησης. Συνήθως όμως σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού γυναικών με προεκλαμψία ο πλακούντας εμφανίζεται διηθημένος από αγγειακά μικροέμφρακτα. [Moldenhauer JS *et al.* (2003) & Teasdale F (1985)].

Παράγοντες που σχετίζονται με μη φυσιολογική εμφύτευση.

Έρευνες και κλινικά στοιχεία δείχνουν πως η κακή προσαρμογή και η ανεπαρκής διείσδυση των μητροπλακουντιακών αρτηριών, που χαρακτηρίζουν την προ-εκλαμψία οφείλονται όχι μόνο σε ενδογενείς παράγοντες, όπως ανωμαλίες των κυττάρων της τροφοβλάστης, αλλά και σε εξωγενείς, που επιδρούν πάνω στη μήτρα και ανάμεσα στους οποίους αναφέρονται η προβληματική ανακατασκευή του φθαρτού, η προβληματική λειτουργία των κυττάρων-φυσικών φονέων (NK-cells) της μήτρας και η ανεπάρκεια του μητρικού ενδοθηλίου να εκφράσει κύτταρα προσκόλλησης.

Τα κύτταρα-φυσικοί φονείς είναι ο κυρίαρχος πληθυσμός κυττάρων στο σύστημα της λεμφικής αποχέτευσης του φθαρτού. Στην αρχή της κύησης συσσωρεύονται σαν πυκνό φίλτρο γύρω από τα κύτταρα της διεισδυτικής κυτταροτροφοβλάστης. Συνεργάζονται με τον ενδαγγειακό πληθυσμό των κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης προκειμένου να επιτευχθεί η ανακατασκευή των σπειροειδών αρτηριών. Αυτό το επιτυγχάνουν παράγοντας κυτταροκίνες που σχετίζονται με την αγγειογένεση και την αγγειακή σταθερότητα. Τέτοιες είναι ο VEGF (Vascular endothelial growth factor), ο PlGF (placental growth factor) και η αγγειοποιητίνη II. [Moffett-King A (2002)]

Παρότι τα χοριακά τροφοβλαστικά κύτταρα που εκτίθενται στο αγγειακό αίμα δεν έχουν τα μόρια I και II του MHC, η διεισδυτική τροφοβλάστη εκφράζει έναν ασυνήθιστο συνδυασμό HLA-C, HLA-E και HLA-G υποτύπων. Αυτά τα κύτταρα αλληλεπιδρούν με υποδοχείς στην επιφάνεια των NK κυττάρων (π.χ. KIRs-Killer-cell-Immunoglobulin-like Receptors και CD94). Τα ζεύγη που σχηματίζονται ενδέχεται να ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση ανάμεσα στα τροφοβλαστικά και στα κύτταρα φονιάδες.

Ο επίτοπος για τον KIR υποδοχέα εδράζεται σε 7-15 γονίδια του χρωμοσώματος 19q, από όπου κωδικοποιούνται πολλαπλά αλληλία, τα οποία άλλοτε ενεργοποιούν και άλλοτε αναστέλλουν τον υποδοχέα.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους KIR υποδοχείς και τον HLA-C είναι πολυμορφικά και, συνεπώς, κάθε εγκυμοσύνη έχει τελείως διαφορετικό συνδυασμό εμβρυϊκού HLA-C -πατρικής προέλευσης- στα τροφοβλαστικά κύτταρα και KIR υποδοχέων -μητρικής προέλευσης- στα NK κύτταρα. [Parham P (2004)]. Η προεκλαμψία είναι πιο πιθανή σε γυναίκες ομόζυγες για γονίδια που αναστέλλουν τον KIR υποδοχέα (Α-ομάδα KIR απλοτύπων) παρά σε γυναίκες ομόζυγες για γονίδια που ενεργοποιούν τον υποδοχέα (Β-ομάδα) ή σε ετερόζυγες γυναίκες. [Hiby SE *et al.* (2004)]

Επίσης, ο συνδυασμός εμβρυϊκού HLA-C2 γονοτύπου (που έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τον KIR υποδοχέα σε σχέση με τον C1 γονότυπο) και μητέρας με AA KIR γονότυπο σχετίζεται πιο συχνά με την πιθανότητα εμφάνισης

προεκλαμπτικού συνδρόμου [Hiby SE *et al.* (2004)]. Αυτό παρατηρείται επειδή ένας τέτοιος συνδυασμός είναι πιθανότερο να παράγει τα πιο ισχυρά ανασταλτικά μηνύματα από τις τροφοβλάστες προς τα NK κύτταρα. Έτσι, προτάθηκε η θεωρία σύμφωνα με την οποία η ανασταλτική δράση πάνω στα μητρικά NK κύτταρα σχετίζεται με προβληματική ανακατασκευή των σπειροειδών αρτηριών.

Εντούτοις, μόνο σε ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων με συνδυασμό HLA-C2/AA KIR εμφανίζεται προεκλαμπτικό σύνδρομο. Ακόμη, δεν παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις προεκλαμψίας ο παραπάνω συνδυασμός. Συμπεραίνεται, επομένως, ότι υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν.

Σε μια φυσιολογική κύηση, καθώς διεισδύουν στο τοίχωμα της μήτρας, τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης, χάνουν την ικανότητά τους να διαιρούνται και να ρυθμίζουν (upregulate) την έκφραση στρώματος μεταλλοπρωτεϊνών και, κατά συνέπεια, να προωθούν τη μετατροπή του επιθηλιακού ιστού σε ενδοθήλιο αγγείων [Zhou Y *et al.* (1997)]. Οι Zhou και συν. έδειξαν πως οι διεισδυτικές κυτταροτροφοβλάστες προκαλούν απευαισθητοποίηση σε υποδοχείς όπως η ενδοθηλιακή καδερίνη (E-cadherin) και ο $\alpha_6\beta_4$, οι οποίοι αντικαθιστούνται από ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης, όπως το PECAM (platelet-endothelial cell adhesion molecule), η (VE)-καδερίνη (vascular endothelial cadherin), το VCAM1 (vascular cell-adhesion molecule) και οι α_4 και $\alpha_v\beta_3$ ιντεγκρίνες. Στην προεκλαμψία έχει παραβλαβεί αυτή η μετατροπή και τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης δεν διεισδύουν και δεν διαφοροποιούνται. Μετά από ανοσοϊστοχημική χρώση του (στρώματος του) πλακούντα γυναικών με προεκλαμψία, ανευρέθησαν χαμηλά επίπεδα VE-καδερίνης, VCAM1 και $\alpha_v\beta_3$ ιντεγκρίνης [Zhou Y *et al.* (1997)], ενδεικτικά της αποτυχίας των κυττάρων να αποκτήσουν ενδοθηλιακό φαινότυπο.

Η μία υπόθεση αποδίδει την ελαττωματική διείσδυση του πλακούντα στις μειωμένες ποσότητες των αγγειογενών παραγόντων VEGF και PlGF, οι οποίοι εκφράζονται σε αυξημένες ποσότητες κατά την φυσιολογική πλακουντοποίηση [Sharkey A *et al.* (1993)]. Ο VEGF προκαλεί την έκφραση της

ιντεγκρίνης ανβ3, ενός μορίου που σχετίζεται με την αγγειογένεση και την διείσδυση της κυτταροτροφοβλάστης[Zhou et al(1997)]. Επιπλέον οι κυτταροτροφοβλάστη έχει υποδοχείς VEGF, όπως τον υποδοχέα Flt1[Zhou et al(2002)]. Τα υψηλά επίπεδα των υποδοχέων Flt1 μετά τη γονιμοποίηση αλληλεπιδρούν με τους παράγοντες VEGF και PlGF και συμβάλλουν στην διείσδυση και στην αγγειογένεση. Οι πλακούντες εγκύων με προεκλαμψία έχουν μειωμένα επίπεδα mRNA VEGF,ενισχύοντας την άποψη ότι ο VEGF σχετίζεται με ελαττωματική πλακουντοποίηση[Cooper et al(1996)].

Η ανοσοιστοχημική χρώση για τον VEGF και τον υποδοχέα Flt1 παρουσιάζει μειωμένη έκφραση στην προεκλαμψία σε σχέση με τη φυσιολογική κύηση[Zhou et al(2002)].Ο υποδοχέας Flt1 ο οποίος εκφράζεται στον πλακούντα κατά τα αργότερα στάδια της κύησης είναι μια διαλυτή μορφή του (sFlt1) που παράγεται μετά από αναδιάταξη γονιδίων.Ο υποδοχέας Flt1 απελευθερώνεται σε μεγάλες ποσότητες στο αίμα, όπου μειώνει τα επίπεδα του ελεύθερου VEGF[Levine et al(2004)].Η κυτταροτροφοβλάστη εγκύου με προεκλαμψία απελευθερώνει μεγαλύτερα ποσά sFlt1 από ότι η φυσιολογική. Έτσι με την πρόσδεση του VEGF και του Flt1 στα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης, θα μπορούσε να ευθύνεται για τη ελαττωματική διαφοροποίηση και διείσδυση του πλακούντα στην προεκλαμψία[Maynard et al(2003)].

Το σύμπλοκο VEGF-Flt1 έχει σημαντικό ρόλο στην ανώμαλη αγγειογένεση του πλακούντα και στην αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών της μήτρας στην προεκλαμψία. Προκαλεί την απελευθέρωση του NO, ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα ο οποίος παράγεται από το αμινοξύ L-αργινίνη από την οικογένεια συνθετασών του NO[Parapetropoulos et al(1997)]. Ο ανθρώπινος πλακούντας δεν παράγει NOS(NO συνθετάση), αλλά η NO συνθετάση παράγεται στο ενδοθήλιο του ομφάλιου λώρου,στο χόριο και στην κυτταροτροφοβλάστη[Baylis et al(1998)]. Στα τροφοβλαστικά κύτταρα, το NO αυξάνει την έκφραση και τη δραστηριότητα των πρωτεασών MMP2 και MMP9, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη διείσδυση κατά την εμφύτευση του εμβρύου[Novaro et al(2001)].

Επιπλέον το NO φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο στην αύξηση και μετανάστευση της τροφοβλάστης καθώς και στην ενδοαγγειακή διείσδυση κατά την φυσιολογική πλακουντοποίηση. Με βάση τα παραπάνω επιστημονικά δεδομένα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι αλλαγές στον πλακούντα κατά την προεκλαμψία οφείλονται στην μειωμένη ικανότητα των τροφοβλαστικών κυττάρων να παράγουν NO [Davison et al (2004)].

Η μειωμένη δραστηριότητα του NO των εγκύων με προεκλαμψία δεν μπορεί να είναι αποτέλεσμα έλλειψης της NO συνθετάσης, γιατί οι έγκυες αυτές παράγουν φυσιολογικά ποσά NO [Noris et al (1996)]. Αντίθετα είναι αποτέλεσμα μειωμένου χρόνου ημιζωής του NO. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη συγκέντρωση του κυκλικού GMP στην πλακουντιακή κυκλοφορία σε σχέση με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη. Μια λογική ερμηνεία για τη μειωμένη δραστηριότητα του NO είναι ότι στον προεκλαμπτικό πλακούντα, το NO αποδομείται ταχέως σε ONOO (περοξυ-νιτρώδες), ένα εν δυνάμει κυτταροτοξικό ανιόν το οποίο στερείται αγγειογενούς δράσης [Radi et al (1996)]. Τα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το NO αλληλεπιδρά με ROS (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), συμπεριλαμβανομένου του υπεροξειδικού ανιόντος (O_2^-), οι οποίες βρίσκονται σε πληθώρα στον προεκλαμπτικό πλακούντα [Many et al (2000)].

Η βιοχημική εξήγηση για την αυξημένη παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στον προεκλαμπτικό πλακούντα έγκειται στο γεγονός ότι η συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) διευκολύνει την παραγωγή του υπεροξειδικού ανιόντος [Wang et al (2000)]. Τα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου και του υπεροξειδικού ανιόντος σχετίζονται με τα ενδοκυττάρια επίπεδα της L-αργινίνης [Xia et al (1996)] [Vaquez et al (1998)]. Η μείωση της ενδοκυττάριας αργινίνης οδηγεί στην παραγωγή του υπεροξειδίου του αζώτου και του νιτρικού υπεροξειδίου (ONOO). Στον πλακούντα μιας εγκύου με προεκλαμψία τα επίπεδα της L-αργινίνης μειώνονται λόγω διάσπασης από το ένζυμο αργινάση II. Το ένζυμο αυτό το οποίο διασπά την αργινίνη σε ορνιθίνη και ουρία, εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες στον προεκλαμπτικό πλακούντα σε σχέση με τα φυσιολογικά τροφοβλαστικά κύτταρα [Noris et al (2004)]. Η

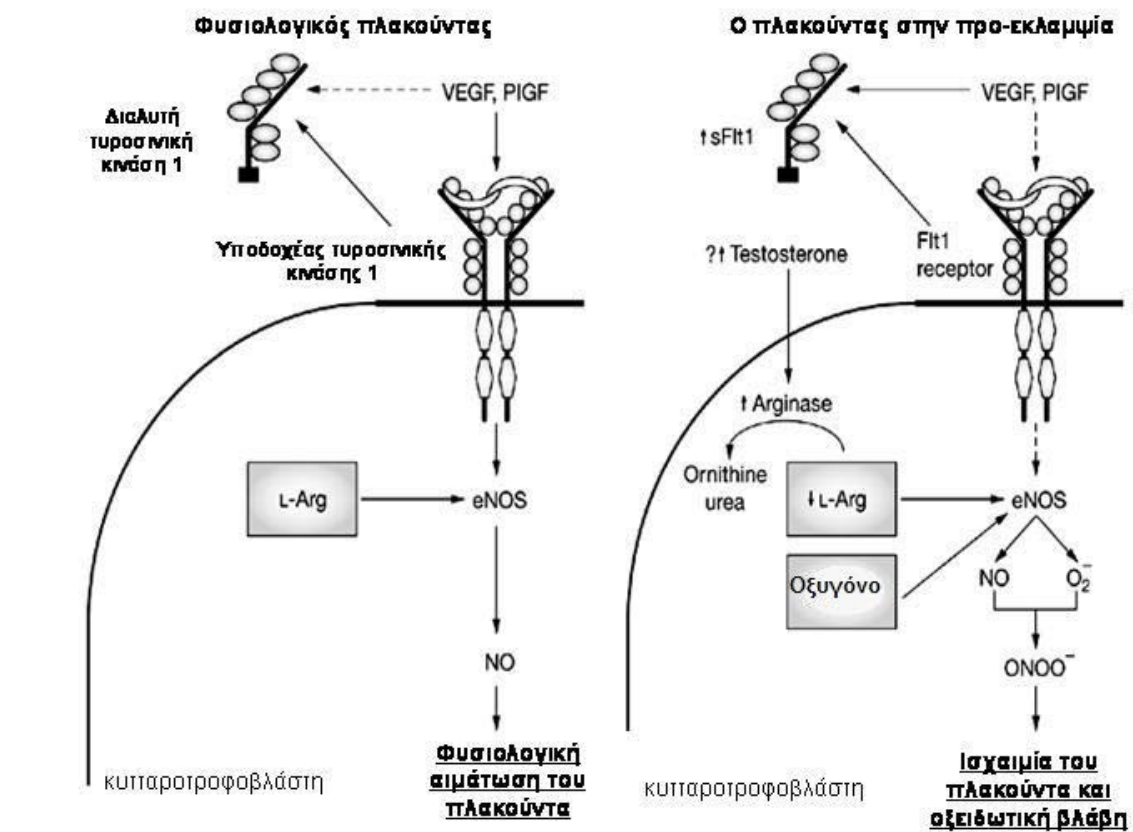
αυξημένη αυτή έκφραση του ενζύμου ίσως σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης σε εγκύους με προεκλαμψία.

Ο ρόλος της δραστηριότητας του συμπλέγματος L-αργινίνης/NO στην επίτευξη ομαλής διείσδυσης του πλακούντα ενισχύεται λόγω του πρόσφατου ευρήματος κατά το οποίο η χορήγηση L-αργινίνης σε γυναίκες με κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας μειώνει την αντίσταση των μητριάων αγγείων και βελτιώνει την περιγεννητική έκβαση[Germain et al(2004)]. Η μειωμένη αγγειοδιαστολή των εμβρυοπλακουντιακών αγγείων λόγω μειωμένης παραγωγής του NO, έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή παραγόντων.

Προκαλούν την εμφάνιση εμβρυικών και μητρικών συμβαμάτων.Συγκεκριμένα ο παράγοντας HIF1a, υπερεκφράζεται στα τροφοβλαστικά κύτταρα εγκύων με προεκλαμψία. Ο παράγοντας HIF1a προκαλεί την κυτταρική προσαρμογή σε καταστάσεις με χαμηλή τάση οξυγόνου επάγοντας την μεταγραφή διαφόρων γονιδίων[Cannigia et al(2002)][Rajacumar et al(2004)]. Συγκεκριμένα ο HIF1 προάγει την μεταγραφή του TGF-β3 , ενός αναστολέα της διαφοροποίησης της τροφοβλάστης. Ο παράγοντας TGF-β3 υπερεκφράζεται στον προεκλαμπτικό πλακούντα[(Cannigia et al(2000))].

Η μειωμένη άρδευση του πλακούντα οδηγεί σε μια κατάσταση υποξίας η οποία ευοδώνει την οξειδωτική βλάβη.Η υποξία αυξάνει τη δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) η οποία οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Τα παραπάνω γεγονότα σε συνδιασμό με την αυξημένη αύξηση νιτρικού υπεροξειδίου(ONOO) έχουν σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τον πλακούντα στην κυκλοφορία της εγκύου και κατά συνέπεια στην διάχυτη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία[Hung t-h et al(2002)].



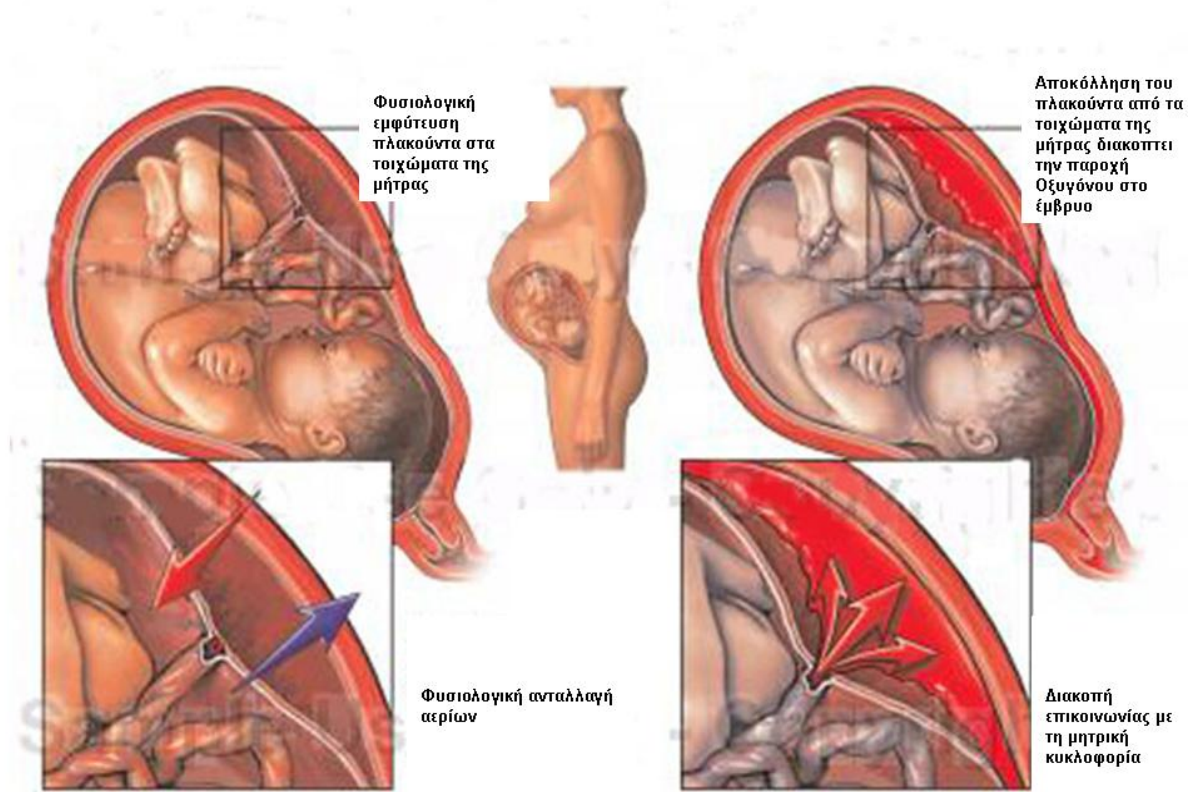
Εικόνα 4:

Η πρόσδεση του VEGF (vascular endothelial growth factor) και του PlGF (placental growth factor) στον υποδοχέα τυροσινικής κινάσης 1 πάνω στην κυτταροτροφοβλάστη, διεγείρει την παραγωγή νιτρικού οξέος (NO) από τη συνθετάση νιτρικού οξέος του ενδοθηλίου. Αυτή η πρόσδεση αναστέλλεται από την διαλυτή τυροσινική κινάση .

Ο φυσιολογικός πλακούντας, με επαρκή ποσά L-αργινίνης ιστών, διατηρεί άφθονη την παραγωγή NO από την ενδοθηλιακή συνθετάση NO (eNOS). (εικ. αριστερά)

Αντίθετα, στην προεκλαμψία, αυξημένα επίπεδα διαλυτής τυροσινικής κινάσης 1 εμποδίζουν την ενεργοποίηση της eNOS από τον υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης. Ταυτόχρονα, η υπερβολική έκφραση της αργινάσης II μειώνει τη συγκέντρωση της πλακουντιακής L-αργινίνης, προκαλώντας την προνομιακή διευκόλυνση της παραγωγής υπεροξειδικού ανιόντος (O_2^-) από το eNOS. Η ρίζα του ελεύθερου οξυγόνου αντιδρά με το νιτρικό οξύ (NO) προς σχηματισμό υπεροξειδίου του αζώτου ($ONOO^-$), μειώνοντας έτσι το χρόνο ημιζωής του NO. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα τη φτωχή αιμάτωση του πλακούντα και τη μικροαγγειακή οξειδωτική βλάβη του. (εικ. δεξιά)

Προ εκλαμψία και ρήξη πλακούντα

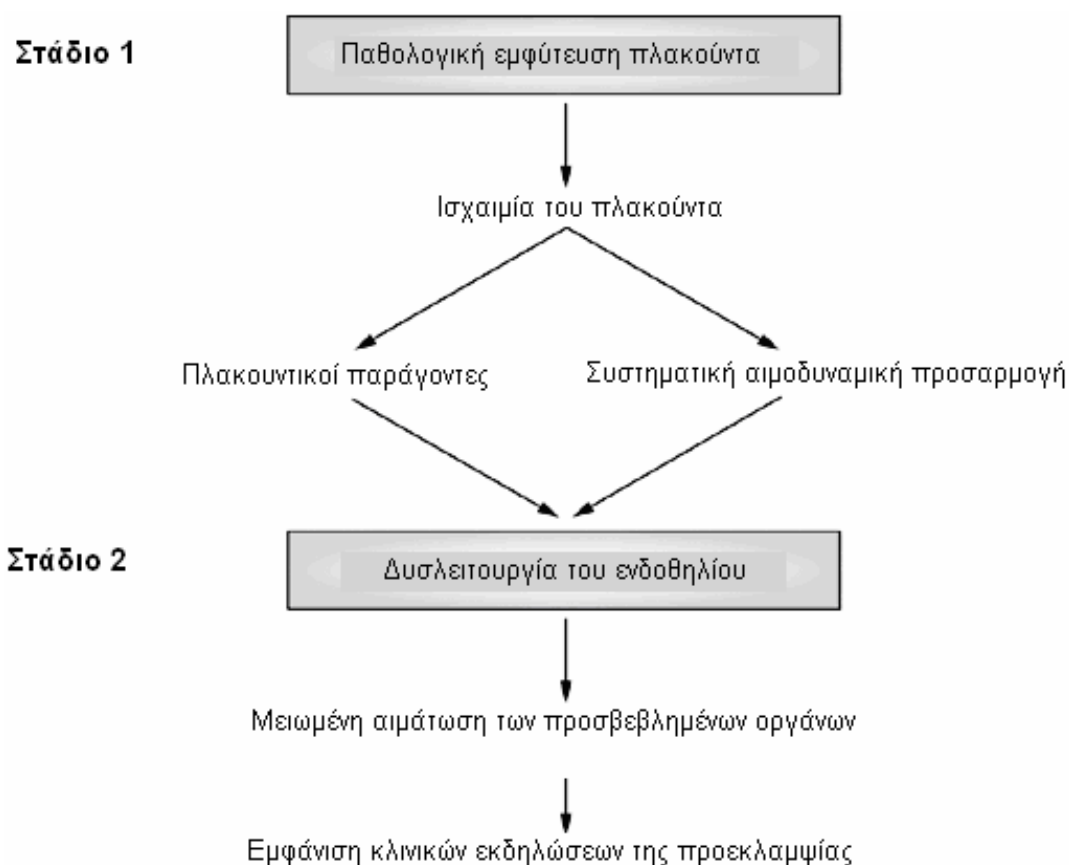


Εικόνα 5

Το μητρικό επίπεδο

Οι ανωμαλίες του πλακούντα που περιγράφονται ανωτέρω, έχουν διάφορες συνέπειες στη μητέρα (εικ. 6). Αν και οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και η πίεση του αίματος μειώνονται ουσιαστικά στην κανονική εγκυμοσύνη [McLaughlin MK and Roberts JM 1999], η αυξανόμενη περιφερική αγγειακή αντίσταση είναι παγκοσμίως παρούσα στην προεκλαμψία, ως συνέπεια της γενικευμένης αγγειοσυστολής. Η χορήγηση αγγειοτενσίνης II (ANG II) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απάντηση της πίεσης σε σχέση με την κανονική εγκυμοσύνη [Shah D 2005], αν και αυτό δεν είναι καθολικό εύρημα [Bowyer L *et al.*, 2003]. Η δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και τα επίπεδα ANG II είναι χαμηλά [Elsheikh A *et al.*, 2001], ενώ η πυκνότητα των αιμοπεταλίων (AT1) είναι συγκρίσιμη με την κανονική εγκυμοσύνη,

απορρίπτοντας, έτσι, την πιθανότητα η αυξημένη πίεση, ως απάντηση στην ANG II, στην προεκλαμψία, να εξαρτάται από την αυξανόμενη έκφραση δεκτών.



Εικόνα 6

Η παθολογική εμφύτευση του πλακούντα (στάδιο 1), ιδιαίτερα η έλλειψη διαστολής των σπειροειδών αρτηριών της μήτρας, είναι η κοινή αφετηρία στη γένεση της προεκλαμψίας, η οποία στερεί τη ροή αίματος ανάμεσα στη μήτρα και το έμβρυο. Η μειωμένη πλακουντική αιμάτωση ενεργοποιεί τους πλακουντικούς παράγοντες και προκαλεί τις συστηματικές αιμοδυναμικές αλλαγές. Το μητρικό σύνδρομο (στάδιο 2) είναι αποτέλεσμα της κυκλοφορικής διαταραχής που προκαλείται από τη συστηματική δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων της μήτρας με συνέπεια την αγγειακή αντίδραση, την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξεως και την απώλεια αγγειακής ακεραιότητας. Η προεκλαμψία επηρεάζει τα περισσότερα συστήματα οργάνων της εγκύου, αλλά κυρίως τα αγγεία των νεφρών, του ήπατος και του εγκεφάλου.

Οι περισσότερες αγγειοδραστικές ουσίες έχουν μελετηθεί σε ό,τι αφορά στη συμμετοχή τους στο σύνδρομο της προεκλαμψίας κατά την εγκυμοσύνη. Η συσχέτιση της ενδοθηλίνης-1, μίας ισχυρής αγγειοσυσταλτικής ουσίας, με το σύνδρομο παραμένει ασαφής, δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες [με μερικές εξαιρέσεις, Noris M *et al.* 1996] την έχουν ανιχνεύσει, και μάλιστα σε αυξημένα επίπεδα, στο πλάσμα των γυναικών με προεκλαμψία. Η θρομβοξάνη A_2 (TxA_2) -μία αγγειοσυσταλτική ουσία που παράγεται κανονικά από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα και τους νεφρούς- συντίθεται σε υπερβολικές ποσότητες σε βαριά προεκλαμψία [Walsh S 2004]. Η αυξανόμενη, μέσω των ούρων, απέκκριση των μεταβολιτών της TxA_2 έχει αναφερθεί σε μερικές μελέτες σχετικές με την προεκλαμψία [Noris M *et al.* 1996]. Σύμφωνα με τις περισσότερες εκθέσεις, η σύνθεση των αγγειοδιασταλτικών μεσολαβητών, όπως η προστακυκλίνη (PGI_2) και το NO, μειώνεται στην προεκλαμψία [Noris M *et al.* 1996, Seligman SP *et al.* 1994, Garmendia JV *et al.* 1997]. Άλλοι συντάκτες έχουν τεκμηριώσει τη φυσιολογική ή ακόμα και την αυξανόμενη σύνθεση του NO [Baylis C *et al.* 1998]. Στις περισσότερες μελέτες, η συνθετική δραστηριότητα του NO αξιολογήθηκε έμμεσα μέσω της μέτρησης των επιπέδων των μεταβολιτών του (νιτρώδη άλατα και νιτρικά άλατα) στο πλάσμα και τα ούρα, οι οποίοι είναι επίσης παρόντες στα τρόφιμα και το νερό [Baylis C *et al.* 1998]. Έτσι, η μεταβλητότητα σε σχέση με το χρόνο, η μέθοδος λήψης του ρευστού δείγματος και η διαίτα θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις αποκλίσεις στα αποτελέσματα των διαφορετικών μελετών. Η δραστηριότητα του NO δε μειώνεται σημαντικά στην προεκλαμψία σε σύγκριση με τις κανονικές εγκυμοσύνες [Baylis C *et al.* 1998]. Επίσης, στην προεκλαμψία, έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις του ενδογενούς ανασταλτικού παράγοντα του NO (ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη) στο πλάσμα [Fickling SA *et al.* 1993], αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί [Lopez-Jaramillo P *et al.* 1996]. Ίσως όλες αυτές οι αλλαγές στο επίπεδο των αγγειοδραστικών ουσιών στην προεκλαμψία να

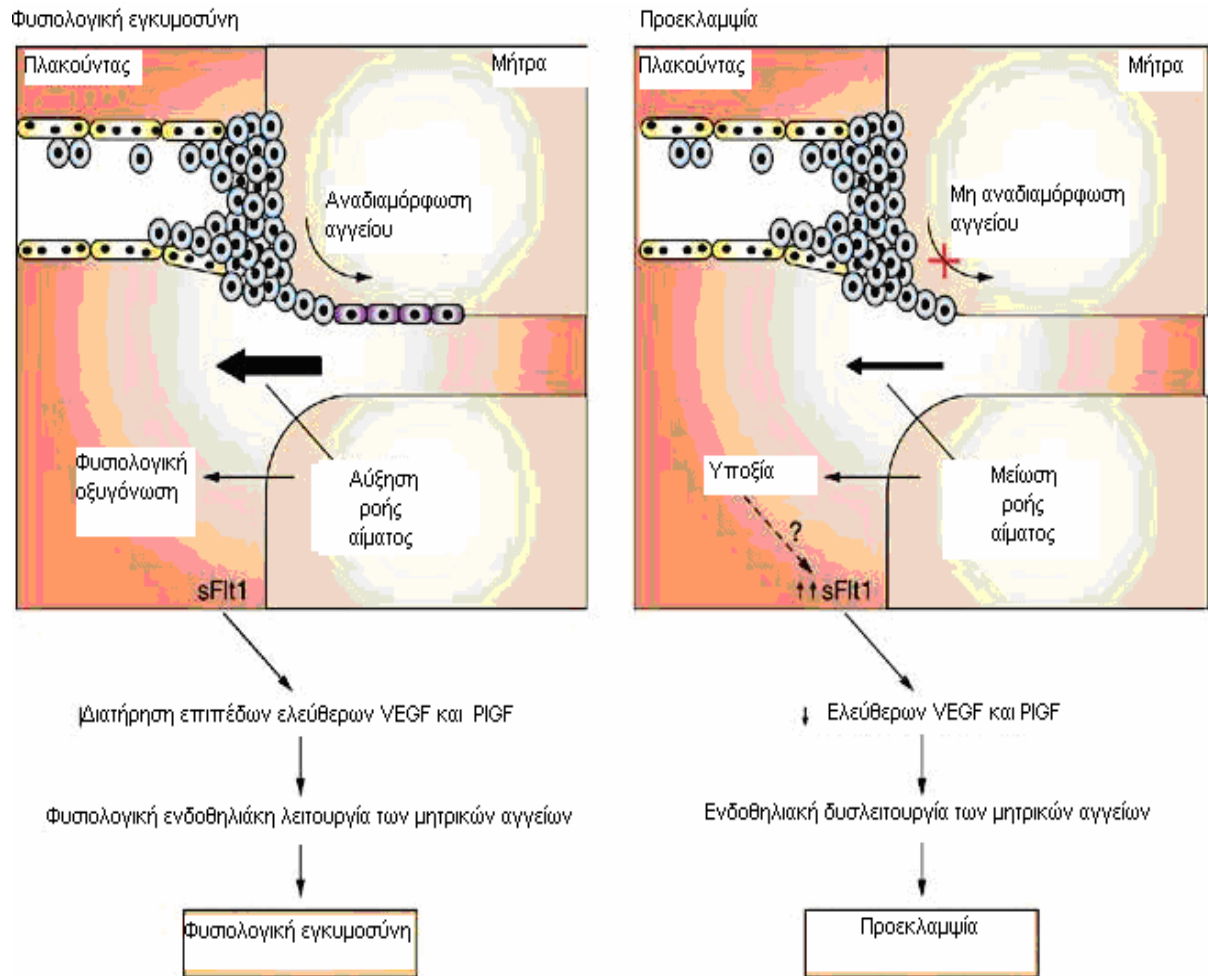
αντικατοπτρίζουν μια γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση, που ενεργοποιεί το ενδοθήλιο και τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα.

Δύο νέα συμπεράσματα έχουν ρίξει φως στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της προεκλαμψίας. Πρώτον, ο συσχετισμός μεταξύ της μειωμένης μητροπλακουντικής ροής αίματος κατά την πρώιμη ή μέση εγκυμοσύνη και της επερχόμενης έναρξης της προεκλαμψίας [Pridjian G and Puschett JB 2002]. Δεύτερον, τα επίπεδα του sFlt1 του πλάσματος και των ούρων είναι υψηλότερα από τα φυσιολογικά στις ασθενείς με εγκατεστημένη προεκλαμψία και αρχίζουν να αυξάνονται ως και 5 εβδομάδες πριν από την κλινική έναρξη του συνδρόμου [Levine R *et al.* 2004, Buhimschi CS *et al.* 2005]. Σε μια ομαδική πειραματική μελέτη, τα επίπεδα του sFlt1 του πλάσματος σε γυναίκες στην 20^η εβδομάδα της κύησης και με ανώμαλη μητρική αιμάτωση, ήταν σημαντικοί προάγγελοι είτε της προεκλαμψίας είτε της καθυστέρησης της ενδομήτριας αύξησης [Stepan H *et al.* 2004]. Ταυτόχρονες συστηματικές μετρήσεις της μητρικής αιμάτωσης και των επιπέδων του sFlt1 μπορούν να αποτελέσουν μια πρώιμη διαγνωστική εξέταση (screening test) για τις βαριές περιπλοκές της εγκυμοσύνης, αν και μειονεκτούν από πλευράς ειδικότητας για το σύνδρομο της προεκλαμψίας. Η επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο κύησεων σε 93 γυναίκες, έδειξε ότι τα επίπεδα στον ορό του sFlt1 ήταν υψηλότερα στην πρώτη απ' ό,τι στη δεύτερη εγκυμοσύνη, πράγμα το οποίο αναδεικνύει τον ενισχυμένο ρόλο της έκκρισης της sFlt1 σε ό,τι αφορά στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας στις πρωτοτόκους γυναίκες [Wolf M *et al.* 2005].

Ο τρόπος με τον οποίο η δυσλειτουργία του πλακούντα συσχετίζεται με την παραγωγή sFlt1 σ' αυτόν παραμένει άγνωστος. Επειδή η υποξία ελέγχει την παραγωγή Flt1 στις τροφοβλάστες του πλακούντα [Luttun A and Carmeliet P 2003, Li H *et al.* 2005], η περιορισμένη ροή αίματος στον πλακούντα, μπορεί να αυξήσει την παραγωγή sFlt1 σε παθολογικά επίπεδα και κατά συνέπεια να οδηγήσει στην έναρξη του συνδρόμου. Στις φυσιολογικές πρωτοτόκους γυναίκες, το sFlt1 του πλάσματος τείνει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα της εγκυμοσύνης [Levine R *et al.* 2004], παρά την κανονική

μητροπλακουντική ροή αίματος. Επομένως, αυτό που θα μπορούσε να διαφοροποιήσει την προεκλαμψία από την κανονική εγκυμοσύνη, είναι η αφύσικη και πρόωρη παραγωγή πλακούντα και οι ενδεχόμενες υψηλές συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία του sFlt1, πιθανότατα δευτεροπαθείς, λόγω της πλακουντικής αγγειοσυστολής και της μειωμένης αιμάτωσης. Παράλληλα, με τα αποτελέσματα του sFlt1, οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων στο πλάσμα VEGF και PlGF καθώς και του PlGF των ούρων, μειώνονται στην προεκλαμψία [Levine R *et al.* 2004, Maynard S *et al.* 2003, Livingston JC *et al.* 2000, Levine RJ *et al.* 2005]. Τα στοιχεία που προκύπτουν αποκαλύπτουν ότι χαμηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα του PlGF στα ούρα μπορεί να βοηθήσουν στην πρόγνωση της εξέλιξης της προεκλαμψίας [Levine RJ *et al.* 2005].

Έτσι, η κυκλοφορούσα sFlt1 στερεί την αγγείωση από τους νεφρούς, το ήπαρ, τον εγκέφαλο και άλλα ζωτικά όργανα, προκαλώντας τελικά την αγγειακή δυσλειτουργία της μήτρας, χαρακτηριστική του συνδρόμου (εικόνα 3). Υπάρχουν στοιχεία ότι εκτός από αγγειογένεση, ο VEGF προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω της ενίσχυσης της σύνθεσης NO [Papapetropoulos A *et al.* 1997] και PGI₂ από το ενδοθήλιο. Κατά συνέπεια, τα χαμηλά επίπεδα της κυκλοφορούσας VEGF θα αυξήσουν τον αγγειακό τόνο και θα προκαλέσουν υπέρταση, χαρακτηριστικό σύμπτωμα στην προεκλαμψία. Τα όργανα που επηρεάζονται από την προεκλαμψία έχουν θυριδωτό αγγειακό ενδοθήλιο, το οποίο απαιτείται για τη φυσιολογική διάχυση του ύδατος και των διαλυτών ουσιών. Τα ζωικά πρότυπα έχουν αποδείξει ότι η VEGF είναι σημαντική στη διατήρηση της υγείας του θυριδωτού ενδοθηλίου (Masuda Y *et al.* 2001). Αυτό υπονοεί ότι η ύπαρξη του sFlt1-εξαρτώμενου αναστολέα του VEGF θα μπορούσε να καθιστά ευπαθή τα όργανα με θυριδωτό ενδοθήλιο.



Εικόνα 7

Το μεγαλύτερο μέρος της τύπου FMS τυροσινικής κινάσης 1 που παράγεται από τον ανθρώπινο πλακούντα είναι μια διαλυτή μορφή που ενεργοποιείται με εναλλακτική σύνδεση. Η ουσία αυτή απελευθερώνεται στο αίμα σε μεγάλες ποσότητες, δεσμεύει τόσο τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), όσο και τον παράγοντα αύξησης του πλακούντα (PlGF), μειώνει τα ελεύθερα επίπεδά τους στο αίμα - λειτουργώντας ως διαλυτός ανταγωνιστής και των δύο παραγόντων-, και διατηρεί κανονική την ενδοθηλιακή λειτουργία στο αγγειακό δίκτυο της μήτρας (εικ. αριστερά). Ο πλακούντας κατά την προεκλαμψία αποδεσμεύει υψηλότερα ποσά της διαλυτής αυτής μορφής από τον κανονικό πλακούντα (εικ. δεξιά), στερώντας την αγγείωση από τους νεφρούς, το ήπαρ, τον εγκέφαλο και άλλα ζωτικά όργανα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της αγγειακής δυσλειτουργίας της προεκλαμψίας.

PlGF: πλακουντικός αυξητικός παράγοντας, sFlt1: διαλυτή τύπου FMS τυροσινική κινάση 1, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας.

Εγκυμονούντες και μη αρουραίοι που έλαβαν sFlt1 (μέσω επιμόλυνσης με αδενοϊούς) ανέπτυξαν υπέρταση, πρωτεϊνουρία και ενδοθηλιακές ανωμαλίες [Maynard S *et al.* 2003] όμοιες με εκείνες της προεκλαμψίας στις γυναίκες. Η παρατηρηθείσα πειραματική διεύρυνση, με το κλείσιμο των τριχοειδών βρόχων, εξαιτίας της διόγκωσης και της υπερτροφίας των ενδοσωληναριακών κυττάρων [Maynard S *et al.* 2003], μιμείται τις βλάβες της προεκλαμψίας στον άνθρωπο. Στο μοντέλο των αρουραίων, η ρύθμιση του VEGF αντιστρέφει την υπέρταση και την πρωτεϊνουρία και βελτιώνει τις αλλαγές του σπειράματος [Lindheimer MD 2005]. Η ρύθμιση της sFlt1 ή των αντισωμάτων για τον VEGF στα κανονικά ποντίκια, προκάλεσαν σοβαρή πρωτεϊνουρία λόγω της αποκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, της βλάβης του σπειράματος και της μείωσης των υποδοχέων της νεφρίνης στα κύτταρα (βασική πρωτεΐνη της πειραματικής διήθησης) [Sugimoto H *et al.* 2003]. Ομοίως, εξουδετερώνοντας τα αντισώματα και τους ανασταλτικούς παράγοντες των VEGF-υποδοχέων που χορηγήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο ως θεραπεία κατά της αγγειογένεσης, μπορεί να εμφανιστεί υπέρταση, πρωτεϊνουρία και διαταραχές πήξεως [Yang J *et al.* 2003]. Επιπλέον, η ετερογυζωτική διαγραφή του γονιδίου VegfA, ειδική για τα ποδοκύτταρα, προκάλεσε στα ποντίκια μια νεφρική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ενδοθηλίωση και πρωτεϊνουρία, νεφρικές βλάβες όμοιες με την προεκλαμψία [Eremina V *et al.* 2003]. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η αυξημένη παραγωγή της sFlt1 στην προεκλαμψία συμβάλλει στα μητρικά συμπτώματα. Η κωδικοποίηση των γονιδίων Flt1 στους ανθρώπους γίνεται στο χρωμόσωμα 13. Οι ασθενείς με τρισωμία 13 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας συγκριτικά με εκείνες με άλλες τρισωμίες και με φυσιολογικές έγκυες γυναίκες [Boyd P *et al.* 1987, Bdolah Y *et al.* 2005].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συμβολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στο σύνδρομο της προεκλαμψίας. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η ανταπόκριση στην ANG II ενισχύεται στην προεκλαμψία, αλλά όχι ως συνέπεια των αυξημένων επιπέδων των AT1. Στα επιπλοϊκά αγγεία και στα

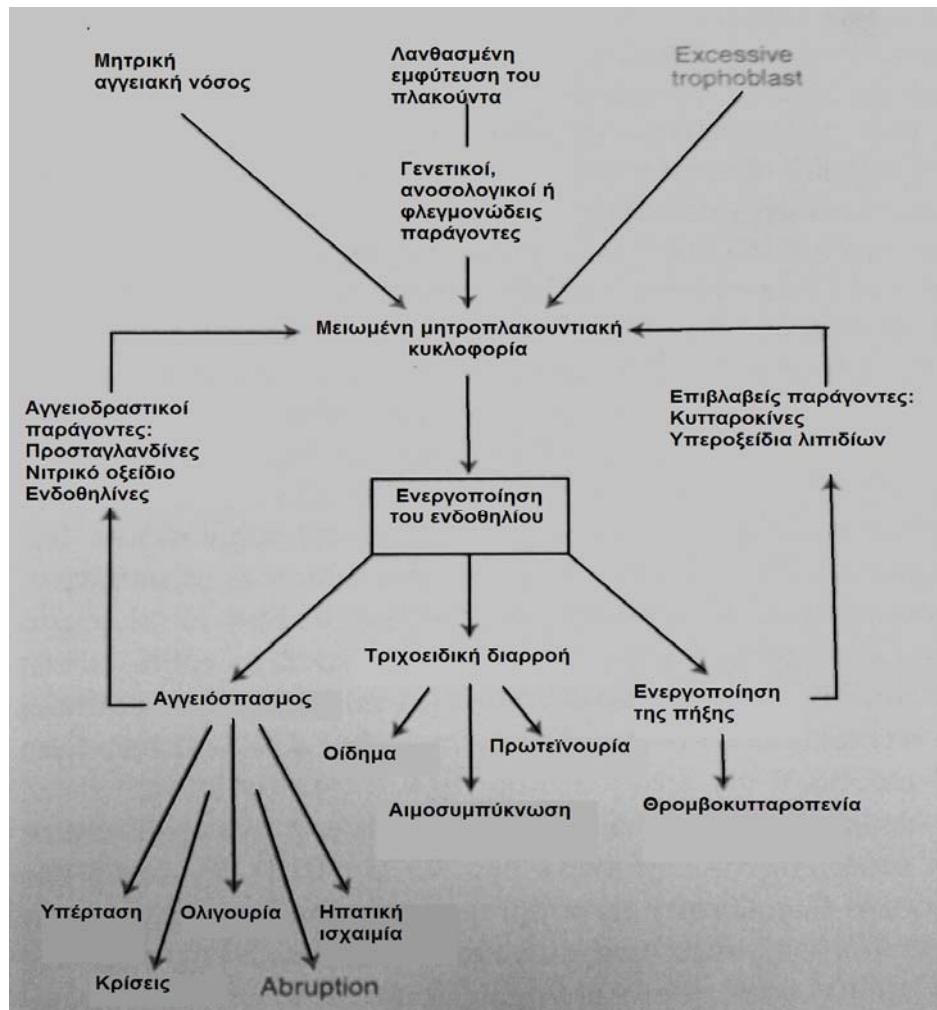
αιμοπετάλια από γυναίκες με προεκλαμψία, υπάρχει μια σημαντική αύξηση στον ετεροδιμερισμό μεταξύ των AT1 και των B₂ υποδοχέων της βραδυκινίνης [AbdAlla S *et al.* 2001]. Αυτό δεν εμφανίζεται στην φυσιολογική εγκυμοσύνη. Είχε επίσης καταγραφεί τετραπλάσια έως πενταπλάσια αύξηση των επιπέδων των B₂ πρωτεϊνικών υποδοχέων, συσχετιζόμενη με την αύξηση του ετεροδιμερισμού των υποδοχέων. Η έκφραση των AT1- B₂ ετεροδιμερών αύξησε την ανταπόκριση στην ANG II και επιβεβαίωσε την αντίσταση στην αδρανοποίηση των AT1 από το οξειδωτικό stress που υπάρχει στην προεκλαμψία. Ο μηχανισμός με τον οποίο σχηματίζονται τα AT1- B₂ ετεροδιμερή δεν είναι τεκμηριωμένος. Έχει προταθεί ότι η φλεγμονώδης αντίδραση και η ισχαιμία -χαρακτηριστικά γνωρίσματα της έκφρασης της προεκλαμψίας- αυξάνουν την έκφραση των B₂ υποδοχέων, η οποία προάγει τον ετεροδιμερισμό με τα AT1 που εκφράζονται φυσιολογικά. Αυτή η παρατήρηση παρέχει μια εύλογη αλλά μη καθοριστική εξήγηση για την αυξημένη αγγειακή ανταπόκριση στην ANG-II που παρουσιάζεται στην προεκλαμψία. Το πλάσμα των γυναικών με προεκλαμψία περιέχει επίσης και αντισώματα με δράση αγωνιστή που στοχεύουν στα AT1 των αγγειακών λείων μυϊκών ινών και εξαφανίζονται μετά την εγκυμοσύνη [Davison JM *et al.* 2004, Dechend R *et al.* 2000]. Εντούτοις, παραμένει άγνωστη η προέλευση αυτών των αντισωμάτων και το εάν η εξαφάνισή τους συνάδει με την φυσική εξέλιξη του συνδρόμου. Μια ενδιαφέρουσα πιθανότητα είναι ότι ο υποδοχέας των AT1-B₂ ετεροδιμερών λειτουργεί ως νεοαντιγόνο, προκαλώντας τελικά μια ανοσολογική αντίδραση, για να παραγάγει τα προαναφερθέντα αυτοαντισώματα με δράση αγωνιστή.

Εκτός της επαγωγής του αγγειακού τόνου, η ενεργοποίηση της AT1 (από την αγγειοτενσίνη II ή από τα αντισώματα με δράση αγωνιστή) και των ετεροδιμερών AT1-B₂ υποδοχέων δημιουργεί ROS μέσα από μακροπρόθεσμη διέγερση της ενδοθηλιακής και της αγγειακής, των λείων μυών, NADH/NADPH ΟΞΕΙΔΑΣΗΣ [Davison JM *et al.* 2004]. Τα AT1-αντισώματα με δράση αγωνιστή μπορούν, ακόμη, να στοχεύσουν τους υποδοχείς αγγειοτενσίνης των λείων μυών, για να ενεργοποιήσουν τον ιστικό παράγοντα

[Dechend R *et al.* 2000], και μεσαγγειακά κύτταρα, για να απελευθερώσουν ιντερλευκίνη-6 και τον αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1 [Bobst SM *et al.* 2005]. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να θεωρηθούν η αιτία ενεργοποίησης της θρόμβωσης και της επαγωγής της νεφρικής φλεγμονής, άλλων κυρίαρχων χαρακτηριστικών της νόσου της μητέρας. Επιπλέον, τα αντισώματα με δράση αγωνιστή για τους AT1, προκάλεσαν διέγερση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 στις ανθρώπινες τροφοβλάστες *in vitro* και διατάραξαν τη διεισδυτικότητα της τροφοβλάστης, δείχνοντας ότι μπορεί να παίζουν ρόλο στη βλαμμένη της τροφοβλάστης [Xia Y *et al.* 2003]. Η σημασία του ρόλου του AT1-B2 ετεροδιμερισμού και των αντισωμάτων με δράση αγωνιστή για τους AT1 για την παθογένεια του συνδρόμου στη μητέρα εξαρτάται, σε κάποιο βαθμό, από το αν αυτοί οι παράγοντες είναι χαρακτηριστικοί για την προεκλαμψία ή παρατηρούνται και σε άλλες υπερτασικές και αγγειακές διαταραχές.

Έχει υποτεθεί ως αξίωμα ότι το οξειδωτικό stress που προκαλείται από την πλακουντική ισχαιμία είναι η θεμελιώδης διαταραχή που οδηγεί στην ενδοθηλιακή βλάβη στην προεκλαμψία. Ο σχηματισμός οξειδωμένης LDL θεωρείται ότι επάγει την ενδοθηλιακή βλάβη στην αθηροσκλήρωση. Στην προεκλαμψία, η ινιδοειδής νέκρωση των αγγειακών τοιχωμάτων με τη συσσώρευση των αφρωδών κυττάρων που μεταφέρουν λιπίδια είναι η πιο χαρακτηριστική ένδειξη της οξειδωμένης LDL [Hubel C *et al.* (1989)]. Επιπλέον, έχει ανακοινωθεί ότι παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις των IgG αντισωμάτων που κατευθύνονται κατά της οξειδωμένης LDL, κατά την προεκλαμψία, αν και όχι από όλους τους ερευνητές. Η πιθανότητα ότι το οξειδωτικό stress διαδραματίζει κάποιο ρόλο στον καθορισμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στο προεκλαμπτικό σύνδρομο της μητέρας απηχεί βιοχημικές προεκτάσεις. Τα ROS τροποποιούν τον ενδοθηλιακό μεταβολισμό εμποδίζοντας τη μιτοχονδριακή μεταφορά των ηλεκτρονίων, οξειδώνοντας πρωτεΐνες και επάγοντας την οξείδωση των λιπιδίων [Radi R *et al.* (1991)]. Τα οξειδωμένα λιπίδια & το ONOO⁻ ενεργοποιούν την κυκλοοξυγενάση-1 και την κυκλοοξυγενάση-2 [Cosentino F *et al.* (2003)] και

μ' αυτό τον τρόπο αυξάνουν τη σύνθεση TxA_2 . Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα επίπεδα αυτού του αγγειοσυσπαστικού prostanoid είναι αυξημένα στην προεκλαμψία. Ταυτόχρονα, τα οξειδωμένα λιπίδια & το ONOO^- αναστέλλουν τη συνθάση της PGI_2 [Cosentino F *et al.* (2003)] και, μ' αυτό τον τρόπο, οδηγούν ολοκληρωτικά στην ανισορροπία των TxA_2 - PGI_2 , που προωθεί την εγκατάσταση των κλινικών συμπτωμάτων της προεκλαμψίας.



Εικόνα 8

Ενοποιημένη υπόθεση:

Αν και η γνώση για την παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας δεν είναι ακόμη πλήρης, πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες, που έχουν αναφερθεί πιο πάνω, παρέχουν στοιχεία για μια ενοποιημένη υπόθεση (εικόνα 4). Προτείνεται ότι η προεκλαμψία



υδροξυλίου) και να προκαλέσουν, τοπικά, το οξειδωτικό stress. Η μειωμένη ροή μέσω της πλακουντικής οδού L-αργινίνης – νιτρικού οξειδίου είναι σύμφωνη με την υψηλότερη αντίσταση και την υποδιάχυση της εμβρυοπλακουντικής επικοινωνίας. Ως απάντηση στη μειωμένη πλακουντική αιματική ροή & την επακόλουθη υποξία, ο πλακούντας απελευθερώνει στην κυκλοφορία της μητέρας μια σειρά παραγόντων, που περιλαμβάνουν τη διαλυτή, παρόμοια με την Fms, τυροσινική κινάση I, καθώς και αντιδραστικά είδη οξυγόνου, τα οποία προκαλούν την αγγειακή δυσλειτουργία, χαρακτηριστική του συνδρόμου στη μητέρα. Η διαλυτή, παρόμοια με την Fms, τυροσινική κινάση I εμφανίζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα γυναικών με προεκλαμψία, ενώ η χορήγησή της σε ζώα προκαλεί ένα σύνδρομο στις μητέρες, παρόμοιο με αυτό της προεκλαμψίας. Σε μια περαιτέρω προσπάθεια να βελτιωθεί η διάχυση του πλακούντα και των οργάνων της μητέρας που εμπλέκονται στην προεκλαμψία, παρατηρήθηκε νέα ρύθμιση προς τα πάνω των B_2 υποδοχέων της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Οι B_2 υποδοχείς ετεροδιμερίζονται με τους τύπου I υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II και, συνεπώς, αυξάνουν την αγγειακή και τη φλεγμονώδη απάντηση στην αγγειοτενσίνη II, παραδόξως μειώνουν τη συστηματική οργανική διήθηση και προωθούν τη δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου. Η επακόλουθη παραγωγή αυτοαντισωμάτων με δράση αγωνιστή για τους τύπου I υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II συμβάλλει, επίσης, στην εμφάνιση οξειδωτικού stress. Σχηματίζεται, έτσι, ένας φαύλος κύκλος θετικής ανάδρασης, ο οποίος καταλήγει τελικά στην πλήρη εμφάνιση των συμπτωμάτων της προεκλαμψίας.

Abs: αντισώματα

Ang II: αγγειοτενσίνη II

AT1: τύπου I υποδοχέας της αγγειοτενσίνης

eNOS: συνθετάση ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου

L-Arg: L-αργινίνη

MMP2: στρωματική μεταλλοπρωτεΐνη 2

MMP9: στρωματική μεταλλοπρωτεΐνη 9

NO: νιτρικό οξείδιο

O_2^- : ανιόν υπεροξειδίου

*OH**: ρίζα υπεροξειδίου

PGI₂: προστακυκλίνη

sFlt1: διαλυτή, τύπου Fms, τυροσινική κινάση I

TxA₂: θρομβοξάνη A_2

A. Διαταραχή της ανοσολογικής ισορροπίας:

Θεωρητικά, ένα εμφυτευόμενο έμβρυο θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο διαφόρων τύπων ανοσολογικής επιθετικότητας: συνήθη κυτταρομεσολαβούμενη λύση, λύση από κυτταροτοξικά αντισώματα που σχετίζονται με το συμπλήρωμα και λύση μέσω κυττάρων NK (natural killer cells). Κατά την εγκυμοσύνη, το έμβρυο προστατεύεται από αυτούς τους κινδύνους χάρη στην ίδια την πρώιμη αντιγονικότητα του (με έκκριση κυτοκινών και τοπικών ανοσοκατασταλτικών, ενδογενή αντίσταση στην κυτταρική λύση και με το σύστημα MCP-DAF). Προκύπτουν, έτσι, δύο φάσεις: μία αρχική μητρική ανοσολογική αντίδραση στο αλλομόσχευμα, ακολουθούμενη από την ανάπτυξη ανοχής από πλευράς αλλομοσχεύματος (Wegman, 1984).

B. Αντιγονικότητα του εμβρύου:

Τα τροφοβλαστικά κύτταρα, σε αντίθεση με το μητρικό αίμα, δεν εκφράζουν HLA αντιγόνα τάξεως I ή II· σε αυτό διαφέρουν από τα υπερ-λαχνωτά κυτοτροφοβλαστικά κύτταρα στην κορυφή των τροφοβλαστικών στοιβάδων ή στις σπειροειδείς αρτηρίες, όπου εκφράζονται σε υψηλό βαθμό τα HLA αντιγόνα τάξεως I (HLA A, B και C). Αυτή η τάξη των HLA αντιγόνων συνίσταται από αυτόλογα πεπτιδικά αντιγόνα έναντι λεμφοκυττάρων T (LT). Έχουν αναγνωριστεί τρία ακόμη αντιγόνα τάξεως I: HLA E, F και G. Ενώ τα HLA E και F έχουν εντοπιστεί σε πολλούς ιστούς, τόσο εμβρυϊκούς όσο και ενηλίκων, το HLA G εκφράζεται μόνο στα υπερ-λαχνωτά κυτοτροφοβλαστικά κύτταρα, στην εμβρυομητρική διεπιφάνεια (όπου δεν ανευρίσκεται κανένα άλλο αντιγόνο τάξεως I ή II). Αυτή η ιδιαίτερη έκφραση των HLA G παίζει κάποιο ρόλο στην εγκυμοσύνη (καθώς η απόκριση των NK αναστέλλεται από τη “μεταμφίηση” των τροφοβλαστικών κυττάρων σε αυτόλογα κύτταρα).

Γ. Κυτοκίνες και τοπική ανοσοκατασταλτική έκκριση:

Οι κυτοκίνες μπορούν να παραχθούν από την έκκριση των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον φθαρτό υμένα ή μπορούν να συντεθούν από ενδομητρικά ή τροφοβλαστικά κύτταρα. Κατά την έναρξη της εμφύτευσης, τα λεμφοκύτταρα διεισδύουν στη μήτρα, όπου τα επίπεδα του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των μακροφάγων (macrophage colony stimulating factor: M-CSF ή CSF 1), του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των κοκκιωδών κυττάρων και των μακροφάγων (granular cell and macrophage colony stimulating factor: GM-CSF), του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των κοκκιωδών κυττάρων (granular cell colony stimulating factor: G-CSF), του νεκρωτικού παράγοντα των όγκων-α (tumor necrosis factor-α: TNFα), της ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6: IL-6) και της IL-1, αυξάνουν σημαντικά, υποδηλώνοντας την παρουσία κυτταρικών και χυμικών ανοσολογικών αντιδράσεων.

Δ. Ανοσοκατασταλτικές ορμόνες:

Σε αυτές περιλαμβάνονται: α)η προγεστερόνη (που φέρει τοπική αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλοντας τη φαγοκυττάρωση και τη συσσώρευση των λεμφοκυττάρων στη μήτρα, ενώ, παράλληλα, επάγει και την απελευθέρωση άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων) και β)η E₂ προσταγλανδίνη (E₂ prostaglandin: PGE₂) (που αναστέλλει την έκκριση των IL-2, TNFα και IL-12).

Ε. Ενδογενής αντίσταση στην κυτταρική λύση:

Η δράση έναντι του συμπληρώματος οφείλεται στην εμβρυϊκή έκφραση παραγόντων που εμποδίζουν τη δέσμευση του συμπληρώματος, ή το καταστρέφουν. Τα μόρια αυτά εκφράζονται στη μεμβράνη των γαμετών, των γονιμοποιημένων ωαρίων, αλλά και των βλαστοκυστών. Με αυτόν τον τρόπο, αναπτύσσουν αντίσταση έναντι της κυτταρικής λύσης. Η μη-ορμή (ποσοτικά ή

ποιοτικά) έκφραση των παραγόντων αυτών, θα είχε ως αποτέλεσμα την αποβολή του εμβρύου.

ΣΤ. Το γενετικό υπόβαθρο της προεκλαμψίας:

Δεν υπάρχει κάποιο απλό γονίδιο που να ευθύνεται για την προεκλαμψία, αλλά πιθανόν μία ομάδα μητρικών γενετικών πολυμορφισμών που, όταν συσχετιστούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες, προδιαθέτουν στην εκδήλωση της νόσου (Pipkin, 2001; Roberts & Cooper, 2001). Η υπόθεση των υπολειπόμενων μητρικών γονιδίων φαντάζει ως η πιο πιθανή (Liston & Kilpatrick, 1991). Επιπρόσθετα, τα εμβρυικά γονίδια φαίνεται και αυτά να συμμετέχουν στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας. Η υπόθεση αυτή επαληθεύεται και από το εύρημα ότι δύο δίδυμες (identical twins) δεν εμφανίζουν τον ίδιο κίνδυνο για εκδήλωση προεκλαμψίας (Thornton & Onwude, 1991). Περιβαλλοντικοί παράγοντες ενδεχομένως και να επηρεάζουν την έκφραση αυτών των γονιδίων.

Οι γυναίκες που προήλθαν από κυήσεις επιπλεγμένες με προεκλαμψία, φέρουν και οι ίδιες αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση της. Το ίδιο, όμως, ισχύει και για τις νύφες γυναικών που είχαν προεκλαμψία. Συνεπώς, υπάρχει και μία “πατρική” συμβολή στη γένεση της νόσου (Esplin *et al.*, 2001). Μεταξύ των γονιδίων που φαίνεται να συμμετέχουν από πλευράς του πατέρα είναι αυτά των IGF₂, του T235 αλληλομόρφου του γονιδίου της αγγειοτενσίνης, του παράγοντα V Leiden και της ρεδοукτάσης του μεθυλ-τετρα-υδροφολικού (methyl-tetra-hydrofolate reductase: MTHFR). Υπάρχουν και άλλα υποψήφια γονίδια στα χρωμοσώματα 1, 3, 4, 9 και 18.

Υπάρχουν, όμως, και μεταβολές που δεν έχουν γονιδιακή αιτιολογία. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί και η έκφραση της υπεροξειδοδισμουτάσης (superoxide dismutase: SOD) που μειώνεται κατά την προεκλαμψία, χωρίς παρράλληλη μεταβολή του γονιδίου Cu-Zn-SOD (στο χρωμόσωμα 21) (Chen *et al.*, 1994).

Άλλα γονίδια που πιθανόν να οφείλονται για την προεκλαμψία είναι: α)τα γονίδια του παράγοντα V (Lachmeijer *et al.*, 2002; Rigo *et al.*, 2000) και β)αυτά της MTHFR (που εκφράζονται αμφότερα στο χρωμόσωμα 1). Ωστόσο, για την ανάμειξη τους στο φαινόμενο της προεκλαμψίας, υπάρχουν ακόμα αντιρρήσεις (O'Shaughnessy *et al.*, 1999).

Έχουν, επίσης, περιγραφεί συσχετίσεις της προεκλαμψίας με πολυμορφισμούς σε γονίδια όπως αυτό της προθρομβίνης (Kupferminc *et al.*, 1999), χωρίς όμως να επαληθευτούν από άλλους (Livingston *et al.*, 2001).

Z. Η θεωρία φλεγμονώδους αρχής της προεκλαμψίας:

Η προεκλαμψία αποτελεί νόσο που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου, που συνδέεται με ποικίλους παράγοντες (όπως λιπαρά οξέα, λιποπρωτεΐνες, οξειδωμένα λιπίδια, TNFα, προϊόντα αποδόμησης της φιβρονεκτίνης, καθώς και τμήματα μικρολάχνης από συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα). Όλοι αυτοί οι παράγοντες, από κοινού, αποτελούν μία γενικευμένη ενδαγγειακή ανοσολογική απόκριση που είναι μεν παρούσα κατά την κύηση, αλλά επιδεινώνεται κατά την προεκλαμψία. Κατά τη φλεγμονή, οι πρωτεΐνες λευκοκυτταρικής προσκόλλησης στο αγγειακό σύστημα αυξάνουν, διεγείρονε πολύ πρώιμα από τη θρομβίνη και την ισταμίνη, κι αργότερα (μέσα στις επόμενες ώρες) από την IL-1 ή τον TNFα. Τότε, η αγγειακή διαπερατότητα αυξάνει, συνοδευόμενη από εξαγγείωση (μία κυτταρική χημειοταξία με φαγοκυττάρωση).

Κατά την προεκλαμψία, λαμβάνει χώρα η ενεργοποίηση κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων, παράλληλα προς την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία· το γεγονός αυτό προκαλεί αύξηση των μορίων προσκόλλησης (CD11b και CD64) ή άλλων παραγόντων (L-σελεκτίνη και HLA-DR). Τα κύτταρα αυτά προκαλούν επίσης μία αύξηση στον TNFα, στην IL-6 και στη φωσφολιπάση A2 (που αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης) και παράγουν και εκκρίνουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Κατά την προεκλαμψία, οι ρίζες αυτές αυξάνουν παράλληλα με την

έκφραση των CD11b και CD64 (φαγοκύτταρων), ενώ η L-σελεκτίνη (κοκκιοκυττάρων) και ο HLA-DR (μονοκυττάρων) μειώνονται. Αυτές οι διαταραχές λαμβάνουν χώρα και κατά τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες, αλλά είναι λιγότερο σημαντικές και έντονες. Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα παράγουν κάποιες πρωτεάσες (συμπεριλαμβανομένης της ελαστάσης), που αυξάνονται κατά την προεκλαμψία. Η ελαστάση σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή ενδοθηλινών και του παράγοντα VIII και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις ενδοθηλιακές μεταβολές που παρατηρούνται στη νόσο αυτή (Redman *et al.*, 1999).

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ

ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Π. Γρίβας – Μ. Εκατομάτη – Σ. Ζιώγου

Π. Ζωγόπουλος – Ε. Ηλιάδη – Μ. Ηλιάδου



Η ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ: ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η προεκλαμψία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αίτια μητρικής θνητότητας και θνησιμότητας καθώς και κακής έκβασης της εγκυμοσύνης. Είναι ωστόσο δυνατή η πρόληψη των επιπτώσεων της διαταραχής αυτής στο έμβρυο και στη μητέρα με την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισής της από νωρίς στην εγκυμοσύνη και τη στενή παρακολούθηση της κύησης που εμφανίζει τους προδιαθεσιακούς παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση της προεκλαμψίας.

Προδιαθεσιακοί παράγοντες.

Κατά τη βιβλιογραφία, η παρουσία ορισμένων παραγόντων σχετικού κινδύνου αυξάνει τις πιθανότητες για εμφάνιση είτε υπέρτασης στην εγκυμοσύνη είτε προεκλαμψίας, χωρίς ωστόσο να μπορούν να θεωρηθούν ως εξειδικευμένοι δείκτες, οι οποίοι να είναι σε θέση να χαρακτηρίσουν μια εγκυμοσύνη ως υψηλού κινδύνου. Μεταξύ αυτών, σπουδαιότεροι θεωρούνται:

- **Ηλικία:** Η συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας σε γυναίκες μεγαλύτερες των 40 χρονών είναι περίπου τρεις φορές υψηλότερη, σε σύγκριση με αυτή που παρατηρείται σε νεώτερες ηλικίες, γεγονός που αποδίδεται, όχι τόσο στην παρουσία μιας μη διαγνωσθείσας χρόνιας υπέρτασης, αλλά στην αύξηση της ποσότητας του κολλαγόνου των μυϊκών ινών που βρίσκονται στο τοίχωμα των αρτηριολίων, με συνέπεια τις ατροφικές αλλοιώσεις των αγγείων του πλακούντα και άρα τη μειωμένη αιματική ροή προς αυτόν (Cunningham και συν.)
- **Ατομικό και Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας:** Έτσι το ποσοστό εμφάνισης σε γυναίκες που βρίσκονται σε δεύτερη εγκυμοσύνη (με τον ίδιο σύντροφο) βρέθηκε 1.7% σε αυτές που η πρώτη κύηση ήταν φυσιολογική, έναντι 13.1% εκείνων στις οποίες η πρώτη κύηση είχε επιπλακεί από προεκλαμψία (Pijenburg και συν. 1991).
Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης είναι πιο υψηλή στις αδελφές, στις θυγατέρες και στις εγγονές γυναικών που εμφάνισαν προεκλαμψία.
- **Παρουσία υπέρτασης πριν από την 20 εβδομάδα (Διαστολική πίεση > 80mmg)** Γυναίκες με χρόνια υπέρταση έχουν 25% πιθανότητα να εμφανίσουν προεκλαμψία, πιθανότητα που αυξάνει στο 35% αν η υπέρταση διαπιστωθεί τουλάχιστον τέσσερα χρόνια πριν από την εγκυμοσύνη.(Clapp και συν. 1998)

- **Παρουσία πρωτεинуρίας πριν από την 20 εβδομάδα**
Λεύκωμα ούρων > 300 mg / ούρων 24ώρου σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις.
- **Παρουσία παθολογικών καταστάσεων, που προϋπήρχαν της εγκυμοσύνης** (σακχαρώδης διαβήτης – ινσουλινοαντοχή σχετιζόμενη με παχυσαρκία, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, μύλη κύηση, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, θρομβοφιλικές καταστάσεις κ.α). Η συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας είναι πιο υψηλή μεταξύ διαβητικών εγκύων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό εγκύων και αυτή η συχνότητα παρουσιάζει αύξηση που βαίνει παράλληλα με τη βαρύτητα και τη χρονιότητα του διαβήτη (De Swiet και συν. 2000).
Η παρουσία επίσης αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων συνδυάζεται με σχετικό κίνδυνο $R.R = 9,72$ ανάπτυξης προεκλαμψίας (Milne F και συν 2007)
- **Πολύδυμη κύηση:** Σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας, που φθάνει μέχρι και 31%. Μάλιστα, καθοριστικοί παράγοντες φαίνεται να είναι όχι μόνο ο αριθμός των εμβρύων αλλά και το βάρος του πλακούντα (Eskenazi και συν. 1991)
- **Τόκος:** Η προεκλαμψία θεωρείται ως νόσος της πρώτης εγκυμοσύνης παρά το γεγονός ότι η προστατευτική δράση της πολυτοκίας φαίνεται να χάνεται με την αλλαγή του συντρόφου. Τα παραπάνω ενισχύουν την υπόθεση ότι ο κίνδυνος ελαττώνεται κατά την επανειλημμένη έκθεση στα αντιγόνα του ιδίου συντρόφου. Παρ' όλα αυτά, τελευταία δεδομένα υποδεικνύουν ότι η προστατευτική δράση προηγούμενης εγκυμοσύνης με τον ίδιο σύντροφο αναιρείται κατά τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 10 ετών μεταξύ των κυήσεων. Αυτό προκύπτει από μελέτες που δείχνουν ότι γυναίκες με κύηση που έπεται

της προηγούμενης πάνω από 10 χρόνια εμφανίζουν τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας με τις πρωτοτόκες γυναίκες (Dekker and Robillard 2003).

- **Κάπνισμα:** Το κάπνισμα φαίνεται να αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση προεκλαμψίας. Δεν έχει βρεθεί η παθοφυσιολογία αυτού του προστατευτικού μηχανισμού ωστόσο φαίνεται ότι το ποσοστό προεκλαμψίας μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των τσιγάρων.
- **Δείκτης μάζας – σώματος (BMI):** Αναφερόμενοι στη συσχέτιση μεταξύ προεκλαμψίας και δείκτη μάζας – σώματος, διαπιστώνεται ότι ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση προεκλαμψίας αυξάνει κατά 2,7 φορές σε όσες γυναίκες ο BMI στην αρχή της κύησης ήταν μεγαλύτερος από 25 Kg/m². Αντίθετα η απλή αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα σχετικού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας (Wolfe και συν. 1991)
- **Γενετικοί παράγοντες:** Ο ρόλος τους δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος αν και διάφοροι γενετικοί τόποι έχουν ενοχοποιηθεί (2p13, 2p25, 9p13, 10q22).
- **Κοινωνικοοικονομική κατάσταση:** Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η υποθρεψία θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες κινδύνου, όπως αυτό φαίνεται από την αυξημένη επίπτωση της

προεκλαμψίας στις αναπτυσσόμενες χώρες (π. χ. Κολομβία, Γουατεμάλα).

Παρακολούθηση.

Η παρακολούθηση της εγκύου για τη διαπίστωση της παρουσίας των παραγόντων αυτών πριν από τη συμπλήρωση 20 εβδομάδων κύησης κρίνεται σκόπιμη προκειμένου να αξιολογηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας και η λήψη των απαραίτητων μέτρων. Έτσι, γυναίκες που έχουν παρουσιάσει σε προηγούμενη εγκυμοσύνη τη συγκεκριμένη διαταραχή, έχουν πολύδυμη κύηση ή άλλες συνυπάρχουσες κλινικές καταστάσεις ή οποιουσδήποτε άλλους δύο τουλάχιστον παράγοντες από τους υπόλοιπους που αναφέρθηκαν, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ειδικότερα σε σχέση με τις άλλες εγκύους, ως γυναίκες που κινδυνεύουν να εμφανίσουν την επιπλοκή της προεκλαμψίας.

Συγκεκριμένα, το ιστορικό προηγούμενης προεκλαμψίας συνδέεται με την είσοδο μέτριας έως σοβαρής προεκλαμψίας στην αρχή της εγκυμοσύνης και περίπου έως 4 εβδομάδες αργότερα από την εμφάνισή της την πρώτη φορά. Παρομοίως, η παρουσία ασυμπτωματικής πρωτεϊνουρίας, εφόσον επιβεβαιώνεται από ένα 24ωρο δείγμα, θα πρέπει να ελέγχεται για το ενδεχόμενο να υποκρύπτει νεφρική δυσλειτουργία, η οποία επίσης ενοχοποιείται ως προδιαθεσιακός παράγων της προεκλαμψίας.

Από την 20^η εβδομάδα κύησης μέχρι τον τοκετό είναι δυνατόν η προεκλαμψία να οδηγήσει σε σοβαρές και επικίνδυνες για τη μητέρα και το έμβρυο επιπλοκές, όπως ρήξη πλακούντα, αιμόλυση, νεφρική ανεπάρκεια (μέχρι την 32^η εβδομάδα) ή εκλαμψία (συνήθως μετά). Για το λόγο αυτό και δεδομένου ότι από τη διάγνωση μέχρι τον επιβεβλημένο τοκετό μεσολαβούν περίπου 14 ημέρες (συχνά όμως ο τοκετός επιβάλλεται σε πολύ μικρότερο διάστημα), γυναίκες που παρουσιάζουν ένα μόνο προδιαθεσιακό παράγοντα (και όχι από τους υψηλού κινδύνου) θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη 32^η εβδομάδα μια φορά κάθε τρεις εβδομάδες και στη συνέχεια μια φορά στις δεκαπέντε ημέρες έως τον τοκετό. Βέβαια, η διαταραχή δεν αποκλείεται

να εμφανιστεί και σε γυναίκες που δεν εμφανίζουν κανένα προδιαθεσιακό παράγοντα, και για το λόγο αυτό καλό θα ήταν να παρακολουθούνται και εκείνες περιοδικά (τη 16^η, 28^η, 34^η, 36^η, 38^η, 40^η και 41^η εβδομάδα της κύησής τους.)

Κρίσιμη επομένως μετά την 20^η εβδομάδα κύησης είναι η επιφυλακή για την ανίχνευση ενδείξεων ή συμπτωμάτων που μπορεί να υποδεικνύουν την είσοδο προεκλαμψίας, όπως η μειωμένη κινητικότητα του εμβρύου ή το μικρό του μέγεθος σε σχέση με την ηλικία κύησης. Καθοριστική ωστόσο φαίνεται να είναι η μέτρηση της πίεσεως, καθώς η εμφάνιση αυξημένης πίεσεως μετά την 20^η εβδομάδα σε γυναίκες με φυσιολογική πίεση (δηλ < 90 mm Hg) κατά το προηγούμενο διάστημα, προδιαθέτει σε μεγάλο ποσοστό στην εμφάνιση προεκλαμψίας. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν περιπτώσεις γυναικών που εμφάνισαν τη διαταραχή, παρ' ότι σε όλο το διάστημα της εγκυμοσύνης τους οι τιμές της διαστολικής τους πίεσης δεν υπερέβησαν τα 100 mm Hg. Ο συνδυασμός όμως της όψιμης (μετά την 20^η εβδομάδα) υπέρτασης με όψιμη πρωτεϊνουρία (εμφάνιση πρωτεϊνουρίας > +(300mg/l) στο dipstick ή σε τυχαίο δείγμα ανίχνευση πρωτεΐνης σε creatinine ratio > 30 mg/mmol ή έκκριση πρωτεΐνης > 300 mg σε 24h) συνδέεται στενά με το ενδεχόμενο σοβαρής προεκλαμψίας και επείγοντος τοκετού.

Συμπέρασμα.

Η στενή παρακολούθηση των εγκύων που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους προδιαθεσιακούς παράγοντες και η αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης της σοβαρής αυτής διαταραχής φαίνεται ότι μπορεί να θέσει υπό έλεγχο τις σοβαρές επιπτώσεις της προεκλαμψίας στην εγκυμοσύνη. Για το λόγο αυτό και δεδομένου ότι αρκετές παθοφυσιολογικές μεταβολές που σχετίζονται με την προεκλαμψία προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης της διαταραχής, είναι απαραίτητος ο εντοπισμός των παραγόντων που προδιαθέτουν στην εμφάνισή της, αλλά και των δεικτών εκείνων που προδίδουν τις υποκείμενες μεταβολές.

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΟ SCREENING TEST

Σύμφωνα με ένα άρθρο που δημοσιεύθηκε στο CONTEMPORARY OB/GYN (Απρίλιος 2007), η ανίχνευση υψηλών συγκεντρώσεων αντιαγγειογενετικών παραγόντων στα ούρα γυναικών αυξημένου κινδύνου μπορεί να οδηγήσει στην εφαρμογή ενός ουρολογικού screening test.

Ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) που παράγεται από το ενδομήτριο και τον πλακούντα δεσμεύεται από τους μεμβρανικούς υποδοχείς VEGFR-1 ή (Flt-1) & VEGF-2. Τα 2 αυτά είδη υποδοχέων βρίσκονται στην κυτταροτροφοβλάστη και το ενδομήτριο. Ένα διαφορετικό splicing του mRNA του VEGFR-1 οδηγεί σε ένα μικρότερο μόριο το οποίο εξακολουθεί να δεσμεύει τον VEGF, αλλά είναι διαλυτό (soluble-Flt-1 ή sFlt-1) και μπορεί να ανιχνευθεί στη μητρική κυκλοφορία.

Το 2003, οι ερευνητές δίνοντας σε ποντίκια sFlt-1 κατά τη διάρκεια της κύησης προκάλεσαν υπέρταση και πρωτεϊνουρία που υποχωρούσε με τη χορηγήση αντι- sFlt-1 αντισωμάτων. Τα υψηλά επίπεδα sFlt-1 δεσμεύουν τον ενδογενή VEGF. Η δέσμευση αυτή οδηγεί σε μια σχετική ανεπάρκεια του VEGF που οδηγεί στην κλινική εκδήλωση της προεκλαμψίας. Η πηγή του sFlt-1 στον οργανισμό πιστεύεται ότι είναι ο πλακούντας, αλλά το γεγονός ότι τα αυξημένα επίπεδα του sFlt-1 παραμένουν για περισσότερο από ένα χρόνο στις προεκλαμπτικές γυναίκες υποδηλώνει ότι πιθανόν υπάρχουν και άλλες πηγές sFlt-1. Προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παρατηρούμενες αλλαγές στους αγγειογενετικούς παράγοντες μπορούν να μετρηθούν στον ορό και στα ούρα περίπου 5 εβδομάδες πριν την κλινική εκδήλωση της προεκλαμψίας.

Επειδή τα επίπεδα των παραγόντων αυτών στα ούρα διαφέρουν αρκετά από ασθενή σε ασθενή και επηρεάζονται και από την κατάσταση ενυδάτωσης της γυναίκας το screening test βασίζεται στον προσδιορισμό του πηλίκου sFlt-1/αλβουμίνη, ο οποίος μπορεί με μεγάλη ακρίβεια να ταυτοποιήσει τις γυναίκες αυξημένου κινδύνου. Επιπρόσθετες προοπτικές μελέτες χρειάζονται

για να επιβεβαιώσουν τη χρησιμότητα του τεστ και να καθορίσουν το κατά πόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει τη βαρύτητα της προεκλαμψίας. Το τεστ αυτό μπορεί σε συνδυασμό με την έγκαιρη και επιθετική παρέμβαση μπορεί να ελαττώσει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της μητέρας και του νεογνού.

Σύμφωνα με μία μελέτη του American College of Obstetricians and Gynecologists, τα επίπεδα του sFlt-1 βρέθηκαν αυξημένα μετά την 25^η εβδομάδα κύησης. Αντίθετα, παρατηρήθηκε ελάττωση του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (PlGF), μιας μικρής γλυκοπρωτεΐνης παραγόμενης αποκλειστικά από τον πλακούντα που έχει δράση παρόμοια του VEGF. Όπως αναφέρεται στο ίδιο άρθρο, μία διαλυτή μορφή ενδογλίνης (sEng)-ενός άλλου αντιαγγειογενετικού παράγοντα- είναι δυνατόν, σε συνδυασμό με τον sFlt-1, να επιδεινώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και να προκαλέσει βαριά προεκλαμψία.

Επίπεδα κυτταροκινών και ινωδογόνου στο πλάσμα προεκλαμπτικών και φυσιολογικών γυναικών και συσχέτισή τους με τη διαστολική πίεση

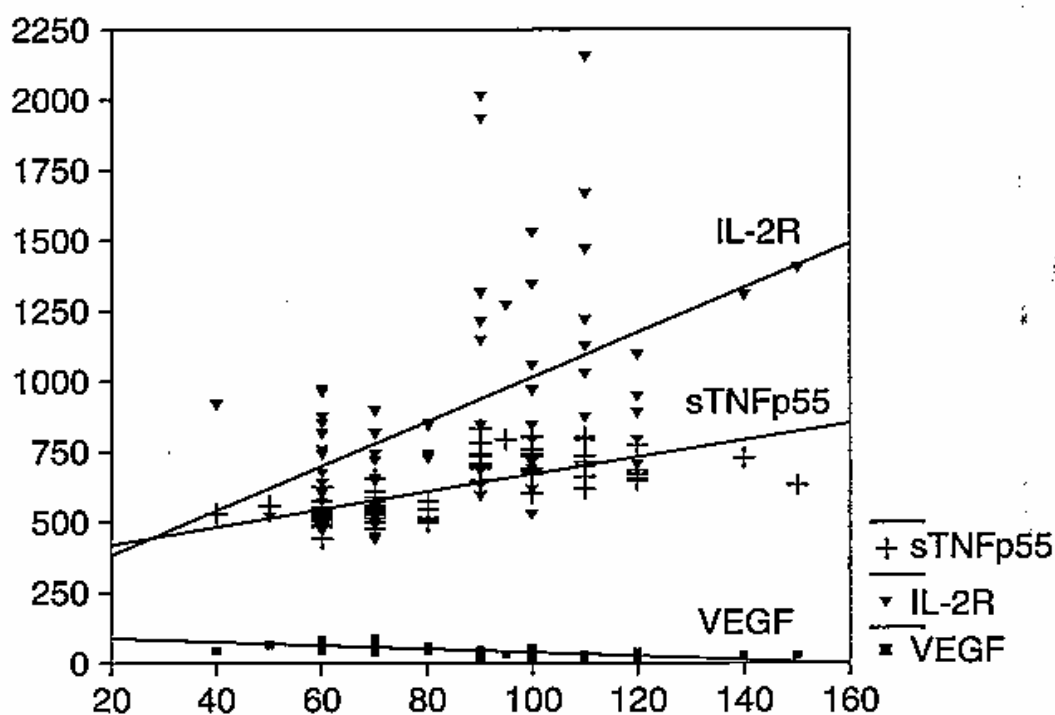
Το 2003 δημοσιεύθηκε στο Acta Obstetrica et Gynecologica μία προοπτική έρευνα στην οποία συγκρίθηκαν τα επίπεδα στο αίμα κυτταροκινών και ινωδογόνου σε 2 ομάδες γυναικών, 35 προεκλαμπτικές και 34 με φυσιολογική κύηση. Ενώ οι VEGF και PlGF ελαττώνονται σημαντικά στην προεκλαμψία ($p < 0.001$), βρέθηκε σημαντική αύξηση των TGF- β 1, sTNF α 55, IL-2R (υποδοχέας της IL-2), IL-6 και IL-10 ($p < 0.001$). Το ινωδογόνο βρέθηκε επίσης αυξημένο στις προεκλαμπτικές γυναίκες ($p < 0.001$). Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των παραγόντων αυτών με τη διαστολική πίεση της εγκύου.

Ο TGF- β φαίνεται ότι εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση τροφοβλάστης-ενδομητρίου με παρακρινικό μηχανισμό και στη διαφοροποίηση της τροφοβλάστης. Υποστηρίζεται ότι μέλη της υπεροικογένειας των TGF

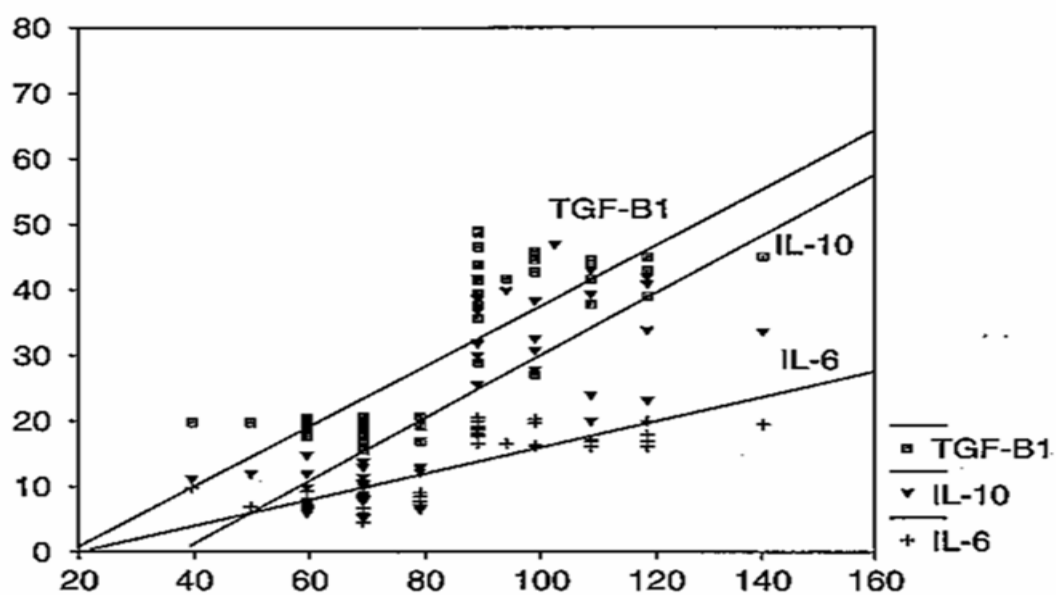
εμπλέκονται στην παθογένεια της προεκλαμψίας παρεμποδίζοντας τη διαφοροποίηση της τροφοβλάστης.

Ο υποδοχέας TNFp55 αυξάνεται ως απάντηση στην αυξημένη παραγωγή TNF- α . Επειδή ο χρόνος ημιζωής του υποδοχέα είναι αρκετά μεγαλύτερος του TNF- α θεωρείται ένας δείκτης της παραγωγής TNF- α .

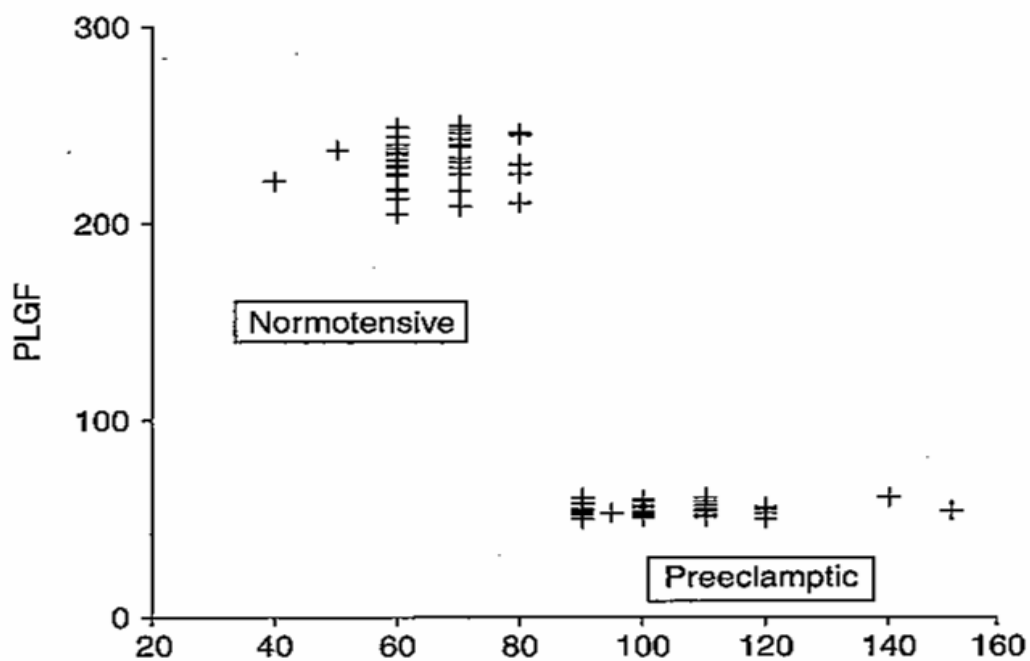
Οι συγκεντρώσεις IL-2R , IL-6 και IL-10 βρέθηκαν επίσης αυξημένες στο πλάσμα προεκλαμπτικών γυναικών. Συγκεκριμένα, η IL-10 θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική ανοχή κατά την κύηση. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή η IL-10 που παράγεται από τα TH-2 εμποδίζει την απόρριψη του εμβρύου καταστέλλοντας την παραγωγή κυτταροκινών από τα T κυτταροτοξικά και τα μακροφάγα. Η αύξηση της IL-10 στην προεκλαμψία θεωρείται ότι συμβαίνει ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα TNF- α ., IL-2 και



Εικ.1:Σχέση μεταξύ επιπέδων στο πλάσμα των sTNFp55, IL-2R, VEGF και διαστολικής πίεσης στο δείγμα των γυναικών που μελετήθηκαν.



Εικ.2: Σχέση μεταξύ επιπέδων στο πλάσμα των TGF-B1, IL-10, IL-6 και διαστολικής πίεσης στο δείγμα των γυναικών που μελετήθηκαν.



Εικ.3: Διάγραμμα κατανομής των επιπέδων του PLGF στο πλάσμα ανάλογα με τη διαστολική πίεση.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

1. Ηλικία μητέρας
2. Ηλικία κύησης
3. Ελλιπής προγεννητική φροντίδα
4. Καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας

Σύμφωνα με μελέτη¹ που διεξήχθη με σκοπό να προσδιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου HELLP και στην οποία μελετήθηκαν 2 ομάδες ασθενών με σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία (στη μεν πρώτη συνυπήρχε σύνδρομο HELLP, στη δε δεύτερη όχι) προέκυψαν τα εξής:

- Οι ασθενείς με το σύνδρομο είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 32 έτη, ενώ οι ασθενείς με προεκλαμψία-εκλαμψία χωρίς σύνδρομο HELLP, είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 29 έτη (διαφορά στατιστικά σημαντική, $P=0,045$).¹
- Η μέση ηλικία κύησης στην ομάδα των ασθενών με σύνδρομο HELLP ήταν 31,2 εβδομάδες, ενώ στις ασθενείς χωρίς σύνδρομο HELLP ήταν 33,5 εβδομάδες ($P=0,025$)¹
- Η ομάδα των ασθενών με HELLP έλαβε επαρκή προγεννητική φροντίδα σε ποσοστό 19,5%, ενώ η ομάδα χωρίς το σύνδρομο HELLP σε ποσοστό 40,8% ($P=0,019$)¹
- Η συχνότητα του συνδρόμου σε εγκύους με σοβαρή προεκλαμψία ήταν 16%, ενώ σε εγκύους με εκλαμψία ήταν 33%, δηλαδή περίπου διπλάσια.¹

Από άλλη μελέτη² προέκυψε ότι η παχυσαρκία και η μεγάλη αύξηση του βάρους της μητέρας κατά την κύηση, που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την προεκλαμψία-εκλαμψία, δεν σχετίζονται με το σύνδρομο HELLP.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

Όσον αφορά τους εργαστηριακούς δείκτες απο τη μελετη¹ προέκυψαν τα εξής:

Μέσος όρος τιμών	Ασθενείς με προεκλαμψία/εκλαμψία & σύνδρομο HELLP	Ασθενείς με προεκλαμψία/εκλαμψία χωρίς σύνδρομο HELLP	P
AST (iu/l)	316	37	0,001
ALT (iu/l)	251	32	0,001
LDH (iu/l)	883	314	0,002
Ολική Χολερυθρίνη (mg/dl)	1,94	0,6	0,001
Αιμοπετάλια/mm ³	82.000	219.000	0,001

Επομένως, ως **δείκτες** για την ανίχνευση ασθενών με προεκλαμψία-εκλαμψία που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο HELLP, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι εξής:

- AST > 70 IU/L
- ALT > 65 IU/L
- LDH > 600 IU/L
- Ολική χολερυθρίνη > 1,2 mg/dl
- Αιμοπετάλια < 100.000/mm³
- Αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης

Επίσης, η παρουσία επιγαστρικού άλγους με ή χωρίς ναυτία & εμέτους στο 3^ο τρίμηνο της κύησης, αποτελούν στοιχεία που θα πρέπει να μας κατευθύνουν προς τον έλεγχο για σύνδρομο HELLP.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Σ. Καμπιτοπούλου – Σ. Κανδαράκης – Π. Κανελλάκης
Μ. Καπετανάκη – Κ. Παπαδοπούλη



Τα κύρια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας συνοψίζονται κατωτέρω :

Αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg

Πρωτεϊνουρία ≥ 300 mg/24h

Οίδημα καθολικό - ανά σάρκας

Αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά

Επигαστρικό άλγος , κεφαλαλγία

Η κλινική εικόνα της προεκλαμψίας, διακρίνεται σε δύο κυρίως στάδια αναλόγως του βαθμού βαρύτητας:

α) Ελαφρού βαθμού όταν η διαστολική πίεση είναι περίπου 100 mm Hg και η πρωτεϊνουρία δεν υπερβαίνει το 1 gr/24ωρο

β) Σοβαρού βαθμού όταν η διαστολική πίεση υπερβαίνει τα 110 mm Hg, η πρωτεϊνουρία υπερβαίνει το 1 gr/24ωρο, και επιπλέον εμφανίζονται κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, ολιγουρία, αύξηση της κρεατινίνης ορού και εμφάνιση σπασμών.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Σοβαρές διαταραχές της φυσιολογικής καρδιαγγειακής λειτουργίας είναι σύνηθες φαινόμενο, τόσο στην προεκλαμψία όσο και στην εκλαμψία. Οι διαταραχές αυτές σχετιίζονται με:α) αυξημένο μεταφόρτιο λόγω της υπέρτασης β)αυξημένο προφόρτιο (συνήθως λόγω ιατρογενούς υπερφόρτωσης) γ)ενδοθηλιακή ενεργοποίηση με εξαγγείωση στον τρίτο χώρο,ιδίως τον πνευμονικό.

Αιμοδυναμική Κυκλοφορία: Οι καρδιακές αποκλίσεις των **υπερτασικών διαταραχών** ποικίλλουν επηρεαζόμενες από διάφορες παραμέτρους, όπως η βαρύτητα της υπέρτασης, η παρουσία χρόνιας νόσου καθώς και ο βαθμός της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας.Σε έρευνα των Borio και Συν. (1999) όπου μελετήθηκαν ,από τις πρώτες εβδομάδες, 400 γυναίκες με μη επεμβατικό Doppler υπερδυναμικής κυκλοφορίας,24 απο αυτές εμφάνισαν υπέρταση κατά την κύηση και 20 απο αυτές προεκλαμψία. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που τελικά εκδήλωσαν προεκλαμψία, κατά τα αρχικά στάδια είχαν αυξημένη Καρδιακή Παροχή και αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις, ενώ μετά την εμφάνιση της νόσου παρατηρήθηκε σημαντική πτώση της Καρδιακής Παροχής και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Αντιθέτως, οι γυναίκες με απλή υπέρταση, διατήρησαν την αυξημένη Καρδιακή Παροχή πριν και μετά την εμφάνιση της υπέρτασης.

Ογκος Αίματος :Είναι γνωστό για περισσότερο από 75 χρόνια ότι η **αιμοσυμπύκνωση** αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της προεκλαμψίας. Οι

Zeeman και Συν επιβεβαίωσαν το 1992 ότι σε προεκλαμptικές/ εκλαμptικές γυναίκες η αναμενόμενη αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου κατά την κύηση ήταν περιορισμένη ή και εντελώς απύσχα. Έτσι, ενώ μη παχύσαρκες γυναίκες φυσιολογικά αυξάνουν τον ενδοαγγειακό τους όγκο κατά 1500 ml περίπου κατά την εγκυμοσύνη, στις προεκλαμptικές γυναίκες δεν υπήρχε αύξηση. Η αιμοσυμπύκνωση αυτή είναι πιθανόν αποτέλεσμα της γενικεύμενης αγγειοσύσπασης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που οδηγεί στην εμφάνιση αυξημένης διαπερατότητας των αγγείων. Στις γυναίκες με προεκλαμψία ο βαθμός συμπύκνωσης ποικίλλει ή μπορεί και να απουσιάζει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου ενώ κατά την εκλαμψία είναι πάντα υψηλός. Αντίθετα στις γυναίκες με απλή υπέρταση ο όγκος αίματος είναι φυσιολογικός.

Αιματολογικά χαρακτηριστικά: Σε κάποιες γυναίκες με προεκλαμψία εμφανίζονται αιματολογικές διαταραχές. Η συνηθέστερη αιματολογική διαταραχή είναι η **θρομβοπενία** η οποία μπορεί να γίνει τόσο βαριά ώστε να αποτελέσει απειλή για τη ζωή της ασθενούς. Για αυτό το λόγο θα πρέπει σε κάθε υπερτασική εγκυμονούσα η μέτρηση των αιμοπεταλίων να αποτελεί μέρος του βασικού ελέγχου. Η παρουσία θρομβοκυττάρων κάτω από 100.000/μL είναι ενδεικτικός παράγοντας σοβαρού βαθμού της νόσου. Η συνεχής πτώση των αιμοπεταλίων αποτελεί βασική ένδειξη για πρόωρο τοκετό. Η θρομβοπενία προκαλείται λόγω ενεργοποίησης, συσσώρευσης, προσκόλλησης και τελικά αυξημένης κατανάλωσης των αιμοπεταλίων. Η έναρξη αυτού του μηχανισμού φαίνεται ότι έχει τις βάσεις της στην ενδοθηλιακή βλάβη που χαρακτηρίζει την προεκλαμψία. Η θρομβοπενία μπορεί να ακολουθείται και από μια σειρά άλλων αιματολογικών διαταραχών εμπλεκόμενη στο σύνδρομο HELLP (βλ. επιλοκές)

ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κατά η διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης , η νεφρική ροή και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αυξάνονται ενώ κατά την προεκλαμψία, ένας μεγάλος αριθμός απο αναστρέψιμες ανατομικές και παθοφυσιολογικές αλλαγές συμβαίνουν , με αποτέλεσμα τη μείωση της νεφρικής απέκκρισης και της σπειραματικής διήθησης (GFR). Η κλινική συμπτωματολογία και σημειολογία περιλαμβάνει την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. **Η πρωτεϊνουρία** αποτελεί αναγκαίο στοιχείο για την διάγνωση έτσι ώστε η απουσία αυτής να θέτει σε αμφιβολία την διάγνωση. Πρωτεϊνουρία είναι η αποβολή λευκωμάτων στα ούρα σε ποσότητα μεγαλύτερη από 300 mg/24ωρο (από 30-300 mg/24ωρο ονομάζεται μικρολευκωματινουρία η οποία έχει και αυτή ιδιαίτερη σημασία) ή όταν σε επαναλαμβανόμενα τυχαία δείγματα ούρων διαπιστώνεται σε ειδική ταινία η παρουσία πρωτεΐνης με 1+ (dipstick). Όσο μεγαλύτερη η πρωτεϊνουρία τόσο αυξάνει ο κίνδυνος επικείμενης προεκλαμψίας. Ο συνδυασμός πρωτεϊνουρίας και υπέρτασης κατά την κύηση αυξάνει τον κίνδυνο της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπλέον στην προεκλαμψία παρατηρείται **υπερουριχαιμία** και **υπασβεστιαμία**. Η υπερουριχαιμία προκαλείται από την μειωμένη νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος και μπορεί να παρουσιαστεί μερικές εβδομάδες πριν την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Τιμές μεγαλύτερες από 4,5 mg% κατά την εγκυμοσύνη θεωρούνται ύποπτες. Συχνά τα επίπεδα της υπερουριχαιμίας σχετίζονται με την βαρύτητα των νεφρικών βλαβών της προεκλαμψίας και με την νεογνική πρόγνωση. Η παθογένεια της υπασβεστιαμίας παραμένει άγνωστη, πιθανόν οφείλεται στην μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση λόγω μείωσης του GFR. **Το οίδημα** είναι καθολικό οίδημα ανά σάρκα και, αφήνει εντύπωμα του οποίου η εξαφάνιση καθυστερεί μετά την άρση της πίεσης (1-3 min)(Εικονες 1&2). Το οίδημα αυτό θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί απο το οίδημα στάσης που εμφανίζεται φυσιολογικά στις περισσότερες εγκύους. Το οίδημα είναι απότοκο της ελάτωσης της κολλοειδοσωματικής πίεσης,ελάτωση που

οφείλεται στην απώλεια λευκωμάτων από τους νεφρούς και οδηγεί τελικά σε εξαγγείωση του ύδατος προς τον τρίτο χώρο.



Εικόνα 1: Οίδημα στα κάτω άκρα σε προεκλαμπτική γυναίκα



Εικόνα 2 :Οίδημα με παραμονή του εντυπώματος μετά την άρση της πίεσης

ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

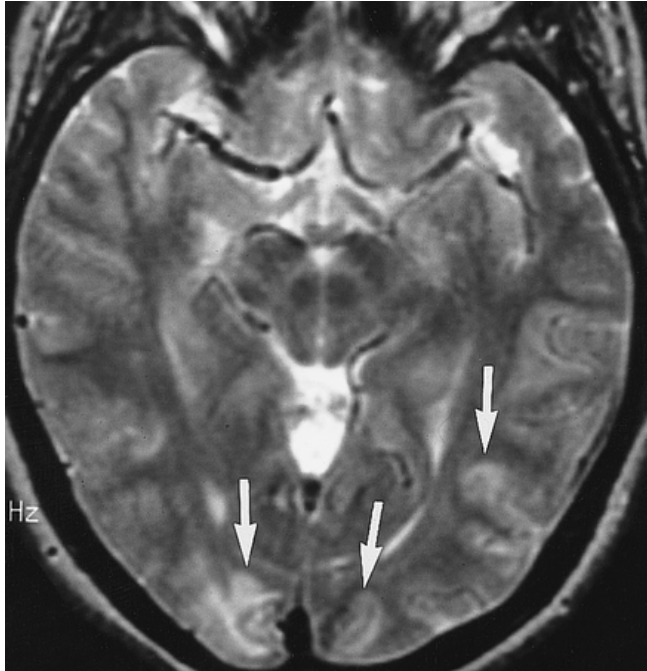
Οι πιθανότητες να προσβληθεί το ήπαρ στις γυναίκες με εκλαμψία περιγράφηκε το 1856 για πρώτη φορά από τον Virchow. Οι Sheehm και Lynch το 1973 περιέγραψαν αυτή τη δυσλειτουργία στο 50% των περιπτώσεων. Οι έρευνες για τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα ξεκίνησαν με τις παρατηρήσεις από τον Pritchard το 1954 που περιέγραψε αυτά τα ευρήματα στις γυναίκες με εκλαμψία δηλαδή την αιμόλυση και τη θρομβοκυτταροπενία. Αργότερα η

περιγραφή αυτή έγινε ευρύτερα γνωστή ως σύνδρομο HELLP, από τον Weinstein το 1985 (βλ. επιπλοκές). Η αιμορραγία ή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να προκαλέσει οίδημα, ρήξη ή δημιουργία υποκάψιου αιματώματος, καταστάσεις που εκδηλώνονται με άλλοτε άλλου βαθμού **επιγάστριο-κοιλιακό άλγος**. Οι περισσότεροι κλινικοί προτιμούν την παρακολούθηση και τη συντηρητική θεραπεία για τα αιματώματα.

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κεφαλαλγία και **οπτικές διαταραχές** είναι συχνά συμπτώματα σε σοβαρή εκλαμψία. Αυτές οι επιπλοκές είναι πιο συχνές στις γυναίκες με χρόνια υπέρταση. Το 1961 ο Goran ανέφερε ότι η εγκεφαλική αιμορραγία ήταν η κύρια αιτία θανάτου σε 39 από τις 110 περιπτώσεις εκλαμψίας. Οι κύριες βλάβες του εγκεφάλου που σχετίζονται με εκλαμψία είναι το οίδημα, η υπεραιμία, η ισχαιμία, η θρόμβωση και η αιμορραγία. Με τη βελτίωση της CT και της MRI, οι Zeeman και συνεργάτες το 2004 ανέφεραν ότι οι περισσότερες γυναίκες με εκλαμψία έχουν μη φυσιολογικά ευρήματα όπως αιμορραγικές πετέχειες και έμφρακτα, καθώς και αξιοσημείωτες αλλαγές στην περιοχή αιματικής άρδευσης από τη οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (Εικόνα 4). Η χρονιότητα και η εντόπιση αυτών των ισχαιμικών βλαβών επηρεάζουν την κλινική εικόνα. Οι Belford και συνεργάτες το 1999 βρήκαν ότι η προεκλαμψία συνοδευόταν με αύξηση της εγκεφαλικής πίεσης συνυπολογιζομένης της αύξησης της αντίστασης των ενδοκρανιακών αγγείων. Οι γυναίκες με επίμονη κεφαλαγία συνήθως έχουν αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης (Εικόνα 3). Αν και οι οπτικές διαταραχές είναι συχνές ακόμη και στη βαριά προεκλαμψία η τύφλωση είναι σπάνια (Εικόνα 4). Αυτό μπορεί να συμβεί είτε από εγκεφαλικό έμφρακτο είτε από ισχαιμία. Η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται και η πρόγνωση είναι γενικά καλή, η όραση δε, επανέρχεται συνήθως στα φυσιολογικά επίπεδα. Οι Sibai και συνεργάτες ανέφεραν ότι το 65% των

γυναικών με εκλαμψία είχαν αδιευκρίνιστες ηλεκτροεγκεφαλικές ανωμαλίες 48 ώρες μετά το χειρουργείο.



Εικόνα 3: MRI σε προεκλαμπτική γυναίκα που εμφανίζει μόνο κεφαλαλγία 2 ημέρες μετά τον τοκετό



Εικόνα 4: MRI σε κοπέλα 22 ετών με παροδική απώλεια της κεντρικής όρασης για 96 ώρες

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Οι πιο συχνές επιπλοκές που μπορούν να προκύψουν στην προεκλαμψία είναι η εκλαμψία, το σύνδρομο HELLP, η ρήξη ήπατος, το πνευμονικό οίδημα, η νεφρική ανεπάρκεια, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), οξεία υπερτασική κρίση, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και αμφιβληστροειδική τύφλωση και από το έμβρυο θρομβοπενία, λευκοπενία παλίνδρομη κύηση, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), αποκόλληση του πλακούντα και θάνατο.

ΕΚΛΑΜΨΙΑ

Η εκλαμψία αφορά στην εμφάνιση ενός ή περισσότερων σπασμών και/ή κόμματος παρουσία προεκλαμψίας και απουσία άλλων νευρολογικών διαταραχών. Η αιτιοπαθογένεια της εκλαμψίας είναι άγνωστη. Στα προτεινόμενα αίτια συμπεριλαμβάνονται εγκεφαλικός αγγειόσπασμος με τοπική ισχαιμία, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια με υπερδιήθηση, αγγειακό οίδημα και βλάβη του ενδοθηλίου.

Παρά τις εξελίξεις στην ανίχνευση και την αντιμετώπιση της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας, αυτές εξακολουθούν να παραμένουν η δεύτερη αιτία μητρικού θανάτου.

➤ επιδημιολογία:

Η εκλαμψία είναι πιο συχνή στις μη καυκάσιες πρωτοτόκους γυναίκες των κατώτερων κοινωνικοοικονομικών στρωμάτων. Η πιο συχνή ηλικία εμφάνισης είναι κάτω των 20 ετών και άνω των 35. Σπάνια εμφανίζεται πριν την 20^η εβδομάδα της κύησης. Η επίπτωσή της είναι 4-5 ανά 100.000 ζώντες γεννήσεις στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στις αναπτυσσόμενες ποικίλει μεταξύ 6-100 ανά 100.000 ζώντες γεννήσεις.

➤ κλινική εικόνα και διάγνωση:

Η εκλαμψία αποτελεί κλινική διάγνωση που βασίζεται στην εμφάνιση ενός ή περισσότερων γενικευμένων σπασμών και/ή κόμματος σε γυναίκες με προεκλαμψία απουσία άλλων νευρολογικών συμβαμάτων.

Οι σπασμοί στην εκλαμψία είναι σχεδόν πάντα αυτοπεριοριζόμενοι και σπάνια διαρκούν πάνω από 3 με 4 λεπτά. Κλινικά αλλά και ηλεκτοεγκεφαλογραφικά δεν εμφανίζουν καμία διαφορά από τους άλλους γενικευμένους τονικο-κλονικούς σπασμούς.

Το 50% των περιπτώσεων εμφανίζεται πριν από τη γέννα με περισσότερες από το 20% αυτών να εμφανίζεται πριν την 31^η εβδομάδα κύησης. Τα 3/4 των υπόλοιπων περιπτώσεων εμφανίζονται κατά τον τοκετό, περιγεννητικά ή 48 ώρες μετά. Οι σπασμοί λύνονται πάντα μετά τη γέννα μέσα στις πρώτες ώρες με μέρες.

Η διούρηση (> 4 lt/ημέρα) πιστεύεται πως είναι η πιο ακριβής κλινική ένδειξη της λύσης της εκλαμψίας. Η όψιμη εκλαμψία (μεταξύ 48 ωρών και 4 εβδομάδων μετά τον τοκετό αφορά το 25% της μεταγεννητικής και το 16% όλων των περιπτώσεων εκλαμψίας.

➤ **αντιμετώπιση:**

Οι στρατηγικές αντιμετώπισης αποσκοπούν στην πρόληψη των επιπλοκών από τη μητέρα και το έμβρυο της εκλαμψίας κατά την περιγεννητική περίοδο. Στόχος είναι η διατήρηση των ζωτικών σημείων της μητέρας, έλεγχος των σπασμών και της αρτηριακής πίεσης, πρόληψη της υποτροπής των σπασμών και εκτίμηση των προϋποθέσεων τοκετού. Κατά τη διάρκεια των σπασμών πρώτος στόχος είναι η βατότητα του αεραγωγού και αποφυγή εισρόφησης.

Έλεγχος σπασμών:

Αν και οι σπασμοί της εκλαμψίας λύνονται χωρίς θεραπεία μέσα σε 3 με 4 λεπτά, ένα anticonvulsant μπορεί να χορηγηθεί για να λύσει έναν συνεχιζόμενο convulsion. Η θεραπεία εκλογής είναι το θειϊκό μαγνήσιο. Σε γυναίκες που ήδη λαμβάνουν προφυλακτικά θειϊκό μαγνήσιο, μετρώνται τα επίπεδά του στον ορό του αίματος και χορηγείται άμεσα 1 – 2 gr ενδοφλεβίως ενώ περιμένουμε τα αποτελέσματα. Σε γυναίκες που δε λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή, μαγνήσιο πρέπει να δοθεί άμεσα ενδοφλεβίως, 2 gr κάθε 15 λεπτά με μέγιστη συνολική δόση 6 gr. Η δόση φόρτισης μπορεί να δοθεί ακόμα και σε νεφρική

ανεπάρκεια. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για εκλαμπτικούς σπασμούς: η διαζεπάμη εισέρχεται άμεσα στο Κ.Ν.Σ., όπου επιτυγχάνει σπασμολυτικά επίπεδα μέσα σε 1 λεπτό και είναι αποτελεσματική στο 80% των ασθενών μέσα σε 5 λεπτά. Παρόλα αυτά πολλοί ερευνητές συστήνουν να αποφεύγονται οι βενζοδιαζεπίνες λόγω της πιθανότητας να προκαλέσουν καταστολή στο έμβρυο.

Θεραπεία της υπέρτασης:

Αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα ευθύνονται για το 15-20% των θανάτων από εκλαμψία. Ο κίνδυνος για αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συσχετίζεται άμεσα με το ποσοστό αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης και πολύ λιγότερο, χωρίς όμως να είναι ανεξάρτητος, με αυτό της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Δεν είναι σαφές όμως αν υπάρχει κάποιο κατώφλι πίεσης πάνω από το οποίο απαιτείται επείγουσα θεραπεία. Οι περισσότεροι ερευνητές συστήνουν επιθετική αντιυπερτασική αγωγή για εμμένουσα διαστολική πίεση μεγαλύτερη από 105-110 mmHg και συστολική πίεση μεγαλύτερη από 160 mmHg. Τα αρχικά θεραπευτικά σχήματα αντιμετώπισης περιλαμβάνουν την υδραλαζίνη ή τη λαβεταλόλη.

Πρόληψη επικείμενων επαναλαμβανόμενων σπασμών:

Το 10% των γυναικών με επιληψία εμφανίζουν επαναλαμβανόμενους σπασμούς. Για αυτό απαιτείται θεραπεία για να προληφθούν επόμενοι σπασμοί και οι πιθανές επιπλοκές: κυτταρικός θάνατος νευρώνων, ραβδομυόλυση, μεταβολική οξέωση, πνευμονία από εισρόφηση, πνευμονικό οίδημα και αναπνευστική ανεπάρκεια. Για την πρόληψή τους οι γυναικολόγοι προτιμούν το θειϊκό μαγνήσιο ενώ οι νευρολόγοι φενυντοϊνή ή διαζεπάμη.

Εκτίμηση των προϋποθέσεων τοκετού:

Η οριστική θεραπεία της εκλαμψίας είναι ο τοκετός, σεβόμενοι την ηλικία κύησης, για την πρόληψη πιθανών επιπλοκών από τη μητέρα ή το έμβρυο. Ύστερα από τη σταθεροποίηση της μητέρας συνεκτιμώνται η ηλικία κύησης,

το Bishop score και η κατάσταση, θέση και προβολή του εμβρύου. Εμβρυϊκή βραδυκαρδία που διαρκεί τουλάχιστον 3 με 5 λεπτά είναι συχνό εύρημα κατά τη διάρκεια και μετά από τους εκλαμπτικούς σπασμούς και δεν προϋποθέτει επείγουσα καισαρική τομή.

➤ **πρόγνωση:**

Επιπλοκές στη μητέρα συμβαίνουν στο 70% των γυναικών με εκλαμψία και περιλαμβάνουν ΔΕΠ, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατοκυτταρική βλάβη, ρήξη ήπατος εγκεφαλική αιμορραγία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, πνευμονία από εισρόφηση, οξύ πνευμονικό οίδημα και μεταγεννητική αιμορραγία. Όλες οι επιπλοκές υποχωρούν μετά τον τοκετό εκτός από την αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που καταλείπει μόνιμη νευρολογική βλάβη.

Θάνατος της μητέρας κυμαίνεται μεταξύ 0-13,9%. Μεγαλύτερη επίπτωση εμφανίζεται σε ηλικία κύησης μικρότερη των 28 εβδομάδων. Στα νεκροτομικά ευρήματα ανήκουν η εγκεφαλική αιμορραγία, διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα και θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών.

Το ποσοστό του περιγεννητικού θανάτου σε εγκυμοσύνη με εκλαμψία ανέρχεται στο 9-23% και είναι στενά συνδεδεμένο με την ηλικία κύησης. Ο περιγεννητικός θάνατος κυρίως είναι το αποτέλεσμα πρόωρου τοκετού, αποκόλλησης πλακούντα και ενδομήτριας ασφυξίας.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

Το σύνδρομο HELLP (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelets) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της προεκλαμψίας που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Pritchard το 1954. Μεταξύ των γυναικών με προεκλαμψία το 6% θα εμφανίσει ένα από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου (συνήθως αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων), το 12% θα εμφανίσει δύο από τα χαρακτηριστικά και περίπου το 10% θα εμφανίσει και τα τρία. Μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά είναι πολύ σπάνια πριν την 20^η εβδομάδα.

➤ **Κλινική εικόνα και διάγνωση:**

Αν και οι επίτοκες με σύνδρομο HELLP μπορεί να είναι ασυμπτωματικές, το 80% εμφανίζει άλγος δεξιού υποχονδρίου και το 50-60% εμφανίζει εκτεταμένη αύξηση βάρους και επιδεινούμενο οίδημα. Υπέρταση και πρωτεϊνουρία δεν εμφανίζουν όλες οι γυναίκες με HELLP. Μάλιστα το 20% των γυναικών με σύνδρομο HELLP έχουν μέγιστη αρτηριακή πίεση 140/90 mm Hg και το 6% δεν έχει πρωτεϊνουρία τη στιγμή της διάγνωσης. Στις κλινικές καταστάσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε γυναίκες με σημεία που υποδεικνύουν σύνδρομο HELLP, συμπεριλαμβάνονται ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και οξύ λιπώδες ήπαρ.

Τα απόλυτα εργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου HELLP παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστα. Παρόλα αυτά τα περισσότερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι αυτά που έχουν καθοριστεί το 1990 (Sibai). Η αιμόλυση ορίστηκε ως η παρουσία μη φυσιολογικού επιχρίσματος περιφερικού αίματος με σχιστοκύτταρα, γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) ορού υψηλότερη από 600 U/L και ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 1,2 mg/dL· αυξημένα ηπατικά ένζυμα (AST > 70 U/L) και πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων χαμηλότερα από 100.000/mm³. Ο Martin και οι συνεργάτες του ταξινόμησε το σύνδρομο HELLP σε τρεις κατηγορίες. Η κατηγορία I με αριθμό αιμοπεταλίων λιγότερο από 50.000/mm³, η κατηγορία II με αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 50.000 με 100.000/mm³ και η κατηγορία III με αριθμό αιμοπεταλίων πάνω από 100.000/mm³. Η ταξινόμηση αυτή συμβάλλει στην πρόγνωση και το ρυθμό λύσης του συνδρόμου.

➤ **αιτιολογία και παθοφυσιολογία:**

Στην κύρια παθογένεια του συνδρόμου HELLP περιλαμβάνεται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μηχανισμού της ενδοαγγειακής πήξης.

Όταν η προεκλαμψία επιπλέκεται από το σύνδρομο HELLP, η μητρική και περιγεννητική θνητότητα αυξάνεται σημαντικά. Ο θάνατος της μητέρας προκύπτει κυρίως από ρήξη ήπατος, ΔΕΠ, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα, θρόμβωση καρωτίδας αρτηρίας και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα ποσοστά μητρικής θνητότητας κυμαίνονται μεταξύ 0-24%. Ο περιγεννητικός θάνατος σχετίζεται με τις επιπλοκές της προωρότητας, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και αποκόλληση πλακούντα. Τα ποσοστά περιγεννητικής θνητότητας κυμαίνονται μεταξύ 7,7-60%. Έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου σε συνδυασμό με σωστή παρέμβαση μπορεί να μειωθεί σημαντικά η θνητότητα και τα ποσοστά επιπλοκών.

➤ **αντιμετώπιση:**

Ο πρωταρχικός στόχος της αντιμετώπισης είναι η σταθεροποίηση της κατάστασης της εγκύου και η αξιολόγηση της βιωσιμότητας του εμβρύου. Χορηγείται προφυλακτική θεραπεία για τους σπασμούς, κυρίως θειϊκό μαγνήσιο παρεντερικά. Αν η ηλικία της κύησης είναι μικρότερη των 34 εβδομάδων χορηγούνται στεροειδή προγεννητικά για να ενισχυθεί η ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου. Με ελάχιστες μόνο εξαιρέσεις, ενδείκνυται η άμεση έναρξη τοκετού, ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης. Η απόφαση για το αν ο τοκετός θα καθυστερήσει για 48 ώρες για να ολοκληρωθεί η αγωγή με τα κορτικοειδή, πρέπει να εξατομικεύεται. Άμεσος τοκετός δε σημαίνει απαραίτητως και καισαρική τομή. Βέβαια αν η ηλικία της κύησης είναι μικρότερη των 34 εβδομάδων και ο τράχηλος ανώριμος η καισαρική τομή είναι μια λογική επιλογή. Για την αποφυγή δημιουργίας αιματώματος μετά το χειρουργείο (το ποσοστό ανέρχεται στο 20%) σκόπιμη είναι η τοποθέτηση παροχέτευσης κάτω από την περιτονία ή/και υποδόρια. Όταν η ηλικία της κύησης είναι άνω των 34 εβδομάδων, τότε μπορούμε να προκαλέσουμε τοκετό. Ανά τακτά χρονικά διαστήματα πριν τον τοκετό στέλνεται έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και μετά καθημερινά έως ότου επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου HELLP χορηγούνται κρυσταλλοειδή και

αλβουμίνη για την αύξηση του όγκου πλάσματος, θρομβολυτικοί παράγοντες, όπως ασπιρίνη, διπυριδαμόλη, ηπαρίνη και αντιθρομβίνη ΙΙΙ, ανοσοκατασταλτικά, όπως κορτικοειδή, ενώ χρήσιμη έχει αποδειχθεί και η πλασμαφαίρεση.

ΡΗΞΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η ρήξη ήπατος είναι μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της βαριάς προεκλαμψίας, με ποσοστό μητρικού θανάτου άνω του 30%, ευτυχώς όμως πρόκειται για σπάνια επιπλοκή. Παρατηρείται συχνότερα σε πολύτοκες προχωρημένης ηλικίας. Η ακριβής αιτία της ρήξης ήπατος παραμένει άγνωστη. Η επικρατέστερη θεωρία αναφέρει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αγγειακές εναποθέσεις ινώδους και απόφραξη των ενδοηπατικών κολποειδών οδηγεί σε ενδοηπατική υπεραιμία, αυξημένη ενδοηπατική πίεση και τελικά στην ανάπτυξη υποκάψιου ηπατικού αιματώματος και την πρόκληση ρήξης.

➤ κλινική εικόνα και διάγνωση:

Η κλινική υποψία είναι το κλειδί μιας έγκαιρης και ακριβούς διάγνωσης. Άλγος στο δεξιό υποχόνδριο και/ή στο επιγάστριο και τοπική ευαισθησία είναι τα πιο σημαντικά κλινικά χαρακτηριστικά, ειδικά εαν αυτά εμφανίζονται σε έδαφος προεκλαμψίας. Σπανίως μπορεί και να ψηλαφάται ενδοκοιλιακή μάζα. Απεικονιστικές μέθοδοι όπως οι υπέρηχοι, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μπορεί να διευκολύνουν την έγκαιρη διάγνωση του ηπατικού αιματώματος και της ρήξης.

➤ αντιμετώπιση:

Πρώτη προτεραιότητα αποτελεί η σταθεροποίηση της αιμοδυναμικής κατάστασης της μητέρας, ενώ είναι πιθανό να χρειαστεί μετάγγιση αίματος. Εάν διαγνωσθεί ηπατικό αιμάτωμα χωρίς σημεία ρήξης στην περίοδο προ του τοκετού, ενδείκνυται η διενέργεια άμεσης ερευνητικής λαπαροτομίας και καισαρικής τομής. Περιτοί χειρισμοί στο ήπαρ καλό είναι να αποφεύγονται, καθώς κάτι τέτοιο μπορεί να επισπεύσει τη ρήξη. Για το αυτοπεριοριζόμενο

ηπατικό αιμάτωμα συνηθώς δεν απαιτείται χειρουργική διόρθωση ή εκκένωση. Συμπτωματική αντιμετώπιση υπό συνεχή παρακολούθηση με υπερήχους είναι συνήθως αρκετή.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις ρήξης, επιβάλλεται η άμεση χειρουργική αντιμετώπιση υπό γενική αναισθησία. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη επεμβατικής αιμοδυναμικής παρακολούθησης (monitoring) και χορήγησης παραγώγων αίματος, καθώς και η διόρθωση των διαταραχών της πήξης, όπου απαιτείται. Μετά τη γέννηση του εμβρύου, μέσω κάθετης τομής του δέρματος, θα πρέπει να διερευνηθεί η άνω κοιλία. Υπάρχουν αρκετές προσεγγίσεις της αντιμετώπισης της ρήξης και η επιλογή της κατάλληλης θα πρέπει να βασίζεται στην αιμοδυναμική κατάσταση της ασθενούς, την έκταση της ρήξης, το μέγεθος και τον βαθμό της συνεχιζόμενης αιμορραγίας και την εμπειρία του χειρουργού. Αντίθετα με την αποκατάσταση της τραυματικής ρήξης, η απλή συρραφή σπανίως είναι αποτελεσματική, καθώς ολόκληρο το ήπαρ εμφανίζεται οιδηματώδες και εύθρυπτο, ενώ το ηπατικό παρέγχυμα δεν έχει τη δυνατότητα να συγκρατήσει τα ράμματα. Άλλες χειρουργικές πρακτικές περιλαμβάνουν την περίδεση με γάζες, χορήγηση τοπικών παραγόντων πήξης, απολίνωση ή εμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας ή ηπατική λοβεκτομή. Ο εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας αναφέρεται να εμφανίζει τα υψηλότερα ποσοστά μητρικής επιβίωσης και θα πρέπει να επιχειρείται εάν η αιμορραγία είναι ελεγχόμενη και η ασθενής αιμοδυναμικά σταθερή.

Το ποσοστό επανεμφάνισης της ρήξης ήπατος παραμένει ακαθόριστο, καθώς περιγράφονται μόνο λίγες περιπτώσεις εγκυμοσύνης με ρήξη ήπατος. Παρόλα αυτά, σε όλες τις περιπτώσεις πλην μιας, δεν υπήρξε υποτροπή.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

Ως πνευμονικό οίδημα ορίζεται η υπερβολική συγκέντρωση υγρού στον πνευμονικό διάμεσο χώρο και τις κυψελίδες. Εμφανίζεται ως επιπλοκή σε περίπου 0,05% των κυήσεων χαμηλού κινδύνου, ποσοστό που όμως αυξάνεται σε 2,9% των κυήσεων που έχουν επιπλακεί με προεκλαμψία.

➤ **αιτιολογία και παθογένεια:**

Τα αίτια του πνευμονικού οιδήματος είναι συχνά πολυπαραγοντικά. Σύμφωνα με την εξίσωση του Starling, κάθε παράγοντας που προκαλεί μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης, αύξηση της τριχοειδικής διαπερατότητας ή αύξηση της ενδοαγγειακής υδροστατικής πίεσης, οδηγεί σε εξαγγείωση υγρού και προδιαθέτει στην ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος.

Οι φυσιολογικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προδιαθέτουν στην ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν αύξηση του όγκου αίματος, του όγκου παλμού, του καρδιακού ρυθμού και της τριχοειδικής διαπερατότητας και μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος. Τέτοιες αλλαγές είναι ακόμα πιο συχνές σε έδαφος προεκλαμψίας, οδηγώντας σε περεταίρω αύξηση της επίπτωσης του πνευμονικού οιδήματος. Επιπλέον, σε φυσιολογική κύηση η πλασματική κολλοειδωσμοτική πίεση μειώνεται από περίπου 22mmHg, σε 16mmHg μετά τον τοκετό (και από 18mmHg σε 14mmHg μετά τον τοκετό σε κύσεις επιπλεγμένες με προεκλαμψία). Η μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης μετά τον τοκετό μπορεί να οφείλεται στην υπερβολική απώλεια αίματος, στη μετακίνηση υγρού δευτερογενώς λόγω αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας (ειδικά σε προεκλαμπτικές κύσεις), ή σε υπερβολική έγχυση κρυσταλλοειδών. Τέτοιες αλλαγές εξηγούν τουλάχιστον κατά ένα μέρος, γιατί το 70-80% των περιπτώσεων πνευμονικού οιδήματος σε έδαφος προεκλαμψίας εμφανίζονται μετά τον τοκετό.

Η μεγάλη πλειψηφία (90%) των περιπτώσεων πνευμονικού οιδήματος σε έδαφος προεκλαμψίας που παρατηρείται πριν τον τοκετό πάσχουν από χρόνια υπέρταση, είναι κυρίως πολυτόκες προχωρημένης ηλικίας. Στην προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης, η αντίσταση των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας καθώς και οι πιέσεις πληρώσεως των αριστερών κοιλοτήτων της καρδιάς είναι αυξημένες. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε μείωση του όγκου παλμού και αύξηση της πνευμονικής αγγειακής υδροστατικής πίεσης, που ευνοεί την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος. Ένας επιπλέον παράγοντας που

μπορεί να προδιαθέτει στην ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος σε έδαφος προεκλαμψίας είναι η αύξηση της τριχοειδικής διαφυγής και της εξαγγείωσης δευτερογενώς, λόγω αγγειακής ενδοθηλιακής βλάβης.

➤ **διάγνωση:**

Το πνευμονικό οίδημα αποτελεί κλινική διάγνωση και χαρακτηρίζεται από επιδεινούμενη δύσπνοια και ορθόπνοια, με σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας (ταχύπνοια, υποξαιμία). Η μέτρηση των αερίων αίματος καθώς και η ακτινογραφία θώρακος συμβάλλουν στη διάγνωση. Σε ορισμένους ασθενείς ίσως χρειασθεί ηλεκτικαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα, αξονική τομογραφία, σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης ή αγγειογραφία πνευμονικής αρτηρίας για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών καρδιοπνευμονικής δυσχέρειας όπως πνευμονική εμβολή, πνευμονία και καρδιομυοπάθεια.

➤ **αντιμετώπιση:**

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι ζωτικής σημασίας. Στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η σταθεροποίηση της κατάστασης της μητέρας, η επίσπευση της λύσης του πνευμονικού οιδήματος και η λήψη της απόφασης σχετικά με τον τοκετό. Η κατάλληλη θεραπεία του πνευμονικού οιδήματος συνοψίζεται ως εξής:

α. φουροσεμίδη IV σε μία δόση 20-40 mg για την προαγωγή της διούρησης, αν δεν υπάρξει επαρκής ανταπόκριση σε 30-50min η δόση αυξάνεται σε 40-60 mg σε συνεχή έγχυση με μέγιστη δόση 120 mg. Ηλεκτολύτες (κυρίως κάλιο) προστίθενται σύμφωνα με τις ανάγκες.

β. μορφίνη iv σε δόση 2-5mg, στην προσπάθεια να μειωθεί η αδρενεργική αγγειοσυσπαστική δράση

γ. περιορισμός του Na και ύδατος

δ. χορήγηση οξυγόνου με μάσκα 8-10L/min, με συνεχή μέτρηση του κορεσμού οξυγόνου με παλμικό οξύμετρο

ε. ανύψωση της κεφαλής και του θώρακα για τη βελτίωση του αερισμού

Παράλληλα ενδείκνυται η παρακολούθηση της ασθενούς με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, ηλεκτροκαρδιογράφημα και ακρόαση των εμβρυϊκών παλμών. Μείωση του μεταφορτίου με αγγειοδιασταλτικά (π.χ. υδραλαζίνη, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου ή α-MEA-μόνο μετά τον τοκετό) ίσως φανεί χρήσιμη, ιδίως σε επιτόκους με προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από απότομη πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης της μητέρας και οδηγεί σε υπερβολική κατακράτηση ουρίας και ύδατος καθώς και σε πολυάριθμες ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Πρόκειται για σπάνια επιπλοκή της προεκλαμψίας, η ακριβής επίπτωση της οποίας παραμένει ακαθόριστη.

➤ αιτιολογία και παθογένεια:

Η χαρακτηριστική ιστολογική νεφρική αλλοίωση στην προεκλαμψία είναι η σπειραματική ενδοθηλίωση, με μεγάλα σε μέγεθος και οιδηματώδη σπειράματα που περιέχουν κενотоπιώδη ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτό το ιστολογικό χαρακτηριστικό σε συνδυασμό με τη γενικευμένη αγγειοσύσπαση που χαρακτηρίζει την προεκλαμψία, οδηγεί σε 25-30% μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και της σπειραματικής διήθησης σε σχέση με τη φυσιολογική κύηση. Ωστόσο, η εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας σε γυναίκες με προεκλαμψία είναι συνήθως μικρή και υποχωρεί πλήρως μετά τον τοκετό. Έτσι, η κλινικώς σημαντική οξεία νεφρική ανεπάρκεια στην προεκλαμψία είναι σπάνια.

Τα αίτια της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις κατηγορίες: προνεφρικά, νεφρικά και μετανεφρικά. Τα προνεφρικά και νεφρικά αίτια (οξεία σωληναριακή νέκρωση) αφορούν το 83-90% όλων των

περιπτώσεων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην προεκλαμψία. Νεφρική βλάβη δευτεροπαθώς σε τέτοιες παθολογικές αλλοιώσεις είναι πιο συχνή στην προεκλαμψία και συνήθως αποκαθίσταται πλήρως μετά τον τοκετό. Αντιθέτως, η αμφοτερόπλευρη νεφρική φλοιώδης νέκρωση, που αφορά το 10-29% των περιπτώσεων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην εγκυμοσύνη, είναι μια πολύ πιο σοβαρή κατάσταση που συνοδεύεται από σημαντικό ποσοστό μητρικού και περιγεννητικού θανάτου και επιπλοκών. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης, γνωστή νεφρική παρεγχυματική βλάβη ή αποκόλληση του πλακούντα.

➤ **αντιμετώπιση:**

Η αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην προεκλαμψία πρέπει να επικεντρώνεται στον αποκλεισμό άλλων διαγνώσεων, ειδικά δυνυτικά αναστρέψιμων περιπτώσεων (αφυδάτωση ή αποφρακτική ουροπάθεια). Η υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβάνει έλεγχο της πίεσης, σωστή τοποθέτηση των ασθενών ώστε να βελτιώνεται η νεφρική αιματική ροή, διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και διατήρηση επαρκούς θρέψης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προτιμάται η αιμοκάθαρση από την περιτοναϊκή κάθαρση, εάν κάτι τέτοιο κριθεί απαραίτητο.

ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ (DIC)

Το DIC είναι μια αιματολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αύξηση του ινώδους και ινωδόλυση με αποτέλεσμα υπερβολική κατανάλωση των παραγόντων πήξης, που εκδηλώνεται με αιμορραγική διάθεση. Τα συχνότερα αίτια του DIC στην κύηση είναι υπερβολική απώλεια αίματος με ανεπαρκή αντικατάσταση αυτού, αποκόλληση πλακούντα, προεκλαμψία και εκλαμψία.

➤ **διάγνωση:**

Υπερβολική αιμορραγία με θρομβοπενία ($<100.000/\text{mm}^3$), ινωδογόνο πλάσματος λιγότερο από 300 mg/dl, προϊόντα διάσπασης ινώδους περισσότερο από

40 μg/mL. Σε πολλές περιπτώσεις προεκλαμψίας υπάρχουν ενδείξεις «υποκλινικής» ενδαγγειακής πήξης χωρίς όμως αιμορραγία, αυτό σημαίνει ότι το DIC είναι επακόλουθο και όχι το αίτιο της προεκλαμψίας. Μερικοί υποστηρίζουν ότι μια απλή μέθοδος για την διάγνωση του DIC είναι ο συνδυασμός θρομβοπενίας και αυξημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής.

➤ **αντιμετώπιση:**

Όταν εμφανίζεται DIC σε σοβαρή προεκλαμψία πρέπει να γίνεται άμεση διακοπή της κύησης είτε προκλητά είτε με καισαρική τομή. Η βασική αντιμετώπιση είναι η διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου αίματος και η χορήγηση παραγόντων πήξης σύμφωνα με τις ελλείψεις. Κάθε μονάδα αίματος που χορηγούμε έχει όγκο 250 mL και μπορεί να αυξήσει τον αιματοκρίτη της ασθενούς κατά 2-3%. Το φρέσκο πλάσμα που περιέχει ινωδογόνο και τους παράγοντες πήξης V και VIII για αυτό και το χορηγούμε όταν ο χρόνος προθρομβίνης είναι 1,5 φορά μεγαλύτερος του φυσιολογικού, δηλαδή όταν το INR είναι μεγαλύτερο από 1,5. Όσο αφορά την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας, χορηγούμε αιμοπετάλια όταν αυτά είναι περίπου 20.000-50.000/mm³, ή ασχέτως αριθμού όταν υπάρχει βαριά αιμορραγία. Μια μονάδα αιμοπεταλίων (ένας σάκος) αυξάνει τα αιμοπετάλια πλάσματος κατά 5.000-10.000/mm³, έτσι συνήθως χορηγούμε μια μονάδα για κάθε 10 κιλά σωματικού βάρους.

ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

Ορίζεται ως διαστολική πίεση > 115 mm Hg ή/και συστολική > 200 mm Hg. Αυτή μπορεί να είναι επιπλοκή της προεκλαμψίας ή και της χρόνιας υπέρτασης. Ο στόχος της θεραπείας είναι η αποφυγή της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας και η εγκεφαλική αιμορραγία ή θρόμβωση. Η υπερτασική κρίση μπορεί να προσβάλλει διάφορα οργανικά συστήματα με συνέπειες: αποκόλληση ή αιμορραγία αμφιβληστροειδούς, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, νεφρική ανεπάρκεια, αποκόλληση πλακών και υπερτασική εγκεφαλοπάθεια.

➤ **αντιμετώπιση:**

Η ταχεία και μεγάλη μείωση της υπέρτασης πρέπει να αποφεύγεται. Συνιστάται μια μείωση της τάξης του 20%, με στόχο την διαστολική πίεση στα 90-100 mm Hg και την συστολική στα 140-150 mm Hg. Υπερτασική κρίση η οποία δεν απαντά σε θεραπεία (ανθεκτική) είναι λόγος για διακοπή της κύησης. Επίσης διακοπή κύησης γίνεται σε υπερτασική κρίση επί εδάφους προεκλαμψίας.

Επί εμφάνισης υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας καθώς και επί ανθεκτικής υπέρτασης χορηγείται ενδοφλεβίως νιτροπρωσσικό νάτριο ως φάρμακο εκλογής.

Γενικά τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπερτασικής κρίσης είναι:

- Λαβεταλόλη, 10-20 mg bolus, αν χρειαστεί επανάληψη της δόσης μετά 10-20 min, συνολικά μέχρι 300 mg.
- Νιφεδιπίνη, 10 mg από του στόματος και ακολούθως 10-20 mg κάθε 4-6 ώρες.

Και στα δύο φάρμακα απαιτείται προσοχή στην εμφάνιση υπότασης η οποία θα βλάψει την μητροπλακουντιακή αιμάτωση.

ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΦΛΟΙΩΔΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Αποτελεί επιπλοκή της βαριάς προεκλαμψίας. Φυσιολογικά ο εγκέφαλος προφυλάσσεται από τις ακραίες τιμές της αρτηριακής πίεσης (υπέρταση ή υπόταση) με τον αυτορυθμιστικό μηχανισμό του. Δηλαδή σε υπόταση τα εγκεφαλικά αγγεία διαστέλλονται ώστε να διατηρήσουν επαρκή αιμάτωση, αντίθετα σε υπέρταση τα αγγεία συστέλλονται ώστε να μειώσουν την υπερβολική παροχή αίματος. Όμως σε υπερτασική κρίση η ικανότητα του αυτορυθμιστικού μηχανισμού χάνεται και έτσι εμφανίζεται η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, πιθανόν ως αποτέλεσμα παθολογικής υπερδιάτασης των εγκεφαλικών αγγείων. Αυτή η υπερδιάταση οδηγεί σε διαφυγή υγρού και πρωτεϊνών από τον αγγειακό χώρο στον εγκεφαλικό ιστό, με αποτέλεσμα διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα, όπως συμβαίνει σε εκλαμψία. Τότε εμφανίζονται τα συμπτώματα της εγκεφαλοπάθειας: κεφαλαλγία, σπασμοί, οπτικές

διαταραχές, μεταβολή ψυχισμού. Ιστολογικά οι συχνότερες βλάβες είναι πετεχειώδεις αιμορραγίες στο φλοιό, στην υποφλοιώδη περιοχή, στην φαιά ουσία και στο μεσεγκέφαλο. Αν και η εγκεφαλοπάθεια είναι αναστρέψιμη αν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, όμως μπορεί να αποβεί θανατηφόρα αν καθυστερήσει η θεραπεία. Το εγκεφαλικό οίδημα διαπιστώνεται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Σε φλοιώδη αιμορραγία ή/και βαρια εγκεφαλοπάθεια γίνεται διακοπή της κύησης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μ. Καραγιάννη – Β. Καραγιωργα – Ε. Καρακικέ – Α. Καραλή
Χ. Καραλόγου – Ε. Καραμηνά – Α. Τσακίρη

Κριτήρια για την ήπια προεκλαμψία

Στην ήπια προεκλαμψία η συστολική αρτηριακή πίεση είναι έως 160 mmHg και η διαστολική έως 100mmHg. Το οίδημα είναι ελαφρύ και η λευκωματουρία δεν ξεπερνά τα 0,5 gr /24h. Οι ηπατικές λειτουργίες δεν είναι επηρεασμένες ενώ τα αντανεκλαστικά είναι φυσιολογικά. Δεν υπάρχουν διαταραχές στην όραση, κεφαλαλγίες, επιγαστραλγίες και διαταραχές πηκτικότητας.

Ο στόχος στη θεραπεία της προεκλαμψίας είναι η υγεία της μητέρας και του εμβρύου. Συνιστάται η εισαγωγή στο νοσοκομείο όπου θα γίνει η αρχική αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας της μητέρας και του εμβρύου και κατόπιν μπορούν να αντιμετωπιστούν στο νοσοκομείο ή στο σπίτι.

Αντιμετώπιση στο σπίτι

Η παρατεταμένη νοσοκομειακή παρακολούθηση της εγκύου επιτρέπει την άμεση επέμβαση σε περίπτωση αιφνίδιας επιδείνωσης προς υπερτασική κρίση, εκλαμψία ή αποκόλληση του πλακούντα. Αυτές οι επιπλοκές όμως είναι σπάνιες σε γυναίκες που συμμορφώνονται με τις οδηγίες και έχουν ήπια μορφή της νόσου. Έτσι λοιπόν, γυναίκες με ήπια υπέρταση και ανώριμο έμβρυο, χωρίς πρωτεϊνουρία, μπορούν να παραμείνουν με αγωγή στο σπίτι.

Καταρχήν συνιστάται κλινοστατισμός τις περισσότερες ώρες της ημέρας και κυρίως σε αριστερή πλάγια θέση. Αυτή η θέση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία συμβάλλοντας στην πτώση της αρτηριακής πίεσης, την αύξηση του όγκου παλμού και την απέκκριση του νατρίου. Επιπρόσθετα βελτιώνει την μητροπλακουντιακή κυκλοφορία συμβάλλοντας στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου.

Επίσης πρέπει να γίνεται έλεγχος και καταγραφή των νεοεμφανιζόμενων υποκειμενικών συμπτωμάτων όπως κεφαλαλγίες, διαταραχές οράσεως, επιγαστραλγίες και δύσπνοια, καθώς τα προαναφερθέντα συμπτώματα αν παρουσιαστούν είναι ανησυχητικά για επιδείνωση της νόσου.

Η μέτρηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης πρέπει να γίνεται καθημερινά πρωί, μεσημέρι, βράδυ. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται ώστε να προληφθεί η υπέρμετρη αύξησή του. Σημαντικό είναι να εφαρμόζεται μέτρηση του ποσού των ούρων ανά 24ωρο και να γίνεται έλεγχος με stick για πρωτεϊνουρία. Η διατροφή της εγκύου συνιστάται να είναι ανάλατη και πλούσια σε λευκώματα. Τέλος, είναι σημαντικό να προσδιορίζει η ίδια η έγκυος τα σκιρτήματα του εμβρύου της καθώς μπορεί να εκδηλωθεί ενδομήτρια υποξία λόγω της νόσου.

Παράλληλα, προτείνεται δυο φορές εβδομαδιαίως καρδιοτοκογραφικός έλεγχος με ταυτόχρονο έλεγχο Doppler για την εκτίμηση της παροχής του αίματος στα αγγεία της μητρο-πλακουντο-εμβρυϊκής μονάδας. Μία φορά την εβδομάδα ενδείκνυται η εκτίμηση της βιοφυσικής δραστηριότητας του εμβρύου συμπεριλαμβανομένης και της πλακουντιακής ωριμότητας. Οι βιοφυσικές παράμετροι είναι οι αναπνευστικές κινήσεις, αδρές σωματικές κινήσεις, μυϊκός τόνος, καρδιοτοκογραφική δοκιμασία ηρεμίας (NST), ποσότητα αμνιακού υγρού.

Αντιμετώπιση στο νοσοκομείο

Γυναίκες με δυσκολία στη συμμόρφωση, που περιλαμβάνει και εμπόδια όσον αφορά τη γλώσσα, καθώς και γυναίκες με επιδείνωση της προεκλαμψίας (μετάπτωση στη βαριά μορφή) ή σε περιπτώσεις που ανιχνεύεται εμβρυϊκή δυσφορία, πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο.

Στο νοσοκομείο πέρα από αυτά που αναφέρθηκαν, γίνεται μέτρηση των αποβαλλόμενων ούρων 24ώρου για λεύκωμα, έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, λευκώματα), έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη, ουρία), γενική αίματος (αιμοσφαιρίνη,

αιματοκρίτης, αιμοπετάλια), έλεγχος για ουρικό οξύ, έλεγχος της πηκτικότητας και προσδιορισμός της οιστρίολης - πλακουντιακού γαλακτογόνου (HPL).

Κατόπιν έχει θέση η αντιϋπερτασική θεραπεία με στόχο την αποτροπή της μετάπτωσης σε βαρύτερη μορφή και την πρόληψη της εκλαμψίας.

Συνηθέστερα χορηγείται η α-μεθυλ-ντόπα. Αυτός ο κεντρικώς δρών α-αδρενεργικός αγωνιστής μειώνει της αδρενεργικές ώσεις από το ΚΝΣ , με αποτέλεσμα την ελάττωση των συνολικών περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η καρδιακή παροχή και η αιματική ροή προς τα ζωτικά όργανα δε μειώνονται. Κατά την εισαγωγή της ασθενούς χορηγούνται συνήθως από το στόμα 500 mg εφ' άπαξ και ακολούθως 250 mg ανά 12, 8 ή 6 ώρες ανάλογα με το ύψος της αρτηριακής πίεσης και μέχρι 1,5 gr το 24ωρο. Οι πιο ήπιες παρενέργειες του φαρμάκου είναι ο λήθαργος, η καταστολή και λιγότερο συχνά το δερματικό εξάνθημα και ο πυρετός. Οι σοβαρότερες παρενέργειές του είναι η ηπατοτοξικότητα και η αιμολυτική αναιμία.

Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί η λαβεταλόλη. Είναι αναστρέψιμος β-ανταγωνιστής με ταυτόχρονη δράση α1-ανταγωνιστή που προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 20 mg εφ' άπαξ που ακολουθούνται από 40 mg αν δεν είναι δραστική μέσα σε 10 λεπτά, και κατόπιν, 80 mg κάθε 10 λεπτά με μέγιστη δόση τα 220 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της περιλαμβάνουν την ορθοστατική υπόταση και τον ίλιγγο.

Στην αντιϋπερτασική θεραπεία της ήπιας προεκλαμψίας χρησιμοποιείται και η υδραλαζίνη που προκαλεί άμεση αγγειοδιαστολή, δρώντας πρωταρχικώς στις αρτηρίες και τα αρτηρίδια. Αυτό οδηγεί σε μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής. Μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια σε δόση 5 -20 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 300mg. Σε ενδοφλέβια χορήγηση η δράση της παρουσιάζεται μέσα σε λίγα λεπτά. Οι παρενέργειές της είναι ερυθρότητα προσώπου, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, και στηθάγχη. Σε υψηλές δόσεις έχει

παρατηρηθεί σύνδρομο τύπου ερυθριματώδους λύκου που είναι αναστρέψιμο με τη διακοπή του φαρμάκου. Επίσης σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, με συνέπεια την απότομη μείωση της αρτηριακής πίεσης, έχει σημειωθεί εμβρυϊκή δυσφορία που εκφράζεται με απότομη βραδυκαρδία του εμβρύου.

Άλλη εναλλακτική θεραπεία είναι η χορήγηση νιφεδιπίνης που ως αναστολέας των ιόντων ασβεστίου δρα στους λείους μυς των στεφανιαίων και των περιφερικών αγγείων προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Χορηγείται από το στόμα σε δόση 10 mg ανά 12ωρο και αυξάνεται μέχρι 20 mg το 24ωρο.

Οι παρενέργειές της είναι δυσκοιλιότητα, ίλιγγος, κεφαλαλγία και αίσθημα κόπωσης. Προσοχή χρειάζεται στην υπογλώσσια χορήγηση που μπορεί να προκαλέσει ιδιοσυστασιακή υπόταση.

Προγραμματισμός του τοκετού στην ήπια προεκλαμψία

Στην ήπια προεκλαμψία μπορεί να γίνει φυσιολογικός κολπικός τοκετός σε τελειόμηνη κύηση. Παρολαυτά όταν η ηλικία κύησης είναι άνω των 38 εβδομάδων συνιστάται να γίνει πρόκληση τοκετού. Κατά την κολπική εξέταση της εγκύου υπολογίζεται ο προγνωστικός δείκτης Bishop του τραχήλου και όταν είναι ≤ 6 τότε προτιμάται η καισαρική τομή.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται ο μαιευτικός προγνωστικός δείκτης κατά Bishop.

Εύρημα	1	2	3
Θέση τραχήλου	Προς τα πίσω	Πλησίον του άξονα	Επί του άξονα
Μήκος τραχήλου	2cm και πλέον	1cm	Εξαλειμμένος
Σύσταση τραχήλου	Σκληρή	Μέτρια	Μαλακή
Διαστολή τραχηλικού στομίου	Κλειστός	1-2cm	2-3cm
Ύψος προσβάλλουσας μοίρας	Πάνω από την είσοδο (-3/-2 cm)	-1/0 cm	+1/+2 cm

Ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης πρέπει να γίνει πρόκληση του τοκετού εάν υπάρχει από την πλευρά της μητέρας μη ρυθμιζόμενη υπέρταση, επιβάρυνση των ηπατικών λειτουργιών της και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων της. Το ίδιο επιχειρείται σε περίπτωση επιδείνωσης της υγείας του εμβρύου δηλαδή σε περίπτωση εμβρυϊκή επιβάρυνσης (βραδυκαρδία, όψιμες επιβραδύνσεις στο καρδιοτοκογράφημα, μειωμένη μεταβλητότητα του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, ταχυκαρδία), ολιγάμνιου και διαταραχή της ανάπτυξής του (IUGR).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΒΑΡΙΑΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η βαριά προεκλαμψία μπορεί να εξελιχθεί ταχέως και να έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία επιδείνωση της κατάστασης της μητέρας και του εμβρύου έτσι ώστε ο άμεσος τοκετός να συνίσταται άσχετα από τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Άμεσος τοκετός είναι σαφώς ενδεδειγμένος όταν υπάρχει υποψία επικείμενης εκλαμψίας, πολυοργανική δυσλειτουργία ή εμβρυϊκή δυσφορία ή όταν η βαριά προεκλαμψία λαμβάνει χώρα μετά τις 34 εβδομάδες. Παρ' όλα αυτά σε πρωιμότερα στάδια εγκυμοσύνης η παράταση της εγκυμοσύνης υπό στενή παρακολούθηση μπορεί να ενδείκνυται με σκοπό τη βελτίωση της νεογνικής βιωσιμότητας και να μείωση την πρόωμη και όψιμη νεογνική νοσηρότητα.

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

Απαιτείται άμεση εισαγωγή στο νοσοκομείο και κατάκλιση. Ενημερώνεται το προσωπικό για εντατική παρακολούθηση. Η υποστήριξη της ασθενούς περιλαμβάνει καθετηριασμό φλέβας και χορήγηση ορού Dextrose 5% και όχι NaCl . Στέλνεται δείγμα αίματος για διασταύρωση. Παρακολουθείται ο ρυθμός αναπνοής και η πρόσληψη και η αποβολή υγρών. Η αρτηριακή πίεση

ελέγχεται κάθε 4 ώρες, όπως και ο έλεγχος των αντανακλαστικών. Η διατροφή της ασθενούς περιλαμβάνει δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και περιορισμό στη χορήγηση άλατος. Μετρείται καθημερινά το βάρος της ασθενούς και αρχίζει η φαρμακευτική αγωγή.

Από εργαστηριακές εξετάσεις γίνεται έλεγχος του Hct, των ηλεκτρολυτών, γλυκόζης (για πιθανό Σ.Δ.), του ουρικού οξέος, ουρίας, κρεατινίνης, των παραγόντων πηκτικότητας (και PT, APTT, αντιθρομβίνη III, αιμοπετάλια) καθημερινά. Συλλογή ούρων 24ώρου, γενική ούρων και έλεγχος ηπατικών δοκιμασιών.

Όταν η έγκυος με προεκλαμψία είναι σε κύηση πάνω από 34 εβδομάδες εκτελείται καισαρική τομή. Διαφορετικά ελέγχουμε την ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου και προσπαθούμε να παρατείνουμε την κύηση μέχρι ο λόγος λεκιθίνης/σφιγγομυελίνης να είναι 2/1 με τη φασματομετρική μέτρηση αμνιακού υγρού. Η γενική αναισθησία στον τοκετό της υπερτασικής εγκύου δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα. Κίνδυνοι μπορεί να παρουσιαστούν μόνο τη στιγμή της διασωλήνωσης, αφού έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης της υπέρτασης και οιδήματος του λάρυγγα. Η επισκληρίδια αναλγησία μπορεί εξίσου να εφαρμοστεί στον τοκετό των υπερτασικών εγκύων. Πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος της υπότασης, που αντιμετωπίζεται με την I.V. χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών.

Εάν είναι δυνατή η αναμονή του τοκετού για 48 ώρες χορηγούμε δεξαμεθαζόνη.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Γίνεται προσδιορισμός των εμβρυικών σκιρτημάτων από τη μητέρα 2 φορές την ημέρα για μια ώρα. Εκτιμάται η ηλικία κύησης, το βάρος και η ανάπτυξη του εμβρύου με υπερηχογράφημα και εξέταση Doppler. Καθημερινός καρδιοτοκογραφικός έλεγχος (NST). Προσδιορίζεται η οιστριόλη και το πλακουντιακό γαλακτογόνο (HPL) στον ορό της μητέρας.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ

Ο πρώτος στόχος της θεραπείας σε γυναίκες με προεκλαμψία είναι η πρόληψη των εγκεφαλικών επιπλοκών όπως για παράδειγμα της εγκεφαλοπάθειας και της αιμορραγίας. Η θεραπεία έχει ένδειξη όταν η διαστολική πίεση έχει τιμές από 110mmHg ή παραπάνω. Μερικοί ερευνητές συνιστούν την έναρξη της αγωγής όταν η διαστολική πίεση έχει τιμές από 105mmHg ή ακόμα χαμηλότερες, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν την τιμή 125mmHg της μέσης αρτηριακής πίεσης ως ουσδό.

Στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης κάτω από 126mmHg (αλλά όχι χαμηλότερα από 105mmHg) και της διαστολικής πίεσης κάτω από 105mmHg (αλλά όχι χαμηλότερα από 90mmHg). Η αρχική θεραπεία εκλογής σε γυναίκες που έχουν εμφανίσει σοβαρή προεκλαμψία κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης είναι η **υδραλαζίνη**, η οποία δίνεται ενδοφλεβίως σε δόση 5mg bolus (αγγειοδιασταλτικό που δρα στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριών). Η δόση μπορεί να επαναληφθεί ανάλογα με τις ανάγκες κάθε 20 λεπτά χωρίς συνολικά να υπερβεί τα 20mg. Αν αυτή η συνολική δόση υδραλαζίνης δεν επιφέρει το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα ή εάν εμφανιστούν παρενέργειες στη μητέρα όπως ταχυκαρδία, ναυτία ή κεφαλαλγία συνεχίζουμε με **λαβηταλόλη** (I.V. 20mg) ή με **νιφεδιπίνη** (P.O. 10mg). Εξαιτίας της ανησυχίας για τον κίνδυνο εμβρυικής δυσφορίας από τη χρήση της υδραλαζίνης έχουν προταθεί εναλλακτικές θεραπείες αντιμετώπισης της σοβαρής προεκλαμψίας (διάφοροι συνδυασμοί νιφεδιπίνης, υδραλαζίνης, διυδραλαζίνης, διαζοξιδης, κετανσερίνης, λαβηταλόλης κ.α.).

Η **α-μεθυλ-ντόπα** χρησιμοποιείται ευρέως ως φάρμακο πρώτης γραμμής για την θεραπεία της υπερτασικής νόσου της κύησης. Είναι διεγέρτης α-κεντρικών αδρενεργικών υποδοχέων και δρα προκαλώντας καταστολή των συμπαθητικών αγγειοκινητικών κέντρων. Βραχεία θεραπεία με μεθυλ-ντόπα (όχι πάνω από 24

μέρες) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν επηρεάζει την εμβρυική ή τη μητροπλακουντιακή αιμοδυναμική σταθερότητα. Έρευνες έχουν δείξει ότι ούτε η μακρά διάρκεια χορήγησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει πρώιμα ή όψιμα βλαπτικά αποτελέσματα στο έμβρυο, στο νεογνό ή στο βρέφος. Σε αντίθεση με την ατενολόλη, η οποία έχει σαφή δυσμενή αποτελέσματα στην εμβρυική ανάπτυξη.

Οι **αναστολείς β – αδρενεργικών υποδοχέων** όταν χορηγούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίζονται με καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου.

Οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται καθώς φαίνεται ότι συσχετίζονται με καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου, ολιγουδράμνιο, νεφρική ανεπάρκεια του νεογνού, δυνητικά ανώμαλη βρεφική μορφολογία ή ακόμα και νεογνικό θάνατο.

Δεν υπάρχει μεγάλη εμπειρία στη μακροχρόνια χορήγηση **αναστολέων διαύλων ασβεστίου** κατά την υπερτασική νόσο της κύησης γι' αυτό οι επιπτώσεις τους στο έμβρυο και το νεογνό είναι άγνωστες.

Τα διουρητικά λόγω της μειωμένης προσαγωγής αίματος, που προκαλούν στον πλακούντα, δημιουργούν κινδύνους στο έμβρυο και για τους λόγους αυτούς αντενδείκνυται στην προεκλαμψία. **Φουροσεμίδη** χορηγείται μόνο σε πνευμονικό οίδημα, που μπορεί να παρουσιαστεί ως επιπλοκή.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών. Ο βαθμός του κινδύνου εξαρτάται από τη σοβαρότητα της προεκλαμψίας και από το ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς. Για πολλά χρόνια οι ειδικοί στις Η.Π.Α. πρότειναν τη χορήγηση **MgSO₄** προφυλακτικά κατά τον τοκετό και κατά την διάρκεια της λοχείας. Η χορήγηση του προϋποθέτει επαρκή ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Σε άλλες χώρες προτείνεται από τους επιστήμονες μόνο η μείωση της αρτηριακής πίεσης της μητέρας ως

προφυλακτικό μέτρο . Η υπερδοσολογία $MgSO_4$ (πάνω από 4-7,5 mEq/L αίματος) προκαλεί έξαψη, καταστολή του ρυθμού αναπνοής, κατάργηση τενόντιων αντανεκλαστικών και γενική παράλυση. Ως αντίδοτο χορηγείται γλυκονικό ασβέστιο.

Η **διαζεπάμη** (βενζοδιαζεπίνη μακράς διάρκειας δράσης και ταχείας απορρόφησης) προκαλεί μυοχαλάρωση και καταστολή στην έγκυο. Όμως έχει μια πολύ σοβαρή παρενέργεια στο έμβρυο : καταστολή της αναπνοής του, υποτονία και υποθερμία, αμέσως μετά τη γέννηση του, δηλαδή χαμηλό Apgar Score. Έχει αποδειχθεί ότι απομακρύνεται βραδέως από τον εγκέφαλο του εμβρύου, γιατί το έμβρυο παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού του φαρμάκου αυτού.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αντιοξειδωτική θεραπεία με **βιταμίνες C και E** με τη σκέψη πως η παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια της νόσου προκαλεί την ενδοθηλιακή βλάβη στα αγγεία των οργάνων στόχων.

Πειραματικά χρησιμοποιείται η χορήγηση **ιχθυελαίων**, χαμηλή δόση **ασπιρίνης** και **συμπληρωμάτων ασβεστίου** με πιθανή ευεργετική δράση.

Η αξία όλων των παραπάνω συμπληρωμάτων είναι ακόμη υπό έρευνα και γι' αυτό αμφισβητήσιμη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η προεκλαμψία είναι ένα σύνδρομο της εγκυμοσύνης που είναι εξίσου επικίνδυνο τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο. Δεν ανταποκρίνεται στην κλασσική αντιυπερτασική θεραπεία που εφαρμόζεται στις μη εγκύους ασθενείς. Στενή ιατρική παρακολούθηση και έγκαιρος τοκετός είναι τα κλειδιά της αντιμετώπισης της προεκλαμψίας.

ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΤΟΚΕΤΟΣ

“Οριστική θεραπεία της προεκλαμψίας είναι μόνο η αποπεράτωση του τοκετού.”

Βασικός στόχος είναι η πρόληψη των κρίσεων και ο έλεγχος της υπέρτασης .

Mg₄SO₄

Χορηγείται ενδοφλεβίως για την αποφυγή των εκλαμπτικών κρίσεων και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Χορηγείται σε

Δόση εφόδου 4-6 gr σε 100ml (2amp(25% σε 10ml) σε 100cc D/W 5% ή Ringer) σε 15-20 λεπτά ακολουθούμενη από 2gr σε 100ml/h (1000cc D/W 5% ή Ringer + 10amp με ρυθμό 100cc/h)

Τα επίπεδα του Mg στο ορό μετρώνται 4-6 ώρες μετά ώστε τα επίπεδα στο αίμα να είναι 4,8-9,6mg/dl(4-6mEq/L) . Η θεραπεία συνεχίζεται για 24 ώρες μετά τον τοκετό. Η τοξικότητα του μαγνησίου εξαρτάται από τα επίπεδά του στο αίμα.

Απώλεια επιγوناτιδικού αντανακλαστικού	8-12mg/dl
Θερμότητα /flush	9-12mg/dl
Υπνηλία-Νυσταγμός	10-12mg/dl
Κακή προφορά	10-12mg/dl
Μυϊκή παράλυση	15-17mg/dl
Αναπνευστική δυσχέρεια-καταστολή	15-17mg/dl
Καρδιακή ανακοπή	30-35mg/dl

Σε περίπτωση τοξικότητας από το μαγνήσιο αυτό διακόπτεται ενώ εάν εμφανιστεί αναπνευστική δυσχέρεια τότε δίδεται μια αμπούλα γλυκονικού ασβεστίου ενδοφλεβίως σε χρονικό διάστημα 3 λεπτών λόγω της πιθανής καρδιακής καταστολής. Σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής απαιτείται μηχανική υποστήριξη

Υγρά

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη χορήγηση και απέκκριση των υγρών.

Προτείνεται η χορήγηση D/W 5% ή Ringer σε δόση 50-125ml/h που σημαίνει συνολικά 1,5-3 L υγρών ημερησίως. Απαραίτητη είναι η τοποθέτηση καθετήρα όπου η ωριαία διούρηση δεν πρέπει να είναι μικρότερη των 30ml/h

Ιδιέταιρα στην ενεργό φάση του τοκετού, όπου είναι πιθανό να ελαττωθεί η διούρηση, λόγω της χορήγησης υδραλαζίνης ή και του μαγνησίου. Ενδεικτικό όριο είναι τα 100ml/4h. Όταν η διούρηση ελαττωθεί κάτω απ' αυτή τη τιμή, θα πρέπει να ελαττωθεί η χορήγηση των υγρών αλλά και του μαγνησίου.

Αντιυπερτάσικη θεραπεία

Στόχος είναι η διατήρηση της συνολικής συστολικής πίεσης κάτω από 160mmHg και διαστολικής κάτω από 100mmHg καθώς περαιτέρω ελάττωση οδηγεί σε φτωχή αιμάτωση του πλακούντα και άρα υποξία του εμβρύου.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι:

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ΜΕΘΥΛΝΤΟΠΑ

Είναι το πιο συχνό χρησιμοποιούμενο αντιυπερτασικό στην κύηση που δρα στους κεντρικούς α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς διαμέσου της α-μεθυλντορεπινεφρίνης που είναι η ενεργή μορφή της α-μεθυλντόπα.

Αλληλεπιδρά με το οινόπνευμα αυξάνοντας το υποτασικό αποτέλεσμα ενώ όταν συγχωρηγείται με αντιόξινα και σκευάσματα σιδήρου που περιέχουν σίδηρο ελαττώνεται η απορρόφησή της. Χορηγείται σε δόση εφόδου 1gr ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 1-2gr διαιρεμένη 4 δόσεις με μέγιστη ημερήσια τα 4gr. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 2 ώρες ενώ η πτώση της πίεσης είναι μέγιστη 4 ώρες μετά την λήψη. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς ενώ όταν δεν επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί νιφεδιπίνη, υδραλαζίνη ή β-blocker.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- Υπνηλία
- Κατάθλιψη
- Καταστολή
- Διάρροια
- Κατακράτηση υγρών
- Ηπατίτιδα
- Αιμολυτική αναιμία
- Θετική Coombs (20%)

ΚΛΟΝΙΔΙΝΗ

ΠΡΑΖΟΣΙΝΗ

β- BLOCKERS

β- υποδοχείς υπάρχουν τόσο στην καρδιά(β_1) που όταν αποκλειστούν προκαλούν βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, καρδιακή ανεπάρκεια, και αναστολή έκτοπων ρυθμών αλλά και στους βρόγχους(β_2) προκαλώντας βρογχόσπασμο. Στην κατηγορία των αποκλειστών με αμιγή δράση στους β_1 είναι η ατενολόλη, μετοπρολόλη, η βηταξολόλη και η προπανολόλη. Η προπανολόλη και η ατενολόλη δεν έχουν ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση που ελαττώνει την μέση ΑΠ δρώντας μόνο στον καρδιακό ρυθμό . Στις

μη έγκυες οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο βρογχόσπασμος , η υπογλυκαιμία, και η ψυχρότητα στα άκρα ενώ στις έγκυες η νεογνική βραδυκαρδία, η υπογλυκαιμία, IUGR ,RDS , και η μεταβολή της ικανότητας προσαρμογής του εμβρύου στην ασφυξία . Οι παραπάνω όμως ανεπιθύμητες ενέργειες μάλλον οφείλονται στην νόσο της μητέρας παρά στο ίδιο το φάρμακο.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ο κυριότερος εκπρόσωπος είναι η νιφεδιπίνη με κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια τον πονοκέφαλο και το flush. Η δοσολογία είναι 10mg αρχικά και στην συνέχεια 10mg κάθε 4-8 ώρες με μέγιστη ημερήσια δόση τα 90mg/day.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ

Προκαλούν νεογνική υπόταση , IUGR , ολιγάμνιο, νεογνική ανουρία, νεφρική ανεπάρκεια και νεογνικό θάνατο και για τον λόγο αυτό καλό είναι να αποφεύγονται.

ΘΕΙΑΖΙΔΙΚΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Προκαλούν ελάττωση τόσο του πλάσματος όσο και του εξωκυττάριου υγρού ελαττώνοντας την μητροπλακουντιακή ροή οδηγώντας σε κακή έκβαση και για αυτό τον λόγο δεν συστήνονται.

ΥΔΡΑΛΑΖΙΝΗ

Είναι το πιο συχνό χρησιμοποιούμενο αντιϋπερτασικό για την σοβαρή υπέρταση . Χορηγείται IV σε στάγδην ή bolus έγχυση και δρα στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων προκαλώντας αγγειοδιαστολή που ασκείται βαθμιαία σε 15-30 λεπτά με μέγιστη τα 20 λεπτά. Η συνήθης δόση είναι η bolus χορήγηση 5-10mg που μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 20-30 λεπτά με κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια την κατακράτηση των υγρών , την ταχυκαρδία και τον πονοκέφαλο. (1amp Nepresol 25mg /2ml προστίθενται άλλα 8ml φυσιολογικού κάνοντας ένα διάλυμα που περιέχει 10 ml με το κάθε

2.5mg/ml). Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί σε στάγδην έγχυση NaCl 9%+4amp

Τέλος απαραίτητος είναι ο συνεχής καρδιοτοκογραφικός έλεγχος του εμβρύου,άλλα και ο συχνός έλεγχος των ζωτικών σημείων της μητέρας.

Προεκλαμψία στη λοχεία

Μετά τον τοκετό, η χορήγηση MgSO₄ συνεχίζεται για 24 ώρες ή για 3 – 4 ημέρες, αν η ασθενής είναι επιβαρημένη με εμφάνιση βαριάς προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης, εκλαμψίας ή συνδρόμου HELLP. Είναι βασική η προσαρμογή της δόσης του Mg βάσει της νεφρικής λειτουργίας, γιατί υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας σε δόσεις υψηλότερες των 5mg/dl. Πιο συγκεκριμένα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα αντίστοιχα επίπεδα παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Τιμή Mg (mg/dl)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
5 – 10	ΗΚΓ μεταβολές
8 – 12	απώλεια του αντανακλαστικού της επιγوناτίδας διπλωπία
9 – 12	«εξάψεις»
10 – 12	παραλήρημα, υπνηλία
15 – 17	μυϊκή παράλυση, αναπνευστική ανεπάρκεια
30 – 35	καρδιακή παύση

(Πιν. 1)

Εξίσου σημαντική είναι η συνέχιση της αντιϋπερτασικής αγωγής. Η νιφεδιπίνη σε δόση 10mg p.o. ανά 6 ώρες και μέγιστη ημερήσια δόση 120mg προτιμάται έναντι άλλων αντιϋπερτασικών, διότι βελτιώνει τη διούρηση.

Έχουν, ωστόσο, αναφερθεί δυο περιπτώσεις συσχέτισης του συνδυασμού MgSO₄ και νιφεδιπίνης με έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας και μυϊκή αδυναμία. Κάτι τέτοιο, όμως, δεν έχει επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες έρευνες. Η λαβεταλόλη, εξάλλου, χορηγείται σε δόση 200mg p.o. ανά 8 ώρες και μέγιστη ημερήσια δόση 2400mg.

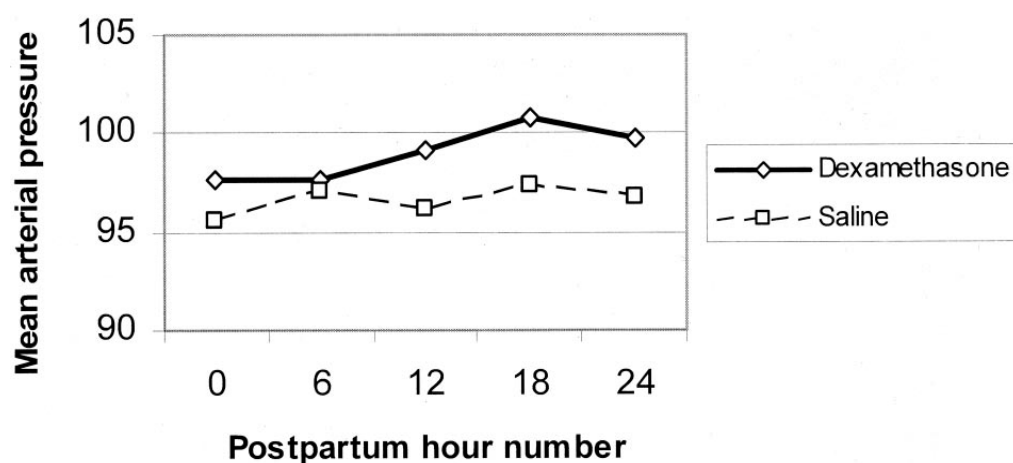
Η χορήγηση φουροσεμίδης, μετά τη διακοπή του Mg και την αποκατάσταση της διούρησης, πιθανολογείται ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας 264 ατόμων, η σύντομη (επί 5 ημέρες) χορήγηση φουροσεμίδης 20mg ημερησίως, από τη 2^η ημέρα λοχείας, με συμπληρωματική λήψη K⁺, μείωσε την ανάγκη για αντιϋπερτασική θεραπεία κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και έδειξε ταχεία και σημαντική πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας. Ωστόσο, δεν επηρέασε ούτε τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ούτε τη συχνότητα εμφάνισης απώτερων επιπλοκών. Σε ασθενείς με ήπια προεκλαμψία ή προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης η συγκεκριμένη θεραπεία επίσης δεν έδειξε κάποιο όφελος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

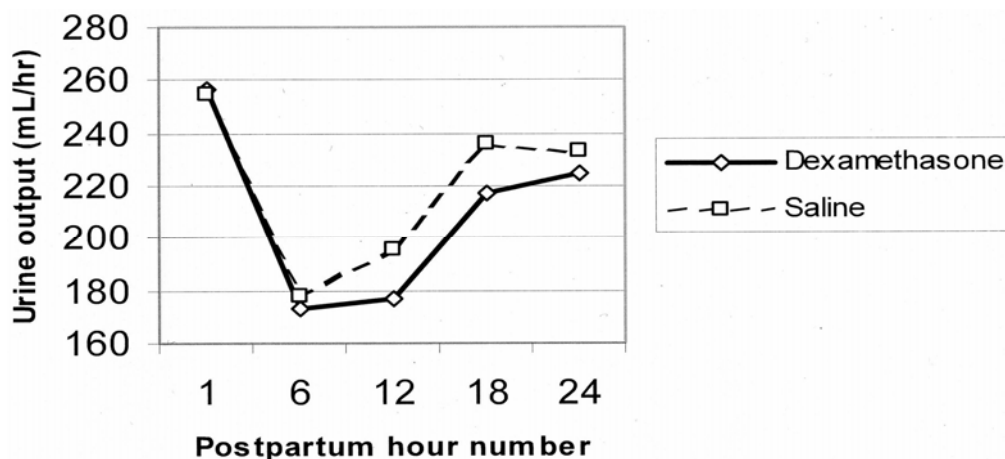
Postpartum Antihypertensive Medication Usage for the 3 Patient Groups is Shown Both During Hospitalization and at the Time of Hospital Discharge			
Furosemide			
	Yes	No	P
During hospitalization			
MPRE	5 (4)	6 (5)	1.000
SPRE	14 (5)	26 (9)	.371
CPRE	27 (4)	30 (3)	1.000
At hospital discharge			
MPRE	5 (4)	3 (3)	.642
SPRE	6 (2)	26 (9)	.045
CPRE	27 (4)	20 (2)	1.000
MPRE, mild preeclampsia; SPRE, severe preeclampsia (includes three patients with HELLP syndrome); CPRE, chronic hypertension with superimposed preeclampsia. Data are shown as % (n).			

Πιν.2)

Δεδομένων των ιδιαιτεροτήτων της νόσου, λόγω κυκλοφορικής και νεφρικής επιβάρυνσης, αλλά και της θεραπείας, επιβάλλεται η αυστηρή ρύθμιση της πρόσληψης και αποβολής υγρών και ηλεκτρολυτών.

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία χωρίς HELLP, αντίθετα με ασθενείς που εμφάνισαν HELLP, δε φαίνεται να έχει να προσφέρει στη μείωση της βαρύτητας ή της διάρκειας της νόσου. Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη έρευνα 157 ατόμων χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη σε δόσεις 10mg – 10mg – 5mg – 5mg IV ανά 12ωρο στις 4 πρώτες ημέρες της λοχείας. Αν και οι ασθενείς που έλαβαν το σχήμα αυτό προσήλθαν λιγότερες φορές για μη ρυθμιζόμενη υπέρταση σε σχέση με τους μάρτυρες, που έλαβαν θεραπεία placebo, δε φάνηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, στην ενδεικνυόμενη αντιυπερτασική θεραπεία, στα εργαστηριακά ευρήματα, στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή στη συχνότητα μείζονος μητρικής θνησιμότητας μεταξύ των δυο ομάδων. Ενδεικτικά, η σύγκριση των δυο παραπάνω ομάδων ως προς τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και της διούρησης παρουσιάζονται στις παρακάτω εικόνες.





Για την παρακολούθηση και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ασθενών με προεκλαμψία στις ημέρες που ακολουθούν τον τοκετό, απαιτείται συχνή κλινική εξέταση με ακρόαση των πνευμόνων, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονικού οιδήματος, καθώς και πλήρης εργαστηριακός έλεγχος ανά 3 ημέρες. Αυτός περιλαμβάνει, όπως και στη βαριά προεκλαμψία, εκτίμηση του αιματοκρίτη, των ηλεκτρολυτών, της ηπατικής βιοχημείας, των επιπέδων ουρικού οξέος, αλλά και έλεγχο της πήξης του αίματος (παράγοντες πήξης, PT, aPTT, αντιθρομβίνη III, αιμοπετάλια), καθώς και συλλογή ούρων 24ώρου.

Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι γυναίκες που συνεχίζουν να λαμβάνουν αντιϋπερτασική αγωγή πρέπει να υποβάλλονται σε εβδομαδιαίο έλεγχο της αρτηριακής τους πίεσης και της νεφρικής τους λειτουργίας. Εάν η πρωτεϊνουρία ή η υπέρταση παρατείνονται πέραν των 90 ημερών, επιβάλλεται πλήρης διερεύνηση των αιτιών τους, με στόχο την ανακάλυψη τυχούσας υποκείμενης παθολογίας.

Ακολουθεί η αναφορά στους χειρισμούς που πρέπει να ακολουθήσει κανείς άμεσα προκειμένου να αντιμετωπιστούν καταστάσεις που υποδηλώνουν κίνδυνο για την ζωή τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου όπως οι εκλαμπτικοί σπασμοί ,η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα.

ΕΚΛΑΜΠΤΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ

Η εφαρμογή ειδικού γλωσσοπιέστρου προφυλάσσει τη μητέρα από το δάγκωμα της γλώσσας κατά τη διάρκεια των σπασμών.

Με την εφαρμογή της φλεβικής γραμμής παρέχονται τα αναγκαία υγρά και φάρμακα.

Ο κίνδυνος προλαμβάνεται με την χορήγηση οξυγόνου.

Το θεικο μαγνήσιο θα πρέπει να δίνεται σε θεραπευτικά επίπεδα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η άμεση καισαρική τομή κρίνεται αναγκαία και γίνεται κατόπιν διασωλήνωσης υπό γενική αναισθησία.

ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ

Η προεκλαμψία ,όπως προαναφέρθηκε ,ενδέχεται να αποτελέσει αίτιο εκήλωσης διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.

Επι υποψίας ,θα πρέπει να γίνει προσδιορισμός αιμοπεταλίων ,ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) ,χρόνου προθρομβίνης,χρόνου θρομβίνης και ινωδογόνου.

Η θεραπεία είναι η άμεση αποπεράτωση του τοκετού.

Σε περίπτωση μεγάλης αιμορραγίας πρέπει να χορηγείται κρυοκαθίζημα ή πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα.Αν τα αιμοπετάλια είναι λιγότερα από

$20000/\text{mm}^3$,χορηγούνται επιπλέον, εως ότου η τιμή τους φτάσει τα $50000/\text{mm}^3$.

.Δίνεται επίσης ινωδογόνο μέχρι να επιτύχουμε την τιμή άνω των 100mg/dl .

Τέλος, αν η κατάσταση παραμείνει κρίσιμη μετά την πάροδο 4 ωρών επιχειρείται αντιπηκτική αγωγή ,με ηπαρινή υποδορίως σε δόση $5000\text{U}/8-12\text{ώρες}$.

ΠΡΟΩΡΗ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της υπερτασικής νόσου κύησης και εκδηλώνεται με έντονη αιμορραγία.

Η αντιμετώπιση της περιλαμβάνει κατ'αρχήν την πραγματοποίηση καισαρικής τομής. Ωστόσο, εάν η διαστολή του τραχήλου είναι μεγάλη ή όταν το έμβρυο είναι νεκρό, ο τοκετός γίνεται και φυσιολογικά.

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να ακολουθεί μετάγγιση αίματος ώστε ο αιματοκρίτης να υπερβεί το 30%.

Επίσης, απαραίτητη κρίνεται η χορήγηση ορού γλυκόζης ή διαλύματος Ringer's lactated. Με αυτό τον τρόπο η μητέρα προφυλάσσεται από την ενδεχόμενη παρουσία καταπληξίας, περιφερικής κυκλοφορικής ανεπάρκειας και νεφρικής βλάβης. Στόχος η διατήρηση της διούρησης στα 30ml/ώρα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

Το Σύνδρομο Hellp εμφανίζεται με συχνότητα 4% έως 12% σε ασθενείς με προεκλαμψία και χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.

Αντιμετωπίζεται με άμεση αποπεράτωση του τοκετού και μετάγγιση φρέσκου αίματος και αιμοπεταλίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Γεωργίου Κ. Κρεατσά, Σύγχρονη Γυναικολογία & Μαιευτική, Π.Χ. Πασχαλίδης, 1998
- William's Textbook of Obstetrics, 2005
- High Risk Pregnancy, Knowles et al.,
- {Red-Horse K *et al.* (2004) Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal–fetal interface. J Clin Invest 114: 744–754
- Lyall F (2005) Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy—a review. Placenta 26 (Suppl A): S31–S36
- Zhou Y *et al.* (1997) Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest 99: 2152–2164
- Pijnenborg R *et al.* (1991) Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 98: 648–655
- Kadyrov M *et al.* (2003) Preeclampsia and maternal anemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast. Placenta 24: 540–548
- Moldenhauer JS *et al.* (2003) The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. Am J Obstet Gynecol 189: 1173–1177
- Teasdale F (1985) Histomorphometry of the human placenta in maternal preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 152: 25–31
- Moffett-King A (2002) Natural killer cells and pregnancy. Nat Rev Immunol 2: 656–663
- Parham P (2004) NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. J Exp Med 200: 951–955

- Hiby SE *et al.* (2004) Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 200: 957–965
- Zhou Y *et al.* (1997) Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 99: 2139–2151
- Davison JM *et al.* (2004) New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 15: 2440–2448
- Radi R *et al.* (1991) Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 288: 481–487
- Dechend R *et al.* (2000) AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation* 101: 2382–2387
- Bobst SM *et al.* (2005) Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion. *Am J Hypertens* 18: 330–336
- Xia Y *et al.* (2003) Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig* 10: 82–93
- Hubel C *et al.* (1989) Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1025–1034
- Cosentino F *et al.* (2003) High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and all prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 107: 1017–1023
- Shatkey et al (1993) Expression of vascular endothelial growth factor in human placenta. *J Reprod Fertil* 99: 609–615
- Zhou et al. (2002) Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 160: 1405–1423

- Cooper et al(1996) VEGF mRNA levels placenta from pregnancies complicated by preeclampsia.Br J Obstet Gynaecol 103:1191-1196
- Levine et al(2004)Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia.N Engl J Med 350:672-683
- Maynard S et al(2003).Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 may contribute to endothelial dysfunction,hypertension and proteinuria in preeclampsia.J Clin Invest 111:649-658
- Papapetropoulos et al(1997)Nitric Oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells.J Clin Invest100:3131-3139
- Moncada et al(1993)The L-arginine nitric oxide pathway.N Engl J Med329:2002-2012
- Baylis C et al(1998)Recent insights into the roles of nitric-oxide and renin angiotensin in the pathophysiology of the preeclamptic pregnancy.Semin Nephrol 18:208-230
- Lyall et al(1999)Human trophoblast invasion and spiral artery transformation.The role of nitric oxide.Am J Pathol 154:1105-1114
- Novaro et al.(2001)Regulation of metalloproteinases by nitric oxide in human trophoblast cells in culture.Reprod Fertil Dev 13:411-420
- Noris et al (1996)The role of the vasoactive molecules of endothelial origin in the pathophysiology of normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension.Curr Opin Nephrol Hypertens 5:347-352
- Radi et al(1991)Peroxynitrite induced membrane lipid peroxidation:the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide.Arch Biochem Biophys 288:481-487
- Many et al(2000)Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia.Am J Pathol 156:321-331
- Wang et al(2000)Superoxide production and reactive oxygen species signaling by endothelial nitric- oxide synthase.J Biol Chem 275:16899-16903
- Xia Y et al.(1996)Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in the arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury.Proc Natl Acad Sci USA 93:6770-6774

- Vasquez-Vivar et al.(1998) Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase:the influence of cofactors.Proc Natl Acad Sci USA 95:9220-9225
- Noris et al(2004)L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species.Hypertension 43:614-622
- Germain et al(2004):Evidence supporting a beneficial role for the long-term L-arginine supplementation in high risk pregnancies.Hypertension 44:e1
- Caniggia et al(2002)Hypoxia inducible factor-1:oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies-A review.Placenta 23(Suppl A):S47-S57
- Rajakumar et al:(2004)Evidence of the functional activity of the hypoxia inducible factors overexpressed in preeclamptic placentae.Placent 25:763-769
- Hung T-H et al.(2002)Hypoxia-reoxygenation.Circ Res 90:1274-1281
- Chen G., R. Wilson, P. Boyd *et al.*, Normal superoxide dismutase (SOD) gene in pregnancy-induced hypertension: is the decreased SOD activity a secondary phenomenon?. *Free Radic. Res.* **21** (1994), pp. 59–66.
- Esplin M.S., M.B. Fauser, A. Fraser *et al.*, Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **344** (2001), pp. 867–872.
- Kupferminc M.J., A. Eldor, N. Steinman *et al.*, Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* **340** (1999), pp. 9–13.
- Lachmeijer A.M., G.A. Dekker, G. Pals, J.G. Aarnoudse, L.P. Ten Kate and R. Arngimsson, Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **105** (2002), pp. 94–113.
- Livingston J.C., J.R. Barton, V. Park, B. Haddad, O. Phillips and B.M. Sibai, Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **185** (2001), pp. 153–157.
- Liston W.A. and D.C. Kilpatrick, Is genetic susceptibility to pre-eclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in mother and fetus?. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **98** (1991), pp. 1079–1086.
- O'Shaughnessy K.M., B. Fu, F. Ferraro, I. Lewis, S. Downing and N.H. Morris, Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase

gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* **33** (1999), pp. 1338–1341.

- Pipkin F.B., Risk factors for preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **344** (2001), pp. 925–926.
- Redman C.W.G., G.P. Sacks and I.L. Sargent, Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **180** (1999), pp. 499–506.
- Rigo J., B. Nagy, L. Fintor, J. Tanyi, A. Beke and I. Karadi, Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy* **19** (2000), pp. 163–172.
- Roberts J.M. and D.W. Cooper, Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* **357** (2001), pp. 53–56.
- Thornton J.G. and J.L. Onwude, Pre-eclampsia: discordance among identical twins. *Br. Med. J.* **303** (1991), pp. 1241–1242.
- Wegman T.G., Foetal protection against abortion: is it immunosuppression or immunostimulation?. *Am. Immunol. Inst. Pasteur* **135** (1984), pp. 309–311.
- Sahin Guler H. et al. Nagoya Medical Journal 44:145(2000)
- Martin JN et al. South Med J. 2000 Jul;93(7):686-91