

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΤΕΣΤ ΠΟΥ ΔΙΕΝΕΡΓΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΕΠΙΤΟΚΕΣ ΜΕ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ Ή ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ
ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΣΤΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ
ΑΝΑΦΟΡΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΣΗΜΑΣΙΑ

ΓΕΡΑΚΙΝΗ ΜΑΡΙΑ

ΜΑΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2020

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: "

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής Ονοματεπώνυμο

(Επιβλέπων) Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής Ονοματεπώνυμο

(Σύμβουλος) Σωτήριος Σωτηρίου, Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής Ονοματεπώνυμο

(Μέλος) Αντώνιος Γκαράς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία έγινε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών <<ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ-ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ-ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ>>.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας μου Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Κο Αλέξανδρο Ι.Δαπόντε για την ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το μεταπτυχιακό πρόγραμμα καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση της συγκεκριμένης εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Εμβρυολογίας κ.Σωτήριο Σωτηρίου. Ιδιαίτερως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ.Αντώνιο Γκαρά για την ευκαιρία που μου έδωσε να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου με επιστημονικά δεδομένα ,που βασίζονται σε όλες τις τελευταίες εξελίξεις στο τομέα της Μαιευτικής . Τον ευχαριστώ θερμά για τις πολύτιμες συμβουλές του ,την καθοδήγηση, την υπομονή και για τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε. Υπήρξε πραγματικός Δάσκαλος

Ευχαριστώ πάρα πολύ την Προϊσταμένη Μαία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κ.Αναστασία Πουρνάρα για την ενθάρρυνση και την συμπαράσταση κατά την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στη Προϊσταμένη Μαία του Μαιευτηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας Κα Χρύσα Κρατσαγκώνη για την συμπαράσταση και την έμπρακτη βοήθειά της σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ευχαριστώ πολύ όλες τις συναδέλφους μου για την κατανόηση κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ευχαριστώ τις κυρίες τις Γραμματείας της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής ΠΓΝΛ Κα Σοφία Καρυώτου και Κα Γεωργία Κόκκα για την πολύτιμη συνεχή βοήθεια τους.

Κλείνοντας, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κόρη μου Κέλλυ Πούλιου και στην ανιψιά μου Πόπη Πούλιου, γιατί χωρίς την βοήθεια τους σε τεχνικά θέματα δεν θα μπορούσα να φέρω εις πέρας της μεταπτυχιακής μου σπουδής.

ΜΑΓΙΑ ΓΕΡΑΚΙΝΗ

**«ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΤΕΣΤ ΠΟΥ ΔΙΕΝΕΡΓΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΕΠΙΤΟΚΕΣ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ Ή ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΣΤΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ»**

ΓΕΡΑΚΙΝΗ ΜΑΡΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων:

Όνοματεπώνυμο

Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σύμβουλος :

Όνοματεπώνυμο

Σωτήριος Σωτηρίου, Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλος :

Όνοματεπώνυμο

Αντώνιος Γκαράς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και

Γυναικολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	10
Abstract	11
Εισαγωγή.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1
Ταξινόμηση προεκλαμψίας	14
1.1 Χρόνια Υπέρταση.....	14
1.2. Υπέρταση της κύησης (gestational hypertension).....	16
1.3. Προεκλαμψία	17
1.4 Προεκλαμψία σε χρόνια υπέρταση(superimposed preeclampsia).....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2
Επιπλοκές απο τη μητέρα –επιπλοκές απο το έμβρυο	21
2.1. Εκλαμψία.....	22
2.2 Σύνδρομο HELLP	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3
.Παθογένεση της προεκλαμψίας.....	24
3.1 Ο πλακούντας.....	24
3.1.1. Ο πλακούντας στην φυσιολογική κύηση.....	24
3.1.2. Ο πλακούντας στην προεκλαμψία.....	25
3.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	29
3.3 Άλλοι παράγοντες	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4
Αγγειογενετικοί παράγοντες	33
4.1 Αγγειογενετικοί παράγοντες στην κύηση.....	33
4.2. Αντί - αγγειογενετικοί παράγοντες.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5
Παρακολούθηση επιτόκου με διάγνωση υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία σε μαιευτικά εξωτερικά ιατρεία.....	36
5.1 Μέτρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης.....	37
5.2 Βιοχημικοί δείκτες.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6
Παρακολούθηση του εμβρύου (fetal well being).....	44
6.1 Δείκτης παλμικότητας	44

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	
Πρόβλεψη προεκλαμψίας.....	45
7.1 Πρόβλεψη προεκλαμψίας πρώτου τριμήνου.....	45
7.2 Πρόβλεψη προεκλαμψίας στο δευτερο και τρίτο τρίμηνο	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	
Έγκαιρη διάγνωση και προληπτική θεραπεία	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9	
Προοπτικές-Συμπεράσματα	49
Συμπεράσματα	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	51

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι (αντι) αγγειογενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την προεκλαμψία, sFlt-1(διαλυτή fms-όπως η τυροσίνη κινάση 1) και PlGF (παράγοντας ανάπτυξης πλακούντα), παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανώμαλη πλακουντοποίηση. Οι διαγνωστικές εξετάσεις για αυτούς τους βιοδείκτες μπορούν να βελτιώσουν την έγκαιρη διάγνωση και να διευκολύνουν την πρόβλεψη για την υπέρταση της κύησης και της προεκλαμψίας. Τα δεδομένα για την αιμάτωση του πλακούντα (υπερηχογραφία, μέση αρτηριακή πίεση), τα κλινικά χαρακτηριστικά, και τα επίπεδα PlGF, μπορούν να βελτιώσουν την πρόβλεψη του πρώτου τριμήνου και τη διάγνωση της προεκλαμψίας. (αντί) Αγγειογενετικοί παράγοντες (λόγος sFlt-1/PlGF ή PlGF) με ή χωρίς κλινικούς δείκτες, μπορούν να διευκολύνουν την πρόβλεψη δευτέρου / τρίτου τριμήνου, για την προεκλαμψία πρώιμης και όψιμης έναρξης. Η αναλογία sFlt-1/PlGF είναι επίσης ένας αξιόπιστος βιοδείκτης για την διάκριση μεταξύ των διαταραχών της κύησης, όπως η προεκλαμψία σε χρόνια υπέρταση και η υπέρταση της κύησης. Συνοπτικά, οι αγγειογενετικοί βιοδείκτες υποδηλώνουν παθολογική πλακουντοποίηση και η εφαρμογή τους στην κλινική πρακτική θα συμβάλει στη διάγνωση και πρόβλεψη της υπέρτασης της κύησης και της προεκλαμψίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ Κύηση-Μέση Αρτηριακή Πίεση –Υπέρταση Κύησης –Προεκλαμψία - Βιοδείκτες

Abstract

The anti angiogenetics related factors, sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) and PlGF (placental growth factor), play an important role in abnormal placentation. Diagnostic tests for these biomarkers can improve early diagnosis and facilitate prediction for gestational hypertension and for preeclampsia. Documents on placental perfusion (ultrasonography, mean arterial pressure), clinical characteristics, and PlGF levels can improve first-trimester prediction and preeclampsia diagnosis. Angiogenic factors (sFlt-1/PlGF ratio; or PlGF) with or without clinical characteristics can facilitate second-/third-trimester prediction of early-onset and late-onset preeclampsia. The sFlt-1/PlGF ratio is also a reliable biomarker for discriminating between pregnancy-related hypertensive disorders, such as superimposed preeclampsia and gestational hypertension.. In summary, angiogenic biomarkers indicate placental dysfunction, and their implementation into clinical practice will help diagnosis and prediction of gestational hypertension and preeclampsia.

Key words: Pregnancy-Mean Artirial Blood Presure -Gestational Hypertension-Preeclampsia-Biomarkers

Εισαγωγή

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (χρόνια υπέρταση- υπέρταση της κύησης- προεκλαμψία – εκλαμψία- σύνδρομο HELLP) αποτελούν συχνές και σοβαρές επιπλοκές της κύησης. Η συχνότητα της υπέρτασης στην κύηση υπολογίζεται στο 12% -22% [4] του συνόλου των κυήσεων παγκοσμίως και θεωρείται από τις κυριότερες αιτίες μητρικού και νεογνικού θανάτου. Η υπερτασική νόσος της κύησης είναι γνωστή από τον 18^ο αιώνα και μέχρι και σήμερα αποτελεί αντικείμενο ιατρικής μελέτης αφού θεωρείται κύηση υψηλού κινδύνου, με πολλές σοβαρές επιπλοκές τόσο από τη μητέρα όσο και από το έμβρυο.

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης ορίζονται από την International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) ως: νέα υπέρταση (new onset hypertension) ($>140\text{mmHg}$ συστολική πίεση και διαστολική πίεση $>90\text{mmHg}$) μετά από τις 20εβδ. της κύησης [1].

Η υπερτασική νόσος είναι άμεσα υπεύθυνη περίπου για το 20% των μητρικών θανάτων στις ΗΠΑ. Στη Λατινική Αμερική και Καραϊβική είναι άμεσα υπεύθυνη για περίπου 26% των μητρικών θανάτων, ενώ στην Αφρική και στην Ασία για το 6% των θανάτων.

Για τις υπερτασικές διαταραχές της κύησης έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις.

Η χρόνια υπέρταση είναι εκείνη όπου η αρτηριακή πίεση ήταν $>140/90\text{mmHg}$ πριν από την εγκυμοσύνη ή που βρέθηκε πριν την 20η εβδομάδα της κύησης. Οι τιμές παραμένουν υψηλές και αφού περάσουν αρκετές εβδομάδες από τον τοκετό. Μπορεί να πρόκειται είτε για ιδιοπαθή είτε για δευτεροπαθή υπέρταση.

Η υπέρταση της κύησης εμφανίζεται μετά την 20η εβδομάδα. Με απουσία πρωτεϊνουρίας υποχωρεί μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό. Συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης σε μεγαλύτερη ηλικία.

Η προεκλαμψία επί εδάφους χρόνιας υπέρτασης όπου εμφανίζονται συμπτώματα προεκλαμψίας σε ήδη προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση.

Και τέλος η προεκλαμψία που χαρακτηρίζεται από υπέρταση και λευκωματουρία ($>300\text{mg}/24\text{ωρο}$) και παρουσιάζεται μετά τις 20 εβδομάδες και χαρακτηρίζεται από παθολογική πλακουντοποίηση η οποία έχει ως αποτέλεσμα την

αυξημένη αντίσταση των μητριάων αρτηριών, δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης.

Η εκλαμψία είναι σοβαρή επιπλοκή της προεκλαμψίας και συνοδεύεται από σπασμούς.

Η ανώμαλη πλακουντοποίηση ευθύνεται για την εκδήλωση της προεκλαμψία στις πρωτοτόκες γυναίκες, συνήθως πριν την 34η εβδομάδα της κύησης και αρχίζει να υποχωρεί αμέσως μετά τον τοκετό. Αντίθετα, η προεκλαμψία που εμφανίζεται στις τελευταίες εβδομάδες της κύησης ή στον τοκετό, οφείλεται κατά κύριο λόγο σε ανικανότητα του οργανισμού της μητέρας να ανταπεξέλθει στις αυξημένες απαιτήσεις της αναπτυσσόμενης εμβρυοπλακουντιακής μονάδας, λόγω προϋπάρχουσας αγγειακής νόσου της μητέρας (στα πλαίσια χρόνιας υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, παχυσαρκίας) ή πολύδυμης κύησης).

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές έρευνες με σκοπό να προσδιοριστούν ειδικοί διαγνωστικοί δείκτες που να επιτρέπουν τον εντοπισμό των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, πριν εκδηλώσουν το κλινικό σύνδρομο της νόσου, καθώς και το διαχωρισμό της προεκλαμψίας από τις άλλες υπερτασικές καταστάσεις της κύησης.

Ο εντοπισμός των γυναικών αυτών έχει μεγάλη σημασία, καθώς θα επιτρέψει την τροποποίηση της προγεννητικής φροντίδας σε αυτή την ομάδα κυήσεων και πιθανόν τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπευτικής αγωγής.

Προκειμένου να επιτευχθεί η πρόωμη διάγνωση των κυήσεων υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία, έχουν προταθεί διάφοροι κλινικοί και βιοχημικοί δείκτες, οι οποίοι είναι κατά κύριο λόγο σχετικοί με τις ειδικές παθοφυσιολογικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στην προεκλαμψία, όπως η ανώμαλη πλακουντοποίηση, η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και του μηχανισμού πήξης και η συστηματική φλεγμονή [2].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.Ταξινόμηση υπερτασικών διαταραχών της κύησης

Για την ταξινόμηση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι. Μία προτεινόμενη ταξινόμηση είναι αυτή που δημιουργήθηκε από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) και περιλαμβάνει τα ακόλουθα.

1. ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ:(CHRONIC HYPERTENSION)
2. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ:(GESTATIONAL HYPERTENSION)
3. ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ:(PREECLAMPSIA)
4. ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ:
(SUPERIMPOSED PREECLAMPSIA)

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης είναι ανάλογα με το χρόνο της εκδήλωσης. Η προεκλαμψία , όταν εμφανίζεται πριν τις 34 εβδομάδες της κύησης χαρακτηρίζεται ως πρώιμη ενώ όταν εμφανίζεται μετά τις 34 εβδομάδες της κύησης χαρακτηρίζεται ως όψιμη προεκλαμψία. Η πρώιμη προεκλαμψία σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με ανεπάρκεια του πλακούντα και με εμβρυϊκή καθυστέρηση της ανάπτυξης.. Αντίθετα, η όψιμη προεκλαμψία παρουσιάζει πιο ήπιες κλινικές βλάβες και στον πλακούντα και στο έμβρυο

Πίνακας 1. Ταξινόμηση Υπερτασικής Νοσου

Βαρύτητα Υπέρτασης	Συστολική Αρτηριακή Πίεση	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
Ήπια υπέρταση	140-150 mmHg	90-100 mmHg
Μέτρια υπέρταση	150-160 mmHg	100-110 mmHg
Σοβαρή υπέρταση	> 160 mmHg	> 110 mmHg

1.1 Χρόνια Υπέρταση

Τα τελευταία 3 χρόνια the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG),the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA) and the International Society for the study of Hypertension

in Pregnancy (ISSHP) έχουν εκδώσει νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της χρόνιας υπέρτασης κατά τη διάρκεια της κύησης και εκτός κύησης [3,4]. Ως χρόνια υπέρταση ορίζεται η υπέρταση που υπάρχει πριν από την κύηση ή πριν από την 20^η εβδομάδα της κύησης και παραμένει για 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό, δηλαδή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της λοχείας. Η χρόνια υπέρταση είναι μια από τις πιο κοινές ιατρικές διαταραχές που απαντάται στην γενική ιατρική επηρεάζοντας το 45,6% των ενηλίκων γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκ των οποίων, το 10% βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έως τώρα τα διαγνωστικά κριτήρια για την υπέρταση της κύησης ήταν ίδια με τα διαγνωστικά κριτήρια εκτός κύησης:

1) Ήπια : Συστολική πίεση (SBP) : > 140 mm Hg & Διαστολική πίεση (DBP) : > 90mm Hg

2) Σοβαρή: Συστολική > 160mm Hg (1) & Διαστολική > 110mm Hg

Το 2017 the American College of Cardiology(ACC) και the American Heart Association (AHA) έχουν αλλάξει τα διαγνωστικά κριτήρια για την χρόνια υπέρταση εκτός κύησης σε ενήλικους και προτείνουν 4 κατηγορίες χρόνιας υπέρτασης.

1. Φυσιολογική: Συστολική < 120 mm Hg

Διαστολική < 80 mm Hg

2. αυξανόμενη : Συστολική 120-129 mm Hg

Διαστολική < 80 mm Hg

3. (Σταδιο 1) Υπέρταση : Συστολική 130-139 mm Hg

Διαστολική 80-89 mm Hg

4. (Στάδιο 2) Υπέρταση : Συστολική >140 mm Hg

Διαστολική > 90 mm Hg

Επί του παρόντος οι ACOG and ISSHP θεωρούν ως χρόνια υπέρταση την άνοδο της ΑΠ > 140/90 mm Hg. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στο πρώτο στάδιο της (ήπιας) χρόνιας υπέρτασης και στην ανάπτυξη προεκλαμψίας. Έχει καταγραφεί μια σειρά αιτιών χρόνιας υπέρτασης όπως: οξεία και χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, οξεία και χρόνια πυελονεφρίτιδα, πολυκυστική νόσος των νεφρών, αγγειοπάθεια, νοσήματα του κολλαγόνου με νεφρική προσβολή, ερυθματώδης λύκος, οξώδης αρτηρίτιδα, σκληρόδερμα, ενδοκρινικά αίτια, σακχαρώδης διαβήτης με προσβολή των νεφρικών αγγείων, θυρεοτοξίκωση, στένωση της αορτής και φαιοχρωμοκύτωμα. Οι γυναίκες με χρόνια

υπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο για να αναπτύξουν προεκλαμψία και ΣΔ κύησης,Καισαρική τομή, αιμορραγία μετά τον τοκετό, πρόωρο τοκετό ,πρόωρο νεογνό με βάρος γέννησης <2.500 γρ. και αυξημένο κίνδυνο μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας . Σημαντική πτυχή της μαιευτικής φροντίδας είναι η εκπαίδευση της εγκύου για την αξία του προγεννητικού ελέγχου , η τακτική παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου, η λήψη φυλλικού οξέος, άσκηση, διατροφή (για φυσιολογικό BMI),μείωση της αρτηριακής πίεσης ,αποφυγή αλκοόλ [3,4].

1. 2. Υπέρταση της κύησης (gestational hypertension)

Ως υπέρταση της κύησης ορίζεται η υπέρταση που αναπτύσσεται για πρώτη φορά μετά από την 20^η εβδομάδα της κύησης, χωρίς την παρουσία πρωτεϊνουρίας. Κατά την υπέρταση της κύησης ανευρίσκεται αυξημένη αρτηριακή πίεση. Συστολική ίση ή μεγαλύτερη από 140 mm Hg και διαστολική ίση ή μεγαλύτερη από 90 mmHg.Μέχρι σήμερα ως υπέρταση της κύησης είχε οριστεί , όταν η συστολική πίεση αυξηθεί κατά 30 mm Hg και διαστολική κατά 15 mm Hg από την προηγούμενη φυσιολογική πίεση. Πλέον αυτές οι μετρήσεις δεν συνιστώνται, γιατί οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι σε αυτές τις κυήσεις δεν είναι πιθανό να έχουμε δυσμενή έκβαση της κύησης. Η υπέρταση της κύησης αναπτύσσεται στο 5%-10% των κυήσεων με συχνότητα 30% στις πολύδυμες κυήσεις ανεξάρτητα από τον τόκο της γυναίκας. Περίπου το 15% των γυναικών με υπέρταση της κύησης θα αναπτύξουν προεκλαμψία και περίπου το 10% θα αναπτύξει εκλαμψία πριν την εμφανή ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας. Η υπέρταση της κύησης ταξινομείται εκ νέου ως : παροδική υπέρταση, αν η αρτηριακή πίεση επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα πριν από τις 12 εβδομάδες της λοχείας και ως *χρόνια υπέρταση* αν επιμένει.

Η υπέρταση της κύησης και η προεκλαμψία εμφανίζουν περίπου την ίδια πρόγνωση, αν και πρόγνωση της υπέρτασης της κύησης είναι ελαφρώς καλύτερη από την πρόγνωση της προεκλαμψίας. Πριν από την παρουσία της πρωτεϊνουρίας μπορεί να εμφανιστούν στο 10% των κυήσεων οι εκλαμπτικοί σπασμοί Η παρουσία πρωτεϊνουρίας καταδεικνύει επιβαρυσμένη υπερτασική κατάσταση της κύησης με αυξημένο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο. Και στις φυσιολογικές κυήσεις εμφανίζεται το περιφερικό οίδημα ,το οποίο όμως σήμερα δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο[4,5,6].

1. 3. Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία είναι πολυπαραγοντική και πολυσυστηματική επιπλοκή της κύησης που εμφανίζεται μετά τις 20 εβδομάδες και χαρακτηρίζεται από παθολογική πλακουντοποίηση και ενεργοποίηση του αγγειακού ενδοθηλίου. Εμφανίζεται στο 3-8% των κυήσεων διεθνώς και ευθύνεται για το 18% των μητρικών θανάτων και για περίπου το 40% των νεογνικών θανάτων. Παγκοσμίως 76.000 γυναίκες και 500.000 νεογνά πεθαίνουν κάθε χρόνο από αυτή τη νόσο [7]. Στις αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό των κυήσεων με προεκλαμψία φτάνει το 17%. Αυτό οφείλεται στην ανεπαρκή προγεννητική φροντίδα και ανεπαρκή ενημέρωση των γυναικών για την υπέρταση στην κύηση.

Τα κλινικά συμπτώματα και ο εργαστηριακός έλεγχος καθορίζουν τη σοβαρότητα της προεκλαμψίας [8]. Η πρωτεϊνουρία για περισσότερο από 100 χρόνια ήταν απαραίτητη, για τη διάγνωση της προεκλαμψίας, όμως οι πρόσφατες οδηγίες προτείνουν ότι η πρωτεϊνουρία είναι επαρκής, αλλά όχι απαραίτητη προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της προεκλαμψίας. Η παρουσία πρωτεϊνουρίας ελέγχεται με εργαστηριακές εξετάσεις και με πρόσφατη γενική εξέταση ουρών καθώς και ούρα 24ωρου. Μέχρι πρότινος η μέτρηση των ουρών 24ωρου θεωρήθηκε το gold standard για την επιβεβαίωση της προεκλαμψίας αλλά παρουσιάζει συχνά διάφορα προβλήματα όπως το ότι είναι χρονοβόρα, απαιτείται ψύξη, τα δείγματα είναι συχνά ελλιπή [9]. Μετά από μια θετική δοκιμασία μέτρησης συνιστάται η χρήση αλβουμίνης σε κρεατινίνη (A:Cr) ή αναλογία πρωτεΐνης προς κρεατινίνη(P:Cr) για τον ποσοτικό προσδιορισμό της πρωτεϊνουρίας [10]. Και οι δυο δοκιμασίες P:Cr και A:Cr φαίνεται να συσχετίζονται σημαντικά με την πρωτεϊνουρία όπως ανιχνεύεται με ούρα 24ωρου. Οι διαγνωστικές τιμές των 30mg/mmol και 8mg/mmol παρέχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, αντίστοιχα. Οι περισσότερες γυναίκες με υπέρταση κύησης θα διαγνωστούν με προεκλαμψία με βάση την παρουσία πρωτεϊνουρίας. Ακόμη και σήμερα στην κλινική πρακτική η παρουσία πρωτεϊνουρίας μετράται με μια συλλογή ούρων 24ωρου [11].

Ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει τη μητέρα και το έμβρυο είναι η σοβαρότητα της αρτηριακής πίεσης και η παρουσία βλάβης στο τελικό όργανο παρά η παρουσία πρωτεϊνουρίας. Η μέτρηση ούρων για πρωτεϊνουρία δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες που αναπτύσσουν αρτηριακή πίεση προσφάτου ενάρξεως από τις 20 εβδ. κύησης. Παρακολουθώντας μόνο την πρωτεϊνουρία μπορεί να

οδηγηθούμε σε πρόωρο τοκετό με τις γνωστές επιπλοκές. Ο ορισμός της superimposed προεκλαμψίας, έχει ένα διαγνωστικό διλήμμα. Δεν είναι σαφές αν η αυξημένη πρωτεϊνουρία αντανακλά μια άλλη συστηματική νόσο όπως η προεκλαμψία ή αν οι ασθενείς που έχουν κάποια χρόνια νόσο (χρόνια υπέρταση ή διαβήτη) θα βιώσουν μια «φυσιολογική πρωτεϊνουρία κατά την κύηση. Ο τοκετός είναι η μόνη θεραπεία για την προεκλαμψία [7].

Μέχρι σήμερα η προεκλαμψία οριζόταν ως η υπέρταση με πρωτεϊνουρία μετά από τις 20 εβδομάδες κύησης. Προσφάτως ο ορισμός της προεκλαμψίας διευρύνθηκε ώστε να περιλαμβάνει υπέρταση σε συνδυασμό με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία και θρομβοπενία. Σήμερα ο παγκόσμιος ορισμός της προεκλαμψίας είναι αυτός που προτείνεται από την International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Σύμφωνα με την ISSHP, [13] η προεκλαμψία ορίζεται ως η παρουσία νέο-εμφανιζόμενης υπέρτασης με συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 140\text{mmHg}$ και η διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 90\text{mmHg}$, σε δυο τουλάχιστον μετρήσεις, με διαφορά τεσσάρων ωρών, σε γυναίκες με προηγούμενη φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Συνοδεύεται από ≥ 1 από τις εξής παραμέτρους στις 20εβδ. κύησης ή μετά από τις 20εβδ. :

- 1) Πρωτεϊνουρία (απέκκριση από 0.3g πρωτεΐνης και άνω στη συλλογή ούρων 24ώρου ή σε δύο δείγματα ούρων ή μέτρηση δύο ή περισσότερων σταυρών χρησιμοποιώντας ειδικές ταινίες.
- 2) Κλινικά συμπτώματα από άλλα όργανα της μητέρας :νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη 1,02m/dl)
- 3) αυξημένα ηπατικά ένζυμα (με ή χωρίς πόνο στο επιγαστριο)
- 4) Νευρολογικές διαταραχές(π. χ.εκλαμψία, τύφλωση, σοβαροί πονοκέφαλοι, επίπονα οπτικά scotomata)
- 5) Αιματολογικές επιπλοκές (θρομβοπενία-αριθμος αιμοπεταλίων<150.000/ μL ,διάχυτη ενδαγγειακη πήξη, αιμόλυση.
- 6) μητροπλακουντιακή ανεπαρκεια

Η προεκλαμψια (PE) μπορεί να υποδιαιρεθεί σε:

1. Early-onset PE (πρώιμης έναρξης (ο τοκετός στις <34+0 εβδ. κύησης)¹
2. Preterm PE (ο τοκετός στις <37+0 εβδ. κύησης)
3. Late-onset PE (όψιμη) (ο τοκετός στις $\geq 34+0$ εβδ. κύησης)
4. Term PE (χρόνος τοκετού στις $\geq 37+0$ εβδ. κύησης)

Η πρώιμη προεκλαμψία σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με ανεπάρκεια του πλακούντα και με εμβρυϊκή καθυστέρηση της αύξησης. Αντίθετα, η όψιμη προεκλαμψία παρουσιάζει πιο ήπιες κλινικές βλάβες και στον πλακούντα και στο έμβρυο. Τέλος, από αρκετούς μελετητές έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ώστε η προεκλαμψία να ταξινομηθεί με βασικό κριτήριο την βαρύτητα της νόσου. Έτσι προκύπτει πως η προεκλαμψία λαμβάνει τρεις μορφές ανάλογα με την βαρύτητα της:

α) Η ήπια μορφή της περιλαμβάνει την αρτηριακή πίεση σε επίπεδα 140/90 mmHg και λευκωματουρία πάνω από 300 mg/L. Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται αργά και στην ήπια μορφή της συνήθως, επικαλύπτονται από εμφάνιση επιγαστρικού άλγους, ναυτίας, έμετο, οίδημα προσώπου, κεφαλαλγία και οπτικές διαταραχές.

β) Η μέτρια μορφή της είναι όταν η αρτηριακή πίεση είναι σε επίπεδα 150/100 mmHg. **γ)** Στη σοβαρή μορφή της προεκλαμψίας η αρτηριακή πίεση είναι σε επίπεδα 160/110 mmHg (η ασθενής είναι κλινήρης) Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο στη σοβαρή μορφή της προεκλαμψίας περιλαμβάνεται η πρωτεϊνουρία(>5g σε συλλογή ούρων 24ώρου ή >3 σταυροί σε τυχαία δείγματα ούρων) η θρομβοπενία, η ολιγουρία και η αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας. Η ακριβής αιτία της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της κύησης παραμένει άγνωστη. Η σύνθετη προσέγγιση της με το ιατρικό ιστορικό, τους υπερήχους και τους ερευνητικούς βιοδείκτες από το πρώτο τρίμηνο της κύησης αλλά και αργότερα μας βοηθούν να αρχίζουμε να κατανοούμε την παθογένεια της προεκλαμψίας [7].

1.4 Προεκλαμψία σε χρόνια υπέρταση(superimposed preeclampsia)

Στην περίπτωση της προεκλαμψίας που εκδηλώθηκε σε προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση, παρατηρείται η εμφάνιση των συμπτωμάτων προεκλαμψίας σε προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση. Παρουσιάζεται αιφνίδια επιδείνωση της υπέρτασης, με αύξηση για την συστολική >30 mmHg και την διαστολική >15 mmHg σε γυναίκες

¹ Μπορεί να θεωρηθεί και ως ενδιάμεση, όταν η έναρξη της τοποθετείται μεταξύ των 34 και των 37 εβδομάδων

με χρόνια υπέρταση πριν από την κύηση. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης συνήθως συνοδεύεται με εμφάνιση λευκωματουρίας και στις βαρύτερες μορφές με παρουσία θρομβοπενίας ($<100.000/\text{mm}^3$) ή προ υπάρχουσα υψηλών επιπέδων των ηπατικών ενζύμων. Όταν η προεκλαμψία επιπλακεί με χρόνια υπέρταση, τότε οι τιμές αρτηριακής πίεσης παρουσιάζονται αυξημένες με προοδευτική αύξηση και του ουρικού οξέος και ταυτόχρονες διαταραχές του συστήματος πηκτικότητας, εκτός και αν διακοπεί η κύηση με τοκετό [14].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Επιπλοκές απο τη μητέρα –επιπλοκές απο το έμβρυο

Οι Μαιευτήρες που παρακολουθούν γυναίκες με προεκλαμψία αντιμετωπίζουν το δίλημα ανάμεσα στην ανάγκη του εμβρύου για ωρίμανση των πνευμόνων ενδομητρίως και στους γνωστούς κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο με τη συνέχιση της κύησης. Οι γυναίκες με υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία μπορεί να αντιμετωπίσουν διάφορες επιπλοκές όπως πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, εκλαμψία, σύνδρομο HELLP, πρόωρο τοκετό, με υψηλά ποσοστά βρεφικής θνησιμότητας. Η πιο κοινή αιτία θανατου στις γυναίκες με προεκλαμψία είναι η εγκεφαλική αιμορραγία. Άλλες σοβαρές επιπλοκές περιλαμβάνουν οξύ πνευμονικό οίδημα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Το προσδόκιμο όριο ζωής των γυναικών που ανέπτυξαν προεκλαμψία μειώνεται κατά μέσο όρο κατά 10 χρόνια [7].

Οι γυναίκες με προεκλαμψία μπορεί να αντιμετωπίσουν περαιτέρω προβλήματα στη ζωή τους καθώς η νόσος σχετίζεται με κίνδυνο θανάτου απο μετέπειτα καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική δυσλειτουργία, μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη. *Οι γυναίκες με εκλαμψία έχουν τον ίδιο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων στην μετέπειτα ζωή, με αυτές τις γυναίκες που έχουν άγνωστο μαιευτικό ιστορικό.* Πολλοί χαρακτηρίζουν την κύηση ως ένα «τεστ άγχους» [15], βασιζόμενοι στην παρατήρηση ότι οι έγκυες που δεν εμφάνισαν ποτέ προεκλαμψία έχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων από τον γενικό πληθυσμό. *Γι' αυτό ενώ η προεκλαμψία ίσως να μην προκαλεί άμεσα καρδιαγγειακές παθήσεις στην μετέπειτα ζωή η ίδια η κύηση λειτουργεί ως πρόκληση για να αποκαλυφθούν υποκείμενες καρδιαγγειακές παθήσεις και αθηροσκλήρωση.* Η προεκλαμψία και οι καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. *Οι γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία έχουν αυξημένο κίνδυνο, έως και 80 φορές, για πρόωρο τοκετό, <33εβδ. και 40 φορές αύξηση του κινδύνου, μεταξύ 3εβδ. και 36εβδ.*

Η νεογνική θνησιμότητα είναι δύο φορές υψηλότερη από μητέρες με προεκλαμψία, και αυτή η αύξηση παραμένει σταθερή την τελευταία δεκαετία. Παραμένει πολύπλοκη η σχέση μεταξύ μητέρας με προεκλαμψία και ανάπτυξης του εμβρύου. Τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με προεκλαμψία έχουν έως και τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο για υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR), σε σύγκριση με τα νεογνά που γεννιούνται από φυσιολογική κύηση. Κατά τον τοκετό

έχουν αυξημένο κίνδυνο για χαμηλή βαθμολογία Apgar και εισαγωγή σε MENN, καθώς και χαμηλό βάρος γέννησης. Οι απόγονοι γυναικών που εμφάνισαν προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της κύησης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υψηλή αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, από τους συνομηλίκους τους που οι μητρες τους εμφάνισαν άλλη επιπλοκή στην κύηση. Έχουν αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών, εγκεφαλικού επεισοδίου και αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε ηλικία 60-70 ετών και παχυσαρκία.

2.1 Εκλαμψία

Η εκλαμψία είναι η πιο γνωστή επιπλοκή της προεκλαμψίας και σχετίζεται με τη μητρική και νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα αν δεν διαγνωστεί έγκαιρα. Η εκλαμψία συμβαίνει στο 0,5% έως 4% των ασθενών με προεκλαμψία. Ως εκλαμψία ορίζεται η νέα εμφάνιση σπασμών (grand mal ή τονικοκλονικοί σπασμοί) σε μια γυναίκα με προεκλαμψία και πρωτεινουρία. Οι εκλαμπτικοί σπασμοί δεν αφορούν κάποια νευρολογική διαταραχή και μπορεί να εμφανιστούν κατά τον τοκετό ή μετά τον τοκετό. Στις περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν εντός 24 ωρών από τον τοκετό. Μέχρι και το 10% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται μεταξύ 2 και 10 ημερών της λοχείας. Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι το ¼ των εκλαμπτικών σπασμών αναπτύχθηκε μετά από 48 ώρες από τον τοκετό. Οι εκλαμπτικοί σπασμοί πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης είναι σπάνιοι και συνήθως συνδέονται με την τροφοβλαστική νόσο της κύησης. Η ανάπτυξη της προγεννητικής φροντίδας οδήγησε σε σημαντική πρόληψη και σε μειωμένη συχνότητα της εκλαμψίας στα αναπτυγμένα κράτη. Αναφέρεται ότι το 2000 στις ΗΠΑ η επίπτωση της εκλαμψίας ήταν περίπου 1/3250 κυήσεις [4].

2.2 Σύνδρομο HELLP

Μια ιδιαίτερα σοβαρή επιπλοκή της προεκλαμψίας είναι το Σύνδρομο HELLP που χαρακτηρίζεται από αιμόλυση (Haemolysis), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (Elevated Liver enzymes) και μειωμένα αιμοπετάλια (Low Platelet count). Συμβαίνει στο 4% έως 12% των εγκύων με σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία. Το Σύνδρομο HELLP όπως και η σοβαρή προεκλαμψία αποτελούν ένδειξη για τοκετό εφόσον η υγεία της γυναίκας επιδεινώνεται σοβαρά. Ιδιαίτερα παρατηρείται σε πολυτόκες γυναίκες άνω των 25 ετών και ηλικία κύησης λιγότερη των 36

εβδομάδων. Μπορεί να μην υπάρχει υπέρταση στο 20% των περιπτώσεων. Τα κριτήρια για τη διάγνωση είναι τα εξής :η μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση ,η θρομβοπενία, η ηπατοκυτταρική δυσλειτουργία .Στο Σύνδρομο HELLP αν εγκατασταθεί διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με τη χορήγηση κυρίως πρόσφατου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων και να προκληθεί τοκετός οπότε η κατάσταση βελτιώνεται σταδιακά [4].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Παθογένεση της προεκλαμψίας

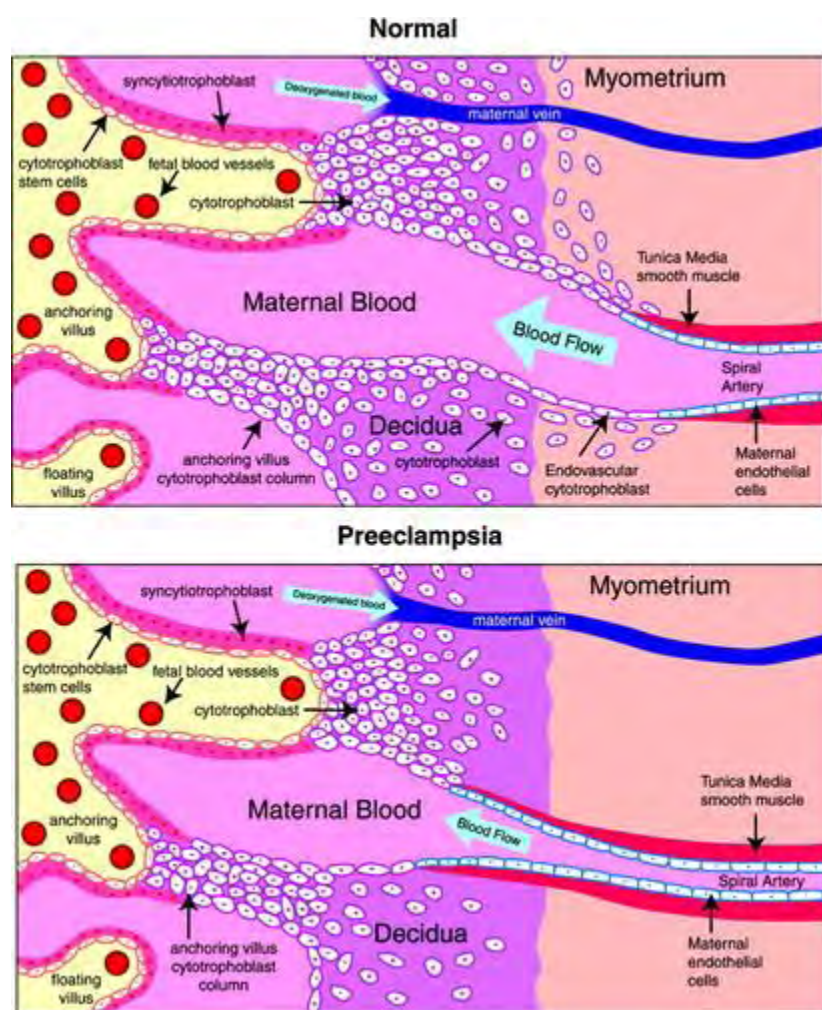
3.1 Ο πλακούντας

3.1.1. Ο πλακούντας στη φυσιολογική κύηση

Ο πλακούντας αποτελεί το μοναδικό όργανο σύνδεσης της μητέρας με το έμβρυο. Ο σκοπός ύπαρξής του είναι η διατήρηση της κύησης. Οι δύο κύριες λειτουργίες του πλακούντα είναι η διαπερατότητα της πλακουντιακής μεμβράνης και η έκκριση διαφόρων ουσιών από την τροφοβλάστη [16]. Η οξυγόνωση του εμβρυϊκού αίματος γίνεται στον πλακούντα παρά στους πνεύμονες του εμβρύου. Στη φυσιολογική κύηση, ο βλεννογόνος της μήτρας διαφοροποιείται σταδιακά από ενδομήτριο μη εγκύου γυναίκας, σε φθαρτό. Βασική κυτταρική μετατροπή, είναι μια σημαντική λευκοκυτταρική διήθηση, η οποία ξεκινάει πριν την εμφύτευση. Στη διάρκεια των αρχικών σταδίων της κύησης μεγάλος πληθυσμός από κύτταρα φυσικούς φονείς (natural-killer, NK-cells) συσσωρεύεται γύρω από τα διεισδυτικά κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα και παραμένουν μέχρι να ολοκληρωθεί η πλακουντοποίηση περί την 20η εβδομάδα της κύησης. Αυτά τα NK κύτταρα συγκριτικά με τα NK κύτταρα της κυκλοφορίας, χαρακτηρίζονται κυρίως από παραγωγή κυτταροκινών και όχι από κυτταρολυτική δράση. Τα NK κύτταρα επηρεάζουν την τροφοβλαστική διείσδυση και τις αγγειακές μεταβολές του πλακούντα και της μητέρας, με την παραγωγή ουσιών που συμμετέχουν στην αγγειογένεση και την ακεραιότητα των αγγείων όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial cell growth factor, VEGF), ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (placental growth factor, PIGF) και η αγγειοποιητίνη 2. Μια άλλη βασική ιδιότητα των NK κυττάρων είναι η παραγωγή ιντερφερόνης- γ (interferon, IFN- γ), η οποία φαίνεται από έρευνες ότι επιδρά θετικά στην αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών. Στη φυσιολογική πλακουντοποίηση η κυτταροτροφοβλάστη διέρχεται από τα πλακουντιακά μονοπάτια και διεισδύει στο φθαρτό και στις γειτονικές σπειροειδείς αρτηρίες. Διεισδύουν στα τοιχώματα των αρτηριών αντικαθιστώντας ένα μέρος του μητρικού ενδοθηλίου και αρχίζει η δημιουργία των αγγείων.

3.1.2. Ο πλακούντας στην προεκλαμψία

Ο πλακούντας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Η μητροπλακουντιακή αγγειακή ανεπάρκεια προκαλεί ουσιαστικά υποθρεψία στο έμβρυο και παροχή ανεπαρκούς ποσότητας οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών και ίσως στεφανιαία νόσο και υπέρταση στη μελλοντική ζωή. Η σωστή λειτουργία του πλακούντα απαιτεί τη σωστή διαφοροποίηση της τροφοβλάστης για τη δημιουργία ενός διατροφικού συνδέσμου μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας.



Εικόνα 1. Ανώμαλη πλακουντοποίηση στην προεκλαμψία. [17]

Στην φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα, οι διεισδυτικοί κυτταροφροβλάστες εμβρυϊκής προέλευσης, εισβάλλουν στις μητρικές σπειροειδείς αρτηρίες, μετατρέποντάς τους από αγγεία αντίστασης μικρού διαμετρήματος σε αγγεία υψηλής διαμέτρου και μεγάλης χωρητικότητας, ικανά να παρέχουν διάχυτη και επαρκή αιμάτωση στον πλακούντα προκειμένου να τροφοδοτηθεί το

αναπτυσσόμενο έμβρυο. Κατά τη διαδικασία της αγγειακής διείσδυσης, οι κυτταροτροφοβλάστες διαφοροποιούνται από έναν επιθηλιακό φαινότυπο σε έναν ενδοθηλιακό φαινότυπο, μια διαδικασία που αναφέρεται ως «ψευδοαγγειογένεση» ή «αγγειακή μίμηση» (άνω πλαίσιο). Στην προεκλαμψία, οι κυτταροτροφοβλάστες δεν υιοθετούν τον διεισδυτικό ενδοθηλιακό φαινότυπο. Αντίθετα, η εισβολή στις σπειροειδείς αρτηρίες είναι ρηχή, με αποτέλεσμα αυτές να παραμένουν αγγεία μικρού διαμετρήματος (κάτω πλαίσιο).

Στην παθογένεια της προεκλαμψίας εμπλέκονται τόσο μητρικοί όσο και εμβρυϊκοί και πλακουντιακοί παράγοντες. Από το 1948 έχει περιγραφεί για πρώτη φορά η ανώμαλη πλακουντοποίηση, η οποία περιλαμβάνει την προεκλαμψία, την αποκόλληση του πλακούντα, και την ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Η παθοφυσιολογία της ανώμαλης πλακουντοποίησης χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μηχανισμού διείσδυσης της τροφοβλάστης στις ελικοειδείς αρτηρίες, που δεν διαστέλλονται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρείται ισχαιμία στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και ελάττωση της διαμέτρου του τμήματος των αρτηριών που βρίσκεται το μυομήτριο, κατά το δευτερο μισό της κύησης. Αυτό το τμήμα των αγγείων διατηρεί την ελαστική και μυϊκή στιβάδα και έτσι αναπτύσσονται περιοχές αυξημένων αντιστάσεων των αγγείων. Αυτή είναι μια κατάσταση που μοιάζει με την αθηρωμάτωση για το λόγο ότι γίνεται απόφραξη των σπειροειδών αρτηριών από ινώδες υλικό και έτσι εμφανίζονται θρομβώσεις και ιστολογική εικόνα αθηρωμάτωσης. Ωστόσο αυτή η θεωρία αμφισβητήθηκε από πρόσφατες έρευνες που αποδεικνύουν ότι οι περισσότερες ιστολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στην προεκλαμψία δεν είναι τυπικές [18]. Συγκεκριμένα το φαινόμενο της ρηχής εισβολής της τροφοβλάστης είναι τυπικό φαινόμενο των κύσεων με πρώιμη προεκλαμψία ή IUGR. Μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών πρώιμης προεκλαμψίας έδειξε ότι η πλειονότητα των κύσεων με προεκλαμψία είχε φυσιολογικό πλακούντα και ότι οι βλάβες εμφανίζονταν και σε κάποιο ποσοστό φυσιολογικών κύσεων. Αυτές οι διαταραχές αιμάτωσης του πλακούντα προκαλούν την απελευθέρωση κυκλοφορούντων αντι-αγγειογενετικών παραγόντων όπως ο sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase), η sEng (soluble Endoglin) και άλλων ουσιών, οι οποίες είναι υπεύθυνες πρόκλησης μιας διάχυτης συστηματικής μητρικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των αγγείων (αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, αγγειόσπασμος, ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης, αιμολυτική μικροαγγειοπάθεια). Αυτή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει ως συνέπεια την υπέρταση, τη λευκωματουρία και

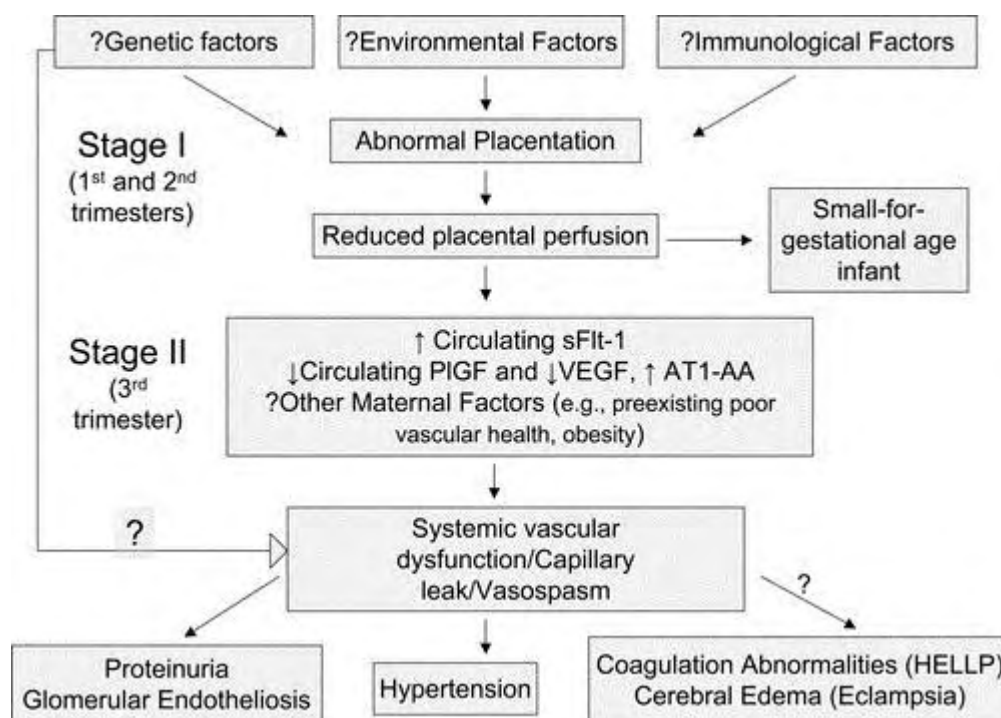
άλλες κλινικές εκδηλώσεις της προεκλαμψίας. Η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται κυρίως από παράγοντες που αφορούν την μητέρα και την κύηση αλλά μπορεί να επηρεαστεί και από πατρικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι κύριοι μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για την προεκλαμψία είναι η μητρική ανοσιακή αντίδραση, η ανώμαλη εμφύτευση του πλακούντα, γενετικοί, διατροφικοί, περιβαλλοντικοί παράγοντες και φλεγμονώδη, καρδιαγγειακά αίτια.

Οι Redman και Sergent θεωρούν ότι λαμβάνει χώρα σε δύο φάσεις μια σειρά από γεγονότα που επιβαρύνουν την κατάσταση του πλακούντα κατά το πρώτο και στην αρχή του δεύτερου τριμήνου, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται δυσμενώς το υπόλοιπο της κύησης [5]. Ανατομικά, αποκαλύπτεται ότι το πιο προσβεβλημένο τμήμα του είναι το βασικό πέταλο, στο οποίο υπάρχει η κυτταροτροφοβλάστη. Στην προεκλαμψία, η πρόσφυση της είναι ρηχή και συνεπώς βλάπτεται η αγγειακή αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών. Η επόμενη φάση της προεκλαμψίας είναι μητρικές αντιδράσεις ως απάντηση στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ανισορροπία στην κυκλοφορία αγγειογενετικών / αγγειογενετικών παράγοντων όπως ο VEGFR-1, ο sFlt-1, ο παράγοντας PlGF και ο υποδοχέας της ενδογλίνης. Ένα μη φυσιολογικό -υποξικό- περιβάλλον στην εγκυμοσύνη θα μπορούσε να προκαλέσει απορρύθμιση στην ισορροπία των αγγειογενετικών παραγόντων στην εμβρυομητρική σύνδεση. Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι η πρόιμη προεκλαμψία συνδέεται με ανωμαλίες σχετικά με την αντίληψη O₂ από τον πλακούντα και συνακόλουθη απώλεια ελέγχου του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 1 (HIF1), με παράλληλη ελάττωση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Η επάρκεια του sFlt-1 επιτρέπει τη σύνδεσή του με τους VEGF και PlGF και κατά συνέπεια μειώνει την ικανότητά τους να συνδέονται με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους. Οι μετασχηματισμοί αυτοί λειτουργούν ως αντιαγγειογενετική θεραπεία και προκύπτουν αντίστοιχες «παρενέργειες» όπως δυσλειτουργία της αγγειογένεσης, υπέρταση, πρωτεϊνουρία και οίδημα. Οι Verlohren et al. ανέφεραν ότι η αναλογία sFlt-1 /PlGF είναι απαραίτητη για την αναγνώριση των γυναικών που έχουν υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο για τη διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων υπερτασικής νόσου της κύησης [18].

Η αναλογία sFlt-1/PlGF στην κυκλοφορία προβλέπει δυσμενείς επιπτώσεις που θα συμβούν εντός 2 εβδομάδων. Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους ο παράγοντας sFlt-1, που προέρχεται από πλακούντα, εισέρχεται στην μητρική

κυκλοφορία παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Οι Rajakumar et al. [19] αναφέρουν ότι η πρωτεΐνη sFlt-1 είναι εξαιρετικά πλούσια σε συγκυτιακούς κόμβους που αποσπώνται εύκολα από την συγκυτιοτροφοβλάστη, ένα εύρημα που αυξάνεται στην προεκλαμψία. Αυτά τα πολυπύρρηνα συσσωματώματα είναι μεταβολικά ενεργά και είναι ικανά για de novo σύνθεση και μπορεί συμβάλλουν έτσι στη μητρική αγγειακή βλάβη στην προεκλαμψία. Επιπλέον, η πρωτεΐνη CCN3 οδηγεί σε μια ανισορροπία στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση τροφοβλαστικών κυττάρων και θα μπορούσε να συμβάλει στη ρηχή πρόσφυση της τροφοβλάστης και τη συνακόλουθη ανωμαλία στις σπειροειδείς αρτηρίες που παρατηρείται στην προεκλαμψία. Επίσης, απορρύθμιση παρατηρείται στον μεταφορέα χοληστερόλης ABCA1 κατά την προεκλαμψία πρώιμης έναρξης λόγω υποξίας του πλακούντα. Αυτά τα αποτελέσματα τονίζουν τη σημασία της μητρικής-εμβρυϊκής μεταφοράς χοληστερόλης για επαρκή ανάπτυξη του εμβρύου.

Η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται ως η νόσος των δύο σταδίων:



Εικόνα 2. Συνοπτική παρουσίαση της παθογένειας της προεκλαμψίας [17]

ΣΤΑΔΙΟ 1

Το πρώτο, το ασυμπτωματικό στάδιο (του πλακούντα), χαρακτηρίζεται από φτωχή πλακουντοποίηση κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και ατελή

αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας. Έχει ως αποτέλεσμα την ισχαιμία του πλακούντα και εκτεταμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

ΣΤΑΔΙΟ 2

Το δευτερο στάδιο (της μητέρας) χαρακτηρίζεται κυρίως από υπέρταση ,πρωτεινουρία,και οίδημα, αποτέλεσμα μη ρυθμιζόμενης αιμάτωσης και οξειδωτικού στρες του πλακούντα (two stage placental).Αποτελεί μέρος μίας συστηματικής φλεγμονώδους κατάστασης στην οποία συμμετέχουν ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα. [17,20]

3.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Κοινός παθογενετικός μηχανισμός όλων των εκδηλώσεων της προεκλαμψίας (μειωμένη αιμάτωση των οργάνων, αγγειόσπασμος) αποτελεί η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ακολουθούμενη από μια αύξηση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας και συσσώρευση αιμοπεταλίων .Η ενδοθηλιακή βλαβή και η συστηματική φλεγμονή αποδίδονται στην ισχαιμία του πλακούντα και την απελευθέρωση αγγειογενετικών παραγόντων. Η αγγειογένεση είναι κρίσιμη για την επιτυχή φθαρτοποίηση και τη φυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ τροφοβλάστης και ενδοθηλίου των αγγείων. Οι κυκλοφορούντες δείκτες τραυματισμού του ενδοθηλίου των αγγείων, όπως η ενδοθηλίνη, η ινωδονεκτίνη και ο αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου-1 έχουν βρεθεί αυξημένοι σε γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και οι ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές ανωμαλίες συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην παθογένεια της προεκλαμψίας. Η πρώιμη προεκλαμψία συνδέεται με δυσλειτουργία του πλακούντα και υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου(IUGR),ενώ η όψιμη προεκλαμψία οφείλεται σε μητρικούς παράγοντες. Τόσο η πρώιμη όσο και η όψιμη προεκλαμψία οφείλονται στο οξειδωτικό στρες της συγκυτιοτροφοβλάστης του πλακούντα. Η συγκυτιοτροφοβλάστη (STB) εκκρίνει πρωτεΐνες που διαταράσσουν την αγγειογενετική ισορροπία και θεωρούνται βιοδείκτες προ-εκλαμψίας. Αυτές οι προερχόμενες από τη συγκυτιοτροφοβλάστη πρωτεΐνες είναι βιοδείκτες κυτταρικής αποκρισης στο στρες,που περιλαμβάνει up-regulation proteins και down regulation.(positive and negative stress αντίστοιχα). Στις κήσεις με προεκλαμψία, η υποξία του πλακούντα οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, και με διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και στους αντιοξειδωτικούς

παράγοντες. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου κινητοποιείται από τα χαμηλά επίπεδα της L-αργινίνης και συμμετέχουν στην παρουσία αγγειακής οξειδωτικής βλάβης. Το οξειδωτικό στρες του πλακούντα μεταφέρεται στη κυκλοφορία της μητέρας και προκαλεί σοβαρή ενδοθηλιακή βλάβη στα αγγεία.[17,21]

3.3 Άλλοι παράγοντες

Έχει ενοχοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων για την ανάπτυξη του συνδρόμου της προεκλαμψίας. Στο μέλλον αναμένεται αύξηση της συχνότητας των υπερτασικών διαταραχών της κύησης, λαμβάνοντας υπ' όψιν την άξηση των παραγόντων κινδύνου για την προεκλαμψία (προχωρημένη ηλικία της μητέρας-παχυσαρκία –υπέρταση- σακχαρώδης διαβήτης). Η συχνότητα και η βαρύτητα της νόσου είναι υψηλότερη σε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενης κύησης με προεκλαμψια,σε πολυδυμες κυήσεις, με χρόνια υπέρταση, σακχαρώδη διαβητη και κάποια μορφή θρομβοφιλίας.

Οι οδηγίες για το 2019 του National Institute for Health and Care Excellence(NICE) [10]ταξινομούν μια γυναίκα με αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψια αν συνυπάρχουν τα εξής : 1)ιστορικο υπερτασικης νοσου κατά την προηγουμενη κυηση 2),χρονια νεφρικη νοσος της μητερας 3),αυτοανοσες παθησεις4),σακχαρωδης διαβητης 5),η χρονια υπερταση.

Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της προεκλαμψίας ενοχοποιούνται:

1) Ηλικία: σε ηλικία της μητέρας πάνω από 35-40 ετών ή κάτω από 18 έτη κατά τον τοκετό, ο κίνδυνος για προεκλαμψία αυξάνεται κατά 4% για κάθε ένα ετος που προστίθεται στην ηλικία της μητέρας ανω των 32 ετων..

2) Πρωτοτόκες: Στις πρωτοτόκες ο κίνδυνος για εμφάνιση προεκλαμψίας αυξάνεται στο τριπλάσιο Και αν ακόμη δεν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου (BMI-ηλικία μητέρας) ,ο κίνδυνος παραμένει ο ίδιος.

3) Ιστορικό προεκλαμψιας: Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου ,είναι δύο εως και πέντε φορές υψηλότερος σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση.

4) Μεσοδιάστημα εγκυμοσύνης: Τοσο τα μικρα οσο και τα μεγάλα διαστήματα εγκυμοσύνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας. Μια μελέτη αναφέρει ότι τα μεσοδιαστήματα μεταξύ 12 μηνων ή >72 μηνων σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε σύγκριση με τα διαστήματα των

12-23 μηνών. Όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα, τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος για την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Ο αυξημένος κίνδυνος για προεκλαμψία σε γυναίκες με μεγάλα διαστήματα μεταξύ των κυήσεων μπορεί να αποδοθεί σε προχωρημένη ηλικία της μητέρας, στειρότητα και υποκείμενες παθήσεις της γυναίκας.

5) Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή: Αρκετες μελέτες αναφέρουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας είναι αυξημένος σε γυναίκες που δέχτηκαν φάρμακα υπερδιέγερσης ωοθηκών παρα σε εκείνες με φυσιολογική σύλληψη. Σε αντίθεση, εκείνες στις οποίες έγινε χρήση μη hyper-estrogenic ovarian stimulation, δεν συνδέονται με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Οι γυναίκες που συλλαμβάνουν με σπερματέγχυση, ιδίως από σπέρμα δότη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας από εκείνες που είχαν αυτόλογη IVF

6) Οικογενειακό ιστορικό: Οι κόρες ή αδελφές των γυναικών με προεκλαμψία είναι 3-4 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν προεκλαμψία από τις γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Οι γυναίκες με γονείς χωρίς ιστορικό προεκλαμψίας διατρέχουν λιγότερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο.

7) Δεικτης μάζας σώματος (BMI): Οι ακριβείς μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με την προεκλαμψία παραμένουν ασαφείς. Η παχυσαρκία είναι γνωστή ως κατάσταση χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού, επίσης ονομάζεται meta-inflammation. Μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ισχαιμία του πλακούντα. Σημαντικές ενδείξεις μας δείχνουν ότι οι υπέρβαρες γυναίκες ($\Delta\text{MΣ} > 30\text{kg/m}^2$) έχουν 2-4 φορές υψηλότερο κίνδυνο για προεκλαμψία.

8) Φύλη και εθνικότητα: Αυξημένος είναι ο κίνδυνος για γυναίκες Αφρο-Καραϊβικής, Νοτιου Ασίας.

9) Άλλα νοσήματα και κύηση: Οι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας συνιστούν και συμπτώματα του μεταβολικού συνδρόμου και των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η αντίσταση στην ινσουλίνη. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου είναι, πολύδυμη κύηση, προηγούμενη νεφρική βλάβη και διαταραχές της πήξης. Συγκεκριμένα, σχετικά συχνά, προβλήματα πήξης που συνδέονται με υψηλό κίνδυνο για προεκλαμψία είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, η ομόζυγη μετάλλαξη

MTHFR, η υπερομοκυστεϊναιμία, ύπαρξη αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων και η θρομβοφιλία.

Πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν ως πολύ σημαντική την συμμετοχή του πατρικού παράγοντα στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας. Ο σύντροφος μίας εγκύου με προεκλαμψία φαίνεται ότι έχει αυξημένο κίνδυνο και με άλλη γυναίκα να συμβάλλει σε κύηση με προεκλαμψία. Επίσης έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ότι περιορισμένη έκθεση στο σπέρμα του συντρόφου πριν από τη σύλληψη αυξάνει τον κίνδυνο για την παρουσία προεκλαμψίας. Έχει επίσης αναφερθεί ότι γυναίκες που ζουν σε υψηλό υψόμετρο, κατά την κύηση, παρουσιάζουν αυξημένη δυσλειτουργία και υποξία του πλακούντα, μικρότερη διάμετρο των αγγείων της μήτρας, συνεπώς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου . [28,7]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Αγγειογενετικοί παράγοντες

Μία πολύπλοκη διαδικασία που συμβαίνει κατά την ανάπτυξη του εμβρύου είναι η αγγειογένεση. Ως αγγειογένεση (angiogenesis) ορίζεται η δημιουργία νέων αγγείων από προϋπάρχοντα, ενώ ως νεοαγγειογένεση (vasculogenesis) ορίζεται ο de novo σχηματισμός αρχέγονων αγγειακών δικτύων με την αρχική διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την ανάπτυξη του εμβρύου. Η αγγειογένεση απαντάται τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις (η ανάπτυξη του εμβρύου, η επούλωση των τραυμάτων, ο επανασχηματισμός του ενδομητρίου μετά την έμμηνο ρύση) όσο και σε παθολογικές καταστάσεις (αρθρίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη) και υπόκειται και σε αρνητική και σε θετική ρύθμιση από διάφορους αυξητικούς παράγοντες.[22]

4.1 Αγγειογενετικοί παράγοντες στην κύηση

Της αναφέρθηκε, ο ρόλος του πλακούντα στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας της σημαντικός. Η παθολογική πλακουντοποίηση, οδηγεί στην απελευθέρωση παραγόντων στη συστηματική κυκλοφορία της μητέρας, που προκαλούν ενεργοποίηση και καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι κυκλοφορούντες προ-αγγειογενετικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τον πλακούντα περιλαμβάνουν τον αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου (endothelial growth factor – VEGF) και τον πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (placental growth factor – PlGF). Της αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες συνιστούν ο διαλυτός υποδοχέας της τυροσινικής κινάσης-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 – sFlt-1) (γνωστός ως soluble VEGF receptor type 1) και η διαλυτή ενδογλίνη (soluble endoglin – sEng). Οι VEGF και PlGF παράγονται σε αυξημένα επίπεδα σε φυσιολογικές κύσεις και προάγουν την αγγειογένεση, αλληλεπιδρώντας με της ανάλογους υποδοχείς της οικογένειας VEGF. Από τους παράγοντες της, ο κυριότερος είναι ο VEGF, ενώ της της κύριος ρυθμιστικός αγγειογενετικός παράγοντας είναι ο PlGF. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν της οι αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες της ο sflt-1 και η sEng. Αυτοί ανευρίσκονται σε μη φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα στον όρο γυναικών με προεκλαμψία και δρουν δεσμεύοντας στην κυκλοφορία και εξουδετερώνοντας την αγγειογενετική ικανότητα των VEGF, PlGF. Στη φάση αυτή, υπάρχει έντονη αγγειοσύσπαση των μητρικών αγγείων, αυξημένη ευαισθησία και

δεκτικότητα των αγγείων σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα καθώς και αποτυχία της δράσης αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών και παραγόντων.

Ο VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) ευθύνεται για την αγγειακή ανάπτυξη του πλακούντα επηρεάζοντας τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο PlGF αναγνωρίστηκε το 1991, δύο χρόνια μετά την ανακάλυψη του VEGF-A. Ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια του VEGF. Δρα συμπληρώνοντας και ενισχύοντας τη δράση του VEGF. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον PlGF βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14. Η δομή του παρουσιάζει σημαντική ομοιότητα με τον VEGF-A. Η δράση του πραγματοποιείται μέσω του ανταγωνισμού του με τον VEGF-A για σύνδεση με τον VEGFR-1. Έτσι μεγαλύτερη ποσότητα VEGF-A παραμένει διαθέσιμη για σύνδεση με τον VEGFR-2 που μεταδίδει ισχυρότερο αγγειογενετικό σήμα λόγω του αυξημένου ποσοστού φωσφορυλίωσης του. [23,24]

4.2. αντί – Αγγειογενετικοί παράγοντες

sFlt-1

Ο sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase), ένας αντι-αγγειογενετικός παράγοντας που παράγεται από τον πλακούντα, ανήκει και αυτός στην οικογένεια VEGF και είναι καθοριστικός στη ρύθμιση της αγγειογενετικής ομοιόστασης κατά την κύηση. Δρα ως ανταγωνιστής των αγγειογόνων πρωτεϊνών PlGF και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Με την αναστολή των VEGF και PlGF, το sFlt-1 μεταβάλλει τις οδούς σηματοδότησης προς τα κάτω, με αποτέλεσμα αγγειοσυστολή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. [25]

sEng

Η ενδογλίνη εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα του ενδοθηλίου, της συγκυτιοτροφοβλάστης, του πλακούντα, σε στρωματικά κύτταρα και αιμοποιητικά κύτταρα και είναι απαραίτητη για την αγγειογένεση και την άρτια λειτουργία του ενδοθηλίου. Οι Taylor et al. [26] κατέδειξαν ότι τα επίπεδα του PlGF στον ορό γυναικών που αργότερα ανέπτυξαν προεκλαμψία ήταν ελαττωμένα. Η ελάττωση αυτή ήταν εμφανής στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης των γυναικών αυτών. Οι Maynard et al. [25] παρατήρησαν επίσης τα μειωμένα επίπεδα του VEGF και κυρίως του PlGF, εύρημα που επιβεβαιώθηκε και από άλλους ερευνητές. Αντίθετα, διάφορες μελέτες

υποστηρίζουν ότι η υπέρμετρη παραγωγή του υποδοχέα sFlt1 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία. Ο sFlt-1 αποτελεί αντιαγγειογενετικό παράγοντα, καθώς, ως διαμεμβρανικός υποδοχέας του VEGF, έχει την ικανότητα να δεσμεύει τους κυκλοφορούντες VEGF και PlGF, με συνέπεια να διαταράσσεται τόσο η φυσιολογική αγγειογένεση που συμβαίνει σε μια φυσιολογική κύηση, όσο και η ενδοθηλιακή ομοιόσταση. Μια μελέτη ασθενών – μαρτύρων, στην οποία μετρήθηκαν οι VEGF, PlGF και sFlt-1 απέδειξε μεγάλη αύξηση στα επίπεδα του ορού των εγκύων με προεκλαμψία του sFlt-1 στις 21-24 εβδομάδες κύησης, ενώ αντίθετα ελάττωση των επιπέδων ορού των VEGF, PlGF στις 33-34 εβδομάδες φυσιολογικής κύησης.

Στην προεκλαμψία παρατηρούνται υψηλά επίπεδα sFlt-1στη συστηματική κυκλοφορία των εγκύων τα οποία ελατώνονται μετά τον τοκετό. Αυτή η αύξηση του sFlt-1 συνδυάζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μείωση των συγκεντρώσεων των παραγόντων PlGF και VEGF. Οι μετρήσεις επηρεάζονται από την ηλικία κύησης, το βάρος της μητέρας, τη φυλετική προέλευση, το κάπνισμα, την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό και το βάρος γέννησης του νεογνού σε προηγούμενη κύηση Έχει αποδειχτεί σε ποντίκια ότι αν αυξηθούν τα επίπεδα sFlt-1 προκαλείται ένα σύνδρομο που μοιάζει με προεκλαμψία και ότι η αφαίρεση του sFlt-1 μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η σοβαρότητα της προεκλαμψίας έχει άμεση σχέση με το βαθμό αύξησης του sFlt-1 και την ισορροπία ανάμεσα στον VEGF και τον παράγοντα sFlt-1[52,53].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Παρακολούθηση επιτόκου με διάγνωση υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία σε μαιευτικά εξωτερικά ιατρεία

Πολλές έρευνες έχουν γίνει προκειμένου να πιστοποιηθούν οι βιοδείκτες που επιτρέπουν να εντοπιστούν με ακρίβεια οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία, πριν από την εμφάνιση της νόσου. Επίσης πολύ σημαντικό είναι ο διαχωρισμός της προεκλαμψίας από άλλες υπερτασικές διαταραχές της κύησης. Σήμερα είναι επιτακτική η τροποποίηση της προγεννητικής φροντίδας, αυτών των κυήσεων με υπέρταση. Για την σωστή παρακολούθηση και εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών υψηλού κινδύνου θα πρέπει, πριν από κάθε μαιευτική εξέταση, να γίνεται η λήψη του γυναικολογικού και μαιευτικού ιστορικού της γυναίκας. Η λήψη του ιστορικού θα πρέπει να είναι λεπτομερής, είναι δε βασικής σημασίας γιατί και με μόνο τα στοιχεία του ιστορικού μπορεί να τεθεί η διάγνωση με μεγάλη προσέγγιση. Αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία έχουν ασθενείς με ιστορικό πρόωρου τοκετού, προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση, παχυσαρκία, θρομβοφιλία, νεφρικές παθήσεις. Η προεκλαμψία μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και σε περιπτώσεις μύλης κύησης πριν από την 20^η εβδομάδα της κύησης. Σχετικά με την καλύτερη παρακολούθηση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης με προεκλαμψία, οι κατευθυντήριες οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ, τον Καναδά, την Αυστραλία και την Νέα Ζηλανδία διαφέρουν σημαντικά στις μεθόδους για την παρακολούθηση του εμβρύου και τη συχνότητα αξιολόγησης. Σε γενικές γραμμές, η παρακολούθηση του εμβρύου περιλαμβάνει τα εξής: αναφορά εμβρυικών κινήσεων, βιοφυσικό προφίλ (BPP), καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας (NST) εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού (AFV), υπέρηχος εμβρυικής αναπτυξης, Doppler ομφαλικής αρτηρίας και μεσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

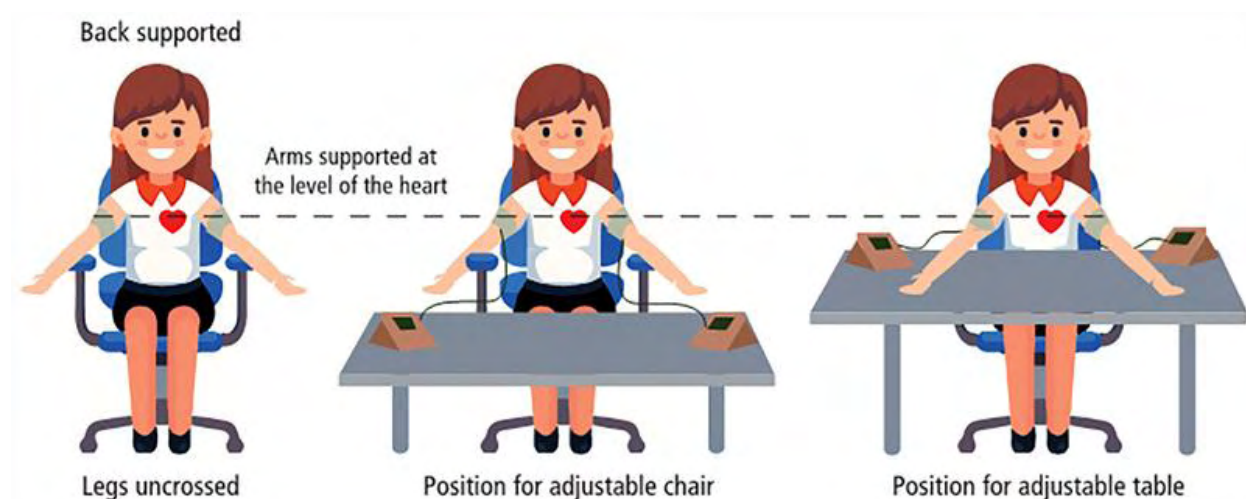
- 1) Γενική αίματος (ο αυξημένος αιματοκρίτης ίσως υποδηλώνει επιδείνωση της κατάστασης και μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο)
- 2) Αιμοπετάλια (επιδείνωση της πορείας της νόσου, αν υπάρχει θρομβοπενία)
- 3) Πήξη αίματος PT, PTT (επιδείνωση, αν υπάρχει διαταραχή της πηκτικότητας)

4) Κρεατινίνη ορού,ουρικό οξύ (επιδείνωση, αν υπάρχει μειωμένη νεφρική λειτουργία)5)Ούρα 24ώρου,κάθαρση κρεατινίνης,Ολική πρωτεΐνη/λεύκωμα ούρων.[4]

5.1 Μέτρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης

Η καθημερινή αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης είναι ένα από τα βασικά συστατικά κάθε προγεννητικής επίσκεψης. Κατά τη διάρκεια της κύησης η αρτηριακή πίεση μετράται σε καθιστή ή όρθια θέση. Η διαστολική μειώνεται στην αρχή της 7^η εβδομάδας της κύησης και φτάνει στη μέγιστη μείωση κατά 10mmHg από την 24η-26^η εβδομάδα. Προς το τέλος της κύησης η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα όπως προ κύησης. Σε καθιστή θέση η αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη, σε ύπτια θέση κάπως χαμηλότερη και σε πλάγια θέση πολύ χαμηλή. Η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) υπολογίζεται από τις μετρήσεις της συστολικής (sBP) και διαστολικής (dBP) αρτηριακής πίεσης. Οι μετρήσεις της συστολικής και της διαστολικής μετατρέπονται αυτόματα σε μέση αρτηριακή πίεση από τις πιστοποιημένες αυτόματες συσκευές.

$$MAP = \frac{\delta \text{ ΑΠ} + (\sigma \text{ ΑΠ} - \delta \text{ ΑΠ})}{3}$$



Εικόνα 3. Σωστή θέση γυναίκας για μέτρηση αρτηριακής πίεσης

Οι γυναίκες θα πρέπει να βρίσκονται σε καθιστή θέση, με τα χέρια τους καλά στηριγμένα στο επίπεδο της καρδιάς και με το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας ενηλίκων (μικρό <22cm, μεσαίο 22-32cm, μεγάλο 33-42cm) ανάλογα με το μέγεθος του βραχίονα. Μετά από ανάπαυση πέντε λεπτών η αρτηριακή πίεση μετράται

ταυτόχρονα και στους δυο βραχίονες και γίνονται δυο μετρήσεις σε διάστημα 1 λεπτού. Τα τέσσερα σύνολα μετρήσεων συστολικής και διαστολικής απαιτούνται για να υπολογιστεί η μέση αρτηριακή πίεση (μέσος όρος τεσσάρων μετρήσεων) για τον συγκεκριμένο ασθενή. Η αρτηριακή πίεση μετράται με το ένα χέρι και οι δυο μετρήσεις γίνονται σε διάστημα 1 λεπτού. Ο μέσος όρος των δυο μετρήσεων θα χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του κινδύνου για τον συγκεκριμένο ασθενή.[7]

Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η παρουσία υπέρτασης η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται δυο φορές με απόσταση τεσσάρων ωρών και χρησιμοποιώντας το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας. Για τις γυναίκες υψηλού κίνδυνου οι οδηγίες συνιστούν την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε αυξημένη συχνότητα. Πρόσφατες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη δυνατότητα των γυναικών για αυτοπαρακολούθηση στο σπίτι για να βοηθήσουν στην ανίχνευση της υπέρτασης κατά την κύηση. Φαίνεται ότι η αυτοπαρακολούθηση είναι εφικτή και αποδεκτή από τις περισσότερες έγκυες. Μπορεί να μειώσει τις επισκέψεις στο Μαιευτικό ιατρείο [27] και ίσως να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για να μπει η διάγνωση της υπέρτασης κατά την κύηση [28] και του συνδρόμου της λευκής μπλούζας [29,30].

5.2 Βιοχημικοί δείκτες

Μεγάλος αριθμός βιοχημικών δεικτών έχει προταθεί μέχρι σήμερα για την διάγνωση της προεκλαμψίας από τα πρώτα στάδια της κύησης. Πολλές έρευνες ασχολήθηκαν με τον προσδιορισμό της μεταβολής της συγκέντρωσης διαφόρων βιοχημικών δεικτών στον ορό της μητέρας και από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. [31,32,33,34]

PIGF(παράγοντας ανάπτυξης πλακούντα)

Σύμφωνα με το Fetal Medicine Foundation, στην εξέταση του πρώτου τριμήνου ο καλύτερος βιοχημικός δείκτης είναι ο PIGF(placental growth factor). Είναι μια γλυκοζυλιωμένη διμερής γλυκοπρωτεΐνη, που εκκρίνεται από τα τροφοβλαστικά κύτταρα και αποτελεί μέρος της οικογένειας του VEGF(vascular endothelial growth factor). Συνδέεται με τον υποδοχέα VEGF 1(VEGFR-1), ο οποίος έχει αποδειχτεί ότι αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Έχει προαγγειογενετική λειτουργία. Η προεκλαμψία εμφανίζεται λόγω πλημμελούς εμφύτευσης του πλακούντα με συνακόλουθη ισχαιμία, γεγονός πυροδοτεί έκκριση αντιαγγειογενετικών παραγόντων στην κυκλοφορία της μητέρας (πχ sFlt-1 και διαλυτή sEng). Αυτή η διαδικασία

ανταγωνίζεται αγγειογενετικούς παράγοντες όπως ο PIGF. Έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση του PIGF σε προεκλαμπτικές κύσεις δεν αυξάνεται στο βαθμό που θα αναμενόταν σε μια κανονική κύηση, ενώ ήδη από το πρώτο τρίμηνο, διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις PIGF στο μητρικό αίμα εγκύων γυναικών με φυσιολογική εγκυμοσύνη και εκείνους που αναπτύσσουν προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι αγγειογενετικές ιδιότητες του παίζουν κάποιο ρόλο σε μια φυσιολογική κύηση και οι αλλαγές στα επίπεδα των υποδοχέων εμπλέκονται στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες που στη συνέχεια εμφάνισαν προεκλαμψία είχαν σημαντικά χαμηλές συγκεντρώσεις μητρικού PIGF στο πρώτο τρίμηνο από τις φυσιολογικές κύσεις. Από το 2011, διατίθενται τεστ που επιτρέπουν την ποσοτική ανίχνευση PIGF με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού (ευαισθησία και ειδικότητα 95%). Το ποσοστό ανίχνευσης της προεκλαμψίας πρώιμης έναρξης με μόνη τη χρήση του PIGF κυμαίνεται μεταξύ 41 και 59%, ενώ για προεκλαμψία όψιμης έναρξης 33%. Η έρευνα δείχνει μια ισχυρή σύνδεση μεταξύ της μεταβολής των επιπέδων PIGF και sVEGF R1 στην προεκλαμψική εγκυμοσύνη, καθώς και σε εκείνες που τελικά θα αναπτύξουν την κατάσταση αργότερα κατά την εγκυμοσύνη. Σε αυτό συνηγορεί το εύρημα ότι τα επίπεδα sVEGFR-1 αυξάνονται νωρίτερα και σε μεγαλύτερο βαθμό στις γυναίκες που τελικά αναπτύσσουν προεκλαμψία σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη. Αντίθετα, τα ελεύθερα επίπεδα PIGF σε γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία (σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη) είναι σημαντικά χαμηλότερα [55].

Ο λόγος sFlt-1 /PIGF

Οι έρευνες δείχνουν ότι το sFlt-1 είναι ένα αντιαγγειογενετικό μόριο και επομένως φαίνεται να συμμετέχει σημαντικά στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Υψηλά επίπεδα sFlt-1 στην αρχή της εγκυμοσύνης σχετίζονται με την μεταγενέστερη έναρξη της προεκλαμψίας. Μια *in vitro* έρευνα δείχνει ότι ο sFlt-1 αναστέλλει το σχηματισμό σωλήνων ενδοθηλιακών κυττάρων από ανθρώπινη ομφαλική φλέβα. Σε καλλιέργεια κυττάρων κυτταροτροφοβλάστης η παραγωγή sFlt-1 και έκφραση του αντίστοιχου mRNA σχετίζονται αντιστρόφως με τον κορεσμό σε οξυγόνο. Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ο υποξικός πλακούντας απελευθερώνει περίσσεια sFlt-1 στη μητρική κυκλοφορία, η οποία προκαλεί τη μητρική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και κλινικά συμπτώματα προεκλαμψίας. Ειδικά,

η αναλογία sFlt-1/PlGF συνδέεται με την κλινική κατάσταση της εγκύου, τη διάκριση μεταξύ υγιών και προεκλαμπτικών γυναικών κατά την εγκυμοσύνη και δίνει μια βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη ανάπτυξης τη νόσου. Κατά συνέπεια, η εκτίμηση των sFlt-1 και PlGF θεωρείται στην κλινική ρουτίνα ως ένα αξιόπιστο και ουσιαστικό εργαλείο στην εξέταση και παρακολούθηση της προεκλαμψίας. Ωστόσο, ο sFlt-1 δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποκλειστικός δείκτης για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας κατά το πρώτο τρίμηνο. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με προεκλαμψία είχαν σημαντικά αυξημένη αναλογία sFlt-1/PlGF σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική κύηση.

PAPP-A

Η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α (PAPP-A), εκκρίνεται από την συγκυτιοτροφοβλασθη. Έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ενώ τα μειωμένα επίπεδα στην κυκλοφορία της μητέρας έχουν συσχετιστεί με προεκλαμψία πρώιμης έναρξης. Η PAPP-A είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τον IGF (insulin-like growth factor) που μοιάζει με ινσουλίνη μεταλλοπρωτεϊνάσης και εκκρίνεται από την συγκυτιοτροφοβλασθη (πρωταγωνιστικό ρόλο στην ανάπτυξη του πλακούντα) και ενισχύει τη μιτογόνο δράση των IGFs. Κατά το Fetal Medicine είναι χρήσιμη εάν δεν είναι διαθέσιμες οι μετρήσεις PlGF, UTPI. Η προεκλαμψία έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται με χαμηλό επίπεδο κυκλοφορούντος PAPP-A. Ο δείκτης PAPP-A είναι ένας καθιερωμένος βιοχημικός δείκτης για τον έλεγχο των τρισωμιών 21, 18 και 13 [35].

Διαλυτή Endoglin (sEng)

Η ενδογλίνη είναι μια πρωτεΐνη που προάγει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναστέλλει την απόπτωση. Μπορεί να επηρεάσει τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων, προκαλεί υψηλή αρτηριακή πίεση και μπορεί επίσης να αναστείλει την αγγειογένεση των τριχοειδών in vitro. Οι μελέτες έχουν έδειξε ότι η sEng μπορεί να αυξηθεί φυσιολογικά κατά τους δύο τελευταίους μήνες της κύησης, αλλά η αύξηση αυτή συμβαίνει ταχύτερα στην προεκλαμψία, παρουσιάζει και αιχμή κατά την έναρξη της νόσου, ενώ μπορεί να σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου. Επιπλέον, μπορεί να παίζει συνεργικό ρόλο με τον sFlt1 στην παθογένεση της προεκλαμψίας.

Inhibin A και activin A

Και οι δύο ορμόνες είναι γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται από την εμβρυοπλασματική μονάδα. Έχει βρεθεί ότι και οι δύο ουσίες αυξάνονται κατά το πρώτο τρίμηνο στο μητρικό αίμα γυναικών που αργότερα ανέπτυξαν προεκλαμψία σε σύγκριση με έγκυες γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη.

PP13

Η πρωτεΐνη αυτή παίζει ρόλο στη φυσιολογική εμφύτευση του πλακούντα. Εξαιτίας προβληματικής εμφύτευσης του πλακούντα στην προεκλαμψία, υπάρχει αυξημένη έκκριση της PP13 κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Οι Shimizu *et al.* διαπίστωσαν ότι το επίπεδο mRNA της PP13 στα κύτταρα του αίματος των ασθενών με PE με ή χωρίς συμπτώματα ήταν σημαντικά χαμηλότερο από αυτό των φυσιολογικών εγκύων γυναικών. Η μειωμένη έκφραση του PP13 στον πλακούντα μπορεί επίσης να σχετίζεται με PE. Επιπλέον, οι Nicolaidis *et al.* διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με προεκλαμψία που προχωρούν σε τοκετό πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης μπορούν να υποβληθούν σε έλεγχο διαλογής με συνδυαστική αξιολόγηση των επιπέδων PP13 στον ορό πρώιμα κατά την κύηση και με Doppler των μητριάων αρτηριών.

Πρωτεΐνη θερμικού σοκ

Η πρωτεΐνη θερμικού σοκ (HSP), μια πολύ συντηρημένη πρωτεΐνη, υπάρχει ευρέως σε οργανισμούς ή κύτταρα, και διαδραματίζει βασικό ρόλο στο σχηματισμό πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και στην ανοσοποιητική ρύθμιση. Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ HSP και προεκλαμψίας, έχει βρεθεί ότι η έκφρασή της επηρεάζεται από την ισχαιμία του πλακούντα, το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη απόκριση στη μητέρα. Η HSP μπορεί να σχετίζεται με μια ποικιλία προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), ιντερλευκίνη-1β, ιντερλευκίνη-12 και άλλα. Έχει επίσης βρεθεί ότι οι τιμές της HSP στους ασθενείς με προεκλαμψία ήταν σημαντικά υψηλότερες συγκριτικά με τη φυσιολογική κύηση, ενώ το επίπεδο mRNA της HSP σε ασθενείς με προεκλαμψία είναι υψηλό, αλλά δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου.

Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη

Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF) μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες που θεωρείται ότι σχετίζεται στενά με την προεκλαμψία. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι παρόν στον πλακούντα και στο αίμα των ασθενών με προεκλαμψία. Έχει διαπιστωθεί ότι η παραγωγή HbF στον πλακούντα των ασθενών με προεκλαμψία αυξάνεται σημαντικά και θα μπορούσε να απελευθερωθεί στην αγγειακή κοιλότητα του πλακούντα, γεγονός που θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με βλάβη και φλεγμονή του ενδοθηλίου. Επομένως, η HbF μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην εξέλιξη της προεκλαμψίας καταστρέφοντας τον πλακούντα, τους νεφρούς και άλλους ιστούς. Η HbF μπορεί να απελευθερωθεί στο αίμα των γυναικών με προεκλαμψία, επειδή το οξειδωτικό στρες μπορεί να βλάψει τον αιμοπλακουντιακό φραγμό. Η αύξηση της HbF πρώιμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχει συσχετιστεί με προεκλαμψία, αλλά το ζήτημα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

PTX3

Η πεντραζίνη 3 είναι μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται στο πλαίσιο μιας φλεγμονώδους ανοσοαπόκρισης και θεωρείται πρωτεΐνης οξείας φάσης [62]. Ακόμα και πριν από τις κλινικές εκδηλώσεις της προεκλαμψίας, υπάρχει αυξημένη έκκριση PTX 3 στη μητρική κυκλοφορία.

P-σελεκτίνη

Ως μόριο προσκόλλησης κυττάρων, η P-σελεκτίνη παίζει ρόλο στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η συνέπεια της ισχαιμίας του πλακούντα στο πλαίσιο της προεκλαμψίας είναι ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στο πλαίσιο αυτό παρατηρείται αυξημένη έκκριση της P-σελεκτίνης. Η ουσία είναι ήδη ανιχνεύσιμη κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

IGFBP-1 και IGFBP-3

Και οι δύο είναι πρωτεΐνες που συνδέουν τον παράγοντα IGF, ο οποίος και ελαττώνεται τόσο στην πρώιμη, όσο και στην όψιμη προεκλαμψία.

Αδιπονεκτίνη

Στην περίπτωση της πρώιμης εμφάνισης προεκλαμψίας, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι υψηλότερα σε σύγκριση με τη φυσιολογική κύηση. Αυτό δεν ισχύει για την προεκλαμψία οψίμου ενάρξεως. Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και PAPP-A και μετρήσεων Doppler. Επιπλέον, δεν υπάρχει κανένα πλεονέκτημα στην πρόβλεψη με την προσθήκη αδιπονεκτίνης.

Ρεζιστίνη

Τα επίπεδα της ρεζιστίνης στο πρώτο τρίμηνο είναι υψηλότερα σε γυναίκες που εμφανίζουν προεκλαμψία. Δεν υπάρχει σχέση με ισχαιμία αιμάτωση του πλακούντα.

Ι-αργινίνη, ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA) και ομοαργινίνη

Και οι τρεις ουσίες αποτελούν μέρος του μεταβολισμού του NO. Οι Ι-αργινίνη και Ι-ομοαργινίνη αυξάνονται κατά το πρώτο τρίμηνο σε γυναίκες που μεταγενέστερα θα εμφανίσουν προεκλαμψία πρώιμης έναρξης, όπως άλλωστε συμβαίνει και με την αναλογία ADMA / Ι-αργινίνης και ADMA / L-ομοαργινίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Παρακολούθηση του εμβρύου (fetal well being)

Επιβάλεται η στενή παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου εκτός από τον υπέρηχο, με την δοκιμασία ηρεμίας (Non Stress-Test). Ένα Reactive NST είναι ένας σχετικά αξιόπιστος δείκτης της καλής κατάστασης του εμβρύου στην προεκλαμψία και IUGR(ευαισθησία>70%). Συνδέεται και με χαμηλό Apgar score, των νεογνών που γεννιούνται από κύησεις υψηλού κινδύνου. Οι κινήσεις του εμβρύου περιγράφονται ως σκιρτήματα και σχετίζονται με τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Η μείωση των σκιρτημάτων του εμβρύου που αντιλαμβάνεται η μητέρα θεωρείται ότι είναι ένα σημείο ενδομήτριας υποξίας αν ο αριθμός των σκιρτημάτων του εμβρύου, σε χρονικό διάστημα 12 ωρών και για δύο συνεχείς ημέρες είναι κάτω των 10 πρέπει να ελεγχθεί η κύηση για τον κίνδυνο ύπαρξης ενδομήτριας υποξίας.

Βιοφυσικό προφίλ (Biophysical Profile): Το βιοφυσικό προφίλ είναι ένα είδος Apgar score, που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της καλής κατάστασης του εμβρύου και την ενδομήτρια ζωή του.

6.1 Δείκτης παλμικότητας UTPI (PULSALITY INDEX, PI)

Η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από μη ικανοποιητική τροφοβλαστική διείσδυση στις σπειροειδείς αρτηρίες του πλακούντα με αποτέλεσμα τη φτωγή αιμάτωση του πλακούντα και τις αυξημένες αντιστάσεις στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Η αυξημένη αντίσταση της ροής του αίματος στις μητριάιες αρτηρίες, εξετάζεται με τον δείκτη παλμικότητας (pulsality index, PI) 21^η εβδ.-24^η εβδ. κύησης και εντοπίζεται το 45% των γυναικών που θα εμφανίσουν προεκλαμψία (5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα). Θα πρέπει να μετράται ο δείκτης της ομφαλικής αρτηρίας της μήτρας στις 11εβδ. -13+6εβδ. κύησης. Το Doppler αξιολογεί την αντίσταση στη ροή του αίματος στις αρτηρίες της μήτρας και αποτελεί μια χρήσιμη μη επεμβατική μέθοδο για την αξιολόγηση της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας. Ο δείκτης επηρεάζεται από την ηλικία κύησης, την ηλικία της μητέρας, το βάρος, τη φυλετική προέλευση, και το ιστορικό προεκλαμψίας στην προηγούμενη κύηση [36,37].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Πρόβλεψη προεκλαμψίας

7.1 Πρόβλεψη προεκλαμψίας πρώτου τριμήνου

Κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, η χρήση του λόγου sFlt1/PlGF του Fetal Medicine Foundation, μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση και στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Συνδυάζει τους παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία όπως: δείκτης της αιμάτωσης του πλακούντα UTP1, συν τη μέση αρτηριακή πίεση (MAP), κλινικά στοιχεία (μητρικοί παράγοντες/ ιστορικό της μητέρας), επίπεδα PlGF. Περαιτέρω πολλά υποσχόμενοι δείκτες για το πρώτο τρίμηνο είναι οι ουσίες: PP-13, διαλυτή ενδογλίνη, ινχιμπίνη A, ακτιβίνη A, πεντραζίνη 3, P-σελεκτίνη, IGFBP-1 και IGFBP-3, αδιπονεκτίνη, αντίσταση, l-αργινίνη, ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA) και ομοαργινίνη. Ωστόσο, ο sFlt-1 δεν είναι κατάλληλος για έλεγχο σε το πρώτο τρίμηνο. Το πλακουντιακό γαλακτογόνο παράγεται από την 3^η εβδομάδα κύησης, και είναι ένα πολυπεπτίδιο από τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα. Η συγκέντρωσή του αυξάνεται σταδιακά ως την 36^η εβδ. και υψηλότερες τιμές παρατηρούνται στο τέλος της 34^{ης} εβδ. (4-20 μg/ml) Είναι ένας αξιόλογος δείκτης για την εκτίμηση της λειτουργίας του πλακούντα καθώς το HPL αυξάνεται ταυτόχρονα με το σώμα του πλακούντα. Χαμηλά επίπεδα HPL παρατηρούνται σε κυήσεις με μικρό πλακούντα και στην προεκλαμψία.

7.2 Πρόβλεψη προεκλαμψίας στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο

Στην διάγνωση και πρόβλεψη της προεκλαμψίας κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο χρησιμοποιείται ο λόγος sFlt-1/PlGF ή μόνο ο δείκτης PlGF και μας δίνουν πρόβλεψη μέχρι και πέντε εβδομάδες πριν την εκδήλωση της νόσου. Στο δεύτερο τρίμηνο, ο συνδυασμός Doppler υπερηχογραφίας και αγγειογενετικών παραγόντων όπως PlGF /sEndoglin (sEng) και sFlt-1 επιτρέπουν μια έγκυρη πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Προκειμένου να είναι δυνατή η προληπτική παρέμβαση, πρέπει να προσδιοριστεί ο πληθυσμός υψηλού κινδύνου πριν από την 16η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Ο στόχος είναι, επομένως, η πρόβλεψη της προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η πρωτεΐνη PAPP-A αναγνωρίστηκε αρχικά ως προγνωστικός δείκτης, ενώ και η μείωση του PlGF είναι επίσης χρήσιμος δείκτης.

Οι Zeisler *et al.* [3] διεξήγαγαν μια πολυκεντρική, προοπτική κλινική μελέτη παρατήρησης σχετικά με την πιθανότητα προεκλαμψίας σε κύσεις με ένα κύημα ηλικίας 24-37 εβδομάδων κύησης. Ο λόγος sFlt1: PIGF ≤ 38 βρέθηκε να είναι το όριο μεταξύ της εμφάνισης και απουσίας προεκλαμψίας εντός της επόμενης εβδομάδας: η αρνητική προγνωστική αξία κάτω του ορίου αυτού ήταν 99,3% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 97,9-99,9), δηλαδή η πιθανότητα των εγκύων γυναικών να αναπτύξουν προεκλαμψία την επόμενη εβδομάδα είναι πολύ χαμηλή, ενώ η θετική προγνωστική αξία του λόγου sFlt1: PIGF > 38 για εμφάνιση προεκλαμψίας εντός των επόμενων 4 εβδομάδων ήταν μόνο 36,7 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 28,4-45,7). Ωστόσο, η μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς (ηλικία κύησης συγκεκριμένου εύρους, μονήρεις κύσεις)

Κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης όσες ασθενείς έχουν παθολογικά ευρήματα στο Doppler μητριάων αρτηριών διατρέχουν έως και έξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για να εμφανίσουν τη νόσο. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, ήδη από την 21η εβδομάδα κύησης-24^η εβδομάδα κύησης, αν συνδυαστεί, η χαμηλή συγκέντρωση του PIGF (κάτω από 280 pg/ml), με παθολογικό Doppler των μητριάων αρτηριών μπορούν να εντοπιστούν ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία. [36,2]

Κατά το τρίτο τρίμηνο ο λόγος sFlt-1/PIGF μπορεί να προβλέψει όψιμη προεκλαμψία (late-onset PE) με ευαισθησία 84,4% και ειδικότητα 93%. Επίσης μια μετα-ανάλυση συμπέρανε ότι ο λόγος sFlt-1/PIGF εξελίσσεται σε έναν πολύτιμο βοηθό για να τεθεί η διάγνωση της προεκλαμψίας, και να ληφθούν οι ανάλογες αποφάσεις. Οι Gomez-Arriaga *et al* απέδειξαν ότι το Doppler είναι προγνωστικά κατώτερο από τον λόγο sFlt-1/PIGF σε μονήρεις (singleton) κύσεις και με υποψία για προεκλαμψία ή επιβεβαιωμένη προεκλαμψία. Στην πρόιμη προεκλαμψία, η μέση τιμή UtA-PI κατά τη διάγνωση ήταν μη φυσιολογική στο 100% και 91% των περιπτώσεων με και χωρίς FGR (fetal growth restriction). Το sFlt-1 ήταν μη φυσιολογικό στο 100% και στο 96%, αντίστοιχα. Αντιθέτως στην late PE, η μέση τιμή UtA-PI ήταν μη φυσιολογική στο 50% και 26% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η μέση τιμή UtA-PI δεν είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της όψιμης προεκλαμψίας. Επίσης και ότι ο λόγος sFlt-1/PIGF παρουσίασε υψηλή ειδικότητα και χαμηλή ευαισθησία για να επιβεβαιωθεί η υποψία της όψιμης προεκλαμψίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Έγκαιρη διάγνωση και προληπτική θεραπεία

Η έγκαιρη ανίχνευση βασίζεται σε τρία κύρια σημεία που εστιάζονται και συμπληρώνουν το ένα το άλλο: ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, στη συλλογή των βιοφυσικών παραμέτρων όπως η αρτηριακή πίεση, και στην εξέταση Doppler των αγγείων της μητέρας και στον προσδιορισμός των βιοχημικών παραμέτρων, που μπορούν να δώσουν ενδείξεις για εξασθενημένη λειτουργία του πλακούντα.

Ο στόχος για την έγκαιρη πρόληψη είναι να ξεκινήσει μια προληπτική θεραπεία με τη χορήγηση 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη) πριν από τις 16 εβδομάδες εγκυμοσύνης. Είναι σαφές ότι ο υπολογισμός κινδύνου κατά το πρώτο τρίμηνο θα ήταν η πιο αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης της προεκλαμψίας.

Δεδομένου ότι συσσωρεύονται ολοένα και περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα της έγκαιρης χορήγησης ασπιρίνης εξακολουθούν να εμφανίζονται, η βέλτιστη δόση, η οποία είναι πιθανώς 70-160 mg/ημέρα, είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Υπάρχει γνωστή αντοχή στην ασπιρίνη στο 33% όλων των γυναικών, πράγμα που δικαιολογεί την εισαγωγή τουλάχιστον 100 αντί για 80 mg ασπιρίνης / ημέρα. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη στη δευτερογενή πρόληψη φαίνεται να επιφέρει ένα επιπλέον όφελος έναντι της ασπιρίνης μόνο, ειδικά για την επιπλέον κληρονομική θρομβοφιλία.

Κατά την κύηση η χαμηλή θεραπευτική δόση ασπιρίνης θεωρείται ότι εμποδίζει την ανάπτυξη της προεκλαμψίας αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση της πλακουντιακής θρομβοξαίνης A2 με τις ελάχιστες επιδράσεις επι των αγγειακών επιπέδων προστακυκλίνης. Το ένζυμο κυκλο-οξυγενάση παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή προστακυκλίνης και θρομβοξαίνης A2. Η ασπιρίνη αναστέλλει την ενδοθηλιακή κυκλο-οξυγενάση και αυτή η διαδικασία είναι μη αναστρέψιμη στα αιμοπετάλια όπου η κυκλο-οξυγενάση αναστέλλεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Αντίθετα όταν η κυκλο-οξυγενάση επανασυντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα αποκαθίσταται και η παραγωγή προστακυκλίνης. Αυτή είναι η βάση της χρήσης ασπιρίνης, για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της προεκλαμψίας. Προς το παρόν η χρήση ασπιρίνης είναι η μόνη θεραπεία που ελαττώνει κατά 50 % τον κίνδυνο για την εμφάνιση προεκλαμψίας σε κυήσεις υψηλού κινδύνου. Η σύσταση της FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) είναι η εξής: Μετά τον

έλεγχου του πρώτου τριμήνου για preterm προεκλαμψία, οι γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο θα πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη προφυλακτικά από τις 11-14+6εβδ. κύησης σε δόση περίπου 150mg κάθε βράδυ μέχρι τις 36εβδ. της κύησης. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης δεν θα πρέπει να δίνεται σε όλες ανεξαιρέτως τις έγκυες. Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου σε κάθε προγεννητική επίσκεψη θα πρέπει να ενημερώνονται για την σημασία της τήρησης της θεραπείας και να αξιολογούνται για την σωστή λήψη της ασπιρίνης (να λαμβάνει το 90% των χαπιών). Αν εμφανιστεί κολπική αιμορροια θα πρέπει να αξιολογείται χωρίς να χρειάζεται η διακοπή της θεραπείας.

Η ASPRE STYDY δείχνει ότι το ποσοστό τοκετών σε πρόωμη PE μπορεί να μειωθεί κατά 62% αρχίζοντας την ασπιρίνη στις 11-14 εβδ. σε κύσεις υψηλού κινδύνου. Η ASPRE STYDY σχεδιάστηκε για να εξετάσει την υπόθεση ότι η ασπιρίνη 150mg /το βράδυ από τις 11-14εβδ. έως τις 36εβδ. σε σύγκριση με το placebo θα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά το ήμισυ της συχνότητας preterm PE. Οι Crandon και Isherwood απέδειξαν ότι οι πρωτοτόκες που έχουν λάβει ασπιρίνη για περισσότερο από μια φορά κάθε δεκαπενθήμερο κατά τη διάρκεια της κύησης είχαν χαμηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν preterm προεκλαμψία από εκείνες που δεν είχαν λάβει καθόλου ασπιρίνη. Ο αποτελεσματικός έλεγχος για την πρόληψη της preterm προεκλαμψίας σύμφωνα με την ASPRE μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό βιοδεικτών και μητρικών παραγόντων στις 11-1εβδ. και η θεραπεία με ασπιρίνη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης preterm προεκλαμψίας. Επιπλέον σε κύσεις υψηλού κινδύνου, η χορήγηση ασπιρίνης μειώνει τη διάρκεια παραμονής του νεογνού στη MENN κατά 68%. Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου που είναι αλλεργικές στην ασπιρίνη και ελλείπει άλλων μελετών θα πρέπει να γίνεται πιο συχνά η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο ή στο σπίτι. Τα ενδεχόμενα οφέλη από άλλες θεραπείες όπως ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, βιταμίνη C, μετφορμίνη, στατίνες για την προφύλαξη από preterm PE βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο [7,29,30,37].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Πολυάριθμοι βιοφυσικοί και βιοχημικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Εν τω μεταξύ, είναι προφανές ότι ένας μεμονωμένος διαγνωστικός δείκτης δεν είναι αρκετά ισχυρός για να προβλέψει με ακρίβεια την επόμενη προεκλαμψία. Στο πλαίσιο αυτό δικαιολογείται η χρησιμοποίηση πολλών δεικτών, προκειμένου να βελτιωθεί η δυνατότητα πρόγνωσης. Τέλος, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της προεκλαμψίας πρώιμης και όψιμης έναρξης, ώστε να εφαρμόζονται και οι ανάλογοι δείκτες. Ως προεκλαμψία της πρώιμης έναρξης ορίζεται η προεκλαμψία που συμβαίνει πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης, ως ενδιάμεση, όταν η έναρξη της τοποθετείται μεταξύ των 34 και των 37 εβδομάδων και της όψιμης προεκλαμψίας μετά από 37 εβδομάδες. Η προεκλαμψία όψιμης έναρξης φαίνεται να ακολουθεί έναν διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό, δεδομένου ότι οι προγνωστικοί δείκτες διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με την προεκλαμψία πρώιμης και ενδιάμεσης έναρξης. Η διαταραχή του πλακούντα, είναι ένα χαρακτηριστικό της πρώιμης προεκλαμψίας. Η προσθήκη βιοχημικών δεικτών στο πρώτο τρίμηνο είναι επομένως ιδιαίτερα κατάλληλο μέσο για την ανίχνευση της πρώιμης προεκλαμψίας.

Οι Roon et al. πρωτοστάτησαν στην αξιολόγηση μερικών παραμέτρων ορού της μητέρας, για να επιτευχθεί μια καλή πρόγνωση της πρώιμης προεκλαμψίας [38]. Το ποσοστό ανίχνευσης της προεκλαμψίας πρώιμης έναρξης είναι 93,1% κατά το πρώτο τρίμηνο όταν συναξιολογούνται παράγοντες μητρικού κινδύνου (μέση αρτηριακή πίεση, δείκτης παλμών των μητριάων αρτηριών, PAPP-A και PIGF. Στην προεκλαμψία όψιμης έναρξης το ποσοστό μειώνεται στο 44,9%. Έχει βρεθεί ότι το ποσοστό ανίχνευσης της προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο με συνδυασμό διαφόρων δεικτών (PIGF, PAPP-A, PP13, αναστολίνη Α, ακτιβίνη Α, sEndoglin, PTX3, P-σελεκτίνη, αρτηριακή πίεση, Doppler υπερηχογραφία και το ιστορικό) αυξάνεται σημαντικά σε ποσοστό ανίχνευσης 91% για την προεκλαμψία πρώιμης έναρξης, 79,4% για προεκλαμψία ενδιάμεσης έναρξης (34-37 εβδομάδες κύησης), και 60% για προεκλαμψία όψιμης έναρξης [39].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το καλύτερο δυνατό ποσοστό ανίχνευσης της προεκλαμψίας επιτυγχάνεται με την εφαρμογή κλινικών, βιοφυσικών και πολλών βιοχημικών παραμέτρων. Λεπτομερές ιατρικό ιστορικό (σακχαρώδης διαβήτης, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, οικογενειακό ιστορικό, πολύδυμη κύηση, εγκυμοσύνη άνω των 40 ετών, προηγούμενο νεφρικό πρόβλημα και διαταραχές πήξης). Συλλογή βιοφυσικών παραμέτρων, που περιλαμβάνουν την αρτηριακή πίεση, και εξέταση Doppler της μητέρας στα αιμοφόρα αγγεία και εργαστηριακή αξιολόγηση. Ο προσδιορισμός των βιοχημικών παραμέτρων αφορά μια πλειάδα παραγόντων (PIGF, sFlt-1, PAPP-A, , PP13, PTX3, P-σελεκτίνη, κα)

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.
- 2) Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [published correction appears in *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jun;15(6):386]. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-289.
- 3) Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008;78(1):93-100.
- 4) Charles RB, Beckmann,FW. et al.Μαιευτική και Γυναικολογία 7^η Αγγλική Έκδοση,1^η Ελληνική Έκδοση Σε Συνεργασία με το American College of Obstetricians and Gynecologists Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε.
- 5) Luger R, Kight B. Hypertension in pregnancy. StatPearls [Internet].Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430839/>
- 6)ACOG Practice Buletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia, 113,(1), January 2019
- 7) Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. Erratum to "The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention" [*Int J Gynecol Obstet* 145 Suppl. 1 (2019) 1-33]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(3):390-391.
- 8) Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019;8(10):1625. Published 2019 Oct 4.
- 9) Menzies J, Magee LA, Macnab YC, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(4):447-462.
- 10) National Guideline Alliance (UK). *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); June 2019.
- 11) Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, Horwood LJ, Moore MP. Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG*. 2008;115(4):523-527.

- 12) Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance [published online ahead of print, 2020 Sep 1]. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;S0002-9378(20)30989-3.
- 13) Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(2):301-316
- 14) Ψωμαδάκη Ζ.Δ. Καρδιά και Εγκυμοσύνη. Καρδιακές παθήσεις και φάρμακα στην κύηση και το θηλασμό Ιατρικές εκδόσεις Βαγιονάκης 2009
- 15) Chesley LC, Anitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;124(5):446-459.
- 16) Μεσσήνης ΙΕ. Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία Εκδόσεις: MD Communications, Αθήνα 2005
- 17) Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46(5):1077-1085.
- 18). Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):58.e1-8.
- 19). Rajakumar A, Powers RW, Hubel CA, Shibata E, von Versen-Hoynck F, Plymire D, Jeyabalan A. Novel soluble Flt-1 isoforms in plasma and cultured placental explants from normotensive pregnant and preeclamptic women. *Placenta*. 2009;30:25–34.
- 20) Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019;134-135:1-10.
- 21). Tong W, Giussani DA. Preeclampsia link to gestational hypoxia. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(3):322-333.
- 22). Penn J. Retinal and Choroidal Angiogenesis. Springer, 2008
- 23) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669-676.
- 24) Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23(5):1011-1027.
- 25) Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-658.
- 26) Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal

placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):177-182.

27) Tucker KL, Taylor KS, Crawford C, et al. Blood pressure self-monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):442. Published 2017 Dec 28.

28) Ross-McGill H, Hewison J, Hirst J, et al. Antenatal home blood pressure monitoring: a pilot randomised controlled trial. *BJOG.* 2000;107(2):217-221.

29) Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy?. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014;41(1):16-21.

30) Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control.* 2016;9:79-94.

31) Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1102-1113.

32) Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918-926.

33) Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22.

34) Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(1):72-79.

35) Yliniemi A, Nurkkala MM, Kopman S, et al. First trimester placental retinol-binding protein 4 (RBP4) and pregnancy-associated placental protein A (PAPP-A) in the prediction of early-onset severe pre-eclampsia. *Metabolism.* 2015;64(4):521-526.

36) Wright D, Gallo DM, Gil Pugliese S, Casanova C, Nicolaides KH. Contingent screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):554-559.

37) Albrecht ED, Pepe GJ. Regulation of Uterine Spiral Artery Remodeling: a Review. *Reprod Sci.* 2020;27(10):1932-1942.

38) Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):618-627.

39) Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012;119(7):778-787.