


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Preeclampsia: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prevention

Natalija Markevičiūtė¹, Karina Brizickaja¹

¹ Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy-specific disease characterized by hypertension and proteinuria. Preeclampsia develops as an immune response to the increased amount of placental antiangiogenic factors resulting in endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction causes clinical manifestations of preeclampsia. The most common risk factors for this disease are first pregnancy, preeclampsia in previous pregnancies and various chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus, autoimmune or kidney diseases. The diagnosis is made based on high blood pressure detection and evidence of proteinuria or another organ damage. Obstetricians are searching for new diagnostic methods that can predict the development of preeclampsia. Management of preeclampsia includes hypertension treatment, eclampsia prophylaxis and delivery. The timing of delivery is guided individually by weighting the risk of preterm delivery to the child against the risk of continuing pregnancy to the mother. Preeclampsia may lead to life-threatening complications. Therefore, it is important to recognize preeclampsia and provide appropriate treatment as soon as possible. This review reveals the key aspects of etiopathogenesis, diagnosis, management and prevention of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, gestational hypertension, proteinuria, pregnancy.

Preeklampsija: etiopatogenezė, diagnostika, gydymas ir prevencija

Natalija MARKEVIČIŪTĖ¹, Karina BRIZICKAJA¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Preeklampsija – tai nėštumo patologija, kuriai būdinga hipertenzija ir proteinurija. Preeklampsija išsivysto kaip imuninis atsakas į padidėjusį placentos produkto antiangiogeninių veiksnių kiekį, sutrikdantį endotelio funkciją, dėl ko pasireiškia preeklampsijos simptomai ir požymiai. Dažniausi šios ligos rizikos veiksniai – pirmas nėštumas, įvairios lėtinės ligos (hipertenzija, cukrinis diabetas, autoimuninės ir inkstų ligos) ir ankstesnių nėštumų metu nustatyta preeklampsija. Ši liga diagnozuojama, išmatavus padidėjusį arterinį kraujo spaudimą ir nustačius proteinuriją arba kito organo pažeidimą. Ieškoma naujų diagnostikos metodų, leidžiančių numatyti preeklampsijos išsivystymo tikimybę. Preeklampsijos gydymo tikslai – arterinės hipertenzijos gydymas, eklampsijos profilaktika ir gimdymo sužadinimas. Gimdymo sužadinimo laikas parenkamas individualiai atsižvelgiant į priešlaikinio gimdymo riziką vaikui ir nėštumo pratęsimo riziką motinai. Ši patologija gali sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas, todėl svarbu mokėti atpažinti preeklampsiją, kad kuo greičiau būtų skirtas tinkamas gydymas. Šioje apžvalgoje aptariami pagrindiniai preeklampsijos etiologiniai veiksniai bei diagnostikos, gydymo ir profilaktikos principai.

Raktiniai žodžiai: preeklampsija, nėščiujų hipertenzija, proteinurija, nėštumas.

1. Įžanga

Preeklampsija – tai tik nėštumui būdinga patologija, kuri pasireiškia hipertenzija ir padidėjusiu baltymo kiekiu šlapime [1]. Ji komplikuoja 2-8% nėštumų [2, 3]. Tai viena pavojingiausių nėštumo būklių, kelianti grėsmę kūdikio ir motinos gyvybei. Maždaug 10-15% motinų mirčių yra susijusios su preeklampsija ir jos komplikacijomis [4]. Be to, moterys po preeklampsinio nėštumo turi padidėjusią širdies ir kraujagyslių, inkstų bei endokrininių ligų išsivystymo riziką [4, 5]. Todėl yra labai svarbu mokėti atpažinti ir diagnozuoti šią ligą bei laiku imtis tinkamų veiksmų, kad būtų išvengta grėsmingų motinos ir kūdikio komplikacijų. Šioje apžvalgoje paaiškinama preeklampsijos etiopatogenezė ir atskleidžiami pagrindiniai preeklampsijos diagnostikos ir gydymo principai.

2. Etiologija ir patogenezė

Preeklampsijos patogenezė nėra iki galo išaiškinta, tačiau yra žinoma, kad jai vystytis reikšmingi įvairūs motinos ir vaisiaus bei placentos veiksniai.

Preeklampsija gali išsivystyti dėl motinos imuninio atsako į trofoblastą. Sutrikus trofoblasto perfuzijai, vystosi jo hipoksija ir sužadinama reakcijų kaskada: formuojasi aktyvūs deguonies radikalai, aktyvinami uždegiminiai faktoriai ir ląstelių apoptozės mechanizmai. Sutrinka placentos formavimasis ir atsiranda proangiogeninių (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF), placentos augimo faktoriaus (PIGF) ir antiangiogeninių

(tirpios fms-tirozinkinazės-1 (sFIT-1) faktorių disbalansas. Dominuojant antiangiogeniniams faktoriams, sistemiškai aktyvinama motinos imuninė sistema, sutrinka endotelio funkcija ir placentos kraujotaka [6]. Dėl sutrikusios endotelio funkcijos vystosi vazokonstrikcija, didėja periferinis pasipriešinimas ir arterinis kraujo spaudimas, padidėja kapiliarų pralaidumas, aktyvuojama krešėjimo sistema [7]. Šie pokyčiai sutrikdo normalią organų perfuziją, skatina edemų formavimąsi ir gali sukelti įvairių organų funkcijos nepakankamumą. Dėl sisteminio organizmo atsako ir vietinių inkstų kraujagyslių endotelio pokyčių sutrinka glomerulų filtracija ir atsiranda proteinurija. Įvairaus laipsnio kepenų išemija sutrikdo jų funkciją, padidėja transaminazių kiekis kraujyje. Išsivysčius kepenų edemai, tempiama jų kapsulė, kuriai plyšus gali pasireikšti masyvus kraujavimas. Dėl sutrikusios krešėjimo sistemos funkcijos gali pasireikšti diseminuota intravazalinė koaguliacija (DIK). Progresuojant kraujotakos sutrikimams, gali išsivystyti smegenų išemija ir edema, sukeliančios generalizuotus traukulius arba smegenų insultą [8].

3. Rizikos veiksniai

Preeklampsijos pasireiškimo tikimybę didina platus rizikos veiksnių spektras. Rizika padidėja esant pirmajam nėštumui, daugiavaisiui nėštumui, buvus preeklampsijai ankstesnių nėštumų metu, lėtinei hipertenzijai, pregestaciniam arba nėščiujų diabetui, trombofilijai, sistemeinei raudonajai vilkligei, antifosfolipidiniam sindromui, per jaunam

(mažiau nei 20 metų) ar vyresniam (daugiau nei 35 metų) nėščiosios amžiui, taikius pagalbinio apvaisinimo metodus, sergant lėtinėmis inkstų ligomis, obstrukcine miego apnėja [9-13]. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad preeklampsijos rizika yra susijusi su nutukimu – vienu labiausiai paplitusių sveikatos sutrikimų pasaulyje, su kuriuo susiduria beveik kiekvienas bet kurios specialybės gydytojas. Preeklampsijos rizika padidėja esant kūno masės indeksui (KMI) daugiau nei 30 kg/m². Kiekvienas KMI padidėjimas 5–7 kg/m² padidina preeklampsijos riziką du kartus [11, 13]. Kiti aplinkos rizikos veiksniai, ypač rūkymas nėštumo metu, taip pat ženkliai padidina preeklampsijos riziką [14]. Tačiau svarbu prisiminti, kad didžioji dalis preeklampsijos atvejų pasireiškia pirmakartėms

nėščiosioms, neturinčioms jokių rizikos veiksnių. Tokiais atvejais galima įtarti, kad nėščioji gali turėti paveldimą genetinę polinkį sirgti preeklampsija [11, 15].

4. Diagnostika

Preeklampsijos diagnostika ilgą laiką buvo grindžiama nėščiųjų hipertenzijos ir proteinurijos nustatymu (Lentelė 1) [16]. 2014 m. Amerikos akušerių ginekologų kolegija pasiūlė naują preeklampsijos apibrėžimą, teigiantį, jog preeklampsija gali būti diagnozuota ir be proteinurijos, jei kliniškai arba laboratoriskai yra patvirtinami kitų organų pažeidimai (inkstų, kepenų, hematologiniai bei neurologiniai pažeidimai) [17, 18].

Lentelė 1. Preeklampsijos diagnostiniai kriterijai [16]

Diagnostinis kriterijus	Apibūdinimas
Pradžia	> 20 nėštumo savaičių
Hipertenzija	Sistolinis arterinis kraujo spaudimas (AKS) \geq 140 mmHg ir/arba diastolinis kraujo spaudimas \geq 90 mmHg, nustatytas du kartus 4-6 valandų intervalu
Proteinurija	Paros šlapime nustatyta > 300 mg baltymo arba du kartus 4-6 valandų intervalu nustatyta \geq 1 + proteinurija vienkartinio šlapimo tyrimuose

Pagal klinikinių požymių pasireiškimą ir laboratorinių tyrimų pokyčius preeklampsija skirstoma į lengvą ir sunkią. Pagrindiniai jų skirtumai apibendrinti Lentelėje 2 [19, 20]. Sunki preeklampsija diagnozuojama, išmatavus AKS \geq 160/110 mmHg ir nustačius proteinuriją, arba išmatavus AKS \geq 140/90 mmHg ir nustačius kito organo pažeidimo simptomus ar požymius.

Sunki preeklampsija gali greitai išsivystyti net ir lengva preeklampsija sergančioms moterims. Todėl pacientės, kurioms diagnozuota preeklampsija, turi būti atidžiai stebimos dėl naujų nespecifinių simptomų atsiradimo: galvos ar pilvo skausmo, pykinimo, vėmimo, regėjimo sutrikimų [3].

Lentelė 2. Lengvos ir sunkios preeklampsijos skirtumai [19, 20]

Kriterijus	Lengva preeklampsija	Sunki preeklampsija
Klinikiniai simptomai ir požymiai		
Sistolinis AKS	140-160 mmHg	≥ 160 mmHg
Diastolinis AKS	90-110 mmHg	≥ 110 mmHg
Galvos skausmas	Nėra	Yra
Regos sutrikimai	Nėra	Yra
Epigastrio srities skausmas	Nėra	Yra
Plaučių edema	Nėra	Yra
Laboratorinių testų rezultatai		
Paros diurezė	> 500 ml/24 h	≤ 500 ml/24 h
Baltymų kiekis paros šlapime	< 5 g/24 h	≥ 5 g/24 h
Baltymų kiekis vienkartiniam šlapimo tyrime	1 + / 2 +	3 + / 4 +
Trombocitų kiekis	Normalus	Trombocitopenija (< 100 × 10 ⁹ /l)
Kepenų fermentų (ALT, AST, LDH) kiekis	Normalus	Dvigubai viršija normos ribas
Vaisiaus būklės tyrimo rezultatai		
Vaisiaus augimo sulėtėjimas	Nėra	Yra
Oligohidramnionas	Nėra	Yra

Pasaulio akušeriai ginekologai ieško naujų preeklampsijos diagnostikos metodų. Didelis dėmesys skiriamas angiogeniniams biožymenims, kurie yra susiję su preeklampsijos patofiziologija ir leidžia identifikuoti moteris, turinčias didelę preeklampsijos išsivystymo riziką [17]. Nustatyta, kad PlGF koncentracijos sumažėjimas ir sFIT-1 koncentracijos padidėjimas gali gana patikimai numatyti preeklampsijos išsivystymą 1-2 savaitių bėgyje [17, 21]. Be to, kitų tyrimų duomenimis nustatyta, kad interleukino 10 (IL10) koncentracijos sumažėjimas būdingas sunkiai preeklampsijai, todėl šis tyrimas leidžia įvertinti preeklampsijos sunkumą [22]. Taigi rutininis tokių biožymenų nustatymas nėščiosioms galėtų

pagerinti jų klinikinę priežiūrą ir padėtų išvengti skubaus hospitalizavimo ir nepalankių gydymo baigčių [21].

5. Gydymas

Preeklampsijos gydymas reikalauja tarpdisciplininės (gydytojo akušerio ginekologo, anesteziologo, neonatologo ir kitų specialistų) priežiūros. Pagrindinis etiopatogenetinis preeklampsijos gydymas yra gimdymo sužadėjimas [16]. Kiti gydymo tikslai apima arterinio kraujo spaudimo mažinimą ir eklampsijos prevenciją [23].

Preeklampsija turi būti gydoma stacionare. Stacionarizavus nėščiąją, kiekvieną dieną turi būti atliekamas kliniškinis įvertinimas ir

laboratoriniai tyrimai bei vaisiaus ultragarsinis tyrimas ir kardiokografija, kad būtų įvertintas preeklampsijos sunkumas ir laiku paskirtas tinkamas gydymas [16].

5.1. Gimdymo sužadinimas

Gimdymo sužadinimo laikas priklauso nuo vaisiaus gestacinio amžiaus ir preeklampsijos sunkumo. Jei preeklampsija nustatoma po 37 savaitės, gimdymas sužadinamas visais atvejais [17]. Kai nėštumas yra 34-37 savaičių, gydymas priklauso nuo preeklampsijos sunkumo – esant lengvai preeklampsijai, nėštumas gali būti pratęsiamas iki 37 savaičių atidžiai monitoruojant vaisiaus ir motinos būklę, o esant sunkiai preeklampsijai – gimdymą rekomenduojama sužadinti dėl padidėjusios komplikacijų rizikos tiek motinai, tiek vaisiui [24]. Sunkią preeklampsiją nustačius iki 34 nėštumo savaitės, nėštumą rekomenduojama tęsti, kol motinos būklė išlieka stabili, kad vaisius kuo ilgiau vystytųsi gimdoje [25]. Šiuo atveju vaisiaus plaučiai turi būti brandinami kortikosteroidais [3].

5.2. Arterinės hipertenzijos gydymas

Būtina atpažinti ir gydyti sunkią arterinę hipertenziją ($\geq 160/110$ mmHg), kad būtų išvengta padidėjusio motinos ir vaisiaus sergamumo bei mirštamumo [26]. Labetololis (β -adrenoblokatorius) ir hidralazinas (vazodilatatorius) yra pirmo pasirinkimo vaistai skubiai AKS korekcijai, jie yra leidžiami į veną boliusu. Geriamosios greito atpalaidavimo nifedipino (kalcio kanalų blokatoriaus) tabletės taip pat gali būti vartojamos, ypač jei negalimas intraveninis vaisto leidimo būdas [27]. Gydymo

tikslas – sistolinį AKS sumažinti iki 140-150 mmHg, diastolinį – iki 90-100 mmHg. Reikia vengti AKS sumažinimo $< 130/90$ mmHg, nes dėl sumažėjusio kraujospūdžio mažėja placentos perfuzija, dėl ko gali pablogėti vaisiaus būklė [23].

Planinei AKS korekcijai skiriami metildopa, labetalolis, kiti selektyvieji β -adrenoblokatoriai arba ilgo veikimo nifedipinas. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) kontraindikuotini nėščiosioms, nes gali sukelti vaisiaus augimo sulėtėjimą arba įvairias vaisiaus organų, ypač inkstų, anomalijas [28].

5.3. Traukulių profilaktika

Gydant preeklampsiją svarbu išvengti eklampsijos (traukulių) pasireiškimo. Tam skiriama traukulių profilaktika magnio sulfatu ($MgSO_4$). Iš pradžių per 10-15 minučių į veną suleidžiamas 4 g $MgSO_4$ boliusas, vėliau 24 valandas lašinama palaikomoji $MgSO_4$ dozė 1 g per valandą greičiu. Magnio sulfatas turi būti skiriamas intensyvios terapijos skyriuje, atidžiai monitoruojant dėl galimo perdozavimo požymių [16, 23].

6. Prevencija

Yra įrodyta, kad aspirinas užkertą kelią preeklampsijos vystymuisi. Todėl daugelis akušerių ginekologų draugijų rekomenduoja moterims, turinčioms didelę preeklampsijos išsivystymo riziką (sergančioms autoimuninėmis ligomis, cukriniu diabetu, arterine hipertenzija, inkstų ligomis arba ankstesnių nėštumų metu sirgusioms preeklampsija), nuo 12 nėštumo savaitės vartoti aspiriną mažomis dozėmis (75-100 mg) [17, 28].

7. Išvados

Laiku nepastebėta ir negydoma preeklampsija gali sukelti skaudžias komplikacijas, keliančias grėsmę tiek motinos gyvybei, tiek vaisiaus vystymuisi ir išgyvenamumui. Todėl svarbu kiekvieno apsilankymo metu nėsčiąsias stebėti dėl hipertenzijos ir proteinurijos, o nustačius preeklampsiją, užtikrinti sklandų tarpdisciplininį gydytojų bendradarbiavimą, siekiant garantuoti greitą ir efektyvą preeklampsijos gydymą.

Literatūros šaltiniai

1. Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(9): 473.
2. Mayrink J, Souza RT, Feitosa FE, Filho EA, Leite DF, Vettorazzi J, Calderon IM, Sousa MH, Costa ML, Baker PN, et al. Incidence and risk factors for preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. *Sci Rep* 2019; 9: Article 9517.
3. 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.
4. Rosen EM, Muñoz MI, McElrath T, Cantonwine DE, Ferguson KK. Environmental contaminants and preeclampsia: a systematic literature review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2018; 21(5): 291–319.
5. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(18): 1815–1822.
6. de Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(12): 609–616.
7. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1359–1375.
8. Ramos JG, Sass N, Costa SH. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39(9): 496–512.
9. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG – Int J Obstet Gy* 2000; 107: 75–83.
10. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: i1753.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1–e25.
12. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2587.

13. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14: 368.
14. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 544.
15. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG – Int J Obstet Gy* 2004; 111: 200.
16. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 467–474.
17. Duhig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res* 2018; 7: 242.
18. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephro* 2016; 11(6): 1102–1113.
19. Ankichetty SP, Chin KJ, Chan VW, Sahajanandan R, Tan H, Grewal A, Perlas A. Regional anesthesia in patients with pregnancy induced hypertension. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29(4): 435–444.
20. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014; 65(4): 137–149.
21. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: experience in a specialized perinatal care center. *Ann Lab Med* 2018; 38(2): 95–101.
22. Markova AD, Hadži-Lega M, Mijakoski D. Indicators of moderate and severe preeclampsia in correlation with maternal IL10. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4(2): 236–242.
23. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(8): 61.
24. Dekker GA. Management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4(3): 246–247.
25. Guida JP, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm preeclampsia and timing of delivery: a systematic literature review. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39(11): 622–631.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122–31.
27. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol* 2013; 37(4): 280–287.
28. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312119843700.