

¹Szpital im. Falkiewicza, Specjalistyczny Oddział Ginekologiczno-Położniczy we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. Etiopatogeneza

Pregnancy induced hypertension. Etiopathogenesis

Summary

Hypertension-associated disorders in pregnant women are a frequent cause of death, premature births, stillbirths and complications in infants. Etiopathogenesis of most cases of hypertension in pregnant women remains unknown. Pathomechanism of pregnancy induced hypertension has not been fully elucidated.

In chronic hypertension the main feature is elevated blood pressure, whereas in pregnancy induced hypertension (PIH) the increase blood pressure is a syndrome of specific disorders and potential cause of complications in pregnant women.

The last studies suggest involvement of oxidative stress inducing uncontrolled increase of reactive oxygen species (ROS) in the PIH etiopathogenesis.

key words: pregnancy induced hypertension, oxidative stress, reactive oxygen species

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 3, pages 199–205.

także przyczyną przedwczesnych porodów i powikłań u noworodków. W Polsce rocznie występuje u około 30 tysięcy kobiet [1].

Przypadki występowania nadciśnienia w ciąży były opisywane już w starożytności. Niewiele jednak było doniesień tłumaczących genezę tych zjawisk. Głównie opisywano objawy i próby leczenia choroby, nazwanej później zatruciem ciążowym i rzucawką. Hipokrates pisał o obrzękach w ciąży i przepływie nadmiaru śluzu z głowy ciężarnej do nadbrzusza, co miało powodować stany bezdechu. Galen za przyczynę tego schorzenia uważał złe soki, które powstawały w pierwszych miesiącach ciąży, w wyniku zużywania zbyt małej ilości pozostałej krwi miesięczkowej w pierwszych miesiącach ciąży. F. Mauriceau (1633–1709) opisał atak rzucawki. Podawał on także sposoby leczenia tego schorzenia. F. Boissier de Lacroix (1706–1767) jako pierwszy użył terminu *eclampsia parturientum*, natomiast J. C. Lever (1811–1858) w 1843 roku. stwierdził obecność białkomoczu podczas ataku rzucawki. W Polsce problemem rzucawki zajmował się między innymi Janusz Zubrzycki (1885–1969). Uważał on, że przyczyną choroby jest zaburzenie równowagi biologicznej pomiędzy łożyskiem a organizmem matki, co prowadzi do gromadzenia się tak zwanych ciał, czyli substancji pochodzących z łożyska, a znajdujących się we krwi kobiety. W XX wieku schorzenie to określono jako zatrucie ciążowe i łączono przyczynowo ze skurczem naczyń krwionośnych [2].

Powstało wiele teorii, których celem była próba wyjaśnienia etiopatogenezy tego schorzenia. Według teorii macicznej przyczyną powstawania nadciśnienia w ciąży były zaburzenia przemiany materii cię-

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży jest powikłaniem stosunkowo częstym, występującym u około 5–10% ciężarnych. Choroby przebiegające z podwyższonym ciśnieniem u kobiet w okresie ciąży to częsta przyczyna zgonów, w dużym stopniu są

Adres do korespondencji: dr n. med. Jolanta Saczko
Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej Akademii Medycznej
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 10, 50–368 Wrocław
tel.: (071) 784–13–75, faks: (071) 784–00–85
e-mail: michal@bioch.am.wroc.pl



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

zarnej prowadzące do skurczu naczyń krwionośnych i podniesienia ciśnienia krwi. Teoria płodowa Fehlinga tłumaczyła indukowanie nadciśnienia w ciąży nagromadzeniem metabolitów płodu w krążeniu matki. Teoria jadów łożyskowych zakładała, że przyczyną tego schorzenia jest produkcja nieprawidłowych substancji, czyli jadów w łożysku. Anselmino zwracał uwagę na brak równowagi hormonalnej jako przyczynę zatrucia ciążowego (teoria zaburzeń hormonalnych). Jegorow tłumaczył patogenезę zatrucia ciążowego odczynem alergicznym, którym organizm kobiety reaguje na kontakt z obcym białkiem zawartym w plemniku, co potęgowane jest przez białka z rosnącego jaja płodowego [2].

Pomimo intensywnych badań prowadzonych obecnie na świecie, etiopatogeneza nadciśnienia u kobiet w ciąży nie jest jasna i do końca pozostaje niewyjaśniona. Wiadomo, że jest to problem złożony, o czym może świadczyć między innymi mnogość klasyfikacji systematyzujących schorzenia ciążowych przebiegające z nadciśnieniem.

Klasyfikacja zaburzeń u kobiet w ciąży związanych z nadciśnieniem tętniczym

Najważniejsze w klasyfikacji chorób związanych z nieprawidłowym wzrostem ciśnienia tętniczego jest rozróżnienie nadciśnienia występującego przed ciążą i potencjalnie groźniejszego dla matki i płodu nadciśnienia indukowanego ciążą [3]. Obecnie nadciśnienie tętnicze u ciężarnej rozpoznaje się, gdy jej ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 140 i/lub ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) jest ≥ 90 mm Hg.

Nazewnictwo i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w ciąży podlegało licznym zmianom w ciągu ostatnich lat. Proponowane podziały nadciśnienia występującego w ciąży nie są w pełni zadowalające. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w ciąży jest dotąd niejednorodna. Najprostszy podział opiera się na rozróżnieniu nadciśnienia indukowanego ciążą i nadciśnienia u kobiety w ciąży, u której już wcześniej wykryto nadciśnienie.

W 1972 roku Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*) opracowało podział: nadciśnienie i białkomocz, który rozróżnia nadciśnienie wywołane prawdopodobnym skurczem naczyń (co może być PIH) od nadciśnienia współistniejącego z ciążą [4]. Oddzielić należy zatem:

— nadciśnienie indukowane ciążą (PIH, *pregnancy induced hypertension*), w tym: stan przedrzucawkowy (*preeclampsia*) (łagodny i ciężki), rzucawka (*eclampsia*);

— nadciśnienie przewlekłe;

— nadciśnienie przewlekłe z nałożonym stanem przedrzucawkowym lub rzucawką;

— ciążowe nadciśnienie przejściowe.

Podwyższone ciśnienie tętnicze zaobserwowane po 20. tygodniu ciąży u kobiety bez białkomoczu klasyfikuje się jako nadciśnienie ciążowe.

Stan przedrzucawkowy i rzucawka jest swoistym dla ciąży zespołem patologicznym obserwowanym po 20. tygodniu ciąży. Stan przedrzucawkowy charakteryzuje się występowaniem podwyższonego ciśnienia tętniczego (ciążowy wzrost ciśnienia) i białkomoczu. Ciśnienie tętnicze skurczowe jest wyższe niż 140 mm Hg lub rozkurczowe większe niż 90 mm Hg. Białkomoczem określa się wydalanie z moczem około 0,3 g białka na dobę. Rzecawka charakteryzuje się występowaniem u kobiety ze stanem przedrzucawkowym drgawek, które nie mają innej przyczyny. Obrzęki występują u zbyt wielu ciężarnych, by mogły mieć wartość różnicującą, dlatego zarówno w tej, jak i w innych klasyfikacjach usunięto je z kryteriów diagnostycznych. Stan przedrzucawkowy może rozwinąć się u kobiet, u których już wcześniej wykryto nadciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze przewlekłe z nałożonym stanem przedrzucawkowym). Rozpoznanie to może być postawione, gdy u kobiet z nadciśnieniem tętniczym bez białkomoczu przed 20. tygodniem ciąży wzrośnie w wydalonym moczu ilość białka powyżej 0,3 g białka na dobę albo u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem występującym przed 20. tygodniem ciąży dojdzie do nagłego podwyższenia ilości białka, wzrostu ciśnienia krwi, wystąpi małopłytkowość (liczba płytek $< 100\,000/\text{mm}^3$) i wzrośnie aktywność enzymów wątrobowych. Mianem nadciśnienia przewlekłego określa się nadciśnienie tętnicze rozwijające się i rozpoznane przed zajściem kobiety w ciążę lub przed 20. tygodniem ciąży. Nadciśnienie tętnicze wykryte po raz pierwszy w ciąży, ale nieustępujące po jej rozwiązaniu także uznaje się za nadciśnienie przewlekłe. W większości przypadków jest to nadciśnienie pierwotne, ale może to być także nadciśnienie wtórne, które najczęściej towarzyszy chorobom nerek i zaburzeniom hormonalnym [5]. Nadciśnienie indukowane ciążą rozwija się podczas ciąży lub do 24 godzin po porodzie bez objawów stanu przedrzucawkowego lub rzucawki [3].

W 1986 roku Międzynarodowe Towarzystwo do Badań Nadciśnienia w Ciężu (ISSHP, *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) wprowadziło nowy podział, będący uproszczeniem podziału ACOG:

— ciążowe nadciśnienie i/lub białkomocz w ciąży:

- nadciśnienie ciążowe bez białkomoczu,

- białkomocz ciążowy bez nadciśnienia,
- nadciśnienie ciążowe i białkomocz ciążowy (stan przedrzucawkowy i rzucawka).

— przewlekłe nadciśnienie i przewlekłe choroby nerek,

— niezakwalifikowane nadciśnienie i/lub białkomocz u kobiet, u których stwierdzono te objawy przy pierwszym badaniu przed 20. tygodniem ciąży, a które nie chorowały na przewlekłe nadciśnienie i przewlekłe choroby nerek.

Według tego podziału PIH jest definiowane jako ciśnienie tętnicze wynoszące 140/90 mm Hg lub więcej, pojawiające się u ciężarnych z prawidłowym ciśnieniem po 20. tygodniu ciąży i wracające do normy do 6 tygodni po porodzie [6].

O ile rozpoznanie PIH nie sprawia obecnie większego problemu, o tyle patofizjologia tego schorzenia nie jest do dzisiaj wyjaśniona, a towarzyszący mu mechanizm zmian wydaje się być złożony.

Patogeneza nadciśnienia indukowanego ciążą

W nadciśnieniu przewlekłym główną cechą jest podwyższone ciśnienie tętnicze, natomiast w PIH pojawiające się nadciśnienie jest objawem zespołu określonych zaburzeń i potencjalną przyczyną powikłań u kobiet ciężarnych [5].

Etiopatogeneza większości przypadków nadciśnienia u kobiet w ciąży pozostaje nieznana. Obecnie wiadomo, że u podstaw patogenezy PIH leży zaburzenie krążenia krwi w łożysku [7–9].

Wydaje się, że jednym z najistotniejszych czynników warunkujących prawidłowy rozwój płodu jest sprawny przepływ krwi pomiędzy środowiskiem matki a płodu, co jest uwarunkowane szeregiem procesów, zarówno lokalnych dotyczących krążenia płodowo-macicznego, jak i ogólnoustrojowych [10, 11].

Rola trofoblastu w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą

Trofoblast jest to ciążła zewnątrzplodowa warstwa komórkowa, która pokrywa jajo płodowe.

W warunkach prawidłowo rozwijającej się ciąży naczynia spiralne, które doprowadzają krew do przestrzeni międzykosmkowych ulegają wielu zmianom [12]. We wczesnym okresie ciąży tętnice spiralne przekształcają się z grubościennych, dobrze umięśnionych tętnic w wiotkie, workowate naczynia, zdolne do przyjęcia 10-krotnie zwiększonego przepływu krwi przez macicę [13]. W ciąż

ży o przebiegu prawidłowym trofoblast niszczy warstwę mięśniową oraz unerwienie autonomiczne tętnic spiralnych. Jest to fizjologiczny mechanizm, który zmienia tętnice spiralne w tętnice maciczno-łożyskowe i prowadzi to do obniżenia oporu obwodowego w łożu naczyniowym, umożliwiając przepływ przez łożysko znacznej ilości krwi pod niskim ciśnieniem. We wczesnym okresie ciąży (16.–18. tydzień) 32% naczyń spiralnych podlega tego typu zmianom, podczas gdy w ciąży donoszonej dotyczy to praktycznie wszystkich tętnic spiralnych [14–16]. Czynnością jednostką strukturalną łożyska ludzkiego jest kosmówka. W początkowym okresie ciąży z tkanki ektodermalnej otaczającej pęcherzyk zarodkowy tworzy się warstwa cytotrofoblastów, różnicująca się następnie do syncytiotrofoblastu. Syncytiotrofoblast zakotwicza blastocyt do ściany śluzówki macicy. W masie syncytiotrofoblastu pojawiają się ubytki, tworzące kosmki zakotwiczone w macicy. Następnie kosmki się rozgałęziają i od około 3. tygodnia ciąży pływają w komorach międzykosmkowych (zatokach utworzonych przez kapilary macicy), stopniowo wypełniających się krwią matki. Połączenie z arteriami spiralnymi macicy tworzy się w 8. tygodniu ciąży [17–19]. Ostatecznie zatem, krążenie maciczne i płodowe oddzielone są od siebie tak zwaną barierą łożyskową. Składa się ona ze śródbłonna naczyń, otaczającej go mezenchymy oraz trofoblastu: cytotrofoblastów, które pod koniec ciąży tworzą warstwę nieciągłą i syncytiotrofoblastu pokrytego kosmkami, umożliwiającymi przepływ krwi między płodem a matką [20]. Syncytiotrofoblast, który pozostaje w bezpośrednim kontakcie z krwią matki, pełni różnorodne funkcje: endokrynną, sekrecyjną, odżywczą i homeostatyczną [17, 21].

W ciąży powikłanej nadciśnieniem inwazja trofoblastu do warstwy mięśniowej tętnic spiralnych jest ograniczona i dotyczy jedynie doczesnej części tych tętnic. Nie zaobserwowano również zmian w unerwieniu anatomicznym tej części tętnic. Od 30 do 50% naczyń leżących w płycie łożyskowej nie bierze udziału w migracji trofoblastu. Wiele naczyń jest zaczopowanych przez złoże miażdżycowe oraz skupiska wypełnionych lipidami makrofagów. Przyczyną tego może być niezdolność komórek cytotrofoblastu do ekspresji cząsteczek adhezyjnych niezbędnych do prawidłowej przebudowy tętnic spiralnych [22–24]. Zmiany te prowadzą do ograniczonego przepływu krwi przez jednostkę maciczno-łożyskową, co powoduje zmniejszenie ilości substancji niezbędnych do prawidłowego rozwoju płodu. Przyjmuje się, że morfologicznym podłożem zmniejszo-

nego przepływu maciczno-łożyskowego w PIH jest brak przekształcenia tętnic spiralnych, który może przyczynić się do wczesnego niedotlenienia łożyska [13, 25]. Niedokrwienie łożyska wynikające z zaburzeń krążenia może być powodem uszkodzenia śródbłonek naczyń [26–28].

Rola śródbłonka w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą

Komórki śródbłonka są odpowiedzialne za prawidłowy przepływ krwi. Tworzą barierę oddzielającą krew od mięśniówki gładkiej oraz tkanki łącznej naczyń. Bariera ta musi umożliwiać transport różnych substancji i metabolitów między krwią a tkankami. W warunkach fizjologicznych śródbłonek bierze udział w utrzymywaniu właściwego napięcia mięśni gładkich ściany naczyniowej oraz zapobiega agregacji płytek. Uszkodzony śródbłonek traci swoje właściwości antykoagulacyjne, a możliwość regulacji napięcia naczyń krwionośnych ulega upośledzeniu [29, 30]. U kobiet z PIH dochodzi do znacznego uszkodzenia śródbłonka nie tylko w łożysku, ale również w innych narządach (endotelioza kłębkowa powodująca zaburzenia filtracji) [31].

W warunkach fizjologicznych komórki śródbłonka wydzielają szereg aktywnych substancji, do których należy: fibronektyna, siarczan heparyny, interleukina I, tkankowy aktywator plazminogenu, szereg czynników wzrostu, prostacykliny, tlenek azotu, czynnik aktywujący płytki krwi oraz endotelina [8, 21, 29]. Czynniki te pośrednio bądź bezpośrednio wpływają na prawidłowy skurcz i rozkurcz naczyń. Brak czynnościowej równowagi między czynnikami powodującymi skurcz i rozkurcz naczyń wydaje się być ważnym elementem w patofizjologii PIH. Prowadzi to do zmian, które w znacznym uproszczeniu można przedstawić jako zaburzenie równowagi w układzie: prostacyklina i tlenek azotu/tromboksan i endotelina [32, 33]. Wzrost stężenia tromboksanu do prostacykliny może być przyczyną selektywnego uszkodzenia płytek krwi, któremu może towarzyszyć hemoliza oraz zmniejszony przepływ krwi przez tętnice spiralne, z tworzeniem zatorów w łożysku. Prostacyklina jest wytwarzana przez komórki śródbłonka, myometrium, doczesną, kosmówkę, owodnię i trofoblast, tromboksan — głównie przez płytki krwi. Prostacyklina jest czynnikiem rozkurczającym naczynia. Wysokie jej stężenie wpływa na prawidłową inwazję trofoblastu w ściany naczyń spiralnych. Tromboksan działa antagonistycznie, silnie obkurczając naczynia i zwiększając agregację płytek. Zaburzenie rów-

nowagi stężenia prostacykliny i tromboksanu (wzrost stężenia TXA₂, spadek stężenia PG_I2) może być przyczyną zbyt płytkiej inwazji trofoblastu, czego konsekwencją może być upośledzony przepływ maczyno-łożyskowy i wystąpienie PIH [34, 35]. W PIH stwierdzono zwiększoną syntezę tromboksanu w trombocytach i w łożysku [36, 37]. Chociaż zaburzenie stosunku tromboksanu do prostacykliny pozwala na wytłumaczenie wielu klinicznych obserwacji w PIH, to nadal pozostaje pytanie, czy jest to główny mechanizm indukcji tego powikłania.

Istotnym czynnikiem wpływającym na obkurczanie naczyń są endoteliny. Występują w formie trzech izopeptydów: endotelina-1, endotelina-2, endotelina-3. Wyizolowano dwa typy receptorów dla endoteliny. Receptor endoteliny A o wysokim powinowactwie do endoteliny-1 i niskim dla endoteliny-3 oraz receptor endoteliny B o wysokim powinowactwie — zarówno dla endoteliny-1, jak i 3. Pierwszy jest obecny w mięśniówce gładkiej i prawdopodobnie odpowiada za obkurczanie naczyń, drugi obecny jest w komórkach śródbłonka i wpływa na rozkurczanie naczyń poprzez uwalnianie tlenu azotu. Do wzrostu uwalniania endoteliny dochodzi pod wpływem uszkodzenia śródbłonek, szoku lub po działaniu czynników toksycznych [38]. U kobiet w ciąży powikłanej PIH po 23. tygodniu ciąży stwierdzono podwyższone stężenie endoteliny w surowicy. Podwyższone stężenie endoteliny-1 jest markerem uszkodzenia śródbłonka, co leży u podstaw PIH [38–40]. Tlenek azotu (NO) jest jednym z czynników utrzymujących prawidłowe ciśnienie krwi. Uszkodzenie śródbłonka skutkujące zaburzeniem produkcji NO prowadzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego i zwiększa ryzyko miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych. Doświadczalne hamowanie syntazy NO indukuje u zwierząt objawy charakterystyczne dla nadciśnienia, gestorzy z nadciśnieniem, białkomoczem, trombocytopenią i wewnątrzmaciczną hypotrofią płodu (IUGR, *intrauterine growth restriction*) [41, 30]. Zatem jednym z możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój nadciśnienia indukowanego ciążą jest zaburzenie w układzie L-arginina-NO z inaktywacją cyklazy adenylowej w śródbłonku i obniżeniem stężenia cyklicznego 3'5' monofosforanu guanetydyny (cGMP). Stwierdzono podwyższone stężenie cGMP w surowicy krwi w przebiegu PIH, które po wyrównaniu ciśnienia przyjmowało wartości prawidłowe [42]. Niektórzy autorzy uważają, że zmiany aktywności tlenu azotu u kobiet z PIH są raczej wyrazem uszkodzenia łożyska w trakcie przekształcania cytotrofoblastu w syncytiotrofoblast, niż pierwotną przyczyną choroby [25].

Stres oksydacyjny w komórkach łożyska

Badania ostatnich lat wskazują, że nadciśnienie indukowane ciążą jest bezpośrednio związane z uszkodzeniem naczyń płodowo-łożyskowych. W schorzeniu tym inwazja trofoblastu do warstwy mięśniowej tętnic spiralnych jest ograniczona i dotyczy jedynie doczesnej części tych tętnic. Ogranicza to przepływ krwi przez jednostkę maciczno-łożyskową, co prowadzi do niedotlenienia łożyska. Konsekwencją niedotlenienia łożyska jest między innymi niekontrolowany proces peroksydacji lipidów [42, 43]. Utlenianie tłuszczów jest procesem fizjologicznym, zachodzącym z niewielką szybkością we wszystkich komórkach i tkankach. Przez peroksydację lipidów rozumiemy proces utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych lub innych lipidów, w którym powstają nadtlenki tych związków. Tworzeniu nadtlenków towarzyszy powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT), które są odpowiedzialne za negatywne skutki procesów peroksydacji. RFT reagują w niespecyficzny sposób ze składnikami komórek, modyfikując je i uszkadzając. Obecnie też istnieje pogląd, że stres oksydacyjny może być pierwotną przyczyną indukcji nadciśnienia indukowanego ciążą. [9, 43, 44]. Prawidłowo przebiegająca ciąża może być także związana z nasileniem stresu oksydacyjnego (fizjologiczne zmiany adaptacyjne w układzie krążenia matki). Nadmierna produkcja wolnych rodników lub niewystarczająca ich eliminacja może być przyczyną patologii dających objawy kliniczne. Zaburzenia te odgrywać mogą istotną rolę w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą, gdzie wtórnie prowadzą do uszkodzenia śródbłonek naczyń, wzrostu oporu naczyniowego i w konsekwencji do wzrostu ciśnienia tętniczego [45]. W warunkach fizjologicznych wytwarzanie RFT pozostaje w równowadze z aktywnością procesów przeciwutleniających [9, 46, 47]. Zwiększenie szybkości wytwarzania RFT w organizmie bądź nieprawidłowe funkcjonowanie układów antyoksydacyjnych prowadzi do niekontrolowanego podwyższenia stężenia RFT i wzmożenia niebezpiecznych dla biomolekuł komórki reakcji utleniania indukowanych przez RFT. Zaburzenie homeostazy prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania zostało określone jako stres oksydacyjny. Stres oksydacyjny jest czynnikiem destabilizującym funkcjonowanie komórek i tkanek [48]. Odgrywa on istotną rolę w zarówno w stanach fizjologicznych organizmu (ciąża, starzenie się organizmu), jak również w patogenezie wielu chorób [9, 49]. Konsekwencją stresu oksydacyjnego w komórce jest utlenianie komórkowych grup –SH, a za-

tem dysfunkcja wielu transporterów i układów enzymatycznych oraz niekontrolowany proces peroksydacji lipidów i uszkodzenie struktury błon komórkowych. Prowadzić to może do masowego uszkodzenia komórek śródbłonna [36, 37]. Organizmy wytworzyły szereg mechanizmów chroniących je przed działaniem RFT. W obronie uczestniczą zarówno niskocząsteczkowe antyoksydanty (witamina C, E), jak i białka enzymatyczne wyspecjalizowane w usuwaniu wolnych rodników. Biologiczna strategia obrony przed prekursorami rodnika hydroksylowego (OH) — anionorodnikiem ponadtlenkowym i nadtlenkiem wodoru — uwzględnia słabą stronę agresorów: oba ulegają reakcji dysproporcjonowania (dysmutacji). Ważne miejsce wśród tych mechanizmów zajmują enzymy antyoksydacyjne: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CT) reduktaza (Rx-GSH) i peroksydaza glutationowa (GPx). Istotą działania SOD jest przekształcanie anionorodnika ponadtlenkowego O_2^- w H_2O_2 . Wiadomo że CT katalizuje reakcję dysproporcjonacji nadtlenku wodoru, a GPx odpowiedzialne jest za redukcję nadtlenku wodoru i nadtlenków organicznych przy wykorzystaniu zredukowanego glutationu, natomiast reduktaza glutationowa jest enzymem odtwarzającym zredukowaną formę glutationu kosztem utleniania NADPH [37, 44].

W ciąży fizjologicznej wzrasta zarówno stężenie nadtlenków lipidów, jak i antyoksydantów. Zachowana między nimi równowaga przeciwdziała indukowaniu stresu oksydacyjnego. U kobiet z PIH obserwowano niskie stężenie antyoksydantów, głównie peroksydazy glutationowej. Bezpośrednim czynnikiem indukującym stres oksydacyjny w komórkach łożyska u kobiet z PIH jest niedotlenienie tkanki łożyskowej, spowodowane nieprawidłową, zbyt płytką inwazją trofoblastu [46, 48, 49].

Streszczenie

Choroby przebiegające z podwyższonym ciśnieniem u kobiet w okresie ciąży to częsta przyczyna zgonów kobiet i porodów martwych płodów. W dużym stopniu są one przyczyną przedwczesnych porodów i powikłań u noworodków. Etiopatogeneza nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH) pozostaje nieznana, a patomechanizm tego schorzenia nie jest do końca wyjaśniony. W nadciśnieniu chronicznym głównym objawem jest podwyższone ciśnienie tętnicze, podczas gdy w nadciśnieniu indukowanym ciążą wzrost ciśnienia jest syndromem specyficznych zaburzeń i potencjalną przyczyną komplikacji występujących u kobiet w ciąży. Ba-

dania ostatnich lat wskazują, że istotną rolę w wywołaniu PIH odgrywa stres oksydacyjny powodowany niekontrolowanym wzrostem reaktywnych form tlenu (RFT).

słowa kluczowe: nadciśnienie indukowane ciążą, stres oksydacyjny, reaktywne formy tlenu

Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 3, strony 199–205.

Piśmiennictwo

1. Walker J.J. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 42; 356: 1260–1265.
2. Shmorl G. Zur Lehre von der Eclampsie. *Archiv. Gynakol.* 1902; 32: 65–504.
3. Paller M.S. Hypertension in pregnancy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 2: 314–321.
4. Hughes E.C. Obstetric-gynecologic terminology, with section on neonatology and glossary of congenital anomalies. F. A. Davis Co. Philadelphia, 1972.
5. Kuś E., Kazimierak W., Brzozowska M. Nadciśnienie tętnicze u kobiet ciężarnych. *Przegl. Lek.* 2004; 61: 968–971.
6. Symonds E.M. Hypertension in pregnancy. *Arch. Dis. Child.* 1995; 72: 139–144.
7. Thomson N.F., Thoronton S., Clark J.F. The effects of placental extracts from normotensive and preeclamptic woman on vasoconstriction and oxidative metabolism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 206–210.
8. Livingston J.C., Chin R., Haddad B. i wsp. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 83: 1554–1557.
9. Mohanty S., Sahu P.K., Mandal M.K. i wsp. Evaluation of oxidative stress in pregnancy induced hypertension. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2006; 21: 101–105.
10. Gurski M.R., Gonzalez E., Brown E.G. Immunochemical localization of platelet-derived growth factor in placenta and its possible role in pre-eclampsia. *J. Invest. Med.* 1999; 47: 128–133.
11. Heimrath J., Krawczyński A., Duś D. PIH is associated with an increase of trophoblasts circulating in maternal blood. *Gin. Pol.* 2000; 71: 251–254.
12. Robertson W.B., Khong T.Y., Brosnes I. The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 401–412.
13. Hirano H., Imai Y., Ito H. Spiral artery of placenta: development and pathology-immunohistochemical, microscopical, and electro-microscopic study. *Kobe J. Med. Sci.* 2002; 48: 13–23.
14. Leiser R., Kaufmann P. Placental structure: in comparative aspect. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1994; 102: 122–134.
15. Macara L., Kingdom J.C.P., Kaufmann P. Structural analysis of placental terminal villi from growth — restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta* 1996; 17: 37–48.
16. Granger J.P., Alexander B.T., Linas M.T. i wsp. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischaemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38: 718–722.
17. Novak R.F. A brief review of the anatomy, histology and ultrastructure of the full-term placenta. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1991; 115: 654–659.
18. Biagini G., Pagnaloni A., Carboni V. i wsp. Placental villi — decidua interactions in normal and hypertensive pregnancies: a morphological quantitative study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1992; 34: 15–19.

19. Halperin R., Peller S., Rotschild M. i wsp. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50: 84–87.
20. Caniggia I., Winter J., Lye S.J. i wsp. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21: 25–30.
21. Hayman R., Brockelsby J., Kenny L. i wsp. Preeclampsia: the endothelium, circulating factor and VEGF. *J. Soc. Genec. Invest.* 2000; 6: 83–88.
22. Cokell A.P., Learmont J.G., Smarason A.K. Human placental syncytiotrophoblast microvillus membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 104: 235–240.
23. Johansen M., Redman C.W.G., Wilkins T. Trophoblast deportation in human pregnancy — its relevance for pre-eclampsia. *Placenta* 1999; 20: 531–539.
24. Danielczak-Rutz A. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. *Przew. Lek.* 2006; 1: 43–48.
25. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179: 1359–1375.
26. Gembacev O., Di Federico E., McMaster M. i wsp. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum. Reprod.* 1990; 14: 56–66.
27. Simmons L.A., Hennessy A., Gillin A.G. i wsp. Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 107: 678–685.
28. Bosio P.M., Wheeler T., Anthony F. i wsp. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184: 146–152.
29. Brockelsby J.C., Anthony F.W., Johnson I.R. i wsp. The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: A potential role in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 176–183.
30. Rytlewski K., Zdebski Z. Tlenek azotu jako jeden z mechanizmów zabezpieczających ciążę. *Gin. Pol.* 2001; 72: 738–743.
31. Roberts J.M., Carl A., Hubel A. Oxidative stress in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190: 1177–1178.
32. Lorentzen B., Henriksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin. in Reprod. Endocrinol.* 1998; 16: 33–39.
33. Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. *J. Perinat. Med.* 2000; 28: 464–471.
34. Friedman S.A. Preeclampsia: a review of the role of prostoglandins. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71: 122–137.
35. Meagher E.A., Fitzgerald G.A. Disordered eicosanoid formation in pregnancy induced hypertension. *Circulation* 1993; 88: 1324–1333.
36. Walsh S.W. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *Sem. Reprod. Endocrinol.* 1998; 16: 93–104.
37. Wang Y., Walsh S.W. Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia. *Placenta* 2001; 22: 206–212.
38. Mastrogiannis D.S., Kalter C.S., O'Brien W.F. Effect of magnesium sulfate on plasma endothelin-1 levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1554–1559.

39. Schiff E.S., Baruch G.B., Peleg E. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 624–628.
40. Zafirovska K.G., Maleska V.T., Bogdanovska S.V. Plasma human atrial natriuretic peptide, endothelin-1, aldosterone and plasma renin activity in pregnancy-induced hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 13–22.
41. Molnar M., Suto T., Toth T. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia and intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 1458–1462.
42. Mutulu-Turcoglu U., Ademoglu E., Ibrahimoglu L. i wsp. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Ginecol. Obstet. Invest.* 1998; 46: 37–40.
43. Kornacki J., Skrzypczak J. Rola hiperlipidemii oraz stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. *Gin. Pol.* 2003; 9: 678–681.
44. Kornacki J., Koźlik J., Ubiel M. Ocena stresu oksydacyjnego i jego korelacji z przepływami krwi w tętnicach macicznych kobiet ze stanem przedrzucawkowym. *Gin. Pol.* 2004; 75: 681–691.
45. Ścibor D., Czeczot H. Katalaza-budowa, właściwości, funkcje. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2006; 60: 170–180.
46. Skoczylas-Pietrzyk M., Stryjecka-Zimmer M., Oleszczuk J. Wpływ Troxolu — analogu witaminy E na procesy peroksydacji lipidów w łożyskach kobiet z ciążą powikłanych stanem przedrzucawkowym. *Gin. Pol.* 1998; 69: 12–15.
47. Milczarek R., Klimek J., Zelewski L. The effects of ascorbate and alpha-tocopherol on the NADPH-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria. *Mol. Cell. Biochem.* 2000; 210: 65–73.
48. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endoc. J.* 2002; 19: 103–111.
49. Biesiada L., Pietrzak Z., Brocka U. Niektóre wykładniki stresu oksydacyjnego oksydacyjnego ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i cholestazą. *Gin. Pol.* 2007; 78: 956–960.