

# Stan przedrzucawkowy – dwie postaci tej samej choroby

## Preeclampsia – two manifestations of the same disease

Kornacki Jakub, Skrzypczak Jana

Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

### Streszczenie

*Skomplikowana i nie do końca poznana patofizjologia stanu przedrzucawkowego powoduje, że stanowi on ciągle jeden z najtrudniejszych problemów klinicznych współczesnej medycyny matczyno-płodowej.*

*Jakkolwiek kryteria diagnostyczne choroby są ściśle określone i jednolite to obraz kliniczny schorzenia, rokowanie oraz częstość powikłań u matki i u płodu są często bardzo odmienne.*

*Celem pracy jest zwrócenie uwagi na różnorodny charakter kliniczny tej samej choroby z jednoczesnym wyróżnieniem dwóch jej postaci matczynej i łożyskowej.*

*Pierwsza z nich dotyczy zwykle wieloródek oraz pacjentek z udokumentowanymi czynnikami ryzyka stanu przedrzucawkowego, takimi jak: 1) insulinooporność, 2) cukrzyca, 3) dyslipidemia, 4) otyłość, i 5) nadciśnienie przewlekłe.*

*Druga postać schorzenia występuje częściej u pierwiastek bez pierwotnie występujących czynników ryzyka stanu przedrzucawkowego. Zasadniczymi cechami klinicznymi odróżniającymi obie postaci są: 1) wcześniejsze ujawnianie się w ciąży postaci łożyskowej, oraz 2) częstsza obecność wykładników niewydolności łożyska w postaci łożyskowej stanu przedrzucawkowego.*

*W pracy scharakteryzowano obie postaci schorzenia zwracając uwagę na różny charakter kliniczny tych postaci oraz wynikający z tego odmienny sposób postępowania.*

Słowa kluczowe: **stan przedrzucawkowy / zespół metaboliczny, łożysko /**

### Adres do korespondencji:

Jakub Kornacki  
Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
ul. Polna 33, 60-535 Poznań,  
tel. 061 8419302  
e-mail: kuba.kornacki@wp.pl

Otrzymano: 10.03.2008

Zaakceptowano do druku: 20.05.2008

## Abstract

*Preeclampsia, due to its complicated and unexplained pathophysiology, remains one of the most difficult subjects in modern maternal-fetal medicine.*

*Despite of the fact that diagnostic criteria of preeclampsia are clear and homogenous, the clinical manifestation of the disease, the prognosis and the frequency of maternal and fetal complications differ considerably among the cases. The aim of the review was to emphasize the heterogenous character of preeclampsia which may be manifested in two different clinical forms – a maternal and placental one.*

*The maternal preeclampsia occurs mostly in multiparous patients with known risk factors of preeclampsia such as: 1) insulin resistance, 2) diabetes mellitus, 3) dyslipidemia, 4) obesity, and 5) chronic hypertension.*

*The placental form of the disease is more common among nulliparous women without prior risk factors of preeclampsia.*

*The main clinical differences between the two forms are: 1) an earlier onset of placental preeclampsia in most cases, and 2) a more frequent presence of placental insufficiency in placental preeclampsia.*

*The following article focuses on both forms of preeclampsia in the aspect of different clinical manifestations, different prognosis, as well as different management of the disease.*

Key words: **preeclampsia / metabolic syndrome / placenta /**

Skomplikowana patologia ciąży jaką jest stan przedrzucawkowy stanowi nadal jedną z najbardziej interesujących zagadek klinicznych współczesnej medycyny matczyńo-łożyskowej.

Olbrzymie zainteresowanie klinicystów i naukowców z całego świata problematyką dotyczącą stanu przedrzucawkowego wynika z jednej strony ze stosunkowo dużej częstości występowania choroby (u około 5% ciężarnych), a z drugiej strony z ciągłego braku skutecznych metod jej zapobiegania i leczenia. Brak postępów na polu profilaktyki i terapii stanu przedrzucawkowego, mimo niezwykle intensywnych badań naukowych prowadzonych w tym zakresie, świadczy niewątpliwie o niepełnym, jak dotąd, poznaniu mechanizmów rozwoju choroby.

Aktualnie kryteriami rozpoznania stanu przedrzucawkowego są: 1) podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (>140/90) stwierdzone przynajmniej dwukrotnie i po raz pierwszy po 20 tygodniu ciąży oraz 2) dobowa utrata białka z moczem ( $\geq 300$ mg) [1].

Powyższe kryteria, mimo że pozwalają na różnicowanie stanu przedrzucawkowego z nadciśnieniem ciążowym oraz nadciśnieniem przewlekłym to niewiele mówią o obrazie klinicznym choroby i jej złożonym, szkodliwym wpływie na organizm ciężarnej i płodu. Samo rozpoznanie choroby w oparciu o powyższe kryteria niewiele mówi także o rokowaniu co do dalszego przebiegu ciąży oraz ryzyku wystąpienia powikłań ze strony matki i płodu. Zdecydowanie bardziej przydatny klinicznie jest podział stanu przedrzucawkowego na postać ciężką i łagodną [1]. U kobiet z ciężką postacią choroby stwierdza się istotnie częstsze występowanie powikłań matczyńych i płodowych aniżeli u pacjentek z łagodną postacią stanu przedrzucawkowego [2]. Do komplikacji tych należą między innymi: rzucawka, uszkodzenie wątroby i nerek ciężarnej, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR), niedotlenienie czy śmierć płodu [3].

Inną, dużo mniej popularną, a przedstawioną niedawno klasyfikacją stanu przedrzucawkowego jest podział choroby na postać matczyńą, płodową i mieszaną [4].

Postać matczyńą schorzenia dotyczy kobiet, u których stwierdza się przed ciążą obecność czynników ryzyka wystąpienia nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego.

Do powyższych czynników ryzyka należą między innymi: insulinoodporność, otyłość, cukrzyca, przewlekłe nadciśnienie, hiperlipidemia [4]. W tej grupie chorych rozwój stanu przedrzucawkowego jest najprawdopodobniej następstwem nasilenia pierwotnie istniejących zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych u ciężarnej przy braku konieczności jednoczesnego wystąpienia zaburzeń w procesie powstawania krążenia maciczno-łożyskowego jaki ma miejsce pomiędzy 6 a 18 tygodniem ciąży. W tej postaci choroby na plan pierwszy wysuwają się patologiczne objawy kliniczne u ciężarnej.

Postać płodową stanu przedrzucawkowego dotyczy najczęściej pierwiastek z prawidłową wartością *Body Mass Index* (BMI). U tych chorych najbardziej prawdopodobnym punktem wyjścia schorzenia jest nieprawidłowy proces wytwarzania krążenia maciczno-łożyskowego zależny głównie od właściwej inwazji komórek trofoblastu w ściany tętnic spiralnych [4]. Upośledzona inwazja trofoblastu nie pozwala na prawidłową, fizjologiczną przebudowę tętnic spiralnych, końcowych gałęzi tętnic macicznych, będących przed ciążą wysokooporowymi tętniczkami typu sprężystego, w niskooporowe naczynia zbliżone budową do żył [3]. Właściwa przebudowa tych naczyń jest jednym z czynników niezbędnych dla zachowania dostatecznej perfuzji łożyskowej w czasie ciąży.

Charakterystyczną cechą w obrazie klinicznym tej postaci schorzenia jest częste występowanie powikłań płodowych wynikających z zaburzeń przepływu łożyskowego [4].

Zgodnie z powyższym podziałem o postaci mieszanej choroby mówimy w sytuacji współistnienia cech charakterystycznych dla matczyńego i płodowego typu schorzenia [4].

Stan przedrzucawkowy – dwie postaci tej samej choroby.

## Postać matczyna

Postać matczyna stanu przedrzucawkowego dotyczy zwykle kobiet z istniejącymi już wcześniej zaburzeniami metabolicznymi, które nierzadko spełniają kryteria zespołu metabolicznego. Czyni to te pacjentki szczególnie predysponowanymi do zachorowania w przyszłości, jeśli jeszcze nie chorują, na różne schorzenia układu sercowo-naczyniowego.

W odniesieniu do diagnostyki zespołu metabolicznego istnieją pewne kontrowersje dotyczące kryteriów jego rozpoznania. W Europie najbardziej popularna jest definicja zespołu metabolicznego zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [5]. (Tabela I). Z kolei w Ameryce Północnej częściej wykorzystuje się klasyfikację *National Cholesterol Education Program* (NCEP) [5]. (Tabela II).

Zachodząc w ciążę, kobiety, u których stwierdza się wykładniki zespołu metabolicznego są istotnie częściej zagrożone wystąpieniem nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego [6, 7]. W przypadku gdy pacjentka chorowała przed ciążą na nadciśnienie tętnicze, a w drugiej połowie ciąży wystąpi małopłytkowość, wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi (>5,5 mg/dl), białkomocz lub pojawią się laboratoryjne wykładniki uszkodzenia wątroby to zgodnie z najbardziej popularną klasyfikacją Amerykańskiej Grupy Roboczej do Spraw Nadciśnienia Tętniczego w Ciąży (NHLBI) należy u ciężarnej rozpoznać tzw. stan przedrzucawkowy nałożony na nadciśnienie przewlekłe [8].

Charakterystyczną cechą postaci matczynnej stanu przedrzucawkowego jest zwykle dość późny moment ujawnienia się choroby u ciężarnej, nierzadko dopiero po 34 tygodniu ciąży. Fakt ten przemawia za ograniczoną rolą lub wręcz brakiem roli upośledzonej inwazji trofoblastu w ściany tętnic spiralnych w patogenezie tej postaci stanu przedrzucawkowego. Potwierdzeniem tego mogą być wyniki pracy Zhanga i wsp. [4], którzy wykazali w naczyniach doczesnej ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym zmiany histopatologiczne charakterystyczne dla tego schorzenia (miażdżyca i martwica włóknikowata warstwy środkowej naczyń) głównie u kobiet, u których choroba rozwinęła się przed 30 tygodniem ciąży (62%) i zdecydowanie rzadziej gdy objawy stanu przedrzucawkowego wystąpiły po 34 tygodniu (10%). Częsty brak patologii łożyskowej oraz późny moment wystąpienia postaci matczynnej stanu przedrzucawkowego wydają się dobrze tłumaczyć nierzadki fakt braku współistnienia ograniczenia wzrastania płodu w tej postaci choroby.

### Insulinooporność a stan przedrzucawkowy

W licznych pracach badawczych wykazano istotny związek między wykładnikami insulinooporności a występowaniem stanu przedrzucawkowego [9, 10, 11]. Powyższe, dodatkowo korelacje, stwierdzono zarówno u kobiet z już rozwiniętym stanem przedrzucawkowym, jak i u ciężarnych w okresie poprzedzającym o kilka tygodni wystąpienie powyższego powikłania ciąży [12, 13].

Jakkolwiek za „złoty standard” w diagnostyce insulinooporności uważa się tzw. euglikemiczną klamrę metaboliczną, to w praktyce klinicznej do określenia insulinooporności wykorzystuje się z powodzeniem inne wskaźniki oparte między innymi na oznaczeniach stężeń glukozy i insuliny na czczo [14].

Do wskaźników tych należy między innymi wskaźnik HOMA (*homeostasis model assessment insulin sensitivity index*) oraz wskaźnik QUICKI (*quantitative insuline sensitivity check index*). Wskaźnik HOMA oblicza się z wzoru: stężenie glukozy na czczo ( $G_0$ ) x stężenie insuliny na czczo ( $I_0$ )/22,5 [15]. Z kolei wzór na wskaźnik QUICKI to:  $1/[\log(G_0) + \log(I_0)]$  [16]. Za inne, przydatne markery insulinooporności uważa się ponadto: 1) podwyższony stosunek glukozy do insuliny na czczo oraz 2) obniżone stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG).

W jednym z najnowszych doniesień Parretti i wsp. [12] wykazali istotne korelacje między podwyższoną wartością wskaźnika HOMA (>75 centyla dla odpowiedniego tygodnia ciąży) oraz obniżoną wartością wskaźnika QUICKA (<25 centyla dla odpowiedniego tygodnia ciąży) a ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Zależność ta dotyczyła wartości wskaźników obliczanych zarówno w 16-20 tygodniu ciąży, jak i w 26-30 tygodniu, a więc na kilka tygodni a nawet miesięcy przed wystąpieniem choroby.

Istotny związek między insulinoopornością wyrażoną stężeniem SHBG w I trymestrze ciąży a późniejszym wystąpieniem stanu przedrzucawkowego wykazali Wolf i wsp. [17]. Autorzy pracy stwierdzili między innymi, że każdy wzrost stężenia SHBG o 100nmol/l wiąże się z 55% zmniejszeniem ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego.

Potwierdzeniem związku między insulinoopornością a występowaniem stanu przedrzucawkowego mogą być obserwacje kliniczne oraz doniesienia naukowe mówiące o istotnie częstszym rozwoju schorzenia u ciężarnych, u których wcześniej rozpoznawano zespół policystycznych jajników (PCOS) [9, 18]. Dodatkowo wyniki pracy Fridstroem i wsp. [19] wskazują, że stan przedrzucawkowy u kobiet z PCOS ujawnia się w późnym okresie ciąży, co jest charakterystyczne dla matczynnej postaci tego schorzenia.

Proponowanymi mechanizmami na drodze których insulinooporność miałyby prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego u ciężarnych są między innymi:

- 1) aktywacja współczulnego układu nerwowego,
- 2) retencja sodu w nerkach,
- 3) uszkodzenie śródbłonna oraz
- 4) wzrost przepływu krwi przez mięśniówkę naczyń [5, 14].

### Cukrzyca a stan przedrzucawkowy

Zarówno cukrzyca rozpoznana przed ciążą jak i cukrzyca ciążowa zwiększają ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego [20, 21, 22].

Duckitt i wsp. [20] zaobserwowali w swych badaniach około 3,5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego u kobiet, u których przed ciążą stwierdzono cukrzycę. Warto podkreślić, że podwyższone ryzyko rozwoju stanu przedrzucawkowego dotyczy zarówno cukrzycy przedciążowej typu 1 oraz typu 2 [23, 24]. W odniesieniu do ciągle podkreślanego podziału stanu przedrzucawkowego na postać matczynną i płodową należy zauważyć, że cukrzyca stwierdzana przed ciążą częściej stanowi czynnik ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego u wieloródek, u których z kolei częściej obserwuje się postać matczynną schorzenia [25].

Podobnie jak cukrzyca rozpoznana przed ciążą, także cukrzyca ciążowa zwiększa ryzyko wystąpienia stanu przed-

Kornacki J, et al.

rzucawkowego i nadciśnienia ciążowego [21, 22] Według Norlandera i wsp. [21] ryzyko to rośnie około dwukrotnie. Z kolei Berkowitz i wsp. [22] zaobserwowali, że ryzyko jest tym wyższe im we wcześniejszym tygodniu rozpoznano cukrzycę ciążową.

### Otyłość a stan przedrzucawkowy

Otyłość, zwłaszcza znacznego stopnia jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego [7]. W jednym z badań Catov i wsp. [25] wykazali, że wartość wskaźnika masy ciała (BMI)  $\geq 32,2$  przed ciążą była jedynym czynnikiem ryzyka ciężkiej postaci stanu przedrzucawkowego.

Ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego rośnie wraz ze wzrostem wartości przedciążowego BMI [6, 26]. Samuel-Kalows i wsp. [6] stwierdzili między innymi około 2,8-krotny wzrost ryzyka choroby przy wartości BMI 25-29,9 i aż 5,5-krotny gdy ta wartość wynosiła co najmniej 30. Niekorzystny w odniesieniu do ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego jest także nadmierny przyrost masy ciała w okresie ciąży. Solmon i wsp. [9] zaobserwowali u ciężarnych, u których doszło do rozwoju choroby średni przyrost masy ciała w pierwszych dwóch trymestrach ciąży wynoszący 12,2kg w porównaniu do 10,1kg u kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia do końca ciąży. Czynnikiem ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego jest także przyrost masy ciała pomiędzy ciążami [27]. Wykazano, że wzrost BMI o 3 jednostki w okresie pomiędzy kolejnymi ciążami zwiększa prawie dwukrotnie ryzyko wystąpienia choroby [27].

Jak dotąd nie poznano dokładnie mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost częstości występowania stanu przedrzucawkowego u ciężarnych z nadwagą, a zwłaszcza otyłością. Prawdopodobnie rolę odgrywają tu różne czynniki, między innymi dyslipidemia i stres oksydacyjny, reakcja zapalna w obrębie ściany naczyń krwionośnych oraz insulinooporność [7].

### Dyslipidemia a stan przedrzucawkowy

Jakkolwiek hiperlipidemia jest w ciąży zjawiskiem fizjologicznym to u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym obserwuje się dalsze, istotne jej nasilenie w porównaniu do zdrowych ciężarnych [28]. Dotyczy to zwłaszcza ciężkiej postaci choroby i odnosi się głównie do stężenia triglicerydów [28].

Szczególnie interesujące wydają się doniesienia mówiące o wyższych stężeniach cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, a zwłaszcza triglicerydów w pierwszej połowie ciąży u ciężarnych, u których doszło później do rozwoju stanu przedrzucawkowego w porównaniu do kobiet, u których wartości ciśnienia pozostawały prawidłowe do końca ciąży [29, 30].

Najbardziej prawdopodobne mechanizmy na drodze których dyslipidemia w sposób bezpośredni przyczynia się do rozwoju stanu przedrzucawkowego to:

- 1) wzrost produkcji produktów peroksydacji lipidów oraz
- 2) zjawisko „ostrej miażdżycy” gałęzi końcowych tętnic macicznych [3].

### Nadciśnienie przewlekłe a stan przedrzucawkowy

Nadciśnienie przewlekłe jest kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, tzw. stanu przedrzucawkowego nałożonego na nadciśnienie przewlekłe (*superimposed preeclampsia*) [1].

Podczas gdy stan przedrzucawkowy występuje u około 3% ciężarnych, to u kobiet z nadciśnieniem przewlekłym częstość występowania stanu przedrzucawkowego wynosi aż 25% [8]. Jakkolwiek odsetek ten jest dość wysoki to warto podkreślić, że aż u 75% ciężarnych z nadciśnieniem przewlekłym nie dochodzi do rozwoju stanu przedrzucawkowego, a przebieg ciąży jest często zupełnie prawidłowy. To czy dojdzie u tych kobiet do rozwoju stanu przedrzucawkowego zależy najprawdopodobniej głównie od tego czy proces implantacji zarodka oraz następową inwazją trofoblastu w ściany tętnic spiralnych przebiega prawidłowo. Prawidłowy przebieg tego procesu jest w tej sytuacji niewątpliwym czynnikiem mogącym zapobiegać ewentualnemu wystąpieniu stanu przedrzucawkowego prowadząc wręcz do fizjologicznego zjawiska obniżenia się ciśnienia tętniczego u kobiety w II trymestrze ciąży. Wśród innych czynników mogących sprzyjać wystąpieniu stanu przedrzucawkowego u ciężarnej z nadciśnieniem przewlekłym należy wymienić między innymi choroby nerek, a także omawianą wcześniej dyslipidemię, otyłość czy insulinooporność.

Czynniki, które w pierwszej połowie ciąży mogą pomóc w rokowaniu co do wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentki z nadciśnieniem przewlekłym są między innymi:

- 1) brak fizjologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w drugiej połowie ciąży,

Tabela I. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg WHO.

<p><b>nietolerancja glukozy lub podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzyca lub insulinooporność oraz co najmniej 2 z poniższych zaburzeń są podstawą do rozpoznania zespołu metabolicznego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik talia-biodro &gt; 0,9 u mężczyzn i &gt; 0,85 u kobiet</li> <li>- stężenie triglicerydów &gt; 150/mg/dl</li> <li>- stężenie cholesterolu HDL &lt; 35 mg/dl u mężczyzn i &lt; 39 mg/dl u kobiet</li> <li>- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi &gt; 140/90 mmHg</li> <li>- albuminuria &gt; 20µg/min</li> <li>- stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny we krwi &gt; 30 mg/g</li> </ul>
--

Stan przedrzucawkowy – dwie postaci tej samej choroby.

- 2) podwyższone stężenie kwasu moczowego (>3,6mg/dl),
- 3) zmniejszona aktywność reninowa osocza (<4ng/ml/h),
- 4) nieprawidłowe spektrum fali przepływu krwi w tętnicach macicznych [1, 8].

## Postać łożyskowa

Postać łożyskowa schorzenia dotyczy najczęściej pierwiastek, a jej etiopatogeneza pozostaje ciągle na etapie teorii i jest przedmiotem ogromnej liczby badań naukowych.

Aktualnie za najbardziej prawdopodobny uważa się dwu-etapowy mechanizm rozwoju schorzenia [1, 31]. Zgodnie z tą hipotezą pierwszym etapem powstawania choroby jest zmniejszenie przepływu łożyskowego, a drugim uogólnione uszkodzenie śródbłonna u ciężarnej [1, 31]. W myśl powyższej teorii, upośledzenie perfuzji łożyskowej jest najprawdopodobniej konsekwencją upośledzonej inwazji trofoblastu w ściany tętnic spiralnych. Efektem tego jest niedostateczna przebudowa tych naczyń co skutkuje wzrostem oporu przepływu łożyskowego.

Najwięcej wątpliwości i kontrowersji w tej teorii budzi to co stanowi ogniwo pośredniczące między pierwszym i drugim etapem powstawania choroby. Przypuszcza się, że może być nim czynnik produkowany w nadmiernej ilości przez łożysko w następstwie zmniejszonego przepływu łożyskowego.

Wśród potencjalnych kandydatów mogących być tym brakującym ogniwem lub tzw. czynnikiem x wymienić należy między innymi:

- 1) rozpuszczalną postać receptora typu I dla naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (sVEGFR, sFlt-1),
- 2) rozpuszczalną postać endogliny (sEng), oraz
- 3) wolne rodniki tlenowe [32, 33, 34].

Postać łożyskowa stanu przedrzucawkowego częściej niż postać matczyzna ujawnia się w II trymestrze ciąży, a jej przebieg jest często tym cięższy im wcześniej doszło do rozwoju choroby [4]. W obrazie klinicznym poza charakterystycznymi objawami u ciężarnej, wynikającymi głównie z uszkodzenia śródbłonna, zdecydowanie częściej niż w postaci matczynej stwierdza się ograniczenie wzrastania płodu o charakterze asymetrycznym oraz wykładniki niewydolności łożyska w badaniu dopplerowskim.

Interesujące są wcześniej przytaczane wyniki pracy Zhanga i wsp. [4], którzy stwierdzili charakterystyczne dla stanu przedrzucawkowego zmiany histopatologiczne w ścianie

naczyń doczesnej istotnie częściej we wcześniejszych postaciach choroby, częściej u tych pacjentek, u których stwierdzano mniejszą masę łożyska oraz częściej w łożyskach pochodzących od pierwiastek. Wszystko to wydaje się potwierdzać znaczącą rolę patologii łożyskowej jako kluczowej, ale tylko w pewnych postaciach stanu przedrzucawkowego.

## Odmienności w postępowaniu w zależności od postaci stanu przedrzucawkowego

Jakkolwiek objawy kliniczne u ciężarnej z matczyzną i łożyskową postacią stanu przedrzucawkowego są bardzo zbliżone, to w przypadku postaci łożyskowej schorzenia pojawiają się one zwykle wcześniej, co nierzadko jest przyczyną zakończenia ciąży przed 34 tygodniem.

Podstawową cechą kliniczną odróżniającą obie postaci schorzenia jest obecność wykładników niewydolności łożyska w postaci łożyskowej choroby. W postaci matczynej stanu przedrzucawkowego wykładniki niewydolności łożyska albo są nieobecne albo ich nasilenie jest wyraźnie mniejsze niż w postaci łożyskowej. Konsekwencją niewydolności łożyska jest współistnienie, częstsze w postaci łożyskowej choroby, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu oraz innych powikłań płodowych wynikających z zaburzonego przepływu łożyskowego. W skrajnym przypadku następstwem ciężkiej niewydolności łożyska może być niedotlenienie oraz śmierć wewnątrzmaciczna płodu.

Aktualnie najbardziej przydatną klinicznie metodą diagnostyczną pozwalającą na rozpoznanie niewydolności łożyska jest badanie dopplerowskie. Do stwierdzenia lub wykluczenia wykładników niewydolności łożyska kluczowa jest ocena przepływu krwi w tętnicy pępowinowej lub innym tętniczym naczyniu obwodowym płodu oraz w tętnicy środkowej mózgu płodu. Kryteriami niewydolności łożyska w badaniu dopplerowskim są:

- 1) podwyższona wartość wskaźnika pulsacji (PI) w tętnicy pępowinowej >95 centyla i/lub;
- 2) obniżona wartość wskaźnika pulsacji (PI) w tętnicy środkowej mózgu <5 centyla, i/lub;
- 3) obniżona wartość wskaźnika mózgowo-pępowinowego <1,08, i/lub;
- 4) brak lub odwrócony przepływ późno-rozkurczowy w tętnicy pępowinowej – AREDF [35,36].

Tabela II. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg NCEP.

<p><b>do rozpoznania zespołu niezbędne jest stwierdzenie co najmniej 3 z poniższych wykładników:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obwód w pasie &gt; 102 cm u mężczyzn i &gt; 88 cm u kobiet</li> <li>- stężenie triglicerydów &gt;150 mg/dl</li> <li>- stężenie cholesterolu HDL &lt; 40 mg/dl u mężczyzn i &lt; 35 mg/dl u kobiet</li> <li>- ciśnienie tętnicze krwi &gt;130/85 mmHg</li> <li>- stężenie glukozy na czczo &gt; 100 mg/dl</li> </ul>
---

Kornacki J, et al.

Stwierdzenie wykładowców niewydolności łożyska w badaniu dopplerowskim, zwłaszcza braku lub odwrócenia przepływu późno-rozkurczowego w tętnicy pępowinowej będącego przejawem znacznego upośledzenia przepływu łożyskowego, jest wskazaniem do intensywnego nadzoru nad płodem, a niezrządkiem podstawą do wcześniejszego zakończenia ciąży.

Jak dotąd brak jest powszechnego konsensusu co do tygodnia ciąży, po którym stwierdzenie AREFD jest podstawową do zakończenia ciąży. Szczególne kontrowersje budzi sposób postępowania przed 30 (32) tygodniem. Po tym okresie stwierdzenie odwróconego przepływu późnorozkurczowego w tętnicy pępowinowej stanowi zwykle wskazanie do zakończenia ciąży [37, 38, 39].

W odniesieniu do sytuacji, w której stwierdza się niewydolność łożyska wątpliwości budzi też częstotliwość wykonywania badań dopplerowskich. Podczas gdy prawidłowy wynik badania stanowi zwykle podstawę do jego wykonania po upływie 7-14 dni, tak w przypadku gdy wynik jest nieprawidłowy należy rozważyć konieczność nawet codziennego powtarzania badania.

## Podsumowanie

Przedstawiony powyżej podział stanu przedrzucawkowego jest próbą odmiennego, nowoczesnego spojrzenia na patofizjologię choroby oraz wynikające z niej konsekwencje kliniczne. Jakkolwiek złożoność i zagadkowość choroby, jaką jest stan przedrzucawkowy, nie pozwala na wytyczne ostrej granicy między dwoma postaciami schorzenia, to tak przedstawiona próba jej sklasyfikowania może być przydatna w praktyce klinicznej w ustalaniu rokowania oraz opracowywaniu sposobu postępowania, w tym nadzoru nad matką i płodem.

## Piśmiennictwo

- Roberts J, Pearson G, Cutler J, [et al.]. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003, 41, 437-445.
- Kornacki J, Koźlik J, Dubiel M, [et al.]. Ocena stresu oksydacyjnego i jego korelacji z przepływami krwi w tętnicach macicznych u kobiet ze stanem przedrzucawkowym. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 681-691.
- Kornacki J, Skrzypczak J. Rola hiperlipidemii oraz stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 168-176.
- Zhang P, Schmidt M, Cook L. Maternal vasculopathy and histologic diagnosis of preeclampsia: poor correlation of histologic changes and clinical manifestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 1050-1056.
- Pi-Sunyer X. The Metabolic Syndrome: How to Approach Differing Definitions. *Med Clin North Am.* 2007, 91, 1025-1040.
- Samules-Kalow M, Funai E, Buhimschi C, [et al.]. Prepregnancy body mass index, hypertensive disorders of pregnancy, and long-term maternal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 490.e1-490.e6.
- Walsh S. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab.* 2007, 18, 365-370.
- August P, Helseth G, Cook E, [et al.]. A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 1666-1672.
- Solomon C, Graves S, Greene M, [et al.]. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension.* 1994, 23, 717-721.
- Sermer M, Naylor C, Gare D, [et al.]. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 173, 146-156.
- Thadhani R, Ecker J, Mutter W, [et al.]. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension.* 2004, 43, 988-992.
- Paretti E, Lapolla A, Dalfra M, [et al.]. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension.* 2006, 47, 449-453.
- Wolf M, Sandler L, Jimenez-Kimble R. [et al.]. Insulin Resistance But Not Inflammation Is Associated With Gestational Hypertension. *Hypertension.* 2002, 40, 886-891.
- Solomon C, Seely E. Brief Review: Hypertension in Pregnancy: A Manifestation of the Insulin Resistance Syndrome? *Hypertension.* 2001, 37, 232-239.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A, [et al.]. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985, 28, 412-419.
- Katz A, Nambi S, Mather K, [et al.]. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85, 2402-2410.
- Wolf M, Sandler L, Munoz K, [et al.]. First Trimester Insulin Resistance and Subsequent Preeclampsia: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 1563-1568.
- Gjonnaess H. The course and outcome of pregnancy after ovarian electrocautery in women with polycystic ovarian syndrome: the influence of body-weight. *Br J Obstet Gynecol.* 1989, 96, 714-719.
- Fridstrom M, Nisell H, Sjoblom P, [et al.]. Are women with polycystic ovary syndrome at an increased risk of pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia? *Hypertens Pregnancy.* 1999, 18, 73-80.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005, 330, 565.
- Nordlander E, Hanson U, Persson B. Factors influencing neonatal morbidity in gestational diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1989, 96, 671-678.
- Berkowitz G, Roman S, Lapinsky R, [et al.]. Maternal characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 167, 976-982.
- Dunne F, Brydon P, Smith K, [et al.]. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet. Med.* 2003, 20, 734-738.
- Howarth H, Gazis A, James D. Association of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med.* 2007, 24, 1229-1234.
- Catov J, Ness R, Kip K, [et al.]. Risk of early or severe preeclampsia related to preexisting conditions. *Int J Epidemiol.* 2007, 36, 412-419.
- Bodnar L, Ness R, Markovic N, [et al.]. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol.* 2005, 15, 475-482.
- Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet.* 2006, 368, 1164-1170.
- Kornacki J, Koźlik J, Skrzypczak J. Lipid profile and oxidative stress in women with mild and severe preeclampsia. *Arch Perinat Med.* 2003, 9, 40-44.
- Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early-onset preeclampsia. *BJOG.* 2001, 108, 1081-1087.
- Enquobahrie D, Williams M, Butler C, [et al.]. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2004, 17, 574-581.
- Redman C, Sargent I. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science.* 2005, 308, 1592-1594.
- Levine R, Lam C, Qian C, [et al.]. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Eng J Med.* 2006, 355, 992-1005.
- Luft F. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2006, 21, 3052-3054.
- Thadhani R, Mutter W, Wolf M, [et al.]. First trimester Growth Factor and Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Risk for Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 770-775.
- Dubiel M. Ultrasonografia dopplerowska w ocenie układu krążenia płodu w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą. W: Kliniczna Perinatologia i Ginekologia. Red. Słomko Z, Bręborowicz GH, Gadziński J. Poznań: OWW. 2000.
- Gramellini D, Folli M, Raboni S, [et al.]. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1992, 79, 416-420.
- Bilardo C, Wolf H, Stigter R, [et al.]. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 23, 119-125.
- Baschat A, Gembruch U, Weiner C, [et al.]. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003, 22, 240-245.
- Mari G, Hanif F. Intrauterine Growth Restriction: How to Manage and When to Deliver. *Clin Obstet Gynecol.* 2007, 50, 497-509.