ALEKSANDRA STUPAK, ANNA KWAŚNIEWSKA

**Najnowsze osiągnięcia
w diagnostyce stanu
przedrzucawkowego w ciąży****Recent advances
in diagnostics of preeclampsia
in pregnancy****Streszczenie**

Preeklampsja, która dotyczy 2-5% ciężarnych, jest jedną z głównych przyczyn matczynej i perinatologicznej zachorowalności i śmiertelności. Współcześnie uznawaną teorią dotyczącą patogenezy stanu przedrzucawkowego jest hipoteza zaburzeń w krążeniu maczyno-płodowym. W celu prognozowania wystąpienia stanu przedrzucawkowego poszukuje się nieinwazyjnych metod diagnostycznych mogących określić zwiększone ryzyko zachorowania. Badania dotyczące identyfikacji wczesnych markerów biochemicznych, opracowania algorytmu postępowania lub testu skriningowego trwają od wielu lat. Niniejsza praca przedstawia aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczący osiągnięć w diagnostyce stanu przedrzucawkowego w ciąży.

Abstract

Preeclampsia, which affects 2-5% of pregnancies, is one of major causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. Nowadays the leading hypothesis of pathogenesis of preeclampsia is the theory of dysfunction in maternal-fetal circulation. The aim of early identification of preeclampsia is to find non-invasive diagnostic methods that can determine the higher risk of morbidity rate. Research on early identification of biochemical markers, algorithm development or screening test is underway for many years. This paper presents a review of the literature on current developments in diagnostics of preeclampsia in pregnancy.

Słowa kluczowe: preeklampsja, stan przedrzucawkowy, diagnostyka, biomarkery, skrining.

Keywords: preeclampsia, diagnosis, biomarkers, screening.

Pre eklampsja (stan przedrzucawkowy, PE) jest wielo-układową chorobą występującą u 2-5% kobiet ciężarnych [1]. Częstotliwość hospitalizacji kobiet z zaburzeniami ciśnienia tętniczego w ciąży w krajach rozwijających się wzrasta dynamicznie.

Etiopatogeneza zaburzeń ciśnienia tętniczego w ciąży ma wieloetapowy, wieloczynnikowy, wielopłaszczyznowy oraz złożony charakter i pomimo wielu lat badań nadal pozostaje niewyjaśniona. Wydaje się, że u podstaw zmian etiopatogenetycznych w pre eklampsji występują zaburzenia regulacji rozwoju syncytiotrofoblastu i następnie angiogenezy i rozwoju łożyska [2].

Obecnie uznawaną teorią dotyczącą patogenezy stanu przedrzucawkowego/rzucawki jest hipoteza zaburzeń w krążeniu maczyno-łożyskowym (niedokrwienie łożyskowe). Wskazuje na to fakt obecności pre eklampsji tylko w czasie trwania ciąży, nawet bez obecności płodu, ale z obecnością łożyska, np. w ciążach z zaśnadem groniastym. Po porodzie z reguły objawy rzucawki ustępują, jakkolwiek przypadki rzucawki połogowej, która niejednokrotnie ma przebieg piorunujący, wydają się przeczyć teorii zaburzeń w krążeniu maczyno-łożyskowym. Postuluje się również występowanie innych mechanizmów np.: wczesnej odpowiedzi zapalnej, dyslipidemii (toksycznego działania nadtlenków lipidów), nieprawidłowej adaptacji immunologicznej (zaburzona ekspresja antygeny HLA G w trofoblastie), nasilenia procesów immunopatologicznych (cytokiny Th) oraz uwarunkowania genetyczne.

Łożysko jest zaopatrywane w krew poprzez tętnice spiralne, które są gałęziami tętnicy macicznej. We wczesnych etapach prawidłowej ciąży komórki cytotrofoblastu rozwijającego się łożyska wnikają w ścianę macicy, niszcząc śródbłonek i błonę środkową tętnic spiralnych. Dochodzi do przekształcenia ściany tętnic spiralnych z niskoprzepływowymi i wysokooporowymi naczyń w wysokoprzepływowe i niskooporowe naczynia, które są niezbędne do prawidłowego rozwoju łożyska. Występują dwa etapy inwazji cytotrofoblastu: pierwszy odbywający się od 10 do 12 tygodnia ciąży, drugi od 15 do 16 tygodnia. Najpierw pojawia się inwazja w doczesną a następnie w myometrium [3]. W pierwszym etapie rozwoju pre eklampsji wnikanie cytotrofoblastu w segmenty błony mięśniowej jest upośledzone. Tętnice spiralne pozostają wąskie co znacznie ogranicza przepływ krwi do płodu. Niekorzystny efekt dla płodu narasta wraz z rozwojem ciąży i ze zwiększonym zapotrzebowaniem wzrastających tkanek na krew i substancje odżywcze. Niedokrwienie łożyska jest spowodowane nieprawidłową inwazją trofoblastu. Prowadzi ono do uwolnienia różnych czynników łożyskowych i zaburzeń w działaniu czynników angiogennych powodujących dysfunkcję śródbłonna, która jest charakterystycznym objawem drugiego etapu zaburzeń występujących w pre eklampsji. Czynniki immunologiczne i genetyczne odpowiedzialne są głównie za rozwój pierwszej fazy. Natomiast czynniki metaboliczne przyczyniają się do powstania zmian charakterystycznych dla obu etapów rozwoju stanu przedrzucawkowego [4].

Niedostateczna inwazja komórek trofoblastu w ściany tętnic spiralnych przyczynia się do braku spadku oporności naczyń, powodując niedotlenienie tkanek nasilające reakcje z udziałem wolnych rodników. Proces peroksydacji lipidów

wchodzących w skład błon fosfolipidowych zmniejsza aktywność antyoksydacyjną komórek śródbłonna i powoduje zaburzenia w kontroli napięcia ściany naczyń krwionośnych [5]. Nadciśnienie pojawia się z chwilą zaburzenia równowagi między śródbłonkowymi substancjami rozkurczającymi naczynia (NO, PGI₂) a działającymi skurczowo (ET-1, TXA₂).

W związku ze znaczną poprawą poziomu opieki położniczej i neonatologicznej udało się osiągnąć zmniejszenie śmiertelności okołoporodowej matek i noworodków. Natomiast możliwości dotyczące przewidywania stanu przedrzucawkowego nie zmieniły się istotnie. Aktualnie najczęściej stosuje się prewencję wtórną pre eklampsji i monitoruje się ciężarne, u których w poprzednich ciążach wystąpiła PE.

Aby ocenić możliwości prognozowania wystąpienia stanu przedrzucawkowego poszukuje się nieinwazyjnych metod diagnostycznych mogących określić zwiększone ryzyko zachorowania. Badania dotyczące identyfikacji wczesnych markerów biochemicznych lub opracowania testu skriningowego trwają od wielu lat.

We etiopatogenezie stanu przedrzucawkowego istotną rolę odgrywają również czynniki genetyczne np.: gen kodujący angiotensynogen, konwertazę angiotensyny I, śródbłonkową syntazę tlenu azotu, dysmutazę nadtlenkową, czynniki krzepnięcia V [6] oraz II oraz reduktazę metylenotetrahydrofolianu, MTHFR (ang. metylenetetrahydrofolate reductase) [7]. Również czynniki immunologiczne uczestniczą w rozwoju stanu przedrzucawkowego. Inwazja trofoblastu we wczesnej ciąży może ulec zakłóceniom w wyniku zaburzenia równowagi między aktywnością limfocytów Th1 a Th2, a także zaburzenia aktywności komórek NK (ang. natural killers) [8]. Komórki NK uczestniczą w procesie angiogenezy, jak również w prawidłowej inwazji trofoblastu w ściany tętnic spiralnych. Czynniki immunologiczne odgrywają również istotną rolę w procesie uogólnionego uszkodzenia śródbłonna, który stanowi drugi etap rozwoju stanu przedrzucawkowego.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono roli peptydów związanych z angiogenezą w patomechanizmie powstania pre eklampsji. Prawidłowe tworzenie nowych naczyń z istniejącego śródbłonna jest kluczowe dla prawidłowego rozwoju łożyska. Dwa spośród naczyniowych czynników wzrostu, śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. vascular endothelial growth factor) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF, ang. placental growth factor) współdziałają w prawidłowej proliferacji i inwazji trofoblastu. Stąd wysunięto hipotezę, że ich nieprawidłowe stężenia mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju pre eklampsji. W trakcie prawidłowej ciąży ekspresja maczynowego VEGF jest zredukowana [9,10] natomiast łożyskowe stężenia mRNA kodującego VEGF są istotnie niższe u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu do ciężarnych z prawidłowo przebiegającą ciążą [11]. Podobnie maczynowy poziomy PIGF okazały się być znacząco niższe w drugim tryestrze ciąży u ciężarnych z pre eklampsją w porównaniu do pacjentek kontrolnych [12]. Jednocześnie stwierdzono zależność wystąpienia nadciśnienia tętniczego i białkomoczu od stężenia przeciwciał anty-VEGF u pacjentów leczonych onkologicznie [13].

Inne badania kliniczne skoncentrowały się na czynnikach działających przeciwnie do VEGF i PIGF i ich roli

w pojawieniu się preeklampsji. Do najbardziej poznanych czynników produkowanych przez łożysko należą rozpuszczalny receptor dla VEGF lub rozpuszczalna FMS kinaza tyrozynowopodobna (sFTL-1, ang. soluble FMS-like tyrosine kinase) oraz rozpuszczalna endogлина (sEng, ang. soluble endoglin).

Rozpuszczalny FTL-1, czyli rozpuszczalny receptor dla VEGF, wiąże i neutralizuje angiogenne działanie VEGF i PlGF [14]. Z tego powodu uważany jest za jeden z kluczowych peptydów w rozwoju preeklampsji. Stężenie sFTL-1 w surowicy krwi matki jest podwyższone w preeklampsji w porównaniu do ciąż kontrolnych. Jednocześnie jego stężenie koreluje pozytywnie ze stopniem ciężkości choroby. Po porodzie jego stężenie wraca do normy [15]. Stwierdzono również wyższe stężenie tego receptora u pierwiastek w porównaniu do wieloródek [16]. Badania Maynarda w 2003 roku jednoznacznie określiły łożyskowe pochodzenie tego receptora. Wyższe stężenie sFTL-1 statystycznie istotnie korelowało z wyższym stężeniem mRNA dla sFTL-1 w surowicy krwi kobiet ciężarnych [17]. W 2005 roku Staff wykazał, że jakkolwiek stężenie sFTL-1 w krążeniu płodowym jest również podwyższone to w krążeniu macicznym jego poziom jest 29 razy większy [18].

Kolejnym peptydem, który wydaje się mieć znaczenie w patogenezie preeklampsji jest rozpuszczalna endogлина (sEng). Endogлина jest receptorem dla transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ i $\beta 3$ występującym w błonie komórkowej śródbłonna i syncytiotrofoblastu [19]. W przebiegu prawidłowej ciąży stężenie sEng spada między pierwszym a drugim trymestrem ciąży. U pacjentek z preeklampsją ten spadek nie jest tak wyraźnie zaznaczony. Podobnie jak sFTL-1 poziomy endogliny są wyższe u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym korelując z jego ciężkością i spadając po porodzie [14]. Obiecujące są wyniki badań mówiące o dwukrotnie podwyższonych poziomach sEng już między 17 a 20 tygodniem ciąży u pacjentek u których później rozwinie się preeklampsja [20]. Tym samym obie wyżej opisane substancje są istotnymi peptydami w patomechanizmie rozwoju preeklampsji. Chociaż wykorzystanie ich jako jedyńskich markerów ryzyka choroby wydaje się być niewystarczające ze względu na brak wysokiej pozytywnej wartości predykcyjnej.

Łożysko ludzkie produkuje również inne białka, które odgrywają ważną rolę w procesie implantacji i macicznego remodelingu naczyń. Należy do nich białko łożyskowe PP-13 (ang. placental protein 13), które jest 32-kDa dimerem. Podczas prawidłowej ciąży jego stężenie stopniowo rośnie. Natomiast w ciążach, w których rozwinie się preeklampsja zaobserwowano jego spadek już między 9 a 12 tygodniem ciąży [21]. Szczególnie pomocny w określeniu ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego jest pomiar stężenia PP-13 wraz z oceną ultrasonograficzną dopplerowską indeksu pulsacji (PI) w tętnicy macicznej w pierwszym trymestrze ciąży. Stwierdzenie obniżonego poziomu PP-13 i nieprawidłowego PI wydaje się być obiecującym sposobem predykcji preeklampsji [22].

Rozwijający się trofoblast produkuje także duże, wysoko glikozylowane białko o nazwie: osoczowe białko związane z ciążą PAPP-A (ang. pregnancy-associated plasma protein A). Białko to jest głównie markerem zwiększonego

ryzyka wystąpienia zespołu Downa. Pierwszy raz jego zwiększone stężenie wykryto około 30 lat temu. Od tej pory trwają badania dotyczące przydatności tego markera jako substancji prognostycznej rozwoju preeklampsji. Obecne badania sugerują obecność podwyższonego stężenia PAPP-A również w innych stanach chorobowych w ciąży np. w wewnątrzmacicznym ograniczeniu wrastania płodu IUGR (ang. intrauterine growth restriction) [23]. Jednocześnie oznaczenie PAPP-A, PP-13 oraz wykonanie Power Doppler tętnic macicznych charakteryzuje się wyższą czułością wykrywania predyspozycji do preeklampsji aniżeli ich oddzielne pomiary [24].

Pierwsze badania dotyczące podwyższonego osoczowego stężenia α -fetoproteiny (AFP) w krążeniu macicznym sugerowały jego związek z późniejszym rozwojem preeklampsji. Natomiast analizy ostatnich lat wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w poziomie AFP między 22 a 24 tygodniem ciąży u ciężarnych z prawidłowym przebiegiem ciąży a ciążą powikłaną stanem przedrzucawkowym [25].

Również prognostyczna ocena podwyższonego stężenia gonadotropiny kosmówkowej (β hCG) w surowicy krwi ciężarnych w drugim trymestrze ciąży z preeklampsją [26] wykazała niską wartość predykcyjną.

Doniesienia naukowe donoszą o obniżeniu stężenia czynnika wzrostu łożyska PLGF (ang. placenta growth factor) w osoczu ciężarnych z objawami preeklampsji [27]. Badania Tjoa prowadzone w drugim trymestrze ciąży potwierdziły spadek stężenia PLGF już w 17 tygodniu ciąży.

Wiele badań potwierdziło występowanie podwyższonego stężenia fibronektyny w preeklampsji [28,29]. Islami i wsp. w 2001 roku zasugerowali istotną różnicę stężeń fibronektyny w surowicy krwi kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży a ciążą powikłaną preeklampsją w III trymestrze [30]. Natomiast długoterminowe badania potwierdziły wzrost stężenia fibronektyny już między 9 a 12 tygodniem ciąży [31].

Inną substancją, która wydaje się być pomocna w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego jest neurokina B. Badania prognostyczne wykazały statystycznie istotnie zwiększenie stężenia neurokiny B w surowicy matki już w 9 tygodniu ciąży [32]. Brak jest natomiast długoterminowych badań potwierdzających tę tezę.

Uważa się, że oporność na insulinę odrywa pewną rolę w etiopatogenezie preeklampsji. W prawidłowej ciąży występuje zwiększone wydzielanie insuliny co prowadzi do insulinooporności tkanek. Równocześnie wyższe stężenie insuliny hamuje produkcję białka wiążącego hormony płciowe SHBG (ang. sex-hormone-binding globulin). Aktualnie nie ma jednoznacznych wyników dotyczących stężenia SHBG. Badania Wolfa wykazały znacząco niższe stężenia tego białka już w pierwszym trymestrze ciąży [33] czego z kolei nie potwierdziły badania Spencer'a [34]. Świadczy to o konieczności dalszych prac w tym kierunku.

Kolejnym białkiem biorącym udział w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów oraz insulinooporności jest adiponektyna. Niższe stężenie adiponektyny zaobserwowano już w pierwszym trymestrze ciąży. Jednocześnie stwierdzono istotnie statystycznie różnice stężenia adiponektyny w surowicy ciężarnych z wcześniej występującą preeklampsją (do 34 tygodnia ciąży) a późno manifestującą się chorobą (po 34 tygodniu ciąży) [35]. Fasshauer wykazał wyższe stężenie tej cytokiny

w trzecim trymestrze ciąży, sugerując jej rolę protekcyjną w rozwoju insulinooporności w preeklampsji [36]. Tym samym wydaje się, że oporność na insulinę bierze udział w patogeniezie insulinooporności ale nie można jednoznacznie określić jej przydatności jako metody prognozowania wystąpienia stanu przedrzucawkowego.

Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój preeklampsji są zaburzenia metabolizmu lipidów wywołane stresem oksydacyjnym. Ciężarne z zaburzeniami ciśnienia tętniczego, obrzękami i białkomoczem mają nieprawidłowy profil lipidowy, szczególnie podwyższone lipoproteidy bogate w trójglicerydy, czyli VLDL. Badania prowadzone nad apolipoproteiną A, jej stężeniem i polimorfizmem genu kodującego apolipoproteinę A, wykazały zwiększone stężenie lipoproteidów w przebiegu preeklampsji [37].

W rozwoju preeklampsji postuluje się również udział homocysteiny. Wyniki badań są jednak niejednoznaczne. Niektórzy klinicyści stwierdzili jej podwyższone stężenie w surowicy krwi już we wczesnej ciąży, natomiast inni nie obserwowali takich zmian [25]. Te różnice być może wynikają z faktu, że na stężenie homocysteiny w surowicy krwi wpływa funkcja nerek oraz czynniki środowiskowe i odżywcze.

W etiologii preeklampsji zwraca się coraz większą uwagę na występowanie zwiększonego stężenia aktywiny A i inhibiny A [38], jako czynników produkowanych przez łożysko oraz estriolu hormonu świadczącego o wydolności jednostki maczyno-łożyskowej [39]. Ostatnio przeprowadzono badania stężenia w/w substancji w populacji ciężarnych z preeklampsją poddawanych terapii przeciwnadciśnieniowej preparatem metyldopy (Dopegyt). Wyniki badań sugerują brak statystycznej różnicy w stężeniu inhibiny A, aktywiny A i estriolu między pacjentkami zdrowymi a stosującymi leczenie hipotensyjne [40]. Dodatkowo stwierdzono istotną statystycznie zależność stężeń aktywiny A i inhibiny A od stężenia estriolu. Im wyższe stężenie peptydów łożyskowych u danej pacjentki tym niższe stężenie hormonu steroidowego. Łožysko produkuje i uwalnia aktywinę A i inhibinę A oraz bierze udział w tworzeniu estriolu. Przewlekła niewydolność tego narządu wpływa na stężenie wszystkich substancji przez nie syntetyzowanych.

Nieprawidłowe wrastanie trofoblastu w tętnice spiralne jest związane z podwyższonym ryzykiem rozwoju preeklampsji. Przeprowadzono badania ultrasonograficzne oceniające przepływ krwi w tętnicach macicznych celem określenia ryzyka preeklampsji [41]. Ultrasonograficzny pomiar, w prezentacji kolorowego Dopplera, przepływu krwi przez tętnice maciczne wykonane w miejscu ich skrzyżowania z tętnicami biodrowymi zewnętrznymi, między 22-24 tygodnia ciąży, może wykryć obecność podwyższonego indeksu oporu (RI, ang. resistance index) lub wcięcia we wczesnym przepływie skurczowym (notch). Przy nieprawidłowych przepływach tętniczych istnieje 60% ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Badanie to jest szczególnie przydatne w wykrywaniu ciężkiej preeklampsji rozpoczynającej się przed 34 tygodniem ciąży [42]. W badaniach wykorzystujących metodę meta-analizy stwierdzono, że zwiększony RI oraz notch w przepływie krwi po 16 tygodniu ciąży posiada największą wartość predykcyjną oceny czynników ryzyka wystąpienia preeklampsji [43]. Badania średnie-

go ciśnienia tętniczego MAP (ang. mean arterial pressure) oraz pozostałych elementów badania ultrasonograficznego w I trymestrze ciąży wydają się zwiększać możliwości wczesnego wykrycia pacjentek zagrożonych wystąpieniem stanu przedrzucawkowego [44].

W 2003 roku Florio i wsp. przeprowadzili analizy określające czy dodatkowe pomiary Act i Inh u ciężarnych u których w badaniu Doppler tętnic macicznych w 24 tygodniu ciąży wykryto nieprawidłowe przepływy podniosą wartość predykcyjną oznaczeń [45]. Przebadano 58 asymptomatycznych ciężarnych z notch w Doppler usg i stwierdzono, że Act i Inh były znacząco wyższe u pacjentek, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy (n=18). Przy wartościach odcięcia 1,7 MoM dla Act czułość wynosiła 61% a specyficzność 89% zaś dla Inh przy wartościach 1,8 MoM czułość 39% a specyficzność 92% w predykcji PE. Dla całej populacji kobiet badanych ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego wynosiło 31%, gdy wartości obu hormonów były podwyższone – 86% a jeżeli ich poziomy były w normie – 17%. Świadczy to o znaczącej poprawie możliwości predykcji PE u pacjentek z nieprawidłowymi przepływami macicznymi przy dodatkowym oznaczeniu Act i Inh.

Patomechanizm zaburzeń ciśnienia tętniczego w ciąży nie jest nadal w pełni poznany. Ciągłe poszukiwania przydatnych markerów preeklampsji powoduje rozwój badań nad wieloma nowymi substancjami takimi jak np.: endostatyna i leptyna [46,47] visfatyna [48], białko ostrej fazy, moczowy orosomukoid [49], neuropeptyd Y, peptyd natiuretyczny, adrenomedulina, ghrelina, rezystyna [50] oraz IL-17 [51].

Aktualnie ze względu na postęp w naukach podstawowych wykorzystuje się wiele dziedzin badawczych do określania ryzyka wystąpienia wielu chorób lub zjawisk biologicznych.

Bioinformatyka to dyscyplina zajmująca się stosowaniem narzędzi matematycznych i informatycznych do rozwiązywania problemów biologicznych. Z bioinformatyką powiązane są: genomika, proteomika, metabolomika i transkryptomika.

Genomika zajmuje się analizą genomu ludzkiego. Sugeruje się związek polimorfizmu pewnej liczby genów z ryzykiem rozwoju preeklampsji. Aktualnie prowadzone są wieloosrodkowe badania poszukujące tych genów [52]. Natomiast więcej rezultatów oczekuje się po badaniach nad proteomiką.

Proteomika jest definiowana jako określenie procesu poznawania białek w komórkach, tkankach lub innych płynach ustrojowych oraz w liniach komórkowych [53]. Wyniki badań proteomicznych w grupie pacjentów zdrowych i w grupach z różnymi schorzeniami somatycznymi przyczyniły się do wykrycia wielu biomarkerów dla jednostek chorobowych np.: choroby wieńcowej serca, chorób nowotworowych układu moczowego, chorób potransplantacyjnych, PCOS, endometriozy [54]. Ponieważ rozwój preeklampsji łączy ze sobą kilka patomechanizmów nauka nad różnorodnością peptydów wydaje się być obiecująca i scalająca poszczególne wyniki badań.

Metabolomika jest kolejną dziedziną, która może odegrać istotną rolę w patomechanizmach preeklampsji. Jest ona definiowana jako systematyczne badania nad niepowtarzalnymi chemicznymi „odciskami palców” określonych proce-

sów komórkowych [55]. Badania nad metaboliką w pre-eclampsji doprowadziły do wyodrębnienia trzech szczytów metabolomicznych, które z dużą czułością i specyficznością pomagają odróżnić ciężarne z pre-eclampsją od zdrowych ciężarnych [56]. Należy jednak przeprowadzić podobne badania we wcześniejszych etapach ciąży by uzyskane wyniki móc wykorzystać celem predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego.

Substancje chemiczne, które mogą być pomocne w wykrywaniu predyspozycji do występowania zaburzeń ciśnienia tętniczego w ciąży, powinny spełniać pewne warunki. Metody oznaczania tych biomarkerów powinny być łatwe, tanie, czułe i specyficzne aby posiadać odpowiednią wartość predykcyjną. Określone w ten sposób substancje powinny być identyfikowane u pacjentek w ogólnej populacji, które są zagrożone wystąpieniem pre-eclampsji, a u których nie stwierdzono jeszcze objawów choroby. Pomimo badań nad wieloma substancjami, które potencjalnie biorą udział w rozwoju pre-eclampsji (czynniki angiogenne, immunologiczne, wpływające na skurcz naczyń śródbłonna i inne) coraz większą uwagę zwraca się na stworzenie testu skrininowego. Takie testy przesiewowe oceniające stężenie wybranych, dwóch lub trzech substancji wraz z równoczesnym przeprowadzeniem badań ultrasonograficznych są obecnie najczęściej analizowane.

W ostatniej dekadzie wzrosła ilość prac naukowych podejmujących tematykę pomiarów przepływu w tętnicach macicznych metodą Power-Doppler. Wzrost oporu naczyniowego występujący w pre-eclampsji jest odpowiedzialny za charakterystyczne zmiany w kształcie fali przepływu krwi w tętnicach. Pomiar wykonywany między 22-24 tygodniem ciąży wskazujące na występowanie wczesno-rozkurczowego notch i średniego indeksu oporu $>0,65$ (dla zmian w przepływach po jednej stronie) lub $>0,55$ (dla przepływów w obu naczyniach macicznych) cechuje 65% czułość i 11% wyników fałszywie dodatnich [57]. Systematyczny przegląd piśmiennictwa wskazuje jednak na ograniczone możliwości izolowanych badań przepływów naczyniowych w prognozowaniu wystąpienia stanu przedrzucawkowego [58].

Badania przeprowadzone przez Akolekar i wsp. w 2012 roku ukazują nowe postępowanie we wczesnym skriningu pre-eclampsji [59]. Model badania oparty jest na danych z wywiadu matki, markerach biofizycznych i biochemicznych określanych między 11-14 tygodniem ciąży. Na podstawie wywiadu (wiek matki >30 r.ż. zwiększona masa ciała, rasa Afro-Karaibska i Azjatycka, poprzednie ciążę z PE, ciąża po IVF, przewlekłe nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, zespół antyfosfolipidowy lub toczeń układowy), określenia indeksu pulsacji (PI) oraz średniego ciśnienia tętniczego (MAP) w tętnicach macicznych oraz osoczowych oznaczeń białka A związanego z ciążą (PAPP-A), łożyskowego czynnika wzrostu (PLGF) oraz wartości MoM wykryto 96% przypadków pre-eclampsji, która wymagała ukończenia ciąży przed 34 tygodniem ciąży. Powyższy algorytm dostarcza wiarygodną i specyficzną dla każdej pacjentki ocenę ryzyka zachorowania na stan przedrzucawkowy.

PIŚMIENNICTWO

- Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(45):733-8.
- Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol.* 2008;61(12):1296-302.
- Sargent IL, Smarason AK. Immunology of pre-eclampsia; current views and hypothesis. In: M. Kurpisz, N. Fernandez (ed). *Immunology of human reproduction.* Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd; 1995. p. 355-70.
- Lee ES, Oh MJ, Jung JW, et al. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007;22(1):94-8.
- Longo SA, Dola CP, Pridjian G. Preeclampsia and eclampsia revisited. *South Med J.* 2003;96(9):891-9.
- Bozzo M, Carpani G, Leo L, et al. HELLP syndrome and factor V Leiden. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(1):55-8.
- Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Genetic background of preeclampsia. *Ginekolog Pol.* 2007;78(10):802-6.
- Beaufils M. Pregnancy hypertension. *Nephrol Ther.* 2010;6(3):200-14.
- Semczuk-Sikora A, Krzyżanowski A, Kwiatek M, Semczuk M. Ocena stężenia łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) oraz naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF) w surowicy krwi ciężarnych z pre-eclampsją. *Ginekolog Pol.* 2007;78(11):873-6.
- Wang F, Bai H, Fan P. Vasohibin and VEGF protein levels in placenta from pregnancies complicated by severe pre-eclampsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010;41(5):814-7.
- Cooper JC, Sharkey AM, Charnock-Jones DS. VEGF mRNA levels in placenta from pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1191-6.
- Kim SY, Ryu HM, Yang JH. Increased sFLT-1 to PIGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007;22:873-7.
- Ostendorf T, De Vriese AS, Floege J. Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: a new test system. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2778-80.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med.* 2006;12:642-9.
- Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(5):186-94.
- Wolf M, Shah A, Lam C. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:16-22.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-58.
- Staff AC, Braekke K, Harsem NK. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122:33-9.
- Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFLT) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3052-4.
- Levine RJ, Lam C, Qian C. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992-1005.
- Cowans NJ, Stamatopoulou A, Khalil A, Spencer K. PP13 as a marker of pre-eclampsia: A two platform comparison study. *Placenta.* 2011; (Suppl. 32):S37-41.
- Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):13-7.
- Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22:778-82.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(1):7-10.
- Fayyad AM, Harrington KF. Prediction and prevention of preeclampsia and IUGR. *Early Hum Dev.* 2005;81(11):865-76. Epub 2005 Nov 11.
- Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, et al. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):834-8.
- Tjoa ML, van Vugt JM, Mulders MA, et al. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001;98(4):600-7.

28. Dreyfus M, Baldauf JJ, Ritter J, et al. The prediction of preeclampsia: reassessment of clinical value of increased plasma levels of fibronectin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(1):25-8.
29. Sud SS, Gupta I, Dhaliwal LK, et al. Serial plasma fibronectin levels in pre-eclamptic and normotensive women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;66(2):123-8.
30. Islami D, Shoukir Y, Dupont P, et al. Is cellular fibronectin a biological marker for pre-eclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97(1):40-5.
31. Chavarria ME, Lara-González L, González-Gleason A, et al. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(3):595-601.
32. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature.* 2000;405(6788):797-800.
33. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, et al. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1563-8.
34. Spencer K, Yu CK, Rembouskos G, et al. First trimester sex hormone-binding globulin and subsequent development of preeclampsia or other adverse pregnancy outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(3):303-11.
35. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):340-4.
36. Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, et al. Circulating high-molecular-weight adiponectin is upregulated in preeclampsia and is related to insulin sensitivity and renal function. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):197-201.
37. Belo L, Gaffney D, Caslake M, et al. Apolipoprotein E and cholesteryl ester transfer protein polymorphisms in normal and preeclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112(1):9-15.
38. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):267-74.
39. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, et al. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(3):589-94.
40. Stupak A, Kwaśniewska A. The effect of antihypertensive therapy in preeclampsia on hormonal production of placenta. *Praca przyjęta do druku w The Archives of Perinatal Medicine* 2012.
41. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987;26(4):335-41.
42. Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583-6.
43. Cnossen JS, Vollenbrecht KC, de Vrieze N, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7653):1117-20.
44. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):662-70.
45. Florio P, Reis FM, Pezzani I, et al. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):165-9.
46. Adali E, Yildizhan R, Kolusari A. Increased visfatin and leptin in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(10):873-9.
47. Semczuk-Sikora A, Krzyżanowski A, Semczuk M, et al. Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi kobiet z preeklampsją i opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu (IUGR). *Ginekol Pol.* 2009;80(Suppl. 1E).
48. Semczuk-Sikora A, Krzyżanowski A, Stupak A, et al. Ocena stężenia endostatyny w surowicy kobiet ciężarnych i krwi pępowinowej w ciążach powikłanych preeklampsją i opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. *Przeg Gin Pol.* 2009;9(4/5):229-31.
49. Kronborg CS, Allen J, Vittinghus E, Knudsen UB. Pre-symptomatic increase in urine-orosomucoid excretion in pre-eclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:930-7.
50. Ulman-Włodarz I, Poręba A, Galbierz-Kwiatkowska E. Rola nowych czynników hipertensyjnych w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. *Klin Perin Ginek.* 2007;43(3):48-51.
51. Toldi G, Rigó J, Jr, Stenczer B, et al. Increased Prevalence of IL-17-Producing Peripheral Blood Lymphocytes in Pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Feb 10. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.00987.
52. GOPEC Consortium Disentangling fetal and maternal susceptibility for pre-eclampsia: a British multicenter candidate-gene study. *Am J Hum Genet.* 2005;77:127-31.
53. Kenyon GL, DeMarini DM, Fuchs E. Defining the mandate of proteomics in the post-genomics era: Workshop report. *Mol Cell Proteomics.* 2002;1:763-80.
54. De Seta F, Banco R, Guaschino S, et al. Proteomic applications in gynecology-obstetrics. *Minerva Ginecol.* 2011;63(1):39-46.
55. Daviss B. Growing pains for metabolomics. *Scientist.* 2005;19:25-28.
56. Kenny LC, Dunn WB, Ellis DI. Novel biomarkers for preeclampsia detected using metabolomics and machine learning. *Metabolomics.* 2005;1:227-34.
57. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, et al. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96:559-64.
58. Chien PF, Arnott N, Gordon A, et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *Br J Obstet Gynecol.* 2000;107:196-208.
59. Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, et al. Competing Risk Model In Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther* 2012 Aug 16. [Epub ahead of print]

Informacje o Autorach

Dr n. med. ALEKSANDRA STUPAK – asystent, Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, I Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny w Lublinie; prof. dr hab. ANNA KWAŚNIEWSKA – kierownik, Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, I Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Adres do korespondencji

Dr n. med. Aleksandra Stupak
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
tel. 81 5326612
E-mail: alexstu@gmail.com