

Received: 2006.10.02
Accepted: 2006.12.21
Published: 2007.02.14

Rola śródbłonnków w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą

The role of endothelium in the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension

Jerzy Heimrath¹, Andrzej Czeakański², Agnieszka Krawczenko³, Danuta Duś³

¹ Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu

² II Katedra Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu

³ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

Streszczenie

Nadciśnienie indukowane ciążą (pregnancy induced hypertension – PIH) jest jednym z najpoważniejszych powikłań ciąży i niesie ze sobą zwiększone ryzyko śmiertelności kobiet oraz płodów. Etiopatogeneza tego schorzenia nadal pozostaje niewyjaśniona. Wśród czynników predysponujących do wystąpienia PIH wymienić można m.in. ciążę mnogą, płeć płodu (stwierdzono związek między męską płcią płodu a częstszym występowaniem stanu przedrzucawkowego), bardzo młody wiek kobiety (poniżej 18 roku życia u pierwiastek) oraz zaawansowany wiek (powyżej 40 roku życia u wieloródek), a także otyłość kobiet ciężarnych. Obecnie przyjmuje się, że jedną z głównych przyczyn PIH jest niedokrwienie łożyska. W ciąży powikłanej PIH stwierdza się zaburzenia procesu upodobniania się cytotrofoblastów do komórek śródbłonka, skutkujące nieprawidłową inwazją trofoblastu do światła naczyń krwionośnych łożyska, a także obecność w łożysku substancji uszkadzających lub aktywujących śródbłonek naczyniowy. Uszkodzenie śródbłonnków indukuje uwalnianie wielu substancji, powodujących zaburzenia regulacji napięcia naczyń krwionośnych oraz zmiany w układzie krzepnięcia. Zwiększona ekspresja cząsteczek adhezyjnych na aktywowanym śródbłonku powoduje nasilenie procesów zapalnych i dalsze uszkodzenie śródbłonka. Niektóre czynniki towarzyszące aktywacji i/lub uszkodzeniu śródbłonka naczyniowego, takie jak pojawienie się w krążeniu rozpuszczalnych postaci cząsteczek adhezyjnych, wydają się mieć znaczenie prognostyczne dla wystąpienia i przebiegu nadciśnienia indukowanego ciążą. W artykule omówiono niektóre z nich, pod kątem ich ewentualnej wartości rokowniczej.

Słowa kluczowe:

nadciśnienie tętnicze w ciąży • śródbłonek • trofoblast

Summary

Pregnancy-induced hypertension (PIH) is the major cause of maternal and perinatal morbidity. However, the mechanisms responsible for PIH pathogenesis have not yet been fully elucidated. The known risk factors of PIH development are: multiple pregnancy, masculine sex of fetus, very young age of women (below 18 years), advanced age (above 40 years), and obesity of the pregnant woman. In this article an attempt is made to summarize recent knowledge of the pathogenesis of PIH and, particularly, the postulated link between placental ischemia and microvascular dysfunction. The initiating event in PIH has been implicated to be reduced uteroplacental perfusion as a result of abnormal extravillous cytotrophoblast invasion. Focal ischemia and hypoxia, deportation of hypoxemic trophoblast cells, and abnormal expression of various placental biological molecules, particularly the cytokines, are thought to lead to widespread activation/dysfunction of the maternal vascular endothelium. The increased expression of adhesion molecules on

activated endothelium intensifies the inflammation process and causes further endothelial injury. The quantitative importance of the various endothelial and humoral factors in mediating PIH symptoms is still unclear. Some of the factors that activate and damage endothelial cells may be of prognostic significance; however, more intensive research should be performed for a precise description of their predictive value.

Key words: pregnancy induced hypertension (PIH) • endothelium • trophoblast

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10121.pdf

Word count: 5151

Tables: –

Figures: 2

References: 69

Adres autorki: doc. dr hab. Danuta Duś, Laboratorium Oddziaływań Międzykomórkowych, IITD PAN, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; , e-mail: danuta@iitd.pan.wroc.pl

Nadciśnienie indukowane ciążą (pregnancy induced hypertension – PIH) jest jednym z najpoważniejszych powikłań ciąży i jest związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności kobiet oraz płodów. „Zatrucie ciążowe”, jak wcześniej określano to schorzenie, od lat łączono przyczynowo ze skurczem naczyń krwionośnych. Powstało wiele teorii mających objaśnić etiopatogenezę nadciśnienia. Najbardziej znane to: „teoria płodowa” Fehlinga (1847–1925) postulująca nagromadzenie metabolitów płodu w krążeniu matki, oraz „teoria maczyna” – powstanie nadciśnienia tłumaczono uszkodzeniem układu naczyniowego nerek ciężarnej, co pociągało za sobą zaburzenia równowagi hemodynamicznej prowadzące do skurczu naczyń krwionośnych i podniesienia ciśnienia krwi. Inna teoria „jadów łożyskowych” tłumaczyła powstanie nadciśnienia wytwarzaniem nieprawidłowych substancji, czyli „jadów” w łożysku [55]. Do krwiobiegu matki miały się przedostawać fragmenty kosmków i zespólni, uwalniane przez obecne w łożysku enzymy, powodując ogniska martwicze w różnych narządach, głównie w wątrobie i nerkach. Miały też indukować charakterystyczne dla rzucawki zmiany patologiczne w łożysku, nazywane „czerwonymi zawałami”. Inne głoszone hipotezy to np. „teoria zaburzeń hormonalnych”, zakładająca brak równowagi pomiędzy gonadotropinami a hormonami płciowymi, lub „teoria alergiczna”, tłumacząca powstanie zatrucia ciążowego odczynem alergicznym organizmu kobiety na kontakt z obcym białkiem zawartym w plemniku, a potęgowanym przez dopływ tych białek, z rosnącego jaja płodowego [32]. W ciąży objawy alergii miały się objawiać jako nudności, wymioty poranne, wymioty niepowściągliwe, pojawienie się obrzęków, białkomocz, kwasica i nadciśnienie. Uczulenie miało mieć charakter postępujący, początkowo dotyczyć miało nerwu błędnego (nudności, wymioty), później ośrodków podkorowych (obrzęki, białkomocz), a w końcu kory mózgowej z napadami drgawek rzucawkowych.

Mimo intensywne badań prowadzonych w wielu ośrodkach na świecie, etiopatogeneza nadciśnienia ciążowego nadal pozostaje niewyjaśniona. O złożoności problemu świadczyć może mnogość klasyfikacji, starających się usystematyzować schorzenia ciężarnych przebiegające z nadciśnieniem.

1. KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA W CIĄŻY

Pierwszy, już dzisiaj historyczny, był podział na wczesne i późne zatrucia ciążowe. Następnie, w latach 1969–1972 obowiązywała Klasyfikacja Organizacji Gestozy, dzieląca gestozy ze względu na objawy, patogenezę oraz schorzenia współistniejące z ciążą. W roku 1972 wprowadzono Klasyfikację Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG), uwzględniającą dwa główne objawy: nadciśnienie i białkomocz. Rozróżniała ona również nadciśnienie wywołane ciążą od nadciśnienia współistniejącego z ciążą [30].

- Nadciśnienie indukowane ciążą:
 - stan przedrzucawkowy (*preclampsia*):
 - łagodny,
 - ciężki;
 - rzucawka, (*eclampsia*).
- Nadciśnienie przewlekłe.
- Nadciśnienie przewlekłe z nałożonym stanem przedrzucawkowym lub rzucawką.
- Ciążowe nadciśnienie przejściowe.

W 1986 r. Międzynarodowe Towarzystwo do Badań Nadciśnienia w Cięży (ISSHP) wprowadziło obecnie stosowaną klasyfikację, stanowiącą uproszczony podział ACOG. Według niego nadciśnienie indukowane ciążą (PIH) jest definiowane jako ciśnienie 140/90 mm Hg lub wyższe, zmierzone przynajmniej dwa razy w odstępach 4-godzinnych, pojawiające się u poprzednio normociśnieniowych ciężarnych po 20 tygodniu ciąży i wracające do normy do 6 tygodni po porodzie [14].

Podział ten przedstawia się następująco:

Ciążowe nadciśnienie i/lub białkomocz ciążowy:

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

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.

Późniejsze modyfikacje tych klasyfikacji nie wniosły istotniejszych zmian.

2. CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CIĄŻY

Z powodu trudności w ustaleniu jednoznacznej klasyfikacji nadciśnienia indukowanego ciążą, jednocześnie próbowano określać czynniki ryzyka rozwoju tego schorzenia.

Nadciśnienie indukowane ciążą występuje 36,6-50-70 przypadków na 1000 ciężarnych [4] i jest najistotniejszą przyczyną śmiertelności matek. W Wielkiej Brytanii w latach 1988–1990 było ono przyczyną 8,6 zgonów na milion porodów. Choroby nadciśnieniowe w ciąży są również przyczyną znacznej umieralności płodów, przy czym największe ryzyko wiąże się z nadciśnieniem przewlekłym.

Skjaerven i wsp. [57] donieśli o związku między czasem od poprzedniego porodu a występowaniem PIH. Im ten odstęp dłuższy, tym występowanie choroby częstsze.

Istotnym czynnikiem wpływającym na wzrost częstości PIH jest ciąża mnoga. Stwierdzono jednoznacznie wzrost częstości nadciśnienia w ciążach bliźniaczych, zwłaszcza z dziećmi różnych płci [56], w porównaniu do ciąż pojedynczych. Jednocześnie wykazano, że nadciśnienie jest czynnikiem pogarszającym rokowanie płodów w ciążach bliźniaczych w porównaniu z ciążami pojedynczymi. Również płeć płodu może być czynnikiem ryzyka. Stwierdzono mianowicie związek między męską płcią płodu a częstszym występowaniem stanu przedrzucawkowego w stosunku do ciąż z płodami żeńskimi.

Coraz częstsze ciążę będące następstwem donacji oocytów zwróciły uwagę na istotny związek między tą metodą leczenia niepłodności a wzrostem częstości PIH. Abdalla i wsp. [1] analizując 232 takie ciążę stwierdzili 23% PIH. W ciążach pojedynczych było to 21%, a w bliźniaczych 22%, lecz w ciążach trojaczych aż 100%.

Wśród czynników predysponujących do wystąpienia PIH wymienić można również bardzo młody wiek kobiety, poniżej 18 roku życia, co dotyczy głównie pierwiastek oraz zaawansowany wiek, powyżej 40 roku życia, u wieloródek.

Również otyłość kobiet ciężarnych ma istotny wpływ na wzrost częstości PIH. Podwyższony poziom cholesterolu w środkowym okresie ciąży jest istotnym czynnikiem ryzyka PIH [59]. Istotnym czynnikiem ryzyka, korelującym aż w 50% z wystąpieniem PIH, jest cukrzyca, która ujawnia się tymi samymi objawami, co PIH, a więc nadciśnieniem, dyslipidemią, uszkodzeniem śródbłonek, zaburzeniem funkcji płytek krwi, zaburzeniem układu krzepnięcia oraz otyłością [59].

Związek między częstością występowania nadciśnienia indukowanego ciążą a umiejscowieniem łożyska opisywano już w 1958 roku [7]. Później Ananth i wsp. [3], analizując około 400 000 ciąż, potwierdzili te obserwacje, stwierdzając dwukrotnie niższą częstość występowania PIH u ciężarnych z rozpoznaniem *placenta praevia* w stosunku do kobiet z wysokim umiejscowieniem łożyska. Przyczyny korzystnego oddziaływania niskiego położenia łożyska

można upatrywać w jego lepszym zaopatrzeniu w krew i tlen. Przy wysokim położeniu, gałązki wstępujące tętnic macicznych muszą pokonać duży opór myometrium, co znacznie upośledza przepływ krwi, powodując zaburzone ukrwienie i utlenowanie łożyska.

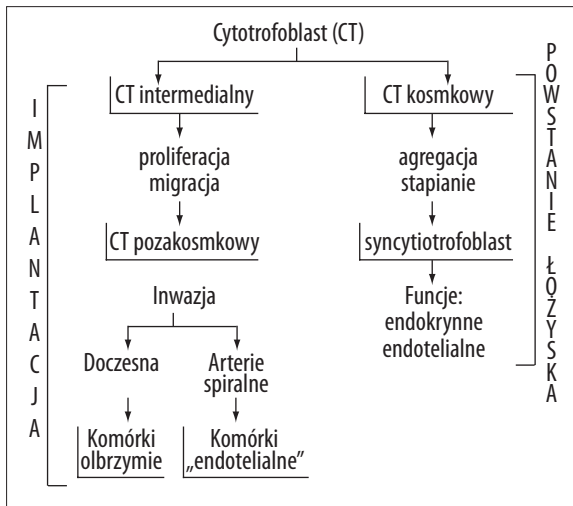
Z kolei badania Chesleya i Coopera [9] dotyczyły czynników genetycznych ryzyka PIH. Obejmowały one historię rodzinną wybranych kobiet w okresie 50 lat. Stwierdzono, że ciężki stan przedrzucawkowy i rzucawka wystąpiły aż u 26% kobiet, których matki również chorowały na to powikłanie ciąży. Stwierdzono również wzrost częstości występowania stanu przedrzucawkowego u ciężarnych, których płody miały zaburzenia chromosomalne, takie jak triploidia lub trisomia 13 pary chromosomów [6]. Pomimo licznych badań, jednoznaczne określenie genetycznych i rodzinnych przyczyn PIH jest wciąż bardzo trudne, gdyż prawie niemożliwe jest oddzielenie czynników środowiskowych, takich jak np. palenie tytoniu, również mogących mieć wpływ na powstanie tego schorzenia. Stwierdzono np. rzadsze występowanie nadciśnienia indukowanego ciążą u kobiet palących w stosunku do niepalących [11]. Nikotynizm pogarsza jednak rokowanie już istniejącego PIH, pogłębiając niedotlenienie płodów i zwiększając ich śmiertelność. Innym czynnikiem ryzyka są infekcje układu moczowego w ciąży.

3. WYBRANE ELEMENTY PATOGENEZY NADCIŚNIENIA INDUKOWANEGO CIĄŻĄ

3.1. Rola trofoblastu w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą

Krażenie matczyne i płodowe są oddzielone od siebie tzw. **barierą łożyskową**, składającą się ze **śródbłonna naczyńowego**, otaczającej go **mezenchymy** oraz **trofoblastu**. Trofoblast jest ciągłą, zewnątrzplodową warstwą komórkową, pokrywającą rozwijające się jajo płodowe. Wydaje się pełnić rolę ochronną genetycznie obcego płodu przed układem odpornościowym matki. W odrzucaniu obcych lub antygenowo zmienionych własnych tkanek najistotniejszą rolę odgrywają antygeny głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC (major histocompatibility complex), u człowieka określane mianem układu HLA (human leukocyte antigens). Zestaw (haplotyp) antygenów klasy I (HLA-A, B i C) i klasy II (HLA-D) dziedziczy się w całości od każdego z rodziców, zgodnie z prawem Mendla. Antygeny HLA klasy II, w przypadku kontaktu z komórkami mającymi na swojej powierzchni obce cząsteczki HLA, powodują aktywację limfocytów T biorcy skierowaną przeciwko rozpoznawanym komórkom. Taka odpowiedź określana jest mianem host versus graft- HvG, czyli gospodarz przeciwko przeszczepowi. Ponieważ część antygenów HLA na komórkach trofoblastu pochodzi od ojca, w pewnych warunkach proces implantacji może wzbudzać odpowiedź immunologiczną matki [51]. Częsta ekspozycja przyszłej matki na antygen HLA nasienia przyszłego ojca ma działanie ochronne przez wprowadzenie jej układu odpornościowego w stan tolerancji immunologicznej. Wykazano także, że stosowanie prezerwatyw powoduje wzrost częstości PIH [60].

Czynnościową jednostką strukturalną łożyska ludzkiego jest kosmówka. Na początku ciąży z tkanki ektodermal-



Ryc. 1. Główne kierunki różnicowania cytotrofoblastu (wg [2], zmodyfikowane)

nej otaczającej pęcherzyk zarodkowy tworzy się warstwa cytotrofoblastów, różnicująca się następnie do syncytiotrofoblastu. Inwazyjny syncytiotrofoblast zakotwicza blastocyt do ściany słuźówki macicy. Jego powierzchnia pokryta jest kosmkami pozostającymi w bezpośrednim kontakcie z krwią matki, co umożliwia wymianę metabolitów. Pełni on również funkcję sekrecyjną, endokrynną i hemostatyczną. W dalszym przebiegu rozwoju łożyska, z syncytiotrofoblastu powstaje twór składający się z jednojądrowych cytotrofoblastów i wielojądrzastego syncytiotrofoblastu. W dniach 15–21 następuje dalszy wzrost oraz rozgałęzianie się kosmków, które od 3 tygodnia ciąży pływają w stopniowo wypełniających się krwią matki komorach międzykosmkowych, w zatokach utworzonych przez kapilary macicy. Bezpośrednie połączenia z arteriami spiralnymi macicy tworzą się w 8 tygodniu ciąży. W przebiegu ciąży fizjologicznej średnica naczyń spiralnych doprowadzających krew do przestrzeni międzykosmkowych wzrasta kilkakrotnie, tracą one również mięśniówkę i elementy elastyczne. Zmiany te dotyczą naczyń zarówno w części doczesnej, jak i myometrium, a proces ich formowania kończy się około 18–20 tygodnia ciąży.

Cytotrofoblasty znajdujące się u podstawy mikrokosmków są zdolne (pod wpływem estrogenów i progesteronu) do proliferacji i migracji do endometrium, różnicując się w komórki doczesnej lub do tzw. komórek olbrzymich – dwu- lub trójjądrowych, mogą migrować w kierunku arterii spiralnych, gdzie upodabniają się do komórek śródbłonnkowych (ryc. 1) [2].

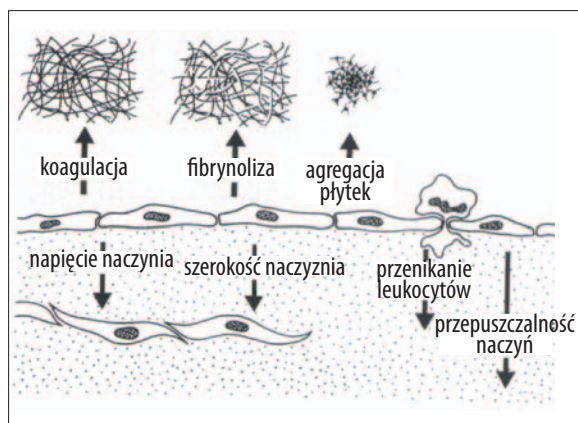
Inwazja trofoblastu do doczesnej i myometrium ciężarnej macicy jest dwustopniowa. W pierwszym etapie następuje wnikanie do doczesnej i odbywa się to w pierwszym trymestrze, podczas gdy inwazja tętniczek mięśniówki macicy i ich perfuzja do kosmków trwa od 15 do 20 tygodnia ciąży. Histologiczny obraz tego procesu jest w PIH nieprawidłowy [48]. W nadciśnieniu indukowanym ciążą oraz w niektórych przypadkach hipotrofii płodu, inwazja cytotrofoblastu do światła naczyń spiralnych jest odmienna w stosunku do obserwowanej w ciążach fizjologicznych [39].

Jedną z proponowanych obecnie przyczyn PIH jest niedokrwienie łożyska, spowodowane zaburzeniami krążenia. Przyczyną może być zbyt mała zawartość tlenu we krwi tętniczej, co powoduje zaburzenia różnicowania i inwazyjności komórek syncytiotrofoblastu [48], z następnym zaburzeniem upodabniania się komórek trofoblastu do zastępowanych przez nie komórek śródbłonna naczyniowego tętnic spiralnych. Zaburzona perfuzja może być również powodem powstawania w łożysku substancji uszkadzających lub aktywujących śródbłonek naczyniowy [21]. Ponieważ komórki śródbłonne w wyniku niedotlenienia mają zaburzone wytwarzanie integryn - białek warunkujących integralność i przeżywanie warstwy komórek śródbłonna, zatem może to powodować obumieranie prawidłowych komórek śródbłonna leżących w pobliżu nieprawidłowych trofoblastów [20]. Skutkiem uszkodzenia endotelium może być nadciśnienie, a także zaburzenia struktury i funkcji kłębuszków nerkowych. Eksperyment opisany w 1994 r. przez Tsukimoriego i wsp. [61] wykazał, że surowice ciężarnych z PIH uszkadzają hodowle komórek śródbłonna znacznie bardziej niż surowice zdrowych ciężarnych i nieciężarnych kobiet. Nie zaobserwowano przy tym wpływu tych surowic na komórki mięśniówki gładkiej naczyń oraz fibroblasty.

Czynnikiem stanowiącym największe zagrożenie dla kobiety ciężarnej, a właściwie uruchamiającym łańcuch patogenetyczny PIH mogą być nieprawidłowo zróżnicowane komórki trofoblastu, przedostające się do krwi obwodowej ciężarnej. Zaburzona inwazja trofoblastu powoduje wzrost ilości jego fragmentów w krążeniu kobiety ciężarnej, podczas gdy w ciąży fizjologicznej nie spotyka się ich lub występują w bardzo niewielkiej ilości. To właśnie te komórki mogłyby powodować aktywację śródbłonnków naczyniowych. Heimrath i wsp. [25] przeprowadzili analizę związku obecności fragmentów trofoblastów we krwi ciężarnych z PIH, z innymi parametrami klinicznymi. Wykazano statystycznie większą liczbę komórek trofoblastu we krwi obwodowej ciężarnych z PIH w stosunku do zdrowych ciężarnych. Jako punkt odniesienia przyjęto liczbę komórek trofoblastycznych we krwi obwodowej pierwiastek i wieloródek z grupy kontrolnej.

W eksperymencie przeprowadzonym *in vitro* Smarason i wsp. [58] stwierdzili, że mikrokosmki syncytiotrofoblastu mają zdolność hamowania proliferacji komórek śródbłonna naczyniowego, co powoduje, że przyjmuje on postać plastra miodu, a to potwierdza tezę, że to tkanki trofoblastu obecne w krążeniu ciężarnej powodują uszkodzenia śródbłonna, prowadzące do wystąpienia objawów PIH.

W 1994 r. grupa Holzgreve'a z Bazylei wysunęła hipotezę, że stan przedrzucawkowy może być związany ze zwiększonym napływem komórek płodowych do krążenia matki [40]. Ponieważ objawy prowadzące do wystąpienia rzucawki pojawiają się już we wczesnej ciąży, przeprowadzono badanie prospektywne, w którym liczono liczbę komórek płodowych we krwi matki w 20 tygodniu ciąży. Badanie to wykazało jednoznacznie, że liczba ta była zwiększona w ciążach, w których wystąpił później stan przedrzucawkowy. Wskazuje to na to, że podłożem stanu przedrzucawkowego mogą być zaburzenia łożyskowe pojawiające się już we wczesnej ciąży, które prowadzą do nasilającej się reakcji na obecność komórek płodowych.



Ryc. 2. Śródbłonek naczyń: schemat czynnościowy (wg [50], zmodyfikowane)

Kolejną obserwacją było to, że w ciąży powikłanych PIH we krwi matki są podwyższone stężenia wolnego DNA zarówno płodowego jak i matczynego, pochodzącego najprawdopodobniej z umierających komórek. Zaobserwowano również, że poziomy obu rodzajów DNA korelowały z nasileniem stanu przedzucawkowego. Stwierdzono jednak, że przed pojawieniem się objawów choroby obecny był tylko płodowy krążący DNA. Dane te sugerują, że zaburzenie inicjujące stan przedzucawkowy początkowo dotyczy jedynie jednostki płodowo-łożyskowej, dopiero później, wraz z pojawieniem się objawów, dochodzi do objęcia tym procesem organizmu matki.

3.2. Rola śródbłonek w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą

Do utrzymania fizjologicznego przebiegu ciąży oraz prawidłowego rozwoju płodu konieczne jest prawidłowe krążenie krwi w łożysku. Krążenie krwi w łożysku wymaga odpowiedniego napięcia naczyń o odpowiedniej szerokości oraz nieobecności materiału zatorowego w ich świetle. Istotne znaczenie dla krążenia krwi w łożysku ma śródbłonek naczyń biorący udział zarówno w angiogenezie, jak i w utrzymywaniu prawidłowych parametrów krążenia krwi, oraz w zapewnieniu prawidłowego napięcia naczyń. Podstawową funkcją śródbłonek jest oddzielanie krwi od mięśniówki gładkiej oraz tkanki łącznej ściany naczyń. Przegroda ta musi jednocześnie umożliwiać transport różnych substancji i metabolitów między krwią a otaczającymi naczyniami tkankami. Śródbłonek naczyń w warunkach fizjologicznych przeciwdziała agregacji płytek i bierze udział w utrzymywaniu właściwego napięcia mięśni gładkich ściany naczyń (ryc. 2).

W czasie prawidłowej ciąży jedna z subpopulacji komórek tworzących cytotrofoblast w łożysku podlega procesowi różnicowania, prowadzącemu do jego wrastania w naczynia w macicy. Podczas inwazji do naczyń matczynek, cytotrofoblast wypiera lokalny śródbłonek m.in. dzięki możliwości upodobnienia swego fenotypu do posiadanego przez komórki śródbłonne, które zastępuje [69]. Cytotrofoblast naciekający macicę wykazuje obniżoną ekspresję własnych cząsteczek adhezyjnych typowych dla nabłonka, czemu towarzyszy zwiększenie ekspresji integrzyn – cząsteczek adhezyjnych charakterystycznych dla komórek śródbłono-

wych. Tworzy się wtedy spolaryzowana warstwa komórek adhezująca za pośrednictwem integrzyn do lamininy i innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej [2].

W ciąży powikłanej PIH obserwuje się zaburzenia procesu upodobnienia się cytotrofoblastów do komórek endotelialnych, m.in. upośledzoną ekspresję integrzyn. Może to prowadzić do nieprawidłowej inwazji trofoblastu do światła naczyń, ze wszystkimi tego hemodynamicznymi konsekwencjami, oraz do aktywacji i obumierania wyściełających naczyń komórek śródbłonnek.

U kobiet z PIH obserwuje się masywne uszkodzenie śródbłonek nie tylko w łożysku, ale również w innych narządach. W nerkach jest to tzw. endotelioza kłębuszkowa powodująca zaburzenia filtracji [23]. Białkomocz oraz obrzęki są następstwem utraty funkcji transportowej oraz ciągłości śródbłonek nerek. Uszkodzenie komórek śródbłonnek indukuje też pośrednio uwalnianie wielu substancji, m.in. fibronektyny, aktywatora plazminogenu, czynnika VIII oraz cząsteczek adhezyjnych. Jeśli endotelium ulegnie uszkodzeniu traci ono swoje właściwości antykoagulacyjne. W związku z tym w przebiegu PIH dochodzić może do zmian w układzie krzepnięcia. Zależy to jednak od stopnia zaawansowania choroby. Wyraźne zaburzenia stwierdza się tylko w ciężkich postaciach choroby. Zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia VIII jest większe w ciążach powikłanych PIH niż w ciążach bez tego schorzenia. Aktywność antytrombiny III również spada. W ciąży powikłanej ciężkim nadciśnieniem, podobnie jak w ciąży prawidłowej, zwiększa się wytwarzanie fibryny, ale w przeciwieństwie do stanu fizjologicznego obniża się aktywność fibrynolityczna, co skutkuje wzrostem poziomu produktów degradacji fibrynogeny.

W sytuacji, gdy endotelium ulegnie uszkodzeniu, możliwości regulacji napięcia naczyń krwionośnych ulegają upośledzeniu. W nadciśnieniu indukowanym ciążą oraz w niektórych przypadkach hipotrofii płodu, wiele naczyń jest zczopowanych przez złogi miażdżycowe oraz skupiska wypełnionych lipidami makrofagów. Zamknięcie światła naczyń blaszkami miażdżycowymi oraz zakrzepami prowadzi do upośledzonego ukrwienia łożyska, a w skrajnych przypadkach do jego zawałów. Uszkodzenie śródbłonek naczyń jest wtedy procesem samonapędzającym, bowiem zaburzenia krzepnięcia powodujące zamykanie światła naczyń oraz zwiększone obkurczenie łożyska naczyń powodują upośledzenie perfuzji i ukrwienia, co z kolei indukuje uszkodzenia w następnych naczyniach.

Reakcje odpornościowe wynikające z oddziaływań między leukocytami a komórkami śródbłonek naczyń odgrywają istotną rolę w wielu reakcjach zapalnych i mogą mieć istotne znaczenie w patogenezie PIH. Moderatorami tych reakcji są cytokiny, wśród których na szczególną uwagę zasługują czynnik martwicy nowotworu – TNF (tumor necrosis factor) i interleukina 1 (IL-1), syntetyzowane przez komórki trofoblastyczne oraz makrofagi. Niedotlenienie (hipoksja) powoduje zwiększenie ich uwalniania. Cytokiny te powodują m.in. wzrost przepuszczalności naczyń, zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu oraz aktywowanych płytek krwi. TNF wpływa również na obniżenie poziomu tlenu azotu-NO, przez zmniejszenie aktywności syntazy NO.

Okazało się, że hipoksja może modyfikować wytwarzanie interleukin: IL-6, -8 oraz -10 przez łożyskowe komórki trofoblastu (TC) [46]. W przypadku PIH ich wprowadzenie w stan hipoksji powoduje zwiększone wydzielanie IL-6 i -8, ale zmniejszone IL-10. Ponadto komórki śródbłonka chorych na PIH stymulują leukocyty do wytwarzania większej ilości IL-6. Proces ten może być hamowany przez witaminę E, co stwarza potencjalną możliwość interwencji terapeutycznej w stanach przedrzucawkowych.

3.2.1. Czynniki związane z krążeniem krwi w łożysku

Istotnym czynnikiem biorącym udział w regulacji napięcia naczyń krwionośnych jest układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Układ ten pełni główną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, dlatego też nadmierny wzrost jego aktywności zakłóca fizjologiczną homeostazę ustroju, co przejawia się m. in. wzrostem ciśnienia krwi. Źródłem reniny są komórki przykłębuszkowe, znajdujące się w ścianie tętniczki doprowadzającej, które przylegają do płamki gęstej nefronu. Wydzielanie reniny nasila się przede wszystkim przy obniżeniu ciśnienia w tętniczce doprowadzającej i spadku stężenia sodu w płamce gęstej. Ponadto jej wydzielanie stymuluje również pobudzanie receptorów β_2 -adrenerygicznych układu współczulnego oraz prostaglandyny PGE_2 i PGI_2 . Hamowanie sekrecji reniny występuje przy wzroście ciśnienia w tętniczce doprowadzającej, wzroście stężenia jonów Na^+ w płamce gęstej, a także za pośrednictwem angiotensyny II (sprężenie zwrotne) – wazopresyny i endoteliny. Naturalnym substratem dla działania reniny jest syntetyzowany w wątrobie angiotensynogen. Renina odszczepia od jego glikoproteinowego N-końca decapeptyd, angiotensynę I (Ang I, Ang 1-10) [54], która jest następnie przetwarzana do angiotensyny II, oktapetydu będącego silnym środkiem obkurczającym naczyń. Na uwalnianie reniny wpływają baroreceptory nerkowe wrażliwe na zmiany ciśnienia tętniczego. Układ ten pozostaje aktywny w ciąży, ale zwykle ciężarna jest niewrażliwa na wpływ angiotensyny II, w przeciwieństwie do kobiet, u których rozwinął się PIH, a u których obserwuje się zwiększoną aktywność angiotensyny II.

Istotnym czynnikiem obkurczającym naczynia są także endoteliny. Są to peptydowe substancje, które występują pod postacią trzech izopeptydów: endoteliny 1, 2 i 3. Oddziałują one z dwoma typami receptorów: jednym o wysokim powinowactwie do endoteliny 3, i niskim do endoteliny 1, określanym jako receptor endotelinowy A (ETA) i drugim, o wysokim powinowactwie zarówno do endoteliny 1, jak i endoteliny 3, określanym jako receptor endotelinowy B (ETB) [13]. Receptor typu A jest obecny w mięśniówce gładkiej i wydaje się odpowiadać za obkurczanie naczyń; receptor typu B, stwierdzany w komórkach śródbłonkowych, prawdopodobnie ma wpływ na rozkurczanie naczyń. Podwyższone stężenie endoteliny 1 w surowicy stwierdzane u ciężarnych z PIH występuje po 23 tygodniu ciąży. Uważa się, że jest ono markerem uszkodzenia śródbłonnków, leżące u podstaw patogenezy PIH [67]. W badaniach Heimratha i wsp. [24] poziom endoteliny 1 oznaczony w krwi obwodowej ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą był statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono jednocześnie, że poziom endoteliny 1 u pierwiastek był znacznie wyższy niż u wieloródek. Na aktywność endoteliny 1 może nakła-

dać się aktywność proteaz uwalnianych przez aktywowane neutrofile, dochodzi wtedy do potencjalizacji jej działania. W ciążach powikłanych nadciśnieniem przewlekłym nie obserwuje się tego zjawiska.

Do innych czynników mających wpływ na układ naczyniowy zaliczany jest układ kalikreina-kinina. W patogenezie wielu chorób układu krążenia zwraca się szczególną uwagę na udział składników układu kininogenezy, głównie jednej z kinin – bradykininy (BK).

Znaczenie czynników należących do tego układu, polega przede wszystkim na utrzymywaniu w stanie fizjologicznej równowagi komórek śródbłonka oraz innych elementów ściany naczyniowej. Układ kininogenezy uczestniczy w fizjologicznych mechanizmach hemostazy osoczonej, naczyniowej i płytkowej utrzymując w stanie równowagi profibrynolitycznej powierzchnię komórek śródbłonka. Składniki tego układu występują w płynach pozakomórkowych oraz w błonach komórek śródbłonka, leukocytów obojętnochłonnych oraz w błonach plazmatycznych płytek krwi. Kininy działając miejscowo na ścianę naczyń utrzymują i regulują funkcje homeostatyczne: stałego przepływu krwi, ciśnienia tętniczego krwi, perfuzji tkanek. Dzięki nim komórki śródbłonka utrzymują potencjał przeciwwzkrzepowy i antyfibrynolityczny błony komórkowej, co przejawia się ich nietrombogenicnością. Czynność kinin w stosunku do komórek śródbłonka polega na pobudzeniu do syntezy i uwalniania głównych wazodylatorów: tlenku azotu (NO) i prostacykliny (PGI_2) [47] oraz śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego (EDHF), przy czym działanie wazodylacyjne kinin jest niezależne od czynności układu reninowo-angiotensynowego [37].

Zmniejszenie aktywności układu kalikreina-kinina prowadzi do obkurczania naczyń. Stwierdzono, że aktywność kalikreiny jest mniejsza u kobiet ciężarnych z PIH w porównaniu z ciężarnymi bez tego schorzenia [34].

Innymi substancjami zaangażowanymi w procesie regulacji skurczu naczyń są prostacyklina (PGI_2) i tromboksan (TXA_2). Prostacyklina (PGI_2) jest wytwarzana przez komórki śródbłonka naczyniowego, myometrium, doczesną, kosmówkę, owodnię i trofoblast; tromboksan (TXA_2) zaś jest wytwarzany głównie przez płytki krwi. Prostacyklina bardzo silnie rozkurcza naczynia i jest jednym z najbardziej czynnych inhibitorów agregacji płytek krwi. Odpowiednio wysokie stężenie prostacykliny ma wpływ na prawidłową inwazję trofoblastu w ściany tętnic spiralnych, której celem jest wytworzenie niskooprowego krążenia o dużym przepływie. Z kolei tromboksan silnie obkurcza naczynia oraz wpływa na zwiększenie agregacji płytek. W ciążach fizjologicznych stwierdza się 8–10-krotny wzrost stężenia prostacykliny w porównaniu do poziomu kobiet niebędących w ciąży. Synteza tromboksanu również wzrasta, jednak utrzymuje się biologiczna dominacja prostacykliny [42]. Zaburzenie równowagi stężenia prostacykliny i tromboksanu, objawiające się wzrostem stężenia TXA_2 a spadkiem stężenia PGI_2 [64] mogą być przyczyną zbyt płytkiej inwazji, upośledzając przepływ matczyno-łożyskowy, co może prowadzić do wystąpienia PIH [42]. W PIH dochodzi do zaburzenia stosunku tromboksanu do prostacykliny, co znacznie zwiększa obkurczanie naczyń oraz agregację płytek. Nieprawidłowe endotelium wytwarza mniej prosta-

cykliny, co dodatkowo zwiększa aktywację płytek z następowym wzrostem uwalniania tromboksanu, a to może powodować zaburzenia krzepnięcia [42].

Uszkodzenie śródbłonka naczyniowego [23], prowadzące do nieprawidłowego obkurczenia naczyń, m.in. przez zwiększenie ich wrażliwości na substancje obkurczające naczynia, może być wywołane również przez niekontrolowany proces peroksydacji (autooksydacji) tłuszczów ekspozowanych na działanie tlenu, powodujący uszkodzenia błon komórkowych i innych elementów komórki [22]. U kobiet z PIH obserwowano niedobór antyoksydantów, głównie peroksydazy glutationowej, w porównaniu do ciąży niepowikłanych tym schorzeniem [49]. Stwarza to warunki do rozwinięcia się stresu oksydacyjnego [5]. Jednym z czynników mogących inicjować nadmierne utlenianie wydaje się niedotlenienie tkanki łożyskowej, spowodowane nieprawidłową, zbyt płytką inwazją trofoblastu i towarzyszące im uszkodzenie śródbłonek naczyń i naczyń [53]. Peroksydacja tłuszczów, dotycząca również lipidów błonowych w komórkach, zwiększa ich przepuszczalność dla wapnia [63]. U kobiet z PIH stwierdza się podwyższone stężenia Ca^{++} w trombocytach, w porównaniu do ciężarnych bez tego schorzenia [19]. Gromadzenie się jonów wapnia w komórkach powoduje spadek jego koncentracji w moczu. Część badaczy uważa to za przyczynę powstawania nadciśnienia, inni zaś za jego skutek.

Ważnym czynnikiem utrzymującym prawidłowe ciśnienie krwi jest tlenek azotu (NO) nazywany dawniej śródbłonkopolodnym czynnikiem rozkurczającym. Ten wolny rodnik powstaje z udziałem syntazy NO (nitric oxide synthetase – NOS). Tlenek azotu jest silnym środkiem rozszerzającym naczynia, wytwarzany głównie przez komórki śródbłonkowe, ale również przez myometrium oraz w znaczących ilościach przez trofoblast [52]. Wytwarzanie NO jest zmniejszone u chorych z PIH w stosunku do ciężarnych z prawidłowym ciśnieniem krwi [33], chociaż nie uzyskano jednoznacznego potwierdzenia zmiany jego stężenia we krwi. Istotnym czynnikiem zmniejszającym aktywność NO jest podwyższone stężenie inhibitorów jego syntazy obserwowane w surowicach ciężarnych z PIH [62]. Tlenek azotu jest istotniejszym czynnikiem rozkurczającym naczynia łożyskowe niż prostacyklina [43,44]. Dekker i Sibai [15] uważają jednak, że zmiany aktywności syntazy NO u kobiet z PIH są raczej wyrazem uszkodzenia łożyska w trakcie przekształcania cytotrofoblastu do syncytiotrofoblastu, niż pierwotną przyczyną choroby.

3.2.2. Czynniki wzrostowe i cząsteczki adhezyjne wytwarzane przez komórki śródbłonkowe w przebiegu PIH

Śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF

Rozwój łożyska wymaga intensywnej angiogenezy i inwazji błony doczesnej matki przez trofoblast.

Naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF (vascular endothelial growth factor) jest białkiem występującym w wielu izoformach, o względnej masie cząsteczkowej 24–46 kDa [18]. Jest to główny czynnik wzrostowy komórek śródbłonka naczyń krwionośnych. Receptory VEGF znajdujące na komórkach śródbłonkowych to prze-

de wszystkim VEGFR-2 (KDR/Flk-1) i VEGFR-1 (Flt-1) [17], przy czym tylko Flt-1 jest aktywowany przez komórki trofoblastu.

Badania nad VEGF i jego wpływem na morfologiczne i czynnościowe cechy śródbłonek naczyń u kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży dostarczyły dowodów, że VEGF jest regulatorem naczyniowej funkcji łożyska. Ponieważ dysfunkcja śródbłonek jest głównym czynnikiem wiązany przyczynowo ze stanem przedrzucawkowym i PIH, wykonano badania poziomu VEGF i jego receptorów, w tym VEGFR-1 i VEGFR-2, u kobiet o prawidłowym przebiegu ciąży i u kobiet ze stanem przedrzucawkowym. Wykazano, że u kobiet z PIH ekspresja VEGFR-1 była podwyższona, natomiast poziom VEGF był obniżony [45].

Łożyskowy czynnik wzrostowy (placenta induced growth factor-PIGF) występuje w komórkach trofoblastu łożyska. Białko to jest związane przez receptor VEGFR-1 obecny na powierzchni trofoblastu, współuczestnicząc, obok VEGF, w angiogenezie i proliferacji komórek trofoblastu [17]. Właściwa interakcja VEGF oraz łożyskowego czynnika wzrostu PIGF i ich receptorów jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i funkcji łożyska. Jednak w nadciśnieniu tętniczym w ciąży poziom VEGF i PIGF jest nieprawidłowy z powodu zwiększonej ekspresji VEGFR-1, co może prowadzić do zaburzeń łożyskowej angiogenezy.

Łożyskowy czynnik wzrostu PIGF występuje w postaci kilku izoform. Badanie poziomu ekspresji PIGF oraz jego receptora u kobiet z PIH i u kobiet z właściwym przebiegiem ciąży wykazało, że u ciężarnych z PIH poziom mRNA dla receptora jednej z jego izoform, PIGFR-1, był wyższy niż u zdrowych ciężarnych z grupy kontrolnej [10]. Z kolei poziom receptora PIGF-2 (PIGFR-1) w ciążach z PIH był obniżony. Sugeruje to, że zmiana równowagi ekspresji tych czynników może mieć związek z patogenezą PIH. Te wyniki wskazują również na potencjalną możliwość wykorzystania VEGF i PIGF jako markerów predykcyjnych PIH.

Badania nad patogenezą PIH objęły również inne czynniki biorące udział w procesie angiogenezy, a mianowicie angiopoetynę 1 i jej antagonistę, angiopoetynę 2. Są one ligandami receptorów Tie-1 i Tie-2 (tunica interna endothelial cell kinase), odgrywającymi istotną rolę w procesie angiogenezy. Główna funkcja receptorów Tie przypada na okres życia embrionalnego. Obecność Tie-2 jest potrzebna do adhezji różnicujących się komórek śródbłonka i ich proliferacji w trakcie formowania się i dojrzewania naczyń [66,68]. Ang-2 działa jako antagonistą Tie-1, przez co reguluje intensywność wzrostu naczyń. Angiopoetyny 1 i 2 współpracują z VEGF, w ściśle skoordynowany sposób regulując proces tworzenia się naczyń krwionośnych i zachowanie ich integralności. Podczas gdy VEGF promuje proliferację komórek śródbłonka naczyń, ich różnicowanie się i migrację, angiopoetyny poprzez oddziaływanie z receptorem Tie-2 pośredniczą w procesie dojrzewania naczyń.

Stwierdzono, że u kobiet z PIH poziom angiopoetyny 1 był dużo wyższy, a poziom angiopoetyny 2 znacząco niższy niż w grupach kontrolnych [45]. Te różnice też mogą mieć znaczenie dla patogenezы nadciśnienia indukowanego ciążą, a pomiar stężenia angiopoetyny 2 w surowicy ciężar-

nych kobiet mógłby być użytecznym markerem w diagnostyce i przewidywaniu wystąpienia PIH.

W procesie formowania nowych naczyń krwionośnych istotną rolę odgrywa macierzowa metaloproteinaza 2 (MMP-2), która rozszczepia naczyniowo czynne polipeptydy, czego rezultatem jest wzrost ilości przewężeń w naczyniach i redukcja rozszerzeń [36]. Proces angiogenezy, indukowany przez VEGF, wymaga również obecności proteaz do umożliwienia migracji proliferujących komórek śródbłonkowych. Dlatego przyjęto hipotezę, że VEGF stymuluje wydzielanie MMPs przez komórki śródbłonka. Przypuszczano, że z tej przyczyny poziom MMP może być większy u kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą, a zwłaszcza w stanie przedrzucawkowym, niż u kobiet z właściwym przebiegiem ciąży. Przeprowadzone badania potwierdziły, że poziom MMP-2 w osoczu ciężarnych był znacząco wyższy u kobiet z PIH niż w grupie kontrolnej.

Cząsteczki adhezyjne

Proces implantacji jaja płodowego odbywa się za pośrednictwem powierzchniowych cząsteczek adhezyjnych. Aktywowane komórki śródbłonkowe ekspozują białka powierzchniowe, które uczestniczą w przyleganiu komórek. Białka te to tzw. cząsteczki adhezyjne. Proces ich syntezy i aktywacji jest stymulowany przez cytokiny wytwarzane przez obecne w mikrośrodowisku naczynia komórki układu odpornościowego. Cząsteczki adhezyjne ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), selektyna P (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1-PECAM) oraz selektyna E (endothelial cell adhesion molecule-1-ELAM-1) są markerami aktywacji śródbłonka. Obecność w krążeniu złączonych z powierzchni śródbłonka cząsteczek adhezyjnych jest dowodem aktywacji śródbłonka i/lub istniejącego stanu zapalnego. Dlatego ich poziom w surowicy krwi jest zwiększony w czasie przebiegu ciąży, a szczególnie wzrasta w ciążach z PIH. Dotyczy to zwłaszcza rozpuszczalnej postaci selektyny E, natomiast w odniesieniu do poziomów rozpuszczalnych (soluble-s) sVCAM-1 i sICAM-1, doniesienia badaczy są sprzeczne [12,35].

Mechanizm pojawiania się tych cząsteczek adhezyjnych w krążeniu pozostaje niewyjaśniony. Uważa się, że sVCAM-1 i sICAM-1 mogą być złączane do krążenia z powierzchni aktywowanego śródbłonka na drodze autoproteolizy [28]. Zdaniem innych autorów wzrost stężenia krążących czynników adhezyjnych wskazuje raczej na aktywację, a nie na uszkodzenie komórek śródbłonka naczyniowego [12,25].

VCAM-1 pośredniczy w wiązaniu do aktywowanego śródbłonka limfocytów, monocytów i eozynofili [31]. Odgrywa on też rolę w procesie placentacji [8]. Potwierdzono także wzrost stężenia VCAM-1 w stanie przedrzucawkowym [35]. Djurovic i wsp. [16] stwierdzili istotny statystycznie wzrost stężenia VCAM-1 w surowicach ciężarnych, u których rozpoznano stan przedrzucawkowy, a więc nadciśnienie i białkomocz, w stosunku do ciężarnych z ciążą fizjologiczną. Było to szczególnie widoczne w przypadkach stanu przedrzucawkowego powikłanego wewnątrzmacicznym zatrzymaniem wzrostu płodu. Autorzy ci sugerują użycie pomiaru sVCAM-1 jako markera ewentualnego wystąpienia hipotrofi

trofi płodu w ciążach powikłanych nadciśnieniem i białkomoczem. Podobne wnioski ogłosili Hubel i wsp. [29]. Analiza badań własnych Heimratha i wsp. [25] w aspekcie istotnych parametrów klinicznych pozwoliła na stwierdzenie, że istnieje statystyczny wzrost stężenia sVCAM-1 we krwi obwodowej ciężarnych z PIH w stosunku do ciężarnych bez tego schorzenia. Zaobserwowano pewną zależność poziomu sVCAM-1 od średniego ciśnienia tętniczego: był on niższy w grupie ciężarnych z PIH charakteryzujących się niższym średnim ciśnieniem tętniczym.

Cząsteczka adhezji międzykomórkowej ICAM-1 i cząsteczka adhezji leukocytów do śródbłonka, selektyna E, odgrywają znaczącą rolę w procesie zapalnym. Poszukując możliwych źródeł śródbłonkowej aktywacji podczas ciąży sprawdzano, czy czynniki uwalniane z łożyskowych komórek trofoblastycznych (TCs) aktywują komórki śródbłonkowe (ECs) do ekspresji cząsteczek adhezyjnych [65]. Badano również czy proteazy uwalniane przez komórki łożyskowe działają na powierzchnię komórek śródbłonkowych w PIH. Wykazano, że zarówno TCs kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży, jak i kobiet z PIH stymulują ekspresję VCAM i ICAM na komórkach śródbłonkowych, przy czym czynniki uwalniane z materiału pochodzącego od pacjentek z PIH silniej zwiększały ekspresję selektyn P i E niż te z prawidłowych ciąż kontrolnych.

ICAM-1 odgrywa istotną rolę w procesie przylegania do aktywowanego endotelium monocytów, limfocytów i neutrofilów. Wyniki oceny stężenia ICAM-1 w surowicach ciężarnych kobiet z objawami PIH pozostają w piśmiennictwie niejednoznaczne. Zdaniem Djurovica i wsp. [16] stężenie to jest wyższe niż w ciążach fizjologicznych, lecz nie jest to różnica statystycznie istotna. Z kolei Daniel i wsp. [12], Heimrath i wsp. [26] oraz Heyl i wsp. [27] nie stwierdzili różnic w stężeniu ICAM-1 w surowicach ciężarnych z PIH i w ciążach fizjologicznych. Krauss i wsp. [38] stwierdzili natomiast istotny statystycznie wzrost poziomu tego parametru w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym.

Według Kraussa i wsp. [38] podwyższone stężenie VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy krwi ciężarnej pojawia się 3–15 tygodni przed wystąpieniem klinicznych objawów nadciśnienia indukowanego ciążą. Djurovic i wsp. [16] potwierdzili istotny statystycznie wzrost stężenia VCAM-1, natomiast nie stwierdzili wzrostu ICAM-1 w ciążach powikłanych PIH. Stężenie VCAM-1 było wyższe w ciążach powikłanych PIH i hipotrofią płodu w stosunku do ciąż niepowikłanych wewnątrzmacicznym opóźnieniem wzrostu płodu. Wydaje się więc, że istnieje związek między podwyższonym stężeniem sVCAM-1 w surowicy a procesami uszkodzającymi naczynia w łożysku.

W badaniach Matsubary [41] sprawdzano, czy poziom rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych oraz TNF-alfa może być wskaźnikiem wystąpienia PIH. Porównywano oznaczenia tych cząsteczek w pierwszym trymestrze ciąży u kobiet ciężarnych z prawidłowym przebiegiem ciąży oraz u ciężarnych, u których następnie rozwinął się PIH. Jak się okazało, poziomy sICAM-1, sE-selektyny oraz TNF-alfa w pierwszym trymestrze ciąży były znacznie wyższe w surowicy u kobiet, u których następnie rozwinął się PIH, niż u kobiet zdrowych. Postuluje się, że podwyższone poziomy sICAM-1, sE-selektyny i TNF-alfa mogą być pro-

gnostycznymi znacznikami wskazującymi na możliwość wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą.

4. PODSUMOWANIE

Nadciśnienie indukowane ciążą jest jednym z najpoważniejszych powikłań ciąży i niesie ze sobą zwiększone ryzyko śmiertelności kobiet oraz płodów. Jest to schorzenie o złożonej i nie do końca wyjaśnionej etiopatogenezie. Jedną z głównych przyczyn powodujących wystąpienie PIH jest aktywacja komórek śródbłonka i w jej następstwie uszkodzenie śródbłonka naczyniowego. Ze zjawie-

skiem tym jest związane zaburzenie równowagi między poszczególnymi grupami czynników powodujących aktywację komórek śródbłonka.

Pomimo szeroko zakrojonych, intensywnych badań wciąż brakuje testów mogących pomóc w wyselekcjonowaniu grupy kobiet ciężarnych zagrożonych wystąpieniem PIH. Niektóre czynniki powodujące aktywację i uszkodzenie śródbłonka naczyniowego wydają się mieć potencjalne znaczenie prognostyczne dla wystąpienia tego zespołu, jednak precyzyjne określenie ich wartości rokowniczej wymaga dalszych badań.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abdalla H.I., Billett A., Kan A.K., Baig S., Wren M., Korea L., Studd J.W.: Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998; 105: 332-337
- [2] Alsat E., Malassine A., Tarrade A., Merviel P., Evain-Brion D.: Le cytotrophoblaste humain, un casse-tete pour le biologiste. *M/S.*, 1999; 15: 1236-1243
- [3] Ananth C.V., Bowes W.A. Jr, Savitz D.A., Luther E.R.: Relationship between pregnancy induced hypertension and placenta praevia: a population based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997; 177: 997-1002
- [4] Ananth C.V., Savitz D.A., Bowes W.A. Jr.: Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1995; 74: 788-793
- [5] Barden A., Ritchie J., Walters B., Michael C., Rivera J., Mori T., Croft K., Beilin L.: Study of plasma factors associated with neutrophil activation and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension*, 2001; 38: 803-808
- [6] Bdolah Y., Palomaki G.E., Yaron Y., Bdolah-Abram T., Goldman M., Levine R.J., Sachs B.P., Haddow J.E., Karumanchi S.A.: Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: 239-245
- [7] Bieniarz J.: The patho-mechanism of late pregnancy toxemia and obstetrical haemorrhages. Contradiction in the clinical pictures of eclampsia and placenta previa depending upon the placental site. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1958; 75: 444-453
- [8] Cartwright J.E., Balarajah G.: Trophoblast interactions with endothelial cells are increased by interleukin-1 beta and tumour necrosis factor alpha and involve vascular cell adhesion molecule-1 and alpha4beta1. *Exp. Cell Res.*, 2005; 304: 328-336
- [9] Chesley L.C., Cooper D.W.: Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1986; 93: 898-908
- [10] Cho G.J., Roh G.S., Kim H.J., Kim Y.S., Cho S.H., Choi W.J., Paik W.Y., Kang S.S., Choi W.S.: Differential expression of placenta growth factors and their receptors in the normal and pregnancy-induced hypertensive human placentas. *J Korean Med Sci.*, 2003; 18: 402-408
- [11] Cnattingius S., Mills J.L., Yuen J., Eriksson O., Salonen H.: The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997; 177: 156-161
- [12] Daniel Y., Kupferminc M.J., Baram A., Geva E., Fait G., Lessing J.B.: Selective increase in plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999; 41: 407-412
- [13] Davenport A.P., Maguire J.J.: Endothelin. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2006; 176: 295-329
- [14] Davey D.A., MacGillivray I.: The classification and definition of the hypertensive disorders in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988; 158: 892-898
- [15] Dekker G.A., Sibai B.M.: Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 179: 1359-1375
- [16] Djurovic S., Schjetlein R., Wisloff F., Haugen G., Berg K.: Increased levels of intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecules in pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997; 104: 466-470
- [17] Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.*, 2004; 25: 581-611
- [18] Ferrara N., Davis-Smyth T.: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.*, 1997; 18: 4-25
- [19] Filshie G.M., Maynard P., Hutter C., Cooper J.C., Robinson G., Rubin P.: Urinary 5-hydroxyindole acetate concentration in pregnancy induced hypertension. *Brit. Med. J.*, 1992; 304: 1223
- [20] Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T., Bennett W.A., Khalil R.A.: Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 2001; 38: 718-722
- [21] Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T., Bennett W.A., Khalil R.A.: Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*, 2002; 9: 147-160
- [22] Gupta S., Agarwal A., Sharma R.K.: The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2005; 60: 807-816
- [23] Hayman R., Brockelsby J., Kenny L., Baker P.: Preeclampsia: the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 1999; 6: 3-10
- [24] Heimrath J., Krawczenko A., Duš D.: Endothelin-1 (ET-1) as a mediator of pregnancy induced hypertension (PIH). *Ginekol. Pol.*, 2002; 73: 512-516
- [25] Heimrath J., Krawczenko A., Duš D.: Increased maternal plasma levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in pregnancy induced hypertension (PIH). *Ginekol. Pol.*, 2000; 71: 247-250
- [26] Heimrath J., Krawczenko A., Kozlak J., Dus D.: Trophoblasts and soluble adhesion molecules in peripheral blood of women with pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2004; 51: 152-155
- [27] Heyl W., Handt S., Reister F., Gehlen J., Schroder W., Mittermayer C., Rath W.: Elevated soluble adhesion molecules in women with pre-eclampsia. Do cytokines like tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta cause endothelial activation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1999; 86: 35-41
- [28] Higgins J.R., Papayianni A., Brady H.R., Darling M.R., Walshe J.J.: Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in pre-eclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy: Evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 179: 464-469
- [29] Hubel C.A., Lyall F., Weissfeld L., Gandley R.E., Roberts J.M.: Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism*, 1998; 47: 1281-1288
- [30] Hughes E.C.: *Obstetric-gynecologic terminology*. Philadelphia F.A. Davis Company, 1972
- [31] Jang Y., Lincoff A.M., Plow E.F., Topol E.J.: Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994; 24: 1591-1601
- [32] Jegorow P.: Ist die Eklampsie eine allergische Erkrankung? *Zbl.Gynak.*, 1934; 48: 2851
- [33] Kharfi A., Giguere Y., Sapin V., Masse J., Dastugue B., Forest J.C.: Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin. Biochem.*, 2003; 36: 323-331
- [34] Khedun S.M., Naicker T., Moodley J.: Tissue kallikrein activity in pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol.*, 2000; 40: 451-454

- [35] Kim S.Y., Ryu H.M., Yang J.H., Kim M.Y., Ahn H.K., Lim H.J., Shin J.S., Woo H.J., Park S.Y., Kim Y.M., Kim J.W., Cho E.H.: Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia. *J. Korean Med. Sci.*, 2004; 19: 688–692
- [36] Kiran M.S., Sameer Kumar V.B., Viji R.I., Sudhakaran P.R.: Temporal relationship between MMP production and angiogenic process in HUVECs. *Cell Biol. Int.*, 2006; 30: 704–713
- [37] Kosiorek P.: The kallikrein-kinin-system in function of the cardiovascular system in health and disease. *Polski Przegląd Kardiologiczny*, 2001; 3: 225–229
- [38] Krauss T., Kuhn W., Lakoma C., Augustin H.G.: Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997; 177: 443–449
- [39] Lim K.H., Zhou Y., Janatpour M., McMaster M., Bass K., Chun S.H., Fisher S.J.: Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am. J. Pathol.*, 1997; 151: 1809–1818
- [40] Liou J.D., Hsieh T.T., Pao C.C.: Presence of cells of fetal origin in maternal circulation of pregnant women. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1994; 731: 237–241
- [41] Matsubara K., Abe E., Ochi H., Kusanagi Y., Ito M.: Changes in serum concentrations of tumor necrosis factor alpha and adhesion molecules in normal pregnant women and those with pregnancy-induced hypertension. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2003; 29: 422–426
- [42] Meagher E.A., FitzGerald G.A.: Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation*, 1993; 88: 1324–1333
- [43] Myatt L., Brewer A.S., Langdon G., Brockman D.E.: Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992; 166: 224–230
- [44] Myatt L., Brockman D.E., Langdon G., Pollock J.S.: Constitutive calcium-dependent isoform of nitric oxide synthase in the human placental villous vascular tree. *Placenta*, 1993; 14: 373–383
- [45] Nadar S.K., Karalis I., Al Yemini E., Blann A.D., Lip G.Y.: Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb. Haemost.*, 2005; 94: 1071–1076
- [46] Nakabayashi M., Sakura M., Takeda Y., Sato K.: Elevated IL-6 in mid-trimester amniotic fluid is involved with the onset of preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1998; 39: 329–334
- [47] Nathan C.: Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2417–2423
- [48] Norwitz E.R.: Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod. Biomed. Online*, 2006; 13: 591–599
- [49] Oostenbrug G.S., Mensink R.P., van Houwelingen A.C., Al M.D., Hornstra G.: Pregnancy-induced hypertension: maternal and neonatal plasma lipid-soluble antioxidant levels and its relationship with fatty acid unsaturation. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1998; 52: 754–759
- [50] Pearson J.D.: Endothelial cell biology. *Radiology*, 1991; 179: 9–14
- [51] Pijnenborg R.: Implantation and immunology: maternal inflammatory and immune cellular responses to implantation and trophoblast invasion. *Reprod. Biomem. Online*, 2002; 4(Suppl.3): 14–17
- [52] Ramsay B., Sooranna S.R., Johnson M.R.: Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1996; 87: 249–253
- [53] Redman C.W., Sargent I.L.: The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2001; 29: 518–522
- [54] Schlegel-Zawadzka M., Huzior-Bałajewicz A., Zachwieja Z., Pietrzyk J.J.: Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych – cz. I; III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA). *Medycyna Praktyczna*, 2002; 4602–5215
- [55] Schmorl G.: Zur Lehre von der Eklampsie. *Arch. Gynak.*, 1902; 65: 504–529
- [56] Sibai B.M., Hauth J., Caritis S., Lindheimer M.D., MacPherson C., Klebanoff M., VanDorsten J.P., Landon M., Miodovnik M., Paul R., Meis P., Thurnau G., Dombrowski M., Roberts J., McNellis D.: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 182: 938–942
- [57] Skjaerven R., Wilcox A.J., Lie R.T.: The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N. Eng. J. Med.*, 2002; 346: 33–38
- [58] Smarason A.K., Sargent I.L., Starkey P.M., Redman C.W.: The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells *in vitro*. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1993; 100: 943–949
- [59] Solomon C.G., Carroll J.S., Okamura K., Graves S.W., Seely E.W.: Higher cholesterol and insulin levels in pregnancy are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1999; 12: 276–282
- [60] Taylor R.N.: Review: immunobiology of preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997; 37: 79–86
- [61] Tsukimori K., Maeda H., Shingu M., Koyanagi T., Nobunaga M., Nakano H.: Possible mechanism of vascular damage in pre-eclampsia. *J. Hum. Hypertens.*, 1994; 8: 177–180
- [62] Vallance P., Collier J.: Biology and clinical relevance of nitric oxide. *Brit. Med. J.*, 1994; 309: 453–457
- [63] Wallenburg H.C., Rotmans N.: Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987; 157: 1230–1235
- [64] Walsh S.W.: Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2004; 70: 223–232
- [65] Wang Y., Zhang Y., Lewis D.F., Gu Y., Li H., Granger D.N., Alexander J.S.: Protease chymotrypsin mediates the endothelial expression of P- and E-selectin, but not ICAM and VCAM, induced by placental trophoblasts from pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*, 2003; 24: 851–861
- [66] Wulff C., Weigand M., Kreienberg R., Fraser H.M.: Angiogenesis during primate placentation in health and disease. *Reproduction*, 2003; 126: 569–577
- [67] Zafirovska K.G., Maleska V.T., Bogdanovska S.V., Lozance L.A., Masin-Paneva J., Gerasimovska B.D.: Plasma human atrial natriuretic peptide, endothelin-1, aldosterone and plasma-renin activity in pregnancy-induced hypertension. *J. Hypertens.*, 1999; 17: 1317–1322
- [68] Zhang E.G., Smith S.K., Baker P.N., Charnock-Jones D.S.: The regulation and localization of angiotensin-1, -2, and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placentae. *Mol. Med.*, 2001; 7: 624–635
- [69] Zhou Y., Fisher S.J., Janatpour M., Genbacev O., Dejana E., Wheelock M., Damsky C.H.: Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 2139–2151