

A preeclampsia két arca

Tamás Péter dr.^{1, 2, 3, 5} ■ Betlehem József dr.^{1, 2}
Szekeres-Barthó Júlia dr.^{4, 5, 6} ■ Kovács Kálmán dr.^{3, 5, 6}
Wami Girma Alemu¹ ■ Vértes Viola dr.^{3, 5, 6} ■ Bódis József dr.^{1, 3, 5, 6}

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Doktori Iskola, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Sürgősségi Ellátási és Egészségpedagógiai Intézet, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet, Pécs

⁵Humán Nemzeti Reprodukciós Tudományos Kutatócsoport, Pécs

⁶MTA-PTE Humán Reprodukciós Tudományos Kutatócsoport, Pécs

Egészséges terhességben mintegy két literrel nő a vér mennyisége. A térfogat növekedésének elmaradása, de extrém mértékű növekedése is súlyos következményekkel szövődhethet. Ma már nem kétséges, hogy a preeclampsia, mely a várandósság második felében magas vérnyomás és proteinuria együttes megjelenése, nem egységes kórkép. A korai kezdetű (34. hét előtt jelentkező), hypovolaemiával járó preeclampsia placentaris eredetű, melyben az endothelium sérülése vezet a magas vérnyomásért és szervkárosodásokért felelős vasoconstrictióhoz és microthrombosisok megjelenéséhez. Magzati sorvadás, oligohydramnion alakul ki a lepényi elégtelenség miatt. A kórkép végső stádiumában magzati elhalás, eclampsia, lepényleválás várható. Az állapot kezelésében rendkívül korlátozottak a lehetőségek; a cél, körültekintő monitorizálás és az állapot stabilizálása mellett, várakozás a magzati tüdő érettségének fokozódása érdekében. A késői kezdetű, nagy perctérfogattal járó preeclampsia anyai betegség: ebben az obesitasnak kockázati szerepe van, mivel önmagában is hajlamosít fokozott folyadék-visszatartásra, magas vérnyomásra és mérsékelt endothelkárosodásra. A kezdeti lábszár-, majd generalizálódó oedema mellett nemritkán jelentkezik magas vérnyomás és az esetek egy részében proteinuria is, mely ekkor már megfelel a preeclampsia kritériumának. A magzati súly normális vagy átlag feletti. Az extrém fokú folyadékretenció, valószínűleg a parenchymalis pangás miatt, asciteshez, eclampsiahoz, lepényleváláshoz vezethet. A hypervolaemiával járó preeclampsia kezelésében a diuretikus furozemidkezelés ígéretesnek tűnik.

Orv Hetil. 2022; 163(17): 663–669.

Kulcsszavak: korai kezdetű preeclampsia, késői kezdetű preeclampsia, pathogenesis, kezelés

The two faces of preeclampsia

During normal pregnancy, blood volume increases by nearly two liters. Distinctively, the absence and also the extreme extent regarding the volume expansion are likely accompanied with serious conditions. Undoubtedly, preeclampsia, defined as the appearance of hypertension and proteinuria during the second half of pregnancy, is not a homogenous disease. The early onset which begins prior to the 34th week, is characteristically a hypovolemia-associated form and depicts the placental origination, in which endothelial damage leads to hypertension and organ damage due to vasoconstriction and microthrombosis. Fetal blood supply progressively worsens due to placental insufficiency. The outcome of this condition often leads to fetal death, eclampsia, or placental abruption. Management is confined to a diligent prolongation of pregnancy to accomplish improved neonatal pulmonary function. The late onset form, associated with high cardiac output, is a maternal disease, in which obesity is a risk factor since it predisposes individuals to enhanced water retention, hypertension, and a weakened endothelial dysfunction. Initially, low extremity edema oftentimes progresses to a generalized form and frequently results in hypertension. In several cases proteinuria appears. This condition entirely meets the preeclampsia criteria. Fetal weight is normal or frequently over the average. It is very likely, the increasing parenchymal stasis will lead to ascites, eclampsia, or placental abruption. During the management of this hypervolemia-associated preeclampsia, the administration of diuretic furosemide treatment seemingly offers promise.

Keywords: early onset preeclampsia, late onset preeclampsia, pathogenesis, treatment

Tamás P, Betlehem J, Szekeres-Barthó J, Kovács K, Wami GA, Vértes V, Bódis J. [The two faces of preeclampsia]. Orv Hetil. 2022; 163(17): 663–669.

(Beérkezett: 2021. október 21.; elfogadva: 2021. december 9.)

Rövidítések

ADH = anti-diuretikus hormon; ADP = (adenosine diphosphate) adenosin-difoszfát; COX = ciklooxigenáz; EDHF = (endothelium-derived hyperpolarizing factor) endothelialis eredetű hiperpolarizációs faktor; eNOS = endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz; ET1 = endothelin-1; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LDH = laktátdehidrogenáz; PAI = plazminogénaktivátor-inhibitor; PIGF = (placental growth factor) placentaris növekedési faktor; PGI₂ = prosztaglandin I₂; RDS = respirációs distressz szindróma; sEng = szolúbilis endoglin; sFlt1 = (soluble fms-like tyrosin kinase 1) szolúbilis fms-szerű tirozin-kináz-1; TXA₂ = tromboxán A₂; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

A praeclampsia a várandósok és magzataik mintegy 5%-át fenyegető, napjainkban is súlyos kórkép. Definíció szerint a praeclampsia a várandósság 2. felében fellépő hypertonia (140/90 Hgmm-t 6 óra különbséggel is elérő/meghaladó vérnyomásértékek), mely proteinúrával (napi fehérjeürítés $\geq 0,3$ g) szövődik [1].

A praeclampsia kutatás sok évtizedes története tele van ellentmondásos adatokkal, melyek nem egyszerűen egy tény vagy változás kimutatását vagy kimutathatatlanságát jelentik (például endothelsejt-károsodás: van-nincs; vörösvérsejt-deformabilitás: csökkent-normális), hanem több esetben ellentétes irányú változásokat jelentenek. A klasszikus vizsgálatok szerint praeclampsiaiban a vér mennyisége kicsi [2]. Egy másik vizsgálat viszont ezzel ellentétes változást, fokozott vérvolumen talált praeclampsias betegekben [3]. Közismert a lepény elégtelen működése miatt az átlagtól elmaradó magzati súly praeclampsias várandósságban, azonban epidemiológiai adatok igazolták, hogy praeclampsia diagnózisa mellett a nagy súlyú magzatok aránya is magasabb az átlagosnál, ami kizárja a lepényi elégtelenséget [4]. Az agyi vér-átáramlás vonatkozásában is fennáll ez a kettősség; mind csökkent, mind fokozott perfusio lehet praeclampsia diagnózisa mellett [5].

Teoretikusan már 1996-ban felmerült, hogy többféle ok állhat a praeclampsia hátterében [6]. A következő évtizedek során gyülekező adatok nyomán egyre több munkacsoport foglalt állást amellett, hogy a praeclampsia nem egységes eredetű és kórlefordulású kórkép. E téren úttörő munkacsoportunk: a már évek óta zajló vizsgálatok alapján elsőként 2003-ban közöltük, hogy a praeclampsias betegek körében két, hemodinamikai szempontból is alapvetően eltérő csoport különíthető el. A kis magzati súlyhoz nagy anyai keringési ellenállás és kis perctérfogat tartozott a tünetek korai megjelenésével, míg a normális/nagy súlyú magzatokhoz tartozó, jellemzően nagy súlyú praeclampsias anyák esetében a tünetek később jelentkeztek, nagy volt a perctérfogat és alacsony a keringési ellenállás. Ennek alapján különítettünk el „hypo-” és „hyperperfusió” praeclampsiait [7, 8]. Ugyanez az összefüggés úgy is megjeleníthető, hogy jelentős különbség van a praeclampsias várandósság ki-

1. táblázat | Egyazon vizsgálatban észlelt, ellentétes irányban változó klinikai és laboratóriumi paraméterek a kétféle praeclampsiaiban [4, 7, 14–19]

Paraméter	Korai, hypovolae-miás praeclampsia	Késői, hypervolae-miás praeclampsia	Hivatkozás
Perctérfogat	Kicsi	Nagy	7, 14
Magzati súly	Kicsi	Átlagos/nagy	4, 7
Placenta mérete	Kicsi	Nagy	16
Placentaperfusio	Csökkent	Fokozott	15
Placentaexosoma	Sok	Kevés	17
Plazma-Htra1	Magas	Alacsony	18
Plazma-fetuín-A	Magas	Alacsony	19

Htra1 = magas hőmérsékleti szükséglet-A1

menetelében attól függően, hogy a klinikai tünetek már a korábbi hetekben vagy csak a terminus előtt néhány héttel jelentkeznek-e. Ezért javasolták *von Dadelsen és mtsai* [9] szintén 2003-ban a „korai”, illetve „késői kezdetű” kifejezéseket. Ez a megkülönböztetés az eredeti javaslat szerint sem utal arra, hogy a két típus eltérő kóreredetű és/vagy kórlefordulású lenne. Így az elnevezés azt sugallja, hogy a kétféle praeclampsia annak okán különbözik egymástól, hogy mikor (korábbi vagy későbbi terhességi hetekben) jelentkeznek a klinikai tünetek. A határvonalat a 34. gestációs hétnél húzták meg. Mára azonban már számos kutatási eredmény azt támasztja alá, hogy a hypertonia + szervkárosodás tünetegyüttes különböző módokon is kialakulhat várandósságban [10–13]. A kétféle praeclampsia eltérő természetét leginkább mutató, egyazon vizsgálati sorozatban észlelt ellentétes változásokat az 1. táblázat tartalmazza [4, 7, 14–19].

A kétféle praeclampsia legszembetűnőbb különbözősége a centrális hemodinamikai változásokban nyilvánul meg, ezért előzetesen érdemes az egészséges várandósságban lejátszódó releváns történéseket áttekinteni.

Hemodinamikai változások egészséges várandósságban

Az élettani terhességi hemodilúció régóta ismert fogalom. Lényege a növekvő magzat igényeit biztosító igen jelentős vérmennyiség-növekedés, mely elsősorban a plazma térfogatának fokozódásából adódik. Ezért, bár a vörösvérsejtképzés is fokozódik, a hematokrit várandósságban csökken, csökkentve egyszersmind a vér viszkozitását. Normális körülmények között a 32–34. hétre a plazmavolumen mintegy 35%-kal emelkedik, így a keringő vér mennyisége az átlagos 5 literről csaknem 7 literre nő. A szív térfogata is nagyobb lesz, ami lehetővé teszi, hogy a verőtérfogat az átlagos 70 ml-ről mintegy 90 ml-re emelkedjen. Emellett a pulzusszám is fokozódik.

A centrális hemodinamika legfontosabb paramétere a perctérfogat, mely a verőtérfogat és a pulzusszám szor-

zata. A szöveti vérátáramlást, például egy szerv perfúzióját, a nyomásváltozás és az ellenállás hányadosa adja meg: $\text{perfusio} = \text{nyomáskülönbség} (\Delta P) / \text{teljes perifériás ellenállás}$, röviden P / R . A gyakorlatban a perfusio helyett használható paraméter a perctérfogat, így, más vonatkozásban, $\text{perctérfogat} = P / R$, mely a centrális hemodinamika alapvető Poiseuille–Hagen-egyenletének egyszerűsített formája. A képletből adódóan a szöveti perfusio a nyomás növelésével és/vagy az ellenállás csökkenésével növelhető.

Egészséges várandósság során a vérnyomás érdemileg nem változik; a vér mennyiségének növekedését az arteriolák ellazulása teszi lehetővé. A vasorelaxációt alapvetően az endothelialis eredetű nitrogén-monoxid és egy hiperpolarizációs faktor (EDHF) mellett a szintén endothelialis, illetve placentaris eredetű PGI_2 , valamint az ovarialis és decidualis eredetű relaxin biztosítja. Az ér-ellazító ágensek képződését a lepényi szteroidhormonok fokozzák: az ösztrogén az eNOS enzim stimulálásával növeli a nitrogén-monoxid-képzést, míg a progeszteron az eNOS aktivitásának fokozása mellett a PGI_2 termelődésért felelős COX enzim expresszióját is elősegíti [20, 21]. A nitrogén-monoxid mellett a sejtmembránon szintén szabadon átjutó két másik gáznemű ágens, a szén-monoxid és a dihidrogén-szulfid is ér-ellazító hatású. A várandósságban betöltött szerepük részleteiben még nem tisztázott; a praeclampsia vonatkozásában protektív hatásúak [22].

A terhességi folyadékretenció kialakulásában kulcsszerepet játszik a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer változása, melyet valószínűleg a decidualis renin megjelenése stimulál [23]. A renin az angiotenzinogént alakítja angiotenzin-I-gyé, melyet az angiotenzinkonvertáló enzim alakít angiotenzin-II-vé. Az angiotenzin-II egyrészt vasoconstrictori hatású, másrészt a mellékvesében növeli az aldoszteron felszabadulását, ami fokozza a nátrium és a víz visszatartását. A vérvolumen-növekedés másik fontos progenitora a vazopresszin (ADH). Várandósság során a fokozott mértékben termelődő vazorelaxánsoknak, elsősorban a nitrogén-monoxidnak a hatására kora terhességben relatív hypovolaemia alakul ki, mely stimulálja a hypophysealis vazopresszin felszabadulását. A vazopresszin a víz transzmembrán áramlását szabályozó akvaporinok expressziójának fokozásán keresztül fejti ki hatását; terhességben jelentősen megnő az akvaporinok termelődése. Az extracelluláris folyadék mennyiségének fokozódása mellett az intracelluláris víztartalom növekedése is kimutatható [24]. A másik lepényi szteroidhormon, a progeszteron ezzel szemben antimineralokortikoid hatású: a mineralokortikoid receptorhoz nagy affinitással kötődve csökkenti az adoszteron hatását [25]. Megjegyzésre érdemes, hogy a progeszteron, mintegy „billeve”, több specieszben éppen stimulálja a receptort, vagyis mineralokortikoidhatást fejt ki. Mindezek a változások összességében a perctérfogat jelentős, átlagosan mintegy 31%-os fokozódását eredményezik egészséges várandósságban [26].

A praeclampsias betegekben végzett hemodinamikai vizsgálatok az átlagosnál kisebb vagy nagyobb perctérfogatot találtak [2, 3, 7]. A kutatási eredmények egyéb mozaikkockáit is megfelelően összeillesztve a kétféle praeclampsia fő jellegzetességei megállapíthatók.

Korai kezdetű, hypovolaemiás praeclampsia

Már igen korai terhességi korban manifesztálódik ez a fajta későbbi praeclampsia, melynek immunológiai eredete ma már elfogadottnak tekinthető [27, 28]. Az elégtelen placentatio hátterében antiangiogén ágensek, elsősorban a sFlt1 és a sEng fokozott termelődése áll, melyek gátolják a placentaris növekedési faktorokat [29]. A hipoperfundált, kis méretű lepényből származó ágensek, éppen a sFlt1 és a sEng, továbbá egyes citokinek, magzati és placentaris sejtelemekek, a sejtfelszínről lesodródó mikropartikulák bennéke az anyai keringésbe jutva károsítják az endothelsejtek glycolixrétegét, ami végső soron gyulladásszerű sejtkárosodást, atherosist idéz elő [30]. Az endothelium sérülésének egyik következménye, hogy megszűnik a sejteknek az ér lumene felé mutatott negatív töltése, ami elősegíti a kifelé szintén negatív töltésű keringő sejtek kitapadását, másrészt olyan thrombogen anyagok (fibronektin, laminin) szabadulnak fel, melyek aktiválják a véralvadási lépcsőt és főként a thrombocytákat.

Az endothelsejtekhez kitapadó vérlemezkék a kapillárisok területén hoznak létre kritikus helyzetet, ahol a kapillárisok átmérője eleve kisebb, mint a vörösvérsejteké (5–7 vs. 7–8 μm). Ha a duzzadt endothelsejtek és a kitapadó thrombocyták a kapillárisátmérőt 2,9 μm alá csökkentik, még az ép vörösvérsejtek is elakadnak. A lelassuló erythrocyták aggregációs készsége fokozódik, és egyre több helyütt alakul ki microthrombosis [31]. A vörösvérsejtek némelyike eltörik, és az így felszabaduló ADP tovább fokozza a vérlemezke-aktivációt. Az elzáródó erek egyrészt eleve determinálják a keringési ellenállást, másrészt nyilvánvalóan szöveti hypoxiához vezetnek.

Az endothelsejtek károsodásának másik alapvető következménye a generalizált vasoconstrictio. A sérült sejtek egyre kevesebb ér-ellazító, thrombocytaktiváció-gátló ágenszt (nitrogén-monoxid, EDHF, PGI_2) termelnek, fokozódik viszont az endothelialis vasoconstrictorok (ET1, VEGF) elválasztása. Az aktivált vérlemezkékből felszabaduló TXA_2 is erőteljes érösszehúzó hatású. Vasodilatatio helyett tehát vasoconstrictio lép fel; a vérvolumen nem nő, sőt inkább csökken, melynek hátterében a vascularis transparentia kisfokú korai megjelenése állhat.

Az emelkedő vérnyomás kezdetben még fenntartja a szervek vérellátását ($\text{perfusio} = \text{nyomás} / \text{ellenállás}$), még nincsenek szervkárosodási jelek. Ezt tekinthetjük a korai praeclampsia I. klinikai stádiumának. Az egyre több helyütt kialakuló kapilláriselzáródás miatt azonban romlik a szövetek oxigénnel való ellátása, és a szervkárosodások korai jeleként megjelenik a könnyen kimutatható

tó proteinuria (2. stádium). A kóros folyamatok 3. stádiumának tartható, amikor a hypoxiás kapillárissejtek a nagy nyomás mellett átszakadnak, és az értartalom jelentős mértékben jut az extravasalis térbe [32, 33]. A fatális szervkárosodások nyomán, a generalizált oedema megjelenésekor lepényleválás, anuria, eclampsia fellépése várható (1. ábra).

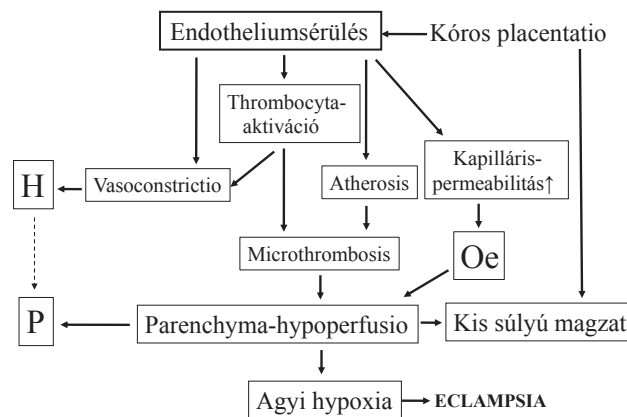
Egészséges várandósságban a lepényt közvetlenül ellátó spirális artériák átépülnek, endothel- és simaizomrétegük nagy részét elvesztik, így tág, kis nyomású érrendszer alakul ki. Korai praeclampsziában ez az érrendszeri remodelizáció elégtelen, az atherosclerosis szűk erek akár el is záródhatnak. Így nemritkán lepényi infarktusként alakul ki. A kis verőterefogat/percterfogat mellett az eleve kis méretű lepény által biztosított vérmennyiség nem képes a magzat megfelelő vérellátását biztosítani, melynek korai jele a magzati súly elmaradása az átlagostól.

Késői kezdetű, hypervolaemiás praeclampsia

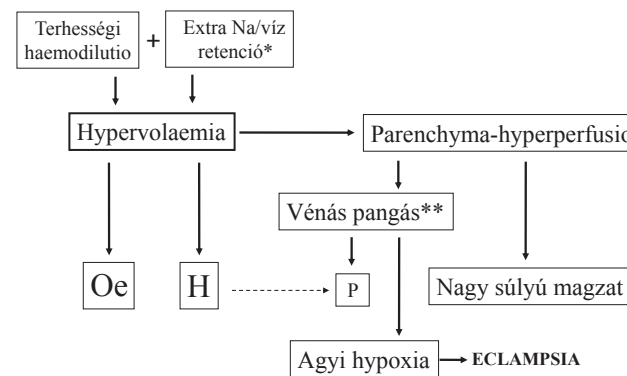
A késői kezdetű praeclampsia gyakoribb, mind a korai kezdetű. Az egyik legfontosabb eltérés a klasszikus praeclampsziához viszonyítva, hogy ezekben az esetekben a vérvolumen fokozott, ami már a kórkép latens stádiumában is kimutatható [3, 14]. Ez egybevág a praeclampsziában észlelt fokozott lepényi perfúzióval [15], valamint azzal, hogy a praeclampsia diagnózisa mellett a magzati súly az átlagosnál nagyobb is lehet [4]. Az anyai percterfogat és a magzati súly közötti szoros pozitív összefüggés egyébként mind egészséges, mind hipertóniával, praeclampsziával szövődött várandósság esetén fennáll [34, 35].

Sok évtizedes klinikai tapasztalat szerint az ilyen típusú majdani praeclampsia első jele a lábszár-, majd generalizáló oedema, mely akár hetekkel megelőzheti a vérnyomás emelkedését. A hypervolaemiás oedema mellett megjelenő hypertonia volumenvezérelt, vagyis a magas vérnyomás oka ez esetben alapvetően szintén a fokozott folyadék-visszatartás, de az endogén cardialis glikozidok, elsősorban a marinobufagenin szerepe is felmerül [36, 37]. Az endogén glikozidok végső soron fokozzák a sejt kalciumkoncentrációját, ami növeli az arteriolák izomsejtjeinek kontraktilitását.

A fokozott terhességi súlygyarapodás jelentősen emeli a magas vérnyomás gyakoriságát, és pozitív összefüggést mutat az oedema megjelenésével is [38]. A késői kezdetű praeclampsziára nemcsak a várandósság alatti fokozott súlygyarapodás, hanem a várandósság előtti nagy testtömeg is jellemző, mely szintén fontos kockázati tényező a kórkép kialakulásában [39]. Az elhízás közismerten hajlamosít hypertóniára, és várandósság nélkül is vízretenciával jár. Obesitas mellett emelkedett a szérum profibrinogén- és PAII-szintje, melyek a vér viszkozitásának növelésével járulnak hozzá a vérnyomás emelkedéséhez [40]. Az adipocyták is termelnek angiotenzinogént, mely az ismert módon növeli a folyadék-visszatartást



1. ábra A korai kezdetű, hypovolaemiás praeclampsia fő klinikai eseményei
H = hypertonia; P = proteinuria; Oe = oedema



2. ábra A késői kezdetű, hypervolaemiás praeclampsia fő klinikai eseményei
*Fő kockázati tényező az obesitas
**További megerősítést igényel
H = hypertonia; P = proteinuria; Oe = oedema

[41]. Fontos tényező az obesitasra jellemző inzulinrezisztencia is, mivel a magas inzulinszint is fokozza a renalis só- és vízvisszaszívást [42].

A további folyadék-visszatartás parenchymalis vénás pangáshoz vezethet, mely rontja a szöveti oxigénellátást, és megjelenhetnek a fehérjeürítéstől akár az eclampsiaig, illetve lepényleválásig terjedő szervkárosodási jelek [43] (2. ábra). A késői kezdetű, hypervolaemiás praeclampsia kóredetének és kialakulásának pontos feltárása még további vizsgálatokat igényel.

A praeclampsia előrejelzése és megelőzése

A korai kezdetű, hypovolaemiás praeclampsia előrejelzése az arteria uterinának a 11–13. gestációs héten végzett Doppler-ultrahangvizsgálatával lehetséges, amikor is a magas pulsatilitásindex, valamint az ún. „kimélyülés” megjelenése az áramlásgörbén kórjelző. Másrészt a magas sFlt1/PIGF érték már kora terhességben megbízhatóan utal a lepénykárosodásra. Az első trimeszertől

folytatott aszpirinkezelés, mérsékelve a thrombocytaktívációt, a kiszűrt csoportban dóziszfüggően csökkenti a korai, hypovolaemiás praeclampsia kialakulásának gyakoriságát, illetve súlyosságát; a késői praeclampsia gyakoriságára nincs hatással [44].

A hypervolaemiás praeclampsia vonatkozásában nincs egyértelműen javasolható módszer az előrejelzésre és a megelőzésre. Az optimális testsúly szerepe a megelőzésben, a generalizálódó oedema megjelenése pedig az előrejelzésben fontosnak tűnik.

A kétféle praeclampsia diagnózisa és kezelésük elvei

A praeclampsia terápiája megoldatlan. A jelenlegi feladat az állapot stabilizálásával a szülés idejének halasztása a magzat érettségének fokozása érdekében, ami valójában ellentétes az anyai érdekekkel.

Éppen ezért a kezelés elindításához az anya és a magzat állapotának pontos ismerete szükséges. A praeclampsia hazaitól kissé eltérő angolszász meghatározása a proteinuria helyett a magas vérnyomáshoz társuló egyéb szervi károsodások jeleit vagy a magzat érintettségét is figyelembe veszi [45].

Bár a hazai definíció egyértelmű [1], a helyes diagnózis felállítása nem mindig egyszerű. Gyakori a közismert „fehérköpeny-hypertonia”: akár ismételt 160–170 Hgmm systolés nyomás mérhető valódi hipertensív állapot nélkül. Ugyancsak hamis besoroláshoz vezethet, hogy a vizeletmintákban gyakori a kontaminációval bekerült fehérje és így az álpozitivitás. Ugyanakkor a tesztcsík érzékenysége a szignifikanciát jelentő 1+ vonatkozásában csupán 50%. A korrekt módszer a 24 órás gyűjtött vizeletből történő fehérjemeghatározás. Am még ilyenkor is előfordulhat a hypervolaemiával járó esetekben, hogy a napi fehérjeürítés 0,3 g körül ingadozik, ami a praeclampsia-nem praeclampsia furcsa dilemmáját okozhatja.

Mivel a kétféle praeclampsia kezelése biztosan nem lehet egységes, igen lényeges az elkülönítésük [7, 13]. A klinikai tünetek észlelésének ideje nem mindig teszi lehetővé a praeclampsias esetek pontos megkülönböztetését. A várandósok gondozása során a megjelenések gyakorisága általában 3–4 hét. Ezért lehetséges, hogy a kardinális tünetek már jóval korábban megjelentek, mint ahogyan azt a gondozó észleli, így a korai praeclampsia későbbiként kerülhet meghatározásra.

Az elkülönítés alkalmas lehet a klinikai tünetek megjelenésének sorrendje. A korai praeclampsia magas vérnyomással kezdődik, majd a szervkárosodások jeleként elsőként általában a proteinuriát észleljük. Gyakorik az egyéb laboratóriumi eltérések (thrombocytaszám↓, LDH↑, GOT↑, GPT↑, húgysav↑). A látható oedema megjelenése már a végső stádium jele. A kis méretű leány mellett a magzatok becsült súlya átlag alatti, és gyakori az oligohydramnion.

A hypervolaemiás, később kialakuló praeclampsiasban elsőként az oedema figyelhető meg, majd emelkedik a vérnyomás, és csak ezt követően jelentkezik a proteinuria a szokványosan nagy súlyú várandósok esetében. Ha császármetészsre kerül sor, ilyenkor ascitest találunk a hasüregben. A laboratóriumi eltérések nem jellemzőek, gyakran hiányoznak. A magzatok súlya átlagos vagy átlag feletti. A legpontosabban azonban a perctérfogat meghatározásával lehet elkülöníteni, sőt kezelni a kétféle praeclampsiasat [46, 47].

A korai, klasszikus praeclampsiasban az első és legszembetűnőbb kóros lelet a hypertonia, melynek megítélése ellentmondásos. Az extrém magas vérnyomás gyakran jár együtt fatális eseményekkel (eclampsia, tüdővizényő, szívelégtelenség). Bár az ok-okozati összefüggés nem egyértelmű, vérnyomás csökkentése ilyenkor elengedhetetlen; leginkább értágítók alkalmazása javasolt. Fenyegető eclampsia esetén a magnézium-szulfát hatékonysága bizonyított.

Amennyiben nincs alarmírozó helyzet, a vérnyomás csökkentésével óvatosan kell bánni. A perfusio = P / R képletből is adódik, hogy alacsonyabb nyomás mellett a perfusio is kisebb. A vérnyomás tartós csökkentése bizonyítottan nem javítja a praeclampsias terheesség kimenetelét, sőt a magzat szempontjából hátrányos [48]. A vérnyomáscsökkentők ugyanis közvetlen módon is hatnak a magzatra, tovább rontva annak helyzetét.

A már kialakult kórkép esetén a mikrokeringés javítására tett próbálkozások (antioxidánsok, heparin, kalcium-dobezilát, aszpirin) nem bizonyultak hatékonynak. A 34. gestációs hét előtt lényeges az RDS-profilaxis, mivel a várandósság befejezése bármikor szükségessé válhat.

A korai praeclampsia jelenleg egyetlen hathatós kezelése a terhesség befejezése, de a 24. és a 32. hét között a várakozó álláspont általában jobb eredményt nyújt, mint a várandósság azonnali terminálása.

A hypervolaemiával járó praeclampsiasban értágító alkalmazása a vérnyomás csökkentésére aligha lehet célravezető; két tanulmány béta-blokkolót javasol [3, 49]. Tekintve, hogy hypervolaemia esetén az oedema, a magas vérnyomás és a szervkárosodások is magyarázhatók az extrém fokú folyadékretencióval, a perctérfogatmérés lehetőségének birtokában munkacsoportunk diuretikumot alkalmazott ilyen esetekben [50]. 40 mg furoszemid adása után 1 órával a perctérfogat csökkenésével párhuzamosan a systolés és a diastolés vérnyomás is csökkent, ami egyrészt alátámasztja az extrém fokú folyadék-visszatartás oki szerepét a hypervolaemiás praeclampsia kialakulásában, másrészt talán lehetőséget kínál a kórkép ezen formájának kezelésére. A vizsgálat során kedvezőtlen mellékhatást nem észleltünk. Az eredmények megerősítést igényelnek, de már most megfontolásra érdemes lehet egy enyhe vízhajtó kezelés, akár már az oedema megjelenésekor.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: T. P.: A közlemény megírása. Be. J.: A közlemény szakmai ellenőrzése (gyógyszeres kezelés). Sz.-B. J.: A közlemény szakmai ellenőrzése (korai kezdetű praeclampsia). K. K.: A közlemény klinikai relevanciájának ellenőrzése. W. G. A.: Irodalomkutatás. V. V.: Irodalomkutatás, technikai asszisztencia. Bo. J.: A közlemény általános szakmai ellenőrzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Paulin F, Pajor A. Gestational hypertension. In: Papp Z. (ed.) Textbook of obstetrics and gynecology. [Terhességi hypertoniák. In: Papp Z. (szerk.) A szülészeti-nőgyógyászati tankönyve.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009; pp. 208–209. [Hungarian]
- [2] Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA 2002; 287: 1383–1386.
- [3] Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, et al. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. Obstet Gynecol. 1990; 76: 1061–1069.
- [4] Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? BJOG 2004; 111: 298–302.
- [5] Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, et al. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion-based model. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999; 78: 586–591.
- [6] Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175: 1365–1370.
- [7] Tamás P, Veszprémi B, Szabó I. Distinct fetal growth is associated with distinct gestational indices in preeclampsia. [Eltérő magzati növekedés és terhességi mutatók praeclampsziában.] Magyar Nőorv L. 2003; 66: 211–215. [Hungarian]
- [8] Tamás P, Hantosi E, Bódis J. Hypertensive disorders of pregnancy. Theory of hypoperfusion and hyperperfusion types of preeclampsia. Gynecol Perinatol. 2010; 19: 255–260.
- [9] von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2003; 22: 143–148.
- [10] Tamás P, Ifi Z, Szilágyi A. Discordant clinical characteristics suggest different pathogenesis of preeclampsia. J Perinat Med. 2007; 35(Suppl. 2): 278.
- [11] Phillips JK, Janowiak M, Badger GJ, et al. Evidence for distinct preterm and term phenotypes of preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23: 622–626.
- [12] Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol Surv. 2011; 66: 497–507.
- [13] Masini G, Foo LF, Tay J, et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. Am J Obstet Gynecol. 2022; 226(2 Suppl): S1006–S1018.
- [14] Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, et al. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension 2008; 52: 873–880.
- [15] Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, et al. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. Placenta 2014; 35: 202–206.
- [16] Herzog EM, Eggink AJ, Reijniere A, et al. Impact of early- and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health. Placenta 2017; 49: 72–79.
- [17] Pillay P, Vatish M, Duarte R, et al. Exosomal microRNA profiling in early and late onset preeclamptic pregnant women reflects pathophysiology. Int J Nanomedicine 2019; 14: 5637–5657.
- [18] Teoh SS, Zhao M, Wang Y, et al. Serum HtrA1 is differentially regulated between early-onset and late-onset preeclampsia. Placenta 2015; 36: 990–995.
- [19] Sanhal CY, Can Kavcar M, Yucel A, et al. Comparison of plasma fetuin A levels in patients with early-onset pre-eclampsia vs late-onset pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 200: 108–112.
- [20] Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, et al. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 5212–5216.
- [21] Hermenegildo C, Oviedo PJ, García-Martínez MC, et al. Progestogens stimulate prostacyclin production by human endothelial cells. Hum Reprod. 2005; 20: 1554–1561.
- [22] Guerra DD, Hurt KJ. Gasotransmitters in pregnancy: from conception to uterine involution. Biol Reprod. 2019; 101: 4–25.
- [23] Hsueh WA, Luetscher JA, Carlson EJ, et al. Changes in active and inactive renin throughout pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54: 1010–1016.
- [24] Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, et al. Body composition during normal pregnancy: reference ranges. Acta Diabetol. 2003; 40(Suppl 1): S225–S232.
- [25] Baker ME, Katsu Y. Progesterone: an enigmatic ligand for the mineralocorticoid receptor. Biochem Pharmacol. 2020; 177: 113976.
- [26] Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. Heart 2016; 102: 518–526.
- [27] Than NG, Hahn S, Rossi SW, et al. Editorial: Fetal-maternal immune interactions in pregnancy. Front Immunol. 2019; 10: 2729.
- [28] Meggyes M, Miko E, Lajko A, et al. Involvement of the PD-1/PD-L1 co-inhibitory pathway in the pathogenesis of the inflammatory stage of early-onset preeclampsia. Int J Mol Sci. 2019; 20: 583–592.
- [29] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia. Pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020; 76: 1690–1702.
- [30] Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Milic NM, et al. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion. J Am Heart Assoc. 2019; 8: e010647.
- [31] Salsoso R, Farías M, Gutiérrez J, et al. Adenosine and preeclampsia. Mol Aspects Med. 2017; 55: 126–139.
- [32] Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular dysfunction in preeclamptic pregnancies. Curr Hypertens Rep. 2015; 17: 64–76.
- [33] Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. J Endocrinol. 2017; 232: R27–R44.
- [34] Easterling TR, Benedetti TJ, Carlson KC, et al. The effect of hemodynamics on fetal growth in hypertensive pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1991; 165: 902–906.
- [35] Tamás P, Hantosi E, Menyhart Cs, et al. Fetal birth weight correlates to maternal cardiac output. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23: 633.
- [36] Flythe JE, Bansal N. The relationship of volume overload and its control to hypertension in hemodialysis patients. Semin Dial. 2019; 32: 500–506.
- [37] Puschett JB, Agunanne E, Uddin MN. Marinobufagenin, resibufogenin and preeclampsia. Biochim Biophys Acta 2010; 1802: 1246–1253.
- [38] Ruhstaller KE, Bastek JA, Thomas A, et al. The effect of early excessive weight gain on the development of hypertension in pregnancy. Am J Perinatol. 2016; 33: 1205–1210.

- [39] Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, et al. Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 327.e1–e17.
- [40] Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–1209.
- [41] Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 968–976.
- [42] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
- [43] Gyselaers W. Maternal venous hemodynamic dysfunction in proteinuric gestational hypertension: evidence and implications. *J Clin Med.* 2019; 8: 335.
- [44] Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: 287–293.e1.
- [45] Webster K, Fishburn S, Maresh M, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019; 366: I5119.
- [46] Di Pasquo E, Ghi T, Dall'Asta A, et al. Maternal cardiac parameters can help in differentiating the clinical profile of preeclampsia and in predicting progression from mild to severe forms. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221: 633.e1–633.e9.
- [47] McLaughlin K, Scholten RR, Kingdom JC, et al. Should maternal hemodynamics guide antihypertensive therapy in preeclampsia? *Hypertension* 2018; 71: 550–556.
- [48] Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36: 416–441.
- [49] Tay J, Foo L, Masini G, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: 517.e1–517.e12.
- [50] Tamás P, Hantosi E, Farkas B, et al. Preliminary study of the effects of furosemide on blood pressure during late-onset preeclampsia in patients with high cardiac output. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 136: 87–90.

(Tamás Péter dr.,
Pécs, Édesanyák útja 17., 7624
e-mail: tamas.peter@pte.hu)

„*Sensus, non aetas, invenit sapientiam.*”
(Nem a kortól, az értelemtől függ a bölcsesség.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)