

# A preeclampsia kórélettana a kétlépcsős modell tükrében

Alasztics Bálint dr.<sup>1</sup> ■ Kukor Zoltán dr.<sup>2</sup>  
Pánczél Zita dr.<sup>3</sup> ■ Valent Sándor dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

<sup>2</sup>Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A preeclampsia gyakori és súlyos terhességi kórkép, az anyai és magzati morbiditás és mortalitás egyik vezető oka. A betegség jellemzői a 20. gesztációs hét után kialakult hypertonia és proteinuria, gyakran oedema és több más szubjektív tünet kísérheti. A betegség kiváltó oka a placentában keresendő, a betegség következményei viszont több szervrendszert érintenek. A kétlépcsős modell szerint a placenta kritikus elváltozásai – az abnormális implantáció, csökkent lepényi perfúzió – következtében (első lépcső) a keringésbe olyan faktorok kerülnek, amelyek az anyai tünetek megjelenéséért (második lépcső) felelősek. A placenta kórélettanában jelentős szerepet játszik az oxidatív stressz, a nitrogén-monoxid-szintáz enzim csökkent működése, valamint számos sejtes és humorális immunológiai tényező. A manifeszt betegség tüneteinek közös nevezője az endotheldiszfunkció. Az elmélet a hypertonia, proteinuria és oedema triászát és egyéb tünetek eredetét is képes magyarázni. *Orv. Hetil.*, 2012, *153*, 1167–1176.

**Kulcsszavak:** preeclampsia, nitrogén-monoxid-szintáz, oxidatív stressz, endotheldiszfunkció

## The pathophysiology of preeclampsia in view of the two-stage model

Preeclampsia is a common and severe disease in pregnancy, a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality. The main features of the disease are de novo hypertension after the 20th gestational week and proteinuria, and it is frequently accompanied by edema and other subjective symptoms. The origin of the disease is the placenta, but its sequelae affect multiple organ systems. According to the two-stage model of preeclampsia, the abnormal and hypoperfused placenta (stage 1) releases factors to the bloodstream, which are responsible for the maternal symptoms (stage 2). Oxidative stress, impaired function of nitric-oxide synthase, cellular and humoral immunological factors play an important role in the pathophysiology of the placenta. Endothelial dysfunction is the common denominator of the clinical symptoms. The theory explains the origins of hypertension, proteinuria, edema and other symptoms as well. *Orv. Hetil.*, 2012, *153*, 1167–1176.

**Keywords:** preeclampsia, nitric-oxide synthase, oxidative stress, endothelic dysfunction

(Beérkezett: 2012. május 16.; elfogadva: 2012. június 7.)

### Rövidítések

ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; Akt = Akt-kináz, más néven: proteinkináz B (PKB); ASK1 = apoptosis-regulating signal kinase 1; AT1-AA = angiotenzin II 1-es típusú receptorához kötődő agonista hatású antitestek; BH4 = tetrahydrobiopterin; COX = ciklooxygenáz; dNK = decidualis NK-sejt; eNOS = endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; GOT = glutamát/oxalacetát transzamináz; GPT = glutamát/piruvát transzamináz; GTPCH = guanozin-trifoszfát ciklohidroláz; HELLP = haemolyticus anaemia, emelkedett májenzimek, thrombocytopenia; HLA =

humán leukocyt-antigén; Hsp90 = hőszokkprotein 90; IUGR = intrauterine growth restriction; MAHA = microangiopathiás haemolyticus anaemia; NF-κB = nukleáris faktor kappa-B; PAI = plazminogénaktivátor-inhibitor; PAPP-A = terhességgel asszociált plazmaprotein A; PDE = foszfodiesteráz; PGI<sub>2</sub> = prosztaciklin; PlGF = placentalis növekedési faktor; ROS = reaktív oxigéngyökök; SAPK-JNK = stress-activated protein kinase/c-Jun NH2-terminal kinase; sFlt = soluble Fms-like tyrosine kinase; sVEGFR = szolúbilis VEGF-receptor; TNF-α = tumornekrózis-faktor-α; TXA<sub>2</sub> = tromboxán; VEGF = vascular endothelial growth factor

A praeclampsia kétlépcsős modellje a közelmúltban jelentős áttörést hozott a betegség patogenezisének megértése szempontjából. A betegség kialakulását két szakaszra osztja: preklinikai szakaszra (a terhesség első 20 hete) és klinikai szakaszra (a 20. gesztációs hét után) [1].

A praeclampsia egy több szervrendszert érintő betegség, amelynek kórélettani változásai már jóval a klinikai tünetek jelentkezése előtt kialakulnak. A modell szerint a kórélettani folyamatok eredete az abnormális implantáció és az elégtelen vérkeringéssel rendelkező, hipoperfundált placenta (első szakasz). A kóros placentából a vérkeringésbe kerülő faktorok okozzák az anyában kialakuló klinikai szindrómát, amelyet proteinuria, hypertonia, oedema, thrombophilia és májfunkciós eltérés jellemez (második szakasz) [2]. A lepényi perfúziós zavar és a kialakuló anyai szindróma között számos összekapcsoló elemet feltételeznek. Ezeket korábban „toxinoknak” nevezték. Ma bizonyítékok vannak arra, hogy az oxidatív stressz, citokinek, antiangiogenetikus faktorok [3], syncytiotrophoblast-mikropartikulumok és az intervillósus térben aktivált leukocyták lehetnek a hiányzó láncszemek [4].

Az oxidatív stressz az egyik legfontosabb eleme a két szakasz közötti kapcsolatnak. Az irreguláris véráramlás (ischaemia-reperfúzió) eredményeként fokozódik a placentában az oxidatív stressz és a ROS képződése, ami a placentán áthaladó monocytákat és makrofágokat aktiválja. Az oxidatív stressz úgynevezett feed-forward mechanizmusaival egy önmagát fenntartó és öngerjesztő folyamat. Az oxidatív stressz fokozza az inflammatorikus citokinek, antiangiogenetikus faktorok és trophoblast-mikropartikulumok keletkezését, amelyek a szisztémás keringésbe jutva az egész szervezet oxidatív stresszének fokozódásáért felelősek [2]. A placentából az anyai keringésbe jutó faktorok az endotheldiszfunkción keresztül váltják ki a szisztémás tüneteket [4].

Az első szakasz markerei jelzik az abnormális placentációt, azonban nem specifikusak praeclampsziára. A kóros arteria uterina Doppler-ultrahanglelettel rendelkező terhések 50%-ában praeclampsia, koraszülés vagy intrauterin retardáció alakul ki. A másik 50%-ban a terhesség élettani lefolyású marad. A csökkent plazmaaszorbátszint (oxidatív stressz), emelkedett aszimmetrikus dimetil-arginin és angiotenzinreceptor-agonista antitest (ATI-AA) szintek mellett praeclampsia, normotenzív IUGR és élettani terhesség is kialakulhat. Ez alátámasztja azt, hogy az abnormális placentáció és a károsodott méhlepényi keringés (első szakasz) mellett az anya alkati, genetikai, magatartási és környezeti tényezői is hozzájárulnak a praeclampsia kialakulásához [2, 5]. Ezzel szemben a normotenzív IUGR-ben nem találtak emelkedettnek az sFlt, leptin és a syncytiotrophoblast-mikropartikulumok szintjét, amelyek praeclampsziában bizonyítottan magasabbak, így a praeclampsia tüneteinek (második szakasz) kiala-

kításában ezen molekuláknak közvetlen jelentőségük lehet [2].

### Epidemiológia

A praeclampsia egy gyakori és súlyos terhességi kórkép, a terhességek 4,5–11,2%-ában alakul ki. Kockázati tényezői a primiparitás, 20 év alatti és 35 év feletti életkor, hypertonia, elhízás, ikerterhesség, molaterhesség, vesebetegség, autoimmunitás [6, 7]. A HELLP-szindróma a terhességek 0,5–0,9%-ában, a praeclampsziás esetek 10–20%-ában jelentkezik [8].

A primiparitás a praeclampsia komoly kockázati tényezője [6]. A primiparitás elmélete szerint a praeclampsia gyakrabban alakul ki olyan többször szült nők esetén, akiknél más apától vagy heterológ inszeminációból származnak a gyermekek. A következő terhességekben az azonos apaság védő tényező [9]. Habár a szülések magasabb száma és a korábbi terhesség védelmező hatást jelent, ez a terhességek közötti időtartam meghosszabbodásával egyre jelentéktelenebbé válik. Ha két terhesség között legalább tíz év telik el, a többször szült nők relatív kockázata az először szülőkével megegyezővé válik [10]. Újabb kutatások eredményei azt mutatják, hogy a fogantatás előtti rövid szexuális kapcsolat (<6 hónap) és a barrier típusú fogamzásgátlás használata a praeclampsia kockázati tényezője. A „seminal priming” elmélete szerint az apai antigéneknek a fogamzás előtt hosszabb ideig kitett anyai szervezetben jobb immuntolerancia alakul ki a magzat és a placenta iránt [11].

A családi anamnézisben szereplő korai (50 éves kor előtti) cardiovascularis betegségek (hypertonia, myocardialis infarctus, stroke) a súlyos praeclampsia kockázati tényezői. Egy hazai tanulmány szerint a súlyos praeclampsziás nők szüleinek 43%-a korai szív-ér rendszeri megbetegedésben szenvedett, szemben az egészséges kontrollcsoport 16%-ával [12]. Másrészt a praeclampsziás terhességet kiviselt nőkben az életük folyamán nagyobb eséllyel alakulnak ki cardiovascularis betegségek, metabolikus szindróma és 2-es típusú diabetes mellitus [1].

A HELLP-szindrómás esetek 70%-a a 27. és 37. gesztációs hét között jelentkezik, a betegek többsége már korábban szült, és átlagéletkoruk jellemzően magasabb, mint praeclampsziában [8].

Magyarországon – a jó színvonalú terhesgondozás következtében ritka – anyai halálesetek harmada a praeclampsziával hozható összefüggésbe. A perinatalis mortalitás és morbiditás többszöröse az egészséges anyák újszülöttjeihez képest, különösen ráakódásos praeclampsziában [13]. Ha a terhesség első harmadában a diasztolés vérnyomás meghaladja a 110 Hgmm-t, a ráakódásos praeclampsia kifejlődésének esetén a perinatalis mortalitás a 25%-ot is elérheti. A leggyakoribb anyai szövődmény a vesefunkció beszűkülése, amely a ráakódásos praeclampsziával szövődött hypertóniás terhességek 65%-ában fordulhat elő [14].

## A praeclampsia kóreredete: preklinikai megfontolások

A praeclampsia etiológiájára az intenzív kutatások ellenére napjainkig sem sikerült teljesen fényt deríteni. A betegség hátterében több lehetséges etiológiai és predisponáló tényező állhat. A betegség etiológiájának lényegét leíró, tudományos igényességű egyesítő elmélet még nem került napvilágra [6].

A praeclampsia kialakulása a placentaszövet jelenlétéhez kötött, különösen gyakori az előfordulása olyan kórképekben, ahol a placentaszövet mennyisége nagyobb, még akkor is, ha a foetus hiányzik a terhességből [6].

A placenta kulcsszerepét a következő tények figyelembevételével erősíthetjük meg:

1. A többes terhességet viselő nők körében a praeclampsia nagyobb eséllyel alakul ki (nagyobb méretű placenta) [15].
2. Parciális vagy komplett mola (üszögterhesség) szintén jelentős kockázati tényező, mivel a trophoblastszövet jelentős mértékben túlszaporodik.
3. A tüneteket csökkenti és a betegséget megszünteti a placenta megszületése (vagy eltávolítása) [6].

### Genetikai háttér

Alapvető, régi megfigyelés a praeclampsia családi halmozódása, ami egyes polimorfizmusok és a praeclampsia kapcsolatára hívja fel a figyelmet [1].

Az úgynevezett kandidáns géneket a patogenezisben betöltött lehetséges szerepük alapján, illetve populációgenetikai szűréssel választják ki. Néhány példa a betegségre hajlamosító génekre: az V. faktor Leiden-mutációja (thrombophilia), az angiotenzinogén M235T variánsa (fokozott expressziója), az eNOS Glu298Asp mutációja vagy D7S505 mikroszatellita amplifikációja (funkciócsökkenéssel jár), a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) C667T polimorfizmusa (hyperhomocysteinaemiát okoz), az epoxid-hidroláz Tyr113His mutációja (a szabad gyökök és lipidperoxidációs termékek detoxikáló enzimének funkciócsökkenéséhez vezet) [16].

Magyarországi kutatási eredmények is igazolták a genetikai predispozíció szerepét a praeclampsia kialakulásában. A Leiden-mutáció előfordulása az egészséges, nem terhesek között 5%, az egészséges terhesek között 7%, a praeclampsziás terhesek között 17% volt [17]. Egy másik hazai tanulmányban a praeclampsziások csoportjában az V. faktor Leiden-mutációjának előfordulását 6,17-szoros gyakorisággal találták meg az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva (18,33% vs. 2,97%) [18].

### Immuntényezőik szerepe

A placenta fejlődéstanilag magzati eredetű szerv, apai és anyai eredetű genetikai információt egyaránt hordoz

magában. Az anyai immunrendszer számára a placenta és az embrió egy „szemiallograft”, mégis az anya szervezete immuntoleranciát biztosít az idegen antigének részére és nem indít a terhesség ellen kilökődési reakciót. A létrejött terhességet megvédi az immuneredetű kilökődéstől a trophoblastsejtek csökkent MHC I-expressziója. Ez a csökkent immunogenitású köpeny elrejtja a placentát az anya immunrendszere elől [19].

A HLA-fehérjék egyedi konstellációja expresszálódik a trophoblastsejtek felszínén (HLA-C, HLA-G és HLA-E), ami aktív védelmet biztosít az immuntámadás ellen [20]. A HLA-G csökkenti a citotoxikus T-sejtek és NK-sejtek lízist okozó hatását [21].

A deciduában található NK-sejtek (dNK) szubpopulációja jelentős mértékben különbözik a keringő NK-sejtektől, nem jellemző rájuk a citotoxikus aktivitás. A decidua leukocytáinak körülbelül 70%-a dNK-sejt [22]. Fontos szerepet játszanak a decidualizációban és a terhesség sikeres kialakulásában. Elősegítik a spirális artériák átalakítását, a trophoblastmigrációt, az immuntolerancia létrejöttét, VEGF-et, PlGF-et és angiopoetin-2-t termelnek. A praeclampsia patogenezisében való részvételük logikus, azonban még nem eléggé tisztázott [1].

### Vascularis remodeling

A praeclampsziáról elfogadottá vált az a nézet, hogy az uteroplacentalis egység ereinek rendellenes fejlődése miatt alakul ki. Az élettani terhességekben a placenta trophoblastsejtjei mélyen behatolnak a méh állományába és az arteria spiralisokat átalakítják (remodeling). A remodeling egy összetett folyamat, amelynek következménye az uterinalis erek lumenének jelentős kalibernövekedése. Ez az élettani folyamat trophoblasttól független és trophoblasttól függő szakaszokra osztható.

Az első változások a terhesség korai szakaszában következnek be és még függetlenek a trophoblastinváziótól, az ereket körülvevő renin-angiotenzin rendszer (RAS) helyi aktivációján alapulnak [23, 24]. Újabb kutatások szerint a decidualis NK-sejtek (dNK) okozzák a myocyták rétegének diszruptióját, amely megalapozza a következő, trophoblastfüggő lépéseket. A második szakaszban az implantáció helyéhez közeli ereket megközelítik a trophoblastsejtek, de közvetlenül nem hatolnak be az ér falba. A harmadik szakaszban az erek falában található simaizomsejtek helyét átveszik az infiltráló trophoblastsejtek, ezáltal az artériák további jelentős kalibernövekedésen mennek át, mediájuk eltűnik, maximális vasodilatatio jön létre, átmérőjük az eredeti többszörösét éri el. A három szakasz együttes jelenléte szükséges ahhoz, hogy a placenta vérellátása megfelelő legyen [25].

A placenta vérkeringése praeclampsziában az élettani értékhez képest jelentősen alulmarad a spirális artériák elégtelen átalakulása miatt. Az ér falak mediája bizonyos fokban megtartott marad és vasoconstrictio jöhet

létre. Praeclampsziában leírták a placentában található vazóaktív anyagok magas szintjét, az uteroplacentalis erek fokozottan megtartott vasoconstrictió hajlamát és akut atherosist (fibrinoid necrosis és habos citoplazmájú macrophagok jelenlétét) [23]. A trophoblast-invázió akadályoztatottságát immunológiai eredetűnek tartják [26].

A placenta perfúziójának rendellenessége hypoxiás-reperfüziós epizódokat okozhat, ami reaktív oxigén-gyökök (ROS) képződéséhez, az oxidatív stressz növekedéséhez vezethet, amelyek tovább rontják a placenta funkcióját és proteinszintézisét.

### *Oxidatív stressz*

A szabad gyökök élettani körülmények között másodlagos hírvivő funkcióval bírnak a sejtek működését szabályozó intracelluláris szignálkaskád rendszerekben. Magasabb koncentrációban kárt tehetnek a legtöbb biológiai molekulában, ami funkcióvesztéshez vagy sejthalálhoz vezethet. Testünk a reaktív oxigén-gyökök állandó támadása alatt áll, ennek ellensúlyozására összetett antioxidáns-rendszerek jöttek létre [27].

A foetomaternalis határfelületen oxidatív stressz jelentkezik egészen a korai terhességtől kezdve, és fontos élettani szerepet tölt be a placenta normális fejlődésében. Az oxidatív stressz meghatározó kórélettani tényező több terhességi kórképben: spontán vetélésben, praeclampsziában, méhen belüli sorvadásban (IUGR) és a korai burokrepedésben [27].

A reaktív oxigén-gyökök redoxszenzitív transzkripció faktorokat aktiválnak (például p53, NF- $\kappa$ B), amelyek részt vesznek a proinflammatorikus és egyéb citokinek expressziójának befolyásolásával a sejtdifferenciáció és az apoptózis szabályozásában.

Az NF- $\kappa$ B útvonal aktiválása a proinflammatorikus COX-2 és az interleukin 1 $\beta$  emelkedett szöveti szintjével, megnövekedett TNF- $\alpha$ -szekrécióval és a kaszpáz-3 hasításával az apoptotikus kaskádöt indítja el. Ezek a hatások C- és E-vitamin, valamint sulfasalazin (az NF- $\kappa$ B inhibitora) hozzáadásával gátolhatóak [28].

A „stressz aktiválta proteinkináz-c-Jun N-terminális kináz” (SAPK-JNK) aktivációja reaktív oxigén-gyökök által apoptózist indukál. A p38 és SAPK-JNK aktivációja az ASK1 (egy upstream kináz) általi foszforilációval történik, amelyet in vitro a hypoxia-reoxigenizáció vagy hidrogén-peroxid aktivál. Az ASK1 aktivációjának hatására az sVEGFR, más néven sFlt-1 vérszintje megemelkedik, amit a praeclampsia kialakulásával hoztak összefüggésbe [27].

Az élettani terhesség is fokozott oxidatív stresszrel járó állapot, amit a nem terhes állapothoz képest magasabb oxidált LDL-, malondialdehid- és 4-hidroxi-nonenal-szint jelez.

A granulocytáeredetű mieloperoxidáz (MPO) vérben és placentában mért aktivitását szignifikánsan magasabbnak találták praeclampsziában. A hagyományos baktericid enzim hozzájárulhat a placenta és a szisz-

témás keringés endotheljének oxidatív károsodásához praeclampsziás nőkben. Az enzim által termelt szabad gyökök közvetlenül hatástalanítják a nitrogén-monoxidot, és hozzájárulnak az oxLDL képződéséhez [29].

### **Szisztémás gyulladós reakció**

A placentából felszabaduló proinflammatorikus anyagok következtében egy szisztémás gyulladós reakció lép fel, amelynek részeként kialakul az akutfázis-reakció és felerősödik az oxidatív stressz. Praeclampsziás terhesek szérumában a proinflammatorikus citokinek, kemokinek, adhéziós molekulák koncentrációja jelentősen magasabb [30]. Praeclampsziában számos akutfázis-fehérje szintjének emelkedését mutatták ki: CRP, angiotenzinogén, fibrinogén, plazminogén, komplement C3,  $\alpha$ -1-antitripszin, cöruoplazmin, szolubilis foszfolipáz A2,  $\alpha$ -1-acidikus glikoprotein. Az albumin (amely többek között egy negatív akutfázis-fehérje) plazmaszintjét praeclampsziában csökkentenek találták [31].

Különösen fontos a gyulladás szempontjából a visceralis zsírszövet szerepe, amely nem csupán energiaraktár, hanem a proinflammatorikus citokinek és adipokinek forrása is. Az adipocyták TNF- $\alpha$ -t, IL-6-ot és PAI-1-et szekretálnak, a leptin fő forrásai. E hormon gyulladós reakciót válthat ki, illetve fokozhatja azt. A leptin receptorai az összes immunsejt felszínén megtalálhatóak. Bármely eredetű gyulladás felerősödhet obes betegekben, a zsírszövet proinflammatorikus hatásai miatt [31]. A TNF- $\alpha$  inzulinrezisztenciát okoz, gátolja a lipidek szintézisét és serkenti a lipolízist, ami a szabad zsírsavak (FFA) felszabadulásához vezet. Az FFA emelkedett szintjét észlelték praeclampsziás nők vérében az egészséges terhesek értékeihez képest [31, 32].

### *A nitrogén-monoxid-szintáz enzim szerepe*

A placenta elsősorban endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) izoenzimet expresszál, termelődésének helye az erek intimája. A nitrogén-monoxid szabadon diffundál a sejtek között, az endothelből átjut az érfal simaizomsejtekben gazdag médiájába. A NO a placenta ereinek vasodilatációját okozza, parakrin úton átjut a myometriumba is, és hozzájárul a méhizomzat relaxációjának fenntartásához a terhesség alatt. Az eNOS a cytotrophoblastokban is kimutatható, szerepet játszik a trophoblast endovascularis inváziójában, amely a vascularis remodeling, ezáltal az élettani placentáció elengedhetetlen része [33].

A NO hatásának legfőbb közvetítője a cGMP-molekula, a hatás lecsengéséért a foszfodieszteráz V (PDE5) izoenzim felelős, amely specifikusan átalakítja a cGMP-t 5'GMP-vé. A foszfodieszterázok nem specifikus gátlója a teofillin, a PDE5 specifikus gátlója a sildenafil.

### **Az eNOS enzim szabályozása**

Az eNOS enzim szoros szabályozás alatt áll. Az enzim aktivitását fokozza az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> és tetrahydro-



biopterin- (BH<sub>4</sub>-) koncentráció emelkedése és csökkeni az enzim endogén kompetitív inhibitora, az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA).

Az enzim aktivitását alapvetően befolyásolja a foszforiláltsága. A többlocusú foszforilációt számos kináz és foszfatáz szabályozza. A legjelentősebb foszforilációs helyek a Ser1177 és a Thr495. A foszforilált Ser1177 és a defoszforilált állapotú Thr495 stimulálja az enzimaktivitást, míg a Ser1177 defoszforilálása és a Thr495 foszforilálása csökkenti [32]. A Ser1177 foszforilációját és a Thr495 defoszforilációját a nyíróerők fellépte, VEGF, inzulin, bradikinin és H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stimulálja [34]. A VEGF és Akt kináz-függő szignáltranszdukció a Ser1177 foszforilációját és a Thr495 defoszforilációját váltja ki. A NO képződése fordítottan arányos a szérum sFlt-szintjével praeclampsziában [35].

A kaveolin és a hő sokkprotein 90 (Hsp90) az eNOS fontos szabályozói. A kaveolin-1 kötődése gátolja, míg a Hsp90 kötődése aktiválja. A Ca<sup>2+</sup> szintjének emelkedése a kaveolin disszociációját okozva aktiválja az eNOS-t [32].

#### A lipidek szabályozó szerepe

A praeclampsia összefügg a metabolikus szindrómával és a gesztációs diabéteszsel. Közös jellemzőik közé tartozik az inzulinrezisztencia, hypertonia és a megnövekedett FFA-szint. Az FFA szintje élettani terhességben is jellegzetesen emelkedik, szerepet játszik a magzat tápanyagellátásában és fejlődésében [36].

A szabad zsírsav a mitochondrium oxidatív foszforilációjának szétkapcsolószerekeként viselkedhet, ezáltal fokozott reaktív oxigéngyök (ROS) termelését okozza. A szuperoxid a nitrogén-monoxidot azonnal peroxinitritté (ONOO<sup>-</sup>) alakítja, ami csökkenti a NO-molekula biológiai hozzáférhetőségét.

Az FFA gátolja az Akt-ot, így közvetve az eNOS-t is. A magas FFA-szint miatt fokozottan keletkező ceramid csökkenti az eNOS transzkripcióját és apoptotikus induktorként is működhet [32].

#### Angiogenetikus faktorok

Az utóbbi években az sVEGFR a kutatások középpontjába került. Az sVEGFR-fehérjét más néven „soluble Fms-like tyrosine kinase”-nak (sFlt-nek) nevezik. A VEGF fontos szerepet tölt be a placenta angiogenezisében és a magzat fejlődésében. A humán placenta a VEGF-család több elemét termeli (VEGF-A, VEGF-B, PlGF). A VEGF aktiválja az Akt kinázt, ami foszforilálja az eNOS Ser1177-et. Az aktivitás növekedése miatt vérnyomáscsökkenést eredményez [35].

A hypoxiás placentában sFlt keletkezik alternatív splicing eredményeként, emelkedett sFlt-vér szintet okozva [37]. Az sFlt megköti és antagonizálja a VEGF-et és PlGF-et, csökkenti a biológiailag hatásos szabad növekedési faktorok szintjét, aminek szerepe lehet a praeclampsziás tünetek kifejlődésében. Az onkoterápiában használt anti-VEGF monoklonális antitestek (be-

vacizumab) dózisfüggő módon hypertoniát, proteinuriát okoznak a glomerularis filtrációs barrier károsításával [38].

Az angiogenetikus faktorok a praeclampsia fontos biomarkerei. Az sFlt szintje már a praeclampsia klinikai tüneteinek megjelenése előtt kettő-öt héttel jelentősen emelkedett, a PlGF szintje ennek megfelelően csökkent [39]. A praeclampsia előrejelzésére ígéretes módszer az sFlt-1/PlGF hányados meghatározása [40, 41]. A teszt megbízhatóságának növelése további tényezők mérésével (szolubilizáló endoglin, PAPP-A, ADMA, placentalis protein-13, AT1-AA, inhibin A) jelenleg is kutatások tárgya [41].

#### A statinok lehetséges szerepe

A koleszterinszintek javítása a statinok klinikumban tapasztalt legfontosabb hatása, emellett a statinok egyéb pozitív hatásokkal is rendelkeznek (endothelfunkció javítása, hatékonyabb fibrinolízis, thrombosisgátlás).

A statinok fokozzák az eNOS expresszióját az eNOS-mRNS féléletidejének meghosszabbításával. A simvastatin és lovastatin fokozza az eNOS expresszióját humán endothelsejt-kultúrában, és kivédi az enzim mRNS-ének oxidált LDL okozta funkcióvesztését [42]. A statinok csökkentik a kaveolin-1 fehérje expresszióját, és így annak az eNOS-t gátló hatását. A statinok aktiválhatják a foszfatidil-inozitol-3-foszfát (PI3K)/Akt útvonalat és elősegítik az eNOS működését Ser1177 foszforilációval és Thr495 defoszforilációval [43].

Az eNOS diabetesben funkcionálisan szétkapcsolt állapotú, aminek eredményeként szuperoxid termelődik. Ennek oka a tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) szintjének elégtelensége. Szintézisének sebességmeghatározó enzime a GTP ciklohidroláz I (GTPCH I), amely glikozilálódik magas vércukorszint mellett. Az atorvastatinkezelés képes upregulálni a GTPCH génjét, a BH<sub>4</sub> szintje emelkedik, és visszaállítja az eNOS-t a kedvező funkcionális állapotba (úgynevezett recoupling) kísérletes körülmények között [44, 45].

A statinok mellékhatásaival szemben a praeclampsziában várható előnyös hatások még nem bizonyítottak, ezért a statinok alkalmazása terhes nőkben ellenjavallt.

#### A praeclampsia mint klinikai szindróma kórélettani háttere

##### *Endotheldiszfunkció és hypertonia*

A praeclampsziás placentából származó humorális faktorok (sFlt-1, gyulladáscsökkentő citokinek) és az oxidatív stressz károsítja a szisztémás keringés ereinek endothelrétegét, amelynek pusztulása az esszenciális depresszor hatások elvesztését okozza. Az endotheldiszfunkció összefüggésbe hozható a praeclampsia fő tüneteinek kialakulásával (*1. táblázat*).

1. táblázat | A praeclampsia tünetei és az endotheldiszfunkció kapcsolata [60]

Anyai tünet	Érintett szerv	Az endotheldiszfunkció jellege	Kórélettani következmény
Hypertonia	Érrendszer	Vasodilatator-kapacitás ↓ Vasoconstrictor-érzékenység ↑	Perifériás vascularis rezisztencia ↑
Proteinuria	Vese	Endothel-permeabilitás ↑	Proteinuria
Eclampsia	Agy	Vasospasmus	Fokális ischaemia
Fejfájás, látászavar	Agy	Endothel-permeabilitás ↑	Oedema
Hasi fájdalom	Máj	Endothel-permeabilitás ↑	Oedema
Dyspnoe	Tüdő	Endothel-permeabilitás ↑	Oedema
Anaemia, icterus	Erythrocyták	Microangiopathia, microthrombusok	Microangiopathiás haemolyticus anaemia

Az endothelréteg pusztulása magas vérnyomáshoz, proteinuriához, haemolysishez, fokozott extravasációhoz és végső soron oedemához vezet [46].

A prosztoglandin-anyagcsere zavara észlelhető praeclampsiaiban. Az endothelből származó vasodilatatív hatású prosztaciklin (PGI<sub>2</sub>) és NO szintje csökken, a thrombocytaeredetű tromboxán A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) szintje emelkedik [47]. A praeclampsia súlyosságának előrehaladtával csökken a PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> hányados, ami vasoconstrictiót és a thrombocyták aggregációs hajlamát okozza [48]. Az endothelsejtek szétesésekor az eddig ismert legerősebb intrinsic vasoconstrictor hatású anyag, az endothelin-1 jut a keringésbe. Szérumkoncentrációját magasabbnak találták praeclampsiaiban, negatív korrelációt mutat a magzat súlyával, a vérlemezkeszámmal, és koncentrációja a terhesség után a fiziológiai szintre tér vissza.

A hypertonia oka praeclampsiaiban a szív megnövekedett utóterhelése a fokozott perifériás vascularis rezisztencia miatt. Ilyen körülmények között a szív csak magasabb vérnyomással tudja biztosítani a szervek elégséges perfúzióját [49].

Az afterloadot növelő tényezők:

- vasodilatatív hatású faktorok kiesése (NO, PGI<sub>2</sub>, VEGF),
- vasoconstrictor anyagok (endothelin, TXA<sub>2</sub>),
- fokozott érzékenység a vasoconstrictor hatású anyagokra (angiotenzin II, catecholaminok) [49],
- microangiopathia (a kapillárisok lumenét obliteráló fibrin- és thrombocytaaggregátumok).

A betegség preklinikai fázisában egy hiperdinámiai keringési állapotot írtak le, amelyet a tünetek jelentkezésekor egy low-output, magas perifériás rezisztenciájú keringési állapot vált fel [16].

### Renin-angiotenzin rendszer (RAS)

Az élettani terhességben a plazma reninaktivitása, angiotenzin II- és aldosteronszintje egyaránt emelkedett, és az angiotenzin II-re adott válasz csökkenését írták le. Praeclampsiaiban a RAS komponenseinek szintje relatíve csökkent. A praeclampsias nők erei érzékenyebben reagálnak a vazopresszorokra (catecholaminok, angiotenzin II), míg élettani terhességben bizonyos mértékű refrakteritás alakul ki ezekre. Az élet-

tani terhességben a RAS fontos szerepe a decidualisatióban, a spirális artériák átalakulásában és a cardiovascularis adaptációban megalapozott, a praeclampsiaival alkotott összefüggései még nem teljesen tisztázottak [16, 24].

Újabb kutatási eredmények igazolták az angiotenzin II 1-es típusú receptorához kötődő agonista hatású antitestek (AT1-AA) magasabb szérumkoncentrációját praeclampsias nők mintáiban. Az ellenanyagok termelésének kiváltója a placentalis ischaemia okozta gyuladós reakció lehet. Állatkísérletekben az AT1-AA infúziója a praeclampsiaira jellemző tünetegyüttest váltotta ki, a tüneteket az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) losartan mérsékelte. Az AT1-agonista antitestek jelenléte megmagyarázhatja az alacsony vagy normális reninaktivitás mellett kialakuló hypertoniát praeclampsiaiban [50]. Kézenfekvő megoldás lenne a praeclampsia megelőzésére, kezelésére a renin-angiotenzin rendszer blokkolása. Sajnos az ACE-gátlók és ARB-k alkalmazása kontraindikált terhességben, mert magzati rendellenességeket okozhatnak.

### A haemostasis változásai

Az endothel szerepe a haemostasisban kiemelkedően fontos, az egyik leghatásosabb antikoaguláns rendszer a szervezetben. Az endothel antikoaguláns (thrombomodulin, PGI<sub>2</sub>) és fibrinolitikus faktorokat (plazminogénaktivátorokat) termel, és fizikailag bevonja az érfal külsőbb, prokoaguláns hatású rétegeit.

Az endotheltől megfosztott érfal kollagénnel gazdag felszíne aktiválja a véralvadási kaszkádot. A denudált érfalhoz kötődnek a thrombocyták, thrombocytaaggregáció jön létre. A kapillárisok lumenét thrombocytadagok és fibrinszálcák szűkítik be, ami a mikrocirkuláció zavarát okozza. Súlyos praeclampsiaiban microangiopathiás haemolyticus anaemia alakulhat ki (anaemia, thrombocytopenia, LDH-emelkedés, schistocyták a vérkenetben).

Thrombocytopenia alakulhat ki praeclampsiaiban az esetek 15–20%-ában. A csökkenés mértéke jelzi a betegség súlyosságát, nagymértékű csökkenés a haemostasis zavarát okozhatja. A vérlemezkeszám korrekcióját transzfúzióval csak vérzéses szövődmény esetén indokolt elvégezni.

Ismert a különböző eredetű thrombophiliák és a praeclampsia kapcsolata [6]. A praeclampsia megelőzésében hatékony lehet a kis molekulatömegű heparinnal és kis dózisu aszpirinnel (LMWH+LDA) végzett kettős thrombosisgátló kezelés [51]. A nagy kockázatú csoportba tartozó nők körében (megelőző súlyos, korai praeclampsia, kis születési súlyú újszülött) kutatást végeztek, és az említett kettős kezelésben részesülők csoportjában az ismétlődő praeclampsia kialakulása 3% volt, szemben a kizárólag kis dózisu aszpirinnel kezelt csoporttal, ahol 30%-os ismétlődési gyakoriságot tapasztaltak [52].

### A plazmatérfogató változása

A praeclampsia terhes nők plazmatérfogatója – az életkori terhességtől eltérően – nem növekszik meg, hanem a nem terhes állapotnak megfelelő szint környékén marad. Az intravasculáris térfogató csökkenésének mértéke egyenesen arányos a praeclampsia tüneteinek súlyosságával. Miközben a keringő térfogató akár 30–40%-kal csökken, az interstitialis folyadék mennyisége jelentősen megnő. A praeclampsias nők ezért az életkori terhességhez képest jóval hajlamosabbak az oedemaképződésre. Ez főként az endothel ért károsodás és a következményes transsudatio eredménye, amit súlyosbít a magas vérnyomás és az alacsony plazmaoncoticus nyomás. A plazmatérfogató növelésére irányuló folyadék- és elektrolitkezelés tovább növeli az interstitialis folyadék mennyiségét, és a beteg tüdővízenyő kialakulásával veszélyeztetheti [6].

### A vesét érintő változások

A terhességek átlagosan 8%-át érintő praeclampsia a leggyakoribb glomerulopathiának tartják. A praeclampsiaiban észlelt általános perifériás perfúziós zavar az elsők között érinti az ischaemiára érzékeny veséket. A praeclampsiaiban az antiangiogenetikus faktorok túlsúlya a veseglomerulus barrierjének károsodását okozza. Károsodik a glomerulus endothelje és a podocyták közötti összehangolt működés, nem szelektív proteinuria lép fel. Mivel a fehérjevizelés csak a betegség későbbi szakaszában jelentkezik, a hypertonia jelentkezhet önmagában, proteinuria nélkül is [53]. Differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat a terhesség második felében jelentkező nefrológiai betegség, például a nephritiszindróma [53].

Az oedemahajlam részben a csökkent glomerularis filtráció mellett fokozott víz- és nátriumreabszorpció miatt alakul ki.

A praeclampsiaira jellemző szövettani elváltozás a vesében a glomerularis endothelsejtek hypertrophiája, duzzanata (glomerularis endotheliosis), amelyet sokan patognomikusnak tartanak. Halállal végződő praeclampsia-eclampsias esetek patológiai mintáiban a vese thromboticus microangiopathiáját írták le [6, 49].

Praeclampsiaiban a vesevéráramlás és a GFR csökkenését írták le a normális terhes állapot jelentősen emelkedett értékeihez képest. A húgysav clearance-csökken, a tubularis reabszorpciója nő, és a vérben található koncentrációja magasabb lesz. A szérumban húgysavszint-emelkedése (>350  $\mu\text{mol/l}$ ) egyenesen arányos a betegségben tapasztalt intravasculáris volumendeplicióval és a betegség súlyosságával [6].

### A máj érintettsége

Súlyos praeclampsiaiban gyakran emelkedettek a májenzimértékek (GOT, GPT, LDH), ami hipoperfúziós hepatocytakárosodásra utal. A máj parenchymája oedemára hajlamosabbá válik. Az intrahepaticus nyomásfokozódás és a Glisson-tok feszülése miatt epigastriális fájdalom jelentkezhet. Ritka komplikáció a subcapsularis májhaematoma, amely általában thrombocytopenia mellett alakul ki. Spontán rupturája rendkívül rossz prognózisú. Szövettani vizsgálattal fokális vérzések és necrosisok láthatóak [6].

### HELLP-szindróma

A mai felfogás szerint a HELLP-szindróma a súlyos praeclampsia variánsa vagy szövődménye. Az esetek 10–20%-ában hiányozhat a hypertonia és proteinuria. A betegek több mint 50%-ában nagyfokú súlygyarapodás (latens oedema) vagy generalizált oedema alakul ki [54].

A haemolysis oka a károsodott endothellel borított kapillárisokon áthaladó vörösvértestek fragmentálódása, amit microangiopathias haemolyticus anaemiának nevezünk. A perifériás vérkenetben töredezett vörösvértestdarabok (fragmentocyták vagy schistocyták) és kontrahált, spiculumokkal rendelkező vörösvértestek (Burr-sejtek vagy echinocyták) láthatóak. A perifériás vérkenet lelete jellemző MAHA-ra.

A laboratóriumi eredményekben a hemoglobinszint csökkenése, szérumban-LDH-aktivitás emelkedése, indirekt bilirubinaemia látható. A csontvelői kompenzáció hatására reticulocytosis alakul ki. A haptoglobin plazmaszintjének csökkenése (vagy eltűnése) a haemolysis korai, érzékeny és specifikus mutatója [8].

Az LDH emelkedése együttesen utal a májérintettségre és a haemolysisre, azonban a transzaminázok emelkedett aktivitása (GOT, GPT) specifikusabban utal a hepatocyták károsodására. A plazma-glutation-S-transzferáz aktivitása adja a legspecifikusabb eredményt, azonban a rutindiagnosztikában még nem terjedt el [8].

A 100 G/l alatti thrombocytopenia viszonylag ritka gesztációs thrombocytopeniaiban és praeclampsiaiban, gyakori ITP-ben és HELLP-szindrómában. A HELLP-szindróma súlyosságát a thrombocytaszám-csökkenés alapján állapítjuk meg (Mississippi beosztás): igen súlyos (<50 G/l), közepesúlyos (<100 G/l), enyhe (<150 G/l) [54].



A HELLP-szindrómában tapasztalt vérelemezkeszám-csökkenés a microangiopathiás haemolyticus anaemia részjelensége. A kórkép súlyos szövődményeként DIC, veseelégtelenség alakulhat ki. A DIC kialakulására utalnak a klinikai tünetek (petechiák, vérzések) mellett a vesefunkció romlása, a protrombinidő megnyúlása (INR), thrombocytopenia, alacsony fibrinogénszint és a fibrindegredációs termékek magasabb szintje a vérben [8].

### Eclampsia

Az eclampsia (görögül: villámlás) a praeclampsia talaján kialakuló, tónusos-clonusos görcsökkel és eszméletvesztéssel járó állapot. Előfordulása 1:2000-re tehető az összes várandós nő körében [55]. A súlyos praeclampsias esetek körülbelül 5%-ában alakul ki [56]. Az esetek 25%-ában a szülés előtt, 50%-ában a szülés alatt, 25%-ában a szülés után lép fel [57].

A terhesség akut, életet veszélyeztető komplikációja. Konvulzív állapot, postictalis neurológiai tünetek, kóma jellemzi. A betegség kialakulása nem köthető megelőző neurológiai, organikus agyi károsodáshoz. Az ismétlődő rohamokat status eclampticusnak nevezzük. A konvulziók és neurológiai tünetek kialakulásáért a hipertenzív encephalopathiát, az agyi regionális vasospaszmust, petechiás vérzéseket és agyödémát teszik felelőssé [57]. Hipertenzív encephalopathiában a koponya MR-vizsgálatakor az occipitalis lebeny fokális oedemája (T2-jelintenzitás-fokozódás) figyelhető meg, a klinikai-radiológiai képet posterior reverzibilis encephalopathia szindrómának nevezzük.

Az eclampsias görcs kialakulását általában a fenyegető eclampsia tünetei előzik meg. Neurológiai tünetek (látászavar, szikralátás, corticalis vakság, hiperreflexia, fejfájás), tenziókiugrás, hányinger, hányás, epigastriális fájdalom alkothatja a prodroma jeleit.

Az eclampsias roham négy stádiumra osztható. Az első szakaszban (invázió) a száj körüli izmok rángatózása figyelhető meg. A második szakaszban tónusos kontrakciók megfeszítik a test vázizomzatát, ez körülbelül 15–20 másodpercig tart. A harmadik szakaszban erőteljes akaratlan izomrángások jelentkeznek, a beteg a nyelvét elharaphatja, a szájban habgomba jelenik meg, légzése leáll, cyanotikussá válik (egy perc). A negyedik stádium a változó időtartamú, reverzibilis kóma. A beteg a kómából való felébredés után nem emlékszik az eseményekre, átmeneti vakság léphet fel [58].

Az eclampsia anyai halálózása az egyesült királyságbeli adatok alapján 1,8%, és a túlélők 35%-ában súlyos komplikációk léptek fel. A halvaszületés és a neonatalis halálózás 2,2% és 3,4% volt [55].

### A magzatra gyakorolt hatások

A placentaelégtelenség – a méhlepény mikrocirkulációjának elégtelensége – a szervezetet felépítő anyagok

és energia hiánya következtében méhen belüli sorvadást (IUGR) idéz elő. Az IUGR jelentős magzati morbiditási és mortalitási tényező, azonban megfelelő helyzetértékelés és kezelés esetén kedvező kimenetel lehetséges [6].

Jellemzően diszproporcionális a magzat praeclampsiaiban (aszimmetrikus IUGR). Ebben az esetben a magzat koponyájának átmérője a háskörfogathoz képest aránytalanul nagyobb lesz, bőre alól hiányzik a subcutan zsírszövet, a köldökzsinór vékony. Érdemes a terhesség korai befejezését megfontolni a rossz prognózis miatt, ha a praeclampsia oligohydramnióval szövődik.

A köldökarteria Doppler-ultrahangvizsgálatával a diasztolés áramlás csökkenése, annak eltűnése vagy reverz diasztolés áramlás észlelhető. Utóbbi kettő magzati veszélyállapot, a terhesség sürgős befejezésének indikációja [59].

A praeclampsia az abruptio placentae jelentős kockázati tényezője, amelynek bekövetkeztekor az oxigén- és tápanyagellátás súlyos zavara olyan mértékű magzati distresszt okozhat, hogy csak a terhesség azonnali befejezésével előzhető meg a méhen belüli elhalás. Mivel a praeclampsia, eclampsia, HELLP-szindróma és az IUGR egyetlen hatásos, definitív kezelése a terhesség befejezése, ezek a kórképek egyben a iatrogén koraszülés leggyakoribb okai [16].

### Irodalom

- [1] *Cudiby, D., Lee, R. V.*: The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2009, 29, 576–582.
- [2] *Roberts, J. M., Hubel, C. A.*: The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*, 2009, 30, 32–37.
- [3] *Powers, R. W., Jeyabalan, A., Clifton, R. G., et al.*: Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLoS One*, 2010, 5, e13263.
- [4] *Redman, C. W., Sargent, I. L.*: Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005, 308, 1592–1594.
- [5] *Roberts, J. M., Hubel, C. A.*: Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet*, 1999, 354, 788–789.
- [6] *Pridjian, G., Puschett, J. B.*: Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2002, 57, 598–618.
- [7] *Reynolds, C., Mabie, W. C., Sibai, B. M.*: Preeclampsia. [Online] 2012. April 22. <http://www.health.am/pregnancy/preeclampsia/>.
- [8] *Haram, K., Svendsen, E., Abildgaard, U.*: The HELLP syndrome: clinical issues and management. *A Review. BMC Pregnancy Childbirth*, 2009, 9, 8:1–15.
- [9] *Li, D. K., Wi, S.*: Changing paternity and the risk of preeclampsia in the subsequent pregnancy. *Am. J. Epidemiol.*, 2000, 151, 57–62.
- [10] *Skjaerven, R., Wilcox, A. J., Lie, R. T.*: The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 33–38.
- [11] *Robillard, P. Y., Hulsey, T. C., Perianin, J., et al.*: Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*, 1994, 344, 973–975.
- [12] *Rigó, J. Jr., Bóze, T., Derzsy, Z., et al.*: Family history of early-onset cardiovascular disorders is associated with a higher risk of



- severe preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006, *128*, 148–151.
- [13] *Magyar Nőorvos Társaság*: Toxaemia, praeeclampsia, eclampsia. In: Útmutató. Klinikai irányelvek kézikönyve – 2008. dec. Szülészeti és Nőgyógyászati Szemle, CD melléklet, 2008, *10*, 61–67. [Hungarian]
- [14] *Rigó, J. Jr.*: The principles of prenatal care in chronic hypertensive women. [A krónikus hipertóniás terhesek gondozásának alapelvei.] *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 1996, *1*, 125–127. [Hungarian]
- [15] *Croft, M. L., Morgan, V., Read, A. W., et al.*: Recorded pregnancy histories of the mothers of singletons and the mothers of twins: a longitudinal comparison. *Twin Res. Hum. Genet.*, 2010, *13*, 595–603.
- [16] *Pridjian, G., Puschett, J. B.*: Preeclampsia. Part 2: experimental and genetic considerations. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2002, *57*, 619–640.
- [17] *Nagy, B., Toth, T., Rigó, J. Jr., et al.*: Detection of factor V Leiden mutation in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin. Genet.*, 1998, *53*, 478–481.
- [18] *Rigó, J. Jr., Nagy, B., Fintor, L., et al.*: Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens. Pregnancy*, 2000, *19*, 163–172.
- [19] *Davies, C. J.*: Why is the fetal allograft not rejected? *J. Anim. Sci.*, 2007, *85*, 32–35.
- [20] *James, J. L., Whitley, G. S., Cartwright, J. E.*: Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J. Pathol.*, 2010, *221*, 363–378.
- [21] *Hofmeister, V., Weiss, E. H.*: HLA-G modulates immune responses by diverse receptor interactions. *Sem. Cancer Biol.*, 2003, *13*, 317–323.
- [22] *Bulmer, J., Lasb, G.*: Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Mol. Immunol.*, 2005, *42*, 511–521.
- [23] *Morgan, T., Craven, C., Ward, K.*: Human spiral artery renin-angiotensin system. *Hypertension*, 1998, *32*, 683–687.
- [24] *Craven, C. M., Morgan, T., Ward, K.*: Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta*, 1998, *19*, 241–252.
- [25] *Smith, S. D., Dunk, C. E., Aplin, J. D., et al.*: Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am. J. Pathol.*, 2009, *174*, 1959–1971.
- [26] *Burton, G. J., Kaufmann, P., Huppertz, B.*: Uteroplacental vessels. In: Knobil and Neill's physiology of reproduction, Volume 1. Eds.: Wassarman, P., Neill, J. D. Academic Press, St. Louis, 2005, 225–227.
- [27] *Burton, G. J., Jauniaux, E.*: Oxidative stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2011, *25*, 287–299.
- [28] *Cindrova-Davies, T., Spasic-Boskovic, O., Jauniaux, E., et al.*: Nuclear factor- $\kappa$ B, p38, and stress-activated protein kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathways regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative stress: effects of antioxidant vitamins. *Am. J. Pathol.*, 2007, *170*, 1511–1520.
- [29] *Gandley, R. E., Rohland, J., Zhou, Y., et al.*: Increased myeloperoxidase in the placenta and circulation of women with preeclampsia. *Hypertension*, 2008, *52*, 387–393.
- [30] *Molvarec, A., Szarka, A., Lázár, L., et al.*: Serum cytokine profile in normal pregnancy and preeclampsia. [A szérumban vizsgálatára szövődménymentes terhességben és praeeclampsia-ban.] *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2012, *75*, 10–20. [Hungarian]
- [31] *Redman, C. W., Sargent, I. L.*: Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*, 2009, *30*, 38–42.
- [32] *Kukor, Z., Valent, S.*: Nitric oxide and preeclampsia. [A nitrogén-monoxid-szintézis zavarai praeeclampsia-ban.] *Orv. Hetil.*, 2010, *151*, 2125–2135. [Hungarian]
- [33] *Vatish, M., Randeve, H. S., Grammatopoulos, D. K.*: Hormonal regulation of placental nitric oxide and pathogenesis of preeclampsia. *Trends Mol. Med.*, 2006, *12*, 223–233.
- [34] *Harris, M. B., Ju, H., Venema, V. J., et al.*: Reciprocal phosphorylation and regulation of endothelial nitric-oxide synthase in response to bradykinin stimulation. *J. Biol. Chem.*, 2001, *276*, 16587–16591.
- [35] *Sandrim, V. C., Palei, A. C., Metzger, I. F., et al.*: Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension*, 2008, *52*, 402–407.
- [36] *Villa, P. M., Laitinen, H., Kajantie, E., et al.*: Free fatty acid profiles in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2009, *81*, 17–21.
- [37] *Thadhani, R., Mutter, W. P., Wolf, M.*: First trimester placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2004, *89*, 770–775.
- [38] *Keizer, R. J., Gupta, A., Mac Gillavry, M. R., et al.*: A model of hypertension and proteinuria in cancer patients treated with the anti-angiogenic drug E7080. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, 2010, *37*, 347–363.
- [39] *Chaiworapongsa, T., Romero, R., Kim, Y. M., et al.*: Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2005, *17*, 3–18.
- [40] *Molvarec, A., Szarka, A., Walentin, S., et al.*: Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. *Hypertens. Res.*, 2010, *33*, 892–898.
- [41] *Block, D. S., Saenger, A. K.*: Preeclampsia prediction, diagnosis, and management beyond proteinuria and hypertension. *Clin. Lab. News*, 2010, *36*, 8–10.
- [42] *Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., et al.*: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 1998, *97*, 1129–1135.
- [43] *Kureishi, Y., Luo, Z., Shiojima, I., et al.*: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat. Med.*, 2000, *6*, 1004–1010.
- [44] *Wenzel, P., Daiber, A., Oelze, M., et al.*: Mechanisms underlying recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2008, *198*, 65–76.
- [45] *Wang, S., Xu, J., Song, P., et al.*: In vivo activation of AMP-activated protein kinase attenuates diabetes-enhanced degradation of GTP cyclohydrolase. *Diabetes*, 2009, *58*, 1893–1901.
- [46] *Savvidou, M. D., Hingorani, A. D., Tsikas, D., et al.*: Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet*, 2003, *361*, 1511–1517.
- [47] *Kriston, T.*: The pathophysiology of preeclampsia. [A terhességi oxaemia pathophysiológiája.] *Hippocrates*, 1999, *1*, 54–60. [Hungarian]
- [48] *Kanasaki, K., Kalluri, R.*: The biology of preeclampsia. *Kidney Int.*, 2009, *76*, 831–837.
- [49] *Reslan, O. M., Khalil, R. A.*: Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, 2010, *8*, 204–226.
- [50] *Lamarca, B., Wallace, K., Granger, J.*: Role of angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies (AT1-AA) in preeclampsia. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2011, *11*, 175–179.
- [51] *Fodor, A., Györfy, A., Váradi, M., et al.*: The possible options for the prevention of preeclampsia. [A praeeclampsia megelőzésének lehetőségei.] *Orv. Hetil.*, 2012, *153*, 144–151. [Hungarian]

- [52] Ferrazzani, S., D'Alessio, M. C., Fatigante, G., et al.: Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens. Pregnancy*, 2006, 25, 115–127.
- [53] Cornelis, T., Odutayo, A., Keunen, J., et al.: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin. Nephrol.*, 2011, 31, 4–14.
- [54] Sibai, B. M.: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet. Gynecol.*, 2004, 103, 981–991.
- [55] Douglas, K. A., Redman, C. W.: Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*, 1994, 309, 1395–1400.
- [56] Paulin, F., Pajor, A.: Eclampsia. In: *Textbook of obstetrics and gynaecology*. Ed.: Papp, Z. [Eclampsia. In: *A szülészeti-nőgyógyászat tankönyve*. Szerk.: Papp, Z.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009, 212. [Hungarian]
- [57] Ross, M. G.: Eclampsia. [Online] 2010. May 20. <http://emedicine.medscape.com/article/253960-overview>.
- [58] Chesley, L. C.: Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams Obstetrics*. 14th Edition. Eds.: Williams, J. W., Hellman, L. M., Pritchard, J. A. Appleton Century Crofts, New York, 1971, 700–702.
- [59] Aranyosi, J., Zatik, J., Kerényi, T. D., et al.: The role of uterine and umbilical artery Doppler velocimetry in the early detection of high risk pregnancies. [Az arteria uterina és az arteria umbilicalis Doppler-ultrahangvizsgálatának szerepe a kóros terhesség korai felismerésében.] *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 727–731. [Hungarian]
- [60] Weissgerber, T. L., Wolfe, L. A., Davies, G. A.: The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2004, 36, 2024–2031.

(Alasztics Bálint dr.,  
Budapest, Fecske u. 41., 1084  
e-mail: dr.alasztics@gmail.com)



## III. INTERDISZCIPLINÁRIS ORVOSI HETILAP KONFERENCIA

2012. szeptember 28–29. / Budapest

**A konferencia kiemelt témái:**  
gyermekgyógyászat, klinikai genetika,  
szülészeti-nőgyógyászat, reumatológia, gerincsebészet,  
kardiológia, gyógyszerteran, hepatológia és transzplantáció –  
**mindezekről a legújabb és legfontosabb ismeretek.**

**A konferencia elnöke: Prof. Dr. Rácz Károly**

Jelentkezés és további információ:

[konferencia.orvosihetilap.com](http://konferencia.orvosihetilap.com)

