

Open Access Review Article

Παθοφυσιολογία της Προεκλαμψίας

Άννα Κοκρασβίλι¹, Βικεντία Χαριζοπούλου², Αγγελική Μπώλου³, Κλεάνθη Γουρουντή¹

¹ Τμήμα Μαιευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Και Πρόνοιας Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα, Ελλάδα

² Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

³ Σχολή Επιστημών Υγείας, Ινστιτούτο Ανάπτυξης Πορείας Ζωής: Κέντρο για Χρόνια Ασθένεια και Γήρανση, Τμήμα Εκπαίδευσης, Υγείας & Ανθρωπιστικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο του Γκρίνουιτς, Λονδίνο, Η.Β.

Λέξεις κλειδιά: Προεκλαμψία, παθοφυσιολογικός μηχανισμός προεκλαμψίας, μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια, αγγειοπάθεια πλακούντα

Citation: A. Kokrasvili, V. Harizopoulou, A. Bolou, K. Gourounti Pathophysiology of Preeclampsia. Epitheorese Klin. Farmakol. Farmakokinet. 2023, 41, 3, 135-140.
<https://doi.org/10.61873/CQZB7130>

Received: 27 November 2023

Reviewed: 07 January 2024

Accepted: 08 January 2024

Published: 09 January 2024

Publisher's Note: PHARMAKON-Press stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors.

Licensee PHARMAKON- Press, Athens, Greece.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Corresponding author: Kleanthi Gourounti, Associate Professor in Midwifery, Head of Midwifery Department, University of West Attica, Ag. Spyridonos Str., Egaleo, 12243, Athens, +30 2105385100.
E-mail: clairegourounti@yahoo.gr

Περίληψη: Η προεκλαμψία αποτελεί υπερτασική νόσο που εμφανίζεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και αφορά το 3-8% των κυήσεων παγκοσμίως. Η νόσος προκαλεί σημαντική μητρική και περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα. Στην παρούσα μελέτη, γίνεται προσπάθεια κατανόησης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της προεκλαμψίας, ο οποίος φαίνεται να προκύπτει από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ μητρικών και εμβρυϊκών παραγόντων και επηρεάζει πολλαπλά συστήματα οργάνων. Κεντρικό ρόλο στην προεκλαμψία φαίνεται να έχει η ανώμαλη πλακουντοποίηση, με την επακόλουθη περίσσεια αντιαγγειογενετικών παραγόντων, και η κακή φθαρτοποίηση. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αποσαφήνιση της παθοφυσιολογίας της προεκλαμψίας. Αυτό θα οδηγούσε στην καλύτερη κατανόηση της νόσου, την αιτιολογική της αντιμετώπιση και, κατά συνέπεια, την μείωση της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΣ

Η προεκλαμψία αποτελεί υπερτασική νόσο που εμφανίζεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης [1]. Είναι μια πολύπλοκη νόσος που προέρχεται από την αλληλεπίδραση μητέρας-εμβρύου και επηρεάζει πολλαπλά συστήματα οργάνων [2]. Η ασθένεια είναι ετερογενής στη φύση και υπάρχουν δύο διακριτοί υποτύποι: η πρώιμη και η όψιμη προεκλαμψία [3]. Οι υπότυποι ορίζονται σε σχέση

με τον χρόνο εμφάνισης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η προεκλαμψία είναι μια συστηματική υπερτασική διαταραχή της εγκυμοσύνης που επηρεάζει το 3% έως 8% όλων των κυήσεων παγκοσμίως και προκαλεί σημαντική μητρική και περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα [1, 2, 3, 5].

Η προεκλαμψία ευθύνεται για περισσότερους από 70.000 μητρικούς θανάτους και 500.000 θανάτους εμβρύων, ετησίως παγκοσμίως. Σε αυτήν αποδίδεται το 9-26% και το 16% των μητρικών θανάτων σε χώρες χαμηλού και υψηλού εισοδήματος, αντίστοιχα. Η συχνότητα της προεκλαμψίας σχετίζεται με την εθνικότητα και την φυλή, και είναι πιο διαδεδομένη μεταξύ Αφροαμερικανών και Ισπανόφωνων ασθενών. Σε αυτόν τον πληθυσμό, στην προεκλαμψία αποδίδεται το 26% των μητρικών θανάτων [6]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, αποτελεί την κύρια αιτία: μητρικού θανάτου, σοβαρής μητρικής νοσηρότητας, εισαγωγών εγκύων για εντατική θεραπεία, καισαρικής τομής και προωρότητας [7, 8, 9].

Επιπρόσθετα, η προεκλαμψία αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών διαταραχών στην μετέπειτα ζωή των γυναικών και προκαλεί σημαντική μητρική, νεογνική και βρεφική νοσηρότητα και θνητότητα [10]. Σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού στο μέλλον διπλασιάζεται, ο κίνδυνος υπέρτασης τριπλασιάζεται και ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας τετραπλασιάζεται [10, 11, 12, 13]. Αυτές οι γυναίκες, εν γένει, διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακές διαταραχές τα επόμενα 5 έως 15 χρόνια μετά την εγκυμοσύνη, σε αντίθεση με τις νορμοτασικές [3, 14].

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Η παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος >30) και ο διαβήτης μπορούν να τριπλασιάσουν ή/και να πενταπλασιάσουν, αντίστοιχα τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας [5]. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι: το ιστορικό προεκλαμψίας, η χρόνια υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσος, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, ο προ της κύησης διαβήτης, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που

σχετίζονται επίσης με την προεκλαμψία, είναι: η ηλικία της γυναίκας (>35 ετών), η πρωτοτοκία, η πολύδυμη κύηση, ο εμβρυϊκός ύδρωπας και η χρήση τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [15]. Σχετικά σπάνιοι παράγοντες κινδύνου είναι το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας και η κύηση σε έμβρυο με τρισωμία 13 [16]. Αν και ο παθολογικός πλακούντας μπορεί να οδηγήσει στην πιο άμεση ανάπτυξη της προεκλαμψίας, τα προηγούμενα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν έναν ενεργό ρόλο της προϋπάρχουσας της κύησης δυσλειτουργίας του καρδιαγγειακού και άλλων οργάνων [17].

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η υπέρταση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος του συνδρόμου και συχνά, αλλά όχι πάντα, συνοδεύεται από πρωτεϊνουρία. Τα σημεία αυτά εμφανίζονται συνήθως μετά την 20η εβδομάδα κύησης. Η διάγνωση της υπέρτασης τίθεται όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι ≥ 140 mmHg ή/και η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι ≥ 90 mmHg σε δύο μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 4 ωρών σε νορμοτασικές, κατά τα άλλα, γυναίκες μετά τις 20 εβδομάδες κύησης και αν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι ≥ 160 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 110 mmHg σε μια μέτρηση.

Η πρωτεϊνουρία θεωρείται σοβαρή εάν ≥ 300 mg σε μέτρηση ούρων 24ώρου, εάν η αναλογία πρωτεΐνης/κρεατίνης $\geq 0,3$ mg/dl ή εάν στο stick ούρων παρουσιάζονται 2+ (χρησιμοποιείται μόνο όταν δεν υπάρχουν άλλες μέθοδοι). Η προεκλαμψία ορίζεται από τον συνδυασμό των παραπάνω, αλλά σε απουσία πρωτεϊνουρίας, μπορεί η υπέρταση να παρουσιάζεται μαζί με θρομβοκυτοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\text{mm}^3$) ή με νεφρική ανεπάρκεια (συγκέντρωση κρεατίνης ορού $> 1,1$ mg/dl ή διπλασιασμός της συγκέντρωσης κρεατίνης ορού απουσία άλλης νεφρικής νόσου) ή με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη συγκέντρωση ηπατικών τρανσαμινασών, έντονος επίμονος πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου ή άλγος στο επιγάστριο που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή) ή με πνευμονικό οίδημα (διαγινώσκεται με φυσική εξέταση ή ακτινογραφία θώρακος) ή με νευρολογικά σημεία (οπτικές διαταραχές, νεοεμφανιζόμενος πονοκέφαλος που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή και δεν οφείλεται σε εναλλακτικές διαγνώσεις ή οπτικά συμπτώματα) ή και με περιορισμό εμβρυϊκής ανάπτυξης (εκτιμώμενο βάρος εμβρύου $< 10^\circ$ εκατοστημόριο). Τα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιαστούν είναι η κεφαλαλγία, οι οπτικές

διαταραχές, όπως η θόλωση της όρασης, καθώς επίσης η ολιγουρία (<500 ml/24ωρο), η ταχεία ανάπτυξη οιδημάτων στο πρόσωπο ή οιδήματα στα κάτω άκρα, τα οποία παραμένουν μετά από 12ωρη κατάκλιση και στα οποία σχηματίζεται εντύπωμα και αύξηση τενόντιων αντανάκλαστικών [1,5].

5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας είναι ελάχιστα κατανοητοί, αν και αποτελεί ενεργό τομέα στη διεθνή έρευνα [2]. Η παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας αποδίδεται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ μητρικών και εμβρυϊκών παραγόντων και περιλαμβάνει πολλαπλά συστήματα οργάνων [1, 3]. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ των φυσικών παραγόντων της γυναίκας και του δυσλειτουργικού πλακούντα, η οποία οδηγεί σε συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [10]. Η απορρέουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί στην προσβολή πολλαπλών οργανικών συστημάτων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτουν τα τοιχώματα όλων των αγγείων, και έτσι τους παρέχουν στεγανότητα, αποτρέπουν την ενδαγγειακή πήξη, ρυθμίζουν τη συσταλτικότητα των λείων μυϊκών ινών και δρουν ως διαμεσολαβητές ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων. Κλινικές μελέτες και μελέτες παθοφυσιολογίας καταδεικνύουν ότι ο πλακούντας έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου της προεκλαμψίας [5].

Ως η αιτιολογική προέλευση της προεκλαμψίας έχει αποδειχθεί επαρκώς ότι είναι η μη φυσιολογική πλακουντοποίηση, που οδηγεί διαδοχικά σε ανώμαλη αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών, σε ισχαιμία του πλακούντα, σε υποξία, και τελικά, σε οξειδωτικό στρες [6]. Το κλινικό σύνδρομο ξεκινά με την ανώμαλη τροφοβλαστική διείσδυση πριν οι γυναίκες αντιληφθούν καν ότι είναι έγκυες, και πολύ πριν γίνουν εμφανείς οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου [18]. Κατά την διάρκεια της κανονικής εμφύτευσης, ο κυτταροτροφοβλαστικός ιστός εισβάλλει στο ενδομήτριο, οδηγώντας σε αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών και εξάλειψη του μέσου χιτώνα των σπειροειδών αρτηριών του μυομητρίου, επιτρέποντας την αυξημένη ροή αίματος προς τον πλακούντα [17]. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, αυτή η τροφοβλαστική εισβολή εξελίσσεται βαθιά στην αρτηρία, μέχρι το επίπεδο του μυομητρίου, και οδηγεί σε εκτεταμένη αναδιαμόρφωση των μητρικών σπειροειδών αρτηριδίων σε αγγεία

υψηλής χωρητικότητας και υψηλής ροής [19]. Στην προεκλαμψία, ο κυτταροτροφοβλαστικός ιστός του πλακούντα αδυνατεί να διεισδύσει σε ικανοποιητικό βαθμό στις μητριαίες σπειροειδείς αρτηρίες και να εκτοπίσει τις μυοελαστικές δομές. Έτσι, η αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών αποτυγχάνει, με αποτέλεσμα οι αρτηρίες να μην διευρύνονται στον βαθμό που θα έπρεπε, οπότε η αιμάτωση του πλακούντα είναι υποβέλτιστη. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως ελαττωματική πλακουντοποίηση [4]. Η μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα επιφέρει την κακή αιμάτωσή του. Η ανεπαρκής σπειροειδής αρτηριακή αναδιαμόρφωση οδηγεί σε στενά μητρικά αγγεία και σχετική ισχαιμία του πλακούντα. Επίσης, οι στενές σπειροειδείς αρτηρίες είναι επιρρεπείς σε αθηρωματώσεις, χαρακτηρίζονται από την παρουσία μακροφάγων φορτωμένων με λιπίδια εντός του αυλού, ινωδοειδή νέκρωση του αρτηριακού τοιχώματος και μονοπύρηνω περιαγγειακό διήθημα, που οδηγεί σε περαιτέρω περιορισμό της αιματικής ροής του πλακούντα [5].

Καθώς η αγγειακή σκλήρυνση και η ανώμαλη αναδιαμόρφωση των αρτηριδίων του πλακούντα οδηγούν σε προοδευτική ισχαιμία του πλακούντα, η απελευθέρωση δεικτών στρες, όπως αντιαγγειογενετικοί και προφλεγμονώδεις παράγοντες, προκαλεί ανεπαρκή αγγειακή προσαρμογή για πολλαπλά συστήματα οργάνων, κυρίως το καρδιαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς και το ήπαρ [20].

Η προεκλαμψία εξελίσσεται σε δύο στάδια: στην ανώμαλη πλακουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ακολουθούμενη από το μητρικό σύνδρομο στο όψιμο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, που χαρακτηρίζεται από περίσσεια αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Δεδομένα υποστηρίζουν ότι από τον πλακούντα που ασθενεί, απελευθερώνονται στην μητρική κυκλοφορία διαλυτοί τοξικοί παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούν σε φλεγμονή, σε δυσλειτουργία του ενδοθελίου και σε συστηματική νόσο της μητέρας [21].

Η ισχαιμία του πλακούντα που προκύπτει, οδηγεί σε αύξηση αντιαγγειογενετικών δεικτών, όπως η διαλυτή τυροσινική κινάση 1 μορφής fms (soluble fms-like tyrosine kinase 1: sFlt-1), και η διαλυτή ενδογλίνη (soluble endoglin: sEng) [18, 22]. Η sFlt-1 έχει προταθεί ως ένας υποκείμενος μηχανισμός για την εξήγηση της νόσου στην μητροεμβρυϊκή μονάδα [1]. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα της αντιαγγειογενετικής πρωτεΐνης sFlt-1 σε πλακούντες που συλλέχθηκαν από γυναίκες με κλινική διάγνωση προεκλαμψίας. Η sFlt-1 είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη που ασκεί αντιαγγειογενετικά αποτελέσματα δεσμεύοντας και αναστέλλοντας

την βιολογική δραστηριότητα των προαγγειογόνων πρωτεϊνών, όπως του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor: VEGF) και του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (Placental growth factor: PlGF) [5]. Η sFlt-1 δεσμεύεται από τον VEGF και από τον PlGF και μειώνει τις συγκεντρώσεις τους. Έτσι, αναπτύσσεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στο μητρικό αγγειακό σύστημα [1]. Ο VEGF είναι σημαντικός για την διατήρηση της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, ειδικά στο εμφυτευμένο ενδοθήλιο, το οποίο βρίσκεται στον εγκέφαλο, το ήπαρ και τα σπείράματα, τα κύρια όργανα που επηρεάζονται από την προεκλαμψία.

Οι παράγοντες που προαναφέρθηκαν, μεσολαβούν σε επιδράσεις που ακολουθούν και δημιουργούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειοσύσπαση, οξειδωτικό στρες και μικροεμβολές. Αυτά με τη σειρά τους συμβάλλουν στην εμπλοκή πολλαπλών οργάνων και ως εκ τούτου στα κλινικά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας. Είναι, επίσης, πιθανό ότι το προϋπάρχον ενδοθηλιακό στρες, όπως ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, μπορεί να προδιαθέσει περαιτέρω στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας [17].

Λόγω της βλάβης που υπόκειται το ενδοθήλιο, η παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως η προστακυκλίνη και το μονοξείδιο του αζώτου, μειώνεται σε μεγάλο βαθμό διαταράσσοντας την ισορροπία ανάμεσα στην προστακυκλίνη και την θρομβοξάνη [4]. Η παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου σε μικρότερο βαθμό από το φυσιολογικό και η αυξημένη παραγωγή της θρομβοξάνης οδηγούν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην επιφάνεια της τροφοβλάστης, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβων μέσα στις λάχνες και την ακόμα μεγαλύτερη μείωση της αιμάτωσης του εμβρύου. Το μονοξείδιο του αζώτου αδρανοποιείται από την ενδοθελίνη-1 η οποία παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από τα δυσλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα [23]. Εκτός από την δυσλειτουργία του ενδοθελίου, οι ανοσολογικές ανωμαλίες συμβάλλουν στον φαινότυπο της προεκλαμψίας. Στην φυσιολογική εγκυμοσύνη, τα βοηθητικά κύτταρα T μετατοπίζονται προς τον αντιφλεγμονώδη φαινότυπο Th2, ο οποίος βοηθά στην εξουδετέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, των αυτοαντισωμάτων του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (Angiotensin II receptor type 1: AT1R), των ενεργών ειδών οξυγόνου του πλακούντα και της ενδοθελίνης-1 [5]. Ωστόσο, στην προεκλαμψία, τα βοηθητικά κύτταρα T μετατοπίζονται προς τον φαινότυπο Th1,

αυξάνοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη (Interleukin: IL) 12 και η IL-18, και μειώνοντας την IL-10, η οποία οδηγεί σε απόπτωση και μειωμένη εισβολή τροφοβλάστης [24]. Τα αυξημένα CD19+ CD5+ B λεμφοκύτταρα μπορεί να συμβάλλουν στην παραγωγή αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Πιθανότατα εμπλέκονται φυσικά κύτταρα φονείς (Natural Killers: NK) της μήτρας, τα οποία διαφέρουν από τα περιφερειακά NK, επειδή η αναστολή των φυσικών NK της μήτρας μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματική αναδιαμόρφωση της σπείροειδούς αρτηρίας. Οι συγκυτιακοί κόμβοι, δηλαδή τα κυστίδια που απορρίπτονται από τις τροφοβλάστες, μπορεί να διεγείρουν μια φλεγμονώδη απόκριση στον πλακούντα [5].

Εκτός από την μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια, επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η κακή φθαρτοποίηση, δηλαδή ο στρωματικός μετασχηματισμός του ενδομητρίου για την προετοιμασία της εμφύτευσης, μπορεί να επιδράσει στην ανάπτυξη προεκλαμψίας. Μελέτες σε δείγματα χοριακής λάχνης κατέδειξαν ανεπαρκή ή ελαττωματική φθαρτοποίηση σε εγκυμοσύνες που αργότερα επιπλέκονταν από σοβαρή προεκλαμψία. Δεδομένων των αυξανόμενων ενδείξεων για εμβρυϊκές και μητρικές ανωμαλίες στην προεκλαμψία, ο ελαττωματικός πλακούντας μπορεί να είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού παραγόντων που επηρεάζουν τόσο την τροφοβλάστη όσο και τον φθαρτό [5].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αγγειοπάθεια του φθαρτού είναι μια αλλοίωση κοινή σε διαταραχές της ανεπάρκειας του πλακούντα, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης και της προεκλαμψίας, και συνδυάζει οξείες αθηρωματικές βλάβες, με έσω υπερτροφία και περιαγγειακά λεμφοκύτταρα. Στους φαινοτύπους της προεκλαμψίας, η παρουσία αγγειοπάθειας φθαρτού σχετίζεται με χειρότερη κλινική έκβαση, υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση, χειρότερη νεφρική λειτουργία και ενδομήτριο θάνατο [25]. Ιστολογικά, τα φυσιολογικά αγγεία του φθαρτού του τρίτου τριμήνου χαρακτηρίζονται από επίπεδο ενδοθήλιο και απώλεια έσω λείου μυός, ενώ ο προεκλαμπτικός φθαρτός εμφανίζει σημεία χαλαρού οιδηματώδους ενδοθελίου, υπερτροφία του μέσου αγγείου και απώλεια των τροποποιήσεων των λείων μυών, που χαρακτηρίζει την αγγειοπάθεια του φθαρτού. Συνολικά, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα αγγεία του φθαρτού παρουσιάζουν δευτερογενείς

αθηροσκληρωτικές αλλαγές στην προεκλαμψία. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί εάν αυτές οι αλλαγές είναι αντιπροσωπευτικές της συστηματικής ενδοθηλιακής βλάβης της μητέρας, που οφείλεται σε παθολογικές αλλαγές, όπως η υπέρταση, ή εάν η αγγειοπάθεια του φθαρτού συμβάλλει στην παθογένεση [5].

Pathophysiology of Preeclampsia

Anna Kokrasvili¹
Vikentia Harizopoulou²
Angeliki Bolou³
Kleanthi Gourounti¹

¹ Department of Obstetrics, School of Health and Welfare Sciences, University of Western Attica, Athens, Greece

² 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Papageorgiou General Hospital Thessaloniki, Greece

³ School of Health Sciences, Institute for Lifecourse Development: Centre for Chronic Illness and Ageing, Faculty of Education, Health & Human Sciences, University of Greenwich, London, UK

Keywords: Preeclampsia, pathophysiological mechanism of preeclampsia, uteroplacental insufficiency, placental vasculopathy

Abstract: Preeclampsia is a hypertensive disease that occurs during pregnancy in 3 to 8% of pregnancies worldwide. This disease causes significant maternal and perinatal morbidity and mortality. This article attempts to understand the pathophysiological mechanism of preeclampsia, which appears to result from a complex interaction between maternal and fetal factors and affects multiple organ systems. A central role in preeclampsia appears to be abnormal placentation with subsequent excess of anti-angiogenic factors and malabsorption. Further studies are needed to elucidate the pathophysiology of preeclampsia to better understand the disease, more appropriate treatment, and reduce maternal and neonatal morbidity and mortality.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Christopher W. Ives, Rachel Sinkey, Indranee Rajapreyar, Alan T.N. Tita, Suzanne Oparil, (2020).

Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. JACC State-of-the-Art Review.

DOI: [10.1016/j.jacc.2020.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)

2. Jim B, Karumanchi SA, (2017). Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol* 2017;37:386–97.

DOI: [10.1016/j.jacc.2020.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)

3. Adriane Burgess, Wendy McDowell, Stacie Ebersold, (2019). Lactation and Postpartum Blood Pressure in Women With Preeclampsia. Wolters Kluwer Health.

4. Myatt L, Miodovnik M, (1999). Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol*.

[https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(99\)80059-7](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(99)80059-7)
[Google Scholar](#)

5. Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P. Granger, S. Ananth Karumanchi (2019). Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives.

DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313276](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)

6. Shahd A. Karrar, Peter L. Hong, (2023). Preeclampsia. *Stat Pearls*. [Bookshelf ID: NBK570611](#)

[PubMed](#)

7. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM, (2009). Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*.

DOI: [10.1097/AOG.0b013e3181a45b25](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a45b25)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)

8. Hogan M.C., Foreman K.J., Naghavi M., Ahn S.Y., Wang M., Makela S.M., Lopez A.D., Lozano R., Murray C.J.: Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *The Lancet*. 8;375(9726): 1609-23 (2010). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60518-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60518-1)

[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)

9. Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina EV, Callaghan WM, Bateman BT, (2013). Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999–2008*. *Crit Care Med*.

DOI: [10.1097/CCM.0b013e31828a3e24](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a3e24)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)

10. Jill Demirci, Mandy Schmella, Melissa Glasser, Lisa Bodnar and Katherine P, (2018) Delayed Lactogenesis II and potential utility of antenatal milk expression in women developing late-onset preeclampsia: a case Series. *Himes BMC Pregnancy and Childbirth*. DOI: [10.1186/s12884-018-1693-5](https://doi.org/10.1186/s12884-018-1693-5)

[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)

11. Kazuya Murata, Chiaki Saito, Junji Ishida, Juri Hamada, Fumihito Sugiyama, Ken-ichi Yagami, and

- Akiyoshi Fukamizu, (2013). Effect of Lactation on Post-partum Cardiac Function of Pregnancy-Associated Hypertensive Mice. *Endocrinology endo.endojournals.org*. DOI: [10.1210/en.2012-1789](https://doi.org/10.1210/en.2012-1789)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
12. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. (2018). Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. *BJOG* 2018;125:1642–54. DOI: [10.1111/1471-0528.15394](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15394)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
13. Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K, (2018). Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. DOI: [10.1007/s11936-018-0653-8](https://doi.org/10.1007/s11936-018-0653-8)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
14. Malamo E. Countouris, Eleanor B. Schwarz, Brianna C. Rossiter, Andrew D. Althouse, Kathryn L. Berlacher, Arun Jeyabalan, and Janet M. Catov, (2016). Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. DOI: [10.1016/j.ajog.2016.02.046](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.046)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
15. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, (2016). High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. DOI: [10.1136/bmj.i1753](https://doi.org/10.1136/bmj.i1753)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
16. Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C, (1987). Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet*. 1987;2:425–427. DOI: [10.1016/s0140-6736\(87\)90960-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)90960-3),
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
17. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289. DOI: [10.1038/s41581-019-0119-6](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
18. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA, (2015). Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. DOI: [10.1097/MNH.0000000000000105](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000105)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
19. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R, (2011). The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. DOI: [10.1016/j.ajog.2010.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
20. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B, (2017). Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. DOI: [10.1007/s11906-017-0757-7](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0757-7)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
21. Romero R, Chaiworapongsa T, (2013). Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest*. DOI: [10.1172/JCI70431](https://doi.org/10.1172/JCI70431)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
22. El-Sayed AAF, (2017). Preeclampsia: a review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. DOI: [10.1016/j.tjog.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.004)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
23. Gilbert E, (2011). Manual of high risk pregnancy and delivery. [Google Scholar](#)
24. Malik A, Jee B, Gupta SK, (2019). Preeclampsia: disease biology and burden, its management strategies with reference to India. *Pregnancy Hypertens*. DOI: [10.1016/j.preghy.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.10.011)
[PubMed](#), [Scopus](#), [Google Scholar](#)
25. Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME, (2013). Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta*. DOI: [10.1016/j.placenta.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.05.008)
[PubMed](#), [Google Scholar](#)

