

Terhességi hypertonia, preeclampsia

Valent Sándor, Szikszai Szonja

A **preeclampsia** a várandósság **20. hete után** észlelt, de novo hypertonia, melyhez szervkárosodás is társul. Ez egy összetett terhességi szövődmény, amely világszerte a terhességek mintegy **2–8%-át** érinti, és jelentős anyai és perinatális morbiditással és mortalitással jár. A kórkép kialakulásának pontos oka még nem teljesen ismert, de hátterében számos érrendszeri, immunológiai, genetikai és környezeti tényező komplex kölcsönhatását azonosították.

Diagnosztikai kritériumok: a 20. gesztációs hét után újonnan jelentkező

- **hypertonia** (≥ 140 Hgmm systolés és/vagy ≥ 90 Hgmm diastolés vérnyomásérték) és
- **proteinuria** (≥ 300 mg/nap vagy UPC $\geq 0,3$ mg/dl).

A klinikai képet gyakran **egyéb tünetek** is kiegészítik, mint a generalizált vagy pulmonalis oedema, veseelégtelenség, májfunkciós zavarok, illetve a gyógyszeres kezelésre nem reagáló epigastriális vagy jobb felső kvadráns fájdalom. Idegrendszeri tünetek – újonnan jelentkező fejfájás, látászavarok, görcsrohamok – szintén figyelmeztető jelek lehetnek. A preeclampsia kizárólag terhesség alatt fordul elő; a terhesség megszakításával a tünetek rendszerint megszűnnek.

Differenciáldiagnosztika

Fontos azonban elkülöníteni a PE-t az egyéb hypertonia formáktól.

A **gestatio hypertonia**, vagy más néven **pregnancy induced hypertension (PIH)**, olyan magasvérnyomás-betegség, amely a terhesség 20. hete után jelentkezik, és a szülést követően legkésőbb a 6. hétig megszűnik.

Ennek egyik formája az **átmeneti terhességi hypertonia**, amely olyan korábban normotenzív nőknél alakul ki, és toxaeiás tünetek nem jelentkeznek. Ez jellemzően a 3. trimeszterben fordul elő, és a szülést követően 10 napon belül rendeződik, diagnózisa retrospektíven állítható fel.

A **chronicus hypertonia** ezzel szemben már a terhesség előtt is fennáll, vagy legkésőbb a terhesség első 20 hetében diagnosztizálják. Ez az állapot a szülést követően 12 héten túl is megmarad.

A **rárakódásos toxæmia** olyan állapot, amely korábban fennálló magasvérnyomás, vesebetegség vagy szisztémás betegség talaján alakul ki, és késői terhességi toxæmia formájában jelentkezik.

Rizikófaktorok

A preeclampsia kialakulásának számos rizikófaktorja ismert. Ezek közé tartozik a krónikus magasvérnyomás, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, hypothyreosis, valamint bizonyos autoimmun betegségek, mint a szisztémás lupus erythematosus (SLE) vagy az antiphospholipid szindróma. Thrombophiliás állapotok, például a Leiden-mutáció is hajlamosító tényező. Fokozott kockázatot jelent az első terhesség, többes terhesség, mola hydatidosa, asszisztált reprodukciós eljárások alkalmazása, illetve a 35 év feletti anyai életkor. Az elhízás (BMI >30), immunosuppresszív kezelés, valamint a családi anamnézisben szereplő preeclampsia tovább növeli a veszélyt. Genetikai és epigenetikai faktorok is szerepet játszhatnak a kórkép kialakulásában.

Patogenesis

A preeclampsia kialakulása összetett, pontos oka nem teljesen tisztázott. A folyamat több tényező együttes hatására jön létre, és több fázisban zajlik.

- **Placenta kialakulásának zavara**

A trophoblastok normál esetben behatolnak a méh falába, és átalakítják a spirális artériákat, biztosítva a méhlepény megfelelő vérellátását.

Preeclampsziában ez az invázió elégtelen, a spirális artériák remodellingje hibás, ezért egy nagy ellenállású, pulzatilis áramlás marad fent, amely chorionbolyhok sérülését és a placenta ischaemiás-reperfúziós károsodását okozza.

- **Endothel diszfunkció és következményei**

A hypoxiás placenta antiangiogén faktorokat (pl. sFlt-1, sEng) termel, miközben a proangiogén faktorok (VEGF, PlGF) szintje csökken. Ez az egyensúlyeltolódás az endothelsejtek károsodásához vezet, amely a betegség klinikai tüneteinek (hypertonia, oedema, proteinuria, szervkárosodás) kialakulását eredményezi. A folyamat során csökken a nitrogén-monoxid és prostacyclin termelés, míg nő az endothelin-1 szint, fokozva a vasoconstrictiót, gyulladást és oxidatív stresszt. Aktiválódik a vérlemezke-aggregáció, és fokozódik a véralvadás is, ezáltal nő a szisztémás vaszkuláris rezisztencia és az erek permeabilitása, ami csökkent szervperfúziót eredményez.

- **Immunológiai tényezők**

Az uterin NK-sejtek működése zavart szenved, ezért a trophoblast-invázió elégtelenné válik. Az anyai immunrendszer kóros választ ad a magzattal részben alkotó, apai eredetű antigénekre, lecsökken az immuntolerancia a magzattal, mint semi-allografttal szemben, ami gyulladással járó folyamatokat indít el és abnormális placenciaciót eredményez. Az immunológiai válasz főként primigravidákban és többszörös terhesség esetén jellemző, mivel az anya korábban nem „immunizálódott” a partner antigénjeivel szemben.

Patofiziológia

1. Keringési rendszer (hypertonia):

A hypertonia kialakulásának hátterében fokozott perifériás vaszkuláris rezisztencia (SVR) áll, amely megnöveli az afterloadot. Emellett csökken a perctérfogat és az intravaszkuláris volumen. A RAAS, az endothelin-1 és a szimpatikus idegrendszer aktiválódása tovább rontja a hemodinamikai helyzetet. A placenta hypoxia miatt kialakuló AT1-receptor down-reguláció és az AT1-receptor autoantitestek jelenléte szintén hozzájárulnak a kóros vasoregulációhoz. Az antiangiogén faktorok túlsúlya és a vasodilatátorok hiánya a szív- és érrendszeri szövődmények, így szívelégtelenség, tüdőödéma, ischaemiás szívbetegség és stroke kialakulásához vezethet.

2. Veseérintettség / Proteinuria:

A vesében jelentkező eltérések között a glomeruláris endothelkárosodásból eredő glomerulopathia dominál. A filtrációs gát sérülése miatt fokozódik a tubuláris permeabilitás, csökken a veseperfúzió (RBF) és a glomeruláris filtrációs ráta (GFR). A megnövekedett szöveti faktor expresszió thrombotikus mikroangiopathiához vezethet, vérszerű szövődmények esetén pedig tubularis necrosis és akut veseelégtelenség (AVE) is kialakulhat. A krónikus vesebetegség, illetve végstádiumú veseelégtelenség a hosszú távú következmények közé tartoznak.

3. Neurológiai érintettség:

A központi idegrendszeri érintettséget a plexus choroideus fenestrációjának elvesztése és a periventrikuláris ödéma okozta fejfájás, látászavarok, retinopathia vagy retinaleválás jelzi. Súlyos esetekben eclampsia, görcsrohamok és maradandó neurológiai károsodások is előfordulhatnak.

4. Szív- és érrendszeri szövődmények:

A szív működésében a fokozott TPR bal kamrai hypertrophiát és bal pitvari tágulatot okoz, emellett növekszik a pulmonalis nyomás, ami diasztolés diszfunkcióhoz vezet. Ezek eredményeként szívelégtelenség, peripartum cardiomyopathia és tüdőödéma alakulhat ki. A légzőrendszert érintő elváltozások közül az érpermeabilitás fokozódása vezet akut hypoxiás légzési elégtelenséghez.

5. Légzőrendszer:

Az érfalak fokozott permeabilitása akut hypoxiás légzési elégtelenséget idézhet elő.

6. Máj:

A máj esetében emelkedik a GOT, GPT, γ -GT és ALP szintje. A mikrocirkulációs zavar hepatocelluláris károsodáshoz, súlyos esetben májelégtelenséghez vagy májrupturához vezethet.

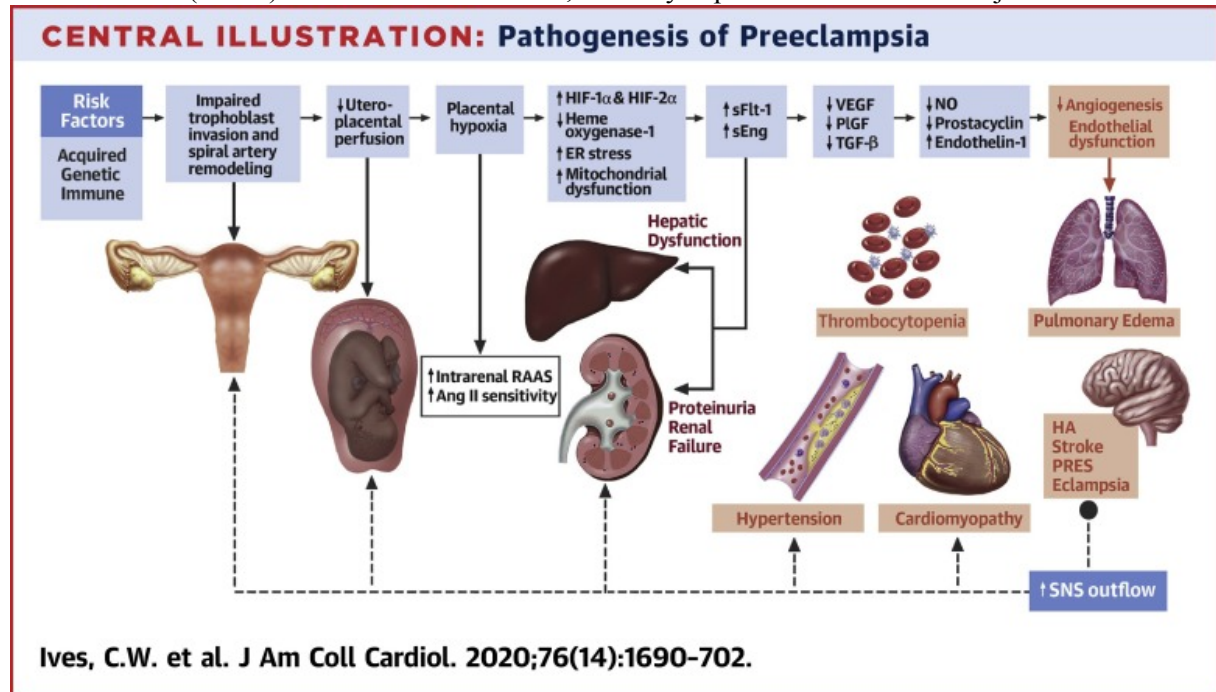
7. Hematológiai változások:

Hematológiai szempontból a preeclampsias állapotban a fiziológiás haemodilutio helyett haemoconcentratio figyelhető meg. A fokozott TPR és érfalpermeabilitás oedemát okoz, míg a prokoaguláns állapot thrombocytopeniához és disszeminált intravaszkuláris koagulációhoz (DIC) vezethet. A vasoconstrictio és a sejtmembrán-lipidanyagcsere zavara vörösvértest-károsodást okoz,

amely hemolysis, anaemia, reticulocytosis, LDH-szint emelkedés, hemoglobinuria és icterus formájában jelenik meg.

8. Magzati következmények:

A magzatra nézve a preeclampsia szintén komoly veszélyt jelent. Az elégtelen spirális artéria remodelláció, decíduális vasculopathia és az uteroplacentaris diszfunkció a méhen belüli növekedés-visszamaradás (IUGR) kialakulásához vezethet, ami súlyos perinatális kimenetellel járhat.



A preeclampsia osztályozása

A preeclampsia több szempont alapján is osztályozható, leggyakrabban a **betegség kezdetének ideje** és a **súlyosság mértéke** szerint.

1. A keletkezés ideje szerinti osztályozás

- **Korai kezdetű preeclampsia:** a 34. gesztációs hét előtt jelentkezik. Ez a forma rendszerint súlyosabb lefolyású, gyakrabban társul szövődményekkel, mint például szervkárosodással vagy intrauterin növekedés-visszamaradással (IUGR). A hosszú távú kockázatok is jelentősebbek, különösen a későbbi cardiovascularis betegségek kialakulása szempontjából. A háttérben jellemzően súlyosabb és komplexebb patofiziológiai elváltozások állnak.
- **Késői kezdetű preeclampsia:** a 34. gesztációs hét után alakul ki. Ennél a típusnál a szövődmények előfordulása ritkább, és a hosszú távú cardiovascularis kockázat is alacsonyabb. A kialakulás mechanizmusa vélhetően eltér a korai kezdetű formáétól, enyhébb patofiziológiai eltérések jellemzik.

2. A súlyosság szerint történő osztályozás

- **Enyhe preeclampsia:** Ebben az esetben a vérnyomás mérsékelten emelkedett, enyhe proteinuria mutatható ki, és szervkárosodás nem jellemző. A klinikai kép általában stabil, intenzív beavatkozás ritkán szükséges.
- **Súlyos preeclampsia:** Súlyos esetben a vérnyomás eléri vagy meghaladja a 160 Hgmm szisztolés, illetve a 110 Hgmm diasztolés értéket. A proteinuria mértéke kifejezettebb, és gyakran jelen vannak a szervkárosodás jelei is (például máj- vagy veseműködési zavarok, neurológiai tünetek). Ebben az esetben fokozott figyelmet és szoros megfigyelést igényel mind az anya, mind a magzat állapota.

Szövődmények

A szövődmények kizárólag a várandósság alatt jelentkeznek, azonban komoly, hosszú távú egészségügyi következményekkel járhatnak mind az anya, mind a magzat számára. Az anyai szövődmények közé tartozhat az eclampsia, a HELLP-szindróma, a disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC), valamint súlyos neurológiai események, mint például agyvérzés vagy agyödéma. A magzati szövődmények közé sorolható az intrauterin növekedés-visszamaradás (IUGR), a koraszülés, a méhlepény idő előtti leválása (placentaabruptio), illetve a magzat méhen belüli elhalása. Hosszú távon az anyánál megnövekedhet a cardiovascularis betegségek, a metabolikus szindróma, a cukorbetegség (diabetes), valamint különféle cerebrovaszkuláris események kialakulásának kockázata. A magzati kimenetel súlyos formája lehet az újszülöttkori halálozás is.

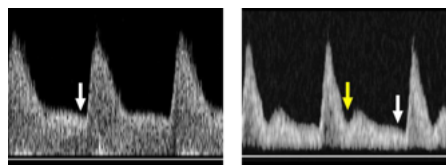
Szűrés preeclamsiára

A preeclampsia korai felismerését szolgáló kombinált szűrésre a **terhesség 11–13+6. hetében** kerül sor. A szűrés célja, hogy időben történő beavatkozással javítsuk a placentáció folyamatát, ezáltal csökkentjük a preeclampsia előfordulásának gyakoriságát, illetve súlyosságát.

A szűrés során alkalmazott **paraméterek** a következők:

- **Anyai rizikófaktorok**
(például életkor, testtömegindex, korábbi terhességek kimenetele, krónikus betegségek)
- **Artériás középnyomás nyomás (MAP)**
A terhes nő mindkét karján mért vérnyomásértékek alapján számított középérték.
- **Arteria uterina pulzatívitási indexe (UTPI)**
A méh artériáiban mért véráramlási ellenállás ultrahangvizsgálattal meghatározva.
- **Placenta növekedési faktor (PLGF) szintje**
A placenta egészséges működését jelző fehérje, alacsony szintje a zavart placentáció jele lehet.
- **sFlt-1 szintje (soluble fms-like tyrosine kinase-1)**
A PLGF működését gátló fehérje, emelkedett szintje preeclamsiára utalhat.
- **PAPP-A szintje (pregnancy-associated plasma protein-A)**
A terhesség során termelődő fehérje, amelynek csökkent szintje szintén a placenta működési zavarára utalhat.

Method of screening	Detection rate		
	PE <34 w	PE <37 w	PE ≥37
Maternal factors	52%	47%	36%
Maternal factors plus:			
MAP	72%	60%	44%
MAP, UTPI	96%	80%	44%
MAP, PLGF	94%	75%	44%
MAP, sFLT-1	77%	65%	44%
MAP, UTPI, PLGF	94%	85%	45%
MAP, UTPI, PLGF, sFLT-1	100%	85%	45%



A preeclampsia kezelése

Jelenleg nem létezik oki terápia a preeclampsia kezelésére, azaz a betegség kiváltó okát nem tudjuk megszüntetni. A kezelés elsődleges célja a terhesség biztonságos meghosszabbítása egészen addig, amíg a magzat életkilátásai kedvezővé válnak, ugyanakkor sem az anya, sem a magzat nincs közvetlen életveszélyben. A kezelési stratégia az állapot súlyosságától függően lehet ambuláns vagy kórházi.

Enyhe hipertónia esetén, amennyiben nincsenek súlyos tünetek, a kezelés járóbetegként is történhet. Ilyenkor heti két alkalommal **ellenőrző vizsgálatok** szükségesek, melyek során a diasztolés vérnyomás mérése, a hirtelen súlygyarapodás (ödéma), proteinuria, fejfájás, rossz közérzet, valamint gyomortáji vagy jobb bordaív alatti fájdalom figyelése történik. A **terápia** részét képezi az alacsony dózisos **aszpirin** alkalmazása, amelyet lehetőség szerint a 16. terhességi hét előtt kell elkezdeni. A **vérnyomás csökkentésére** nifedipin és methyldopa adható, kiegészítve kalcium- és magnéziumpótlással.

Kórházi kezelés indokolt, ha a vérnyomás tartósan meghaladja a 160/90 Hgmm értéket, ha proteinuria jelentkezik, vagy ha szubjektív tünetek lépnek fel. A kórházi terápia során fontos a sószegény,

fehérjében gazdag, energiaszegény étrend, valamint a mértékletes testmozgás. Gyógyszeres kezelésként többféle **antihipertenzív szer** is alkalmazható, mint például a **nifedipin, methyldopa, dihidralazin, prazosin vagy metoprolol**. Atenolol alkalmazása azonban kontraindikált, mert magzati retardációhoz (IUGR) vezet.

Amennyiben hirtelen, jelentős vérnyomás-emelkedés ($\geq 180/120$ Hgmm) alakul ki, **sürgős beavatkozásra** van szükség. Ilyenkor **nifedipin** sublingualisan, **dihydralazin** infúzióban vagy **labetalol** alkalmazása javasolt. **Görcsrohamok (eclampsia)** megelőzésére IV. adott **magnézium-szulfát** ($MgSO_4$) szolgál, jellemzően 4 g 20%-os oldat formájában, ami a magzatra nézve is neuroprotektív hatású.

Amennyiben a magzat még éretlen, de a szülés közelegő, a magzati **tüdőérés** elősegítésére **betamethason vagy dexamethason** adása indokolt a respirációs distressz szindróma (RDS) megelőzésére.

Végül fontos hangsúlyozni, hogy a terhesség befejezése, pontosabban a **placenta eltávolítása** az egyetlen végleges és valóban hatékony kezelési mód. Ez akkor válik szükségessé, ha az anya vagy a magzat állapota romlik, illetve, ha eléri azt a terhességi kort, amikor a szülés már kevesebb kockázatot jelent, mint a terhesség folytatása.

Készítette: Szikszai Szonja

Felhasznált irodalom:

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics & Gynecology 135(6):p e237-e260, June 2020. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891
2. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.
3. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: Circ Res. 2020 Jan 3;126(1):e8. doi: 10.1161/RES.0000000000000315. PMID: 30920918.
4. Luo F, Yue J, Li L, Mei J, Liu X, Huang Y. Narrative review of the relationship between the maternal-fetal interface immune tolerance and the onset of preeclampsia. Ann Transl Med. 2022 Jun;10(12):713. doi: 10.21037/atm-22-2287. PMID: 35845477; PMCID: PMC9279811.
5. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. Hypertension. 2021 May 5;77(5):1430-1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33775113; PMCID: PMC8103569.
6. Than NG, Romero R, Györfy D, Posta M, Bhatti G, Done B, Chaemsaitong P, Jung E, Suksai M, Gotsch F, Gallo DM, Bosco M, Kim B, Kim YM, Chaiworapongsa T, Rossi SW, Szilágyi A, Erez O, Tarca AL, Papp Z. Molecular subclasses of preeclampsia characterized by a longitudinal maternal proteomics study: distinct biomarkers, disease pathways and options for prevention. J Perinat Med. 2022 Oct 18;51(1):51-68. doi: 10.1515/jpm-2022-0433. PMID: 36253935; PMCID: PMC9837387.
7. Mészáros B, Kukor Z, Valent S. Recent Advances in the Prevention and Screening of Preeclampsia. J Clin Med. 2023 Sep 17;12(18):6020. doi: 10.3390/jcm12186020. PMID: 37762960; PMCID: PMC10532380.
8. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun 25. (NICE Guideline, No. 133.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546004/>
9. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun;49(6):756-760. doi: 10.1002/uog.17455. Erratum in: Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Dec;50(6):807. doi: 10.1002/uog.18950. PMID: 28295782.

10. Ontario Health (Quality). First-Trimester Screening Program for the Risk of Pre-eclampsia Using a Multiple-Marker Algorithm: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2022 Dec 8;22(5):1-118. PMID: 37772268; PMCID: PMC10530459.
11. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 May;218(5):483-489. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.238. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29305829.
12. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018 Jul;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. PMID: 29899139.