



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Σχολή Επιστημών Υγείας – Τμήμα Ιατρικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Παθολογία Της Κύησης”

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ**

PREECLAMPSIA SCREENING

ΛΕΝΤΖΑΡΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Αθήνα 2024

**ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ
PREECLAMPSIA SCREENING**

ΛΕΝΤΖΑΡΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ ΣΟΦΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ ΣΟΦΙΑ , Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Στείρωσης του Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ , Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΥΑΓΓΕΛΙΝΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η μεταπτυχιακή εργασία “ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ – PREECLAMPSIA SCREENING” δημιουργήθηκε στο πλαίσιο του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών “Παθολογία Της Κύησης” , υπεύθυνος του οποίου είναι η Καθηγήτρια Κα Καλανταρίδου Σοφία. Θα ήθελα να ευχαριστήσω προσωπικά την Καθηγήτρια και την ομάδα της για την εξαιρετική οργάνωση, την επιλογή της θεματολογίας και φυσικά των προσκεκλημένων ομιλητών, που κατάφερε να καλύψει επαρκώς το αστείρευτο κεφάλαιο της παθολογίας της κύησης. Το επίτευγμά της φαντάζει ακατόρθωτο εάν αναλογιστεί κανείς τις συνθήκες κάτω από τις οποίες έλαβε χώρα το πρόγραμμα. Στην καρδιά της πανδημίας του Covid – 19 που μάστιζε την ανθρωπότητα, όταν κυριαρχούσε ο εγκλεισμός και είχαν καταλυθεί οι περισσότερες λειτουργίες , το μεταπτυχιακό πρόγραμμα όχι απλώς συνέχισε τη λειτουργία του, αλλά ήταν και απόλυτα επιτυχημένο. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Παπαιωάννου για την υπέροχη παρουσίασή του , που αποτέλεσε την έμπνευση για το θέμα της συγκεκριμένης εργασίας. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τις θυσίες, τη στήριξη, και την εμπιστοσύνη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΟΡΙΣΜΟΙ	7
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	10
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	10
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ	12
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	13
ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ	13
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	14
ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ	17
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	20
ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΑΛΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ (UTERINE ARTERY PULSATILITY INDEX- UTRI)	22
ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (PLACENTAL GROWTH FACTOR-PLGF)	23
ΔΙΑΛΥΤΗ ΤΥΡΟΣΙΝΟΚΙΝΑΣΗ 1 ΤΥΠΟΥ FMS (SERUM SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 – sFLT-1)	24
Η ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ Α (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A –PAPP-A)	25
ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ	26
ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 11-13 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	26
ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 20-24 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	28
ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 30-34 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	30
ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 35-37 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	30

ASPRE TRIAL	31
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 11-13 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	32
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 20-24 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	33
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 32 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	33
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 36 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	34
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ	34
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΜΕ ΑΠ 140/90 – 159/109mmHg	35
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ - ΑΠ 160/110 mm Hg Η ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ	36
ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	36
ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	36
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ – ΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΣΕ ΜΟΝΑΔΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	37
ΜΟΝΤΕΛΟ fullPIERS	38
ΤΟΚΕΤΟΣ	38
ΚΥΗΣΗ ΚΑΤΩ ΤΩΝ 34 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ	39
ΚΥΗΣΗ ΜΕΤΑΞΥ 34 - 36 ⁺⁶ ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ	39
ΚΥΗΣΗ 37 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ	39
ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ	39
ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	40
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	40
ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ	41
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	42
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	42
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ	42

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΕΠΟΜΕΝΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ	43
ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΚΥΗΜΑ	44
ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	45

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προεκλαμψία , αποτελεί επιπλοκή της κύησης και μάλιστα μία από τις κύριες αιτίες μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας. Η λέξη “εκλαμψία” έχει τις ρίζες της στην Αρχαία Ελλάδα και προέρχεται από το ρήμα της αρχαίας ελληνικής γλώσσας “έκλάμπω ” από το “έκ + λάμπω” , στην *ελληνιστική κοινή* ἔκλαμψις , δηλαδή λάμψη, κεραυνός. Η ύπαρξη του συνδρόμου είναι γνωστή ήδη από τον καιρό του Ιπποκράτη , ο οποίος χρησιμοποιεί τη λέξη “εκλαμψία” στο κεφάλαιο “περί αφορισμών”, προσπαθώντας να περιγράψει την αιφνίδια έναρξη πυρετού. Επίσης χρησιμοποιεί τον όρο “προεκλαμψία” ως ένα είδος αυτό - δηλητηρίασης της εγκύου γυναίκας. Όλα αυτά τον 5^ο αιώνα π.Χ. Και ερχόμαστε στο σήμερα, 2500 χρόνια μετά, με την προεκλαμψία να προσβάλλει το 5% των εγκύων γυναικών, να ευθύνεται για περισσότερους από 50.000 μητρικούς θάνατους ετησίως και να εμπλέκεται στο 25% των θνησιγενών εμβρύων και νεογνικών θανάτων . Αλλά τελικά τι είναι η προεκλαμψία ; Πώς δημιουργείται ; Γιατί εμφανίζεται σε κάποιες γυναίκες ; Μπορούμε να προβλέψουμε την εμφάνισή της, και αν ναι μπορούμε να κάνουμε κάτι για την αποτρέψουμε ; Αυτά είναι μερικά από τα ερωτήματα που θα απαντηθούν στις επόμενες σελίδες, με δεδομένα από μελέτες που δημοσιεύθηκαν σε μεγάλες βάσεις δεδομένων όπως η Pubmed και κατευθυντήριες οδηγίες από επίσημους οργανισμούς , όπως το National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Φυσικά δε θα μπορούσαν να λείπουν ερευνητικά δεδομένα του Fetal Medicine Foundation (FMF) , που έχει κάνει τεράστια έρευνα πάνω στην προεκλαμψία , με επικεφαλής τον πατέρα της εμβρυομητρικής, Κύπρο Νικολαΐδη. Για την βέλτιστη κατανόηση όσων ακολουθούν , κρίνεται σκόπιμη η απόδοση κάποιων ορισμών , ξεκινώντας από τον ορισμό της προεκλαμψίας.

ΟΡΙΣΜΟΙ

Ως προεκλαμψία, ορίζεται το πολυσυστηματικό σύνδρομο που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της κύησης, το οποίο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης κύησης και πρωτεινουρίας, ή σε απουσία πρωτεινουρίας από την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης κύησης και τη σοβαρή δυσλειτουργία των τελικών οργάνων στόχων .

Στο ένα τρίτο των περιπτώσεων η προεκλαμψία εμφανίζεται πριν την 37^η εβδομάδα της κύησης, οπότε γίνεται λόγος για πρώιμη προεκλαμψία, ενώ στα δύο τρίτα εμφανίζεται μετά την 37^η εβδομάδα (όψιμη μορφή της νόσου) .

Ως αρτηριακή υπέρταση κύησης ορίζεται η τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε επίπεδα τουλάχιστον 140 mm Hg και / ή η τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον 90 mm Hg , σε δύο μετρήσεις με τουλάχιστον 4 ώρες διαφορά, η οποία αναπτύσσεται μετά τις 20 εβδομάδες κύησης σε γυναίκες οι οποίες προηγουμένως είχαν φυσιολογικές τιμές ΑΠ .

Ως πρωτεινουρία ορίζεται η ύπαρξη τουλάχιστον 300mg πρωτεϊνών σε συλλογή ούρων εικοσιτετραώρου είτε η ύπαρξη τουλάχιστον δύο σταυρών (+ +) λευκώματος σε δυο στικ (dipstick), ούρων χρησιμοποιώντας δείγμα το οποίο λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης ή με τη χρήση ουροκαθετήρα. Εναλλακτικά μπορεί να διαγνωστεί όταν σε τυχαίο δείγμα ούρων ο λόγος των ολικών πρωτεϊνών των ούρων προς την κρεατινίνη ούρων είναι τουλάχιστον 30mg/mmol .

Η σοβαρή δυσλειτουργία των τελικών οργάνων στόχων (significant end - organ dysfunction) αναφέρεται στη δυσλειτουργία των οργανικών συστημάτων της μητέρας λόγω της εγκατάστασης προεκλαμψίας. Η διάγνωση τίθεται με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω :

- 1) Νεφρική ανεπάρκεια με κρεατινίνη πλάσματος τουλάχιστον 90 $\mu\text{mol} / \text{L}$
- 2) Ηπατική δυσλειτουργία, η οποία ορίζεται ως η αύξηση των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών στον ορό τουλάχιστον δύο φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και / ή σοβαρό και επίμονο επιγαστρικό άλγος το οποίο δεν ανταποκρίνεται στην χορήγηση αγωγής .
- 3) Νευρολογικές επιπλοκές – εκλαμψία, εγκεφαλικό επεισόδιο, σύγχυση, αυξημένη ευαισθησία αντανακλαστικών τα οποία συνοδεύονται από κλώνο, σοβαρή κεφαλαλγία με αυξημένα αντανακλαστικά, τύφλωση ή μόνιμα οπτικά σκοτώματα .
- 4) Αιματολογικές επιπλοκές, οι οποίες περιλαμβάνουν την θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<150,000/\text{dL}$), τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) , ή την αιμόλυση . Προεκλαμψία είναι δυνατόν να εμφανιστεί σε έδαφος προϋπάρχουσας χρόνιας υπέρτασης, δηλαδή σε ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης προ της σύλληψης ή σε εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης πριν την ολοκλήρωση των 20 εβδομάδων της κύησης. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει η πρωτεινουρία ή η σοβαρή δυσλειτουργία των τελικών οργάνων στόχων να αναπτυχθεί μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης [1] .

Ο όρος “ προεκλαμψία με σοβαρά χαρακτηριστικά ” (παλαιότερα αναφερόμενη ως σοβαρή προεκλαμψία) , αναφέρεται στην ομάδα των ασθενών με προεκλαμψία οι οποίοι έχουν σοβαρή υπέρταση ή /και σημεία ή συμπτώματα σημαντικής δυσλειτουργίας των τελικών οργάνων στόχων της νόσου. Πιο αναλυτικά , σε ασθενή με προεκλαμψία, η ύπαρξη ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω , υποδεικνύει τη διάγνωση της προεκλαμψίας με σοβαρά χαρακτηριστικά :

- 1) Σοβαρή αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης : Συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 160 \text{ mm Hg}$ και / ή διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 110 \text{ mm Hg}$ σε δύο μετρήσεις με τουλάχιστον 4 ώρες διαφορά, ενώ η ασθενής βρίσκεται σε ανάπαυση .
- 2) Συμπτώματα από τη δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα οποία περιλαμβάνουν νέο-εμφανιζόμενες εγκαφαλικές ή οπτικές διαταραχές όπως φωτοψία,

σκοτώματα , φλοιώδη τύφλωση ή αγγειόσπασμο του αμφιβληστροειδούς, καθώς επίσης σοβαρή κεφαλαλγία ή κεφαλαλγία που αντιστέκεται στα αναλγητικά και δεν εμπίπτει σε κάποια άλλη διάγνωση .

3) Ηπατική δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από συγκέντρωση τρανσαμινασών άνω του διπλάσιου του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ή επιγαστρικό άλγος που δεν ανταποκρίνεται στην αγωγή, χωρίς να εμπίπτουν σε κάποια εναλλακτική διάγνωση .

4) Θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο των 100.000 / micro L

5) Νεφρική δυσλειτουργία με τιμές κρεατινίνης ορού ανώτερες του 1.1 mg / dL , ή διπλασιασμό της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού χωρίς την ύπαρξη άλλης νεφρικής νόσου .

6) Εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος [2] .

Το σύνδρομο HELLP (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelets) φαίνεται να είναι ένας υπότυπος της προεκλαμψίας με σοβαρά χαρακτηριστικά στον οποίο η αιμόλυση, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα και η θρομβοπενία είναι τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά . Μπορεί επίσης να υπάρχει υπέρταση, δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος ή / και νεφρική δυσλειτουργία. Η πλειοψηφία των ασθενών, παρουσιάζει υπέρταση (82% - 88%), αν και σε ορισμένες περιπτώσεις η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να εμφανιστεί δευτεροπαθώς, και πρωτεϊνουρία (86% - 100%) [3] .

Ο όρος εκλαμψία αναφέρεται στην εμφάνιση κρίσης γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών σε ασθενή με προεκλαμψία, απουσία λοιπών νευρολογικών καταστάσεων οι οποίες θα μπορούσαν να την προκαλέσουν. Κατά την έναρξη, υπάρχει μια αιφνίδια απώλεια συνείδησης . Ακολουθεί ακαμψία στους μύες των άνω και κάτω άκρων, του θώρακος και της πλάτης . Η ασθενής μπορεί να αρχίσει να φαίνεται κυανωτική κατά τη διάρκεια αυτής της τονικής φάσης. Μετά από περίπου ένα λεπτό, οι μύες αρχίζουν να συσπώνται για ένα έως δύο επιπλέον λεπτά. Είναι δυνατό να προκληθεί τραυματισμός της γλώσσης με αποτέλεσμα την έξοδο αφρωδών και αιματηρών πτυέλων. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν εστιακές ή πολυεστιακές κρίσεις ή κώμα, αλλά αυτές είναι λιγότερο συχνές. Η μετακριτική φάση ξεκινά με τον τερματισμό των μυικών συσπάσεων. Η ασθενής αρχικά βρίσκεται σε βαθύ ύπνο, αναπνέει βαθιά και στη συνέχεια ξυπνά σταδιακά, συχνά παραπονούμενη κεφαλαλγία. Τα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα γενικά απουσιάζουν. Οι περισσότεροι ασθενείς αρχίζουν να επαναφέρουν το επίπεδο συνείδησης μέσα σε 10 έως 20 λεπτά μετά το πέρας των γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών [4] .

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μία μεγάλη συστηματική ανασκόπηση για την επιδημιολογία της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας, συμπεριέλαβε 39.000.000 γυναίκες από 44 διαφορετικές χώρες κατά την χρονική περίοδο 2002 - 2010 με σκοπό τον υπολογισμό της επίπτωσης της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας. Ως πρότυπο χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο για τη συστηματική ανασκόπηση για τη μητρική νοσηρότητα και θνητότητα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) , ενώ τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τις βάσεις δεδομένων Medline και Embase databases . Από τις 11, 637 υπάρχουσες αναφορές, πληρούσαν τα κριτήρια τελικώς οι 129 και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η παγκόσμια επίπτωση της προεκλαμψίας είναι περίπου 4.6% (95% με CI (2.7-8.2)) και η αντίστοιχη της εκλαμψίας 1.4% (95% με CI (1.0–2.0)) , με ευρεία διακύμανση μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών. Στις ΗΠΑ, η επίπτωση της προεκλαμψίας υπολογίζεται περίπου στο 5%. Στην Ελλάδα η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται στο 2.2%, όταν συγκριτικά η επίπτωση στην Τουρκία είναι περίπου 15.6% [5 , 6] . Η διακύμανση αυτή εν μέρει οφείλεται στη διαφορετική κατανομή στην ηλικία της μητέρας μεταξύ των διαφόρων εθνότητων, καθώς και στα διαφορετικά ποσοστά παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση της νόσου [7] .

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθογένεση της προεκλαμψίας πιθανώς εμπεριέχει τόσο πλακουντιακούς όσο και μητρικούς παράγοντες. Ωστόσο το γεγονός – κλειδί για την εμφάνισή της φαίνεται να είναι η παθολογική πλακουντοποίηση, η οποία συμβαίνει στα αρχικά στάδια της κύησης . Για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου θα πρέπει να ανατρέξουμε στον μηχανισμό της φυσιολογικής πλακουντοποίησης .

Η κύρια παροχή αίματος στη μήτρα προέρχεται από την αριστερή και τη δεξιά μητριαία αρτηρία, οι οποίες διακλαδίζονται για να σχηματίσουν, με τη σειρά : τις τοξοειδείς, ακτινικές, τις βασικές και τις σπειροειδείς αρτηρίες. Κατά την κύηση, η βλαστοκύστη εμφυτεύεται στο ενδομήτριο της μητέρας (φθαρτός) . Η βλαστοκύστη αποτελείται από περιφερικά κύτταρα που ονομάζονται τροφοβλάστη, και τα κεντρικότερα κύτταρα που ονομάζονται εμβρυοβλάστη . Από την εμβρυοβλάστη θα γίνει αργότερα η διάπλαση του εμβρύου . Ήδη αμέσως μετά την εμφύτευση, αρχίζει η εμφάνιση στην τροφοβλάστη μικρών προσεκβολών προς τα κύτταρα του φθαρτού, οι οποίες ονομάζονται λάχνες . Οι λάχνες στην αρχή αναπτύσσονται σε ολόκληρη την περιφέρεια της τροφοβλάστης, αργότερα όμως και συγκεκριμένα περί την 4^η εβδομάδα μετά τη γονιμοποίηση ατροφούν, και αναπτύσσονται περεταιίρω μόνο εκείνες που βρίσκονται προς την πλευρά του βασικού φθαρτού , όπου και θα αναπτυχθεί ο πλακούς. Οι λάχνες αρχικά διεισδύουν μέσα στα κύτταρα του φθαρτού και στηρίζουν το έμβρυο (πρωτογενείς λάχνες), αργότερα όμως λάχνες θα διεισδύσουν μέσα στα αγγεία του ενδομητρίου, οπότε αίμα θα διαχυθεί γύρω από αυτές και θα σχηματισθούν οι μεσολάχνιοι χώροι (δευτερογενείς λάχνες), με αποτέλεσμα το σχηματισμό του πλακούντα . Ο πλακούς δηλαδή αποτελείται από τις λάχνες

που είναι δύο ειδών, αυτές που συγκρατούν τα κύημα, αφού εισχωρήσουν μέσα στα κύτταρα (πρωτογενείς – στηρικτικές) και αυτές που έχουν εισχωρήσει στις σπειροειδείς αρτηρίες (δευτερογενείς-τροφοφόρες λάχνες), καθώς επίσης και από τους αιματογενείς μεσολάχνιους χώρους . Η διείσδυση της τροφοβλάστης στις σπειροειδείς αρτηρίες είναι ιδιαίτερα σημαντική, αφού με αυτόν τον τρόπο το τοίχωμα των σπειροειδών αρτηριών καταστρέφεται, διατηρώντας μόνο μία στοιβάδα χωρίς μυϊκές ίνες και ενδοθηλιακά κύτταρα. Ουσιαστικά, η τροφοβλάστη αντικαθιστά την ενδοθηλιακή επένδυση και καταστρέφει τον μυοελαστικό ιστό στα τοιχώματα των σπειροειδών αρτηριών, έτσι ώστε να μετατρέπονται από ελικοειδή και στενά μυϊκά αγγεία, σε μεγάλα , μη μυϊκά κανάλια . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στη ροή του αίματος της μητέρας προς τον πλακούντα, ενώ παράλληλα τα αγγειακά αυτά στοιχεία δεν αντιδρούν πια στους διάφορους αγγειοδραστικούς παράγοντες .

Αυτή η φυσιολογική διαδικασία λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια . Το πρώτο κύμα τροφοβλαστικής εισβολής , περιλαμβάνει το τμήμα των σπειροειδών αρτηριών το οποίο βρίσκεται στο φθαρτό (ενδομήτριο της κύησης) , και ξεκινά στις 8 εβδομάδες κύησης , ενώ το δεύτερο περιλαμβάνει το τμήμα των αγγείων που βρίσκεται στο εσω τρίτο του μυομητρίου, και συμβαίνει στις 14 - 18 εβδομάδες της κύησης .

Στην προεκλαμψία , ιδιαίτερα στην πρώιμη μορφή της νόσου, η φυσιολογική διαδικασία της πλακουντοποίησης είναι διαταραγμένη. Υπάρχει τροφοβλαστική διείσδυση στο 50% - 70% των σπειροειδών αρτηριών. Ωστόσο, αυτή δεν επεκτείνεται στα μυομητρικά τμήματα των αρτηριών αλλά περιορίζεται στο τμήμα τους που εδράζεται στο φθαρτό. Σαν αποτέλεσμα αυτού, οι σπειροειδείς αρτηρίες είναι λιγότερο διατεταμένες από τις φυσιολογικά μετασχηματισμένες αρτηρίες, και η παροχή αίματος στον πλακούντα μειώνεται .

Αυτή η μειωμένη παροχή αίματος προς τον πλακούντα, οδηγεί σε υποξία και τελικά ισχαιμία, με συνέπεια την εμφάνιση οξειδωτικού στρες , το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση από την τροφοβλάστη αντι - αγγειογενετικών παραγόντων στη συστηματική κυκλοφορία της μητέρας. Αυτοί με τη σειρά τους , έχουν βλαπτική επίδραση στην λειτουργία των ενδοθηλικών κυττάρων στους νεφρούς, το ήπαρ, τον εγκέφαλο και τον πλακούντα, και προκαλούν εκσεσημασμένη φλεγμονώδη αντίδραση .

Παράγοντες που προέρχονται από τον πλακούντα οι οποίοι απελευθερώνονται ως απόκριση στο στρες, περιλαμβάνουν την αντι-αγγειογενετική πρωτεΐνη τυροσινοκινάση 1 τύπου FMS (serum soluble fms - like tyrosine kinase - 1) - sFLT1, η οποία είναι αυξημένη στην προεκλαμψία . Αντίθετα, η συγκέντρωση του αγγειογενετικού πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (PLGF) μειώνεται με την ύπαρξη της νόσου. Αυτή η διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων, οδηγεί στην εμφάνιση αυξημένης φλεγμονώδους απόκρισης στη μητρική κυκλοφορία και γενικευμένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Συνέπεια των παραπάνω, αποτελεί η εμφάνιση αρτηριακής

υπέρτασης και των λοιπών εκδηλώσεων της προεκλαμψίας (αιματολογική, νευρολογική, καρδιακή, πνευμονική, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία) .

Ο λόγος για τον οποίο σε ορισμένες κυήσεις συμβαίνει αυτή η παθολογική πλακουντοποίηση παραμένει άγνωστος μέχρι και σήμερα . Ωστόσο, φαίνεται να εμπλέκονται γενετικοί, ανοσολογικοί , καθώς και μητρικοί παράγοντες , οι οποίοι αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας [8] .

Σε αντίθεση με την πρώιμη προεκλαμψία, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή της πλακουντοποίησης, στην όψιμη μορφή της νόσου, η πλακουντοποίηση είναι συνήθως φυσιολογική. Σε γυναίκες με βεβαρυμένο ατομικό ιστορικό, όπως η χρόνια αρτηριακή υπέρταση, υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ακόμη και πριν την επίτευξη κύησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθεί προεκλαμψία με χαμηλότερου βαθμού βλάβη του πλακούντα ή ακόμα και σε απουσία παθολογικής πλακουντοποίησης . Εδώ, η προϋπάρχουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επιδεινώνεται περαιτέρω από τη φυσιολογική επιβάρυνση της κύησης, αφού υπό φυσιολογικές συνθήκες η κύηση προκαλεί μια μικρού βαθμού συστηματική φλεγμονώδη απόκριση .

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η προεκλαμψία αποτελεί κύρια αιτία μητρικού και νεογνικού θανάτου . Περισσότεροι από 50.000 μητρικοί θάνατοι ετησίως παγκοσμίως αποδίδονται στην ΠΕ. Οι πιο σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν σε μητρικό θάνατο είναι η εκλαμψία , η εγκεφαλική αιμορραγία και το εγκεφαλικό επεισόδιο, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) , καθώς και το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλά αιμοπετάλια) . Άλλες σοβαρές επιπλοκές περιλαμβάνουν το εγκεφαλικό οίδημα, την τύφλωση, τη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και το πνευμονικό οίδημα .

Η προεκλαμψία σχετίζεται με μειωμένη παροχή αίματος στον πλακούντα με επακόλουθες επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου και την οξυγόνωση, αλλά και αυξημένο κίνδυνο θνησιγένειας. Επιπλέον, ένα υψηλό ποσοστό γυναικών με τη νόσο υποβάλλεται πρόωρο (ιατρογενή) τοκετό, τόσο για μητρικές όσο και για εμβρυϊκές ενδείξεις και ως εκ τούτου τα νεογνά υπόκεινται στους πρόσθετους κινδύνους που προκύπτουν από την προωρότητα . Αυτοί περιλαμβάνουν το νεογνικό θάνατο, την εγκεφαλική αιμορραγία, επιληπτικές κρίσεις, αναπνευστικές δυσκολίες και δυσκολίες σίτισης, καθώς επίσης ίκτερο, αμφιβληστροειδοπάθεια και παρατεταμένη νοσηλεία. Η προεκλαμψία και η εκλαμψία

εμπλέκονται στο 25% περίπου των θνησιγενών νεογνών και νεογνικών θανάτων και στο 15% των νεογνών με καθυστέρηση της ανάπτυξης .

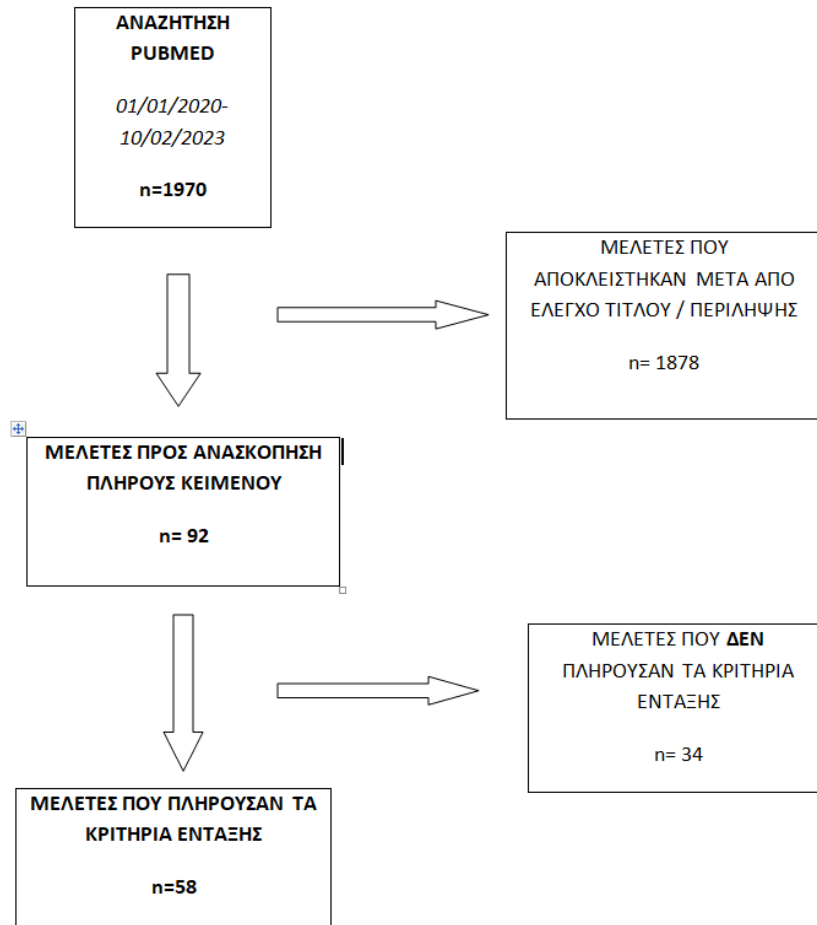
Ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο - νεογνό είναι πολύ υψηλότερος κατά την πρώιμη προεκλαμψία παρά κατά την όψιμη μορφή της νόσου .

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Για τη διενέργεια της εν λόγω μελέτης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2020 έως και τη 10η Φεβρουαρίου του 2023. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν “(growth restriction OR preeclampsia [tiab] OR pre-eclampsia [tiab] OR pregnancy induced hypertension [tiab] OR HELLP [tiab] OR preterm delivery [tiab] OR “small-for-gestational-age” OR preterm birth [tiab] OR prematurity [tiab] OR “perinatal mortality” [tiab])” .

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Συμπεριλήφθηκαν προοπτικές μελέτες, μετα – αναλύσεις καθώς και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας ή διαταραχών που σχετίζονται με την προεκλαμψία, όπως το σύνδρομο HELLP και η εκλαμψία, με τουλάχιστον έναν δείκτη αποτελεσματικότητας του προβλεπτικού μοντέλου. Μελέτες οι οποίες εστίαζαν σε γυναίκες με προυπάρχοντα νοσήματα όπως HIV , αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) , αποκλείστηκαν. Επίσης αποκλείστηκαν μελέτες στις οποίες δεν ήταν ξεκάθαρη η μέθοδος επιλογής των συμμετεχόντων καθώς και εκείνες που χρησιμοποιούσαν έναν μεμονωμένο προγνωστικό παράγοντα κι όχι συνδυασμό αυτών. Τέλος αποκλείστηκαν όσες μελέτες είχαν γλώσσα συγγραφής διαφορετική της αγγλικής. Από τα 1970 αρχικά αποτελέσματα αποκλείστηκαν από τον τίτλο ή την περίληψη τα 1878 , ενώ διαβάζοντας το πλήρες κείμενο αποκλείστηκαν επιπλέον 34.



Διάγραμμα επιλογής και αποκλεισμού των μελετών προς ένταξη .

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με την ανάπτυξη προεκλαμψίας, η βαρύτητα των οποίων ποικίλει σημαντικά. Γενικά, το ατομικό ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση , η προυπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση , ο προυπάρχων σακχαρώδης διαβήτης , η πολύδυμη κύηση , η χρόνια νεφρική νόσος καθώς και αυτοάνοσες καταστάσεις όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και το αντιφωσφολιπικό σύνδρομο ενέχουν τον υψηλότερο σχετικό κίνδυνο (Relative Risk – RR) [9] . Παρακάτω αναλύονται οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου όπως έχουν αξιολογηθεί από τις συστηματικές ανασκοπήσεις .

Το ατομικό ιστορικό ανάπτυξης προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση , αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε επόμενη κύηση κατά οχτώ φορές , σε σύγκριση με ασθενείς άνευ ιστορικού (RR 8,4 με 95% CI (7,1 - 9,9)) [10] .

Η βαρύτητα της προεκλαμψίας επηρεάζει έντονα αυτόν τον κίνδυνο. Οι ασθενείς με προεκλαμψία με χαρακτηριστικά σοβαρής νόσου στο δεύτερο τρίμηνο διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν προεκλαμψία σε επόμενη κύηση , με αναφερόμενα ποσοστά υποτροπής από 25% έως 65% [11] . Συγκριτικά, ασθενείς με προεκλαμψία χωρίς χαρακτηριστικά σοβαρής νόσου στην πρώτη τους κύηση , αναπτύσσουν προεκλαμψία στην επόμενη κύηση στο 5% - 7% των περιπτώσεων [12] . Οι ασθενείς που είχαν φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης κατά την πρώτη κύηση , έχουν πιθανότητα ανάπτυξης προεκλαμψίας στην επόμενη κύηση κάτω του 1% [13] .

Προυπάρχων σακχαρώδης διαβήτης (RR 3,7 με 95% CI (3,1 - 4,3)) . Ο κίνδυνος αυτός έχει συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες , όπως είναι η υποκείμενη νεφρική ή αγγειακή νόσος, η παχυσαρκία , τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα και η αντίσταση στην ινσουλίνη , καθώς και διαταραχές στο μηχανισμό μεταβολισμού των λιπιδίων [14] .

Χρόνια αρτηριακή υπέρταση (RR 5,1 με 95% CI (4,0 - 6,5)) . Αν και η χρόνια υπέρταση (όταν ορίζεται ως αρτηριακή πίεση $\geq 140 / 90$ mm Hg) αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας κατά πέντε φορές σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αυτόν τον παράγοντα κινδύνου, η χρόνια υπέρταση είναι ασυνήθιστη σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και επομένως αποτελεί μόνο το 5% - 10% των περιπτώσεων προεκλαμψίας [15] .

Ορισμένες αυτοάνοσες διαταραχές , όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) (RR 1,8 με 95% CI (1,5 - 2,1)) και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (RR 2,8 με 95% CI (1,8 - 4,3)) , αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας . Οι λόγοι για αυτή τη συσχέτιση δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, αλλά φαίνεται να περιλαμβάνουν πολλαπλούς μηχανισμούς , στους οποίους ανήκουν η φλεγμονώδης αντίδραση , η μικροαγγειοπάθεια , η αυξημένη κατανάλωση αιμοπεταλίων , καθώς και η δυσλειτουργία των νεφρών [10] .

Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI > 25 kg / m²) ή παχυσαρκία (BMI > 30 kg / m²) προ της επίτευξης κύησης , με σχετικό κίνδυνο (RR 2,1 με 95% CI (2,0 - 2,2)) και (RR 2,8 με 95% CI(2,6 - 3,1)) αντίστοιχα. Ο κίνδυνος προεκλαμψίας φαίνεται να διπλασιάζεται με κάθε αύξηση κατά 5 έως 7 kg/m² του δείκτη μάζας σώματος πριν από την εγκυμοσύνη . Αυτή η σχέση παρέμεινε σε μελέτες που απέκλεισαν ασθενείς με ιστορικό χρόνιας υπέρτασης , σακχαρώδη διαβήτη , με πολύδυμη κύηση , καθώς και μετά από προσαρμογή για άλλους συγχυτικούς παράγοντες. Αν και το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο για προεκλαμψία μόνο 2 έως 3 φορές, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία είναι ιδιαίτερα

διαδεδομένα παγκοσμίως και επομένως αθροιστικά αποτελούν πάνω από το 40% των περιπτώσεων προεκλαμψίας [16] .

Χρόνια νεφρική νόσος (RR 1,8 με 95% CI (1,5 - 2,1)) . Ο κίνδυνος ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης , καθώς και την παρουσία ή όχι αρτηριακής υπέρτασης. Σε ορισμένες μελέτες, έως και 40% - 60% των ασθενών με προχωρημένα χρόνια νεφρική νόσο (νεφρική νόσο σταδίων 3 , 4 και 5), διαγνώστηκαν με προεκλαμψία κατά το δεύτερο μισό της κύησης [17] .

Πολύδυμη κύηση (RR 2,9 με 95% CI (2,6 - 3,1)) . Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη [18] , η προεκλαμψία εμφανίστηκε στο 5% των μονήρων κυήσεων , στο 8% - 13% των δίδυμων , και στο 11% των τρίδυμων κυήσεων, αν και συχνά αναφέρονται ποσοστά άνω του 20% για τις πολύδυμες κυήσεις από μικρότερες μελέτες [19] .

Ατοκία (RR 2,1 με 95% CI (1,9 - 2,4)) . Δεν είναι σαφές γιατί η ατοκία βρίσκεται σταθερά ως ο πιο διαδεδομένος προδιαθεσικός παράγοντας για ανάπτυξη προεκλαμψίας . Μια θεωρία είναι ότι το ανοσοποιητικό σύστημα των ατόκων γυναικών είχε περιορισμένη έκθεση σε πατρικά αντιγόνα και αυτή η έλλειψη απευαισθητοποίησης φαίνεται ότι διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Διάφορα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία: Η προστασία από την προεκλαμψία σε επόμενες κυήσεις μειώνεται είτε ακόμα και εξαλείφεται σε περίπτωση επίτευξης επόμενης κύησης διαφορετικής πατρότητας , οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους φραγμού διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου και ο κίνδυνος προεκλαμψίας μειώνεται όσο αυξάνεται το διάστημα σεξουαλικών επαφών πριν από την επίτευξη κύησης [20] . Ωστόσο, η αντίληψη ότι ο κίνδυνος προεκλαμψίας είναι αυξημένος σε μια επόμενη κύηση με νέο σύντροφο αμφισβητείται από δεδομένα , τα οποία υποδηλώνουν ότι ο λόγος για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου με νέο σύντροφο , μπορεί να είναι το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ των κυήσεων [21] .

Το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας σε συγγενή πρώτου βαθμού αυξάνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία (RR 2,90 με 95% CI (1,70 - 4,93)) , υποδηλώνοντας την ύπαρξη κληρονομικού μηχανισμού σε ορισμένες περιπτώσεις . Η ανάπτυξη και η βαρύτητα της νόσου φαίνεται να επηρεάζονται κυρίως από μητρικούς παράγοντες , ωστόσο η πατρική συμβολή στα εμβρυϊκά γονίδια μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθολογική πλακουντοποίηση και την επακόλουθη εμφάνιση προεκλαμψίας [22] .

Γυναίκες οι οποίες γεννήθηκαν πρόωρα , με χαμηλό βάρος γέννησης ή με μικρό βάρος για την ηλικία κύησης (SGA) , φαίνεται επίσης να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αναπύξης υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας. Η προεκλαμψία , ο πρόωρος τοκετός , το χαμηλό βάρος γέννησης και το μικρό βάρος για την ηλικία κύησης , μπορεί να είναι διαφορετικές εκδηλώσεις μιας κληρονομικής τάσης για ανώμαλο σχηματισμό του πλακούντα [23] .

Ιστορικό επιπλοκών σε προηγούμενη κύηση , οι οποίες σχετίζονται με πλακουντιακή ανεπάρκεια . Ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης (FGR) (RR 1,4 με 95% CI (0,6-3,0)) , η αποκόλληση του πλακούντα (RR 2,0 με 95% CI (1,4-2,7)) , και το θνησιγενές έμβρυο (RR 2,4 με 95% CI (1,7-3)) , μπορεί να αποτελούν διαφορετικές εκδηλώσεις πλακουντιακής ανεπάρκειας. Ανήκουν στους παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία , αλλά και αντίστροφα η προεκλαμψία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αυτών των διαταραχών [10] .

Προχωρημένη ηλικία της μητέρας . Ηλικία μητέρας μεταξύ 35 – 40 ετών : (RR 1,2 με 95% CI (1,1-1,3)) και ηλικία μητέρας άνω των 40 ετών : (RR 1,5 με 95% CI (1,2-2,0)) . Οι ηλικιωμένοι τείνουν να έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία , ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια υπέρταση , που τους προδιαθέτουν να αναπτύξουν προεκλαμψία .

Το ενδεχόμενο οι έφηβες γυναίκες να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας είναι αμφιλεγόμενο. Μια συστηματική ανασκόπηση [24] , υπολόγισε ότι ο επιπολασμός της προεκλαμψίας σε κυήσεις κατά την εφηβεία ήταν 6,7 % , ενώ σε άλλες δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ της εφηβείας και του κινδύνου για προεκλαμψία . Ωστόσο τα συμπεράσματα δεν είναι οριστικά δεδομένης της ετερογένειας των μελετών που περιλαμβάνονται .

Η χρήση τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου από μεγάλες μελέτες κοόρτης (RR 1,8 με 95% CI (1,6-2,1)) , αν και πολυπαραγοντικές αναλύσεις τείνουν να εξασθενήσουν αυτή τη συσχέτιση [25] . Επιπλέον , σε μια νέα μελέτη [26] , δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ υπερτασικών διαταραχών της κύησης και εμβρυομεταφοράς με χρήση φρέσκου ωαρίου.

ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

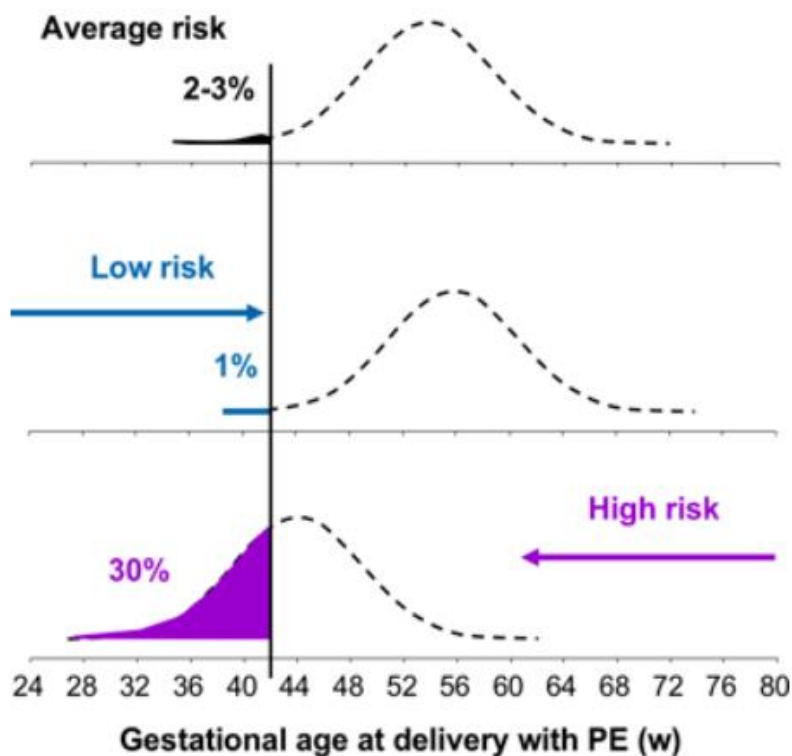
Όσον αφορά την πρόβλεψη της προεκλαμψίας , διάφοροι οργανισμοί προσπάθησαν να αξιοποιήσουν τους παράγοντες κινδύνου, για να ξεχωρίσουν την πληθυσμιακή ομάδα η οποία έχει σημαντική πιθανότητα να αναπτύξει τη νόσο.

Το National Institute for Health and Care Excellence (NICE) διακρίνει τους παράγοντες σε μετρίου και υψηλού κινδύνου. Στους πρώτους ανήκουν η πρωτοτόκος κύηση, η ηλικία τουλάχιστον 40 ετών, το χρονικό διάστημα τουλάχιστον 10 ετών από την προηγούμενη κύηση, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) τουλάχιστον 35 kg / m² κατά την πρώτη επίσκεψη καθώς και η πολύδυμη κύηση και το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας. Στους παράγοντες υψηλού κινδύνου συγκαταλέγονται η υπερτασική διαταραχή σε προηγούμενη κύηση, η χρόνια νεφρική νόσος και το ιστορικό αυτοάνοσης διαταραχής όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) και το αντιφωσφωλιπιδικό σύνδρομο. Επίσης στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 ή τυπου 2 καθώς και το ιστορικό χρόνιας υπέρτασης [27] .

Γυναίκες με τουλάχιστον έναν παράγοντα υψηλού ή τουλάχιστον δύο παράγοντες μετρίου κινδύνου θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας [28] .

Η παραπάνω διαλογή μπορεί να εντοπίσει το 39% και το 34% της πρώιμης και όψιμης προεκλαμψίας αντίστοιχα με ψευδώς θετικά αποτελέσματα 10.3% .

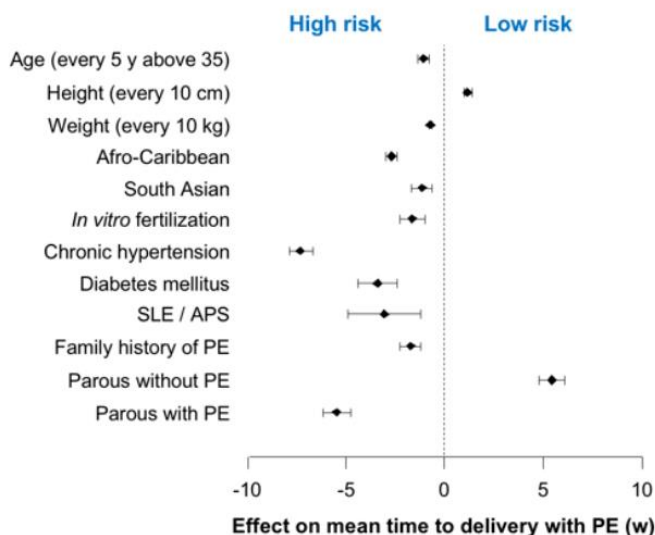
Η προσέγγιση του FMF (Fetal Medicine Foundation) στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας στηρίζεται στο θεώρημα Μπευζ , για να συνδυάσει τον προυπάρχοντα κίνδυνο από το ιστορικό και τα χαρακτηριστικά της μητέρας με βιοχημικές και βιοφυσικές μετρήσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Με βάση αυτή την προσέγγιση , όλες οι γυναίκες θα εμφάνιζαν προεκλαμψία κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης , εάν θεωρητικά η κύηση διαρκούσε επ' άπειρον. Η χρονική στιγμή εμφάνισης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της μητέρας , σε συνδυασμό με βιοχημικές και βιοφυσικές μετρήσεις. Έτσι , στις κυήσεις χαμηλού κινδύνου , η καμπύλη κατανομής της προεκλαμψίας μετατοπίζεται προς τα δεξιά , που σημαίνει ότι στη μεγάλη πλειοψηφία τους θα συμβεί τοκετός πριν προλάβει να εγκατασταθεί η νόσος . Αντίθετα , στις υψηλού κινδύνου κυήσεις , η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα αριστερά με σημαντική πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας πριν συμβεί τοκετός [29] .



Στις κυήσεις χαμηλού κινδύνου , η καμπύλη κατανομής της προεκλαμψίας μετατοπίζεται προς τα δεξιά . Αντίθετα , στις υψηλού κινδύνου κυήσεις , η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα αριστερά , (Image source : The Fetal Medicine Foundation)

Τα χαρακτηριστικά της μητέρας και το ιατρικό και μαιευτικό ιστορικό που αυξάνουν τον κίνδυνο για προεκλαμψία, και επομένως μετατοπίζουν την καμπύλη κατανομής της προς τα αριστερά, περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία της μητέρας, με αύξηση του κινδύνου κατά 1.5 με 2 φορές για κάθε 5έτη πέραν του 35έτους, και το αυξημένο βάρος της μητέρας με αύξηση του κινδύνου κατά περίπου 1.5 φορές για κάθε 10 kg αύξησης του σωματικού βάρους. Επιπλέον η φυλετική καταγωγή από την Αφρο - Καραϊβική και τη Νότια Ασία εντείνει τον κίνδυνο καθώς επίσης η σύλληψη δια της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, την εμφάνιση προεκλαμψίας επίσης ενισχύει το ατομικό ιστορικό ΣΕΛ και αντιφωσφωλιπιδικού συνδρόμου, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και κυρίως η χρόνια υπέρταση, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο κατά περισσότερο από 5 φορές. Ο κίνδυνος προεκλαμψίας σε πρωτοτόκο κύηση είναι 3 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με γυναίκες με προηγούμενες κυήσεις οι οποίες δεν επιπλέχθησαν από τη νόσο. Τέλος, το οικογενειακό και κυρίως το ατομικό ιστορικό προεκλαμψίας είναι σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας, αφού γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία στην πρώτη τους κύηση έχουν οχταπλάσια πιθανότητα επανεμφάνισης στην επόμενη. Συνεπώς μετατοπίζουν την καμπύλη κατανομής της νόσου προς τα αριστερά.

Αντίθετα υπάρχουν και προστατευτικοί παράγοντες έναντι της προεκλαμψίας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται το ύψος της μητέρας και η μη εμφάνιση της νόσου στις προηγούμενες κυήσεις μιας πολυτόκου μητέρας. Ωστόσο η προστασία από την μη εμφάνιση της νόσου, μειώνεται όσο αυξάνεται το μεσοδιάστημα των κυήσεων, ώστε τελικά μετά από διάστημα 15 ετών η πιθανότητα να εξισώνεται με της πρωτοτόκου [30] .



Παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί παράγοντες έναντι της προεκλαμψίας (Image source : The Fetal Medicine Foundation)

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) θα πρέπει να λαμβάνεται από εγκεκριμένες ηλεκτρονικές συσκευές , η ομαλή λειτουργία των οποίων θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά. Τα κλασικά χειροκίνητα σφυγμομανόμετρα συνιστάται να αποφεύγονται λόγω της πιθανότητας λανθασμένης μέτρησης. Οι μετρήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό.

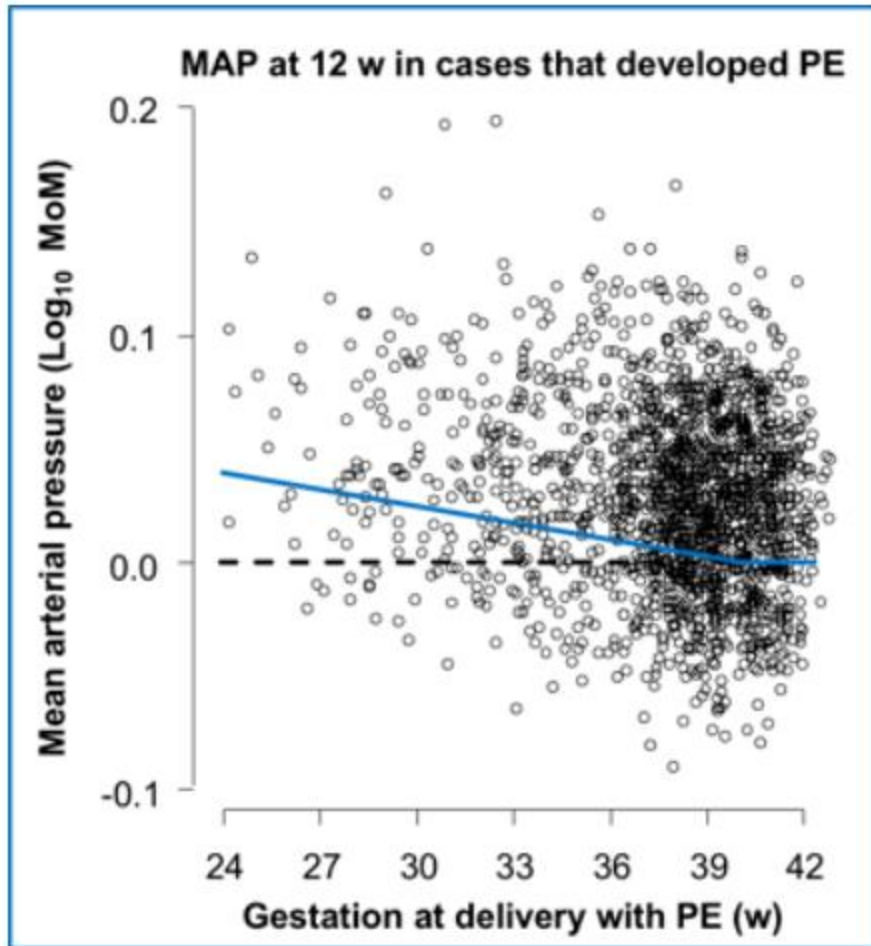
Η γυναίκα θα πρέπει να βρίσκεται σε καθιστή θέση χωρίς να χιάζει τα κάτω άκρα , γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη τιμή της αρτηριακής πίεσης. Ιδιαίτερη σημασία έχει το ύψος του βραχίονα η σωστή θέση του οποίου είναι στο ύψος της καρδιάς. Σε περίπτωση που υπερβαίνει το ύψος του δεξιού κόλπου, η αρτηριακή πίεση υποεκτιμάται ενώ όταν βρίσκεται πιο χαμηλά , η ΑΠ υπερεκτιμάται. Επιπλέον το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας (μικρό κάτω από 22cm , μεσαίο 22 – 32 cm ή μεγάλο 33 – 42 cm , ανάλογα με την περίμετρο του βραχίονα) είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς μεγαλύτερο μέγεθος οδηγεί σε υποεκτίμηση της Αρτηριακής πίεσης , ενώ μικρότερο σε υπερεκτίμησή της. Για σωστή λήψη απαιτείται ανάπαυση για πέντε λεπτά προ της μέτρησης και λαμβάνονται δύο μετρήσεις από κάθε βραχίονα από τις οποίες στο τέλος λαμβάνεται ο μέσος όρος [31] .

Για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας η τιμή της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (ΜΑΠ) είναι περισσότερο χρήσιμη απ ότι είναι οι τιμές της συστολικής και διαστολικής πίεσης. Ως Μέση Αρτηριακή Πίεση ορίζεται η μέση τιμή της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου και υπολογίζεται από τον τύπο :

$$ΜΑΠ = 1 / 3 \text{ συστολικής ΑΠ} + 2 / 3 \text{ διαστολικής ΑΠ}$$

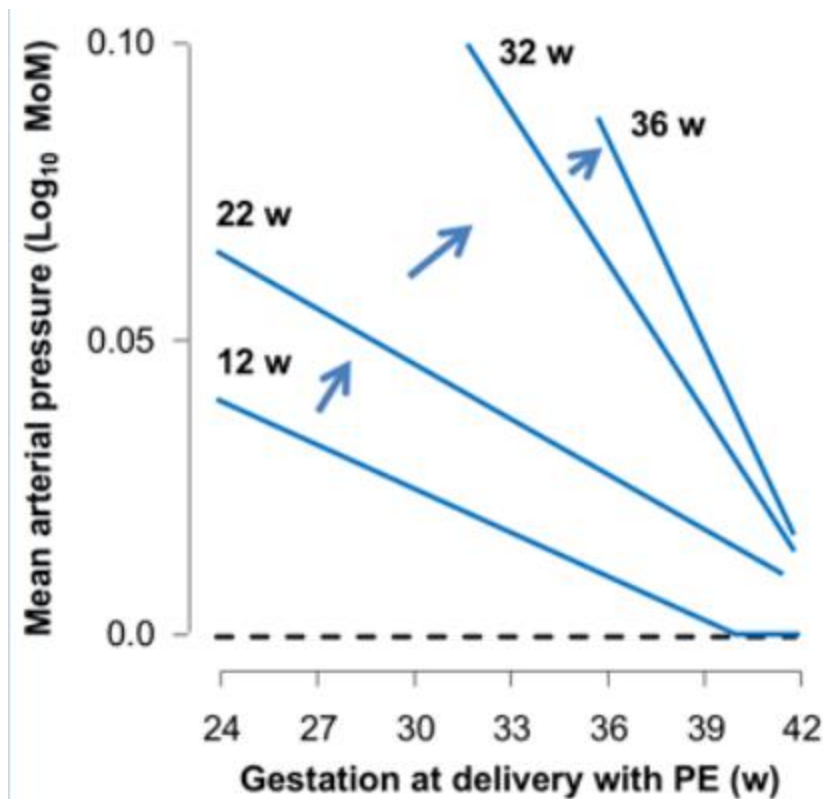
Η ΜΑΠ στις φυσιολογικές κυήσεις εξαρτάται από διάφορους μητρικούς παράγοντες οι σημαντικότεροι από τους οποίους είναι η χρόνια υπέρταση και το βάρος σώματος της μητέρας. Ως εκ τούτου για να είναι αποτελεσματική η χρησιμοποίηση της ΜΑΠ για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας θα πρέπει οι ανωτέρω παράγοντες να ληφθούν υπ όψιν, μετατρέποντας τις τιμές της ΜΑΠ σε τιμές MoM (multiple of the normal median) .

Σε κυήσεις που αναπτύσσουν προεκλαμψία η ΜΑΠ είναι αυξημένη και οι τιμές της σε μονάδες MoM εκτρέπονται περισσότερο (από το φυσιολογικό) όσο νωρίτερα η κύηση οδηγήθηκε σε τοκετό λόγω της προεκλαμψίας. Συνεπώς η χρησιμοποίηση της ΜΑΠ είναι πιο αποτελεσματική στην πρόβλεψη της πρώιμης παρά της όψιμης προεκλαμψίας [32] .



Σε κύσεις που αναπτύσσουν προεκλαμψία η ΜΑΠ είναι αυξημένη και οι τιμές της εκτρέπονται περισσότερο (από το φυσιολογικό) όσο νωρίτερα η κύηση οδηγήθηκε σε τοκετό (Image Source : The Fetal Medicine Foundation)

Επίσης η κλίση στο διάγραμμα της ΜΑΠ (σε MoM) σε σχέση με την ηλικία κύησης που επήλθε τοκετός λόγω προεκλαμψίας αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης στην οποία γίνεται μέτρηση της ΜΑΠ. Αυτό αποδεικνύει ότι η χρήση της ΜΑΠ για πρόβλεψη της προεκλαμψίας είναι πιο αποτελεσματική όσο προχωράει η ηλικία της κύησης [33] .



Η κλίση στο διάγραμμα της ΜΑΠ σε σχέση με την ηλικία κύησης που επήλθε τοκετός λόγω προεκλαμψίας αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης στην οποία γίνεται μέτρηση της ΜΑΠ (image Source : The Fetal Medicine Foundation)

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΑΛΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ (UTERINE ARTERY PULSATILITY INDEX- UTPI)

Η μέτρηση του UTPI μπορεί να γίνει τόσο με διακοιλιακή όσο και με διακολπική υπερηχογραφία. Για τη διακοιλιακή μέτρηση λαμβάνεται οβελιαία διατομή του κατώτερου τμήματος της μήτρας στην οποία θα πρέπει να αναγνωριστούν το τραχηλικό κανάλι και το έσω τραχηλικό στόμιο. Έπειτα μετακινώντας τον ηχοβολέα πλαγίως αναγνωρίζεται η εκάστοτε μητρίαία αρτηρία με τη χρήση έγχρωμων Doppler. Στο πρώτο τρίμηνο το αγγείο έχει ανοδική πορεία προς το σώμα της μήτρας ενώ από το δεύτερο τρίμηνο αναγνωρίζεται καθώς διασταυρώνεται με την έξω λαγόνια αρτηρία. Για τη διακολπική μέτρηση θα πρέπει η γυναίκα να τοποθετηθεί σε θέση λιθοτομής αφού αδειάσει πρώτα την ουροδόχο κύστη. Αρχικά εισέρχεται ο ηχοβολέας στον κόλπο και στη συνέχεια στρέφεται στους πλευρικούς θόλους, όπου οι μητρίαίες αρτηρίες αναγνωρίζονται αντίστοιχα δεξιά και αριστερά στο ύψος του έσω τραχηλικού στομίου με τη χρήση εγχρωμών Doppler .

Αφού αναγνωριστεί η κάθε μητρίαία αρτηρία χρησιμοποιείται παλμικό Doppler με την πύλη του ηχοβολέα ρυθμισμένη στα 2mm ώστε να καλυφθεί ολόκληρο το αγγείο. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε η εξέταση των αγγείων να πραγματοποιείται με γωνία κάτω των

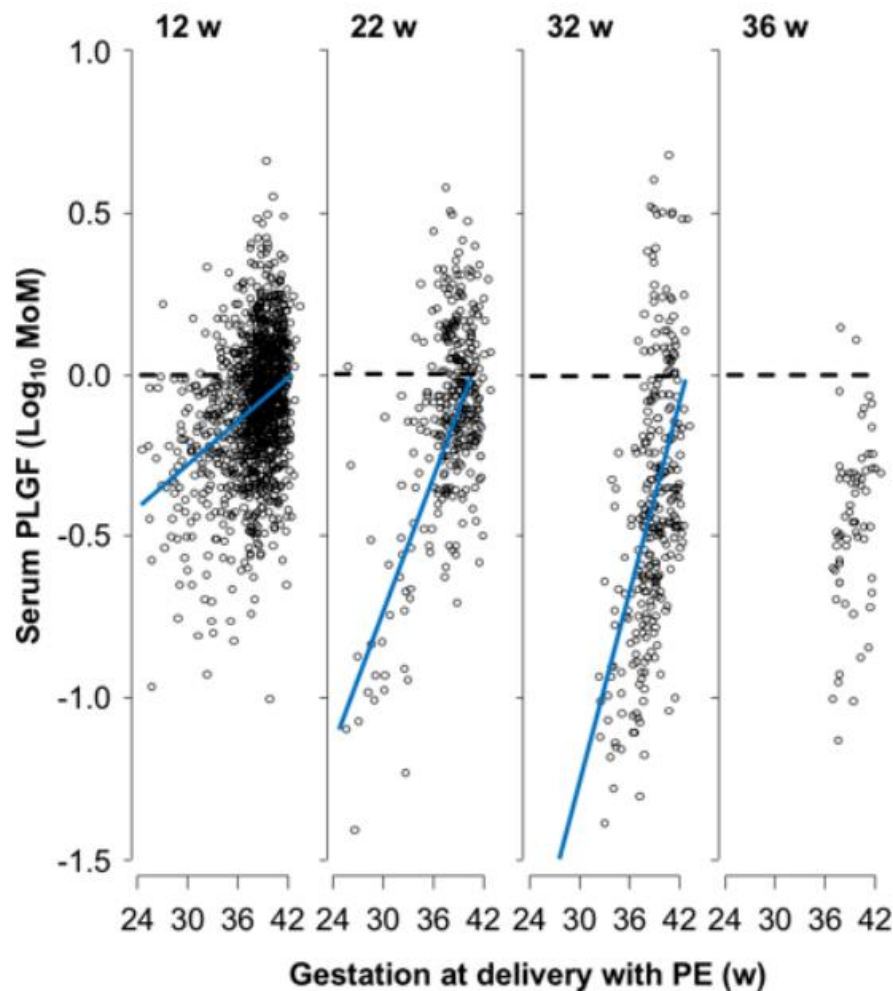
30°. Τέλος θα πρέπει η μέγιστη συστολική ταχύτητα του αγγείου να υπερβαίνει τα 60 cm/s για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ μητριάας και τοξοειδούς αρτηρίας. Μετά την λήψη τριων παρόμοιων και διαδοχικών κυματομορφών μετράται ο δείκτης παλμικότητας (PI) αμφότερων των μητριάων ως εξής :

$$\text{Pulsatility index} = (\text{Peak systolic velocity} - \text{minimum diastolic velocity}) / \text{Mean velocity}$$

από όπου τελικά υπολογίζεται ο μέσος PI των δύο αρτηριών [34] .

ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (PLACENTAL GROWTH FACTOR – PLGF)

Ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας συντίθεται από τον πλακούντα και έχει ισχυρή αγγειογενετική δράση. Στις κήσεις που αναπτύσσουν προεκλαμψία τα επίπεδα PLGF του πλάσματος είναι μειωμένα σε σχέση με των φυσιολογικών κήσεων και αυτή η μείωση φαίνεται να είναι συνέπεια της πλακουντιακής υποξίας. Στις φυσιολογικές κήσεις τα επίπεδα του PLGF στο πλάσμα εξαρτώνται από μητρικούς παράγοντες καθώς επίσης και από την συσκευή μέτρησής τους. Έτσι για την αποτελεσματική χρήση του στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας θα πρέπει αυτές οι συμμεταβλητές να ληφθούν υπόψιν μετατρέποντας τις τιμές του PLGF σε μονάδες MoM. Η απόκλιση του PLGF (σε μονάδες MoM) από το φυσιολογικό είναι μεγαλύτερη όσο νωρίτερα οδηγηθεί η κήση που επιπλέκεται με προεκλαμψία σε τοκετό. Ως εκ τούτου η χρησιμοποίηση του PLGF ως εργαλείο πρόβλεψης της προεκλαμψίας έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην πρώιμη παρά στην όψιμη μορφή της νόσου. Επιπλέον η κλίση στο διάγραμμα του PLGF (σε μονάδες MoM) σε σχέση με την ηλικία κήσης κατά τον τοκετό στις περιπτώσεις όπου εμφανίζεται προεκλαμψία αυξάνεται όσο πιο προχωρημένη είναι η εβδομάδα στην οποία γίνεται ο έλεγχος. Συνεπώς η αποτελεσματικότητα του ελέγχου βελτιώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κήσης στην οποία πραγματοποιείται [35 , 36 , 37] .



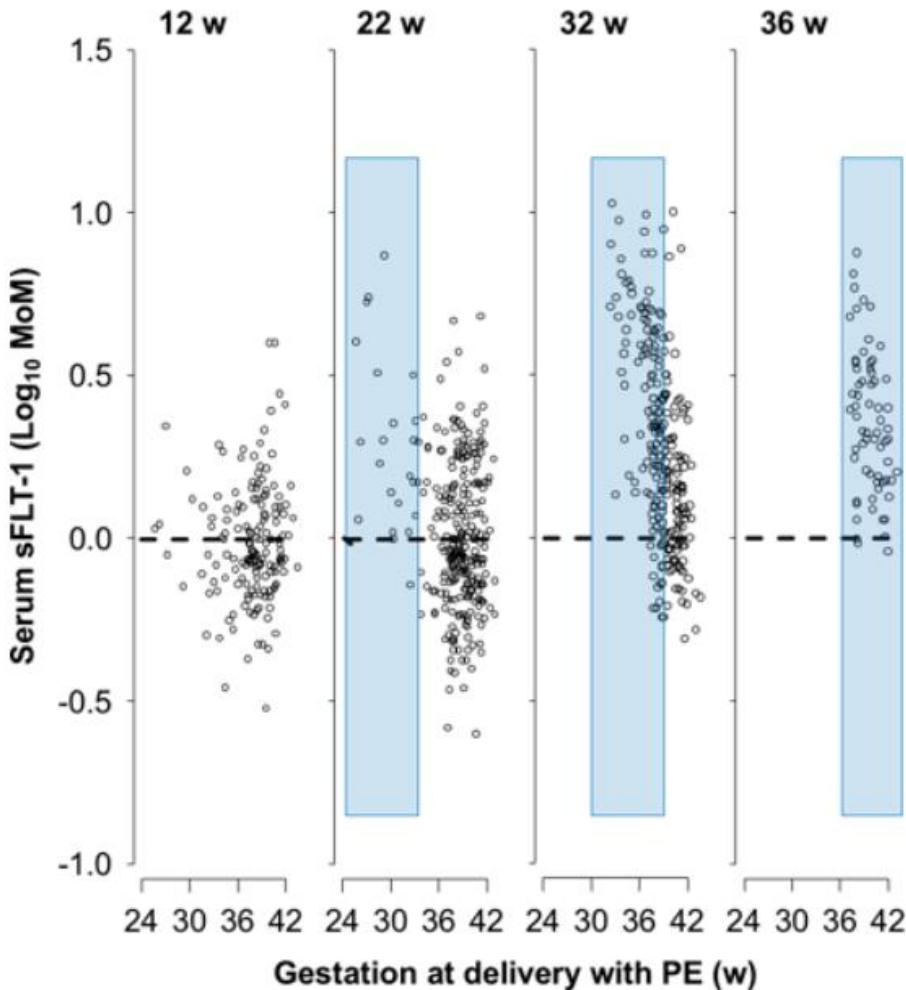
Η κλίση στο διάγραμμα του PLGF σε σχέση με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό στις περιπτώσεις όπου εμφανίζεται προεκλαμψία αυξάνεται όσο πιο προχωρημένη είναι η εβδομάδα στην οποία γίνεται ο έλεγχος (image source : The Fetal Medicine Foundation)

ΔΙΑΛΥΤΗ ΤΥΡΟΣΙΝΟΚΙΝΑΣΗ 1 ΤΥΠΟΥ FMS (SERUM SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 – sFLT-1)

Η sFLT-1 είναι ένας αντι-αγγειογενετικός παράγοντας ο οποίος φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Εξωγενής χορήγηση sFLT-1 σε κυοφορούντες αρουραίους οδήγησε σε υπέρταση και πρωτεϊνουρία.

Σε φυσιολογικές κυήσεις τα επίπεδα του sFLT-1 στο πλάσμα εξαρτώνται από μητρικούς παράγοντες καθώς επίσης και από τη συσκευή μέτρησής τους. Συνεπώς για την αποτελεσματική της χρήση ως εργαλείο προβλεψης της προεκλαμψίας θα πρέπει να ληφθούν αυτοί οι παράγοντες υπόψιν δηλαδή να μετατραπούν οι τιμές της SFLT-1 σε μονάδες MoM.

Στις κύσεις με εγκατεστημένη προεκλαμψία τα επίπεδα στο πλάσμα της sFLT-1 είναι αυξημένα και η αύξηση αυτή προηγείται της ανάπτυξης της νόσου κατά περίπου 5 εβδομάδες. Η μέτρηση της sFLT-1 στις 11-13 εβδομάδες κύησης δεν βελτιώνει την πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Αντίθετα, η μέτρηση στις 22 εβδομάδες συνεισφέρει στην πρόβλεψη για εμφάνιση της νόσου πριν τις 32 εβδομάδες, ενώ η μέτρηση στις 32 εβδομάδες αποτελεί χρήσιμο δείκτη για εκτίμηση εμφάνισης ΠΕ πριν τις 37 εβδομάδες. Τέλος τα επίπεδα της sFLT-1 στις 36 εβδομάδες βοηθούν στην πρόβλεψη ΠΕ μετά τις 37 εβδομάδες [38 , 39 ,40] .

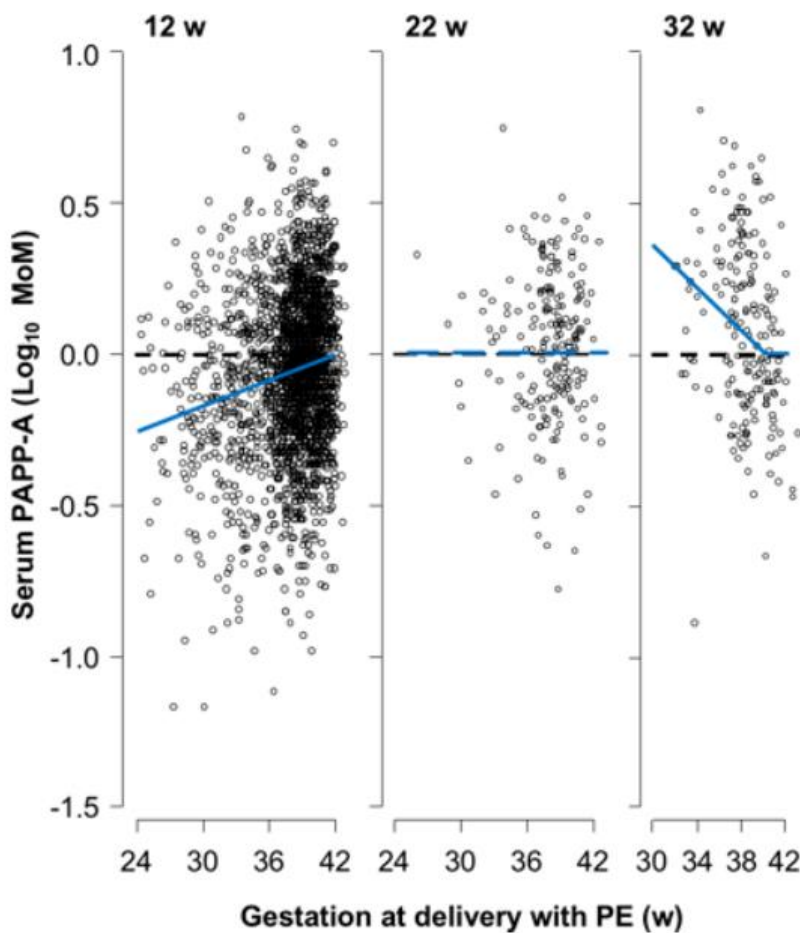


Στις κύσεις με εγκατεστημένη προεκλαμψία τα επίπεδα στο πλάσμα της sFLT-1 είναι αυξημένα και η αύξηση αυτή προηγείται της ανάπτυξης της νόσου κατά περίπου 5 εβδομάδες (Image Source : The Fetal Medicine Foundation)

Η ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ Α (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A – PAPP A)

Η PAPP-A παράγεται από τον πλακούντα και πιστεύεται ότι διαδραματίζει ένα σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του πλακούντα. Τα επίπεδα της PAPP-A στο πλάσμα της μητέρας

είναι μειωμένα σε κύσεις με εβρική τρισωμία 21,18 και 13 κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι κύσεις που αναπτύσσουν προεκλαμψία εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα PAPP-A στο μητρικό πλάσμα κατά το πρώτο τρίμηνο, επίπεδα χωρίς σημαντική διαφοροποίηση στο δεύτερο και αυξημένα επίπεδα στις αρχές του τρίτου τριμήνου σε σύγκριση με μία ανεπίπλεκτη κύηση. Η απόκλιση της τιμής της PAPP - A (σε MoM) από το φυσιολογικό είναι τόσο μεγαλύτερη όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης στην οποία επήλθε ο τοκετός λόγω ΠΕ. Επομένως η αξία της PAPP-A ως εργαλείο για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας είναι μεγαλύτερη για την πρώιμη παρά την όψιμη μορφή της νόσου. Ωστόσο η προσθήκη της τιμής της PAPP-A ορού δεν βελτιώνει τα ποσοστά πρόβλεψης της ΠΕ όπως αυτά προκύπτουν από τον συνδυασμό των χαρακτηριστικών της μητέρας, της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης, του Δείκτη Παλμικότητας των Μητριάων αρτηριών και του PLGF του πλάσματος κατά την 11^η-13^η εβδομάδα κύησης. Ομοίως η PAPP-A ορού δε βελτιώνει τα ποσοστά πρόβλεψης κατά τις 30-34 εβδομάδες κύησης , συγκρινόμενη με το συνδυασμό των μητρικών χαρακτηριστικών, της ΜΑΠ, του δείκτη παλμικότητας, του PLGF και της sFLT-1 του πλάσματος [41] .



Η απόκλιση της τιμής της PAPP-A από το φυσιολογικό είναι τόσο μεγαλύτερη όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης στην οποία επήλθε ο τοκετός λόγω ΠΕ (Image Source : The Fetal Medicine Foundation)

ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Τόσο η καταγραφή του ιστορικού της μητέρας όσο και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης χρησιμοποιούνται ευρέως παγκοσμίως ως ρουτίνα κατά την παρακολούθηση μιας κύησης. Η μέτρηση της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης προϋποθέτει τη χρησιμοποίηση κατάλληλου πρωτοκόλλου, αλλά μπορεί να ληφθεί από επισκέπτες υγείας κατόπιν συγκεκριμένης σύντομης εκπαίδευσης, με τη χρήση εξοπλισμού μικρού κόστους και σε σύντομο χρονικό διάστημα. Για τη μέτρηση του δείκτη παλμικότητας των μητριαίων αρτηριών χρειάζεται υπερηχογραφιστής με κατάλληλη εξειδίκευση για τη διασφάλιση της ποιότητας των αποτελεσμάτων. Ωστόσο αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί από τον υπερηχογραφιστή που έχει αναλάβει την παρακολούθηση της κύησης, χωρίς να χρειάζεται διαφορετική συσκευή υπερήχων και μάλιστα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ο υπολογισμός των επιπέδων του PLGF και της sFLT-1 του πλάσματος μπορεί να γίνει από την ίδια συσκευή η οποία υπολογίζει τις τιμές της ελεύθερης β-χοριακής και της PAPP-A του ορού, ιδιαίτερα διαδεδομένη λόγω του ελέγχου για το σύνδρομο Down, αν και χρειάζεται αναπόφευκτα κάποιο επιπλέον κόστος. Συνεπώς, η επιλογή του συνδυασμένου ελέγχου για την προεκλαμψία δεν εξαρτάται μόνο από την αποτελεσματικότητά του, όσο και από την δυνατότητα για την οικονομική κάλυψή του από τα διάφορα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο .

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 11-13 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Σκοπός του πληθυσμιακού ελέγχου στις 11-13 εβδομάδες κύησης είναι να εντοπιστούν εκείνες οι περιπτώσεις οι οποίες θα επωφεληθούν από την προφυλακτική δόση ασπιρίνης η οποία όπως έχει αποδειχθεί μειώνει τον κίνδυνο της πρώιμης προεκλαμψίας κατά περισσότερο από 60% .

Η κλασική προσέγγιση στην ταυτοποίηση των κυήσεων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας οι οποίες θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τη χρήση ασπιρίνης βασίζεται στα χαρακτηριστικά της μητέρας. Σύμφωνα με το National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) στο Ηνωμένο Βασίλειο, η ταυτοποίηση των περιπτώσεων υψηλού κινδύνου γίνεται με τη χρήση παραγόντων από τα χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό της μητέρας. Αυτή η μεθοδος αναγνωρίζει περίπου το 40% των περιπτώσεων πρώιμης και το 35 % των περιπτώσεων όψιμης προεκλαμψίας. Το Αμερικανικό κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) προτείνει τη χορήγηση ασπιρίνης σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε τουλάχιστον δύο κυήσεις ή με ιστορικό προεκλαμψίας και τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες. Η μέθοδος αυτή αναγνωρίζει το 5% των περιπτώσεων πρώιμης και το 2% όψιμης μορφής της νόσου .

Ο συνδυασμένος έλεγχος χρησιμοποιώντας τα χαρακτηριστικά της μητέρας, τη Μέση Αρτηριακή Πίεση (ΜΑΠ) , το Δείκτη παλμικότητας των μητριαίων αρτηριών (UTPI) καθώς και

τον Πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (PLGF) προβλέπει περί το 90% της προεκλαμψίας πριν τις 34 εβδομάδες, το 75% της πρώιμης(πριν τις 37 εβδομάδες) και το 45% της όψιμης μορφής της νόσου (από τις 37 εβδομάδες κι έπειτα) .

Η συμπερίληψη των PAPP A και sFLT - 1 δε βελτιώνει την αποτελεσματικότητα του ελέγχου .

Πιο αναλυτικά , όσον αφορά την προεκλαμψία πριν τις 34 εβδομάδες, ο πληθυσμιακός έλεγχος χρησιμοποιώντας μόνο τα χαρακτηριστικά της μητέρας ανιχνεύει το 58 % των περιπτώσεων στις 11 - 13 εβδομάδες. Αν προστεθεί και η ΜΑΠ το ποσοστό ανίχνευσης φτάνει το 65%, ενώ εάν χρησιμοποιηθεί και ο UTP1 ανιχνεύεται το 80% των περιπτώσεων. Η χρήση των μητρικών χαρακτηριστικών, μαζί με τη ΜΑΠ και τον PLGF οδηγεί στην αναγνώριση του 85% των περιπτώσεων, ενώ ο συνδυασμός χαρακτηριστικών της μητέρας, ΜΑΠ, UTP1 και PLGF ανιχνεύει το 90% των κυήσεων με προεκλαμψία πριν τις 34 εβδομάδες .

Για την προεκλαμψία πριν τις 37 εβδομάδες, ο πληθυσμιακός έλεγχος με βάση τα χαρακτηριστικά της μητέρας ανιχνεύει το 50% των περιπτώσεων στις 11 - 13 εβδομάδες. Εάν στα μητρικά χαρακτηριστικά προστεθεί η ΜΑΠ, το ποσοστό ανίχνευσης φτάνει το 60%, ενώ όταν προστεθεί και ο UTP1 τότε ανιχνεύεται το 70% των περιστατικών. Ο έλεγχος με βάση τα μητρικά χαρακτηριστικά, τη ΜΑΠ και τον PLGF εντοπίζει το 73% των κυήσεων με τη νόσο και τέλος ο συνδυασμός των χαρακτηριστικών της μητέρας, της ΜΑΠ, του UTP1 και του PLGF μπορεί να ανιχνεύσει το 75% των κυήσεων με πρώιμη προεκλαμψία .

Όσον αφορά την όψιμη προεκλαμψία, ο πληθυσμιακός έλεγχος με βάση τα μητρικά χαρακτηριστικά ανιχνεύει το 38% των περιπτώσεων, ενώ η προσθήκη της ΜΑΠ αυξάνει το ποσοστό στο 43%. Η επιπλέον προσθήκη του UTP1 ανιχνεύει το 44%, ενώ η χρήση των χαρακτηριστικών της μητέρας, της ΜΑΠ και του PLGF έχει ποσοστό ανίχνευσης 47% . Ίδιο ποσοστό (47%) ανιχνεύει και ο έλεγχος που βασίζεται στον συνδυασμό όλων των παραπάνω (χαρακτηριστικά της μητέρας, ΜΑΠ, UTP1, PLGF) [42 , 43 , 44 , 45] .

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 20 - 24 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Σκοπός του πληθυσμιακού ελέγχου για προεκλαμψία στις 20-24 εβδομάδες κύησης είναι ο υπολογισμός του εξατομικευμένου κινδύνου ανάπτυξης της νόσου και βάσει αυτού θα καθοριστεί η μετέπειτα διαχείριση της κύησης, συμπεριλαμβανομένης της συχνότητας των επόμενων επισκέψεων. Με αυτόν τον τρόπο, θα ελαχιστοποιηθούν τα δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα όσων κυήσεων αναπτύξουν προεκλαμψία, με τον καθορισμό της κατάλληλης χρονικής στιγμής για την πραγματοποίηση του τοκετού .

Στις κυήσεις που θα αναπτύξουν προεκλαμψία, οι τιμές της ΜΑΠ, του UTP1 καθώς και του sFLT-1 είναι αυξημένες κατά το δεύτερο τρίμηνο, ενώ η τιμή του PLGF είναι μειωμένη. Για όλους τους ανωτέρω βιοδείκτες, η απόκλιση από τα φυσιολογικά όρια είναι αντιστρόφως

ανάλογη της ηλικίας κύησης στην οποία θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ο τοκετός για μητρικά ή και εμβρυικά αίτια. Συνεπώς, η αποτελεσματικότητα του ελέγχου είναι μεγαλύτερη για την πρόβλεψη της πρώιμης, παρά της όψιμης μορφής της νόσου .

Ο πληθυσμιακός έλεγχος ο οποίος βασίζεται στα χαρακτηριστικά της μητέρας, τη ΜΑΠ, τον UTPI, τον PLGF καθώς και τον sFLT-1 προβλέπει όλες τις περιπτώσεις ανάπτυξης προεκλαμψίας πριν τις 34 εβδομάδες. Η χρησιμοποίηση του sFLT-1 βελτιώνει την αποτελεσματικότητα του ελέγχου για ανίχνευση της νόσου πριν 34 εβδομάδες κύησης, χωρίς ωστόσο να προσφέρει στην ανίχνευση της νόσου μετά από αυτές. Το screening με βάση τα μητρικά χαρακτηριστικά, τη ΜΑΠ, τον UTPI και τον PLGF προβλέπει το 85% της πρώιμης και το 45% της όψιμης προεκλαμψίας .

Πιο αναλυτικά, για την προεκλαμψία πριν τις 34 εβδομάδες, ο πληθυσμιακός έλεγχος χρησιμοποιώντας μόνο τα χαρακτηριστικά της μητέρας ανιχνεύει το 52% των περιπτώσεων. Αν προστεθεί και η ΜΑΠ το ποσοστό ανίχνευσης φτάνει το 72%, ενώ εάν χρησιμοποιηθεί και ο UTPI ανιχνεύεται το 96% των περιπτώσεων. Η χρήση των μητρικών χαρακτηριστικών, μαζί με τη ΜΑΠ και τον PLGF οδηγεί στην αναγνώριση του 94% των περιπτώσεων, ενώ τέλος ο συνδυασμός των χαρακτηριστικών της μητέρας, της ΜΑΠ, του UTPI, του PLGF και της sFLT-1 ανιχνεύει το 100% των κυήσεων που θα αναπτύξουν προεκλαμψία πριν τις 34 εβδομάδες .

Για την προεκλαμψία πριν τις 37 εβδομάδες, ο πληθυσμιακός έλεγχος με βάση τα χαρακτηριστικά της μητέρας ανιχνεύει το 47% των περιπτώσεων στις 20 - 24 εβδομάδες. Εάν στα μητρικά χαρακτηριστικά προστεθεί η ΜΑΠ το ποσοστό ανίχνευσης φτάνει το 60%, ενώ εάν προστεθεί και ο UTPI τότε ανιχνεύεται το 80% των περιστατικών. Ο έλεγχος με βάση τα μητρικά χαρακτηριστικά, τη ΜΑΠ και τον PLGF εντοπίζει το 75% των κυήσεων με τη νόσο και τέλος ο συνδυασμός των χαρακτηριστικών της μητέρας, της ΜΑΠ, του UTPI και του PLGF μπορεί να ανιχνεύσει το 85% των κυήσεων με πρώιμη προεκλαμψία. Ίδιο ποσοστό (85%) ανιχνεύει και ο έλεγχος που βασίζεται στον συνδυασμό όλων των παραπάνω όταν προστεθεί η sFLT-1, αφού όπως έχει ήδη αναφερθεί δεν προσφέρει σημαντικά στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας μετά τις 34 εβδομάδες κύησης .

Όσον αφορά την όψιμη προεκλαμψία, ο πληθυσμιακός έλεγχος με βάση τα μητρικά χαρακτηριστικά ανιχνεύει το 36% των περιπτώσεων στις 20 - 24 εβδομάδες, ενώ η προσθήκη της ΜΑΠ αυξάνει το ποσοστό στο 44%. Η επιπλέον προσθήκη του UTPI ανιχνεύει και πάλι το 44%, ενώ η χρήση των χαρακτηριστικών της μητέρας, της ΜΑΠ, του UTPI καθώς και του PLGF έχει ποσοστό ανίχνευσης 45%. Επίσης ίδιο ποσοστό (45%) ανιχνεύει ο παραπάνω έλεγχος ακόμα και όταν προστεθεί η sFLT-1, καθώς δεν προσφέρει σημαντικά στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας μετά τις 34 εβδομάδες κύησης [46] .

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 30-34 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Σκοπός του πληθυσμιακού ελέγχου για προεκλαμψία στις 30-34 εβδομάδες κύησης είναι να υπολογιστεί ο εξατομικευμένος κίνδυνος ανάπτυξης προεκλαμψίας, και να γίνει κατάλληλη διαχείριση της εναπομείνουσας διάρκειας κύησης, συμπεριλαμβανομένης της συχνότητας των επόμενων επισκέψεων. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται το βέλτιστο περιγεννητικό αποτέλεσμα, αφού καθορίζεται η κατάλληλη χρονική στιγμή για την πραγματοποίηση του τοκετού στις κυήσεις οι οποίες επιπλέκονται με προεκλαμψία .

Όπως και στις 20 - 24 εβδομάδες, στις κυήσεις που θα αναπτύξουν προεκλαμψία, οι τιμές της ΜΑΠ, του ΥΤΡΙ καθώς και του sFLT-1 είναι αυξημένες, ενώ η τιμή του PLGF είναι μειωμένη, ενώ και εδώ η αποτελεσματικότητα του ελέγχου είναι μεγαλύτερη για την πρόβλεψη της πρώιμης, παρά της όψιμης μορφής της νόσου. Ο συνδυασμένος έλεγχος που βασίζεται στα χαρακτηριστικά της μητέρας, τη ΜΑΠ, τον ΥΤΡΙ, τον PLGF και την sFLT-1, προβλέπει σχεδόν όλες τις περιπτώσεις πρώιμης (πριν τις 37 εβδομάδες), αλλά μόνο το 55% της όψιμης προεκλαμψίας. Οι σημαντικοί βιοδείκτες αυτής της χρονικής περιόδου είναι η ΜΑΠ, ο PLGF, και η sFLT-1 με μικρό μόνο όφελος από τον δείκτη παλμικότητας (ΥΤΡΙ) .

Πιο αναλυτικά, όσον αφορά την πρώιμη προεκλαμψία, ο πληθυσμιακός έλεγχος στις 30 - 34 εβδομάδες μπορεί να προβλέψει το 34% περιστατικών βασιζόμενος στα χαρακτηριστικά της μητέρας. Εάν προστεθεί και η ΜΑΠ το ποσοστό ανέρχεται στο 79% (χωρίς να αυξάνεται με την προσθήκη του ΥΤΡΙ), ενώ ο συνδυασμός μητρικών χαρακτηριστικών, ΜΑΠ και PLGF ανιχνεύει το 93% της πρώιμης μορφής. Τέλος το screening με βάση τα χαρακτηριστικά της μητέρας ,τη ΜΑΠ, τον PLGF, και την sFLT-1, προβλέπει το 97% και η προσθήκη του ΥΤΡΙ ανεβάζει το ποσοστό στο 98% των περιστατικών πρώιμης προεκλαμψίας .

Για την όψιμη προεκλαμψία ο έλεγχος στις 30 - 34 εβδομάδες ανιχνεύει το 30% των περιπτώσεων όταν βασίζεται στα χαρακτηριστικά της μητέρας και το 39% όταν σε αυτά προστεθεί και η ΜΑΠ .Εάν συμπεριληφθεί ο PLGF, το ποσοστό ανίχνευσης ανεβαίνει στο 46%, ενώ ο συνδυασμός των μητρικών χαρακτηριστικών, της ΜΑΠ, του PLGF, και της sFLT-1 ανιχνεύει το 54% της όψιμης προεκλαμψίας. Η προσθήκη του ΥΤΡΙ αυξάνει το ποσοστό μόλις κατά 1% (55%) αφού όπως έχει ήδη αναφερθεί στο διάστημα 30 - 34 εβδομάδων η επίδραση αυτού του βιοδείκτη έχει ελάχιστο όφελος στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας [47] .

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΣΤΙΣ 35-37 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Σκοπός του πληθυσμιακού ελέγχου για προεκλαμψία στις 35 - 37 εβδομάδες κύησης είναι ο υπολογισμός του εξατομικευμένου κινδύνου για κάθε ασθενή, ο οποίος θα καθορίσει και την τελική διαχείριση της κύησης αλλά και τη συχνότητα των λοιπών επισκέψεων. Έτσι

υπολογίζεται η κατάλληλη χρονική στιγμή περάτωσης των κυήσεων που επιπλέκονται με τη νόσο, ελαχιστοποιώντας τις πιθανές περιγεννητικές επιπλοκές από αυτή .

Το screening που βασίζεται στα χαρακτηριστικά της μητέρας, την ΜΑΠ, τον PLGF και την sFLT-1 προβλέπει περί το 85% της όψιμης προεκλαμψίας. Όπως και στις 30 - 34 εβδομάδες έτσι κι εδώ οι σημαντικοί βιοδείκτες είναι η ΜΑΠ, ο PLGF και η sFLT-1 με τον δείκτη παλμικότητας (UTPI) να έχει μικρό μόνο όφελος .

Πιο αναλυτικά, ο πληθυσμιακός έλεγχος για προεκλαμψία στις 35 - 37 εβδομάδες κύησης έχει ποσοστό ανίχνευσης 35% όταν στηρίζεται μόνο στα χαρακτηριστικά της μητέρας, ενώ φτάνει το 64% όταν προστεθεί και η ΜΑΠ. Η επιπλέον αξιολόγηση του PLGF ανεβάζει το ποσοστό στο 75% ενώ τέλος ο συνδυασμός μητρικών χαρακτηριστικών, ΜΑΠ, PLGF και sFLT-1 ανιχνεύει το 82% των περιστατικών όψιμης προεκλαμψίας. Η προσθήκη του UTPI συνεισφέρει μόλις κατά 2% (84%), αφού όπως αναφέρθηκε η επίδραση του στο screening της νόσου σε αυτό το στάδιο της κύησης είναι μικρή [48] .

ASPRE TRIAL

Η μελέτη ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) είναι μια διεθνής προοπτική πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 26941 μονήρεις κυήσεις που υπεβλήθησαν σε πληθυσμιακό έλεγχο για προεκλαμψία στις 11⁺⁰ - 13⁺⁶ εβδομάδες κύησης. Ο πληθυσμιακός έλεγχος βασίστηκε στα μητρικά χαρακτηριστικά, τη ΜΑΠ, τον UTPI, την PAPP-A, και τον PLGF. Ο ανωτέρω αλγόριθμος ανιχνεύει το 76.6% της πρώιμης και το 38.3% της όψιμης προεκλαμψίας. Με αυτόν τον τρόπο, οι κυήσεις με υπολογιζόμενο κίνδυνο για πρώιμη προεκλαμψία πάνω από 1% κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε μία διπλή τυφλή μελέτη με τη λήψη ασπιρίνης (150mg την ημέρα) ή πλασέμπο, από τις 11 - 14 εβδομάδες έως τις 36 εβδομάδες κύησης. Στη μελέτη έλαβαν συμμετοχή νοσοκομεία από το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιταλία, το Βέλγιο το Ισραήλ και την Ελλάδα. Από τον αρχικό αριθμό κυήσεων τελικά παρέμειναν οι 25,797 από τις οποίες κίνδυνο για πρώιμη προεκλαμψία μεγαλύτερο από 1% εμφάνισαν οι 2707. Από τις 806 κυήσεις που έλαβαν το πλασέμπο οι 35 εμφάνισαν πρώιμη, οι 59 όψιμη και οι 712 καμία μορφή της νόσου. Από τις 1116 οι οποίες εν τέλει δεν πραγματοποίησαν τη δοκιμασία πρώιμη εμφάνισαν οι 69, όψιμη οι 82 καθόλου οι 965 ενώ τέλος από την ομάδα των 785 ατόμων που έλαβε ασπιρίνη πρώιμη προεκλαμψία εμφάνισαν οι 34, όψιμη οι 53 και καθόλου προεκλαμψία οι 698 κυήσεις. Συνολικά από τις 25797 κυήσεις που συμμετείχαν οι 180 (0,7%) εμφάνισαν πρώιμη προεκλαμψία, οι 450 (1,7%) εμφάνισαν όψιμη και 25167 (97.6%) δεν επιπλέχθηκαν με τη νόσο. Η αποτελεσματικότητα του πληθυσμιακού ελέγχου στις 11-13 εβδομάδες, ο οποίος βασίστηκε στον συνδυασμό των χαρακτηριστικών της μητέρας, τη ΜΑΠ, τον UTPI, του PAPP-A και του PLGF ήταν 77% για την προεκλαμψία πριν τις 37 εβδομάδες και 43% για τη νόσο μετά τις 37 εβδομάδες. Επίσης από

την ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε ότι σε γυναίκες με μονήρη κύηση οι οποίες αναγνωρίζονται κατά το πρώτο τρίμηνο ως κυήσεις υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη πρώιμης προεκλαμψίας, είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης. Μάλιστα η καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης σε δόση 150mg ανά ημέρα από τις 11 - 14 εβδομάδες έως και τις 36 εβδομάδες κύησης μείωσε την πιθανότητα της πρώιμης προεκλαμψίας κατά 62% και την πιθανότητα της νόσου πριν τις 34 εβδομάδες κατά 82% [49] .

Η δευτερογενής ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης ASPRE έδειξε ότι η ωφέλιμη επίδραση της ασπιρίνης για την πρόληψη της προεκλαμψίας εξαρτάται από τη συμμόρφωση των ασθενών σε αυτή. Έτσι για τις γυναίκες με συμμόρφωση στην αγωγή κατά τουλάχιστον 90% η μείωση της πιθανότητας πρώιμης προεκλαμψίας είναι περίπου 75% ενώ για συμμόρφωση κάτω του 90%, η πιθανότητα μειώνεται μόλις κατά 40% .

Ακόμα η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με χρόνια υπέρταση (υπέρταση η οποία προϋπήρχε της κύησης ή εμφανίστηκε πριν την 20^η εβδομάδα αυτής) φάνηκε να μην έχει όφελος στην πρόληψη της πρώιμης προεκλαμψίας. Συνεπώς εάν αποκλειστούν από τα από τα αποτελέσματα της μελέτης ASPRE οι συμμετέχουσες με χρόνια υπέρταση καθώς και εκείνες με συμμόρφωση κάτω του 90% , τελικά η χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να μειώσει την πιθανότητα πρώιμης προεκλαμψίας μέχρι και κατά 95% [50] .

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 11 - 13 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Μετά τον πληθυσμιακό έλεγχο για προεκλαμψία στις 11 - 13 εβδομάδες (ο οποίος είναι συνδυασμός μητρικών χαρακτηριστικών, ΜΑΠ, ΥΤΡΙ και PLGF) οι κυήσεις διακρίνονται σε δύο ομάδες :

Η ομάδα υψηλού κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος για προεκλαμψία πριν τις 37 εβδομάδες είναι τουλάχιστον 1%. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει περί το 10% του συνόλου των κυήσεων και το 75% εκείνων που θα αναπτύξουν πρώιμη προεκλαμψία. Η χορήγηση ασπιρίνης 150 mg ανά ημέρα πριν την νυχτερινή κατάκλιση από τις 12 έως και τις 36 εβδομάδες κύησης μειώνει τον κίνδυνο πρώιμης προεκλαμψίας κατά περίπου 60%. Οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν τακτικά την αγωγή τους αφού όπως αναφέρθηκε, όταν η συμμόρφωση είναι τουλάχιστον 90% η μείωση της πιθανότητας πρώιμης προεκλαμψίας φτάνει το 75% .

Η ομάδα χαμηλού κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου πριν τις 37 εβδομάδες κύησης είναι χαμηλότερος από 1%. Τα άτομα αυτής της κατηγορίας που αποτελούν το 90% του συνόλου, μπορούν να καθησυχαστούν καθώς η ανάπτυξη πρώιμης προεκλαμψίας είναι σχεδόν απίθανη, αν και θα πρέπει να επαναπροσδιοριστεί ο κίνδυνος περί την 22^η εβδομάδα της κύησης .

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 20 - 24 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Ο πληθυσμιακός έλεγχος σε αυτή την ηλικία κύησης ο οποίος βασίζεται στο συνδυασμό των μητρικών χαρακτηριστικών, της ΜΑΠ, του ΥΤΡΙ, του PLGF και της sFLT-1 χωρίζει τις κυήσεις σε υποομάδες με βάση τον εκτιμώμενο κίνδυνο για προεκλαμψία και ανάλογα καθορίζεται η συχνότητα παρακολούθησης και επαναπροσδιορισμού του κινδύνου αυτού. Σκοπός της στρατηγικής διαχείρισης είναι να βελτιστοποιηθεί το ποσοστό ανίχνευσης της προεκλαμψίας με το ελάχιστο δυνατό κόστος. Υπό το πρίσμα αυτό, γίνεται αναγκαία η διαλογή των γυναικών που χρήζουν περαιτέρω ελέγχου και εντατικής παρακολούθησης .

Ομάδα υψηλού κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος ανάπτυξης προεκλαμψίας πριν τις 32 εβδομάδες είναι τουλάχιστον 1% . Σε αυτή την ομάδα ανήκει το 1% του συνόλου και περιλαμβάνει περίπου το 95% όσων αναπτύξουν προεκλαμψία πριν τις 32 εβδομάδες. Οι γυναίκες αυτές χρήζουν τακτικής παρακολούθησης με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και με βιοχημική ανάλυση των ούρων στις 24 - 31 εβδομάδες κύησης. Μάλιστα μπορεί να απαιτηθεί εντατικός έλεγχος για τις περιπτώσεις που συνυπάρχει υπέρταση ή όταν τα υπερηχογραφικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ καθυστέρησης της ενδομήτριας αύξησης .

Ομάδα χαμηλού κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος για προεκλαμψία πριν τις 36 εβδομάδες είναι κάτω από 1 / 300. Οι γυναίκες αυτής της ομάδας, που αποτελεί περισσότερο από το 80% του συνόλου, μπορούν να καθησυχαστούν καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου είναι πολύ χαμηλός, αν και θα πρέπει να γίνει επαναξιολόγηση στις 36 εβδομάδες κύησης .

Ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος βρίσκεται μεταξύ των άλλων δυο ομάδων. Οι κυήσεις αυτές μαζί με τις κυήσεις της ομάδας υψηλού κινδύνου που δε θα οδηγηθούν σε τοκετό μέχρι τις 32 εβδομάδες αποτελούν κάτω του 20% του συνόλου, ενώ περιλαμβάνουν περισσότερο από το 90% των κυήσεων που θα αναπτύξουν προεκλαμψία στις 32 - 35 εβδομάδες. Σε αυτές τις κυήσεις κρίνεται απαραίτητη η επαναξιολόγηση του κινδύνου στις 32 εβδομάδες .

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 32 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Το screening στις 32 εβδομάδες αφορά τις κυήσεις ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου κατά το screening στις 20-24 εβδομάδες. Βασίζεται στο συνδυασμό των μητρικών χαρακτηριστικών, της ΜΑΠ, του ΥΤΡΙ, του PLGF και της sFLT-1 και διακρίνει τον πληθυσμό σε δύο υποομάδες .

Ομάδα υψηλού κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος για προεκλαμψία πριν τις 36 εβδομάδες είναι τουλάχιστον 1%. Εδώ ανήκει το 3% του συνόλου και περιλαμβάνει περί το 90% των κυήσεων που θα αναπτύξουν προεκλαμψία στις 32 - 36 εβδομάδες. Αυτές οι γυναίκες χρήζουν τακτικής παρακολούθησης με βιοχημική ανάλυση των ούρων και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στις 32 -35 εβδομάδες, ή και ακόμα συχνότερα εάν στον υπερηχογραφικό έλεγχο στις 22

εβδομάδες υπήρχαν σημεία υπολειπόμενης εμβρυικής ανάπτυξης ή έχουν επιπλακεί με υπέρταση .

Ομάδα χαμηλού κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος για προεκλαμψία πριν τις 36 εβδομάδες είναι κάτω του 1%. Οι γυναίκες αυτής της ομάδας, που αποτελεί άνω του 80% όσων έχριζαν του ελέγχου των 32 εβδομάδων, μπορούν να καθησυχαστούν καθώς η ανάπτυξη προεκλαμψίας πριν τις 36 εβδομάδες είναι σχεδόν απίθανη. Ωστόσο, θα πρέπει να γίνει επαναπροσδιορισμός του κινδύνου στις 36 εβδομάδες .

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: 36 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Ο πληθυσμιακός έλεγχος στις 36 εβδομάδες ο οποίος αφορά όλες τις κυήσεις και αποτελείται από το συνδυασμό των χαρακτηριστικών της μητέρας, τη ΜΑΠ, τον PLGF και την sFLT-1, διακρίνει τις κυήσεις σε τρεις υποομάδες .

Ομάδα υψηλού κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος για προεκλαμψία πριν τις 40 εβδομάδες είναι τουλάχιστον 1% . Εδώ περιέχεται το 20% του πληθυσμού και περιλαμβάνει περισσότερο από 90 % των κυήσεων που θα εμφανίσουν τη νόσο πριν τις 40 εβδομάδες. Αυτές οι κυήσεις απαιτούν εντατική παρακολούθηση με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και με βιοχημική ανάλυση των ούρων στις 36 - 39 εβδομάδες, ή και ακόμα συχνότερα, όταν εμφανίζεται υπέρταση ή σημεία υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης στο υπερηχογράφημα των 36 εβδομάδων .

Ομάδα χαμηλού κινδύνου , στην οποία ο κίνδυνος για προεκλαμψία πριν τις 42 εβδομάδες είναι κάτω από 1 / 200 . Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει περί το 40% του πληθυσμού και η πιθανότητα να μην εμφανιστεί προεκλαμψία είναι άνω του 99,9% . Έτσι σε απουσία άλλων μαιευτικών ενδείξεων, μπορεί να γίνει σύσταση για αναμονή μέχρι την αυτόματη έναρξη τοκετού .

Ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου, όπου ο κίνδυνος βρίσκεται μεταξύ των άλλων δυο ομάδων. Μαζί με τις κυήσεις της ομάδας υψηλού κινδύνου που δεν έχουν οδηγηθεί σε τοκετό μέχρι τις 40 εβδομάδες, αποτελεί το 60% του πληθυσμού και εμπεριέχει όλες σχεδόν τις περιπτώσεις προεκλαμψίας μετά τις 40 εβδομάδες. Οι κυήσεις αυτές χρήζουν επανελέγχου στις 40 εβδομάδες και καθορισμό της βέλτιστης χρονικής στιγμής για τοκετό [51] .

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Στόχος του πληθυσμιακού ελέγχου είναι να εντοπιστούν οι κυήσεις με αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν προεκλαμψία , ώστε να επιτεχθεί η μέγιστη πρόληψη της νόσου αλλά και η έγκαιρη διάγνωσή της , η οποία μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια , τόσο για τη μητέρα όσο και το

έβρυο . Για τις κυήσεις που θα διαγνωστούν τελικώς με προεκλαμψία , η μοναδική θεραπεία είναι ο τοκετός. Με αυτόν τον τρόπο , θα προληφθεί η ανάπτυξη μητρικών και εβρικών επιπλοκών από την πρόοδο της νόσου. Ο τοκετός αναμένεται να οδηγήσει σε λύση της νόσου , αν και η δυσλειτουργία των τελικών οργάνων στόχων πιθανώς να ενταθεί κατά τις πρώτες μία με τρεις ημέρες μετά τη γέννηση. Η χρονική στιγμή περάτωσης της κύησης εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου , την κατάσταση μητέρας και εβρύου , καθώς επίσης και από την ηλικία της κύησης. Από τη στιγμή που θα τεθεί η διάγνωση, η χορήγηση αντυπερτασικών παρόλο που δεν επηρεάζει την πρόοδο της νόσου μπορεί να προλάβει τις επιπλοκές της σοβαρής υπέρτασης όπως το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και την αποκόλληση του πλακούντα, ενώ η χορήγηση θειικού μαγνησίου μπορεί να προλάβει την εμφάνιση τονικοκλωνικών σπασμών (εκλαμψία) .

Είναι σημαντικό να πραγματοποιείται μια πλήρης κλινική αξιολόγηση σε κάθε επίσκεψη για γυναίκες με προεκλαμψία και να γίνει εισαγωγή στο νοσοκομείο για παρακολούθηση και τυχόν απαιτούμενες παρεμβάσεις εάν υπάρχουν αμφιβολίες για το καλώς έχειν της μητέρας ή του εμβρύου. Εδώ συγκαταλέγονται οι περιπτώσεις με παρατεταμένη συστολική αρτηριακή πίεση 160 mm Hg ή υψηλότερη, καθώς επίσης τυχόν διαταραχές στον βιοχημικό ή τον αιματολογικό έλεγχο όπως μια νέα και επίμονη αύξηση της κρεατινίνης του ορού 90 $\mu\text{mol/l}$ ή περισσότερο, αύξηση της AST πάνω από 70 IU / l , ή πάνω από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους ή ακόμα πτώση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω από 150.000 / μl . Τέλος εισαγωγή στο νοσοκομείο επιβάλλεται όταν υπάρχουν σημεία επικείμενης εκλαμψίας ή επικείμενου πνευμονικού οιδήματος, καθώς επίσης και άλλων σημείων σοβαρής προεκλαμψίας. Η διαχείριση των κυήσεων με προεκλαμψία εξαρτάται από τον βαθμό της υπέρτασης .

ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΜΕ ΑΠ 140 / 90 – 159 / 109 mm Hg

Εδώ η χορήγηση αντυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής ξεκινά σε εμμένουσα ΑΠ πάνω από 140 / 90 mm Hg με στόχο της θεραπείας την επίτευξη τιμών ΑΠ 135 / 85 mm Hg ή χαμηλότερες. Η τιμή της ΑΠ πρέπει να μετράται τουλάχιστον κάθε 48 ώρες ή και συχνότερα σε περίπτωση εισαγωγής στο νοσοκομείο. Εργαστηριακός έλεγχος ο οποίος περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος, και έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνεται δύο φορές την εβδομάδα, ενώ νέος έλεγχος πρωτεинуρίας χρειάζεται μόνο σε περίπτωση επιδείνωσης της κλινικής εικόνας. Τέλος όσον αφορά τον εμβρυικό έλεγχο θα πρέπει να γίνεται ακρόαση εμβρυικών παλμών σε κάθε επίσκεψη, υπερηχογραφικός έλεγχος κάθε δύο εβδομάδες και καρδιοτοκογράφημα τη στιγμή της διάγνωσης με επανάληψη μόνο επί κλινικών ενδείξεων .

ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ - ΑΠ 160 / 110 mm Hg Η ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ

Εδώ η εισαγωγή στο νοσοκομείο καθώς επίσης η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής είναι δεδομένη με στόχο τιμές ΑΠ 135 / 85 mmHg ή χαμηλότερες. Η μέτρηση της ΑΠ θα πρέπει να γίνεται κάθε 15 - 30 λεπτά μέχρι την επίτευξη πτώσης κάτω του 160 / 110 mm Hg και στη συνέχεια τουλάχιστον 4 φορές ημερησίως ή και περισσότερες επί κλινικών ενδείξεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος με γενική εξέταση αίματος και ηπατική και νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναλαμβάνεται τρεις φορές την εβδομάδα, ενώ και πάλι έλεγχος πρωτεинуρίας συστήνεται μόνο επί κλινικών ενδείξεων. Ο έλεγχος του εμβρύου κι εδώ περιλαμβάνει ακρόαση εμβρυικών παλμών, υπερηχογράφημα κάθε δύο εβδομάδες, και καρδιοτοκογράφημα κατά τη διάγνωση της νόσου και εν συνεχεία μόνο επί κλινικών ενδείξεων.

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Για τη θεραπεία της υπέρτασης σε γυναίκες με προεκλαμψία η θεραπεία εκλογής είναι η λαβεταλόλη. Μπορεί να δοθεί νιφεδιπίνη σε γυναίκες στις οποίες η λαβεταλόλη δεν είναι κατάλληλη και μεθυλντόπα εάν η λαβεταλόλη ή η νιφεδιπίνη δεν είναι κατάλληλες. Η επιλογή μπορεί να βασιστεί σε προϋπάρχουσες θεραπείες, τις πιθανές παρενέργειες και τους κινδύνους (συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στο έμβρυο) και βέβαια την προτίμηση της γυναίκας .

ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Όπως αναφέρθηκε, κατά τη διάγνωση της προεκλαμψίας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί λήψη καρδιοτοκογραφήματος. Στην περίπτωση που σχεδιάζεται συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου θα πρέπει κατά τη διάγνωση να πραγματοποιηθεί επίσης υπερηχογράφημα ανάπτυξης του εμβρύου και εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού, ενώ δε θα πρέπει να παραληφθεί ο υπερηχογραφικός έλεγχος με Doppler των ομφαλικών αρτηριών. Εάν τα αποτελέσματα της εμβρυικής παρακολούθησης είναι φυσιολογικά, δε χρειάζεται επανάληψη καρδιοτοκογραφήματος. Ωστόσο εάν η γυναίκα αναφέρει μεταβολή των εμβρυικών σκιρτημάτων, κοιλιακό άλγος, κολπική αιμόρροια ή εάν υπάρχει επιδείνωση της κατάστασής της, τότε η διεξαγωγή νέου καρδιοτοκογραφήματος είναι επιβεβλημένη. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της εμβρυικής ανάπτυξης, του όγκου του αμνιακού υγρού και η χρήση Doppler για τις ομφαλικές αρτηρίες θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε δύο εβδομάδες εκτός κι αν τα ευρήματα χρήζουν ιδιαίτερης αντιμετώπισης. Για κάθε γυναίκα με προεκλαμψία θα πρέπει σχεδιαστεί ένα πλάνο παρακολούθησης που θα περιλαμβάνει τη συχνότητα και τη φύση των επόμενων εμβρυικών ελέγχων, εμβρυικές ενδείξεις για προγραμματισμό τοκετού και την ενδεχόμενη χρονική στιγμή χορήγησης κορτικοστεροειδών, ενώ θα πρέπει να διεξαχθεί συμβούλιο μεταξύ της γυναικολογικής, νεογνολογικής και αναισθησιολογικής ομάδας, για την βέλτιστη διαχείριση του περιστατικού .

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ – ΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΣΕ ΜΟΝΑΔΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Κύηση η οποία επιπλέκεται με σοβαρή προεκλαμψία θα πρέπει να εισαχθεί σε μονάδα αυξημένης φροντίδας εάν επιπλακεί από εκλαμψία ή σύνδρομο HELLP καθώς και αν εμφανίσει αιμορραγία, υπερκαλαιμία ή σοβαρή ολιγουρία. Επίσης η ανάγκη υποστήριξης του πηκτικού μηχανισμού, η ενδοφλέβια χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής, ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας καθώς επίσης νευρολογικές επιπλοκές χρήζουν αυξημένης φροντίδας. Τέλος κυήσεις με σοβαρή προεκλαμψία και ανάγκη διασωλήνωσης χρήζουν εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας (critical care level 3) .

Κάθε κύηση με σοβαρή προεκλαμψία και επεισόδιο εκλαμπτικού σπασμού θα πρέπει να λάβει θεικό μαγνήσιο ενδοφλεβίως. Ακόμα για κάθε γυναίκα σε μονάδα αυξημένης φροντίδας με σοβαρή προεκλαμψία θα πρέπει να εξεταστεί η ενδοφλέβια χορήγηση θεικού μαγνησίου όταν επίκειται τοκετός μέσα σε 24 ώρες, καθώς επίσης και για κυήσεις με σοβαρή προεκλαμψία και τουλάχιστον μία από τις επόμενες επιπλοκές, δηλαδή εμμένουσα ή επαναλαμβανόμενη σοβαρή κεφαλαλγία, οπτικά σκοτώματα, ναυτία ή εμμέτους, επιγαστρικό άλγος, ολιγουρία και σοβαρή υπέρταση, και τέλος προοδευτικά επιδεινούμενα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (όπως αυξανόμενες τιμές κρεατινίνης πλάσματος ή ηπατικών τρανσαμινασών ή πτωτική πορεία αιμοπεταλίων) . Σχετικά με την ενδοφλέβια χορήγηση θεικού μαγνησίου αυτή περιλαμβάνει μία δόση φόρτισης 4 γραμμαρίων, η οποία θα πρέπει να δοθεί σε 5 με 15 λεπτά, ακολούθημένη από έγχυση 1γρ / ώρα για 24 ώρες. Σε περίπτωση επεισοδίου εκλαμπτικού σπασμού , η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί για 24 ώρες μετά το τελευταίο επεισόδιο.

Όλες οι κυήσεις με προεκλαμψία και σοβαρή υπέρταση (160 / 110 mm Hg ή περισσότερο) θα πρέπει να λάβουν άμεσα στη μονάδα αυξημένης φροντίδας λαβεταλόλη (από του στόματος ή ενδοφλέβια) ή νιφεδιπίνη (από του στόματος) ή ενδοφλέβια υδραλαζίνη. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η παρακολούθηση της απάντησης στην αγωγή ώστε να εξασφαλιστεί η πτώση της τιμής της ΑΠ, να εντοπιστούν εγκαίρως πιθανές επιπλοκές από την αγωγή τόσο για τη μητέρα όσο και το έμβρυο αλλά και να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις στην αγωγή. Κυήσεις με σοβαρή προεκλαμψία θα πρέπει να έχουν περιορισμό στη λήψη υγρών τα 80 ml/hr εφόσον δεν υπάρχουν ενεργές απώλειες (όπως αιμορραγία) ενώ τέλος όταν θεωρείται πιθανός ο προγραμματισμός πρόωρου τοκετού στις επόμενες 7 ημέρες, θα πρέπει να χορηγηθεί σχήμα κορτικοστεροειδών [52 , 53] .

MONTELO fullPIERS

Το μοντέλο fullPIERS αναπτύχθηκε με στόχο τον υπολογισμό του κινδύνου θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών σε γυναίκες με προεκλαμψία , εντός 48 ωρών από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Το μοντέλο αυτό, αναπτύχθηκε και επικυρώθηκε σε μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη με εγκυες γυναίκες οι οποίες εισήχθησαν σε τριτοβάθμια μαιευτικά κέντρα λόγω ανάπτυξης προεκλαμψίας , ή ανέπτυξαν το σύνδρομο μετά την εισαγωγή. Το αντικείμενο της μελέτης ήταν η μητρική θνησιμότητα ή άλλες σοβαρές επιπλοκές της προεκλαμψίας. Όσον αφορά τα ευρήματα της μελέτης , 261 από τις 2023 γυναίκες με προεκλαμψία , είχαν ανεπιθύμητες εκβάσεις ανά πάσα στιγμή μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο (οι 106 (5%) εντός 48 ωρών από την εισαγωγή). Οι προγνωστικοί παράγοντες της δυσμενούς έκβασης της μητέρας περιελάμβαναν την ηλικία της κύησης, το οπισθοστερνικό άλγος ή τη δύσπνοια, τον κορεσμό οξυγόνου, τον αριθμό των αιμοπεταλίων , και τις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης και της AST του ορού . Το μοντέλο fullPIERS προέβλεψε επιτυχώς τις δυσμενείς μητρικές εκβάσεις εντός 48 ωρών και προτείνεται από το NICE ως πρόσθετο βοηθητικό εργαλείο για τη διαχείριση των ασθενών με προεκλαμψία . Το μοντέλο ουσιαστικά εντοπίζει τις γυναίκες , οι οποίες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων εκβάσεων έως και 7 ημέρες πριν από την εμφάνιση των επιπλοκών , και ως εκ τούτου μπορεί να οδηγήσει στην τροποποίηση της φροντίδας της ασθενούς , όπως είναι η στιγμή περάτωσης της κύησης , ή η μεταφορά της ασθενούς σε μονάδα αυξημένης φροντίδας . Μεταφέροντας λοιπόν στο fullPIERS την ηλικία της κύησης , την ύπαρξη οπισθοστερνικού άλγους ή δύσπνοιας, τον αριθμό των αιμοπεταλίων , τον κορεσμό οξυγόνου καθώς και τις τιμές κρεατινίνης και AST του μητρικού πλάσματος, το μοντέλο υπολογίζει την πιθανότητα για σοβαρή δυσμενή έκβαση της μητέρας. Μέτρια έως υψηλής ποιότητας δεδομένα από 5 προοπτικές και αναδρομικές μελέτες κοόρτης έδειξαν ότι το μοντέλο fullPIERS έχει ικανοποιητική δυνατότητα να διακρίνει τις γυναίκες σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση ανεπιθύμητων εκβάσεων λόγω προεκλαμψίας , εντός διαστήματος 48 ωρών. Τέλος κίνδυνος $\geq 30\%$, ορίστηκε ως το κατώφλι για τον καθορισμό της βαρύτητας του αποτελέσματος , καθώς βρέθηκε ότι ο εν λόγω προβλεπόμενος κίνδυνος είναι ισχυρά συσχετιζόμενος με υψηλό πραγματικό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης [54] .

ΤΟΚΕΤΟΣ

Η γενική σύσταση του National Institute for Health and Care Excellence (NICE) είναι οι κύησεις με προεκλαμψία να οδηγούνται σε προγραμματισμένο τοκετο πριν τις 37 εβδομάδες. Προγραμματισμένος πρόωρος τοκετός θα πρέπει εξεταστεί σε οποιοδήποτε από τα παρακάτω

χαρακτηριστικά σοβαρής προεκλαμψίας, δηλαδή στην αδυναμία ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης της μητέρας παρά τη χορήγηση 3 ή περισσότερων κατηγοριών αντιυπερτασικών σε κατάλληλες δόσεις, την ύπαρξη χαμηλού κορεσμού O₂ (κάτω του 90%) με τη χρήση παλμικής οξυμετρίας καθώς και σε προοδευτική επιδείνωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, της αιμόλυσης ή του αριθμού των αιμοπεταλίων. Ακόμα ένδειξη για πρόωρο τοκετό μπορεί να αποτελούν νευρολογικά συμπτώματα όπως η σοβαρή εμμένουσα κεφαλαλγία, τα επαναλαμβανόμενα οπτικά σκοτώματα και η εκλαμψία καθώς επίσης και η αποκόλληση του πλακούντα ή η παρουσία αναστροφής τελοδιαστολικής ροής κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο με Doppler της ομφαλικής αρτηρίας, το μη καθησυχαστικό καρδιοτοκογράφημα και ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος .

ΚΥΗΣΗ ΚΑΤΩ ΤΩΝ 34 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

Σε κύσεις κάτω των 34 εβδομάδων με προεκλαμψία συστήνεται παρακολούθηση εκτός εάν εμφανιστούν ενδείξεις για προγραμματισμό πρόωρου τοκετού , οι οποίες αναφέρθηκαν παραπάνω. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια θειικό μαγνήσιο και να γίνει σχήμα κορτικοστεροειδών σύμφωνα με τις οδηγίες του National Institute for Health and Care Excellence (NICE) .

ΚΥΗΣΗ ΜΕΤΑΞΥ 34 - 36⁺⁶ ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

Σε κύσεις μεταξύ των 34 και 36+6 εβδομάδων με προεκλαμψία συστήνεται παρακολούθηση εκτός εάν εμφανιστούν οι παραπάνω ενδείξεις για προγραμματισμό πρόωρου τοκετού. Όταν εξετάζεται ο πρόωρος τοκετός θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η κατάσταση της μητέρας και του εμβρύου, παράγοντες κινδύνου όπως η μητρική συννοσηρότητα και η πολιδυμος κύηση καθώς και η ύπαρξη διαθέσιμων κλινών στη νεογνολογική μονάδα. Τέλος θα πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση σχήματος κορτικοστεροειδών σύμφωνα με τις οδηγίες του National Institute for Health and Care Excellence (NICE) για τον πρόωρο τοκετό .

ΚΥΗΣΗ 37 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

Όπως έχει αναφερθεί συστήνεται έναρξη τοκετού μέσα στις επόμενες 24 – 48 ώρες για κύσεις επιπλεγμένες με προεκλαμψία που έφτασαν τις 37 εβδομάδες .

ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

Η οδός του τοκετού (φυσιολογικός ή με καισαρική τομή) , βασίζεται στις τυπικές μαιευτικές ενδείξεις. Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, δεδομένα παρατήρησης, υποδεικνύουν ότι η απόφαση για την επιτάχυνση του τοκετού, δεν επιβάλλει άμεση περάτωση της κύησης δια της καισαρικής τομής , ακόμη και στην περίπτωση

της προεκλαμψίας με χαρακτηριστικά σοβαρής νόσου [55 , 56] . Εάν οι συνθήκες από τον τράχηλο δεν είναι ευνοϊκές για πρόκληση τοκετού , είναι δυνατή η χρησιμοποίηση παραγόντων ωρίμανσης του τραχήλου προ της έναρξης της πρόκλησης [57] .

Ωστόσο μια παρατεταμένη πρόκληση τοκετού , καθώς και μία πρόκληση με χαμηλή πιθανότητα επιτυχούς έκβασης , καλό είναι να αποφεύγονται. Η ταυτοποίηση των ασθενών υψηλού κινδύνου για μία τέτοια έκβαση είναι βέβαια υποκειμενική και θα πρέπει να γίνεται στο πλαίσιο της εξατομίκευσης. Για παράδειγμα , είναι λογικό να προταθεί τοκετός δια της καισαρικής τομής σε μία άτοκο γυναίκα με προεκλαμψία με χαρακτηριστικά σοβαρής νόσου, η οποία βρίσκεται προ της 32^{ης} εβδομάδας κύησης και της οποίας ο τράχηλος δεν έχει “καλές προϋποθέσεις” για επιτυχή κολπικό τοκετό. Ο λόγος είναι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παθολογικών καρδιοτοκογραφικών χαρακτηριστικών κατά τη διάρκεια του τοκετού , καθώς επίσης και η χαμηλή πιθανότητα επιτυχούς έκβασης κολπικού τοκετού (κάτω του 40%) [58] .

Σε κάθε περίπτωση συστήνεται συνεχής παρακολούθηση τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου κατά τη διάρκεια του τοκετού , με σκοπο να αναγνωριστεί εγκαίρως μία επιδείνωση της αρτηριακής υπέρτασης ή της ηπατικής , νεφρικής και καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας της μητέρας . Επιπλέον , ζωτικής σημασίας αποτελεί η έγκαιρη διάγνωση της αποκόλλησης του πλακούντα , αλλά και τυχόν διαταραχές στον εμβρυικό καρδιακό ρυθμό. Ωστόσο, για την ώρα δεν έχουν αναπτυχθεί τεκμηριωμένα (evidence – based) πρότυπα , τα οποία να υποδεικνύουν τη βέλτιστη προσέγγιση .

ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Σε γυναίκες με προεκλαμψία οι οποίες δεν έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή και πραγματοποίησαν τοκετό , συνίσταται μέτρηση της ΑΠ τουλάχιστον 4 φορές ημερησίως όσο η γυναίκα παραμένει νοσηλευόμενη . Στη συνέχεια θα πρέπει να μετράται μία φορά την ημέρα μέχρι και την 5^η ημέρα λοχείας εάν έχει επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα , ενώ σε αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να μετράται καθημερινά εως ότου οι τιμές της ξαναγίνουν φυσιολογικές. Μάλιστα σε κατά τη μέτρηση της ΑΠ θα πρέπει η μητέρα να διερωτάται για τυχόν εμφάνιση συμπτωμάτων όπως η έντονη κεφαλαλγία και το επιγαστρικό άλγος. Εάν η ασθενής εμφανίσει τιμές αρτηριακής πίεσης 150 / 100 ή υψηλότερες, θα πρέπει να γίνει έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής. Όσον αφορά τις γυναίκες με προεκλαμψία οι οποίες λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και πραγματοποίησαν τοκετό, θα πρέπει να γίνει συνέχιση της αγωγής τους ,ενώ συνίσταται μείωσή της όταν τα επίπεδα ΑΠ σημειώσουν πτώση κάτω του 130 / 80 mm Hg . Κι εδώ η μέτρηση της ΑΠ θα πρέπει να γίνεται 4 φορές ημερησίως για το διάστημα που η ασθενής παραμένει νοσηλευόμενη και στη συνέχεια μία φορά την ημέρα μέχρι και την πάροδο δύο εβδομάδων από την διακοπή της αγωγής και την επιστροφή της αρτηριακής πίεσης σε

φυσιολογικά επίπεδα. Σε περίπτωση νοσηλείας της ασθενούς σε μονάδα αυξημένης φροντίδας, μπορεί να γίνει μετακίνησή της στην μαιευτική κλινική όταν δεν έχει πια συμπτώματα προεκλαμψίας, οι τιμές της ΑΠ με ή χωρίς χορήγηση θεραπείας είναι 150 / 100 ή χαμηλότερες και ο εργαστηριακός έλεγχος είναι σταθερός ή βελτιώνεται .

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ

Για τις μητέρες με υπέρταση οι οποίες χρήζουν αντιυπερτασικής αγωγής και επιθυμούν να θηλάσουν, μπορεί να γίνει προσαρμογή της θεραπείας ώστε να μην αποτελέσει εμπόδιο στην έναρξη του θηλασμού. Θα πρέπει αυτές οι γυναίκες να ενημερωθούν ότι τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα, ωστόσο τα περισσότερα από αυτά περνούν σε πολύ μικρές δόσεις . Αποτέλεσμα αυτού είναι οι ποσότητες που καταναλώνονται από τα νεογνά να είναι τόσο μικρές, ώστε να μην έχουν κλινική επίδραση. Επίσης, τα περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν έχουν δοκιμαστεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή του μητρικού θηλασμού κι εκεί ακριβώς αναφέρεται η αποποίηση των ευθυνών από τους κατασκευαστές , και όχι σε βάσιμες ανησυχίες για την ασφάλεια των προϊόντων ή σε αποδείξεις ότι είναι βλαπτικά για το νεογνό. Φυσικά η τελική απόφαση επιλογής της αντιυπερτασικής αγωγής θα πρέπει να λαμβανέται βάσει των προτιμήσεων της μητέρας , κατόπιν κατάλληλης ενημέρωσής της. Καθώς υπάρχει η πιθανότητα μεταφοράς των αντιυπερτασικών φαρμάκων στο μητρικό γάλα, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του National Institute for Health and Care Excellence (NICE) , θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης των νεογνών, ειδικά εκείνων που γεννήθηκαν πρόωρα, τα οποία έχουν συμπτώματα υπότασης κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της ζωής . Όταν οι μητέρες επιστρέψουν στο σπίτι, θα πρέπει να συμβουλεύονται να παρακολουθούν τα νεογνά για τυχόν υπνηλία, λήθαργο, ωχρότητα , κρύα άκρα ή πτωχή σίτιση. Η εναλαπρίλη αποτελεί φάρμακο εκλογής κατά τη μεταγεννητική περίοδο, για γυναίκες με δυνατότητα τακτικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας και του καλίου του ορού. Εξαιρέση αποτελούν οι γυναίκες της μαύρης αφρικανικής ή καραιβικής φυλής για τις οποίες φάρμακο εκλογής αποτελεί η νιφεδιπίνη, ή και η αμλοδιπίνη εφόσον έχει προηγουμένως χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τον έλεγχο της ΑΠ. Για τις περιπτώσεις στις οποίες η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επιτυχώς με τη χρήση μονοθεραπείας, συστήνεται η χορήγηση συνδυασμού εναλαπρίλης και νιφεδιπίνης (ή αμλοδιπίνης) . Εάν ούτε ο ανωτέρω συνδυασμός είναι αποτελεσματικός ή είναι μη ανεκτός, τότε συστήνεται η εναλλαγή μίας εκ των δύο ουσιών με την ατενολόλη ή τη λαβεταλόλη ή εναλλακτικά μπορεί να προστεθεί στο ήδη υπάρχον σχήμα ένα από τα δύο φάρμακα (ατενολόλη ή λαβεταλόλη) . Τέλος καλό είναι να επιλέγονται φάρμακα τα οποία λαμβάνονται μία μόνο φορά ημερησίως , και να αποφεύγεται η χρήση διουρητικών και ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης για τις θηλάζουσες μητέρες με υπέρταση .

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Για τις γυναίκες με προεκλαμψία οι οποίες προχώρησαν σε τοκετό και οι τιμές της ΑΠ είναι χαμηλότερες από 150 / 100 συστήνεται μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων , των επιπέδων των τρανσαμινασών (AST , ALT) καθώς και της τιμής της κρεατινίνης πλάσματος, σε 48 - 72 ώρες μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση που ο ανωτέρω εργαστηριακός έλεγχος αποβεί φυσιολογικός, δεν απαιτείται νέα λήψη. Σε αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται η διενέργεια επαναληπτικών ελέγχων έως ότου οι τιμές επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Επίσης, συστήνεται έλεγχος για πρωτεинуρία στις 6- 8 εβδομάδες μετά τον τοκετό, ενώ σε περίπτωση παραμονής της συστήνεται περαιτέρω έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας από το γενικό ιατρό, στους 3 μήνες μετά τον τοκετό. Εάν και τότε η νεφρική λειτουργία παραμένει παθολογική, θα πρέπει να γίνει παραπομπή σε ειδικό νεφρολόγο. Τέλος, όλες οι μητέρες που εμφάνισαν προεκλαμψία κατά την κύηση, συνίσταται να προγραμματίσουν τη διενέργεια ιατρικού ελέγχου από τον οικογενειακό τους ιατρό, μετά την πάροδο 2 μηνών από τον τοκετό .

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερωθεί η γυναίκα η οποία εμφάνισε προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της κύησης ότι έχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης αλλά και καρδιαγγειακής νόσου στη μετέπειτα ζωή της. Πιο αναλυτικά, για μία γυναίκα της οποίας η κύηση επιπλάκησε με προεκλαμψία, ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρού καρδιαγγειακού συμβάματος είναι αυξημένος κατά 1,5 με 3 φορές. Ακόμα, ο κίνδυνος για εμφάνιση θανατηφόρου συμβάματος από το καρδιαγγειακό για αυτές τις γυναίκες είναι περίπου διπλάσιος από εκείνες των οποίων η κύηση δεν επιπλάκησε με προεκλαμψία ή κάποια άλλη υπερτασική νόσο, ενώ η πιθανότητα για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου είναι επίσης αυξημένη, περίπου 2 με 3 φορές μεγαλύτερη. Τέλος , η προεκλαμψία σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα για υπέρταση στη μετέπειτα ζωή, η οποία μάλιστα κυμαίνεται από διπλάσια έως και πενταπλάσια , σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν υπερτασική διαταραχή κατά τη διάρκεια της κύησης. Επομένως θα πρέπει να δοθεί κατάλληλη συμβουλευτική σε αυτές τις μητέρες από το γενικό τους ιατρό , και να συζητηθούν οι τρόποι με τους οποίους μπορεί να ελαττωθεί η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών διαταραχών. Σε αυτούς ανήκουν η αποφυγή του καπνίσματος, η διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος αλλά και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής. Όσον αφορά τον κίνδυνο νεφρικής νόσου, οι γυναίκες που επιπλάκησαν με προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά δεν εμφάνιζαν πρωτεинуρία και υπέρταση κατά τον μεταγεννητικό

επανελέγχο στις 6 - 8 εβδομάδες μετά τον τοκετό, έχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Ωστόσο οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να καθυστερήσουν, καθώς ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός και δεν απαιτείται επανέλεγχος ρουτίνας. Επιπλέον έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της προεκλαμψίας και της ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, μεταβολικού συνδρόμου και δυσλιπιδαιμίας. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων μελλοντικά, διατρέχουν οι ασθενείς οι οποίες εμφάνισαν προεκλαμψία και οδηγήθηκαν σε τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες κύησης. Τέλος, γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, ειδικά εκείνες με χαρακτηριστικά σοβαρής νόσου, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικής διαταραχής, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής μετατραυματικού στρες (PTSD), και της κατάθλιψης [59 , 60] .

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΕΠΟΜΕΝΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ

Γυναίκες με υπερτασική διαταραχή κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν γενικά αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης υπερτασικών διαταραχών σε επόμενες κυήσεις. Ο κίνδυνος αυτός υπολογίζεται περίπου σε 1 στις 5 γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη προεκλαμψίας στην τελευταία ή σε προηγούμενη κύηση, συνοδεύεται από πιθανότητα περίπου 20% εμφάνισης οποιασδήποτε υπερτασικής διαταραχής σε μελλοντική κύηση. Όσον αφορά την πιθανότητα επανεμφάνισης προεκλαμψίας ο κίνδυνος είναι περίπου 16% (1 στις 6 γυναίκες) Ωστόσο, εάν πραγματοποιήθηκε τοκετός στις 28 - 34 εβδομάδες, η πιθανότητα αυξάνεται στο 33% (1 στις 3 γυναίκες) ενώ για εκείνες που οδηγήθηκαν σε τοκετό στις 34 - 37 εβδομάδες η πιθανότητα ανέρχεται σε 23% (1 στις 4 γυναίκες) Ακόμα, ο κίνδυνος επιπλοκής μελλοντικών κυήσεων με υπέρταση κύησης, όταν υπάρχει ιστορικό προεκλαμψίας είναι περίπου 6 - 12% (1 στις 8 γυναίκες), η πιθανότητα εμφάνισης χρόνιας υπέρτασης στη μετέπειτα ζωή είναι περί το 2% (1 στις 50 γυναίκες) . Τέλος, το ιστορικό υπερτασικής διαταραχής κατά τη διάρκεια της πιο πρόσφατης ή προηγούμενων κυήσεων, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας σε μελλοντικές κυήσεις στο 14% (1 στις 7 γυναίκες), ενώ εάν το ιστορικό αφορά συγκεκριμένα την υπέρταση κύησης (gestational hypertension), η πιθανότητα ελαττώνεται στο 7% (1 στις 14 γυναίκες) .

Για γυναίκες οι οποίες εμφάνισαν προεκλαμψία με πραγματοποίηση πρόωρου τοκετού πριν τις 34 εβδομάδες κύησης, συστήνεται να δοθεί συμβουλευτική πριν την επίτευξη νέας κύησης. Με αυτόν τον τρόπο θα συζητηθεί ο αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης υπερτασικών διαταραχών σε μελλοντικές κυήσεις, αλλά και με ποιους τρόπους μπορεί αυτός να ελαχιστοποιηθεί. Θα πρέπει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στο δείκτη μάζας σώματος (BMI), ο οποίος θα πρέπει να βρίσκεται σε φυσιολογικό εύρος πριν την επίτευξη νέας κύησης (18,5 – 24,9 kg / m²), καθώς και στο γεγονός ότι η πιθανότητα επανεμφάνισης αυξάνεται όταν το μεσοδιάστημα μεταξύ των κυήσεων είναι ανώτερο των 10 ετών [61] .

ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΚΥΗΜΑ

Τα νεογνά, τα οποία εκτέθηκαν κατά την εμβρυική ζωή στην προεκλαμψία, έχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν εγκεφαλική παράλυση σε σχέση με όσα γεννήθηκαν μετά από φυσιολογικής έκβασης κύηση. Αυτή η αύξηση του κινδύνου σχετίζεται τόσο με την προωρότητα (ιατρογενής πρόωρος τοκετός), όσο και με την υπολειπόμενη ανάπτυξη. Αντίστοιχα, παιδιά και ενήλικες που εκτέθηκαν στη νόσο κατά την εμβρυική ζωή, έχουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος σε σύγκριση με εκείνους οι οποίοι γεννήθηκαν κατόπιν φυσιολογικής κύησης, καθώς επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη κατά την ενήλικη ζωή.

ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ - ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η προεκλαμψία ήταν, είναι, και όπως όλα δείχνουν θα παραμείνει για αρκετό καιρό ακόμα, μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας τόσο για τις μητέρες, όσο και για τα έμβρυα - νεογνά τους. Ωστόσο δεν είμαστε πια "τυφλοί" απέναντί της. Αδιαμφισβήτητα έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος, ειδικά στην ανακάλυψη παραγόντων κινδύνου από το ατομικό ιστορικό, τη χρήση βιοχημικών δεικτών από το πλάσμα της μητέρας, αλλά και την εφαρμογή της ταχέως εξελισσόμενης υπερηχογραφίας για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου. Ο συνδυασμός τους, συνιστά ένα πολύ αποτελεσματικό εργαλείο, ικανό για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας με σημαντική ακρίβεια και ευασθησία, το οποίο μας δίνει τη δυνατότητα πρόληψής της σε μεγάλο βαθμό, με τη χορήγηση κατάλληλης δόσης ασπιρίνης. Βεβαίως ο δρόμος μέχρι την εξάλειψή της είναι μακρύς. Ο ακριβής μηχανισμός παθογένεσής της παραμένει άγνωστος, ενώ η επίδραση ατομικών, περιβαλλοντικών, ανοσολογικών και γενετικών παραγόντων αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης επιστημονικής έρευνας. Η κατανόηση του παθοφυσιολογικού υποβάθρου της προεκλαμψίας, θα ανοίξει νέους ορίζοντες στην πρόληψη και κυρίως στη στοχευμένη θεραπεία του συνδρόμου. Τέλος, είναι γεγονός ότι η ανθρωπότητα βιώνει μια πρωτόγνωρη εποχή. Την εποχή της τεχνητής νοημοσύνης (Artificial intelligence – AI), η οποία αναπτύσσεται με αλματώδεις ρυθμούς και όλο και περισσότερες εφαρμογές. Πρόκειται για μία τεχνολογία πολλά υποσχόμενη, η οποία αναμένεται να φέρει επανάσταση όχι μόνο στις θετικές επιστήμες, αλλά και στις επιστήμες υγείας. Στην περίπτωση της προεκλαμψίας, η δημιουργία ενός προηγμένου αλγορίθμου υποβοηθούμενου από τεχνητή νοημοσύνη (AI – assisted algorithm) θα μπορούσε να προβλέψει με εξαιρετική ακρίβεια και ευαισθησία την εμφάνιση του συνδρόμου, ενώ θα είναι σε θέση να εφαρμόσει μία απόλυτα εξατομικευμένη διαχείριση για την κάθε ασθενή.

Το μέλλον για την εξάλειψη της προεκλαμψίας είναι πολλά υποσχόμενο, μένει να δούμε εάν θα τηρήσει την υπόσχεσή του...

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, Yu M, Yang H. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2021 May;23(5):1060-1067. doi: 10.1111/jch.14149. Epub 2021 Jan 5.
- [2] *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol 2020; 135:e237.*
- [3] Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Liu YH, Zhang YS, Chen JY, Wang ZJ, Liu YX, Li JQ, Xu XJ, Xie NJ, Lye S, Tan N, Duan CY, Wei YX, He PC. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 May;228(5):535-546. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.014. Epub 2022 Oct 23.
- [4] Errol R Norwitz, Charles J Lockwood, Steven C Schachter, Vanessa A Barss, Eclampsia, UpToDate Feb 2023
- [5] Low-dose aspirin for the prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. Richards EMF, Giorgione V, Stevens O, Thilaganathan B. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Apr;228(4):395-408. doi: 10.1016/j.ajog.2022.09.046. Epub 2022 Oct 7.
- [6] Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, Hoppe KK. *PLoS One.* 2021 Mar 9;16(3):e0247782. doi: 10.1371/journal.pone.0247782. eCollection 2021.
- [7] Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. *JAMA.* 2021 Sep 28;326(12):1192-1206. doi: 10.1001/jama.2021.8551.
- [8] Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 193-201.
- [9] Preconception Blood Pressure and Its Change Into Early Pregnancy: Early Risk Factors for Preeclampsia and Gestational Hypertension. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, Silver RM, Kim K, Andriessen VC, Connell M, Sjaarda L, Perkins NJ, Schisterman EF.

[10] PubMed Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group BMJ. 2016;353:i1753. Epub 2016 Apr 19.

[11] Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. Gu W, Lin J, Hou YY, Lin N, Song MF, Zeng WJ, Shang J, Huang HF. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 May;248:156-163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.03.038. Epub 2020 Mar 19.

[12] Early delivery or expectant management for late preterm preeclampsia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Chatzakis C, Liberis A, Zavlanos A, Petousis S, Tsakmaki E, Dinas K, Sotiriadis A. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021 Aug;100(8):1392-1400. doi: 10.1111/aogs.14149. Epub 2021 Apr 13.

[13] PubMed History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN Am J Obstet Gynecol. 2002;187(4):1013.

[14] Investigation *heme oxygenase-1* polymorphism with the pathogenesis of preeclampsia. Lv X, Li X, Dai X, Liu M, Wu C, Song W, Wang J, Ren X, Cai Y. Clin Exp Hypertens. 2020;42(2):167-170. doi: 10.1080/10641963.2019.1601202. Epub 2019 Apr 12.

[15] PubMed Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. Roberts JM, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration Placenta. 2017;60:103. Epub 2017 Jul 19.

[16] Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Obes Res Clin Pract. 2021 Nov-Dec;15(6):536-545. doi: 10.1016/j.orcp.2021.10.005. Epub 2021 Nov 12.

[17] PubMed Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Nov;6(11):2587-98. Epub 2011 Sep 22.

[18] PubMed Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):254.

[19] PubMed The origins and outcomes of triplet and quadruplet pregnancies in Nova Scotia: 1980 to 2001. Cassell KA, O'Connell CM, Baskett TF Am J Perinatol. 2004 Nov;21(8):439-45.

[20] Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Taylor R, Roberts J, Cunningham F, Lindheimer M (Eds), Academic Press/Elsevier, 2014. p.37.

[21] A global perspective of correlation between maternal blood lead levels and risks of preeclampsia: An updated systematic review and meta-analysis. Zhong Z, Yang Q, Li C, Chen X, Zhou F. 2022 Dec

[22] Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study. Li P, Wang H, Guo L, Gou X, Chen G, Lin D, Fan D, Guo X, Liu Z. BMC Med. 2022 Nov 15;20(1):443. doi: 10.1186/s12916-022-02657-x

[23] PubMed Association of low birthweight and premature birth with hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Tsujimoto Y, Kataoka Y, Banno M, Taito S, Kokubo M, Masuzawa Y, Yamamoto Y J Hypertens. 2022;40(2):205.

[24] PubMed Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. Macedo TCC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira R, Barbosa CP, Laganà AS, Bianco B Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;248:177. Epub 2020 Mar 19

[25] PubMed Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:69. Epub 2014 Feb 13.

[26] PubMed In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. Luke B, Brown MB, Eisenberg ML, Callan C, Botting BJ, Pacey A, Sutcliffe AG, Baker VL Am J Obstet Gynecol. 2020;222(4):350.e1. Epub 2019 Oct 17.

[27] NICE guidance on pre-eclampsia 2020

[28] NICE guidance on pre –eclampsia 2016

[29] Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. Fetal Diagn Ther 2012; 32: 171-8.

[30] Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 62.e1-10

[31] Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. Fetal Diagn Ther 2012; 31: 42-8.

[32] Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaides KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 698-706.

[33] Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 573-9.

[34] ΕΥΘΥΜΙΟΥ Α, ΜΑΚΡΥΔΗΜΑΣ Γ, ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΥΗΣΗΣ, ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ 1^{ΟΥ} ΤΡΙΜΗΝΟΥ, ΕΜΒΡΥΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ DOPPLER, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ 2022

[35] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83.

[36] Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 591-8.

[37] Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 472-7.

[38] The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) biomarkers for predicting preeclampsia: a secondary analysis of data from the INSPIRE trial. Kifle MM, Dahal P, Vatish M, Cerdeira AS, Ohuma EO. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Jun 27;22(1):520. doi: 10.1186/s12884-022-04817-6.

[39] Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 478-83

[40] Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 584-90.

[41] Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 762-7.

- [42] O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-103.e12.
- [43] National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press, 2010.
- [44] Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Choi YJ, Shin S. *Am J Prev Med*. 2021 Jul;61(1):e31-e45. doi: 10.1016/j.amepre.2021.01.032. Epub 2021 Mar 30.
- [45] O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutmeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodimas S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756-60.
- [46] Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 619-e1.
- [47] Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 87.e1-87.e17.
- [48] Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 72-9.
- [49] D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Y. Poon, A. Syngelaki, N. O’Gorman, C. de Paco Matallana, R. Akolekar, S. Cicero, D. Janga, M. Singh, F. S. Molina, N. Persico, J. C. Jani, W. Plasencia, G. Papaioannou, K. Tenenbaum-Gavish, K. H. Nicolaides ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia 2017
- [50] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017 Jun 28. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.

[51] Screening for preeclampsia The Fetal Medicine Foundation courses, course Director Kypros Nicolaides

[52] PubMed Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237.

[53] www.nice.org.uk/guidance/ Hypertension in pregnancy: diagnosis and management, 2019

[54] <https://www.evidencio.com/models/show/1155>

[55] ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):546-552. doi: 10.1002/uog.23668. Epub 2021 Sep 6.

[56] PubMed Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237.

[57] Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1781-1792. doi: 10.1056/NEJMoa2201295. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35363951

[58] PubMed Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery. Coviello EM, Iqbal SN, Grantz KL, Huang CC, Landy HJ, Reddy UM. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):100.e1. Epub 2018 Sep 28.

[59] PubMed Hypertensive disorders of pregnancy and risk of screening positive for Posttraumatic Stress Disorder: A cross-sectional study. Porcel J, Feigal C, Poye L, Postma IR, Zeeman GG, Olowoyeye A, Tsigas E, Wilson M. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(4):254. Epub 2013 Aug 6.

[60] PubMed Preeclampsia and Its Complications Exacerbate Development of Postpartum Depression: A Retrospective Cohort Study. Ye Y, Chen L, Xu J, Dai Q, Luo X, Shan N, Qi H. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6641510. Epub 2021 Apr 22.

[61] www.nice.org.uk/guidance/ Obesity: identification, assessment and management, November 2014 – 2022 updated

