

## **Βιβλιογραφική ανασκόπηση της προεκλαμψίας. Παθαιός κίνδυνος, σύγχρονα δεδομένα.**

**Μαρία Τεπέτωβ<sup>1</sup>  
Μαρία Ρεντζεπέρν<sup>2</sup>  
Δημήτριος Τρύφος<sup>3</sup>  
Ελευθέριος Αναστασάκης<sup>3</sup>**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η προεκλαμψία ως πολυσυστηματική νόσος απασχολεί την ιατρική κοινότητα για δεκαετίες τώρα. Παρά την εκτεταμένη έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί, δεν έχει διαφοροποιηθεί η συχνότητα της νόσου, αλλά ούτε έχει βελτιωθεί σημαντικά ο τρόπος πρόβλεψης ή πρόληψής της. Κύριος ανασταλτικός παράγοντας είναι η παθογένεια της νόσου, που παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη και δεν έχει υπάρξει ομοφωνία ως προς τα κριτήρια για τη διάγνωσή της. Παρόλ' αυτά έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες και έχουν θεσπιστεί κριτήρια διάγνωσης από διεθνείς οργανισμούς.

Η Doppler υπερηχογραφία αποτελεί καλό διαγνωστικό δείκτη καθώς προσφέρει σημαντικές πληροφορίες τόσο για την εμβρυϊκή κυκλοφορία, όσο και για την κυκλοφορία των μητριάων αρτηριών. Μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυξημένες αντιστάσεις κατά την Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας, αν και το περιγεννητικό όφελος από αυτή τη διαδικασία πληθυσμιακής διαλογής δεν έχει αποδειχθεί.

**Λέξεις-κλειδιά:** προεκλαμψία, υπέρταση, Doppler μητριάων αρτηριών.

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η κύηση χαρακτηρίζεται από συνεχείς παθοφυσιολογικές μεταβολές και είναι δυνατό να συνυπάρχει με ποικιλία παθήσεων των διαφόρων συστημάτων, η εξέλιξη των οποίων συνήθως επιδεινώνεται ή τουλάχιστον επηρεάζεται. Κατά την κύηση μπορούν να εμφανιστούν προβλήματα υγείας, τα οποία δεν προϋπήρχαν και εμφανίζονται για πρώτη φορά. Η παρουσία του εμβρύου περιπλέκει τα ιατρικά προβλήματα δημιουργώντας πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εγκύου, της νόσου και της θεραπείας. Η κατανόηση αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι κρίσιμη για την καλύτερη

1. Μαία, Συνεργάτης Μαιευτήριου "ΛΗΤΩ".
2. Σπουδάστρια Τμήματος Μαιευτικής Τ.Ε.Ι. Αθηνών.
3. Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, Γυναικολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών.

έκβαση τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού. Μια τέτοια κατάσταση είναι και η προεκλαμψία (Sibai B.M. et al., 2005).

Η προεκλαμψία αποτελεί πολυσυστηματική νόσο στην οποία η αρχική βλάβη εντοπίζεται στον πλακούντα και απαντάται μόνο στο ανθρώπινο είδος. Οι βλάβες στον πλακούντα έχουν ως αποτέλεσμα την ανώμαλη αγγειακή αντίδραση στην πλακουντοποίηση. Οι διαταραχές αυτές προκαλούν αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις, τάση για συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση του συστήματος πήξης και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Gilord R.W. et al., 2000). Κλινικά η νόσος εμφανίζεται ως σύνδρομο στην έγκυο με αυξημένη αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία, με ή χωρίς πολυσυστηματικές εκδηλώσεις, αλλά και ως σύνδρομο στο έμβρυο με καθυστέρηση της ανάπτυξής του (fetal growth restriction, FGR), ολιγάμνιο και κακή οξυγόνωση (Gilord R.W. et al., 2000, Ness R.B. & Roberts J.M., 1996).

Στη μητέρα το σύνδρομο φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικό. Συγκεκριμένα υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ της προεκλαμψίας, που εκδηλώνεται πριν το τέλος της κύησης χωρίς FGR και εκείνης που εκδηλώνεται πρώιμα. Η τελευταία δημιουργεί FGR και οδηγεί σε πρόωρο τοκετό (Ness R.B. & Roberts J.M., 1996, Vatten L.J. et al., 2004). Διαφορές, επίσης, παρατηρούνται όταν η εκδήλωση της νόσου είναι πριν την 34η εβδομάδα κύησης σε σχέση με μεγαλύτερη ηλικία κύησης (Vatten L.J. et al., 2004, Hauth J.C. et al., 2000).

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος εμφανίζεται στο 2-5% των πρωτοτόκων επιτόκων και στα 3/4 των περιπτώσεων είναι ήπια με έναρξη προς το τέλος της κύησης και με μικρό κίνδυνο για κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα (Vatten L.J. et al., 2004, Hauth J.C. et al., 2000, Sibai B.M., 2004). Αντίθετα, η συχνότητα και επικινδυνότητα της νόσου είναι αυξημένη σε περιπτώσεις πολύδυμης κύησης (Ness R.B. & Roberts J.M., 1996, Sibai B.M. et al., 2000, Wen S.W. et al., 2004), χρόνιας υπέρτασης (Caritis S. et al., 1998, Sibai B.M., 2002), θρομβοφιλίας (Allrevic Z. et al., 2002, Haukkamaa L. et al., 2004), ιστορικού προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση (Caritis S. et al., 1998, Hnat M.D. et al.,

2002) ή προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη (Allrevic Z. et al., 2002, Van Pampus M.G. et al., 1999).

## ΑΙΤΙΑ

Τα αίτια της προεκλαμψίας παραμένουν αδιευκρίνιστα. Η νόσος πιστεύεται ότι προκαλείται από την παρουσία του πλακούντα ή την αντίδραση της μητέρας σ' αυτόν. Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία μετά την κλινική εμφάνιση της νόσου είναι η αποπεράτωση της κύησης (Sibai B.M. et al., 2005, Roberts J.M. & Gamill H.S., 2005).

Αρχικά οι ερευνητές πίστευαν ότι η ανώμαλη πλακουντοποίηση είναι η μοναδική αιτία για την εμφάνιση της προεκλαμψίας (Robertson S.A. et al., 2002). Σήμερα, όμως, είναι εμφανές ότι δεν είναι η αιτία, αλλά πιθανόν ένας ισχυρότατος προδιαθεσικός παράγοντας. Αν, λοιπόν, ο παράγοντας αυτός εγκατασταθεί, μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο της προεκλαμψίας ανάλογα με το βαθμό που προκαλεί σήματα για φλεγμονή (μπορεί να εξαρτάται από γονίδια του εμβρύου), αλλά και την αντίδραση της μητέρας στα σήματα αυτά (εξαρτάται από τα γονίδια της μητέρας) (Sibai B.M. et al., 2005, Roberts J.M. & Gamill H.S., 2005).

Η αυξημένη πλακουντιακή απόπτωση μπορεί επίσης να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας μέσω ενίσχυσης της φλεγμονώδους διαδικασίας (Sibai B.M. et al., 2005).

Η προεκλαμψία έχει σαφή κληρονομικά χαρακτηριστικά (Roberts J.M. & Gamill H.S., 2005) και έχουν δημοσιευθεί μοντέλα κληρονομικότητάς της (Nilsson E. et al., 2004). Η υπόθεση ύπαρξης ενός μείζονος γονιδίου προεκλαμψίας δεν φαίνεται πολύ πιθανή σήμερα, αν και είχε υποστηριχθεί παλαιότερα. Αντίθετα, σήμερα πιστεύεται ότι μπορεί να υπάρχουν ομάδες "επιδεκτικών" γονιδίων, που αλληλεπιδρούν με το καρδιαγγειακό σύστημα ή και τη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης στη μητέρα. Τέτοια γονίδια έχουν απομονωθεί σε επιδημιολογικές μελέτες, κυρίως σε θέσεις του χρωμοσώματος 2 και 9 (Laiuori H. et al., 2003). Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι τα γονίδια αυτά απομονώνονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς και μπορούν να εξηγήσουν μικρό μόνο ποσοστό των περιστατικών προεκλαμψίας (Oudejans C.B. et al., 2004).

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της προεκλαμψίας τίθεται με την παρουσία της υπέρτασης και της πρωτεϊνουρίας με ή χωρίς οίδημα. Ως υπέρταση ορίζεται η άνοδος της συστολικής πίεσης  $\geq 140$ mmHg ή της διαστολικής πίεσης  $\geq 90$ mmHg σε τουλάχιστον δυο μετρήσεις, με μεσοδιάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών αλλά λιγότερο από 7 ημέρες, το οποίο συμβαίνει μετά τις 20 εβδομάδες κύησης σε γυναίκα που στο παρελθόν δεν ήταν υπερτασική. Ως πρωτεϊνουρία ορίζεται η αποβολή στα ούρα 24ώρου ποσότητας πρωτεΐνης μεγαλύτερης από 300mg (Ιατράκης Γ. και συν., 2010), ή συγκέντρωσης 0,1gr ανά λίτρο σε τουλάχιστον δυο τυχαίες λήψεις δείγματος ούρων, με διαφορά 6 ωρών ή περισσότερο.

Η προεκλαμψία μπορεί να διαγνωσθεί και σε απουσία πρωτεϊνουρίας όταν η υπέρταση συνδυάζεται με επίμονα νευρολογικά συμπτώματα, όπως το άλγος του επιγαστρίου ή του δεξιού υποχονδρίου με ή χωρίς ναυτία και έμετο ή, τέλος, αν συνοδεύεται από θρομβοπενία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα (Sibai B.M., 2003, Brown M.A. et al., 2000).

Σε φυσιολογικά εξελισσόμενη κύηση υπάρχει σημαντική αύξηση της διαστολικής ροής αίματος στις μητριάες αρτηρίες, ενώ σε κυήσεις που μελλοντικά μπορεί να αναπτύξουν προεκλαμψία ή καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου η ροή αυτή θα είναι ελαττωμένη. Τα σημεία αυτά μπορούν να μελετηθούν με τη χρήση του Doppler στις μητριάες αρτηρίες (Reister F. & Kingdom J.C.P., 2004). Η προσπάθεια πρόβλεψης της προεκλαμψίας και της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης με την εξέταση Doppler των μητριάων αρτηριών, βασίζεται στην ελαττωματική πλακουντοποίηση που, όπως πιστεύεται, πολλές φορές προηγείται των καταστάσεων αυτών (Albaiges G. et al., 2000, Cunningham F.G. et al., 2010).

Στη φυσιολογική κύηση οι σπειροειδείς αρτηρίες της τροφοβλάστης υφίστανται αλλαγές και μεταμορφώνονται από στενά αγγεία υψηλής αντίστασης σε χοανοειδείς κατασκευές χαμηλής αντίστασης, που δεν αντιδρούν σε αγγειοδραστικές ουσίες (Brosens I. et al., 1967). Όμως, σε πολλές περιπτώσεις υπάρχει μειωμένη τροφοβλαστική διήθηση (Khong T.Y. et al., 1986) και ανεπαρκής προσαρμογή της μητέρας στην πλα-

κουντοποίηση, γεγονός που σχετίζεται με την επακόλουθη εμφάνιση προεκλαμψίας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου (Pijnenborg R. et al., 1991, Brosens I. et al., 1977).

Σε τέτοιες περιπτώσεις η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία εξακολουθεί να είναι αυξημένων αντιστάσεων, κι αυτό μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη βλάβη του ενδοθηλίου με επηρεασμένη παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών, όπως η προστακυκλίνη και το οξειδιο του αζώτου (Postovit L.M. et al., 2001). Αυτό έχει ως συνέπεια αγγειοσπασμό στα μικρά αρτηρίδια, τόσο τοπικά στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, όσο και στη συστηματική κυκλοφορία (Roberts J.M. & Lain K.Y., 2002). Επιπλέον, συνυπάρχει ή ακολουθεί μια αυξημένη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες (Granger J.P. et al., 2001), με αποτέλεσμα την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, που μπορεί να οδηγήσουν τη μητέρα σε υπέρταση.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη, δεν μπορούν να διατηρήσουν την αγγειακή ακεραιότητα με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών, την αυξημένη τάση των αιμοπεταλίων για συγκόλληση και τον αυξημένο αγγειακό τόνο, που επιδεινώνει περαιτέρω τον τοπικό και συστηματικό αγγειοσπασμό των τριχοειδών (Roberts J.M. & Lain K.Y., 2002). Όλα αυτά μπορεί να οδηγήσουν περαιτέρω σε αθηρωματώδεις βλάβες στα τριχοειδή και τοπική ισχαιμία στον πλακούντα, τους νεφρούς, το ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα (DeWolf F. et al., 1975, Khong T.Y. & Mott C., 1993).

Επιπρόσθετα, στις φυσιολογικές κυήσεις οι αντιστάσεις στη ροή του αίματος των μητριάων αρτηριών μειώνονται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης. Νεότερα όμως δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο των αρτηριοφλεβικών αναστομών του μιομητρίου για τις αλλαγές αυτές (Saito S. & Sakai M., 2003). Στην προεκλαμψία και την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης οι αντιστάσεις στις μητριάες αρτηρίες παραμένουν αυξημένες καθώς οι παραπάνω μεταβολές φαίνεται να ανεπαρκούν (Campbell S. et al., 1983, Griln D. et al., 1983, Trudinger B.J. et al., 1985).

Τα παθολογικά Doppler των μητριάων αρτηριών φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνι-

σης προεκλαμψίας κατά 4 έως 6 φορές σε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου και περίπου 2,5 φορές σε υψηλού κινδύνου. Αντίθετα, όμως, φυσιολογικά Doppler υποδιπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ειδικά σε φυσιολογικούς δείκτες ροής. Σημαντικό χαρακτηριστικό πολλών μελετών είναι ότι τα Doppler των μητριάων αρτηριών αποδίδουν καλύτερα στην αναγνώριση της σοβαρής νόσου. Οι Steel S.A. et al. (1990) ανέφεραν ότι η ευαισθησία των αυξημένων αντιστάσεων στις μητριάες αρτηρίες για την πρόβλεψη προεκλαμψίας ήταν 63%, ενώ για την απλή υπέρταση της κύησης ήταν 39%.

Αντίστοιχα ευρήματα υπήρξαν και για την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Σύμφωνα με την τελευταία μετα-ανάλυση, αυξημένες αντιστάσεις των μητριάων αρτηριών αυξάνουν τον κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού κατά 3,7 φορές περίπου, ενώ φυσιολογικές ροές μειώνουν τον κίνδυνο κατά 0,8 φορές (Parageorghiou A.T. et al., 2004).

Όπως και στην προεκλαμψία έτσι και στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης φαίνεται ότι η εξέταση Doppler έχει καλύτερη επίδοση στην πρόβλεψη της πιο σοβαρής νόσου και των νεογνών με μικρότερο βάρος γέννησης. Επίσης, φαίνεται να επιτυγχάνεται καλύτερη ευαισθησία στις περιπτώσεις που θα χρειαστεί να γεννηθούν πρόωρα λόγω σοβαρής νόσου.

Οι Harrington K. et al. (1996) βρήκαν ότι οι αμφοτερόπλευρες εντομές του διαστολικού κύματος ανίχνευσαν το 22% των περιπτώσεων που γέννησαν νεογνό με βάρος κάτω από τη 10η εκατοστιαία θέση, και το 58% των εγκύων που απαιτήθηκε περάτωση του τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες.

Για την ανίχνευση νεογνών με βάρος γέννησης < 10η εκατοστιαία θέση, οι Albaiges G. et al. (2000) χρησιμοποιώντας ως όριο την 95η εκατοστιαία θέση του μέσου PI (Pulsatility Index – [PI] = Δείκτης Παλμικότητας) στις 23 εβδομάδες κύησης, πέτυχαν ευαισθησία 70% στις περιπτώσεις που χρειάστηκε λόγω σοβαρής νόσου να περατώσουν την κύηση πριν τις 34 εβδομάδες και το έμβρυο ήταν κάτω της 10ης εκατοστιαίας θέσης ως προς το βάρος γέννησης.

Τέλος, στον ίδιο πληθυσμό οι Parageorghiou A.T. et al. (2001) πέτυχαν ευαισθησία 16% χρησιμοποιώντας το ίδιο όριο, που όμως αυξανόταν

σε 54%, 64% και 74% για τις περιπτώσεις που οι έγκυες χρειάστηκε να γεννήσουν πριν τις 36, 34 και 32 εβδομάδες αντίστοιχα.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο πλέον αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της προεκλαμψίας είναι η καλή προγεννητική φροντίδα. Αυτή περιλαμβάνει την πρώιμη αναγνώριση των γυναικών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη της νόσου και την έγκαιρη ανίχνευση των κλινικών σημείων, ώστε να επιτευχθεί πρώιμα η διάγνωση (Gilford R.W. et al., 2000, Sibai B.M., 2003, Brown M.A. et al., 2000, Helewa M.E. et al., 1997).

Μετά τη διάγνωση της νόσου η αντιμετώπιση εξαρτάται από την αρχική εκτίμηση της εγκύου και του εμβρύου. Κύριο μέλημα αποτελεί η ασφάλεια της επιτόκου, ενώ ο τοκετός είναι η τελική αντιμετώπιση της προεκλαμψίας. Ωστόσο, ο τοκετός αν και μπορεί να αποτελέσει εργαλείο για την ασφάλεια της μητέρας, αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για ένα πρόωρο έμβρυο (Sibai B.M. et al., 2005, Roberts J.M. & Gamill H.S., 2005). Η τελική απόφαση για τοκετό ή αναμονή θα εξαρτηθεί από την ηλικία κύησης, την κατάσταση του εμβρύου και τη σοβαρότητα της νόσου της επιτόκου (Turner J.A., 2010).

Η αντιμετώπιση της οξείας υπέρτασης αποσκοπεί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επιπλοκών, οι οποίες αποτελούν τα πιο συνήθη αίτια της μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες κοινωνίες (Zhang J. et al., 2003, Weindling A.M., 2003). Τα αντιυπερτασικά φάρμακα βοηθούν στην πρόληψη των επιπλοκών αυτών σε γυναίκες με σοβαρή υπέρταση. Παρ' όλα αυτά δεν αλλάζουν την πορεία της ήπιας προεκλαμψίας (Zhang J. et al., 2003, Magee L.A., 1999).

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η υδραλαζίνη, η νιφεδιπίνη και η λαμπεταλόλη. Το πιο διαδεδομένο από τα παραπάνω είναι η υδραλαζίνη. Ωστόσο, πρόσφατη μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι η υδραλαζίνη συγκριτικά με τα άλλα δυο φάρμακα μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο μητρικών παρενεργειών και με σειρά προβλημάτων, που βάζουν σε κίνδυνο τη ζωή του εμβρύου αλλά και της μέλλουσας μητέρας (Magee L.A. et al., 2003).

Σήμερα, στις περιπτώσεις βαριάς προεκλαμψίας θεωρείται επιβεβλημένη η διενέργεια πρόκλησης τοκετού, αφενός για να διασφαλιστεί η υγεία της μητέρας και αφετέρου η βιωσιμότητα του εμβρύου. Ωστόσο, το πρώτο 48ωρο μετά τον τοκετό παραμένει κρίσιμο, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης στη μητέρα συνδρόμου HELLP, πνευμονικού οιδήματος, νεφρικής ανεπάρκειας, εκλαμψίας και εγκεφαλικού επεισοδίου (Sibai B.M., 2003, Sibai B.M., 2004).

Είναι, επομένως, επιτακτική η ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση των γυναικών που είχαν βαριά προεκλαμψία, με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και έλεγχο ισοζυγίου υγρών, καθώς και για σημεία και συμπτώματα στη μητέρα, που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή της (Sibai B.M., 2003, Sibai B.M., 2004). Επιπρόσθετα, υπάρχουν περιπτώσεις εμφάνισης σοβαρής προεκλαμψίας ή εκλαμψίας για πρώτη φορά μετά τον τοκετό (Duley L. et al., 2003, Chames M.C. et al., 2002). Για το λόγο αυτό θα πρέπει όλες οι έγκυες να ενημερώνονται έγκαιρα για τα συμπτώματα της προεκλαμψίας, όπως οι σοβαρές ημικρανίες, τα προβλήματα όρασης, το επιγαστρικό άλγος με ναυτία ή έμετο (Chames M.C. et al., 2002, Mathys L.A. et al., 2002).

## ABSTRACT

*Maria Tepetov, Maria Rentzeperi, Dimitrios Tryfos, Eleftherios Anastasakis: Review of preeclampsia. Old hazard, new data.*

"ELEFTHO", 3: 98-104, 2011

*Preeclampsia is a multisystemic disease that has troubled the obstetrical community for decades. Despite the extensive research, the occurrence has not declined and the ability to predict this disease has not improved. The main inhibiting factor lies on the etiology of the disease that still remains unknown, while there is no consensus regarding the diagnostic criteria. Recently, systemic elort has been placed by international organizations, in order to delne widely accepted diagnostic criteria.*

*Doppler ultrasonography can be used as a prognostic tool for the development of preeclampsia, since it provides information regard-*

*ing both the fetus as well as the uterine circulation .Large prospective studies have shown that increased resistance at the Doppler examination of the uterine arteries can predict the development of preeclampsia.*

**Key-words:** *preeclampsia, hypertension, uterine arteries Doppler.*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Albaiges G., Missfelder-Lobos H., Lees C. et al.: One-stage screening for pregnancy complications by colour Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstetrics and Gynecology*, 96: 559-64, 2000.
- Alfirevic Z., Roberts D., Martlew V.: How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 101: 6-14, 2002.
- Brosens I., Robertson W.B., Dixon H.G.: The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 93: 569-79, 1967.
- Brosens I., Dixon H.G., Robertson W.B.: Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed *Br J Obstet Gynaecol*, 84: 655-63, 1977.
- Brown M.A., Hague W.M., Higgins J. et al.: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 40: 133-8, 2000.
- Campbell S., Diaz-Recasens J., Griffin D.R. et al.: New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*, 26: 675-7, 1983.
- Caritis S., Sibai B.M., Hauth J. et al.: Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in woman at high risk. *N Engl J Med*, 338: 701-5, 1998.
- Chames M.C., Livingston J.C., Ivestor T.S., Barton J.R., Sibai B.M.: Late postpartum eclpampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*, 186: 1174-7, 2002.
- Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., Hauth J.C., Rouse D.J., Spong C.Y.: *Fetal Imaging*. In: Williams Obstetrics, New York, The McGraw-Hill, Companies 2010.
- De Wolf F., Robertson W.B., Brosens I.: The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 123: 164-74, 1975.
- Duley L., Galmezoglu A.M., Henderson-Smart D.J.: Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2:

- CD000025, 2003.
- Griffin D., Cohen-Overbeek T., Campbell S.: Fetal and utero-placental blood flow. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 10: 565-602, 1983.
- Gifford R.W., August P.A., Cunningham G., Green L.A., Lindheimer M.D., McNellis D., Roberts J.M., Sibai B.M., Taler S.J.: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183: S1-S22, 2000.
- Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T. et al.: Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 38(3 Pt 2): 718-22, 2001.
- Harrington K., Cooper D., Lees C. et al.: Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of small-for gestational-age baby. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 7:182-8, 1996.
- Haukkamaa L., Salminen M., Laivuori H. et al.: Risk of subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol*, 93: 805-8, 2004.
- Hauth J.C., Ewell M.G., Levine R.L., Esterlitz J.R., Sibai B.M., Curet L.B.: Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol*, 95:24-8, 2000.
- Helewa M.E., Burrows R.F., Smith J. et al.: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*, 157: 715-25, 1997.
- Hnat M.D., Sibai B.M., Caritis S., Hiouth J., Lindheimer M.D., MacPherson C.: Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with woman who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol*, 186: 422-6, 2002.
- Ιατράκης Γ. (συνεργασία: Πεχλιβάνη Φ., Αντωνίου Ε., Ροκοπάνου Θ.): Υπερτασική Νόσος της Κύησης. Στο: Παθολογία Κύησης. Εκδόσεις "ΔΕΣΜΟΣ", Αθήνα 2010.
- Khong T.Y., De Wolf F., Robertson W.B., Brosens I.: Inadequate maternal vascular response to placenta-tion in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*, 93: 1049-59, 1986.
- Khong T.Y. & Mott C.: Immunohistologic demonstration of endothelial disruption in acute atherosclerosis in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 51: 193-7, 1993.
- Laivuori H., Lahermo P., Ollikainen V. et al.: Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet*, 72: 168-77, 2003.
- Magee L.A., Ornstein M.P., Von Dadelszen P.: Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ*, 318: 1332-6, 1999.
- Magee L.A., Cham C., Waterman E.J., Ohlsson A., Von Dadelszen P.: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 327: 1-10, 2003.
- Mathys L.A., Coppage K.H., Lambers D.S., Barton J.R., Sibai B.M.: Delayed postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*, 186:1174-7, 2002.
- Ness R.B., Roberts J.M.: Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its applications. *Am J Obstet Gynecol*, 175: 1365-70, 1996.
- Nilsson E., Salonen Ros H., Cnattingius S., Lichtenstein P.: The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*, 111: 200-6, 2004.
- Oudejans C.B., Mulders J., Lachmeijer A.M. et al.: The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclampsia females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod*, 10:589-98, 2004.
- Papageorgiou A.T., Yu C.K.H., Bindra R. et al.: Multi-center screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 18: 441-9, 2001.
- Papageorgiou A.T., Yu C.H., Nicolaidis K.H.: The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practise & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 18: 383-396, 2004.
- Pijnenborg R., Anthony J., Davey D.A. et al.: Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 98: 648-55, 1991.
- Postovit L.M., Adams M.A., Graham C.H.: Does nitric oxide play a role in the aetiology of pre-eclampsia? *Placenta*, 22 (supplement A): S51-S55, 2001.
- Reister F., Kingdom J.C.P.: Screening for preeclampsia. In: Baker P.N., Kingdom J.C., editors. *Preeclampsia: current perspectives on management*. London: Parthenon, p. 119-32, 2004.
- Roberts J.M., Lain K.Y.: Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*, 23: 359-72, 2002.
- Roberts J.M., Gamill H.S.: Preeclampsia recent insights. *Hypertension*, 46: 1243-9, 2005.
- Robertson S.A., Ingman W.V., O'Leary S., Sharkey D.J.,

- Tremellen K.P.*: Transforming growth factor beta-a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol*, 57:109-28, 2002.
- Saito S., Sakai M.*: Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol*, 59: 161-73, 2003.
- Sibai B.M., Hauth J., Caritis S. et al.*: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 182: 938-42, 2000.
- Sibai B.M.*: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 100: 369-77, 2002.
- Sibai B.M.*: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 102: 181-92, 2003.
- Sibai B.M.*: Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol*, 103: 981-91, 2004.
- Sibai B.M., Dekker G., Kupferminc M.*: Pre-eclampsia. *Lancet*, 365: 785-99, 2005.
- Steel S.A., Pearce J.M., McParland P., Chamberlain G.V.*: Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet*, 335: 1548-51, 1990.
- Trudinger B.J., Giles W.B., Cook C.M.*: Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 92: 39-45, 1985.
- Turner J.A.*: Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *International Journal of Women's Health*, 2: 327-337, 2010.
- Van Pampus M.G., Dekker G.A., Wolf H. et al.*: High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 180: 1146-50, 1999.
- Vatten L.J., Skjaerven R.*: Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG*, 111: 298-3, 2004.
- Weindling A.M.*: The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). *Arch Dis Child*, 88: 1034-7, 2003.
- Wen S.W., Demissie K., Yang Q., Walker M.C.*: Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 191: 254-8, 2004.
- Zhang J., Meikle S., Trumble A.*: Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*, 22: 203-12, 2003.