

# Preeklampsia – raseduse raske tüsistus, mis võib järgmiste raseduste ajal korduda

Kadri Matt – TÜ naistekliinik

**Võttesõnad:** rasedusaegne hüpertensioon, preeklampsia, HELLP-sündroom, loote kasvupeetus

**Preeklampsia (PE) on sagedasim perinataalse haigestumise ja surma põhjus. Kliiniliselt väljendub raske preeklampsia ema hulgielundikahjustuse ja loote kasvupeetusena. Uuringute tulemused näitavad, et PE on geneetiliselt determineeritud nii ema kui isa poolt, kuid haiguse vallandumise määravad just epigeneetilised tegurid koos keskkonnamõjuritega. Preeklampsia kordumise risk on vähemalt 50% koormatud anamneesiga patsientidel, eriti juhtudel, kui eelmine (esimene) rasedus komplitseerus raske PE-/HELLP-sündroomiga. Preeklampsia ennustamisel ja enneta misel on oluline individuaalsete riskitegurite arvestamine ja raseda tervise igakülgne uuring, et täpsustada krooniliste haiguste, sh autoimmuunfenomenide, ning muude haiguste olemasolu. Preeklampsia ennetamine ja edasilükkamine on võimalik ratsionaalseid profülaktika- ja ravimeetmeid rakendades.**

## **RASEDUSAEGNE HÜPERTENSIOON, PREEKLAMPISIA, HELLP-SÜNDROOM. DEFINITSIOONID**

Raseduse ajal püsib vererõhk kuni 32.–33. nädalani üldjuhul samades väärtustes kui enne rasedust. Tendents nii süstoolse kui

ka diastoolse vererõhu tõusuks esineb alates 33.–34. nädalast (keskmiselt 5–10 mm Hg võrra) ja vererõhk võib püsida kõrgemana isegi kuni 6 nädalat pärast sünnitust.

Kõrgenenud vererõhu diagnostiliseks kriteeriumiks raseduse ajal peetakse vererõhu väärtusi  $\geq 140/90$  mm Hg. Olulisemaks peetakse diastoolse vererõhu tõusu. Kergeks või mõõdukaks hüpertensiooniks peetakse raseda diastoolse vererõhu väärtusi 90–109 mm Hg. Rasket hüpertensiooni defineeritakse, kui süstoolne RR  $\geq 170$  mm Hg ja /või diastoolne rõhk  $\geq 110$  mm Hg. Kirjanduse andmetel esineb vererõhu kõrgenemist kuni 80%-l, olulist/rasket hüpertensiooni aga on 7–15%-l rasedatest (1–3).

Preeklampsia sündroomi diagnoositakse, kui pärast 20. rasedusnädalat tekib rasedal hüpertensioon, millega kaasneb oluline proteiuria ( $> 300$  mg ööpäevases uriinis) ja/või tursed. Mõningate autorite järgi peetakse tursesümptomit vähem informatiivseks, mistõttu jäetakse see kriteerium definitsioonist välja, kuigi kliiniliselt on oluline tursete sedastamine just näol ja kätel, samuti nn varjatud tursete väljaselgitamine patoloogilise/kiire kaaluibe korral (vt joonis 1).

PE-sündroomi on varem nimetatud ka rasedate nefropaatiaks (*nephropathia gravidarum*), raseduse II poole toksikoosiks (helistoksikoos, *toxaemia, toxicosis gravidarum*) ja/või lihtsalt preeklampiaks (*praeeklampsia*). Viimane nimetus on seotud asjaoluga, et rasketel juhtudel on tegemist rasedate/sünnitajate krambi- ehk eklampsiaeelse seisundiga. Kuna preeklampsia sündroomi tekkes, samuti krampide vallandumises on

olulisel kohal vererõhu kõrgenemine, on alates 1980ndatest PE sünonüümina hakatud kasutama ka mõistet „rasedusest indutseeritud hüpertensioon“ (PIH, *pregnancy induced hypertension*).

On tõestatud, et raske preeklampsia korral tekib elutähtsate elundite süsteemne vaskulaarne puudulikkus („süsteemne põletik“), mis ohustab nii ema kui ka loote tervist või isegi elu. Sage damini on esmaselt kahjustatud elundiks ema neerud, areneb transitoorne neerupuudulikkus ja kujuneb tüüpiline preeklampsiasündroomi triaad: hüpertensioon, proteiinuuria, tursed. Umbes 20%-l juhtudest kaasneb raske neerufunktsiooni-häirega maksapuudulikkus ehk HELLP-sündroom: hemolüüs (H, *hemolysis*), veres maksa ensüümide tõus (EL, *elevated liver enzymes*) ja trombotsütopeenia (LP, *low platelets*).

Oluline on märkida, et kliiniliselt võib HELLP-sündroomi korral proteiinuuria puududa või olla mitteoluline ning 20–30%-l juhtudest ei esine vererõhu kõrgenemist üle 140/90 mm Hg. See lubabki rääkida HELLP-sündroomist kui atüüpilisest toksikoosivormist. Olenevalt erinevatest klassifikatsioonidest (Mississippi, Tennessee) jaotatakse HELLP-sündroom kolme (1., 2., 3. klass) raskusastmesse ning täielikuks ja osaliseks vormiks (3, 4).

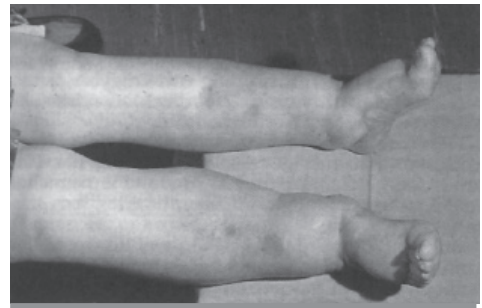
Tänaseks on selgitatud, et HELLP-sündroom on raske preeklampsia vorm just seetõttu, et maksa kahjustus võib areneda väga vara – juba enne 20. rasedusnädalat – ja et risk hulgielundipuudulikkuse ja raskete tüsistuste – dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIC), eklampsia, aju hemorraagia/infarkt, platsenta enneaegne irdumine, loote kasvu peetus – tekkeks on tunduvalt suurem kui tüüpilise preeklampsia korral (4).

Eklampsia on üliraske preeklampsia vorm *grand mal* tüüpi krampihooodega (kloonilised ja toonilised tõmbused jäsemetes) ning lühema või pikema kestusega teadvushäirega (vt joonis 2). Nii ema kui lapse elu ja tervise prognoosi seisukohast on oluline, et krampi-

de kordumisel on ema ajuhemorraagia, platsenta enneaegse irdumise, loote distressi või antenataalse hukkumise suur oht (5).

Kliiniliselt jaotatakse preeklampsia järgmiselt:

- 1) kerge preeklampsia – *praeeklampsia gradus levis*,
- 2) raske preeklampsia – *praeeklampsia gradus gravis*,
- 3) üliraske preeklampsia ehk eklampsia – *eclampsia*.



Joonis 1. Raske preeklampsiale iseloomulikud tursed jalgadel.



Joonis 2. Eklamptiline krampihooog.

#### RASKE PREEKLAMPISIA KRITERIUMID

- Süstoolne rõhk  $\geq 160$  mm Hg või diastoolne rõhk  $\geq 110$  mm Hg kahel mõõtmisel vähemalt 6tunnise vahega patsiendi voodirežiimil olles;
- proteiinuuria – valgusisaldus  $\geq 3\text{--}5$  g ööpäevas uriinis või 3 ja enam kahes uriiniportsjonis kogutuna 4 tunni järel;
- ligoanuuria – diurees  $\leq 400$  ml/ 24 tunni jooksul;
- epigastmaalvalu või ülakõhuvalu paremal;
- maksafunktsiooni häire;
- trombotsütopeenia ( $< 100\ 000$ );

} HELLP-sündroom

- teadvuse häirumine, nägemishäired;
- kopsuturse;
- loote kasvupeetus.

PE-sündroom tekib kuni 10%-l kõiki-dest rasedatest, sagedamini esmasrasedatel, nendest igal viiendal on oht HELLP-sündroomi kujunemiseks. Raseduse lõpetamine on raske PE klassikaline patogeneetiline ravi, põhjustades aga enamasti loote iatrogenese enneaegsuse. Loote ja vastündinu kahjustused on seotud peale enneaegsuse veel kroonilisest platsentaarsest puudulikkusest põhjustatud perinataalse hüpoksia ja/või kasvupeetusega, varajase ja/või hilisema sünnijärgse adaptatsioonihäirega (6–10).

Eespool toodud arvestades on põhjendatud ka järgmised küsimused (6).

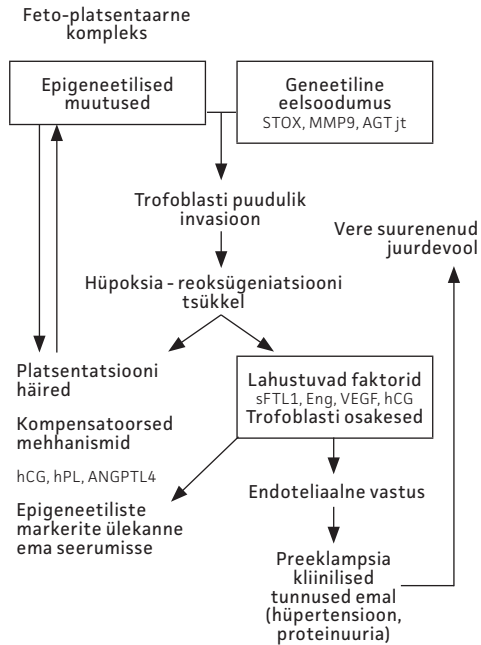
1. Millised on raske preeklampsia/HELLP-sündroomi riskitegurid?
2. Kas raske preeklampsia/HELLP-sündroom kordub järgmiste raseduste korral?
3. Kas on võimalik ennustada, ennetada raske preeklampsia-/HELLP-sündroomi arengut?

**PREEKLAMPISIA PATOGENEES**

Preeklampsia etioloogia ei ole lõplikult selge. Suurem osa autoritest seostab haiguse teket trofoblasti invasiooni puudulikkusega, käsitledes preeklampsiat immunoloogilise geneetilise rasedusadaptatsiooni puudulikkusena.

Preeklampsia arengut võib käsitleda kahe staadiumina. Haigus käivitub trofoblasti puudulikkusest invasioonist, mis hüpoksia ja oksüdatiivse stressi kaudu indutseerib vasospasmi platsentas, vasoaktiivsete ainete vabanemist ning on platsentaarse puudulikkuse ja loote kasvupeetuse aluseks. Preeklampsia II staadiumi vallandab trofoblasti osakeste/platsentaarsete markerite (toksiinide) sattumine ema vereringesse ning sellest tulenev ema vaskulaarne puudulikkus ja hulgielundikahjustus. Preeklampsia kliiniline pilt kujuneb kõige varem välja raseduse 20.–24. nädalaks, saades seega ajalise alguse raseduse esime-

se trimestri lõpust. PE on mitmeteguriline haigus, milles osalevad nii geneetilised, epigeneetilised kui ka väliskeskkonna tegurid (vt joonis 3).



Joonis 3. Preeklampsia kujunemise/kordumise mudel (14).

**PREEKLAMPISIA KORDUMISE EPIDEMIOLOOGIA**

Arvukates töodes on uuritud preeklampsia kordumise riski järgmiste raseduste ajal. Suurim riskitegur PE kordumiseks on varajase, raske preeklampsia/eklampsia, HELLP-sündroomi ja/või loote kasvupeetusega tüsistunud eelnev rasedus. Campell koos kaasautoritega uuris rasedate populatsiooni (n = 29 851), kelle esimene rasedus oli aastatel 1967 ja 1968, ning neid, kellel oli 2 järgmist rasedust samal ajaperioodil (n = 6637). Normotensiiivseteks peeti 68,0% rasedatest, 26,3%-l diagnoositi kerge preeklampsia, 5,6%-l proteiinuuriline (raske) preeklampsia ja eklampsiat esines 0,2%-l. Autorid leidsid, et kuigi teise raseduse korral oli preeklampsia üldine esinemine harvem,

seostus selle teke esimese raseduse lõppega. Rasedatel, kes olid esimese raseduse ajal normotensiivsed, esines järgmise raseduse ajal rasket preeklampsiat ainult 0,7%-l. Kui aga esimese raseduse ajal oli diagnoositud raske PE ning kaasnes vast-sündinu madal sünnikaal (< 2500 g), suurenes PE sagedus 2 korda (16).

Van Rijn koos kolleegidega uuris aastatel 1993–2002 varajase preeklampsia esmas-sünnitajaid, kes sünnitasid enne 34. rasedusnädalat. Preeklampsia kordus järgmise raseduse ajal ¼-l patsientidest (17).

Varase (raseduse II trimestri) preeklampsia 125 naisest oli Sibai ja kaasautorite andmetel järgmise raseduse ajal vererõhk kontrolli all 1/3-l vaatlusalustest, samas 2/3-l komplitseerus rasedus jällegi preeklampsia-ga. Seejuures kujunes 30%-l juhtudest see juba enne 28. nädalat (18).

Ema prenataalne stress/depressioon on üks olulisemaid riskitegureid platsentaar-seks puudulikkuseks, loote kasvupeetuseks ja ka preeklampsiaiks. Depressiooni korral on kortikotropiini vabastavatel hormoonidel (CRH, *corticotropin releasing hormone*) ja kortisoolil, samuti vabanevate angiogeneetiliste faktorite kaskaadil oluline osa PE tekkes (19–21). Üldtuntud on ka sellised preeklampsia tekke ja kordumise riskitegurid nagu rasvumine, ema vanus > 35 aasta, perekonnas PE esinemine, loote väärendid ning anormaalsed seerumimarkerid (AFP, hCG, inhibiin A >2,0 MOM) ja afroameerika rass (5).

### **PREEKLAMPISIA KORDUMISE RISK**

#### **JÄRGMISTE RASEDUSTE AJAL PÄRAST HELLP-SÜNDROOMI PÕDEMIST**

HELLP-sündroomi põdenud naistel on järgmiste raseduste ajal preeklampsia kordumise risk suur. Sibai ja kaasautorite andmeil komplitseerusid neil naistel järgmised rasedused preeklampsia-ga 19%-l juhtudest ja HELLP-sündroom kordus 3%-l juhtudest. Neil rasedatel täheldati ka sagedamini perinataalseid komplikatsioone: enneaegset sünnitust 21%-l, loote kasvu peetust 12%-l ja perinataalset loote surma 4%-l juhtudest.

Naistel, kel esines krooniline arteriaalne hü-pertensioon, kordus pärast HELLP-sündroomi põdemist preeklampsia 75%-l ja HELLP-sündroom 5%-l juhtudest. Samuti esines neil rasedatel enneaegset sünnitust 80%-l, lootekasvu peetust 45%-l, platsenta enneaegset irdumist 20%-l ja perinataalset loote suremust 40%-l juhtudest (22).

### **PREEKLAMPISIA KORDUMISE RISKITEGURID (5)**

- Preeklampsia/HELLP-sündroom, eklampsia eelmise raseduse ajal;
- esmasrasedus;
- mitmikrasedus;
- krooniline hüpertensioon;
- gestatsioonidiabeet;
- pregestatsioonidiabeet;
- vaskulaarsed ja sidekoe haigused;
- nefropaatia;
- urotrakti infektsioon;
- antifosfolipiidiidantikeha sündroom;
- autoimmunhaigused (SLE);
- geneetilised tegurid (trombofiilid).

### **PREEKLAMPISIA KORDUMISE KLIINILISED ASPEKTID**

Hnat koos kolleegidega (23) analüüsis 2934 preeklampsia-ga esmas-sünnitaja ja 598 korduva preeklampsia-ga (*recurrent preeklampsia*) raseda haigusjuhtumeid (23). Esmas-sünnitajatel esines preeklampsia raskeid vorme 0,34%-l, sealhulgas HELLP-sündroomi 0,21%-l juhtudest.

Preeklampsia kordumise korral järgmise raseduse ajal oli krampide ja HELLP-sündroomi kordumise sagedus 7 korda suurem (vastavalt 1,67% ja 1,0%). Preeklampsia kordumine oli seotud ka perinataalsete tüsistuste sagenemisega: enneaegsus (67% *versus* 33%), platsenta enneaegne irdumine (8% *versus* 2%) ja loote surm (7% *versus* 1%).

Preeklampsia on rasedusspetsiifiline sündroom. Ravi puudumisel on raske PE korral 6%-l rasedatest/sünnitajatest oht krampide tekkeks. Varajase preeklampsia ja HELLP-sündroomi korral on koguni 9–13%-l juhtudest oht nii ema kui ka loote eluohtlikeks seisunditeks. Diagnoosi raskuse

alahindamisel, samuti puuduliku ravi korral on 25% patsientidest ohustatud krampisündroomi tekkest veel 48 tundi pärast sünnitust (24, 25).

Laialt on levinud arvamus, et krampid on seotud aju vasospasmi ja tursega. On ka kliinilisi uuringuid, mis seda teooriat ei kinnita. Võimalik, et krampide teke eklampsia korral on seotud teiste mehhanismidega, mis mõjutavad neuroimpulsside ülekannet ajus (26).

### **PREEKLAMPISIA (KORDUMISE) PREVENTSIOON**

Preeklampsia ohu hindamisel ja ennetamisel on kõige olulisem anamnees ning individuaalne riski hindamine. Teoreetiliselt on kõik rasedad ohustatud preeklampsia tekkest.

### **PE SUURE RISKIGA PATSIENTIDE KÄSITLUS (6)**

- Anamnees: kroonilised haigused; perekonna anamnees; teised anamnestilised riskitegurid preeklampsia kordumiseks (sh eelmiste raseduste kulg); eelmiste raseduste platsenta histoloogilise uuringu täpsustamine (trombid või infarkt, eriti loote kasvupeetuse korral).
- Trombofiilia (pärilik/omandatud) võimalikkuse täpsustamine.
- Antinukleaarsete antikehade määramine (autoimmuunhaiguse kahtlus).
- Varajane glükosuuria/diabeedi väljaselgitamine.
- Laboratoorsed analüüsid: hematokrit, elektrolüüdid, trombotsüüdid, seerumi kreatiniin, kusihape, maksa ensüümid, üldvalk, uriini analüüs, vere koagulatsioonitestid, 24 tunni uriini analüüs valgukao määramiseks.
- Tursete olemasolu/tekke, kaaluiibe, vere rõhu, *retina* muutuste jälgimine.
- Emaka-arteri Doppleri-uuring.
- Loote korduvad ultraheli-/Doppleri-uuringud loote kasvupeetuse ja võimaliku distressi täpsustamiseks.

Preeklampsia tekke/kordumise suure riski korral tuleks juba eelmise raseduse/sünni-

tuse järel patsiendilt võtta täiendav perekonna-anamnees, samuti täpsustada krooniliste haiguste, sh diabeedi, trombofiiliate ja autoimmuunhaiguste võimalikku esinemist. Patsientidele on vaja selgitada, et rasedus peaks olema planeeritud ja krooniline haigus peaks raseduse saabumise ajaks olema remissioonis olnud vähemalt 3–6 kuud või haigusseisund kompenseeritud ning ravi adekvaatne. Patsiendile on vaja selgitada, et krooniliselt kulgevate haiguste korral on tõenäoline, et põhihaigus võib ägeneda. Samuti on vaja raviarsti rasedusest teavitada ning vajaduse korral seniseid raviskeeme korrigeerida. Kriitiliseks perioodiks on tavaliselt raseduse 20.–24. nädal, kui võivad ilmned elundipuudulikkuse (sh platsentaarne puudulikkus) või süsteemse vaskulaarse puudulikkuse (raske hüpertensioon, PE, HELLP-sündroom) tunnused.

Preeklampsia ennetamise aspektist on oluline nii psüühiline kui ka füüsiline rasedusvalmidus. Rase peaks jälgima säästvat režiimi, võimaluse korral arvestama lisapuhkuse vajadusega, vältima ülekoormust, üleväsimust ja stressi. Äärmiselt vajalik on õige dieet. Toit peab olema piisava kaloraažiga, sisaldama küllaldaselt oomega-3-rasvhappeid, foolhapet, D-vitamiini, kaltsiumi, magneesiumi ja antioksidante – C- ja E-vitamiini. Süsivesikute, valkude ja rasvade vahekord toiduratsioonis peab olema optimaalne. On tõestatud kalarasva (*fish oil*) tõhusus hüpertensiooni ja preeklampsia ennetamisel (28, 29).

Randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemused kinnitavad, et rasedusaegse hüpertensiooni ja preeklampsia relatiivne risk alaneb kaltsiumi tarvitamisel toidulisandina (vähemalt 1,0 g päevas) raseduse ajal. Kaltsiumi lisamine toidule kuni 2 g päevas vähendab PE riski oluliselt (30).

Jätkuvalt on aktuaalne PE võimalik ennetamine-edasilükkamine suure riski grupis antikoagulantravi (atsetüülsalitsüülhape, madalmolekulaarne hepariin) ordineerimisel (6, 29).

Magneesium (Mg) on laialdaselt kasutusel olnud eklamptiliste krampide kupeerimi-

sel, samuti tokolüütilise ravimina enneaegse sünnitustegevuse pärssimisel. On tõestatud Mg neuroprotektiivne toime perinataalse asfüksia ja tserebraalparalüüsi korral. On teada, et relatiivne Mg-defitsiit võib olla loote kasvupeetuse üheks põhjuseks. Magneesiumi emakakontraktsiooni pärssiv, samuti krampbivastane efekt on eelkõige seletatav silelihaseid lõõgastava toimega kaltsiumikanali blokeerimise kaudu.

Magneesiumi toimet on vähem uuritud kerge preeklampsia korral, kuid Mg lisamine toidule preeklampsia riski korral on soovitatav. Tõhusaks peetakse annust 300 kuni 600 mg ööpäevas raseduse II trimestrist alates, eriti PE suure riskiga rasedatel (31–33). Teatavasti on magneesiumil üle 20 homeostaasi reguleeriva omaduse, raseduse korral on olulised Mg antihüpertensiivne, rahustav, (silelihaseid) lõõgastav ja ka valuvaigistav toime (6, 30–33).

### KOKKUVÕTTEKS

Arvestades preeklampsia etiopatogeneesi, on selge, et preeklampsia medikamentoosne ennetamine monoravimiga on küsitav, eriti haiguse II staadiumis ehk emal tekkinud sümptomite korral. Preeklampsia ennetamine on kompleksne, sisaldades raseda režiimi, sh normaalset toitumist: tasakaalustatud

kaloraaži, rasvade, süsivesikute ja valkude optimaalset vahetorda ning ratsionaalset vitamiinide ja mineraalide hulka. Eestis on raseda ratsionaalse dieedi ja üldse tervisliku toitumise lahtimõtestamisel veel palju arenguvõimalusi.

Väga oluline on kesknärvisüsteemi seisund: igasugune stress, nii füüsiline kui ka metaboolne, eelkõige aga psüühiline, võib indutseerida preeklampsia arengut.

Oluline on nii arstil kui ka patsiendil teada, et tervel rasedal sünnib terve laps ning et suurem osa rasedaid on noored ja terved naised. Positiivne suhtumine ja rõõmus meel kaitsevad ka PE eest. Rasedatele tuleb rääkida individuaalsetest riskidest seoses raseduse võimalike tüsistustega, sh PE tekkega. Haiguse patogeneesi mõistmine päästab nii arsti kui ka patsiendi põhjendamatutest hirmudest.

Preeklampsia mittemedikamentoosne ravi ja ka medikamentoosne ennetamine peab algama PE kordumise suure riskiga rasedatele juba enne viljastumist. Rasedus saabub sageli n-ö ootamatult, eriti kaasnevate ja raskete krooniliste haigustega patsientidel, kellel on viimane aeg preeklampsia ennetamist alustada raseduse tuvastamisel.

*Kadri.Matt@kliinikum.ee*

### KIRJANDUS

- Bellomo G, Narducci F, Verdecchia P, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999;282:1447–52.
- Perloff D. Hypertension and pregnancy-related hypertension. *Cardiol Clin* 1998;16:79–101.
- Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914–34.
- Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. [www.AJOG.org](http://www.AJOG.org).
- Wassef S. Mechanisms of convulsions in eclampsia. *Medical Hypotheses* 2009;72:49–51.
- Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurs and prevention. *Semin Perinatol* 2007;31:135–41.
- Silva LM, Coolman M, Steegers EAP, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the generation study. *J Hypertens* 2008;26:1200–8.
- Clark P, Walker ID, Govan L, et al. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol* 2008;140:236–40.
- Villar J, Carroli G, Woidya D, et al. World Health Organisation Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:921–32.
- Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ* 1998;316:1343–7.
- Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:24–8.
- Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The calcium for preeclampsia prevention study group. *Am J Obstet Gynecol* 1977;100:3–10.
- Lewis G. *Intracranial and key findings 2000–2002*. London:RCOG Press; 2004. p 25–58.
- Chelbi ST, Vaiman D. Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2008;282:120–9.
- Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:186–94.

16. Campell DM, Mac Gilliway I, Carr-Hill R. Preeclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:131–40.
17. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:723–28.
18. Sibai BM, Mercer B, Saringlu A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501–9.
19. Diego AM, Field T, Hernandez-Reif M, et al. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Human Development* 2009;85:65–70.
20. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, et al. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
21. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642–9.
22. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501–9.
23. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422–6.
24. Reynolds C, Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In: DeCherney AH, Nathan L eds. *Current obstetrics & gynecologic diagnosis and treatment*. New York: McGraw-Hill; 2002.
25. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, et al. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:714–20.
26. Cunningham FG, Twickler D. Cerebral oedema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:94–100.
27. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001059.
28. Oken E, Ning Y, Sheryl L et al. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol* 2007;17:663–8.
29. Askie LM, Henderson-Smart D, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–98.
30. Mimouni F, Tsang RC. Perinatal magnesium metabolism: personal data and challenges for the 1990s. *Magnes Res* 1991;4:109–17.
31. Wiswell TE, Graziani IJ, Caddell, et al. Long term protection by maternally-administered magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) in preterm infants is related to initial postnatal serum magnesium levels and to the presence of preceding grade III/IV intracranial hemorrhage (ICH) or cystic periventricular leucomalacia (CVL). *Pediatr Res* 1996;39:284A.
32. Popper LD, Batra SC, Akerlund M. The effect of magnesium on calcium uptake and contractility in the human myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:78–81.
33. Ohya Y, Sperelakis N. Tocolytic agents act on calcium channel current in the smooth muscle cells of pregnant rat uterus. *Pharmacol Exp Ther* 1990;253:580–5.

## SUMMARY

### Preeclampsia – a severe pregnancy complication tending to recur in subsequent pregnancies

Preeclampsia (PE) is a major cause of perinatal materno-fetal morbidity and pregnancy associated mortality. Clinically, severe PE associates maternal pregnancy-induced hypertension with significant proteinuria and/ or oedema. HELLP syndrome is a form of severe preeclampsia (H = hemolysis; EL = elevated liver enzymes and LP = low platelets) and it usually develops suddenly during pregnancy (27–37 weeks of gestation).

The cause of PE remains unknown, and the only known cure is delivery of the fetus and the placenta. Recent data demonstrate that a combination of genetic, epigenetic and environmental factors are involved. PE is often considered a two-stage disease. The first stage is a shallow cytotrophoblastic invasion which induces cycles of hypoxia-reoxygenation at the placental level. Subsequently, an abnormal expression pattern occurs which is

followed by the release of soluble factors and trophoblastic debris in the maternal blood flow. These stimuli trigger the second phase of the disease, the maternal syndrome.

Women with a previous pregnancy complicated by PE are at an increased risk for recurrence in subsequent pregnancies. For severe preeclamptic women in an initial pregnancy, recurrence rates for any type of PE are very high, approaching 50% in some studies. Therefore, recurrent preeclampsia is clearly associated with more severe disease and with more severe associated morbidities.

Further insight into the pathophysiology of PE at the cellular and genomic levels will likely create new opportunities for prevention. Although some progress has been made in developing potential therapeutic options to prevent PE recurrence there is a great need for more reliable data to determine who will benefit most from any specific therapy.