

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Submitted/Otrzymano: 25.01.2009 • Corrected/Poprawiono: 04.05.2009 • Accepted/Zaakceptowano: 08.06.2009

© Akademia Medycyny

Funkcja i rola śródbłonna w nadciśnieniu indukowanym ciążą

The function and role of endothelium in pregnancy-induced hypertension

Barbara Lisowska¹, Elżbieta Nowacka²

¹ Klinika Reumortopedii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, w Warszawie

² I Klinika i Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Streszczenie

Śródbłonek odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu naczyniowej homeostazy. Napięcie naczyń jest kontrolowane przez śródbłonkowe czynniki rozszerzające naczynia, jak także przez śródbłonkowe czynniki zwężające naczynia. Dysfunkcja śródbłonna stanowi główny czynnik ryzyka w rozwoju nadciśnienia indukowanego ciążą (*Pregnancy-induced hypertension* - PIH) stanowiącego jedno z jej najpoważniejszych powikłań. W artykule przedstawiono rolę śródbłonna w rozwoju PIH. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 336-343.*

Słowa kluczowe: śródbłonek, nadciśnienie indukowane ciążą

Summary

The endothelium plays a key role in the maintenance of vascular homeostasis. The vascular tone is controlled by release of endothelium-derived relaxing factors as well as vasoconstricting factors. Endothelial dysfunction is considered as a major risk factor of pregnancy-induced hypertension (PIH). Pregnancy-induced hypertension is one of the most serious complications of pregnancy. The role of endothelium in development of PIH was presented in this article. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 336-343.*

Keywords: endothelium, pregnancy-induced hypertension

Nadciśnienie indukowane ciążą (*pregnancy induced hypertension* – PIH), stan przedrzucawkowy oraz rzucawka należą do najpoważniejszych powikłań ciąży i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności okołoporodowej [1]. Nadciśnienie indukowane ciążą jest definiowane jako ciśnienie 140/90 mmHg lub wyższe, pojawiające u ciężarnych, u których dotychczasowe ciśnienie tętnicze było w normie, po 20 tygodniu ciąży i wracające do normy w ciągu 6 tygodni po porodzie. Nadciśnienie tętnicze z nietowarzystwym białkomo-

czem jest objawem zaburzeń w układzie krążenia [2,3]. PIH pozostaje nadal źle zdefiniowanym, o nieznanym etiologii zespołem, w którego patogeniezie podkreśla się udział układów renina-angiotensyna-aldosteron, współczulno-nadnerczowego, wazopresyny, neuropeptydów oraz licznych substancji, zarówno presyjnych, jak i hipotensyjnych [4-6]. Efektem pogorszenia perfuzji maciczo-łożyskowej jest niedotlenienie przyczyniające się do dysfunkcji śródbłonna. W ogólnym znaczeniu dysfunkcja śródbłonna charakteryzuje się

zmniejszeniem jego możliwości wazodylatacyjnych przy jednoczesnym wzroście aktywności proagregacyjnej i prozapalnej, co objawia się obkurczeniem naczyń, zaburzeniami wodno-elektrolitowymi, zmniejszeniem perfuzji narządowej a u kobiet w ciąży niedostateczną podażą tlenu i substancji odżywczych dla płodu.

Śródbłonek stanowi płaski, zbudowany z jednojądrzastych komórek nabłonek wyścielający naczynia krwionośne, limfatyczne, przedsionki i komory serca. Śródbłonek jest naturalną barierą oddzielającą krew od mięśniówki gładkiej i tkanki łącznej tworzących ściany naczynia, która w warunkach fizjologicznych ma właściwości antyadhezyjne i antytrombolityczne o priorytetowym znaczeniu w zachowaniu homeostazy. Aktywacja śródbłonka powiązana ze wzrostem ekspresji komórek adhezyjnych, uwalnianiem cytokin interleukiny 8 i transformującego czynnika wzrostu (IL-8, TGF), eikozanoidów i czynników naczyniowych może być odpowiedzią na wiele stymulatorów, do których zaliczają się: uraz, hipoksja, neuromediatory: acetylocholina, noradrenalina, adenozynotrójfosforan i substancja P (Ach, NA, ATP, SP), hormony (katecholaminy, wazopresyna, angiotensyna II, insulina), elementy krzepnięcia oraz działanie mechaniczne związane z napięciem ścinającym (*shear stress*) [7]. Znaczący postęp w rozwoju badań dotyczących funkcji śródbłonka i jego roli w patogenezie wielu chorób nastąpił na przestrzeni ostatnich 30 lat. Pierwsze z nich polegało na zidentyfikowaniu i opisanie roli prostacykliny [8]. Następnymi były odkrycie naczyniorozkurczowego działania tlenu azotu i opisanie jego cząsteczki jako śródbłonkowego czynnika relaksującego [9,10] oraz wyodrębnienie wytwarzanej przez komórki śródbłonka naczynioskurczowej endoteliny [11,12].

Spśród wielu funkcji śródbłonka jego udział w regulacji napięcia naczyniowego, angiogenezie, w procesach krzepnięcia i fibrylizacji oraz zapalnych i immunologicznych należy uznać za najbardziej znaczący również w odniesieniu do przebiegu ciąży.

W śródbłonkowej regulacji napięcia naczyniowego i kontroli przepływu krwi biorą udział substancje o przeciwstawnych właściwościach. Do najważniejszych substancji naczyniorozszerzających (*endothelium-derived relaxing factors* - EDRF) należą: prostacyklina (PGI_2), tlenek azotu (NO) i śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (*endothelium-derived hyperpolarizing factor* EDHF). Natomiast substancje powodujące skurcz mięśniówki gładkiej naczyń

krwionośnych, znane jako śródbłonkowe czynniki zwężające naczynia (*endothelium-derived contracting factors* - EDCF), reprezentowane są przez endotelinę-1 (ET-1), tromboksan (TXA_2), angiotensynę II, czynnik aktywujący płytki (PAF) i leukotrieny.

Tlenek azotu jest uznany za jedną z bardziej aktywnych substancji naczyniorozszerzających. Tlenek azotu syntetyzowany jest z aminokwasu kationowego L-argininy, tlenu cząsteczkowego i komórkowego czynnika redukującego (NADHP) przy udziale enzymu syntazy NO (NOS). Komórki śródbłonka charakteryzują się zdolnością do utrzymywania stałego stężenia L-argininy, której dostępność regulowana jest przez białka przekaźnikowe CAT-2 i CAT-2B [13]. W stężeniach fizjologicznych czas półtrwania cząsteczki NO wynosi 1-30 s. W miocytach naczyń tlenek azotu stymuluje aktywność cykazy guanilanowej - wzrost stężenia 3',5'-cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co w efekcie końcowym powoduje zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{++} i zahamowanie białek kurczliwych, których czynność zależna jest od stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia. Oprócz rozkurczu naczyń NO charakteryzuje się działaniem przeciwkrzepliwym (spadek agregacji i adhezji płytek), antyoksydacyjnym związanym z zahamowaniem utleniania lipoprotein oraz hamującym migrację komórek mięśni gładkich [14-16]. Migracja komórek mięśni gładkich naczyń stanowi niezbędny element procesu angiogenezy, NO hamuje ich przemieszczanie przez blokadę szlaku protein RhoA i metaloproteinaz MMP-1, MMP-9 [17-19]. Zaburzenia w metabolizmie NO mogą stanowić jedno z elementów przyczyniających się do rozwoju nadciśnienia w ciąży, czego potwierdzeniem może być obniżone stężenie metabolitów tlenu azotu w surowicy ciężarnych z PIH i spadek aktywności syntazy NO oznaczanej we krwi z żyły pępowinowej świadczące o spadku syntezy NO w ciąży powikłanej PIH [20].

Tlenek azotu jest uznany za główny czynnik związany z wazodylatacyjnym wpływem estrogenu na tętnice maciczne. Zwiększony poziom estrogenu w ciąży stymuluje wzrost ekspresji śródbłonkowego NO (eNO) w naczyniach macicznych za pośrednictwem białek aktywujących miogen [21]. Należy dodać, że przedstawione zmiany dotyczą tylko tętnic macicznych, co może mieć związek z rozmieszczeniem i gęstością receptorów dla eNO na ich komórkach śródbłonka.

Powstała z prostaglandyny H_2 (PGH_2) z udziałem syntetazy PGI_2 prostacyklina (PGI_2) powoduje również

rozkurcz naczyń, ale w odróżnieniu od NO w powiązaniu z aktywacją cykazy adenylowej i zwiększeniem stężenia cAMP w błonie mięśniowej. Wazodylatoryjne działanie prostacykliny, zależne od pobudzenia kanałów K^+ , pozwala m.in. na utrzymanie prawidłowego krążenia w łożysku i poprawę przepływu nerkowego. Ponadto prostacyklina zmniejsza agregację płytek, co należy uznać za jej priorytetowe działanie. Dzięki jej przewodze w działaniu nad tromboksanem A_2 zmniejszeniu ulega opór naczyniowy należący do objawów adaptacyjnych krążenia w ciąży [22]. Zarówno NO jak i PGI_2 powodują hiperpolaryzację miocytów pośrednio przez zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia nukleotydów cGMP lub cAMP, jak i bezpośrednio przez pobudzenie kanałów K zależnych od ATP.

Kolejnym czynnikiem naczyniorozszerzającym uwalnianym przez śródbłonek po stymulacji Ach i bradykininy jest śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący.

Czy EDHF stanowi jeden czynnik, czy jest grupą związków (jony K^+ , kwasy epoksyepoksykatrienowe EETs, nadtlenek wodoru H_2O_2 , białek szczelinowego połączenia mioendotelialnego-koneksyn) kryjących się pod tą nazwą nie zostało do końca wyjaśnione. Nie mniej jednak wspólną cechą EDHF jest relaksacja miocytów przez zewnątrzkomórkowe (szczelina między komórkami śródbłonna a miocytami) zwiększenie stężenia K z otwarciem kanałów K_{Ca} (zależnych od Ca) o małej, średniej i dużej przewodności. Odpowiedź relaksacyjna zachodząca z udziałem EDHF jest zależna od płci i wyraźnie zmniejsza się wraz z wiekiem, a także w różnych stanach patologicznych związanych z dysfunkcją śródbłonna, m.in. w hipoksji, nadciśnieniu, miażdżycy i cukrzycy [23]. Wykazano, że w stanie przedzucawkowym udział czynnika hiperpolaryzującego w relaksacji małych obwodowych naczyń jest zredukowany, natomiast mechanizm jego działania może być zależny zarówno od inhibitora połączeń szczelinowych miocyt-śródbłonek, jak i od związków EDHF z nadtlenkiem wodoru lub EDHF z epoksygenazą cytochromu P-450 [24].

Endotelina-1 jako jedyna z rodziny endotelin produkowana jest przez komórki śródbłonna a ponadto powstaje w innych miejscach, jak np. w komórkach mięśni gładkich naczyń, endometrium, hepatocytach, w kłębuszkach nerkowych. Rodzina endotelin składa się z 3 różniących się pod względem budowy, kodowanych genów peptydów i powinowactwa do receptorów. Endotelina-1 syntetyzowana jest w pobu-

dzonych komórkach śródbłonna w odpowiedzi na wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia (uwolnionego z wewnątrzkomórkowych zasobów) lub kompleksu Ca^{++} kalmoduliny i aktywacji kinazy białkowej C [25]. Spośród czynników stymulujących komórki śródbłonna należy wymienić niedokrwienie, katecholaminy, angiotensynę II, cytokiny (IL-1, IL-6, TNF, TGF- β) i endotoksyny. Zahamowanie syntezy ET-1 następuje pod wpływem śródbłonkowych czynników wazodylatoryjnych, glikokortykosteroidów, prostacykliny, bradykininy oraz przedsiorkowego peptydu natriuretycznego (ANP) i NO (wzrost cGMP) [26-29]. Większość syntetyzowanej endoteliny-1 uwalniana jest w okolicę miocytów, na powierzchni których łączy się z receptorem $ET_{A,R}$ lub $ET_{B,R}$ powodując ich skurcz i proliferację [30]. Wzrost stężenia endoteliny-1 we krwi opisywany jest w nadciśnieniu płucnym, miażdżycy, niewydolności nerek, ostrym zespole wieńcowym i migrenie. Wobec wykazania pozytywnej korelacji pomiędzy stężeniem endoteliny-1 we krwi a średnim ciśnieniem tętniczym w PIH, stężenie endoteliny-1 u ciężarnych może być użyteczne w ocenie zaawansowania PIH, a nawet bardziej w odniesieniu do stanu przedzucawkowego, w którym aktywacja syntezy endoteliny występuje w odpowiedzi zmniejszenia ciśnienia perfuzyjnego w tętnicach macicznych i przewlekłe wysokie stężenie TNF- α w surowicy [31-33].

Ponadto, uwalniany w nadmiarze TNF- α wspólnie z hipoksją łożyska stymulują produkcję autoprzeciwciał będących agonistami dla receptora angiotensyny II przyczyniając się tą drogą do progresji nadciśnienia [34].

Substratem dla TXA_2 , podobnie jak i PGI_2 jest powstająca w cyklu cyklooksygenazy prostaglandyna H_2 , która pod działaniem odpowiednich syntaz zostaje przekształcona w tromboksan i prostacyklinę. Tromboksan A_2 syntetyzowany i uwalniany głównie z płytek krwi powoduje ich agregację oraz silnie kurczy naczynia. W komórkach śródbłonna i płytkach krwi dzięki obecności syntazy LTC_4 produkowany jest leukotrien C_4 (LTC_4), który po przemieszczeniu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej ulega przemianom do leukotrienu D_4 (LTD_4), z którego po odszczepieniu glicyny powstaje leukotrien E_4 (LTE_4). W odniesieniu do naczyń leukotrieny powodują ich skurcz naczyń i wzrost przepuszczalności. Wykazano wzrost stężenia tromboksanu we krwi i moczu u pacjentek ze stanem przedzucawkowym, podczas gdy synteza prostaglandyn, jak i prostacykliny była zmniejszona [35].

Rola śródbłonna w procesie krzepnięcia polega głównie na jego działaniu antykoagulacyjnym, co ma związek z jego syntezą antytrombiny III, aktywowanego białka C i białka S będących inhibitorami czynników krzepnięcia.

Do czynników syntetyzowanych przez śródbłonek, którym również przypisuje się istotną rolę w angiogenezie należą naczynio-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF - *vascular endothelial growth factor*), podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* - bFGF), czynnik martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor- α*), łożyskowy hormon wzrostu (*placenta growth factor* - PGF) i transformujący czynnik wzrostu α (*transforming growth factor- α*) [20]. Na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych wykazano obecność receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2, przy czym receptor VEGFR-2 jest najważniejszym przekaźnikiem w procesie angiogenezy [36]. Proces angiogenezy polega na migracji i rozprzestrzenieniu się komórek śródbłonna w macierzy pozakomórkowej, w której namnażające się komórki stopniowo ulegają przekształceniu w naczynia. Z nich VEGF i bFGF odgrywają zasadniczą rolę w proliferacji i rozprzestrzenianiu się komórek śródbłonna w macierzy pozakomórkowej.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron stanowi kolejny czynnik regulujący napięcie naczyń powiązany ze śródbłonkiem. Prostacyklina jest jednym z czynników pobudzających sekrecję reniny, podczas gdy endoteliny hamują jej uwalnianie. Angiotensyna II nasila stres oksydacyjny (wzrost aktywności NADPH), pobudza sekrecję endoteliny-1 i inhibitora aktywatora plazminogenu -PAI-1 (działanie prokoagulacyjne). Podczas normalnej ciąży stężenie reniny, angiotensyny II i aktywność reniny są podwyższone, chociaż wrażliwość naczyniowa na angiotensynę II wydaje się być obniżona. Wykazano negatywne korelacje między aktywnością ACE i stężeniem aldosteronu w surowicy a średnim ciśnieniem tętniczym u ciężarnych z PIH. Zarówno aktywność ACE, jak i stężenie aldosteronu były znacząco niższe w tej grupie pacjentek w porównaniu do grupy ciężarnych bez nadciśnienia, co może dowodzić supresji układu renina-angiotensyna-aldosteron [37].

Dysfunkcja śródbłonna znacząco pogarsza utrzymanie odpowiedniego napięcia w ścianach naczyń niezbędnego do zapewnienia wydolnego krążenia krwi w łożysku. Obecnie przyjmuje się, że u pacjentek z PIH uszkodzenie śródbłonna jest procesem rozwijającym

się wtórnie w odpowiedzi na hipoksję spowodowaną niewydolnością w krążeniu łożyskowym. Natomiast za pierwotne przyczyny w rozwoju niewydolności łożyskowej uznaje się zaburzenia w rozwoju cytotrofoblastu i w inwazji trofoblastu do doczesnej i myometrium powiązane z obecnością różnych czynników ryzyka, jak np. genetyczne (rasa), środowiskowe (wiek, odżywienie), immunologiczne (nadciśnienie, cukrzyca) [38]. Chociaż, u podłoża tego powikłania nie należy wykluczać patologii śródbłonna. Zwłaszcza u pacjentek z przewlekłą dysfunkcją śródbłonna (cukrzyca, nadciśnienie) zaburzenia w utrzymaniu napięcia naczyń i w przebiegu angiogenezy mogą w pierwszej kolejności prowadzić do nieprawidłowego różnicowania subpopulacji komórek odpowiedzialnych za tworzenie cytotrofoblastu i ich niedostatecznego wrastania w naczynia macicy (cytotrofoblast warstwa trofoblastu przylegająca do błony podstawnej kosmka). Wnikanie cytotrofoblastu przez zastępowanie komórek śródbłonna naczyniowego możliwe jest m.in. dzięki zdolnościom komórek cytotrofoblastu do upodobnienia swego fenotypu do fenotypu komórek nabłonka oraz przez zwiększenie ekspresji receptorów adhezyjnych na komórkach śródbłonna i ekspresji metaloproteinazy-9 macierzowej (MMP-9) [39,40]. Metaloproteinazy macierzowe (MMPs) stanowią grupę proteolitycznych enzymów zależnych od Zn^{+2} syntetyzowanych przez wiele komórek, jak komórki nabłonka, makrofagi i fibroblasty. MMPs mają ważną rolę w procesie embriogenezy, ale uczestniczą również w procesach zapalnych a do ich syntezy przyczyniają się zarówno cytokiny (TNF, interleukina-1 (IL-1), wolne rodniki tlenowe, jak i zaburzenia przepływu naczyniowego. Opisano mniejszą syntezę metaloproteinazy-1 w komórkach śródbłonna doczesnej łożysk z PIH w porównaniu do komórek pozyskanych z łożysk fizjologicznych [41]. Wykazano zwiększoną syntezę cytokin IL-8, IL-6 przez śródbłonek naczyniowy w stanie przedrzucawkowym [42,43].

Wrażliwość trofoblastu na spadek ciśnienia parcjalnego tlenu powoduje zaburzenia w procesie upodobniania się komórek cytotrofoblastu do komórek śródbłonkowych, między innymi przez zaburzone wytwarzanie integryn, większa ekspresja integryny $\alpha 5\beta 1$ [44]. W efekcie może to prowadzić do nieprawidłowej, za płytkiej implantacji trofoblastu i zwiększenia oporu naczyniowego w tętnicach spiralnych macicy, co przyczynia się do niedokrwienia i niedotlenienia ze wszystkimi przedstawionymi wcześniej konse-

kwencjami wynikającymi z aktywacji i uszkodzenia komórek śródbłonkowych wyścielających naczynia [45]. Uszkodzenie śródbłonka indukuje uwalnianie wielu substancji, ich nagromadzenie w łożysku stwierdzono u pacjentek z PIH, powodujących zaburzenia regulacji napięcia naczyń krwionośnych i wzrost oporu naczyniowego, na które nakładają się zaburzenia krzepnięcia. Brak równowagi pomiędzy czynnikami powodującymi skurcz i rozkurcz naczyń, a przede wszystkim tromboksanem A2 i prostacykliną stanowi następną przyczynę nadciśnienia indukowanego ciążą [46]. Niektóre czynniki towarzyszące aktywacji i/lub uszkodzeniu śródbłonka naczyniowego, takie jak pojawienie się w krążeniu rozpuszczalnych postaci cząsteczek adhezyjnych, wydają się mieć zarówno znaczenie prognostyczne wystąpienia i przebiegu nadciśnienia indukowanego ciążą, jak i być markerami progresji zmian zapalnych. W surowicy pacjentek z PIH stwierdzono wzrost stężenia międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1), cząsteczki adhezji komórek naczyniowych (VCAM-1), cząsteczki adhezji płytek do komórek śródbłonka (PECAM-1) i E-selektyny (endotelialnej) [47,48]. Natomiast przedstawione przez innych autorów wyniki wykazały znaczący wzrost stężenia P-selektyny (płytkowej), E-selektyny i VCAM-1, ale obniżenie stężenia L-selektyny (leukocytarnej) oraz brak zmian w stężeniu PECAM-1 i ICAM-1 u pacjentek z PIH [49]. Obserwowane u pacjentek z PIH uszkodzenie śródbłonka naczyniowego dotyczy zarówno naczyń łożyska, jak i innych narządów. Ponadto, upośledzający perfuzję skurcz naczyń przyczynia się do hipoksji i związanego z nią nadmiernego uwalniania przez komórki trofoblastu i makrofagi cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10). Podczas ciąży prozapalne cytokiny są odpowiedzialne za wzrost ciśnienia tętniczego przez aktywację wielu czynników neurohormonalnych i śródbłonkowych. Znacząca rola TNF- α polega na jego korzystnym wpływie na rozwój płodu, udziale w różnicowaniu trofoblastu i w regulacji syntezy hormonów przez łożysko [44]. Wysokie stężenie TNF- α przyczynia się do nasilenia skurczu naczyń, co ma związek z jego hamującym wpływem na aktywność syntazy NO i pobudzeniem wspólnie z IL-6 aktywności układu renina-angiotensyna [38,50]. U pacjentek z PIH do nasilonego skurczu naczyń przyczynia się również podwyższone stężenia ET-1 w surowicy stwierdzone w II trymestrze ciąży. Należy również podkreślić rolę zaburzeń równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej stanowiących kluczowy element w rozwoju stresu

oksydacyjnego i patologii w postaci PIH [51-53]. Stres oksydacyjny połączony z aktywacją kinazy białkowej C i jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF- κ B) prowadzi do zaburzeń w komórkach śródbłonka z nasileniem produkcji endoteliny-1, wolnych rodników, inhibitora aktywacji plazminogenu-1 (PAI-1) oraz ekspresji molekuł adhezyjnych i genów dla angiotensyny II. NF- κ B aktywuje w określonej kolejności liczne geny odpowiadające za syntezę białek biorących udział w odpowiedzi komórkowej. Odpowiedź komórkowa, której stałymi elementami są cytokiny, cząsteczki adhezyjne, enzymy stanowi istotny etap immunologicznej kontroli procesu zapalnego [54]. Występująca w ciąży powikłanej PIH dysfunkcja śródbłonka może przejść w formę przewlekłą charakteryzującą się osłabieniem lub brakiem efektu naczyniorozkurczowego po zadziałaniu bodźca zwiększającego przepływ - zmniejszona biodostępność NO. Oprócz przetrwałej po ciąży dysfunkcji śródbłonka charakterystyczne dla tej grupy pacjentek jest wysokie stężenie cholesterolu, niskie stężenie nitratów (uwalniają tlenek azotu) i większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [55].

Terapia chorób, w których etiopatogenezie dysfunkcja śródbłonka stanowi znaczący czynnik powinna uwzględniać poprawę jego funkcji, co - jak należy się spodziewać - przyczyni się do zwiększenia efektywności wybranego leczenia. Do udokumentowanych metod terapeutycznych należy zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, β -blokerów i antagonistów wapnia [56]. Polecane, choć bez udokumentowanego udziału, jest również zastosowanie antagonistów receptorów angiotensyny II. W odniesieniu do kobiet w ciąży idealny lek hipotensyjny powinien być bezpieczny dla płodu i nie wywoływać objawów niepożądanych u matki. Z wymienionych grup leków u pacjentek z PIH możliwe jest zastosowanie nieselektywnego α i β -blokeru - labetalolu podawanego przewlekle doustnie i dożylnie w stanach nagłych, chociaż zwyczajowo farmakoterapię rozpoczyna się od metyldopy (ośrodkowo działający adrenolityk) należącej do uznanej za lek stosunkowo bezpieczny dla płodu o niewielkich objawach ubocznych. U kobiet karmiących zaleca się ostrożne stosowanie β -blokerów, gdyż ich kumulacja może spowodować zwolnienie czynności serca u dziecka. Leki z grupy antagonistów wapnia mogą być zastosowane po 6. tygodniu ciąży. Do całkowicie przeciwwskazanych należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) i receptory angiotensyny II [57,58]. Stosowanie ACE-I w II i III

trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wad rozwojowych u dziecka.

Następną grupę leków stanowią antyoksydanty, jak witamina E hamująca aktywność kinazy proteinowej C i NF- κ B, witamina C i N-acetylocysteina, które zapobiegając przyleganiu leukocytów do komórek śródbłonka zmniejszają progresję zmian zapalnych [59,60]. W ciąży witaminy E i C mogą być podawane ciężarnym, natomiast N-acetylocysteina należy do kategorii B, czyli może być stosowana w przypadkach zdecydowanie koniecznych. Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży określają tzw. kategorie bezpieczeństwa, w których wyróżnia się 5 kategorii (A, B, C, D, X). Przypisanie leku do odpowiedniej kategorii uzależnione jest od jego potwierdzonego badaniami wpływu na płód.

Kolejnym interesującym krokiem w terapii dysfunkcji śródbłonka wydaje się być zastosowanie endotelialnych komórek progenitorowych (EPCs), różnicujących się w komórki śródbłonka, przyczyniających się do jego naprawy oraz do waskulogenezy i angiogenezy w miejscach objętych niedokrwieniem i hipoksją. Obydwa procesy mają miejsce podczas procesu implantacji i ich zaburzenia prowadzą do nieprawidłowego rozwoju naczyń łożyska. Czynniki prowadzące do hipoksji tkanek lub uszkodzenia ściany naczynia (zakrzepica) powodują szybki wzrost krążących EPCs, który koreluje z podwyższonym poziomem endogennego VEGF wydającym się stymulować uwalnianie EPCs ze szpiku [61]. Ponadto, wykazano powiązania pomiędzy obecnością dysfunkcji śródbłonka a zmniejszeniem liczby i aktywności endotelialnych komórek progenitorowych.

Rola komórek EPCs w patogenezie PIH nie jest wyjaśniona, nie mniej jednak, biorąc pod uwagę

potwierdzone badaniami, obniżenie ich liczby i pogorszenie funkcji współistniejące z dysfunkcją śródbłonka, można wysunąć hipotezę o ich przydatności w ocenie funkcji śródbłonka w naczyniach ciężarnej macicy w odniesieniu do prognoz rozwoju PIH lub stanu przedrzucawkowego [62].

Do leków zwiększających liczbę i aktywność EPCs należą statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery angiotensyny II i erytropoetyna [63,64]. Niestety, wszystkie wymienione leki nie powinny być stosowane w ciąży, gdyż są albo przeciwwskazane, albo - jak erytropoetyna - należą do klasy C, czyli jej zastosowanie powinno mieć związek ze znaczącą korzyścią dla matki, przewyższającą potencjalne ryzyko dla płodu.

Współistnienie dysfunkcji śródbłonka w patogenezie PIH z pewnością prowadzi do pogłębienia zaburzeń w budowie i funkcji łożyska. Złożoność patogenetycznych czynników warunkujących rozwój PIH wymusza konieczność wielokierunkowej terapii prowadzonej w warunkach szczególnych, z uwagi na obecność intensywnie rozwijającego się płodu. Należy więc mieć nadzieję, że coraz lepsze poznawanie mechanizmów zaburzających funkcje śródbłonka pozwoli na wypracowanie skuteczniejszej profilaktyki i terapii PIH oraz innych chorób związanych z jego uszkodzeniem.

Adres do korespondencji:

Barbara Lisowska

Klinika Reumatologii

Instytut Reumatologii w Warszawie

ul. Spartańska 1; 02-637 Warszawa

Tel.: (+48 22) 627 39 86;

E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
2. Hart E, Coley S. The diagnosis and management of pre-eclampsia. *Br J Anaesth (CEPD Reviews)* 2003; 3: 38-42.
3. Koum K, Hy S, Tiv S, Sieng T, Obara H, Matsui M, et al. Characteristics of antepartum and intrapartum eclampsia in the National and Child Health Center in Cambodia. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 74-9.
4. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 39-66.
5. Scaleri F, Schlembach D, Beinder E. Production of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cells after incubation with serum from preeclamptic patients. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2001; 99: 172-8.
6. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 244.e1-8.
7. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74.

8. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane RJ. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-5.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
10. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
11. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
12. Januszewicz W, Sznajderman M. Modyfikacja czynności śródbłonna - nowa metoda leczenia nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 195-9.
13. Liu MC, Tsai PS, Yang CH, Liu CH, Chen CC, Huang CJ. Propofol significantly attenuates iNOS, CAT-2, and CAT-2B transcription in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006; 44: 73-81.
14. Schiffrin EL. Endothelin: role in experimental hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(4 Suppl 2): 33-5.
15. Schiffrin EL. Endothelin and endothelin antagonists in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1891-5.
16. Largiadèr T, Eto M, Payeli SK, Greutert H, Viswambharan H, Lachat M, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene transfer inhibits human smooth muscle cell migration via inhibition of Rho A. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 369-74.
17. Nimnual AS, Taylor LJ, Bar-Sagi D. Redox-dependent downregulation of Rho by Rac. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 236-41.
18. Gurjar MV, Sharma RV, Bhalla RC. eNOS gene transfer inhibits smooth muscle cell migration and MMP-2 and MMP-9 activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2871-7.
19. Gurjar MV, DeLeon J, Sharma RV, Bhalla RC. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-9 induction by NO in vascular smooth muscle cells. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1380-6.
20. Wen A, Chen Y, Liang P. A study on the role of contractile and relaxant reaction of umbilical vein in vitro and local changes of nitric oxide synthase in the pathogenesis of pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999; 34: 342-4.
21. Chang K, Zhang L. Steroid Hormones and Uterine Vascular Adaptation to Pregnancy *Reprod Sci* 2008; 15: 336-48.
22. Wnuczko K, Szczepański M. Śródbłonek - charakterystyka i funkcje. *Pol Merk Lek* 2007; XXII: 60-5.
23. Kozłowska H, Baranowska M, Gmotorowicz A, Malinowska B. EDHF - śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący. Znaczenie w fizjologii i chorobach naczyń krwionośnych. *Postępy Hig Med Dośw* 2007; 61: 555-64.
24. Luksha L, Nisell H, Luksha N, Kublickas M, Hultenby K, Kublickiene K. Endothelium - derived hyperpolarizing factor in preeclampsia: heterogeneous contribution, mechanisms, and morphological prerequisites. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: 510-9.
25. Tasaka K, Kitazumi K. The control of endothelin-1 secretion. *Gen Pharmacol* 1994; 25: 1059-69.
26. Zaugg CE, Hornstein PS, Zhu P. Endothelin-1-induced release of thromboxane A2 increases the vasoconstrictor effect of endothelin-1 in posts ischemic reperfused rat hearts. *Circulation* 1996; 94: 742-7.
27. Marsen TA, Simonson MS, Dunn MJ. Thrombin induces the preproendothelin-1 gene in endothelial cells by a protein tyrosine kinase-linked mechanism. *Circ Res* 1995; 76: 987-95.
28. Noll G, Wenzel RR, Lüscher TF. Endothelin and endothelin antagonists: potential role in cardiovascular and renal disease. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 259-67.
29. Nakas-Ićindić E, Zaciragić A, Hadzović A, Avdagić N. Endothelin in health and disease. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; 4: 31-4.
30. Kun T, Dąbrowski R. Endoteliny w regulacji funkcji układu krążenia. *Pol Przegląd Kardiol* 2002; 4: 149-55.
31. Rogers RG, Thorp JM Jr. Pregnancy-induced hypertension: genesis of and response to endothelial injury and the role of endothelin 1. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 723-7.
32. Heimrath J, Krawczenko A, Duś D. Endothelin-1 (ET-1) as a mediator of pregnancy induced hypertension (PIH). *Ginekolog* 2002; 73: 512-6.
33. LaMarca BD, Alexander BT, Gilbert JS, Ryan MJ, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: a central role for endothelin? *Gend Med* 2008; 5(Suppl A): 133-8.
34. LaMarca B, Wallukat G, Llinas M, Herse F, Dechend R, Granger JP. Autoantibodies to the angiotensin type I receptor in response to placental ischemia and tumor necrosis factor alpha in pregnant rats. *Hypertension* 2008; 52: 1168-72.
35. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38: 718-22.
36. Stańczyk M, Olszewski W, Giewartowska M, Maruszyński M. Rola układu chłonnego w tworzeniu przerzutów raka jelita grubego. Limfangiogeneza czy limfedema w tkance nowotworowej. *Pol Merk Lek* 2007; XXII: 457-9.
37. Israel A, Peceño A. Renin-angiotensin-aldosterone system in pregnancy-induced hypertension. *J Hum Hypertens*; 14(Suppl 1): 36-9.
38. Heimrath J, Czekanski A, Krawczenko A, Duś D. Rola śródbłonek w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. *Postępy Hig Med Dośw* 2007; 61: 48-57.
39. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrofoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99: 2139-51.
40. Zhou Y, Genbacev O, Fisher SJ. The human placenta remodels the uterus by using a combination of molecules that govern vasculogenesis

- or leukocyte extravasation. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 995: 73-83.
41. Jurajda M, Kanková K, Muzik J, Unzeitig V, Drábková M, Izakovicová-Hollá L, et al. Lack of an association of a single nucleotide polymorphism in the promoter of the matrix metalloproteinase-1 gene in Czech women with pregnancy-induced hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52: 124-7.
 42. Takacs P, Green KL, Nikaeo A, Kauma SW. Increased vascular endothelial cell production of interleukin-6 in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 740-4.
 43. Kauma S, Takacs P, Scordalakes C, Walsh S, Green K, Peng T. Increased endothelial monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 706-14.
 44. Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest JC. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem* 2003; 36: 323-31.
 45. Alexander BT. Prenatal Influences and Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2007; 49: 775-6.
 46. Kaźmierczak W, Cholewa D, Fiegler P, Kamiński K. Nadciśnienie tętnicze a czas trwania ciąży. *Gin Prakt* 2004; 12: 24-7.
 47. Zeisler H, Livingston JC, Schatten C. Serum level of adhesion molecules in woman with pregnancy induced hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 588-93.
 48. Krauss T, Osmer R, Beran J, Diedrich F, Fleckenstein G, Kuhn W. Soluble adhesion molecules in patients with pre-eclampsia *Zentralbl Gynakol* 1998; 120: 279-83.
 49. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K, et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 19-27.
 50. LaMarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 480-5.
 51. Walker JJ. Antioxidants and inflammatory cell response in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 47-55.
 52. Walsh SW. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 93-104.
 53. Takacs P, Kauma SW, Sholley MM, Walsh SW, Dinsmoor MJ, et al. Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF-kappaB and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells. *FASEB J* 2001; 15: 279-81.
 54. Rutkowski R, Pancewicz S, Skrzydlewska E, Hermanowska-Szpakowicz T. Właściwości biologiczne czynnika transkrypcji jądrowej NF-κB. *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10: 125-31.
 55. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Soledad Reyes M, Johnson RJ, et al. Endothelial Dysfunction. A Link Among Preeclampsia, Recurrent Pregnancy Loss, and Future Cardiovascular Events? *Hypertension* 2007; 49: 90-5.
 56. Januszewicz A. Śródbłonek-cel leczenia nadciśnienia tętniczego. Wykład wygłoszony podczas VIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 19 października 2002 r. w Poznaniu
 57. Rutz A. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. *Przew Lek* 2006; 1: 43-8.
 58. Kaźmierczak W, Cholewa D, Fiegler P, Kamiński K. Nadciśnienie tętnicze a czas trwania ciąży. *Gin Prakt* 2004; 12: 24-7.
 59. Yoshikawa T, Yoshida N. Vitamin E and leukocyte-endothelial cell interactions. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2: 821-5.
 60. Ryu S, Huppmann AR, Sambangi N, Takacs P, Kauma SW. Increased leukocyte adhesion to vascular endothelium in preeclampsia is inhibited by antioxidants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 401-7.
 61. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1185-9.
 62. Robb AO, Mills NL, Newby DE, Denison FC. Endothelial progenitor cells in pregnancy. *Reproduction* 2007; 133: 1-9.
 63. Besler C, Doerries C, Giannotti G, Lüscher TF, Landmesser U. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 1071-82.
 64. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003; 102: 1340-6.