

PREEKLAMPSİYANIN PATOFİZİOLOJİ MEXANİZMLƏRİ

Z.F. Mehdiyeva, N.A. Qurbanova

Ə. Əliyev ad. Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Mamalıq və ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: hamiləlik, preeklampsiya, patofizioloji mexanizmlər, endotel disfunksiyası, trombositlər, klinik təzahürlər

Preeklampsiya — ilk dəfə yaranan hipertenziya ilə xarakterizə olunan, adətən hamiləlikdən əvvəl arterial təzyiqi normal olan qadınlarda, əsasən hestasiyanın 20-ci həftəsindən sonra meydana çıxan və adətən proteinuriya ilə olan hədəf orqanların disfunksiyası əlamətləri ilə müşayiət olunan mürəkkəb multisistem xəstəlikdir [1–3]. Preeklampsiya hamiləliklərin təxminən 2–8%-ni əhatə edir və xüsusilə xəstəliyin erkən başlanğıcı hallarında ana və perinatal xəstələnmə və ölüm hallarının əhəmiyyətli dərəcədə artmasına səbəb olur. Dünyada hər il bu vəziyyətdən təxminən 76 000 qadın və 500 000 körpə əziyyət çəkir. İqtisadi nəticələrə Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatlarının, vaxtından əvvəl doğuşların və ciddi mənfi perinatal nəticələrin artması daxildir ki, bu da həm xəstələr, həm də səhiyyə sistemləri üçün ciddi yük yaradır [4].

Preeklampsianın patogenezi multifaktorial xarakter daşıyır və genetik, ekoloji və ana ilə əlaqəli risk amilləri ilə şərtlənir. Bu amillər anormal plasentasiya, ananın ürək-damar sisteminin adaptasiyasının azalması və spiral arteriyaların qeyri-kafi remodelizasiyasına səbəb olur. Anormal plasentasiya ana qan dövrünə antiangiogen markerlərin artmış şəkildə buraxılmasına gətirib çıxarır ki, bu da iltihab, immun disfunksiya, hiperkoagulyasiya, trombosit və endotel disfunksiyası ilə nəticələnir. Nəticədə ana və dölün orqan və sistemlərinə mənfi təsir göstərilir, həmçinin hematoloji ağrılaşmalar inkişaf edir. Aşağı dozalı aspirin terapiyası (ADA) yüksək riskli qadınlarda erkən preeklampsiya riskinin azaldılmasında effektiv müalicə üsulu hesab olunur [5]; bu təsir trombosit aktivləşməsinin və iltihabın azalması ilə əlaqədardır [6]. Effektivliyin doza və hamiləlik müddəti kimi amillərdən asılı olaraq dəyişdiyini nəzərə alaraq, fərdiləşdirilmiş müalicə həlledici əhəmiyyət daşıyır [7].

Təqdim olunan məqalədə preeklampsianın əsasını təşkil edən patofizioloji mexanizmlər, xüsusilə trombotik və hemorragik ağrılaşmalar və onların müalicə strategiyaları ilə bağlı ədəbiyyat məlumatlarının təhlilindən ibarətdir. 2022–2025-ci illər dövründə ədəbiyyat axtarışı aparılmışdır; əsas

mənbələr kimi PubMed, ScienceDirect və Google Scholar məlumat bazalarından istifadə edilmişdir. Axtarış strategiyası preeklampsiyası olan pasiyentlərdə aşağıdakı nəticələri xüsusi olaraq araşdıran tədqiqatların müəyyənləşdirilməsinə yönəldilmişdir: endotel və trombosit disfunksiyasına xüsusi vurğu ilə qan laxtalanma profili, koagulyopatiyalar və mikrozərrəciklərin formalaşması; preeklampsianın klinik mənzərəsi və diaqnostik xüsusiyyətləri; qanaxmalar və trombotik ağrılaşmalar; həmçinin aspirin, aşağı molekullu heparin (AMH) və statinlərin tətbiqi ilə preeklampsianın müalicə strategiyaları. Son illərə aid və elmi baxımdan ən əhəmiyyətli tədqiqatlara üstünlük verilmişdir. Mövcud ədəbiyyatda tədqiqat dizaynlarının, populyasiyaların və nəticələrin əhəmiyyətli dərəcədə heterogenliyi səbəbindən formal sistematik sintez mümkün olmadığından, nəticələr təsviri formada təqdim edilmişdir. Tədqiqatlar strukturlaşdırılmış daxilolma/xaricolma meyarlarına əsasən deyil, onların relevantlığı və elmi töhfəsinə dair ekspert qiymətləndirməsi əsasında seçilmişdir. Əsas axtarış terminləri “preeklampsiya” termini ilə birlikdə aşağıdakılar olmuşdur: “ürək-damar ağrılaşmaları”, “hiperkoagulyasiya və ya koagulyopatiyalar”, “mikrozərrəciklər” və ya “ekstrasellulyar vezikullar”, “klinik mənzərə”, “trombotik ağrılaşmalar”, “qanaxma riski”, “aspirin”, “aşağı molekullu heparin” və “statin”. Həm orijinal tədqiqat məqalələri, həm də seçilmiş yüksək keyfiyyətli icmallar nəzərdən keçirilmişdir.

Preeklampsiya erkən (<34 həftə) və gec (≥34 həftə) formalara bölünür. Bundan əlavə, vaxtından əvvəl doğuşla nəticələnən (37 həftəyə qədər) və vaxtında doğuşla nəticələnən (≥37 həftə) preeklampsiya formaları ayırd edilir. Erkən preeklampsiya gec və ya vaxtında doğuşla müşayiət olunan preeklampsiya ilə müqayisədə ana və yenidoğulmuş üçün daha yüksək mənfi nəticə riski ilə əlaqədardır [4].

Genişmiqyaslı tədqiqatlar preeklampsiya ilə əlaqəli risk amillərini araşdırmışdır. Əsas risk amillərinə əvvəlki preeklampsiya, xroniki hipertenziya, əvvəlcədən mövcud olan diabet, antifosfolipid

sindromu və piylənmə daxildir. Əlavə risk amilləri kimi ananın yaşının böyük olması, doğuş anamnezinin olmaması, anamnezdə xroniki böyrək xəstəliyinin olması və köməkçi reproduktiv texnologiyalardan istifadə göstərilir [4]. Bildirilir ki, bu ana vəziyyətləri endotel disfunksiyası ilə əlaqəlidir və bu da preeklampsiya riskinin artmasına töhfə verə bilər [8].

Genetik meyillilik geniş şəkildə öyrənilmişdir. Afroamerikalı qadınlarda risk ağdərili qadınlarla müqayisədə daha yüksəkdir. Preeklampsiya keçirmiş anaların övladlarında risk artmışdır. Tam genom üzrə assosiasiya tədqiqatları (GWAS) döl genomunda FLT1 geninə yaxın birnukleotid polimorfizmini preeklampsiya ilə əlaqələndirmişdir. Həll olunan fms-bənzər tirozin-kinaza-1-in (sFlt-1) yüksəlmiş səviyyələri 13-cü trisomiya hallarında, eləcə də çoxdöllü və molyar hamiləliklərdə aşkar edilmişdir ki, bu da preeklampsiyaya artmış həssaslığı göstərir [8]. Tyrmi və həmmüəlliflər [9] preeklampsiya və onunla əlaqəli hipertenziya ilə əhəmiyyətli dərəcədə assosiasiya olunan 13 yeni lokus müəyyən etmişlər. Bu lokuslar endotel funksiyasına, plasentanın inkişafına və immun mexanizmlərə təsir göstərir ki, bu da preeklampsiya ilə ürək-damar xəstəlikləri (ÜDX) arasında ümumi genetik mexanizmlərin mövcudluğunu ehtimal edir və hamiləliyin gələcək ürək-damar sağlamlığı üçün bir "pəncərə" olduğunu vurğulayır.

Tədqiqatlar hiperlipidemiyanın preeklampsiya üçün risk amili olduğunu göstərir. Normal hamiləlik zamanı lipid mübadiləsi əhəmiyyətli fizioloji dəyişikliklərə məruz qalır. İkinci trimestrdən başlayaraq ümumi xolesterin, aşağı sıxlıqlı lipoprotein xolesterini (ASL/X-LDL), yüksək sıxlıqlı lipoprotein xolesterini (YSL/X-HDL), triqliseridlər və qeyri-YSL xolesterinin səviyyələri nəzərəcərpacaq dərəcədə artır [3]. Ümumi xolesterin və ASL-xolesterin 50–60 %, triqliseridlər isə 200 %-ə qədər yüksələ bilər və üçüncü trimestrdə pik səviyyəyə çatır [3]. Bu dəyişikliklər plasenta hormonların sintezini, ana orqanizmində yağ ehtiyatlarının toplanmasını və döl qışalarının inkişafını təmin edir.

Hamiləlik zamanı dislipidemiya lipidlərin səviyyəsinin hestasiya yaşına uyğun olaraq 95-ci persentildən yüksək (ümumi xolesterin, triqliseridlər, ASL-xolesterin üçün) və ya 5-ci persentildən aşağı (YSL-xolesterin üçün) olması kimi müəyyən edilir. Ağır hipertriqliseridemiya (>1000 mq/dl) nadir hallarda müşahidə olunur və adətən hamiləliyin gec dövrlərində inkişaf edir [3].

Genişmiqyaslı Avropa kohort tədqiqatı göstərmişdir ki, birinci trimestrdə yüksək triqliserid

səviyyəsi, lakin ümumi xolesterin deyil, müstəqil şəkildə gestasion hipertenziya, preeklampsiya və gestasiya yaşına görə iri çəkili vaxtından əvvəl doğuşlar kimi mənfi nəticələrlə əlaqəlidir [3].

Maternal hiperxolesterinemiya riskə təsir göstərə bilən potensial amil kimi nəzərdən keçirilir və əlavə tədqiqatlara ehtiyac duyur [10]. Hazırda hamiləlikdən əvvəl və ya hamiləlik zamanı lipid səviyyələrinin rutin şəkildə yoxlanılması tövsiyə edilmir. Peşəkar və ictimai tövsiyələr hiperlipidemiya üçün skriningin aparılmasını və bunun ardınca müvafiq müalicənin hamiləlikdən əvvəl və hamiləlik dövründə tətbiqini nəzərdə tutmalıdır [11].

Pəhriz preeklampsiyanın etiologiyasında risk amili kimi artan maraq doğurur. Bir sıra tədqiqatlar mikronutrient çatışmazlığının bu pozğunluğun inkişaf riskinin artması ilə əlaqəli olduğunu göstərmişdir. 27 randomizə olunmuş klinik tədqiqatı əhatə edən meta-analiz [12] vitamin D əlavələrinin, xüsusilə hamiləliyin 20-ci həftəsində tətbiq edildikdə, preeklampsiya riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmış olduğunu göstərmişdir. Həmçinin, kalsiumun adekvat qəbulu hamiləlik zamanı preeklampsiyanın qarşısının alınmasına kömək edir. Meertens və həmmüəllifləri [13] kalsium əlavələrinə xüsusi diqqət yetirmiş və onların bu vəziyyətin tezliyinin əhəmiyyətli dərəcədə azalmasına səbəb ola biləcəyini bildirərək istifadəsini tövsiyə etmişlər. Prospektiv kohort tədqiqatı [3] birinci trimestrdə multivitamin/mineral əlavələrinin istifadəsinin, xüsusilə piylənmə və artıq çəkiyə malik qadınlarda, preeklampsiya riskinin azalması ilə əlaqəli olduğunu göstərmişdir. Bu nəticələr hamiləliyin erkən həftələrində mikronutrient dəstəyinin preeklampsiyanın patogenezinə iştirak edən iltihabi mediatorların və ya oksidativ stresslə əlaqəli mexanizmləri modulyasiya edə biləcəyini göstərir.

Preeklampsiyanın patogenezi mürəkkəbdir və hələ də tam aydınlaşdırılmamışdır. Hesab olunur ki, preeklampsiyanın patofiziologiyasında genetik və ekoloji/ana ilə əlaqəli risk amillərinin çoxfaktorlu kombinasiyası, eləcə də anormal plasentasiya, ananın ürək-damar sisteminin adaptasiyasının azalması, spiral arteriyaların qeyri-kafi remodelizasiyası, iltihab, immun disfunksiya, hiperkoagulyasiya, trombosit disfunksiyası və endotel disfunksiyası iştirak edir [14].

Əksər tədqiqatçılar hesab edirlər ki, preeklampsiya iki mərhələdə inkişaf edir: birinci mərhələ – preklinik faza, hamiləliyin birinci trimestrindən əvvəlində spiral arteriyaların natamam remodelizasiyası ilə müşayiət olunan anormal plasenta inkişafı ilə

xarakterizə olunur; ikinci mərhələ isə klinik faza olub, ikinci trimestrin sonu və üçüncü trimestrdə inkişaf edir və plasentanın hipoksiyası nəticəsində antiangiogen amillərin artıqlığı ilə səciyyələnir. Bu proses “ana sindrom”unun formalaşmasına səbəb olur ki, buna arterial hipertenziya, proteinuriya və hədəf orqanların disfunksiyası daxildir [3].

Normal implantasiya zamanı plasentar trofoblastlar ana uşaqlığının spiral arteriyalarına miqrasiya edərək, onların hamar əzələ qatının aradan qalxması ilə nəticələnən geniş remodelizasiyaya səbəb olur. Bu invaziya spiral arteriyalara dərin şəkildə yayılaraq, ana spiral arteriollarının yüksək keçiricilik və yüksək qan axınına malik damarlara çevrilməsinə gətirib çıxarır və bununla da ana damar sistemindəki dəyişikliklərdən asılı olmayaraq dölnün qidalanması üçün qan axınının artmasını təmin edir.

Lakin preeklampsiya zamanı sitotrofoblastlar proliferativ epitelial alt tiptən invaziv endotelial alt tipə keçid üçün zəruri transformasiyanı keçmir, nəticədə arteriyaların remodelizasiyası natamam qalır. Bu çatışmazlıq ana damarlarının daralmasına və nisbi plasentar işemiyənin yaranmasına səbəb olur [3].

Plasentar işemiyə ana qan dövrəsinə sFlt-1 (həll olunan fms-bənzər tirozin-kinaza-1) və həll olunan endoglin (sEng) kimi antiangiogen faktorların ifrazını stimullaşdırır. Bu faktorlar damar endotelinin böyümə faktoru (VEGF) və plasentar böyümə faktoru (PIGF) kimi proangiogen molekulların təsirinə qarşı çıxaraq angiogenezi pozur. Yaranmış disbalans hamiləlik hipertenziyanın, proteinuriyanın və orqan disfunksiyasının inkişafına zəmin yaradır. Bu mexanizmlərin anlaşılması əlverişsiz nəticələrin qarşısının alınmasında erkən diaqnostikanın əhəmiyyətini vurğulayır [15].

Endotel bütövlüyü uğurlu hamiləlik üçün həyati əhəmiyyət daşıyır. Fizioloji şəraitdə endotel mənfi yüklü, qeyri-adheziv qlikozaminqlikan qatına malikdir ki, bu da trombinin əmələ gəlməsinin, həmçinin trombositlərin və leykositlərin adheziyasının qarşısını alır. İntakt endotel qatı trombomodulin, endotelial protein C reseptoru və toxuma plazminogen aktivatoru da daxil olmaqla müxtəlif antikoaguant zülalların ekspressiyası ilə xarakterizə olunur [14, 16].

Endotel disfunksiyasına gətirib çıxaran anormal plasentasiya preeklampsianın patofiziologiyasında əsas rol oynayan amildir və klinik təzahürlərdən əvvəl formalaşır. Preeklampsiya zamanı plasentanın işemiyəsi antiangiogen faktorların və iltihabi mediatorların sərbəst buraxılması nəticəsində sistem endotel zədələnməsinə səbəb olur və damar homeostazını pozur [15]. Ana və uşaqlıq-plasentar yatağın

endotelində yerləşən endotelial adheziya molekulları neytrofillərin və trombositlərin cəlb olunmasını təşviq edir [14, 16], hüceyrələrarası adheziya molekulu-1 (ICAM-1) kimi molekulların artmış ekspressiyası isə iltihabi hüceyrələrin adheziyasını və endotel tərəfindən istehsal olunan mikrozərrəciklərin (MZ) sərbəst buraxılmasını gücləndirir [14, 16].

Preeklampsianın patofiziologiyasında oksidativ stress endotelial NO-sintəzinin inhibə edilməsi və ya NO-nun superoksiddə reaksiyaya girərək peroksinitrit əmələ gətirməsi yolu ilə azot oksidinin (NO) bioəlçətanlığını azaldır [17]. NO vazorelaksasiya və antiagregasiya proseslərini vasitələndirir, həmçinin plasentasiyanın və damar endotelinin böyümə faktorunun (VEGF) sintezinin təmin olunmasında, leykositlərin adheziyasının və trombosit aqreqasiyasının inhibəsində mühüm rol oynayır. NO-nun azalması anormal plasentasiyaya şərait yaradır; bu dəyişikliklər damar müqavimətini artırır və hipertenziyanın inkişafına səbəb olur [17].

Ana qan dövrəsində fon Villebrand faktorunun, endotelinlərin, trombomodulinlərin və fibronektinin səviyyəsinin yüksəlməsi endotel hüceyrələrinin aktivləşməsinə gətirib çıxarır [17], bu isə kollagenə məruz qalma nəticəsində trombositlərin adheziyasını və aqreqasiyasını, nəticədə isə anormal koagulyasiyanın artmasını stimullaşdırır [15]. Tromboxan A₂-nin (TXA₂) səviyyəsinin yüksəlməsi və prostasiklin sintezinin azalması prostasiklin/TXA₂ nisbətini pozur, uşaqlıq-plasentar qan axını azaldır və plasentar işemiyəni, həmçinin endotel zədələnməsini daha da dərinləşdirir [17]. Preeklampsiya zamanı endotel disfunksiyası və zədələnməsi aktivləşdirilmiş protein C-nin antikoaguant aktivliyini azalda və subendotelial toxuma faktorunun təsirini artırır bilər ki, bu da qanın laxtalanmasına səbəb olur [14, 16].

Hamiləliyin birinci trimestrinin sonunda uşaqlıq arteriyaları remodelizasiyaya məruz qalır, çünki xovsuz (ekstravilloz) trofoblastlar invaziya edərək damarların hamar əzələ qatını və endotelini əvəz edir və plasentanın perfuziyasını asanlaşdıran damarlar formalaşdırır. Bu prosesin pozulması perfuziyanın azalmasına, plasentar stressə və qismən zədələnmiş ciftə trombositlərin toplanmasına səbəb olur [18].

Trombositlərin aktivləşməsi preeklampsianın patofiziologiyasında əsas rol oynayaraq hemostaz pozulmalarına gətirib çıxarır [19]. Trombositlərin prokoagulyant aktivliyi plasentar qan dövrəsinin pozulmasına səbəb ola bilər və potensial olaraq dölnün bətn daxili inkişaf ləngiməsi (DBİL) gətirib çıxara bilər [20]. Nowaczyk və həmmüəlliflər [20]

DBİL ilə ağırlaşmış hamiləliklərdə ana trombositlərinə aktiv oksigen formalarının artdığını və metabolizmin pozulduğunu aşkar etmişlər; bu səbəbdən trombositlərin sayı və ya həcmi deyil, məhz onların disfunksiyası DBİL ilə korrelyasiya edir.

Bundan əlavə, trombositlərdə oksidləşmə–bərpa balansının pozulması oksidativ zədələnməni gücləndirir və trombositlərin aktivləşməsini modulyasiya edərək NO-nun bioəlcətanlığına təsir göstərir. Trombositdaxili aktiv oksigen formalarının ölçülməsi texniki cəhətdən çətin olsa da, onların öyrənilməsi dölnün uşaqlıqdaxili inkişaf geriliyinin profilaktikası üçün potensial yanaşma kimi diqqətə layiqdir. Aktiv oksigen formalarının yaranmasında həlledici rol oynayan trombosit mitoxondrilərinə təsir göstərilməsi preeklampsiya zamanı oksigen metabolizmi pozulmalarının və trombosit disfunksiyasının azaldılması üçün perspektivli terapevtik strategiya hesab olunur.

Trombositopeniya hamiləliklə əlaqəli hipertenziya zamanı ən çox rast gəlinən hemostaz pozulmadır, xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi artdıqca dərinləşir və preeklampsiya zamanı trombositlərin klirensi və hemolizlə əlaqədardır. Preeklampsiyada trombositlərin endotel hüceyrələrinə adheziyası iltihabi sitokinlərin sərbəst buraxılmasına səbəb olur və bu, hemostazın, damar mübadiləsinin və qanın laxtalanmasının ciddi pozulmalarına gətirib çıxararaq ağır feto-maternal fəsadlara yol açır [19]. Aktivləşmiş trombositlərin səviyyəsinin artması trombosit və leykosit aqreqasiyasını gücləndirir və protrombotik vəziyyətin formalaşmasına şərait yaradır. Nəticədə əmələ gələn trombosit–leykosit aqreqatları sFlt-1-in ekspressiyasını artıraraq endotel disfunksiyasını və iltihabı daha da dərinləşdirir [21].

Preeklampsiya həm analarda, həm də körpələrdə qısamüddətli və uzunmüddətli ürək-damar və xroniki xəstəliklərin inkişaf riskinin artması ilə əlaqəlidir [3]. Preeklampsiya müalicə olunmadıqda, qadınlar kəskin böyrək disfunksiyası, qaraciyər çatışmazlığı və qaraciyər cırılması, ağciyər ödemi, eklampsiya, beyin zədələnməsi, hematoloji pozulmalar və hətta ölüm kimi dərhal həyat üçün təhlükəli ağırlaşmalar riski ilə üzləşirlər [3]. Bundan əlavə, bu qadınlarda sonrakı yaş dövrlərində ürək-damar xəstəlikləri, insult, metabolik sindrom, koqnitiv pozulmalar və xroniki son mərhələli böyrək çatışmazlığının inkişaf riski daha yüksəkdir. Preeklampsiya həmçinin dölnün bətdaxili inkişaf ləngiməsi ilə korrelyasiya edir. Preeklampsiyası olan analardan doğulan körpələrdə orta və uzunmüddətli perspektivdə neyroinkişaf problemləri, insulinrezistentlik, şəkərli diabet,

işemik ürək xəstəliyi və arterial hipertenziya daxil olmaqla potensial ağırlaşmalar yarana bilər [3].

Klinik təzahürlər yalnız arterial təzyiqin yüksəlməsi ilə məhdudlaşmır, müxtəlif orqan sistemlərini — böyrək, qaraciyər, nevroloji, ürək, hematoloji və tənəffüs sistemlərini əhatə edir. Bu sistem təsirlərin anlaşılması vaxtında diaqnostika və müalicə üçün həlledici əhəmiyyət daşıyır [3].

Hipertoniya. Hestasion hipertenziya əvvəlcədən arterial təzyiqi normal olan qadında hamiləliyin 20-ci həftəsindən sonra ən azı 4 saat fasilə ilə iki dəfə ölçülmüş sistolik arterial təzyiqin ≥ 140 mm c.st. və/və ya diastolik arterial təzyiqin ≥ 90 mm c.st. olması kimi müəyyən edilir. Arterial təzyiqin ağır diapazonu ilə müşayiət olunan hestasion hipertenziya hallarında (sistolik ≥ 160 mm c.st. və/və ya diastolik ≥ 110 mm c.st.) ağır əlamətlərlə müşayiət olunan preeklampsiya diaqnozu qoyulur [1].

Preeklampsiya zamanı hipertenziya sistem vaskulyar müqavimətin və postyükün artması fonunda inkişaf edir və bu prosesdə renin–angiotenzin sistemi (RAS) və immun mexanizmlər iştirak edir. Normal hamiləlikdə RAS adətən aktivləşsə də, preeklampsiya zamanı renin, angiotenzin II və aldosteron səviyyələrinin azalması müşahidə olunur. Normal hamiləlikdə AT1 reseptoru supressiya olunduğu halda, preeklampsiyada o, bradikinin B2 reseptoru ilə heterodimer əmələ gətirərək RAS kaskadını gücləndirir [3].

Bundan əlavə, plasental hipoksiya AT1 reseptorunun ikinci hüceyrəxarici ilgəyinə qarşı stimullaşdırıcı autoantikorların yaranmasını təşviq edir və vazokonstriksiyanı gücləndirir. Bu autoantikorlar endotelin-1 səviyyəsini artırmaqla angiotenzin II-yə həssaslığı yüksəldir, eyni zamanda plasentada sFlt-1 və sEng istehsalını gücləndirərək bu pasiyentlərdə angiotenzin II-nin törətdiyi damar zədələnmələrinin inkişafına töhfə verə bilər [3].

Böyrəklərin zədələnməsi. Preeklampsiya zamanı proteinuriya yüksək molekulyar kütləyə malik zülallar üçün böyrək kanalcıqlarının keçiriciliyinin artması nəticəsində yaranır və sutkalıq sidikdə 300 mq və ya daha çox zülalın olması, yaxud zülal/kreatinin nisbətinin $\geq 0,3$ olması və ya test-zolaq nəticəsinin 2+ olması ilə müəyyən edilir [1]. Fizioloji şəraitdə VEGF böyrək qlomerullarının bütövlüyünün qorunmasında həlledici rol oynayır və endotel fenestrasiyalarının formalaşmasını təmin edir. Hipoksik plasentadan ifraz olunan sFlt-1 səviyyəsinin yüksəlməsi və NO-nun azalması böyrək kanalcıqlarının zədələnməsinə təkan verir. sFlt-1-in yüksək səviyyəsi podositlərə spesifik VEGF-ni inhibə edərək qlomerul

endotelinin zədələnməsinə — endotel ödemi və kapilyarların daralması ilə xarakterizə olunan qlomerulyar endotelioza səbəb olur. Bu, qlomerulyar filtrasiya baryerini pozur və podositlərarası ayrılımağa gətirib çıxararaq proteinuriyanın inkişafını təşviq edir. VEGF və PlGF-nin bioəlçətanlığının azalması ilə birlikdə bu proses endotelin-1-in ekspressiyasını aktivləşdirir və podositlərin qlomerulyar endoteldən ayrılmasına şərait yaradır [3].

Bundan əlavə, preeklampsiya hematoloji pozulmalar, provospalatuvar sitokinlərin artması və prostaglandinlər ilə NO-nun azalması nəticəsində böyrəklərdə trombotik mikroangiopatiyaya səbəb olaraq böyrək disfunksiyasını yaradır [22]. Preeklampsiya zamanı böyrək çatışmazlığı qan zərdabında kreatinin səviyyəsinin $>1,1$ mq/dl olması və ya əvvəlcədən böyrək patologiyası olmadan kreatinin səviyyəsinin ikiqat artması ilə xarakterizə olunur [1]. Qlomerulyar ağrılaşmalar çox vaxt doğuşdan sonra gerilərsə də, mövcud sübutlar preeklampsianın gələcəkdə xroniki böyrək xəstəliyinin inkişaf riskini artırdığını göstərir [22].

Qaraciyərin zədələnməsi. Ağır preeklampsiya zamanı qaraciyər disfunksiyası alanin-aminotransferaza (ALT) və aspartat-aminotransferaza (AST) səviyyələrinin yüksəlməsi ilə təzahür edir; ALT-nin üstünlük təşkil etməsi periportal nekrozu göstərir. Laktat dehidrogenazanın (LDH) səviyyəsinin artması qaraciyər işemiyası və hemolizi ilə əlaqədardır, koaqulyasiya göstəricilərindəki dəyişikliklər isə xəstəliyin proqressiyasını əks etdirir. ALT səviyyəsinin AST-dən yüksək olması ilkin mərhələdə preeklampsianı digər qaraciyər xəstəliklərindən fərqləndirməyə kömək edir [1].

Qaraciyər disfunksiyası endotel disfunksiyası ilə sıx əlaqəlidir və bu, qaraciyərin mikrosirkulyasiyasının pozulmasını və hepatosit nekrozunu daha da dərinləşdirir. VEGF-ni inhibə edən sFlt-1-in yüksəlmiş səviyyəsi və preeklampsiya nəticəsində NO-sintəzinin azalması sinerjik şəkildə qaraciyər disfunksiyasına və trombositopeniyaya səbəb olur. Qaraciyərin cırılması nadir, lakin həyat üçün təhlükəli ağrılaşma olub, ana və perinatal ölüm göstəricilərinin yüksək olması ilə müşayiət olunur. Klinik mənzərə epiqastral ağrı, şok və kollapsla xarakterizə edilir; qarın ağrısı isə əsas ilkin simptom hesab olunur [23].

Nevroloji pozulmalar. Preeklampsiya mürəkkəb mexanizmlərlə şərtlənən qıcolmalar, beyin daxili qanaxmaları, insult, venoz tromboz, arxa çevrilən ensefalopatiya sindromu (PRES) və eklampsiya kimi ciddi nevroloji ağrılaşmalarla müşayiət oluna bilər.

Preeklampsiya zamanı arxa çevrilən ensefalopatiya sindromu baş ağrısı, qıcolmalar, görmə pozğunluqları və digər ocaqlı nevroloji defisitlərlə təzahür edə bilər. Onun patofiziologiyasını izah edən iki əsas nəzəriyyə mövcuddur: beyinin autorequlyasiya həddini aşan arterial təzyiqin yüksəlməsi nəticəsində serebral hipertenziya və vazogen ödemin inkişafı, həmçinin endotel disfunksiyası [23]. Hamiləliklə əlaqəli hipertenziya fonunda qıcolmalarla xarakterizə olunan eklampsiya mürəkkəb mexanizmləri əhatə edir və endotel zədələnməsinin yüngülləşməsi ilə əlaqəli ola bilər. Eklampsianın patogenezinə, ehtimal ki, beyin qan axınının tənzimlənməsinin pozulması ilə əlaqəli vazogen və sitotoksik ödem daxildir.

Ürəyin zədələnməsi. Normal hamiləlik zamanı ürək-damar sistemi dölnün inkişafını təmin etmək üçün adaptasiya olunur ki, bu da periferik müqavimətin azalmasına və ürək vurğu həcmnin ürək dərəcəsinin və plazma həcmnin artması hesabına 30–50 % yüksəlməsinə səbəb olur. Bu dəyişikliklər doğuşdan sonra geriləyən sol mədəciyin keçici eksentrik hipertrofiyasına gətirib çıxarır. Preeklampsiya zamanı isə plasentasiyanın pozulması nəticəsində damar müqavimətinin artması sol mədəciyin remodelasiyasını gücləndirir və yüngül və ya orta dərəcəli izolyasiya olunmuş diastolik disfunksiya, həmçinin konsentrik hipertrofiya ilə nəticələnir. Eksentrik remodellasiyadan fərqli olaraq, konsentrik remodellasiya ürəyin artmış damar müqavimətinə anormal adaptasiyasını əks etdirir [23].

Preeklampsiya hamiləliyin son dövrlərində və ya erkən doğuşdan sonrakı mərhələdə sol mədəciyin atım fraksiyasının (<45 %) azalması ilə xarakterizə olunan peripartum kardiomiopatiya riskini artırır. Anqiotensin disbalans və endotel zədələnməsi hər iki vəziyyətin əsas amilləridir ki, bu da preeklampsiya ilə peripartum kardiomiopatiya arasında mümkün səbəb-nəticə əlaqəsini göstərir [24].

Preeklampsiya gələcəkdə venoz tromboembolik hadisələr, insult, miokard infarktı və işemik ürək xəstəliyi daxil olmaqla ürək-damar xəstəliklərinin inkişaf riskini artırır [24]. Preeklampsiya və ürək-damar xəstəlikləri üçün ümumi risk faktorlarına piylənmə, insulinrezistentlik, metabolik pozulmalar, dislipidemiya, güclənmiş iltihabi reaksiya, endotel disfunksiyası və hiperkoagulyasiya vəziyyətləri daxildir. Davamlı damar zədələnməsi və metabolik pozulmalar preeklampsiya anamnezi olan qadınlarda gələcək ürək-damar ağrılaşmalarının inkişafına töhfə verə bilər [24]. Hamiləlik zamanı risk faktorlarının erkən aşkarlanması mənfi nəticələri azalda və gələcəkdə

ürək-damar xəstəliklərinin inkişafını proqnozlaşdırma bilər. Uşaqlıq-plasental damarların qüsurlu remodellasiyasının anlaşılması preeklampsianı ürək-damar xəstəlikləri ilə əlaqələndirən mexanizmlərin müəyyənəndirilməsi üçün həlledici əhəmiyyətə malikdir [24]. İL-6 və TNF- α kimi iltihabi biomarkerlərin yüksəlmiş səviyyələri preeklampsiyada ürək-damar xəstəlikləri riski ilə korrelyasiya edir. İltihabın azalması azot oksidi vasitəçili mexanizmlər hesabına endotel funksiyasını yaxşılaşdırma və ürək-damar xəstəlikləri riskini azalda bilər.

Ağciyər ödemi preeklampsianın nadir, lakin ağır ağırlaşması olub ana ölümünə səbəb olur. Hamiləlik zamanı onun inkişafına tokolitik preparatların istifadəsi, ürək xəstəlikləri və maye yüklənməsi daxil olmaqla bir sıra amillər təsir göstərə bilər. Preeklampsiya endotel zədələnməsi və kolloid-osmotik təzyiqin azalması səbəbindən mayenin ağciyər interstisialına və ya alveolyar boşluğa sızmasına gətirib çıxararaq riski artırır. Sol mədəciyin disfunksiyası və periferik damar müqavimətinin artması ilə birlikdə ağciyər ödemi inkişaf edə bilər. Vaxtında tanınma və müalicə mənfi nəticələrin qarşısının alınmasında mühüm əhəmiyyət daşıyır [3].

Hematoloji pozulmalar. Preeklampsiyada tromboz mexanizmləri. Hamiləliyin son dövrlərində doğuş zamanı həddindən artıq qanaxmanın qarşısını almaq üçün hamilə qadınlarda qoruyucu hiperkoagulyasiya vəziyyəti formalaşır. Plasental ağırlaşmalar, o cümlədən preeklampsiya zamanı bu vəziyyət daha da güclənərək patoloji protrombotik vəziyyətə çevrilir [21]. Hemostazın pozulmasına trombositlərin artmış aktivləşməsi, fibrinin yığılması, fibrinolizin pozulması və istehlak trombositopeniyası daxildir. Spiral arteriyaların daralması turbulent qan axınına səbəb olur və intervilloz məkanda laxtalanma kaskadlarını aktivləşdirir [17, 21]. Preeklampsiyası olan pasiyentlərdə spiral arteriyaların aterosklerotik zədələnmələri müşahidə olunur ki, bu da aktivləşmiş trombositlər, TXA2 ilə işarələnmə, fibrin, komplement çöküntüləri və köpük hüceyrələri ilə müşayiət olunur [17]. Plasental zədələnmələrdən azad olunan həll olunan faktorlar və hüceyrədənəkənar vezikullar yayılaraq endotel disfunksiyasının və hiperkoagulyasiya vəziyyətinin formalaşmasına təsir edir [21].

Preeklampsiya və venoz tromboemboliya. Tromboembolik ağırlaşmalar qanın protrombotik vəziyyəti səbəbindən sağlam hamilə qadınlarda qeyri-hamilə qadınlarla müqayisədə dörd-beş dəfə daha tez baş verə bilər və ən yüksək risk dövrü doğuşdan sonrakı mərhələyə təsadüf edir [16]. Venoz tromboza aparan

əsas amillər Virxov triadasına daxil olan hiperkoagulyasiya, venoz durğunluq və damar zədələnməsidir ki, bunlar hamiləlik boyunca davam edir və doğuşdan sonrakı dövrdə də qalır. Venoz tromboemboliya (VTE) üçün yüksək risk faktorlarına çoxdöllü hamiləlik, Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı, preeklampsiya, doğuşdan sonrakı qanaxma, plasentalın ön yerləşməsi, ananın yaşının böyük olması, aşağı sosial-iqtisadi vəziyyət və dölətrafi suların vaxtından əvvəl axması daxildir [25].

Xüsusilə, preeklampsiyası olan pasiyentlərdə VTE riski ümumi populyasiyada hamiləliklə əlaqəli standart risklə müqayisədə beş dəfə yüksəkdir ki, bu da hamiləlik və doğuşdan sonrakı dövrdə ölümə səbəb ola bilər [16]. Ciftin ön yerləşməsi antenatal tromboemboliya ilə, doğuşdan sonrakı qanaxma isə postnatal tromboemboliya ilə korrelyasiya edir; hər iki halda qan köçürülməsi tez-tez aparılır [25]. Ciftin ön yerləşməsi hallarında tez-tez aparılan qan köçürülmələri və eritrositlərin saxlanması tromboz riskini artırır.

Park və b. [25] preeklampsiya tromboemboliyanın antenatal deyil, məhz postnatal risk faktoru olduğunu təsdiq etmişdir. Bu, damar endotelinin zədələnməsi, preeklampsiyaya xas trombofilik pozulma, həmçinin ananın vəziyyətinə görə doğuş zamanı hərəkətililiyin məhdudlaşması ilə izah olunur. Çoxsaylı doğuşlar tromboemboliya riskinin iki dəfədən çox artmasına səbəb olur, çünki onlar daha çox hestasion hipertenziya, antenatal qanaxma və Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı ilə əlaqəlidir. Cərrahi yolla doğuşda toxumaların daha çox travmatizasiyası, toxuma faktorunun artmış ifrazı və uzunmüddətli immobilizasiya səbəbindən yüksək tromboz riski ilə müşayiət olunur [25].

Preeklampsianın və onunla əlaqəli VTE riskinin inkişafını proqnozlaşdıran fərdiləşdirilmiş modellərin yaradılması perspektivli terapevtik yanaşmaların inkişafı üçün həlledici əhəmiyyətə malikdir. Bu sahədə tədqiqatların prioritetləşdirilməsi həm analarda, həm də yenidoğulmuşlarda xəstələnmə və ölüm hallarını potensial olaraq azalda bilər [16].

Koaqulopatiya. Hamiləliyin normal gedişində laxtalanma faktorlarının və angiogenez göstəricilərinin artması, protein S, aktivləşdirilmiş protein C və fibrinoliz kimi təbii antikoagulyant faktorların azalması ilə xarakterizə olunan hiperkoagulyasiya vəziyyəti müşahidə olunur. Bu mexanizm implantasiya və doğuş zamanı qanaxmadan qoruyucu rol oynayır. Preeklampsiya zamanı isə bu tarazlıq kəskin şəkildə pozulur, hiperkoagulyasiya dərinləşir və koagulopatiya inkişaf edir. Trombinin güclənmiş generasiyası

fibrinin yaranmasını və trombositlərin aktivləşməsi- ni stimullaşdıraraq hiperkoagulyasiyaya və damar funksiyasının pozulmasına səbəb olur [15, 21].

Plasentasiyanın gedişində toxuma faktoru və plazminogen aktivatoru inhibitoru-1 hemostazın əsas modulyatorlarıdır [26]. Laxtalanma və antikoagulyasiya arasındakı tarazlıq hamilə qadınlarda uteroplantar qan dövrünü və orqan perfuziyası üçün zəruridir. Preeklampsiya olan qadınlarda trombinin artmış generasiyası fibrinin əmələ gəlməsini baş- ladır və trombositlər ilə endotel hüceyrələrini aktiv-ləşdirərək hiperkoagulyasiyaya gətirib çıxarır [21].

Preeklampsiyalı qadınlarda qan laxtalanmasının anormal göstəriciləri müşahidə olunur, bunlara ak- tivləşdirilmiş qismən tromboplastin vaxtının (AÇTV) və protrombin vaxtının (PT) qısalması, D-dimer sə- viyyəsinin və trombositlərin orta həcmnin artması daxildir [15]. Bununla yanaşı, antitrombin III, protein C və protein S kimi təbii antikoagulyantların səviy- yəsi azalır. Jin və b. [15] preeklampsiya riskini qiymətləndirmək məqsədilə birinci trimestrdə hamilə qadınlarda laxtalanma göstəricilərini tədqiq etmiş- dir. Onların nəticələri göstərmişdir ki, preeklampsiya diaqnozu qoyulan qadınlarda nəzarət qrupu ilə müqayisədə D-dimer, AÇTV, trombin vaxtı, antitrombin və fibrin parçalanma məhsullarının səviyyəsi daha aşağı olmuşdur. Laxtalanma göstəricilərindəki dəyişikliklər xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi və başlanma vaxtı ilə əlaqəli olmamışdır.

Hamiləlik dövründə laxtalanma göstəricilərinin erkən qiymətləndirilməsi preeklampsianın inkişafı- nı proqnozlaşdırır və profilaktik strategiyaların effek- tivliyini artıraraq pasiyentlərin təhlükəsizliyini tə- min edə bilər. Bundan əlavə, doğuşdan sonrakı dövrdə qadınlar eyni zamanda həm qanaxma, həm də tromboz riski altında olduqları üçün müalicə stra- tegiyalarında yüksək diqqət tələb olunur.

Toxuma faktoru yolunun inhibitoru (TFPI) uğur- lu hamiləlik üçün laxtalanmanın, fibrinolizin və trofoblast invaziyasının modulyasiyasında mühüm rol oynayır [26]. TFPI çatışmazlığı və dəyişmiş fibrino- litik sistem spiral arteriyaların inkişaf qüsurları ilə əlaqələndirilir [26, 27]. Plazminogenin plazminə çevrilməsi fibrinolitik sistemin əsas fermentidir və fibrinin parçalanmasına səbəb olaraq fibrin degrada- siya məhsullarının əmələ gəlməsini təmin edir. Toxu- ma tipli plazminogen aktivatorunun (t-PA) aktivləş- dirici qabiliyyəti fibrinin mövcudluğundan asılıdır. Preeklampsiya t-PA tərəfindən induksiya olunan plazminogen aktivləşməsinin pozulması ilə əlaqə- ləndirilir [27].

Preeklampsiyalı qadınlarda endotel disfunksiyası t-PA və plazminogen aktivatoru inhibitoru-1 səviy- yələrinin artmasına səbəb olur ki, bu da hiperkoagulyasiyanı göstərir. Godtfredsen və b. [27] preeklamp- siya zamanı t-PA və plazminogen aktivatoru inhibi- toru-1 səviyyələrinin artdığını, plazminogen aktiva- toru inhibitoru-2-nin isə nəzarət qrupu ilə müqayisə- də daha aşağı olduğunu müəyyən etmişdir. Plazmi- nogen aktivatoru inhibitoru-2 hər iki qrupda poli- merləşmiş, fibrinolitik potensialda isə əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilməmişdir. Preeklampsiya zamanı D-dimer səviyyəsi yüksəlmiş, plazminogen/plazmin inhibitoru və fibrin laxtasının lizis vaxtı isə qısalmış- dır. Müəlliflər t-PA/plazminogen aktivatoru inhibi- toru-1 sistemindəki pozğunluqların, plazminogen aktivatoru inhibitoru-2-nin azalmasının və fibrin lizi- sinin artmasının preeklampsianın inkişafına təsir etdiyi qənaətinə gəlmişlər. Preeklampsiyalı qadınlarda müşahidə olunan dəyişmiş konsentrasiyalar TFPI-nin preeklampsiya üçün potensial proqnostik biomarker ola biləcəyini göstərir [26].

Preeklampsiya zamanı HELLP-sindromu. HELLP- sindromu preeklampsianın ağır fəsadı hesab olu- nur. HELLP-sindrom mikroangiopatik hemoliz, qa- raciyər fermentlərinin səviyyəsinin artması və trom- bositopeniya ilə xarakterizə olunur və tez-tez ürək- bulanma, qusma, baş ağrısı və görmədə dəyişikliklər kimi ümumi simptomlarla özünü göstərir. Trombo- sitopeniya diffuz zədələnmə nəticəsində trombosit- lərin sərf olunması ilə bağlı yaranır. Ağır hallarda fib- rinogen və antitrombin səviyyəsinin azalması, prot- rombin vaxtının uzanması və fibrinin artması ilə sə- ciyyəlonən disseminə olunmuş damar daxili laxta- lanma inkişaf edə bilər [3].

Mikrohissəciklərin rolu. Normal fizioloji şəraitdə mikrohissəciklər homeostazın qorunmasına töhfə verir. Normal hamilə qadınlarla müqayisədə preek- lampsiyalı qadınlarda trombositlərdən, endotel hüceyrələrindən, sinsitiotrofoblastlardan, leykosit- lərdən və monositlərdən mənşə alan mikrohissəcik- lərin səviyyəsi yüksək olur [3]. Tərkibində toxuma faktoru və fosfatidilserin kimi prokoagulyant fosfoli- pidlər olan dövrən edən membran mikrohissəcikləri- nin yüksək səviyyəsi trombinin generasiyasını başla- dır və hamilə qadınlarda damar fəsadları, eləcə də döl itkisinin riski ilə əlaqələndirilir [3].

Endotel hüceyrələrinin aktivləşməsi və immun sistemin modulyasiyası ilə əlaqəli hamiləlik vəziyyətlər mikrohissəciklərin sərbəst buraxılmasını induksiya edə bilər ki, bu da endotel disfunksiyasının, iltihabın və koagulyasiyanın güclənməsinə gətirib

çıxarır [3]. Sinsitiotrofoblast mənşəli dövrən edən mikrohissəciklər ciftin zədələnməsini əks etdirir [3]. Preeklampsiya dövrən edən trombosit mikrohissəciklərinin profilində dəyişikliklərə səbəb olur ki, bu da hemostaza təsir göstərə və preeklampsiya ilə əlaqəli venoz tromboemboliyanın riskini artırır [16].

Trombosit mikrohissəcikləri adətən endotel hüceyrələrini, monositləri və trombositləri aktivləşdirir, həmçinin trofoblast disfunksiyasında, anormal placentasiyada, angiogenezin pozulmasında və damar daxili iltihabda iştirak edir [3]. Preeklampsiyalı qadınlarda dövrən edən endotel mənşəli mikrohissəciklərin səviyyəsinin yüksəlməsi endotel zədələnməsini göstərir və bu mikrohissəciklərin miqdarı hamilə qadınlarda ağır endotel disfunksiyasının proqnozlaşdırılması üçün biomarker kimi istifadə oluna bilər [3].

РЕЗЮМЕ

Патолофизиологические механизмы преэклампсии

З.Ф. Мехдиева, Н.А. Курбанова

*Азербайджанский Государственный Институт
усовершенствования врачей им. А. Алиева,
Кафедра акушерства и гинекологии
Баку, Азербайджан*

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, патолофизиологические механизмы, эндотелиальная дисфункция, тромбоциты, клинические проявления

В обзорной статье представлен обзор патофизиологических механизмов, лежащих в основе преэклампсии. Преэклампсия — это гипертоническое расстройство беременности, связанное со значительными осложнениями для матери и плода. Ее патогенез включает эндотелиальную дисфункцию, аномальное плацентаобразование и нарушения свертываемости крови, что приводит к повышению риска тромботических и геморрагических осложнений. Таким образом, преэклампсия представляет собой серьезную проблему для здоровья матери, имеющую сложный и многофакторный патогенез, в основе которого лежат дисфункция плаценты, повреждение эндотелия и тромбовоспалительные процессы.

Yekun. Preeklampsiya ciftin disfunksiyası, endotel zədələnməsi və tromboiltihabi proseslərə əsaslanan mürəkkəb və çoxfaktorlu patogeneza malik, ana sağlamlığı üçün ciddi problem yaradan bir vəziyyətdir. Onun patogenezi endotel disfunksiyasını, placentanın anormal əmələ gəlməsini və qan laxtalanma pozulmalarını əhatə edir ki, bu da trombotik və hemorragik ağrılaşmalar riskinin artmasına səbəb olur. Preeklampsiya ilə əlaqəli həm ana, həm də döl xəstələnməsinin və ölümünün azaldılması üçün erkən diaqnoz, vaxtında tibbi yardım və adekvat müşahidə və monitoring vacibdir. Adekvat antenatal qulluğun təmin edilməsinin vacib bir hissəsi xəstələrin maarifləndirilməsi və müalicə almaqda xəstəyə xas maneələrin müəyyən edilməsidir.

SUMMARY

Pathophysiological mechanisms of preeclampsia

Z.F. Mekhdieva, N.A. Gurbanova

*Azerbaijan State Institute of Advanced
Medical Training named after A. Aliyev,
Department of Obstetrics and Gynecology
Baku, Azerbaijan*

Keywords: pregnancy, preeclampsia, pathophysiological mechanisms, endothelial dysfunction, platelets, clinical manifestations

This review article provides an overview of the pathophysiological mechanisms underlying preeclampsia. Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy associated with significant maternal and fetal complications. Its pathogenesis involves endothelial dysfunction, abnormal placentation, and disturbances in blood coagulation, leading to an increased risk of thrombotic and hemorrhagic complications. Thus, preeclampsia represents a serious maternal health problem with a complex and multifactorial pathogenesis based on placental dysfunction, endothelial injury, and thrombo-inflammatory processes.

1. Bokuda K., Ichihara A. Preeclampsia up to date—What's going on? *Hypertens Res.* 2023. 46: 1900–1907. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01323-w>
2. Dickerson AG, Joseph CA, Kashfi K. Current Approaches and Innovations in Managing Preeclampsia: Highlighting Maternal Health Disparities. *Journal of Clinical Medicine.* 2025; 14(4):1190. <https://doi.org/10.3390/jcm14041190>
3. Martini C, Saeed Z, Simeone P, Palma S, Ricci M, Arata A, et al. Preeclampsia: Insights into pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *American Journal of Preventive Cardiology.* 2025; 23: 101054. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.101054>
4. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019; 145(S1):1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
5. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin *Am J Obs Gynecol.* 2022; 226 (2): S1108-S1119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>
6. Richards EMF, Giorgione V, Stevens O, Thilaganathan B. Low-dose aspirin for the prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis *Am J Obs Gynecol.* 2023; 228(4): 395-408. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.046>
7. Chaemsaitong P, Biswas M, Lertrut W, Warintaksa P, Wataganara T, Poon LCY, et al. Pharmacogenomics of Preeclampsia therapies: current evidence and future challenges for clinical implementation. *Best Pr Res Clin Obs Gynaecol.* 2024;92: Article 102437. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102437>
8. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20(17):4246. <https://doi.org/10.3390/ijms20174246>
9. Tyrmi JS, Kaartokallio T, Lokki AI, Jääskeläinen T, Kortelainen E, Ruotsalainen S, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol.* 2023; 8(7): 674-683. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1312>
10. Mszar R, Gopal DJ, Chowdary R, Smith CL, Dolin CD, Irwin ML, et al. Racial/ethnic disparities in screening for and awareness of high cholesterol among pregnant women receiving prenatal care *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1): Article e017415
11. Poornima IG, Indaram M, Ross, A. Agarwala, R.A. Wild Hyperlipidemia and risk for preclampsia *J Clin Lipidol.* 2022; 16 (3): 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.02.005>
12. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2020; 39 (6): 1742-1752. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.015>
13. Meertens LJE, Scheepers HCJ, Willemse JPM, Spaanderman MEA, Smits LJM. Should women be advised to use calcium supplements during pregnancy? A decision analysis. *Matern Child Nutr.* 2018; 14 (1): e12479. <https://doi.org/10.1111/mcn.12479>
14. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Ananth Karumanch S. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research.* 2019; 124(7): 1094-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
15. Jin PP, Ding N, Dai J, Liu XY, Mao PM. Investigation of the relationship between changes in maternal coagulation profile in the first trimester and the risk of developing preeclampsia *Heliyon.* 2023; 9 (7): Article e17983. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17983>
16. Raia-Barjat T, Edebiri O, Ni F. Ainkle Preeclampsia and venous thromboembolism: pathophysiology and potential therapy *Front Cardiovasc Med.* 2022: p.9.
17. Guerby P, Tasta O, Swiader A., Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2021; 40: Article 101861. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101861>

18. Dutta K, Hyett S. Molecular targets of aspirin and prevention of preeclampsia and their potential association with circulating extracellular vesicles during pregnancy. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(18): 437. <https://doi.org/10.3390/ijms20184370>
19. Umezulike BS, Anikwe CC, Nnachi OC, Iwe BC, Ifemelumma CC, Dimejesi IBO. Correlation of platelet parameters with adverse maternal and neonatal outcomes in severe preeclampsia: a case-control study. *Heliyon*. 2-2021; 7(12): Article e08484. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08484>
20. Nowaczyk J, Poniedziałek B, Rzymski P, Sikora D, Ropacka-Lesiak M. Platelets in fetal growth restriction: role of reactive oxygen species, oxygen metabolism, and aggregation. *Cells* 2022; 11 (4): 724. <https://doi.org/10.3390/cells11040724>
21. Han C, Huang P, Lyu M, Dong J. Oxidative stress and preeclampsia-associated prothrombotic State Antioxidants. 2020; 9 (11): 1139. <https://doi.org/10.3390/antiox9111139>
22. Moghaddas SH, Zununi VS, Ardalan M. Preeclampsia: a close look at renal dysfunction *Biomed. Pharmacother*, 2019; 109: 408-416. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.082>.
23. Pankiewicz K, Szczurba E, Maciejewski T, Fijałkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Prz Menopauzalny*. 2019; 18(2): 99-109. <https://doi.org/10.5114/pm.2019.85785>.
24. Tassi A, Sala A, Mazzera I, Restaino S, Vizzielli G, Driul L. Long-term outcomes of patients with preeclampsia, a review of the literature. *Hypertens Pregnancy*. 2023;42(1):2217448. doi: 10.1080/10641955.2023.2217448.
25. Park JE, Park Y, Yuk JS. Incidence of and risk factors for thromboembolism during pregnancy and postpartum: A 10-year nationwide population-based study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;60(1):103-110. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.016.
26. Kobayashi H, Matsubara S, Yoshimoto C, Shigetomi H, Imanaka S. Tissue Factor Pathway Inhibitors as Potential Targets for Understanding the Pathophysiology of Preeclampsia. *Biomedicines*. 2023; 11(5): 1237. doi: 10.3390/biomedicines11051237.
27. Godtfredsen AC, Sidelmann JJ, Dolleris BB, Jørgensen JS, Johansen EKJ, Pedersen MFB, Palarasah Y, Gram JB. Fibrinolytic Changes in Women with Preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022; 28: 10760296221126172. doi: 10.1177/10760296221126172.