

**M U N I
M E D**

Patofyziologie reprodukce II – těhotenství, porod

Julie Dobrovolná



Steroidogenesis

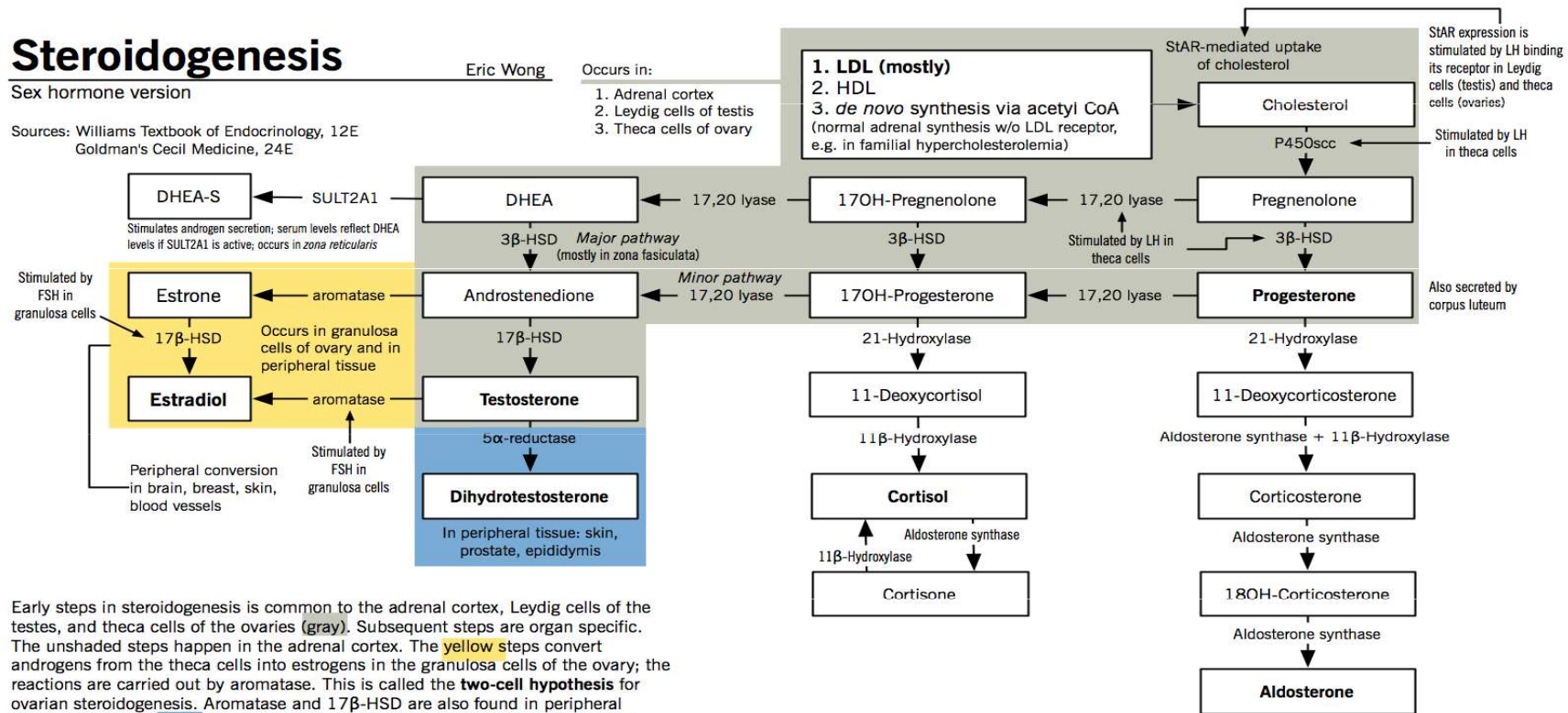
Sex hormone version

Sources: Williams Textbook of Endocrinology, 12E
Goldman's Cecil Medicine, 24E

Eric Wong

Occurs in:

1. Adrenal cortex
2. Leydig cells of testis
3. Theca cells of ovary



Early steps in steroidogenesis is common to the adrenal cortex, Leydig cells of the testes, and theca cells of the ovaries (gray). Subsequent steps are organ specific. The unshaded steps happen in the adrenal cortex. The yellow steps convert androgens from the theca cells into estrogens in the granulosa cells of the ovary; the reactions are carried out by aromatase. This is called the **two-cell hypothesis** for ovarian steroidogenesis. Aromatase and 17β-HSD are also found in peripheral tissues. Finally, the blue step happens in peripheral tissues such as skin, prostate, and epididymis, where testosterone is converted into the more potent DHT.

Enzyme and gene names

P450scc = Cholesterol side-chain cleavage enzyme = CYP11A1
 3β-HSD = HSD3B2
 17,20 lyase = 17α-Hydroxylase = CYP17A1
 21-Hydroxylase = CYP21A2
 11β-Hydroxylase = CYP11B1
 Aldosterone synthase = CYP11B2
 17β-HSD = HSD17B
 DHEA sulfotransferase = SULT2A1
 Aromatase = P450aro

DHEA: dehydroepiandrosterone

StAR: steroidogenic acute regulatory protein

"Sex"
Androgen
Zona reticularis

"Sugar"
Glucocorticoid
Zona fasciculata
Regulation: HPA-axis

"Salt"
Mineralocorticoid
Zona glomerulosa
Regulation: RAAS

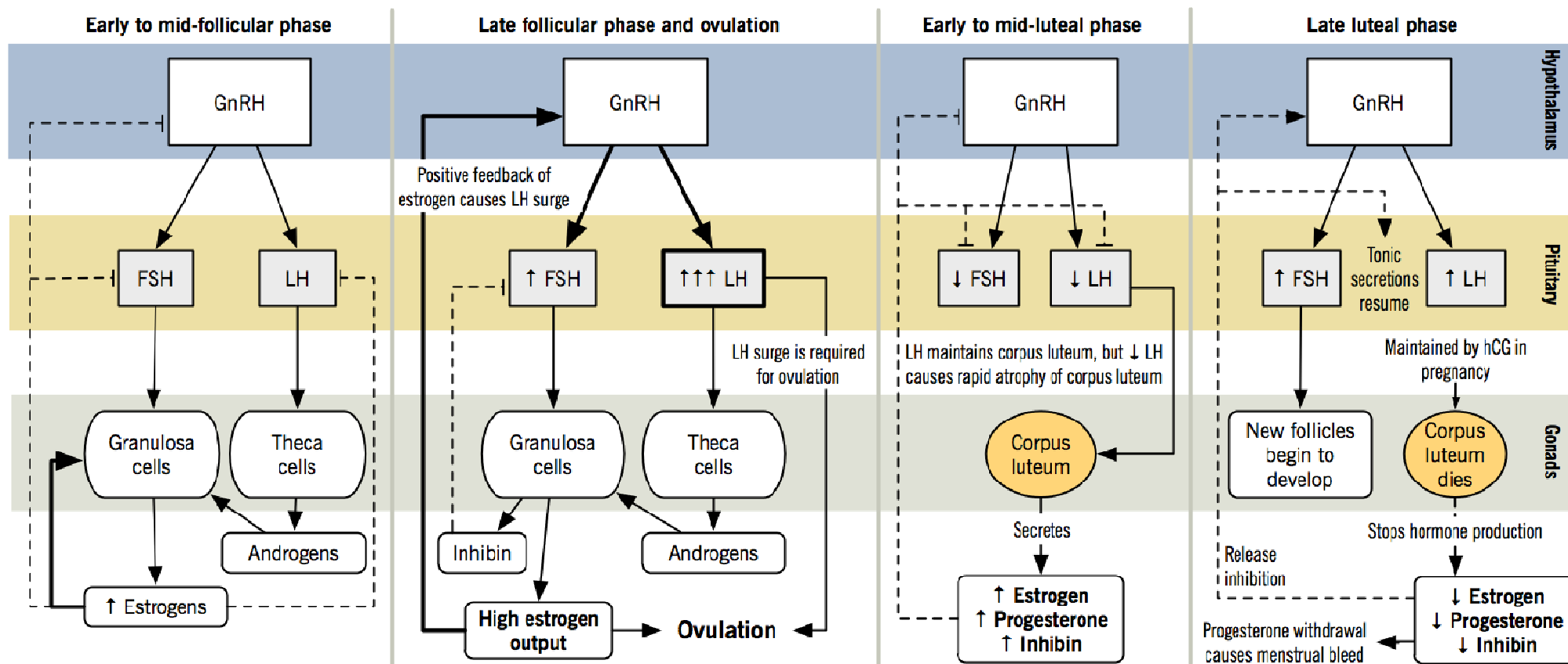
<https://www.grepmed.com>

MUNI
MED

Hormonal regulation at various parts of the menstrual cycle

Eric Wong

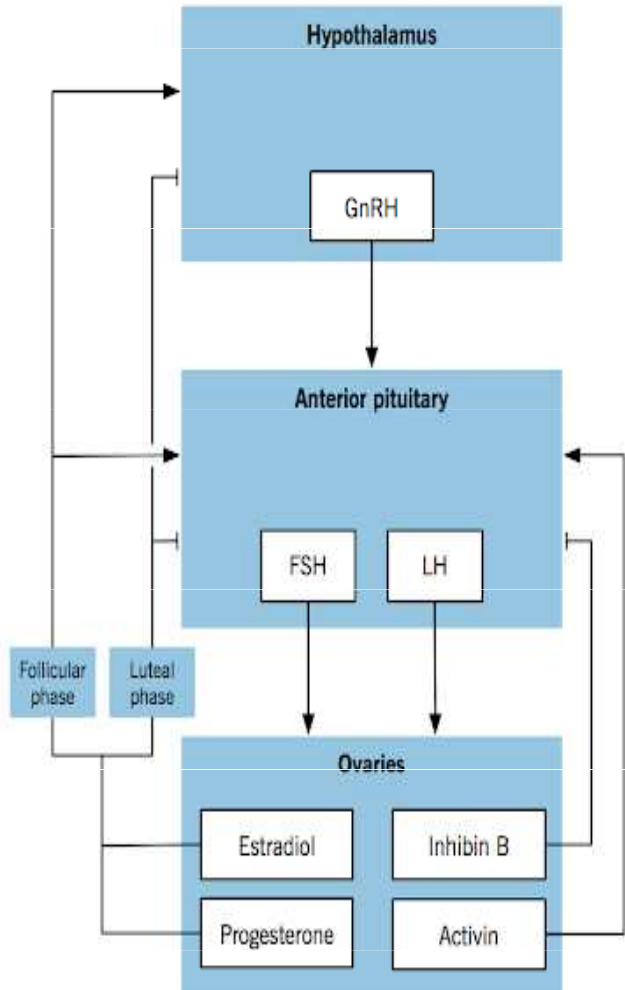
Adapted from: Silverthorn Human Physiology 4E, figure 26-14



<https://www.grepm.com>

Premenopausal HPG axis

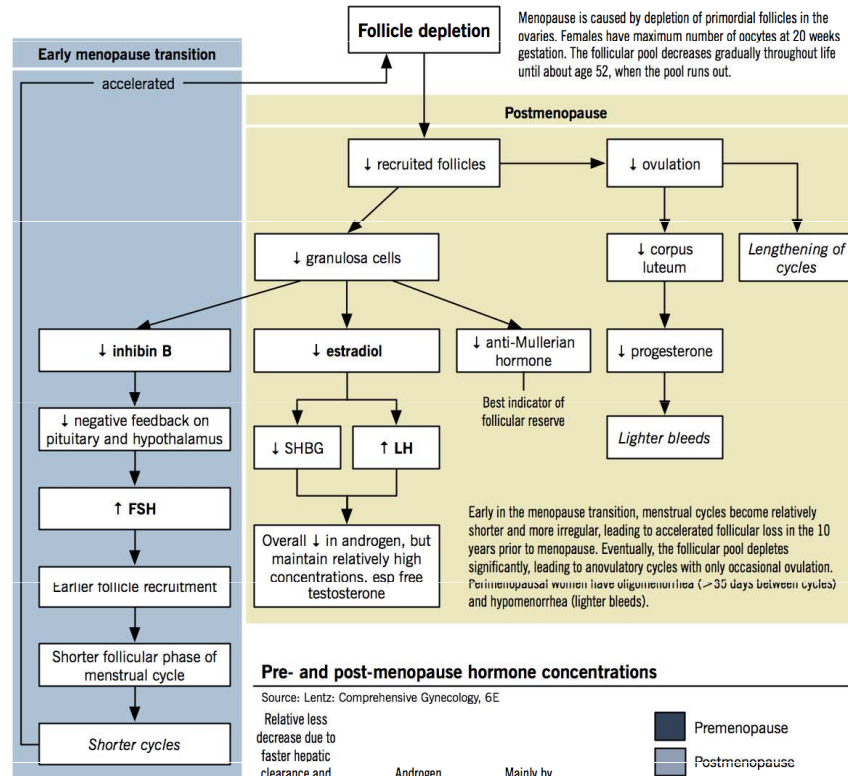
Anna Dul and Eric Wong



Pathophysiology of menopausal transition

Eric Wong

Source: Principles of Gender-Specific Medicine, 2E

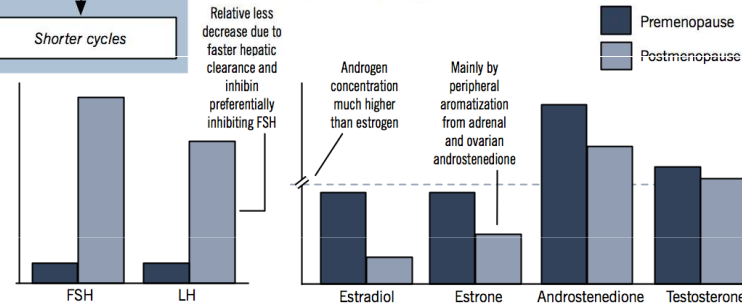


Menopause is caused by depletion of primordial follicles in the ovaries. Females have maximum number of oocytes at 20 weeks gestation. The follicular pool decreases gradually throughout life until about age 52, when the pool runs out.

Early in the menopause transition, menstrual cycles become relatively shorter and more irregular, leading to accelerated follicular loss in the 10 years prior to menopause. Eventually, the follicular pool depletes significantly, leading to anovulatory cycles with only occasional ovulation. Postmenopausal women have oligomenorrhea (>35 days between cycles) and hypomenorrhea (lighter bleeds).

Pre- and post-menopause hormone concentrations

Source: Lentz: Comprehensive Gynecology, 6E

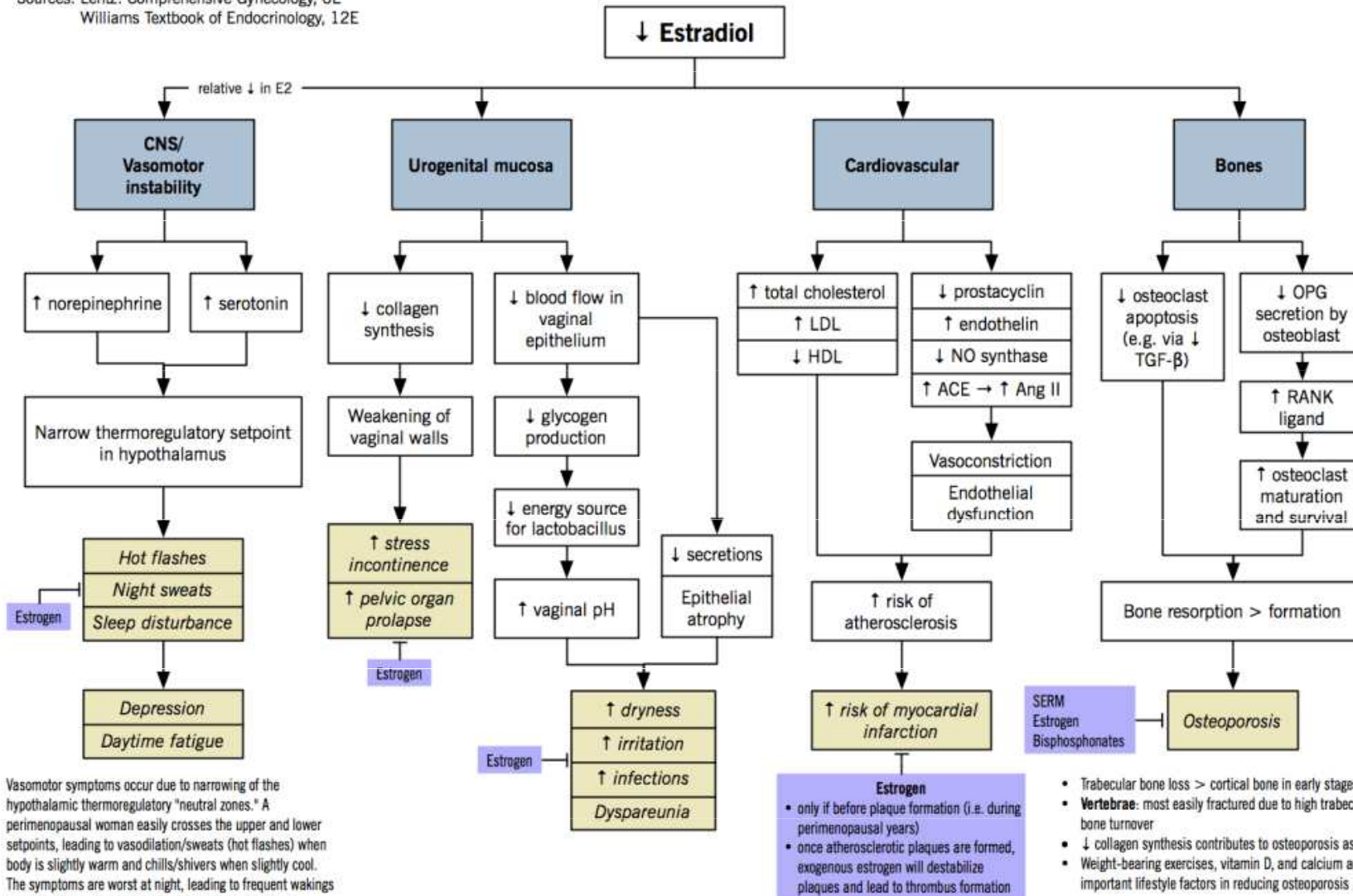


<https://www.grepm.com>

Pathophysiology of menopause organ changes

Eric Wong

Sources: Lentz: Comprehensive Gynecology, 6E
Williams Textbook of Endocrinology, 12E



Vasomotor symptoms occur due to narrowing of the hypothalamic thermoregulatory "neutral zones." A perimenopausal woman easily crosses the upper and lower setpoints, leading to vasodilation/sweats (hot flashes) when body is slightly warm and chills/shivers when slightly cool. The symptoms are worst at night, leading to frequent wakings and poor sleep quality. This effect is due to changes in estrogen level rather than absolute deficiency. Unlike other menopause changes, this will improve over time.

- Trabecular bone loss > cortical bone in early stages
- **Vertebrae:** most easily fractured due to high trabecular bone turnover
- ↓ collagen synthesis contributes to osteoporosis as well
- Weight-bearing exercises, vitamin D, and calcium are important lifestyle factors in reducing osteoporosis

<https://www.grepmed.com>

Patofyziologie těhotenství

Fetoplacentární jednotka

Fetoplacentární jednotka:

- se skládá z **placenty, nadledvin plodu a jater plodu**. Jedná se o interaktivní endokrinní entitu. V této jednotce jsou nadledviny fétu primárním zdrojem dehydroepiandrosteronu. Ten je dále metabolizován fetálními játry a placentou na široké spektrum estrogenů.

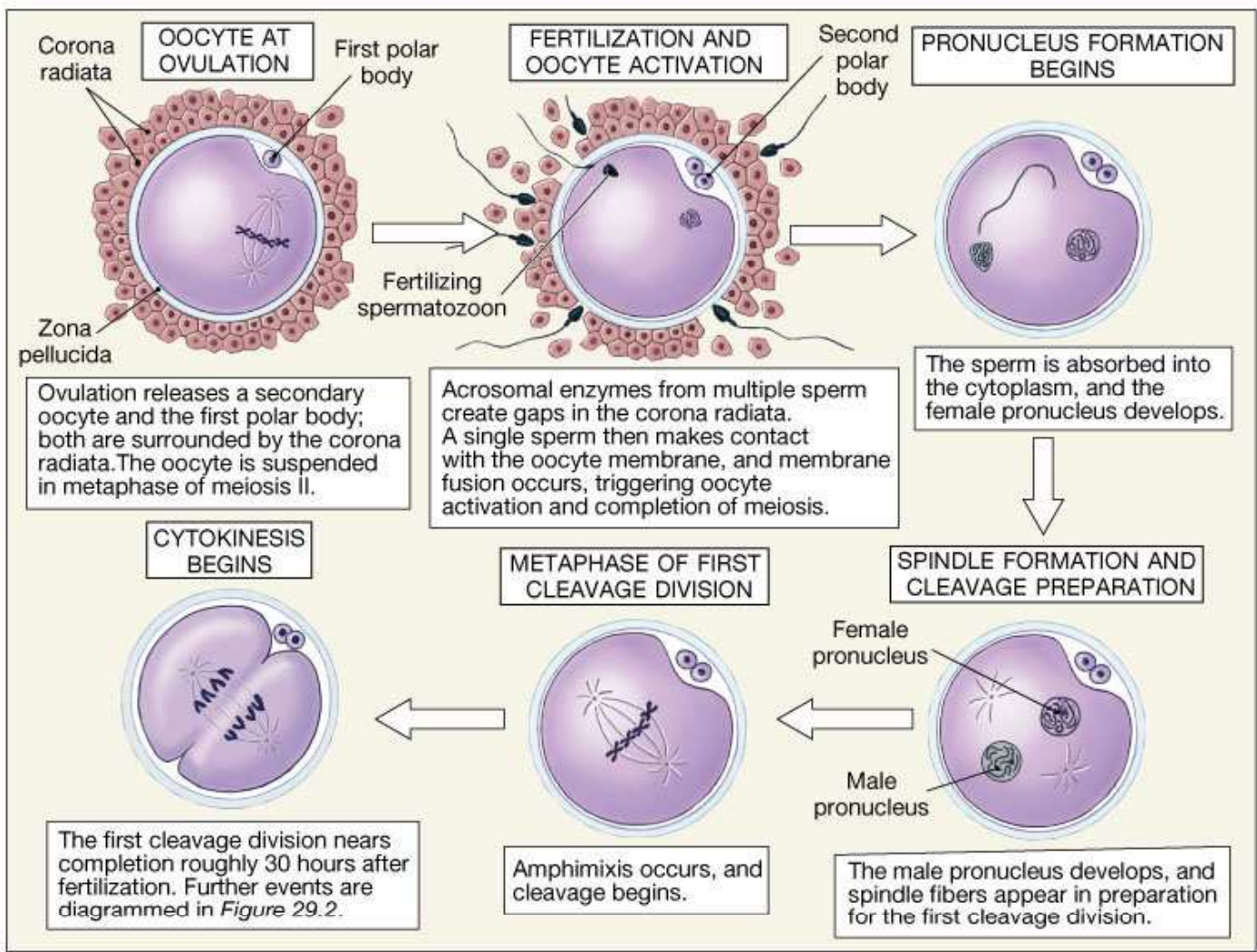
Existuje několik nemocí, které mohou postihnout fetální i mateřské nadledviny během těhotenství. Nejčastěji se jedná o deficit **steroid 21-hydroxylázy**, což vede k abnormalitám v sexuálním vývoji a může vést až k ohrožení života novorozence.

Těhotenství je poznamenáno akteracemi v několika endokrinních systémech, zejména systému renin-angiotenzin-aldosteron a systému hypothalamus-hypofýza-nadledvina.

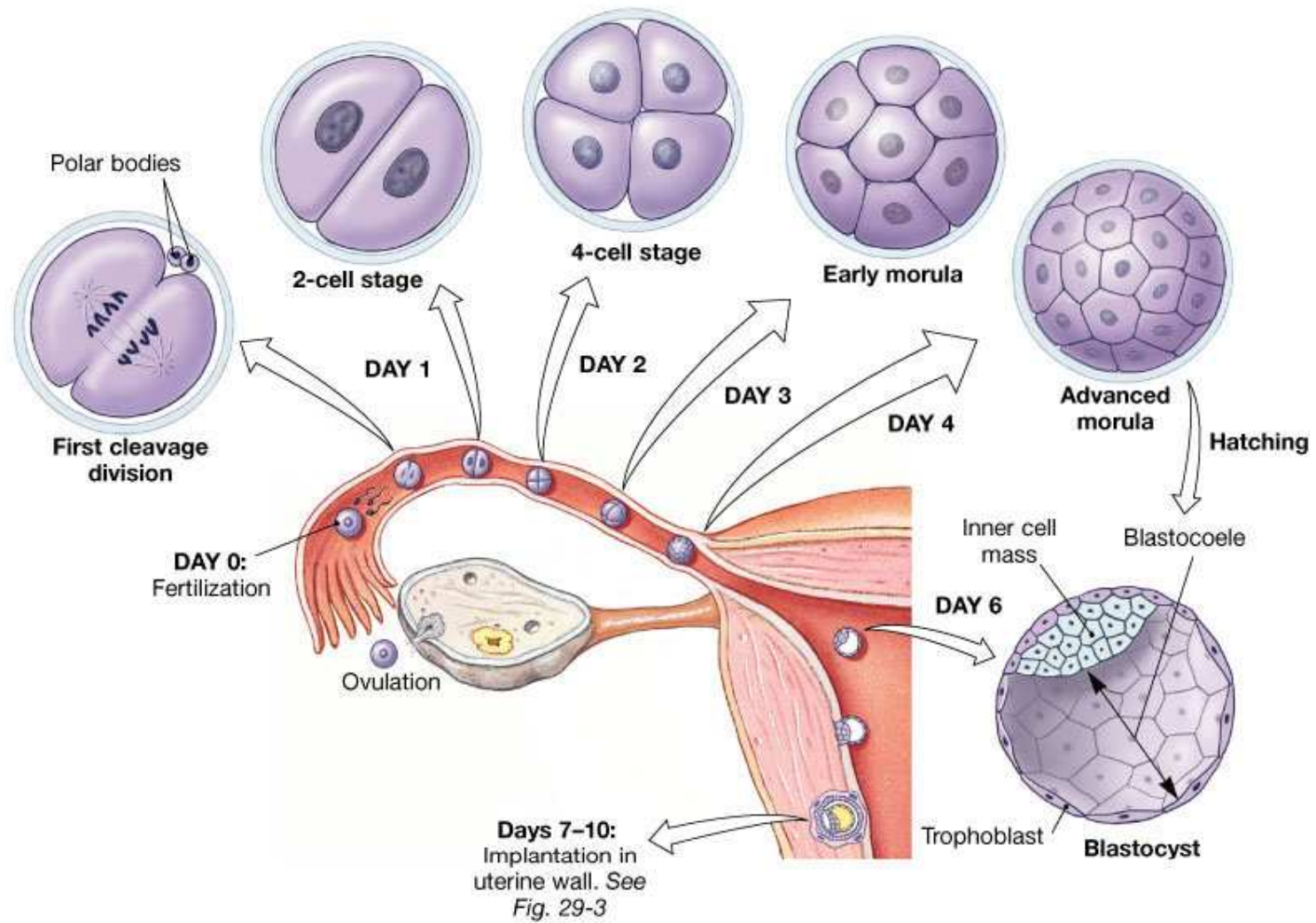
Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality. Naštěstí jsou raritní.



(a)



(b)



Implantace

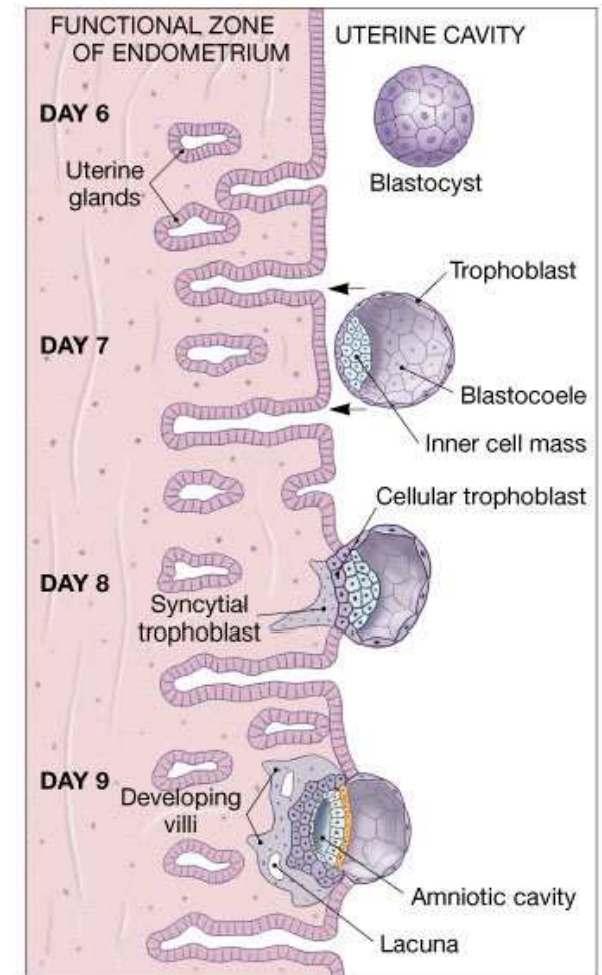
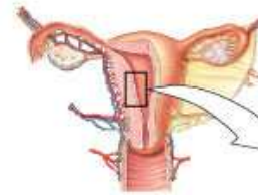
Přibližně za 7 dní po oplození
Trofoblast se zvětšuje a šíří

Mateřská krev vtéká do otevřených lakun

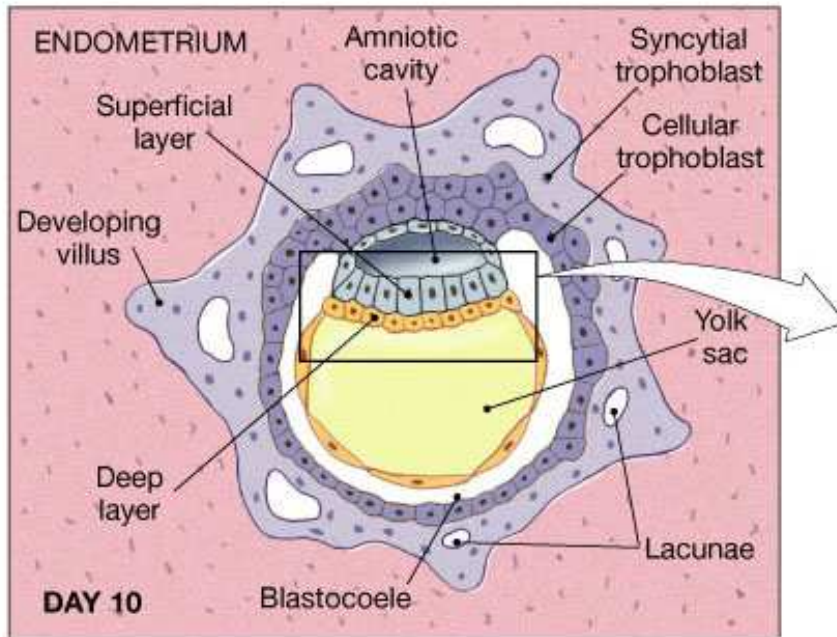
Gastrulace

Embryonální terčik složený z následujících vrstev:

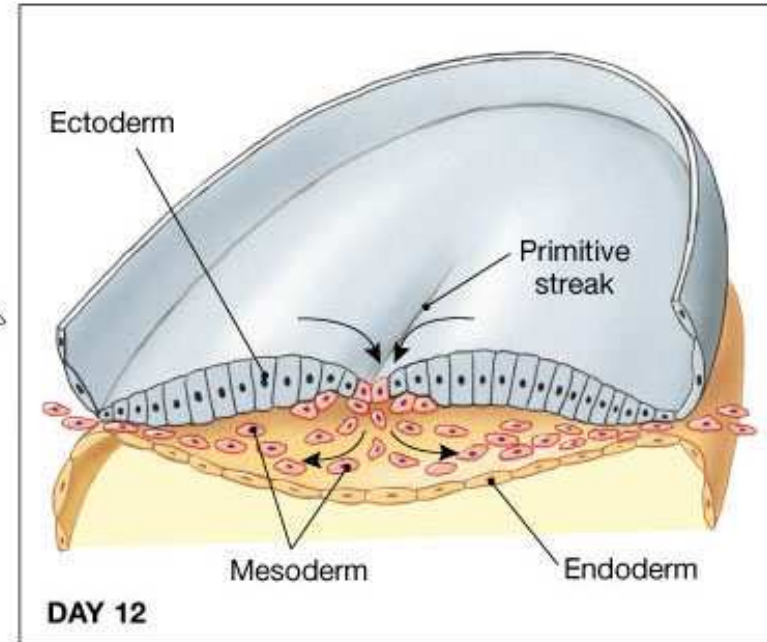
- Endoderm
- Mesoderm
- Ektoderm



Vnitřní buněčná masa a gastrulace

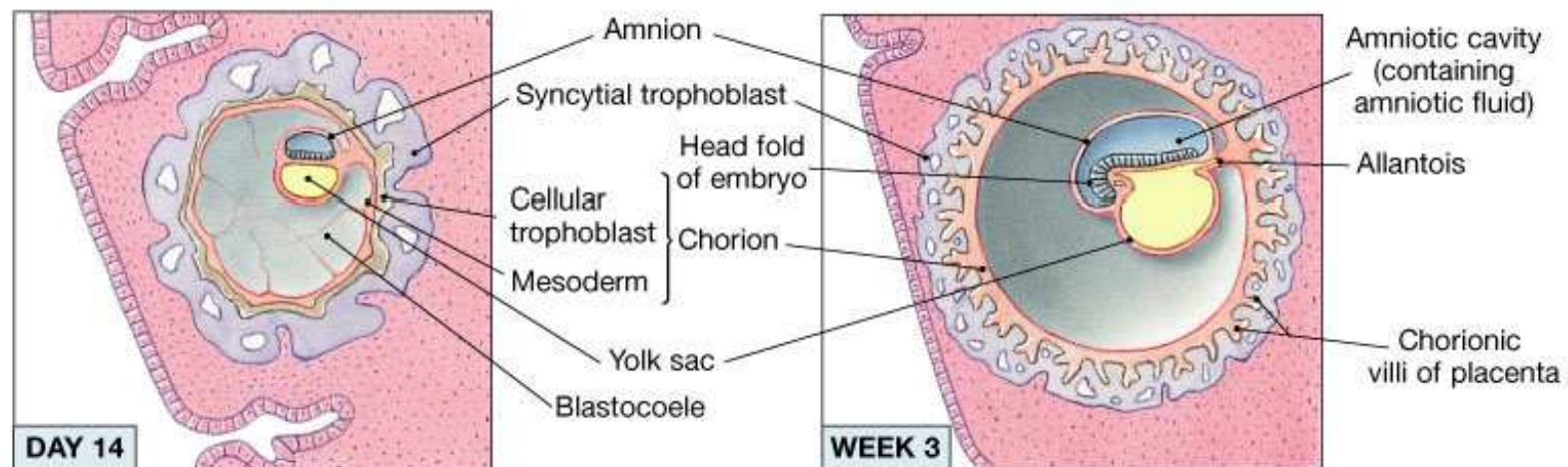


The inner cell mass begins as two layers: a superficial layer, facing the amniotic cavity, and a deep layer, exposed to the blastocoele. Migration of cells around the amniotic cavity is the first step in the formation of the amnion. Migration of cells around the edges of the blastocoele is the first step in yolk sac formation.



Migration of superficial cells into the interior creates a third layer. From the time this process (gastrulation) begins, the superficial layer is called *ectoderm*, the deep layer *endoderm*, and the migrating cells *mesoderm*.

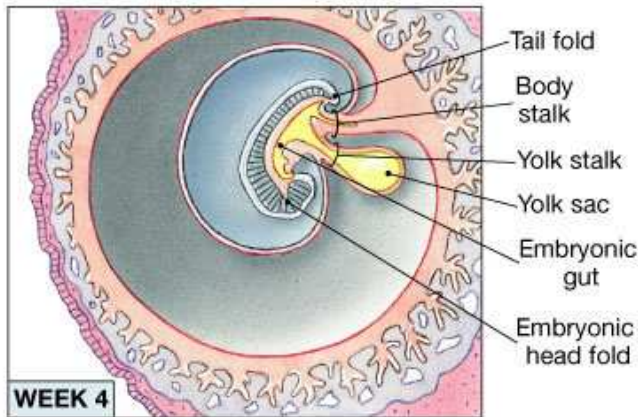
Extraembryonální membrány



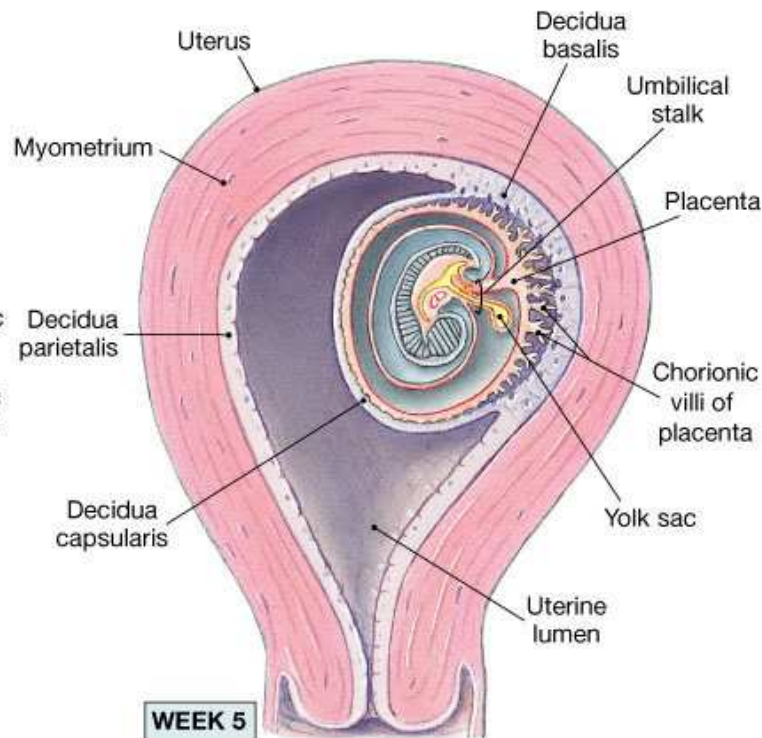
(a) Migration of mesoderm around the inner surface of the trophoblast creates the chorion. Mesodermal migration around the outside of the amniotic cavity, between the ectodermal cells and the trophoblast, forms the amnion. Mesodermal migration around the endodermal pouch creates the yolk sac.

(b) The embryonic disc bulges into the amniotic cavity at the head fold. The allantois, an endodermal extension surrounded by mesoderm, extends toward the trophoblast.

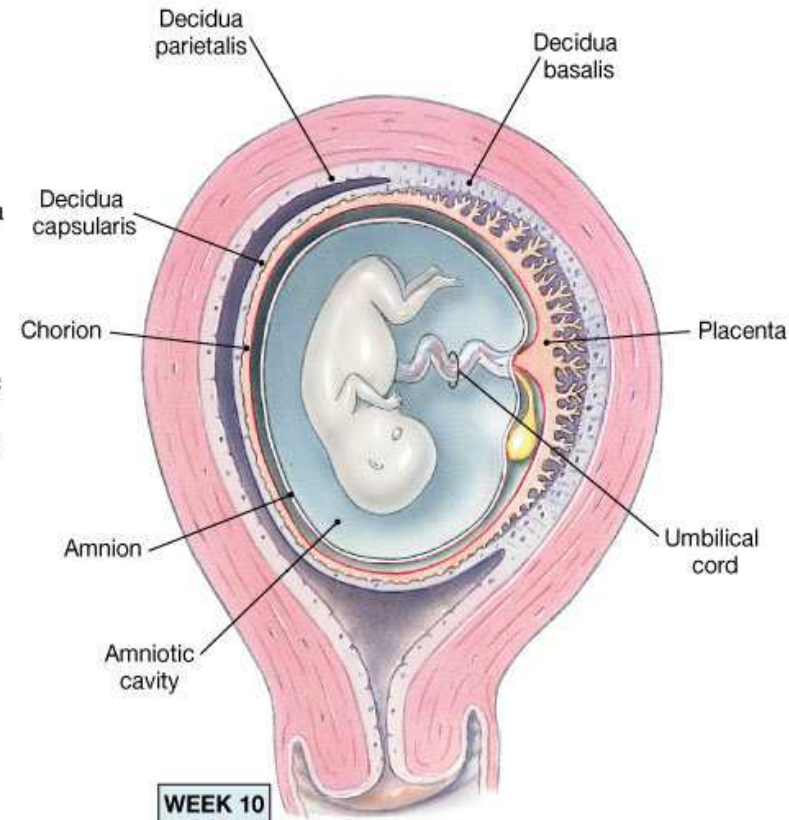
Tvorba placenty



(c) The embryo now has a head fold and a tail fold. Constriction of the connection between the embryo and the surrounding trophoblast narrows the yolk stalk and body stalk.



(d) The developing embryo and extraembryonic membranes bulge into the uterine cavity. The trophoblast pushing out into the uterine lumen remains covered by endometrium but no longer participates in nutrient absorption and embryo support. The embryo moves away from the placenta, and the body stalk and yolk stalk fuse to form an umbilical stalk.



(e) The amnion has expanded greatly, filling the uterine cavity. The fetus is connected to the placenta by an elongated umbilical cord that contains a portion of the allantois, blood vessels, and the remnants of the yolk stalk.

Anatomie embrya

Žloutkový váček

Významné místo tvorby krevních buněk

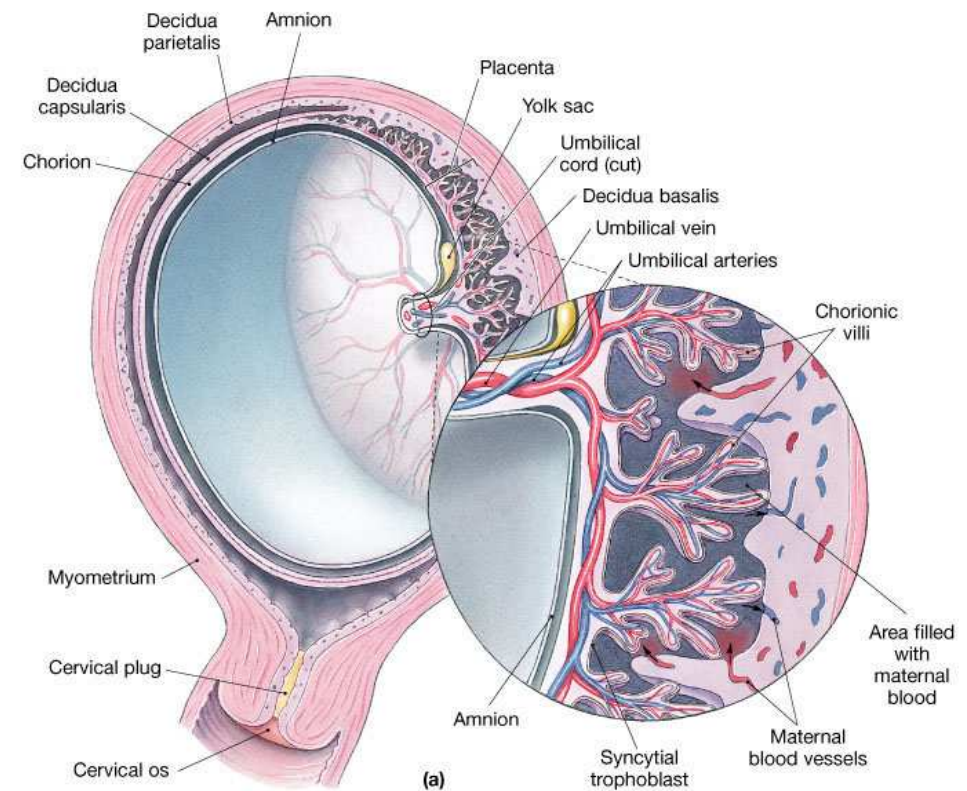
Amnion

Obklopuje tekutinu, která obklopuje embryo

Allantois

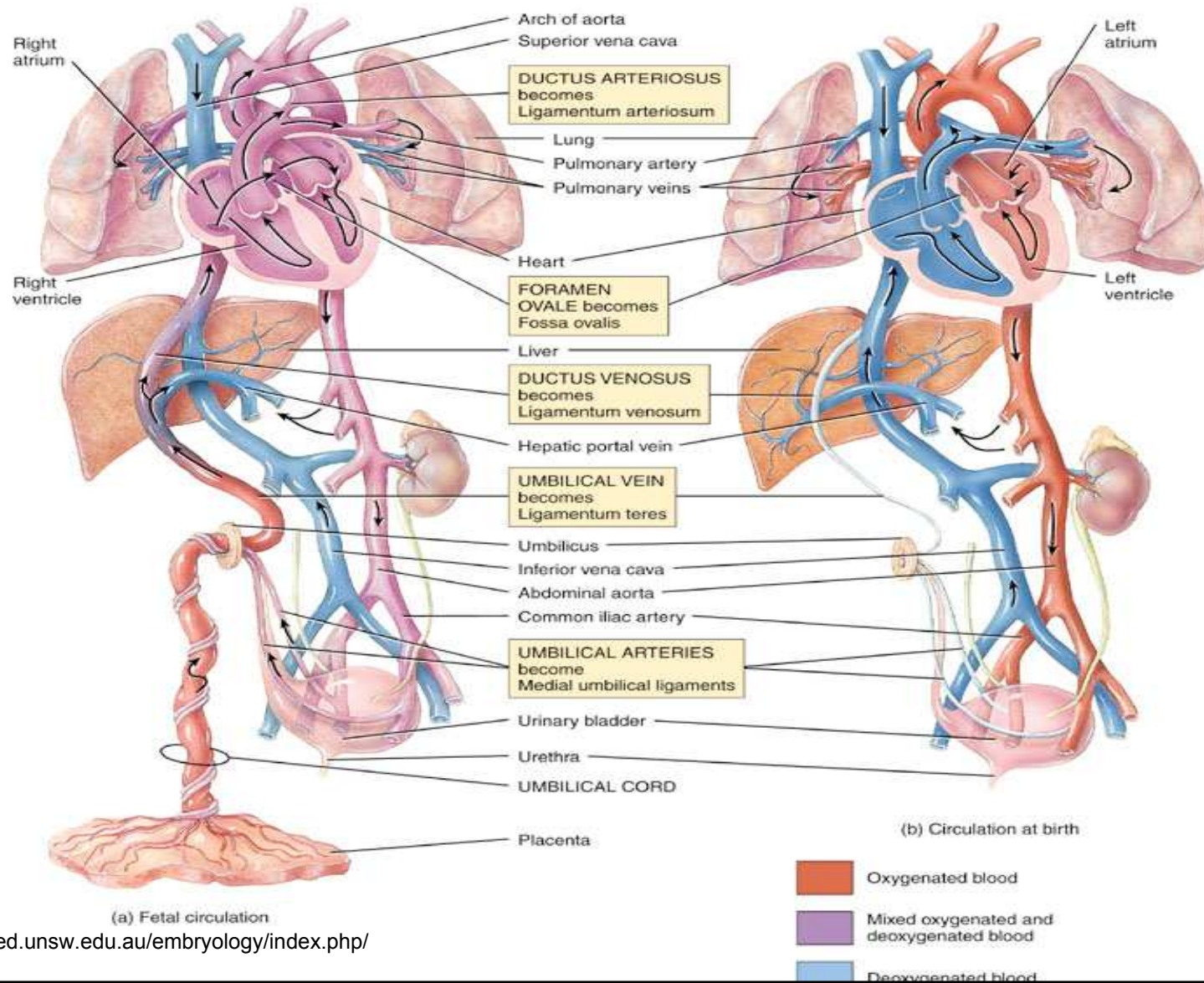
Močový měchýř

Chorion



Charakteristické vlastnosti fetoplacentárního oběhu

- Paralelní uspořádání dvou arteriálních systémů a odpovídajících komor
- Mísení venózního návratu a preferenčního toku krve.
- Vysoký odpor a nízký průtok plicní cirkulací
- Nízký odpor a vysoký průtok placentární cirkulací.
- Přítomnost shuntů (3 shunty)
 - Ductus venosus
 - Foramen ovale
 - Ductus arteriosus

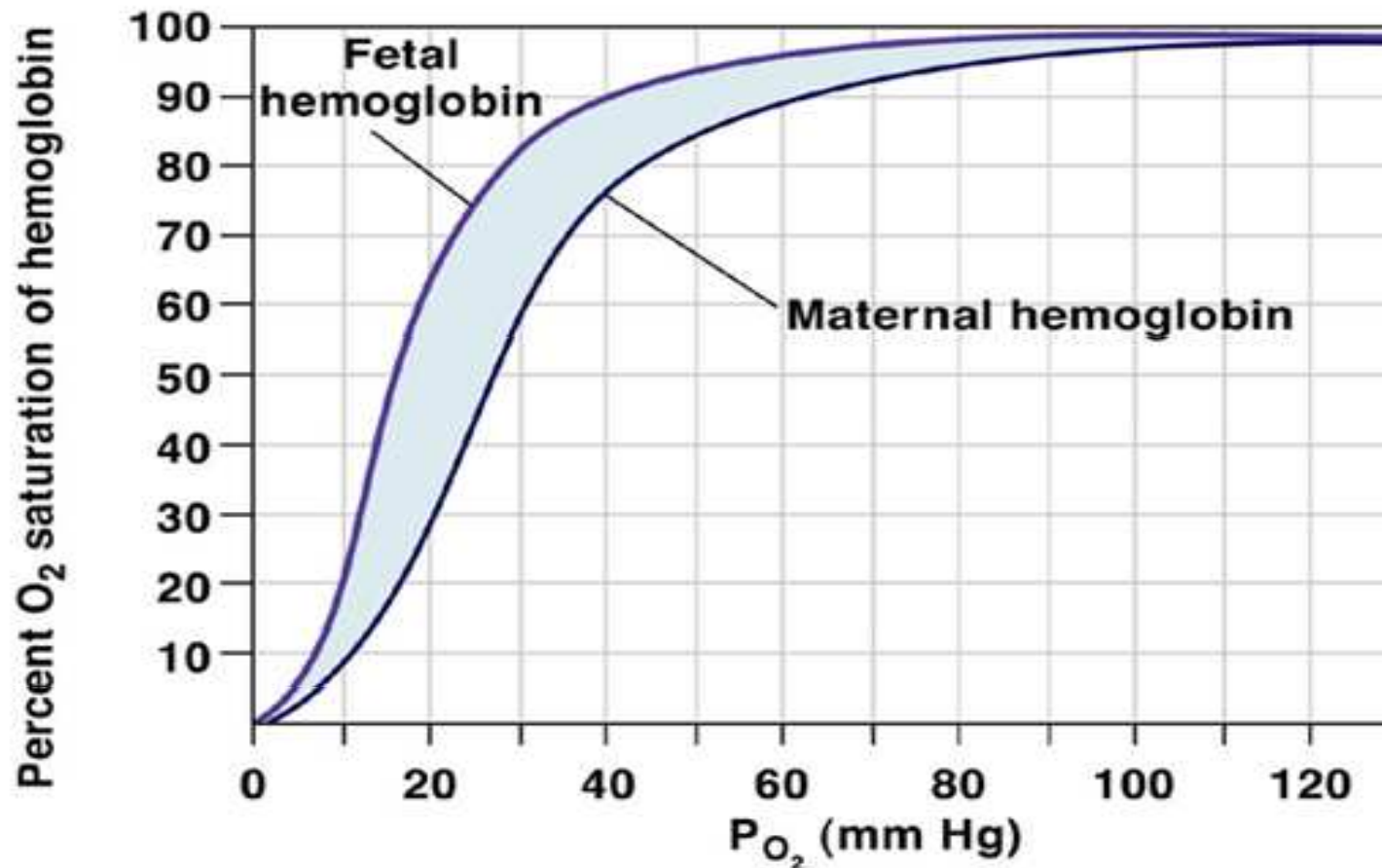


Fetální krev

Fetální hemoglobin

Typ	Popis	Řetězce
Hemoglobin F	Fetální hemoglobin	2 alfa 2 gamma
Hemoglobin A	Metylací gamma řetězců se od 32-34. týdne gestace tvoří HbA	2 alfa 2 beta
Hemoglobin A ₂	U zdravého plodu v malém množství, po porodu stoupá	2 alfa 2 delta

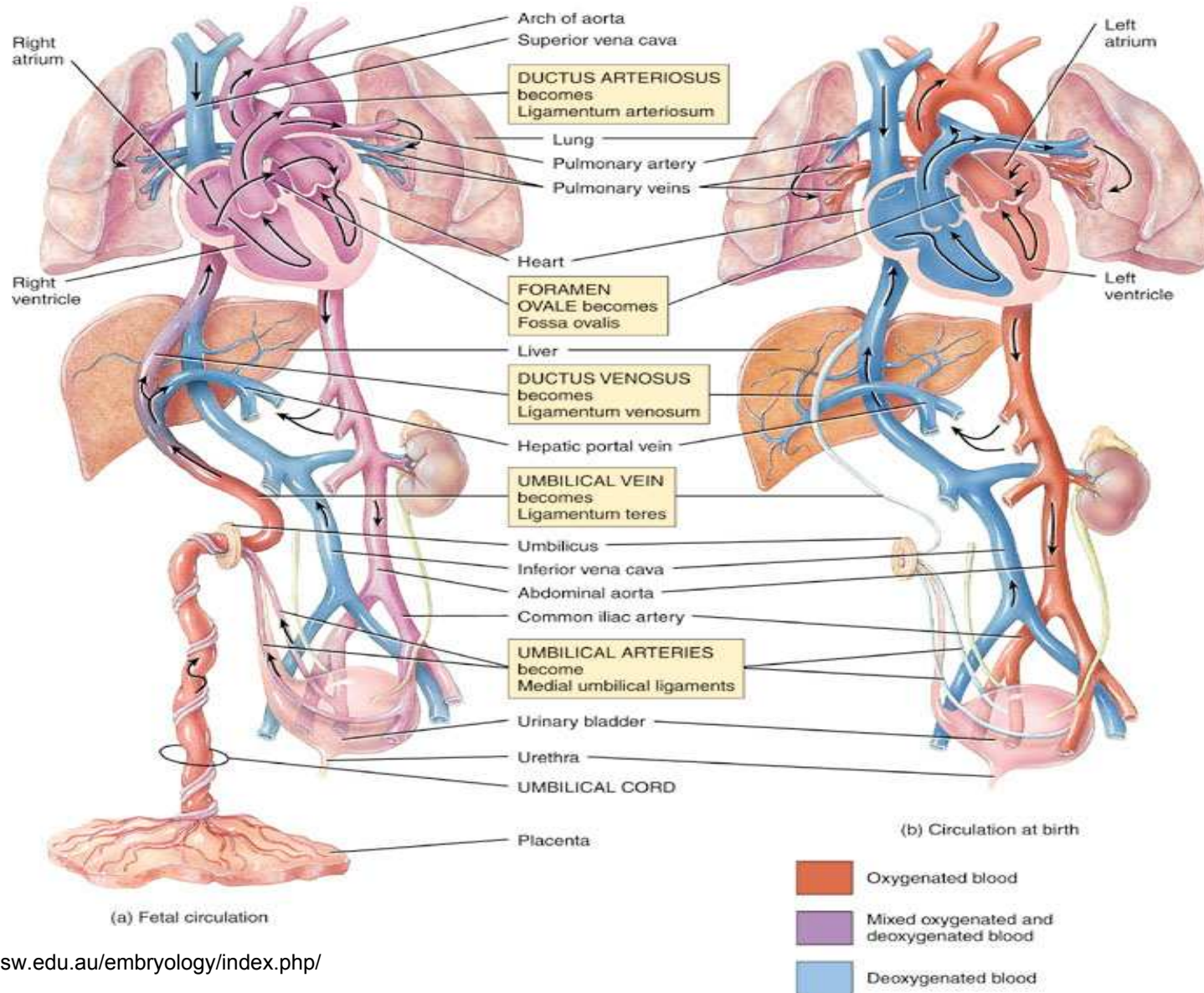
Disociační křivka kyslíku ve fetální a mateřské krvi



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Fig. 18-12

Source: <http://www.colorado.edu/intphys/Class/IPHY3430-200/image/18-12.jpg>



Tok fetální krve I

Arterializace v **placentě** –

Cestou **v.umbilicalis** do těla plodu

Zčásti cestou **ductus venosus** obchvat jater (zbytek skrze játra)

Smísení s venózní krví z dolní poloviny těla (při vyústění do **vena cava inferior**) – **Pravá síň**
Skrze **foramen ovale** do **levé síně**

Levá komora, Aorta

Tepny hlavy a horní poloviny těla

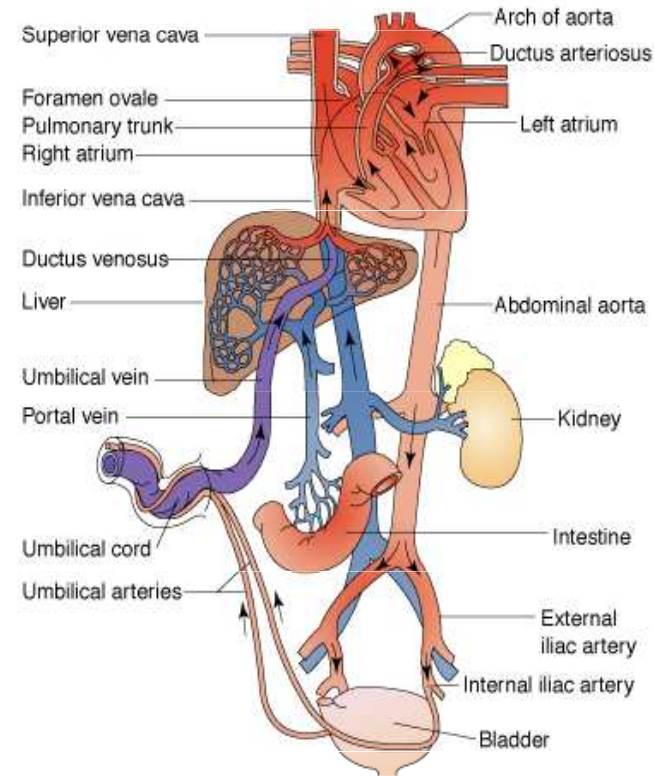


Figure 26-27 Fetal circulation.

ns & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered H*

Tok fetální krve II

- Krev z horní poloviny těla (**vena cava superior**) do pravé síně
- **Pravá komora**
- 1/3 do plic (**truncus pulmonalis, arteriae pulmonales**)
- Zbylé 2/3 skrze **ductus arteriosus** do aorty

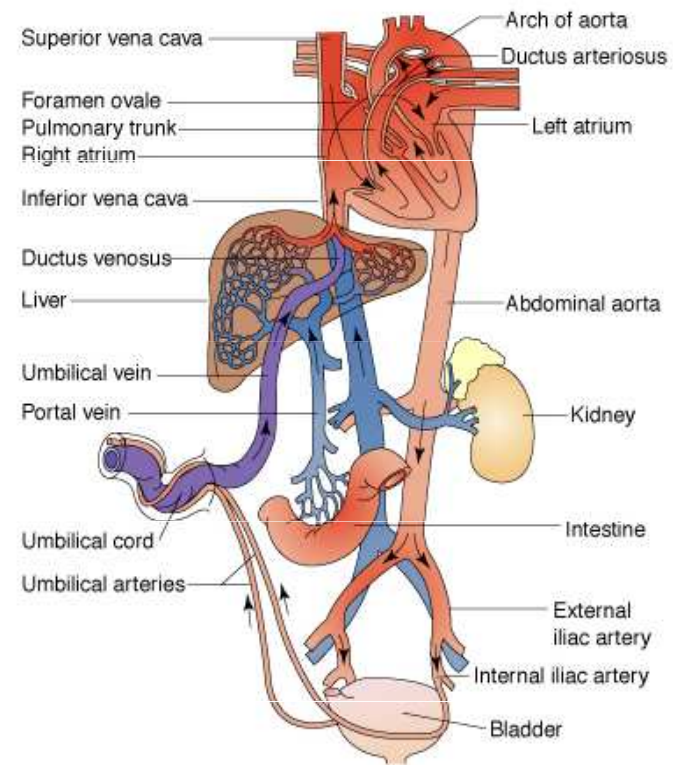


Figure 26-27 Fetal circulation.

ns & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered H*

Tok fetální krve III

- **Ductus arteriosus** (venózní krev) vústí do aorty až po odstupu velkých tepen
- Větší část cestou **a.umbilicalis** do placenty
- Zbytek do dolní poloviny těla
- Pravé a levé srdce zapojeny paralelně

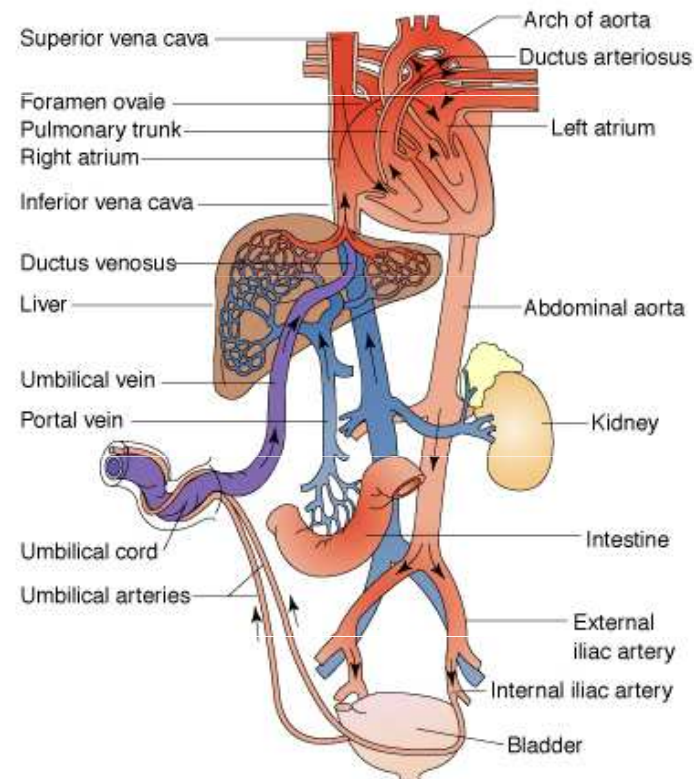


Figure 26-27 Fetal circulation.

ns & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered H*

Uzávěr shuntů

Shunt	Funkční uzávěr	Anatomický uzávěr	Pozůstatek
Ductus arteriosus	10 – 96 hodin po porodu	2 – 3 týdnů po porodu	Ligamentum arteriosum
Foramen ovale	Několik minut po porodu	Rok po porodu	Fossa ovalis
Ductus venosus	Několik minut po porodu	3 – 7 dní po porodu	Ligamentum venosum

Umbilikální tepny – umbilikální ligamenta

Umbilikální žíla → Ligamentum teres

Patofyziologie předčasného porodu



Předčasný porod

- Předčasný porod je definován jako počátek děložních kontrakcí o dostatečné síle a frekvenci, která způsobí progresivní dilataci děložního čípku mezi 20. a 37. týdnem těhotenství
- Předčasný porod je jednou z hlavních příčin perinatální morbidity a mortality
- Předčasný porod ovlivňuje téměř 23 % těhotenství v rozvojových zemích, jako je Indie

Klinické okolnosti předčasného porodu

- Spontánní přečasný porod s intaktními membránami
- Předčasný PROM
- Indikovaný předčasný porod
 - Maternální příčiny (např. preeklampsie)
 - Fetální příčiny (např. SGA/poškození plodu)

Rizikové faktory

Clinic Factors in preterm Labor

Maternal

Low socioeconomic
status

Age <18 years or >40
years

Low pregnancy weight

Smoking

Substance abuse

Multiparity

Past Obstetric History

Previous history of
preterm delivery

Previous history of
second trimester
abortion

Uterine Factors

Uterine volume
increased:

Polyhydramnios,
Multifetal gestation

Uterine anomalies

Trauma

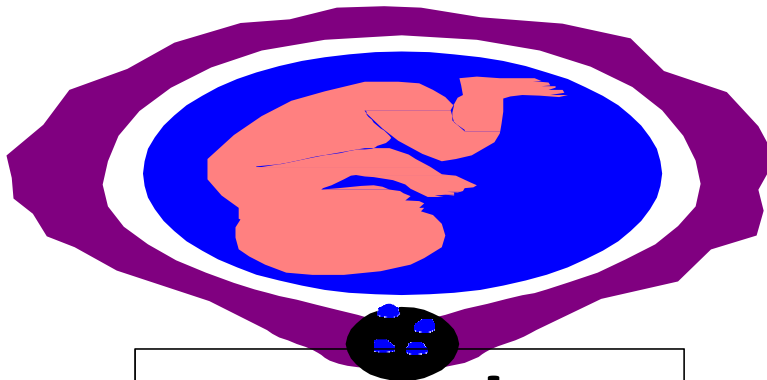
Infection

Mechanismus přechasného porodu

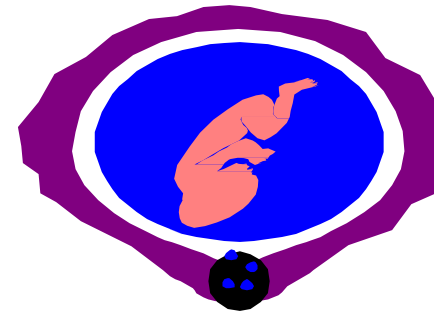
Causes	Mechanism
<ul style="list-style-type: none">• Stress• Premature activation of physiological effectors	Activation of maternal-fetal HPA-axis <ul style="list-style-type: none">• CRH → Fetal adrenal androgens• Placental estrogen and progesterone
<ul style="list-style-type: none">• Inflammation and infection	<ul style="list-style-type: none">• Pro-inflammatory cytokines• Fetal inflammatory response syndrome
<ul style="list-style-type: none">• Ischemia or hemorrhage	<ul style="list-style-type: none">• Thrombin activation
<ul style="list-style-type: none">• Pathological Uterine distension	<ul style="list-style-type: none">• Increased gap junction along with contraction associated proteins and upregulation of prostaglandins and oxytocin receptors

Běžné znaky porodu v termínu i předčasného porodu

- Zvýšená kontraktilita myometria
- Změknutí čípku
- Deciduální aktivace / aktivace membrán



Term Labor



Preterm Labor

Synchronní a asynchronní aktivace porodu

Cervical Ripening

Cervical Insufficiency

Uterine Contractility **Membrane-
Decidual Activation** **Preterm Contractions** **Preterm PROM**

**Normal Term
Labor**



**Physiologic
Activation**



Common Terminal Pathway

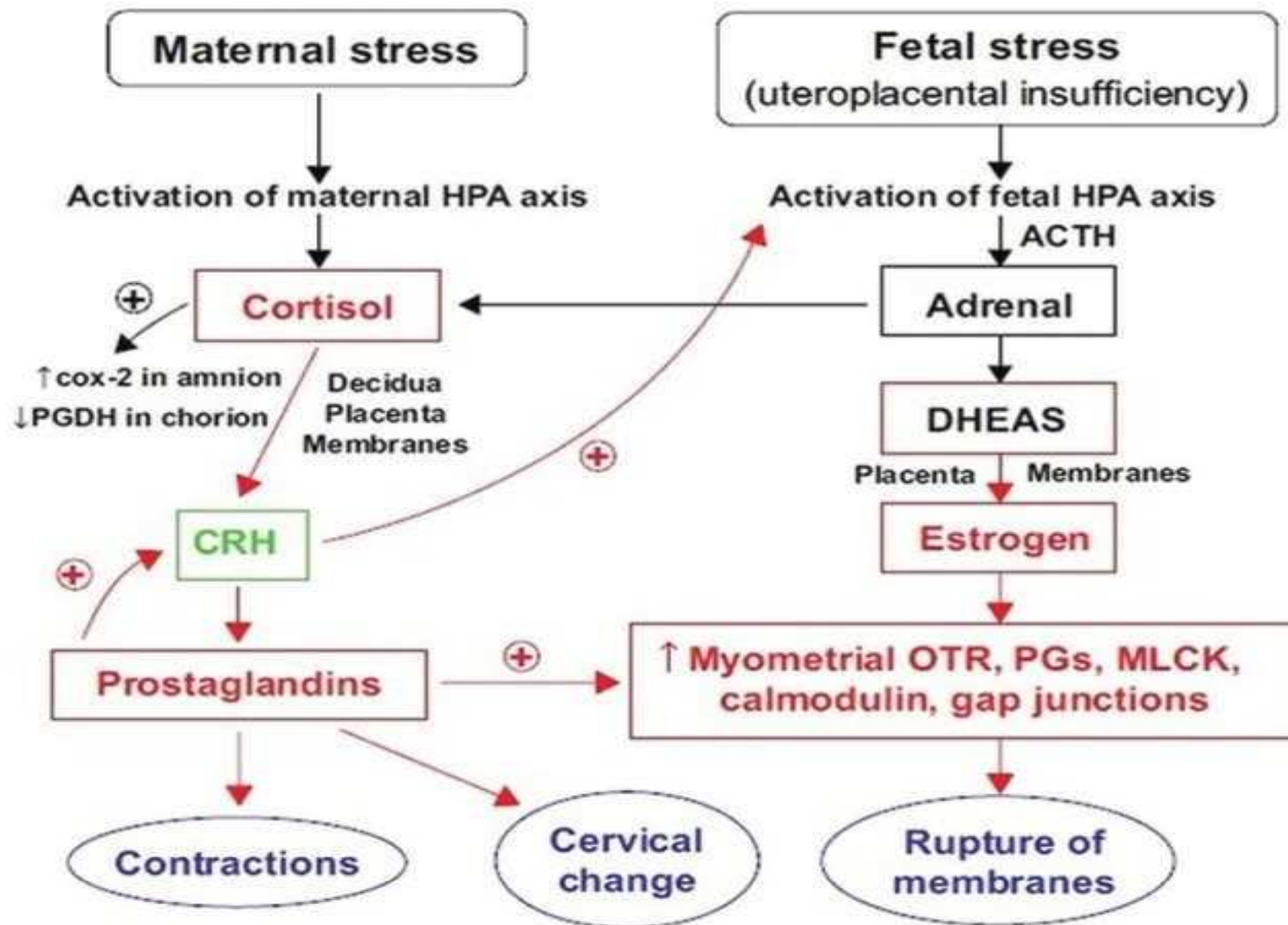
**Preterm
Labor**



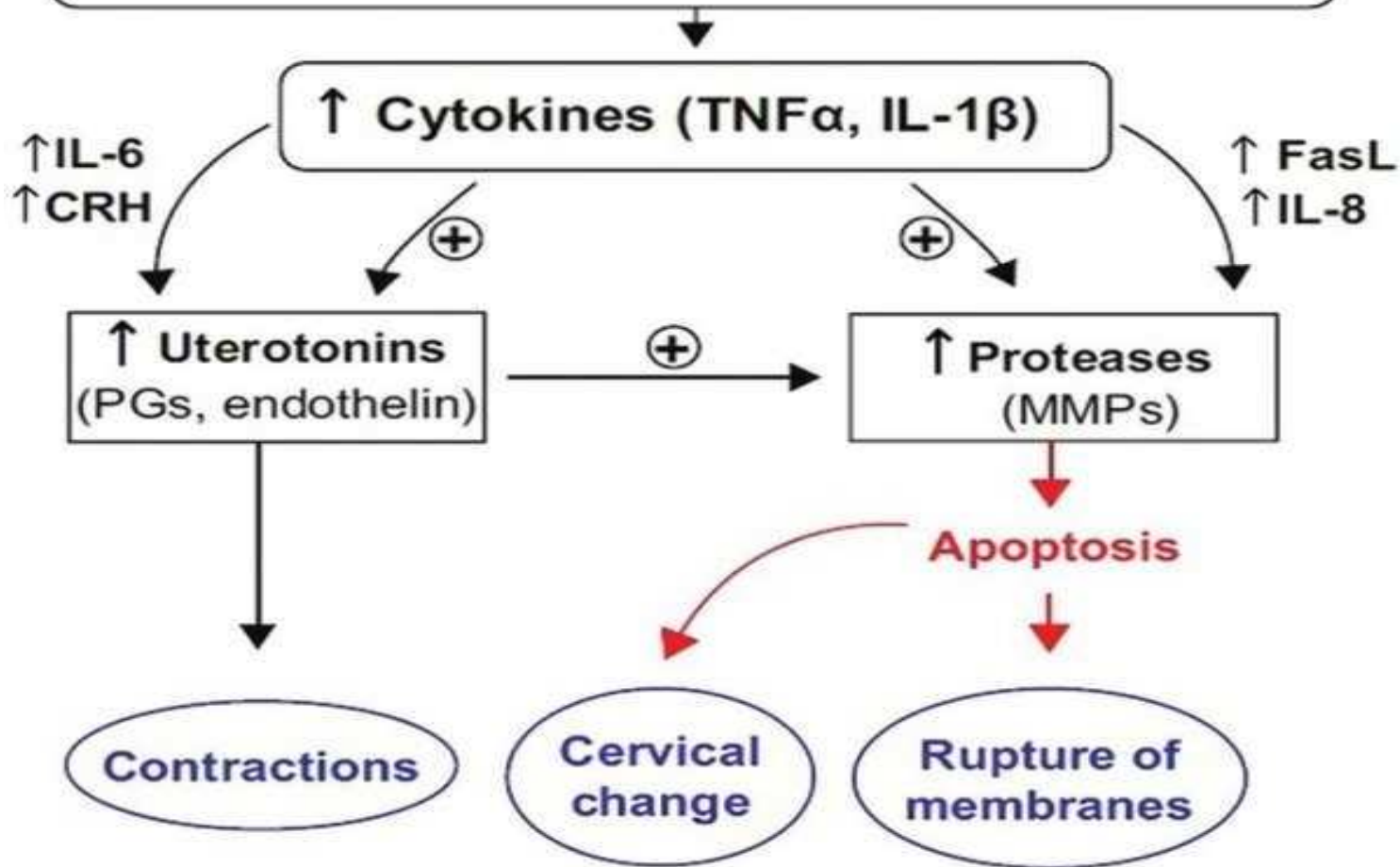
**Pathologic
Activation**



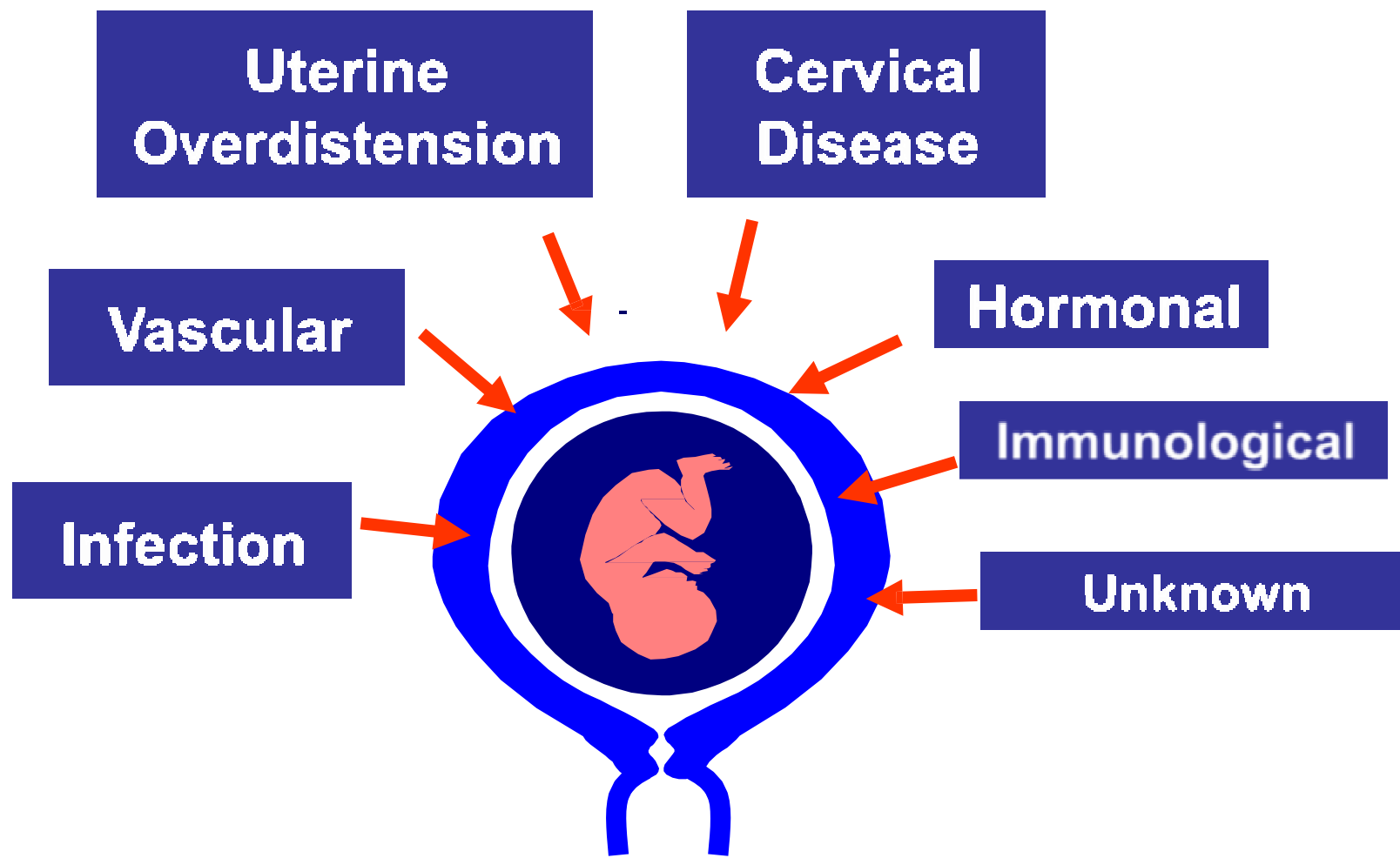
**Co způsobuje
patologickou aktivaci
terminální dráhy?**



Inflammation of decidua / amniochorion



Syndrom předčasného porodu



Intrauterinní infekce

- Častá 25 %, klinicky manifestní
- Subklinická
- Fetální onemocnění
- FIRS
- Reakce hostitele

Subklinická infekce

Klinická chorioamnionitida

- **12% předčasných porodů**
- **20% případů PROM**

Syndrom fetální zánětlivé odpovědi FIRS

Syndrom zánětlivé reakce plodu (FIRS) je definován jako zvýšené hodnoty interleukinu-6 (IL-6) v pupečnickové krvi (IL-6 > 11 pg/ml). FIRS je stavem systémové aktivace imunitního systému plodu a je spojena s vyšším rizikem neonatální morbidity a mortality. Původně byl FIRS popisován jako zvýšené hodnoty fetálního plazmatického IL-6 u plodů matek s předčasným předčasným prasknutím blan. Předčasně narození novorozenci s FIRS vykazují vyšší prevalenci dětského syndromu respirační tísně, sepse, intraventrikulárního krvácení (IVH), periventrikulární leukomalacie (PVL), bronchopulmonální dysplazie, dětské mozkové obrny a úmrtí.

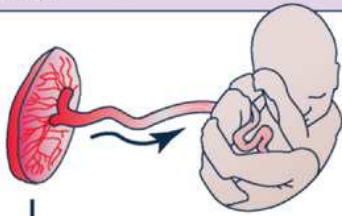
U FIRS vede uvolňování prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů k oxidativnímu stresu vedoucímu k poškození mozkových buněk. Je již známo, že IL-6 je rizikovým faktorem poranění bílé hmoty. To vyvolává otázku, zda je FIRS spojena s narušenou saturací mozkové tkáně kyslíkem (crSO₂) u novorozenců, což zhoršuje nepříznivé účinky a poškození mozku.

Patofyziologie předčasného porodu II

PRENATAL

Sleep development altered by:

- Preterm birth
- Infection/inflammation
- Hypoxia-ischaemia
- Intrauterine growth restriction (IUGR)



Placental hormones lost at birth - important for neurosteroid production, supporting:

- Neural development
- GABA neurotransmitter regulation and transition from excitatory to inhibitory
- Neuroprotection

Delayed sleep state maturation

Reduced glia and neuron production/maturation

Impaired neural network connectivity

Impaired neurotransmitter function

POSTNATAL

Sleep development affected by:

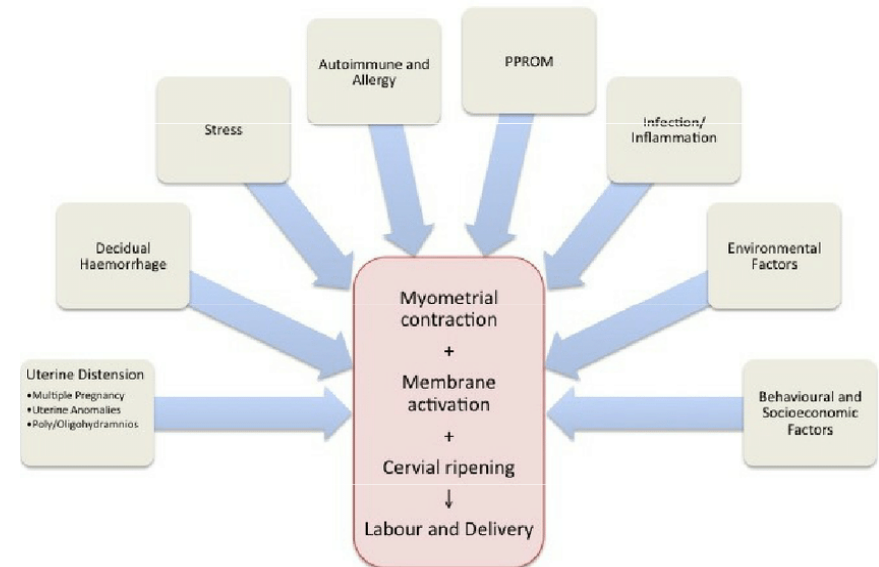
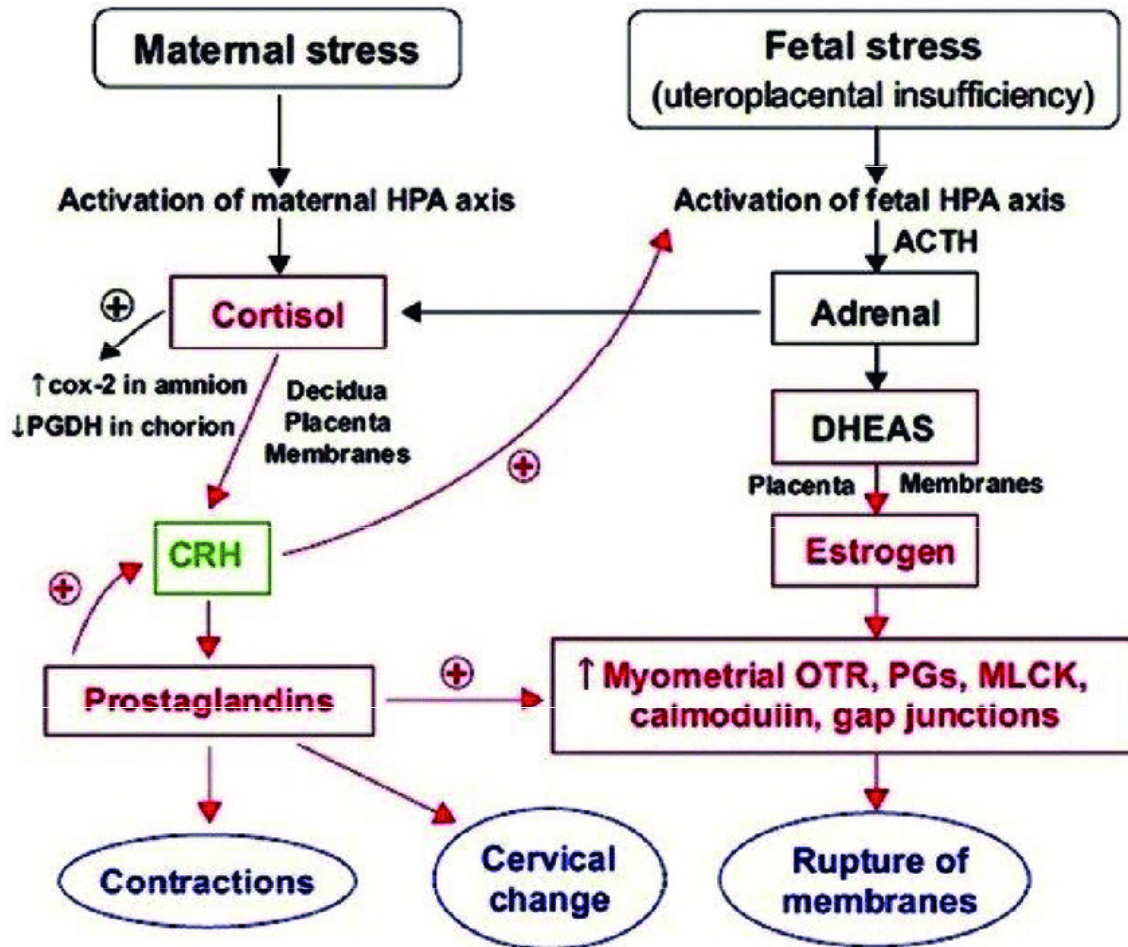
- Gestational age at birth, IUGR, chronic inflammation
- Brain injury –impaired brain maturation
- Environmental/socioeconomic factors, parental input – sleep training
- Sleep position
- Sleep disordered breathing – obstructive sleep apnea, snoring

- Reduced sleep quantity and quality
- Delayed sleep onset
- Increased night waking
- Early chronotype?



- Impaired learning, memory and cognition
- Behavioural and emotional difficulties

Patofyziologie předčasného porodu III



Low Birth Weight and Adverse Perinatal Outcomes

•November 2019

•DOI:

•[10.5772/intechopen.89049](https://doi.org/10.5772/intechopen.89049)

Hypertensive disorders of pregnancy

- Hypertenze se vyskytuje přibližně u 10 % těhotných žen, nejčastěji až v posledním měsíci těhotenství.
- Gestační hypertenze se vyskytuje výrazně častěji než preexistující (chronická) hypertenze.
- Incidence preeklampsie v ČR je odhadem 4–6 %,
- časnou formu (do týdne těhotenství 34+0) má asi 1 % všech těhotných.
- Incidence eklampsie je 0,05 % (výskyt je tedy 50–60 případů/rok/ČR).

Definice

Arteriální hypertenze je charakterizována zvýšením systolického krevního tlaku ≥ 140 mmHg a/nebo diastolického krevního tlaku ≥ 90 mmHg. Zvýšené hodnoty bychom měli zjistit alespoň ve dvou následujících měřeních krevního tlaku.

Jednou naměřená hodnota diastolického tlaku ≥ 110 mmHg je jasným kritériem hypertenze a není potřeba kontrolního měření. Tato hodnota tlaku je vždy indikací k nasazení antihypertenzní léčby.

Spíše výjimečně se lze setkat s hodnotou tzv. středního arteriálního tlaku, která se vypočítává z naměřených hodnot krevního tlaku podle vzorce: $(\text{systolický TK} + 2 \text{ diastolický TK})/3$.

Za hypertenzi je pak považován střední arteriální tlak (MAP) ≥ 105 mmHg.

Za signifikantní proteinurii v těhotenství považujeme ztrátu bílkovin močí $\geq 0,3$ g/24 hodin (dUCB) nebo hodnotu poměru albumin/kreatinin v jednom vzorku moči ≥ 30 mg/mmol (ACR)

Klasifikace

Preexistující/chronická hypertenze

trvalá systolická i diastolická hypertenzní choroba zjištěná před těhotenstvím
nebo hypertenze diagnostikována před 20. týdnem těhotenství
nebo hypertenze zjištěná v těhotenství a perzistující déle než 6-8 týdnů po porodu

Dělíme ji na: esenciální (neznámé etiologie) a sekundární

Preeklampsie superponovaná na chronickou hypertenzi

superpozice preeklampsie na kterýkoliv druh preexistující hypertenze

Gestační hypertenze

hypertenze bez signifikantní proteinurie, vznikající po
20. týdnu těhotenství

Preeklampsie

hypertenze s proteinurií vznikající po 20. týdnu těhotenství

Dělíme ji na: mírnou a těžkou

Eklampsie

záchvat tonicko-klonických křečí navazujících na těžkou nebo
superponovanou preeklampsii, nemající příčinu v jiné mozkové patologii

Preeclampsia

- Preeklampsie je multisystémová progresivní porucha charakterizovaná novým nástupem hypertenze a proteinurie nebo hypertenze a dysfunkce koncových orgánů s proteinurií nebo bez ní v poslední polovině těhotenství nebo po porodu.
- Porucha je způsobena placentární a mateřskou vaskulární dysfunkcí a po porodu vždy odezní
- Ačkoli většina postižených těhotenství porodí v termínu nebo v blízkém termínu s dobrými mateřskými a fetálními výsledky, u těchto těhotenství je zvýšené riziko mateřské a/nebo fetální mortality nebo závažné morbidity.
- Ženy s preeklampií jsou navíc vystaveny zvýšenému riziku budoucích kardiovaskulárních onemocnění.

Klasifikace preeklampsie podle doby nástupu onemocnění

Klasifikace preeklampsie podle doby nástupu onemocnění

Časná preeklampsie (nástup: týden těhotenství < 34+0)

porucha fetoplacentární jednotky, která je typicky spojena s:

intrauterinní růstovou restrikcí plodu, resp. nízkou porodní váhou plodu

sníženým objemem placentární tkáně

abnormálními nálezy průtoků při dopplerovském vyšetření na uterinních a umbilikálních tepnách, závažnou mateřskou a neonatální morbiditou a mortalitou

Pozdní preeklampsie (nástup: týden těhotenství ≥ 34+0)

většinou vzniká na podkladě chronického onemocnění matky a je spojena s:

normálním objemem placentární tkáně

fyziologickým růstem plodu i normální porodní vahou novorozence

fyziologickým nálezem průtoků při dopplerovských vyšetřeních

příznivou prognózou pro matku i plod

Klasifikace preeklampsie dle závažnosti

Preeklampsie hypertenze s proteinurií vznikající po 20. týdnu těhotenství
hypertenze (TK \geq 140/90 mm Hg)

proteinurie (ACR \geq 30 mg/mmol nebo dUCB \geq 0,3 g/24 hodin)

Mírná hodnoty TK 140/90 až 159/109 mm Hg

bez známek těžké preeklampsie

Těžká TK \geq 160/110, oligurie $<$ 400 ml/24 hodin, známky HELLP syndromu

(epigastrická bolest či bolest v pravém hypochondriu, trombocytopenie $<$ $100 \times 10^9/l$ a/nebo elevace jaterních enzymů: AST, ALT), plicní edém, známky progredujícího renálního selhávání, nově vzniklé bolesti hlavy a poruchy vizu

(při splnění \geq 1 z těchto vyjmenovaných kritérií)

Diagnostic Criteria for Preeclampsia (ACOG, 2013)

Blood Pressure	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 140 mm Hg systolic or ≥ 90 mm Hg diastolic one 2 occasions at least 4 hrs apart <small>not more than 1 wk apart</small> after 20 wks GA in women with a previously normal BP • ≥ 160 mm Hg systolic or ≥ 110 mm Hg diastolic, confirmed within a short interval (minutes) <small>to facilitate timely antihypertensive therapy</small>
And	
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 300mg per 24-hr urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection) Or • Protein/creatinine ratio ≥ 0.3 mg/dL • Dipstick reading of $\geq 1+$ (used only if other quantitative methods not available) <small>on at least two occasions at least 4 hours apart but no more than 1 week apart</small>
Or in the absence of proteinuria, new-onset hypertension with the new onset of one or more of the following:	
Thrombocytopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Platelet count $< 100,000/\mu\text{L}$
Renal insufficiency	<ul style="list-style-type: none"> • Serum creatinine > 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine in the absence of other renal disease
Impaired liver function	<ul style="list-style-type: none"> • Elevated blood levels of liver transaminases to twice normal concentrations
Pulmonary edema	
Cerebral or visual symptoms	

Eklampsie

Za eklampsii lze považovat křečový stav v těhotenství, za porodu a 10 dnů po porodu splňující alespoň dvě z následujících kritérií diagnostikovaných do 24 hodin od záchvatu:

hypertenze, proteinurie, trombocytopenie a vzestup sérové hladiny AST.

Eklamptický záchvat má obvykle čtyři stadia:

fázi prodromů, tonických křečí, klonických křečí a poruchy vědomí s následnou amnézií.

Kauzální léčbou eklampsie je okamžité ukončení těhotenství bez ohledu na stáří těhotenství a vitalitu plodu, při současné stabilizaci základních vitálních funkcí pacientky.

HELLP Syndrom

- HELLP syndrom je velmi vážná komplikace těhotenství s výraznou mortalitou a morbiditou (až 40 %). Název vznikl z anglických slov **Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets**. Je popisován buď jako samostatné onemocnění nebo jako komplikace preeklampsie. Jedná se o stav těžké preeklampsie komplikovaný hemolýzou, trombocytopenií, abnormálním nátěrem periferní krve a patologickými jaterními testy.
- Incidence: U 2–12 % preeklapsií, nejčastěji u multipar kolem 25. roku, nejčastěji ve 36. týdnu, v 70 % před porodem, ve 30 % po porodu.
- Patogeneze - nejasná, patrně generalizovaný vazospasmus s následným [MODS](#) (hlavně [jater](#), [ledvin](#)) a aktivací [koagulace](#). Výsledkem je mikroangiopatická trombocytopenie.

Patofyziologie

- Přesný mechanismus pro rozvoj preeklampsie je neznámý
- Patofyziologie preeklampsie pravděpodobně zahrnuje jak mateřské, tak fetální/placentární faktory.
- Hlavní složkou rozvoje preeklampsie je nadměrná placentární produkce antagonistů jak vaskulárních epiteliálních růstových faktorů (VEGF), tak transformačního růstového faktoru B (TGF-B).
- Tito antagonisté VEGF a TGF-B narušují endoteliální a renální glomerulární funkci, což vede k edému, hypertenzi a proteinurii
- Kromě toho se zdá, že existuje dědičná složka a oxidační stres a abnormální implantace placenty mohou dále zvýšit riziko rozvoje onemocnění

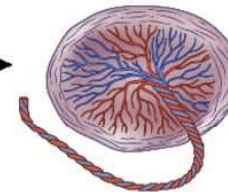
Patofysiologie preeklampsie

Stage I

- Proposed pathways**
- ↓ Nitric oxide
 - ↓ Heme oxygenase
 - AT1-AA
 - ↓ COMT
 - Oxidative stress
 - Genetic/environmental immunologic factors



Abnormal placentation



Inappropriate spiral artery remodeling

**Stage II
Placental ischemia**

- ↑ sFlt-1/sVEGFR1/sEng
- ↓ Circulating VEGF/ PIGF1
- Misfolded placental proteins
- Unknown maternal factors

- HTN
- Proteinuria
- AKI

- Capillary leak
- Pulmonary edema

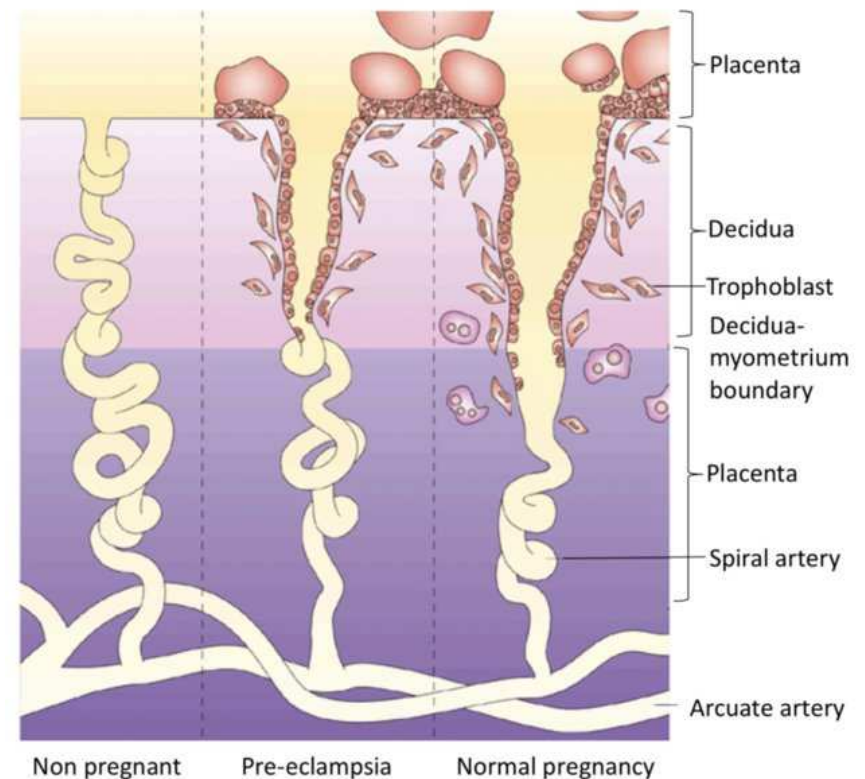
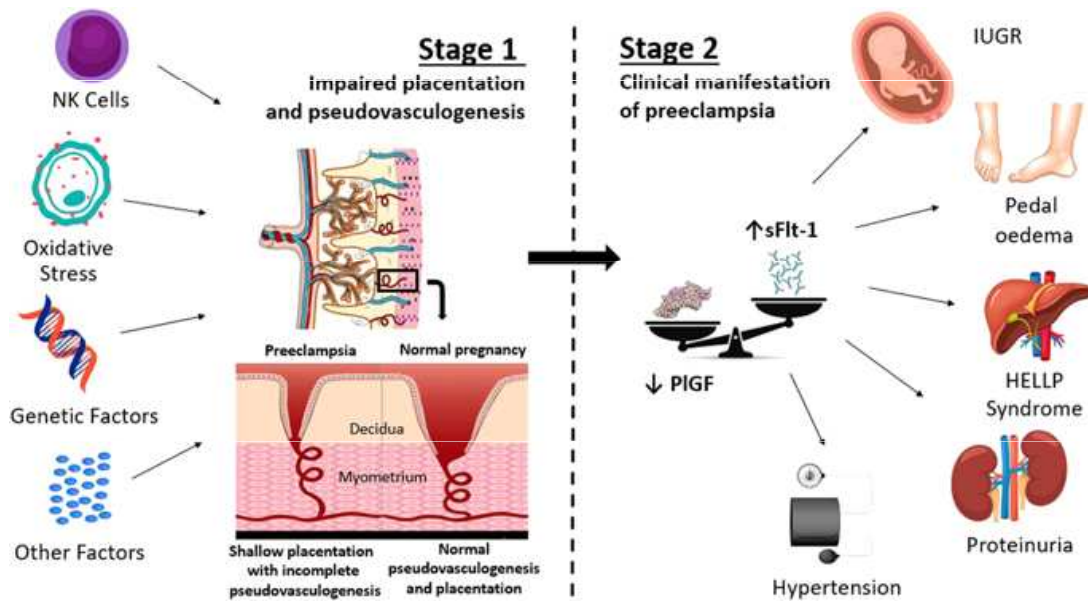
- Headache
- Seizure
- PRES

- ↑ LFTs
- Hepatic infarction

- Activated coagulation system
- Thrombocytopenia

Elizabeth Phipps, Devika Prasanna,
Wunnie Brima and Belinda Jim
CJASN June 2016, 11 (6) 1102-1113; DOI:
<https://doi.org/10.2215/CJN.12081115>

Patofysiologie preeklampsie - II



[Aspirin in the prevention of preeclampsia: the conundrum of how, who and when.](#)

Shanmugalingam R, Hennessy A, Makris A.

J Hum Hypertens. 2019 Jan;33(1):1-9. doi: 10.1038/s41371-018-0113-7.

Lina Bergman, Cerebral biomarkers in women with preeclampsia

October 2017 DOI: [10.13140/RG.2.2.30083.81445](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.30083.81445)

Poruchy poporodní adaptace

Porucha poporodní adaptace (s nutností stimulace a krátkodobé insuflace) se vyskytuje u 5–10 % novorozenců. Potřeba resuscitace donošených novorozenců s porodní hmotností nad 2500 gramů je relativně malá (kolem 1 %). Přibližně 8 dětí z 1000 narozených vyžaduje ventilaci maskou a 2 děti z 1000 narozených intubaci. Potřeba stabilizace a re- suscitace narůstá u novorozenců velmi nízké a extrémně nízké porodní hmotnosti a u dětí s vrozenými vývojovými vadami.

Eliminace amniální tekutiny v plicích

Mechanismy evakuace a reabsorpce amniální tekutiny z bronchopulmonálního prostředí jsou zásadní v patofyziologii poruch poporodní adaptace u novorozenců. Klíčovou roli při přeměně kapalného prostředí in utero na prostředí plynné ex utero má plicní epitel. Pasivními mechanismy jsou komprese hrudníku při průchodu porodními cestami (s následnou evakuací amniální tekutiny) a následné rozpětí hrudníku.

Pokles parciálního tlaku kyslíku po přerušení pupečníku, světlo, hluk, chlad a gravitační síly indukují a stimulují dechové centrum novorozence k respiračnímu úsilí a navození rytmické dechové aktivity. Indukovaná dechová aktivita novorozence vede k resorpci fetální amniální tekutiny, ustanovení celkového plicního objemu, ustanovení funkční reziduální kapacity a dechového objemu. Při dechové aktivitě novorozence dochází finálně k poklesu plicní vaskulární rezistence a přestavbě fetální cirkulace.

Adaptace cirkulace

Intrauterinně dochází k výměně krevních plynů placentou, která je nízko-rezistentním řečištěm. Průtok krve plícemi je u plodu minimální (5–10 % srdečního výdeje). Po přerušení pupečníku a indukci dechové aktivity novorozence dochází k poklesu plicní vaskulární rezistence, zvýšení průtoku krve plícemi, zvýšení systémového tlaku a uzavření pravo-levých zkratů.

Po porodu je prováděno hodnocení podle Apgarové. Hodnotí se v 1., 5. a 10. minutě po narození. Nízké hodnoty skóre korelují u donošených novorozenců s vyšší morbiditou a mortalitou.

Nevýhodou skóre podle Apgarové je velmi subjektivní vnímání jednotlivých položek kromě srdeční akce (jediný měřený parametr).

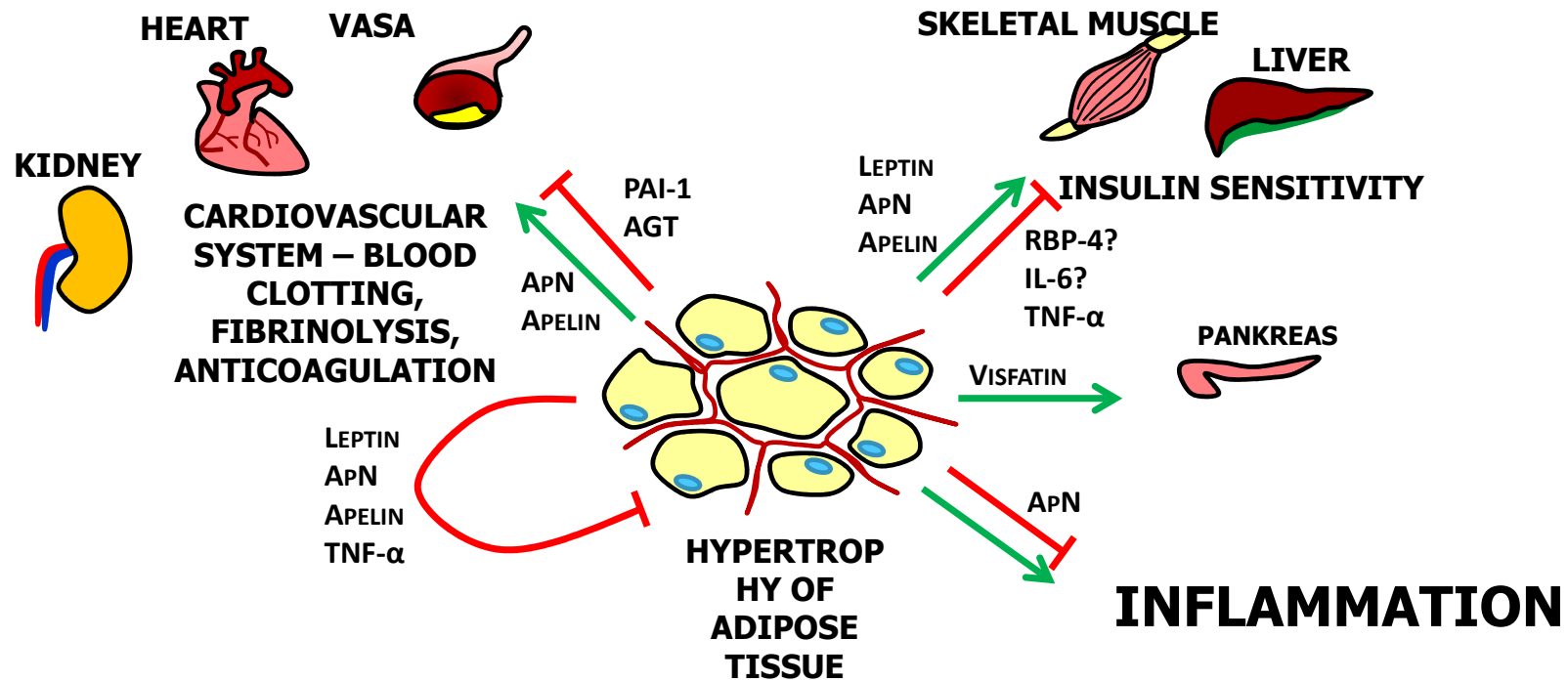
Podle charakteru periferního prokrvení (barvy dítěte) nelze např. validně odhadnout oxygenaci. Zdravý, fyziologický a spontánně dýchající novorozenec většinou zrudne během 30 sekund po porodu. Mírná (převážně periferní) cyanóza může přetrvávat několik minut po porodu. Fyziologický donošený novorozenec má hodnoty saturace kyslíkem (SpO₂) v průběhu porodu kolem 60 %. Hodnota SpO₂ postupně stoupá (> 90 %) během deseti minut. Periferní cyanóza je velmi častým symptomem a při izolovaném výskytu není známkou hypoxémie.

Kontext

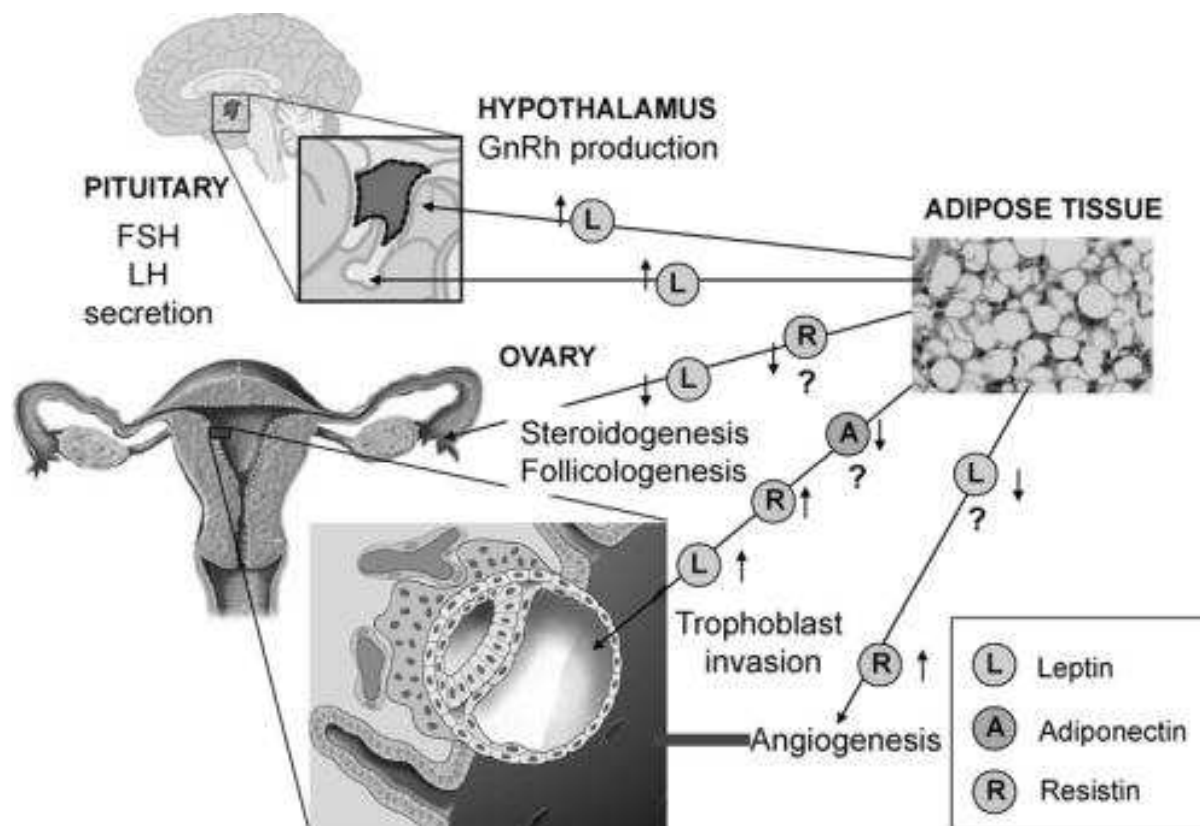
Bílá tuková tkáň (WAT)

Adipokiny:

- Terminology overlap with cytokines, also referred to as „adipocytokines“:
 - *sensu stricto definition*: „cytokines produced in WAT“
 - *sensu lato*: „various substances, including cytokines and hormones, produced in WAT“

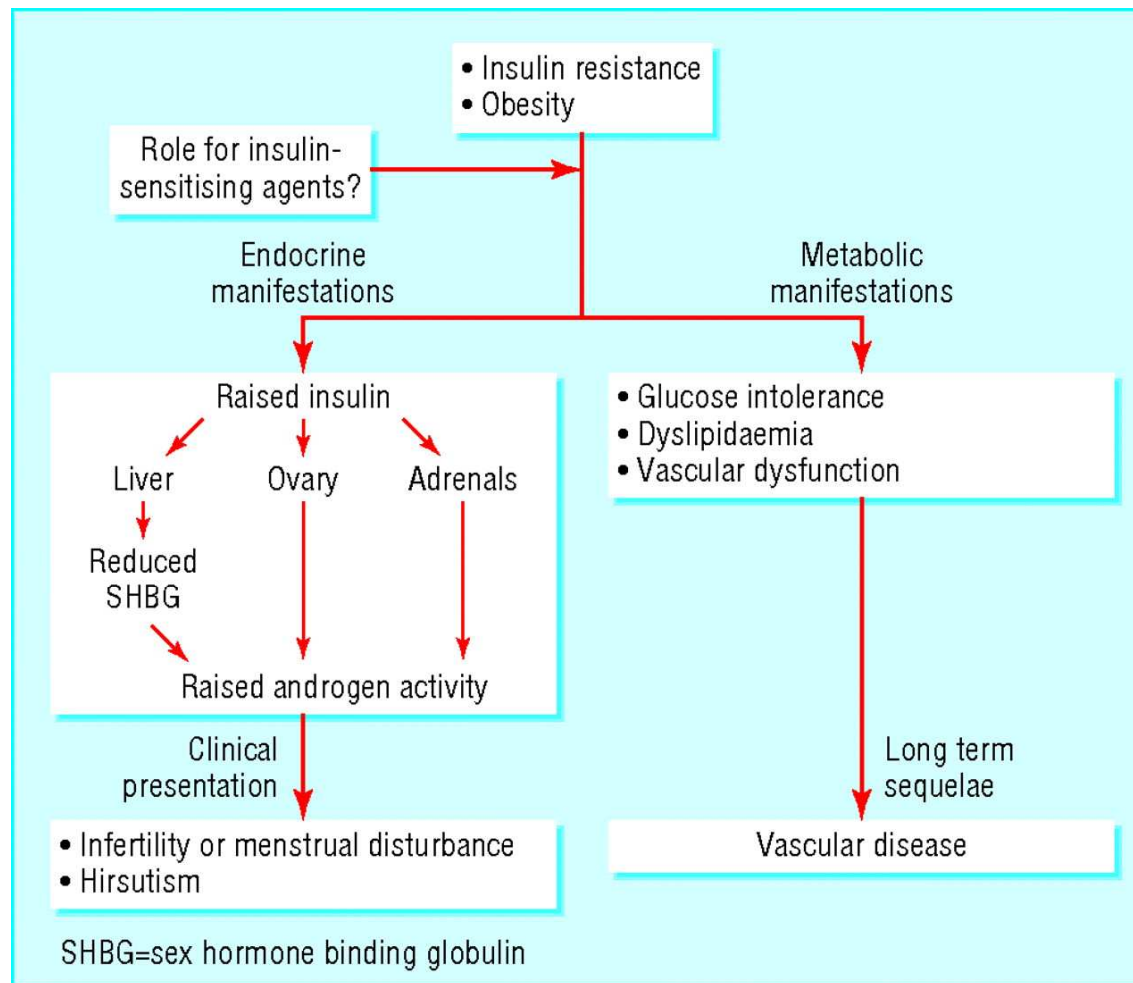


Známé účinky adipokinů v rámci řízení reprodukce u žen a v rámci rozvoje trofoblastu



Tersigni C. Obstet Gynecol Survey 2011

Známé účinky adipokinů v rámci obezity u žen



Ramsay, J. E et al. BMJ 2006

Známé účinky adipokinů v rámci řízení reprodukce u mužů

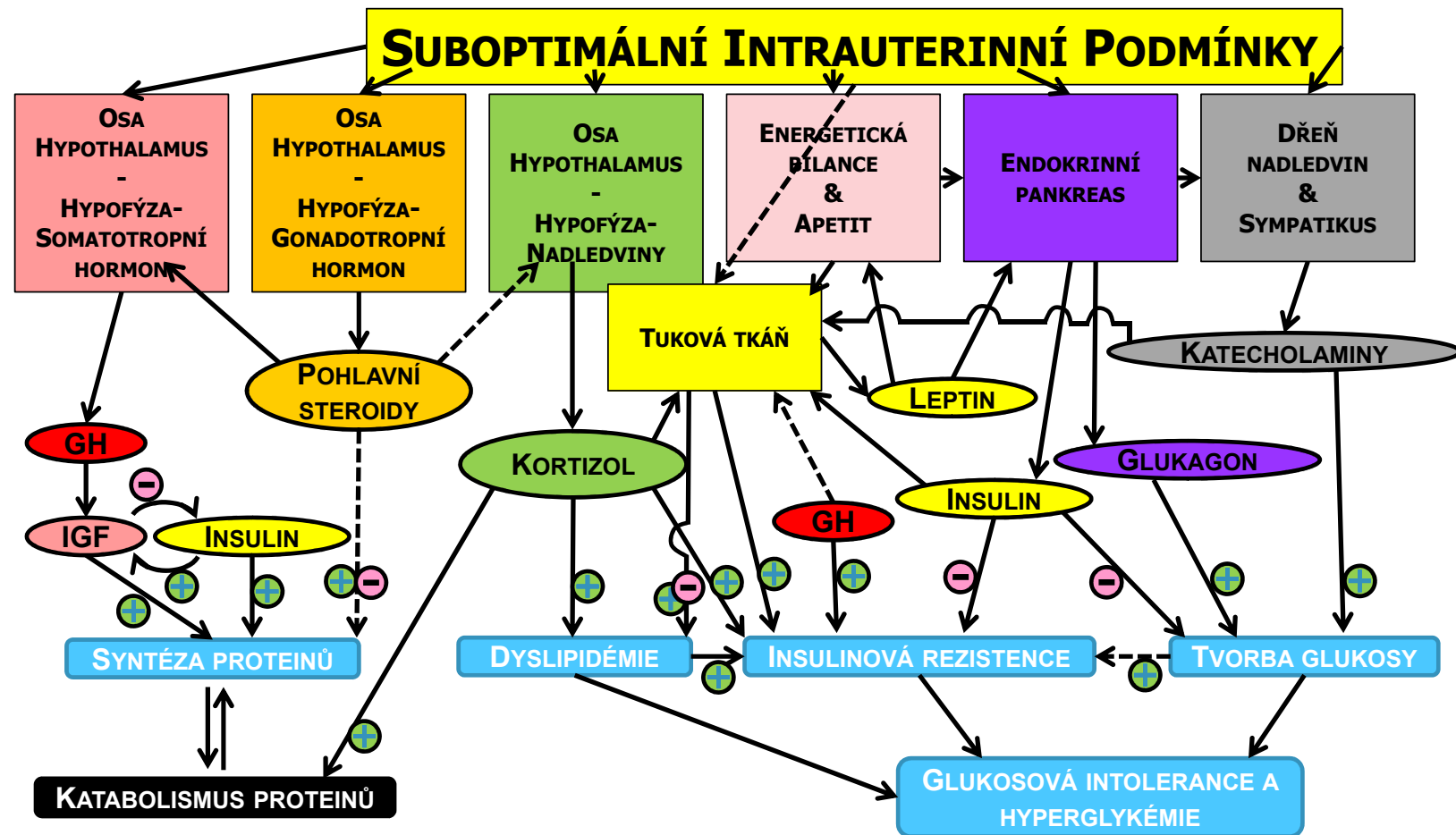


Hammoud A. Fertil Steril 2008

Fetální programování?

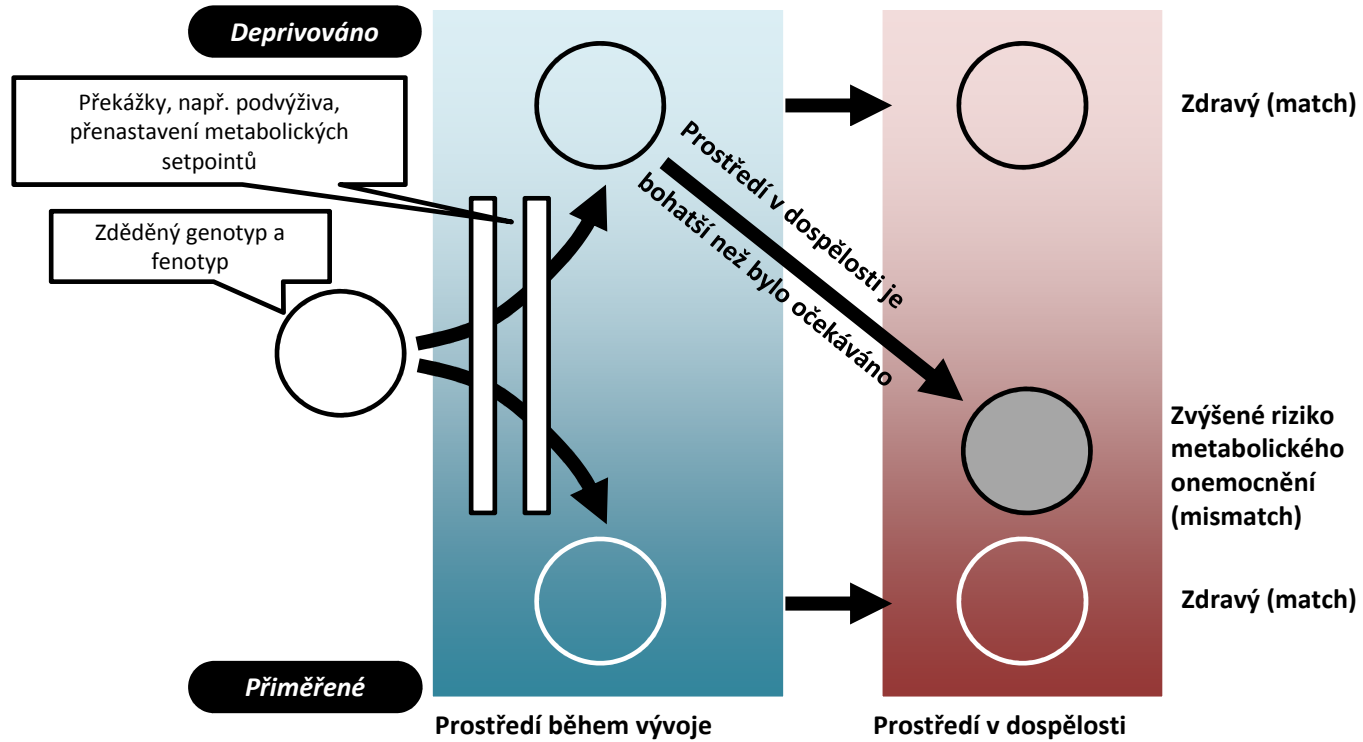


Fetální programování?



Fowden L et al. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. Early Human Development
Volume 81, Issue 9, September 2005, Pages 723–734

Vývojová plasticita?

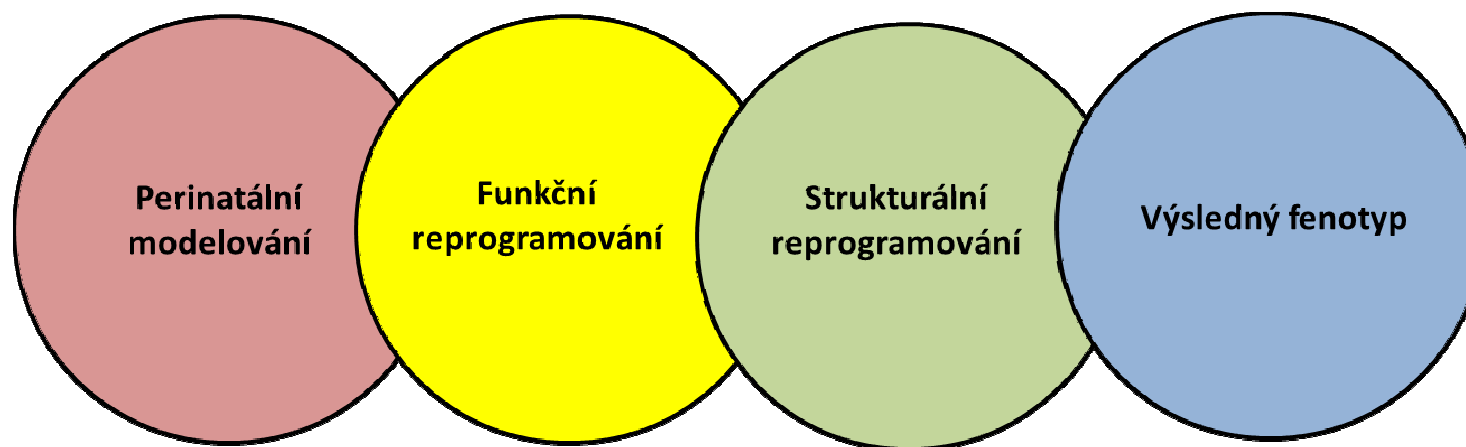


Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224
©2011 by Endocrine Society

ENDOCRINE
REVIEWS

Vývojová plasticita – lze změnit vlohy?

Vývojová plasticita v čase



Braam B *et al.* (2007) Technology Insight: innovative options for end-stage renal disease—from kidney refurbishment to artificial kidney *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 564–572 doi:10.1038/ncpneph0600

nature CLINICAL PRACTICE
NEPHROLOGY

DOHAD – Developmental Origins of Health and Disease

Faktory vnějšího prostředí



Programming

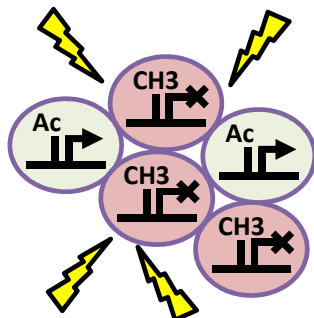


Konflikt s
postnatálním
prostředím

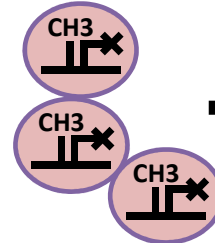
Nemoci v pozdější životě

- Ischemická choroba srdeční
- Obezita
- Diabetes 2. typu
- Hypertenze
- Rakovina
- Psychiatrická onemocnění

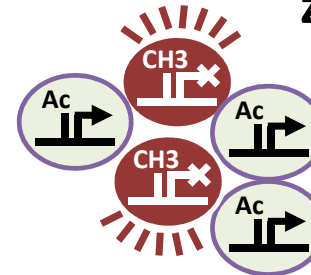
Epigenomické změny



Trvalé změny genové exprese



Vliv na fenotyp v pozdějším životě



Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224

©2011 by Endocrine Society

ENDOCRINE
REVIEWS

Děkuji za pozornost

Julie.dobrovolna@med.muni.cz