

רעלת היריון: מנגנונים פתופיזיולוגיים וגישות טיפוליות חדשות

תקציר:

רעלת היריון היא מחלה שכיחה בקרב נשים הרות ושיעורה מגיע ל-3%-8% מכלל ההריונות. למחלה השפעות לוואי הן על האישה ההרה והן על העובר. מלבד לעלייה בשיעור התמותה של האם, רעלת היריון פוגעת בתפקוד התקין של אברים חיוניים לרבות הכליה, הכבד, הלב, הריאות והמוח. עבור העובר, רעלת היריון מעלה את הסיכון לפיגור בהתפתחות העובר בתוך הרחם, למצוקה נשימתית, ללידה מוקדמת ואפילו לתמותה. אף על פי שהפתוגנזה של המחלה טרם הובהרה די הצורך, יש עדויות רבות לכך שבבסיס המחלה עומדת איסכמיה של השליה כתוצאה מהפרעה במאזן הפקטורים האנגיוגניים ופקטורי קרישה. המכנה המשותף של המחלה הוא פגיעה כלל גופית בתאי האנדותרל.

סקירה זו מתמקדת בהתפתחויות האחרונות בתחום רעלת היריון, תוך שימת דגש מיוחד על המנגנונים האחראים להתפתחות המחלה ולפגיעה באברי מטרה עיקריים, לרבות הכליה. אחד ממאפייני המחלה הוא פרוטאינוריה הנובעת מירידה בפעילות החיונית של VEGF על תאי האנדותרל במחסום הפקעיות, אשר אחראי על שימור המבנה העדין של הפקעית. הבנת הבסיס המולקולארי של רעלת היריון הביאה להתפתחויות מרחיקות לכת בגישות הטיפוליות הפוטנציאליות, ולא חוקק היום שבו תיושמה גישות אלה בקרב נשים הרות הלוקות במחלה זו.

זאהר ארמלי¹
מהא זהר¹
ספא כנאנה¹
זייד עבאסי^{2,3}

¹המחלקה לנפרולוגיה ולחץ דם, בית חולים נצרת, נצרת, והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן
²המחלקה לפיזיולוגיה- הפקולטה לרפואה הטכניון, חיפה
³המחלקה לרפואה מעבדתית, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

מילות מפתח: רעלת היריון; שליה; פקטורים אנגיוגניים.

:KEY WORDS Preeclampsia; Maternity, Fetus; Endothelium Kidney; Placental growth factor; soluble growth factor receptor-sFlt; Endoglin

הקדמה

רעלת היריון היא סיבוך קליני שכיח הפוגע ב-3%-8% מכלל ההריונות [2,1]. המחלה משרה השפעות לוואי הן על העובר והן על האם. באשר לעובר, רעלת היריון יכולה להביא לפיגור התפתחותי בתוך הרחם, להיפרדות שליה, ללידה מוקדמת, למצוקה נשימתית, לשיתוק מוחי, לדלקת מעיים ואפילו למוות [1]. באשר לאם, המחלה מלווה בהתפתחות יתר לחץ דם, בפגיעה בכליות, בנזק למוח, באירוע מוח, בפרקוסים, בפגיעה בלב, בבצקות, במצוקה נשימתית ואף במוות [2,1]. בפועל, רעלת היריון אחראית למותן של 60,000 נשים הרות בשנה, במיוחד במדינות המתפתחות, ועובדה זו מציבה את המחלה במקום השלישי ברשימת גורמי התמותה של נשים בהיריון, לאחר דימומים ופקקת [3]. השכיחות הגבוהה של המחלה במדינות עניות מיוחסת להיעדר מעקב רפואי סדיר אחר נשים הרות, דבר המביא לאי גילוי יתר לחץ דם גבוה, פרוטאינוריה ובצקות בשלבים מוקדמים של המחלה.

בעשור האחרון, חלו התפתחויות מרחיקות לכת בחקר רעלת היריון, וההגדרה הקלאסית של המחלה עוברת הערכה מחודשת, לנוכח הבנת הבסיס המולקולארי העומד במהותה. קבוצות מובילות קוראות תיגר על ההגדרה בת חמישים השנים של רעלת היריון, כך שבנוסף למאפיינים הקלאסיים של המחלה לרבות יתר לחץ דם, הופעת חלבון בשתן (מעל 300

מ"ג ליממה), בצקת ועלייה באנזימי הכבד החל מהשליש השני, מציעים החוקרים להוסיף סימנים חדשים שהתגלו בשנים האחרונות למאפייני המחלה [5,4]. חוקרים רבים תומכים בשילוב סמנים ממקור שליתית או וסקולארי כולל פקטור גדילה שלייתי Placental growth factor (sENG) Soluble endoglin (sFlt-1), שרמתם בדם משתבשת בנשים הלוקות ברעלת היריון, ככלי אבחוני. לכן, סקירה זו תשפוך אור על ההתפתחויות האחרונות בהקשר של סמנים אלו וחשיבותם בגילוי מוקדם של המחלה, טרם הופעת התסמינים הקליניים המוכרים, והרלוונטיות הקלינית של סמנים אלו בפיתוח טיפולים חדישים למחלה חשוכת מרפא זו [5,4,1].

גורמי סיכון לרעלת היריון

למרות שהמנגנונים האחראים להתפתחות רעלת היריון טרם הובהרו די צורכם, יש גורמים המעלים את הסיכון להתפתחות המחלה בצורה משמעותית (טבלה 1) [6,1]. בין הגורמים המובילים, אפשר למנות את תסמונת הנוגדנים כנגד פוספוליפידים (APLA), מחלות כליה כרוניות, לרבות זאבת אדמנתית מערכתית (SLE), רעלת היריון קודמת, היריון ראשון, השמנה, יתר לחץ דם טרום היריון, גיל מבוגר, סוכרת ועוד [6,1]. נשים הרות לתאומים אף מועדות יותר להתפתחות

רעלת היריון. למרות האמור לעיל, רעלת היריון עדיין אינה ניתנת לחיזוי.

פתוגנזה של רעלת היריון: בשנים האחרונות, חלו התפתחויות דרמטיות בהבנת הפתוגנזה של רעלת היריון [7]. העיקרון הבולט והמקובל כיום הוא שהמחלה היא וסקולרית, שעומדת בבסיסה פגיעה בתאי אנדותל, בעקבות הפרת האיזון במאזן הפקטורים האנגיוגניים (תרשים 1) [8]. לכן, המחלה נחשבת כיום כהפרעה מערכתית הפוגעת באיברים החיוניים בגוף האישה ההרה, כולל הכליה, הלב, המוח, הריאות, הכבד ועוד.

הבעיות מתחילות בהתפתחות לקויה של כלי הדם בשליית האישה ההרה. נתמקד דווקא במצב של היריון תקין, שבמהלכו חלים מספר תהליכי הסתגלות, כולל היווצרות עורקים לולייניים בעלי התנגדות נמוכה, כדי לאפשר זרימת דם תקינה מרחם האם לעובר [9,1]. תכונה ייחודית זו של העורקים הלולייניים מתאפשרת הודות לנדידת תאים תרופובלסטיים, אשר דוחקים את התאים האנדותרליתיים, דבר שמביא להרחבת העורק ולירידה בהתנגדותו [9,1] (תרשים 1). כל התהליך הזה מונע על ידי פקטורי גדילה המופרשים מהשליה ומכלי הדם של האם [9,1]. לכן, פגיעה בהיווצרות העורקים הלולייניים מביאה לאיסכמיה של השלייה ולהשתרשותה השטחית, שהם הסימן העיקרי של רעלת היריון [9,1]. מבין הפקטורים המופרשים ביתר שאת בהקשר זה, אפשר למנות *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) החיוני להתפתחות כלי דם ושמירה על תפקוד תקין של תאי האנדותרל, הן באם והן בשליה ובעובר. פקטורים נוספים המעורבים בהתפתחות מעוותת של השליה כוללים *Soluble s(ENG) soluble endoglin*, *(sFLT-1) fms-like tyrosine kinase 1*, *Placental growth factor* (PlGF) *VEGF-R* (תרשים 2) [9,1]. לסיכום, רעלת היריון מתאפיינת בחוסר איזון בין פקטורי גדילה מועילים כמו VEGF ו-PlGF ופקטורים שליליים הכוללים sFLT-1 ו-sENG [10-13]. להלן התייחסות מתמצתת לכל אחד מהגורמים האלו ומידת מעורבותו בפתוגנזה של המחלה.

1. פקטור גדילה שמקורו בשליה - PlGF:

PlGF הוא פקטור גדילה שמקורו בשליה החיוני להתפתחות כלי דם ולהשתרשות השליה [1,9,14]. הוא מיוצר ומופרש בעיקר על ידי השליה, אך גם על ידי שכבת האנדותרליום [1,14]. בהיריון תקין, רמות הולכות ועולות של PlGF נמדדו במחזור הדם של האם החל מהשבוע השמיני להיריון, ורמותיו מגיעות לשיא בשליש השני ונשמרות עד ללידה [1,9,15]. ברעלת היריון נמדדו רמות נמוכות של PlGF בדם של האם ("דם אימהי") [1,15]. הזרקה של PlGF לבעלי חיים הלוקים ברעלת היריון בלמה את התפתחות המחלה, עובדה התומכת בתפקידו המועיל של פקטור זה בהתפתחות השליה ובכך שמחסור בו תורם להתפתחות רעלת היריון [16].

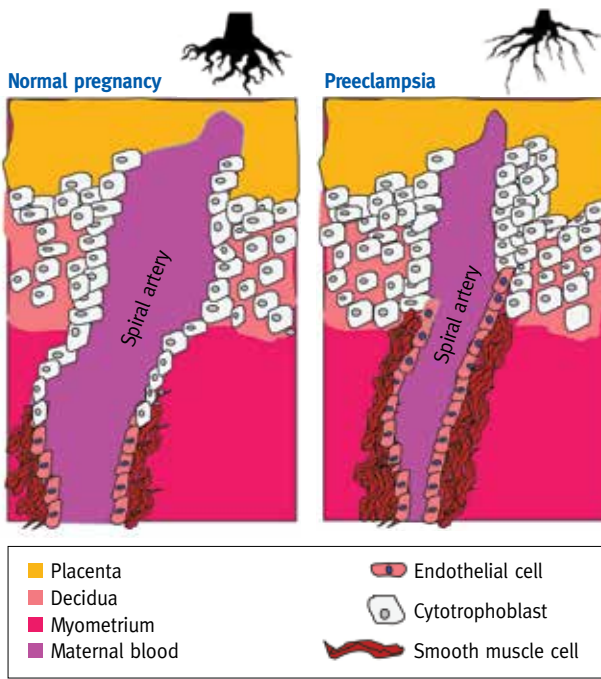
2. Soluble fms-like tyrosine kinase 1:

VEGF הוא פקטור חיוני להתפתחות כלי דם הן באישה הרה והן במצבים פיזיולוגיים רגילים, הודות לקשירת VEGF לקולטנים סגוליים מסוג VEGF-R1 ו-VEGF-R2, הנמצאים בעיקר על פני תאי האנדותרל. הפעלת קולטנים אלו מובילה לעלייה ברמות החנקן החד חמצני (Nitric Oxide-NO) [1,9], פקטור הידוע

סבלה 1: גורמי סיכון להתפתחות רעלת היריון	
גורם	Odds Ratio (OR) or Relative Risk (RR) [95% CI]
תסמונת Antiphospholipid antibody syndrome - APLA	9.7 (21.7-4.3)
מחלות כליה כרוניות	7.8 (28.2-2.2)
רעלת היריון קודמת	7.2 (8.8-5.8)
זאבת (לופוס)	5.7 (16.2-2.0)
Nulliparity	5.4 (10.3-2.8)
איידס (מטופל)	5.6 (18.1-1.7)
איידס לא מטופל	4.9 (10.1-2.4)
יתר לחץ דם כרוני	3.8 (4.3-3.4)
סוכרת	3.6 (5.0-2.5)
היריון בתאומים	3.5 (4.2-3.0)
אנמנזה משפחתית של מחלות קרדיווסקולריות	3.2 (7.7-1.4)
השמנה	2.5 (3.7-1.7)
אנמנזה משפחתית של רעלת היריון	2.3 (3.6-1.8)
גיל כניסה להיריון (מעל 40 שנה) לאחר מספר הריגנות	1.96 (2.87-1.34)
גיל כניסה להיריון ראשון (מעל 40 שנה)	1.68 (2.29-1.23)

תרשים 1:

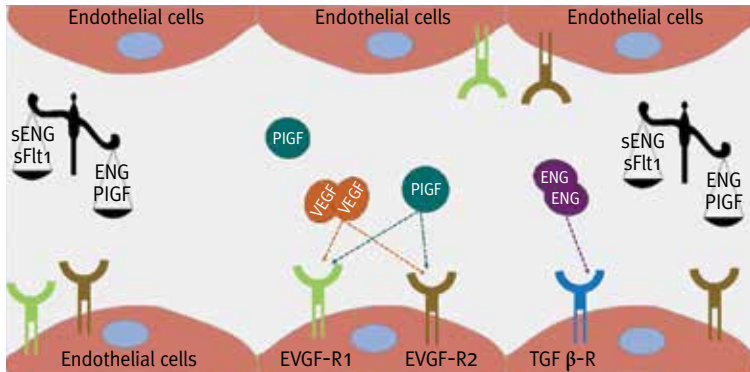
השתרשות השליה ברחם במקרה של רעלת היריון בהשוואה להיריון תקין. ניתן להבחין שבמהלך היריון תקין, תאי התרופובלסטים של השליה דוחקים את תאי האנדותרל של כלי הדם ברחם ויוצרים עורקים לולייניים בעלי קוטר מוגדל, המאפשרים זרימת דם תקינה מהאם לעובר. לעומת זאת, ברעלת היריון ועקב ירידה בפעילות פקטורי הגדילה, לרבות VEGF ו-Endoglin, חלה ירידה בהתפתחות כלי הדם בחזית רחם-שליה, מצב המביא לאיסכמיה של השליה על כל השלכותיה על האם והעובר



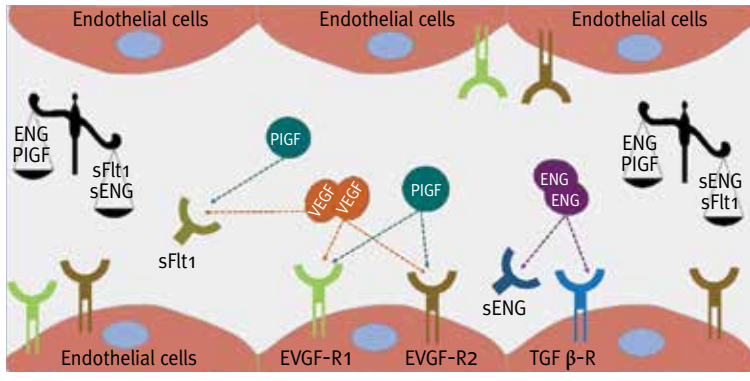
תרשים 2:

מאזן תקין (פנל עליון) לעומת הפרת האיזון (פנל תחתון) בין גורמי (פקטור) הגדילה השונים לרבות VEGF ו-Endoglin. במצב של היריון תקין יש מאזן לטובת VEGF ו-Endoglin, בעוד שברעלת היריון יש יתרון ל-sFLT-1 ו-sENG, מה שמביא לירידה בהתפתחות כלי הדם בחזית רחם-שליה ואיטכמיה של השליה

Angiogenic balance



Angiogenic imbalance



- **רעלת היריון נגרמת כתוצאה מהפרת האיזון בין פקטורים אנגיוגניים ואנטי-אנגיוגניים, לטובת האחרונים, המתבטאת ברמות נמוכות של VEGF ו-PIGF ובעלייה ברמות sFlt1 ו-sEndoglin בדמן של נשים הלוקות במחלה או מועדות ללקות בה.**
- **בעבודות ניסיוניות וקליניות רבות הודגם, כי ניתן להשתמש ברמות פקטורים אנגיוגניים ואנטי אנגיוגניים בדם האישה ההרה, כדי לגלות את המחלה בשלביה המוקדמים ולחזות את התפתחותה טרם הופעת התסמינים הקלאסיים של המחלה.**
- **בשנים האחרונות, פותח מגוון רחב של טיפולים ניסיוניים וקליניים המבוססים על עידוד הפקטורים החיוניים להתפתחות כלי דם ועל סילוק אלו המעכבים את התהליך באמצעות הפרדת דם (אפרזיס). טיפולים אלה עשויים להקטין את שיעורי התחלואה והתמותה ממחלה חשוכת מרפא זו.**

אבחון של רעלת היריון: במשך 50 שנים, יתר לחץ דם, פרוטאינאוריה/בצקת ופגיעה בכבד הם שלישית סימנים לאבחון רעלת היריון [5]. אולם בשנים האחרונות, ועם הגילוי של סמנים נוספים (בי-מרקרים) המעורבים בהתפתחות רעלת היריון, הוצע להשתמש בסמנים אלו כדי לאבחן את המחלה

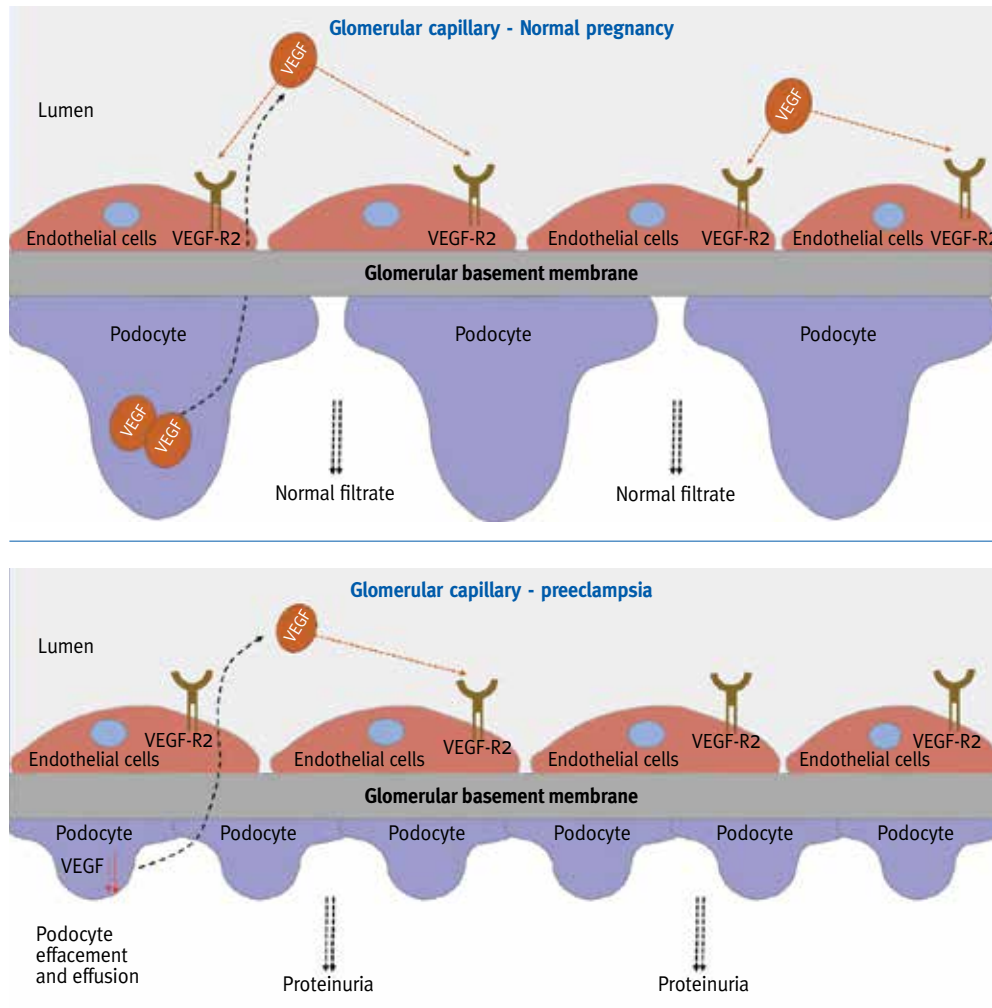
ביכולתו החזקה בהרחבת כלי דם. ברעלת היריון נמצא שרמות sFLT-1 עולות [13-9,1]. פקטור זה הוא בעל זיקה ל-VEGF, לכן הוא קושר אותו ומנטרל את פעילותו [9,1]. מצב זה מביא לפגם בהתפתחות התקינה של כלי דם ולאיטכמיה של השליה, ממצא העומד בבסיס ההפרעה של רעלת היריון [9,1]. אפשר לדמות מצב זה למתן התרופה Bevacizumab (Avastin), שהיא נוגדן כנגד VEGF המשמש לטיפול בסוגים שונים של מחלות ממאירות. בין השפעות הלוואי של תרופה זו, אפשר למנות יתר לחץ דם ופגיעה בכליות המתאפיינת בפרוטאינוריה - שתי תכונות המאפיינות רעלת היריון [9,1]. כאמור, רמות גבוהות של sFLT-1 נמדדו בנשים הלוקות ברעלת היריון ובמודלים ניסיוניים של המחלה. הביטוי של sFLT-1 עולה בשליה האיטכמית תוך כדי התפתחות יתר לחץ דם ונזק חד לכליות [18,17]. במישור הקליני נמצא שרמות ה-sFLT-1 עולות החל מהשבוע החמישי להיריון בנשים המועדות ללקות ברעלת היריון בהמשך [13-10,9,1]. הסרה של sFLT-1 על ידי אפרזיס מביאה למניעת התפתחות המחלה או לפחות למיתון תסמיניה, ותוצאה זו תומכת בתרומה השלילית של sFLT-1 בפתוגנזה של המחלה [19,1].

3. Endoglin

האנדוגלין הוא חלבון ממברני המהווה חלק מהקולטן של transforming growth factor TGF-β [20]. פקטור זה חיוני אף הוא להתפתחות כלי דם ושמירה על תפקוד תקין של תאי האנדותרל בכלי הדם של השליה [20]. הסינציוטרופובלסטום מייצרים ומפרישים את האנדוגלין. פירוק של הקולטן ל-TGF-β מביא לנשירה של החלק החוץ תאי של הקולטן למחזור הדם - חלבון שנקרא soluble endoglin (sENG), שיש לו זיקה ל-TGF-β - [20]. נטרול הפעילות של TGF-β על ידי אנדוגלין מסיס תורם לפגיעה בתפקוד תאי האנדותרל ולהאטה בהתפתחות כלי דם, תוך כדי התפתחות יתר לחץ דם ותהליכים דלקתיים [9,1]. רמות ה-sENG עולות במחזור הדם של נשים הלוקות ברעלת היריון ושל חיות שהושרתה בהן רעלת היריון המדמה את המחלה בבני אדם [12,10]. העלאת הרמות של sENG בצורה גנטית בחיות ניסוי הביאה להתפתחות תסמינים של רעלת היריון, לרבות ה-HELLP (הווריאנט האלים של המחלה) [9,1]. הרמות של sENG עולות עוד לפני הביטוי הקליני של המחלה בנשים במצב של טרום רעלת היריון, ועלייה זו מקנה יכולת ניבוי של המחלה טרם התפתחות תסמיניה [12-9,1].

פקטורים נוספים המעורבים ברעלת היריון:

כיוון שהמחלה מתאפיינת באי תפקוד של תאי אנדותרל, ניתן לצפות שרמות Endothelin-1 (ET-1) יעלו בנשים הרות הלוקות ברעלת היריון [22,21,9,1]. ואכן, רמות ה-ET-1 עולות ברעלת היריון ביחס ישיר לחומרת המחלה [22,21,9,1]. הוכחה למעורבות האנדותרל, חלבון הידוע ביכולתו להצר כלי דם ולהילחם בדלקות [23], נתמכת בעבודות עבודות ניסיוניות. בעבודות הללו הודגם, כי עיכוב האנדותרל על ידי חסמים סגוליים או הטבלה (אימרוסיה), הביא לנטרול חלק גדול ממאפייני המחלה, לרבות יתר לחץ דם ופרוטאינוריה [22,21,9,1]. במקביל לעלייה ברמות ה-ET-1, קיימת ירידה בייצור החנקן חד חמצני (NO) בנשים הלוקות ברעלת היריון, ככל הנראה משנית לירידה בפעילות האנזים hemoxygenase [24].



תרשים 3:

פעילות תקינה של VEGF על המחסום הגלומרולרי (פנל עליון), לעומת ירידה בפעילות שלו כתוצאה מחוסר יצור או טרולו על ידי sFLT-1 ברעלת היריון (פנל תחתון). הפרת האיזון מביאה לפגם באחזקת המבנה העדין של מחסום הפקעיות, לרבות השטחה של תאי הפודוציטים וירידה בפעילות תאי האנדוהל בנימיות של הפקעיות, הגורם לנזק לכליות ולהתפתחות פרוטאינוריה

[28]. VEGF מיוצר בעיקר על ידי הפודוציטים ושומר על השלמות של מחסום הפקעיות (Glomerular barrier), ובעקבות זאת מונע בריחת חלבון בשתן. נטרול ה-VEGF בחיות ניסוי או מתן נוגדנים כנגד VEGF בחולי סרטן, מביא לפגיעה במחסום זה כפי שמתבטא בפרוטאינוריה. ההשפעות החיוביות של VEGF מתווכות על ידי VEGF-R2 המתבטא בשפע על פני תאי האנדוהל [28] (תרשים 3). בנוסף, VEGF מווסת את המבנה הארכיטקטי של הפודוציטים וכך שומר על תקינותם. בהקשר זה, נמצא שהקולטן ל-VEGF משפיע על ביטוי הנפרין – חלבון מפתח במחסום הפקעיות [9,1]. ירידה בביטוי VEGF מביאה לירידה בביטוי הנפרין והפודוצין ולהתפתחות פרוטאינוריה [9,1].

ברעלת היריון חלה ירידה בפעילות של VEGF עקב העלייה ב-sFLT-1, ולכן קיימת פגיעה בביטוי הנפרין וחלבון הסינפטופודין (תרשים 3) [9,1]. חומרת הפגיעה נמצאת בקשר ישיר לרמות ה-sFLT-1. הוספת נסויב מאישה הלוקה ברעלת היריון לפודוציטים בתרבית הביאה לפגיעה קשה במבנה תאים אלו, והפחתה בביטוי חלבוני מפתח – החיוניים להיווצרות המחסום בפקעיות – נפרין ופודוצין. הזרקת הנסויב הרעלני לחיית ניסוי הביא להתפתחות השפעות לוואי על הפקעית, כנראה בהשראת הייצור של אנדוהלן על ידי האנדוהליום [9,1].

עוד לפני התפרצות התסמינים המאפיינים אותה [7,5,1]. בין הסמנים המבטיחים ניתן למנות sENG, sFLT, PIGF, ET-1 [9,1]. הסמנים המהימנים ביותר עד כה הם sFLT ו-PIGF. היחס בין PLGF ל-sFLT הוא נמוך בנשים הלוקות ברעלת היריון [26,25,13-9,1]. ערך שמתחת ל-38 מנבא טוב רעלת היריון כבר בשלביה המוקדמים של המחלה [26,25,13-9,1]. יתרה מכך, היחס בין PIGF ו-sENG נמצא נמוך בנשים הלוקות מרעלת היריון, והוצע להשתמש ביחס זה כסמן למחלה או כמנבא לסכנת התפתחות המחלה בהמשך ההיריון [26,25,13-9,1].

רעלת היריון והכליה: במהלך היריון תקין, זרימת הדם לכליה וקצב סינון הפקעיות עולים בצורה משמעותית (50%-100%). אולם במצב של רעלת היריון, הכליה היא האיבר הפגיע ביותר, והשינויים ההסתגלותיים של הכליה למצב של היריון אינם מתממשים [27]. בנוסף, חלים שינויים היסטולוגיים בכליה של נשים הלוקות ברעלת היריון, לרבות נפיחות של תאי האנדוהל וירידה בקוטר הנימיות של הפקעיות (glomerular capillaries) – תופעה הידועה כאנדודתליוזיס [8]. מיקרוסקופ אלקטרוני מאפשר להבחין גם בפגיעה בתאי הפודוציטים, המתאפיינת בהשטחת הרגליות של תאים אלו (תרשים 3). כפי שצוין קודם, ה-VEGF חיוני לשמירה על תפקוד הפקעיות (גלומרולרי) ועל התפתחות תקינה של תאי האנדוהל

ללידת תינוקות גדולים, בדומה למצב בנשים חולות סוכרת.

לסיכום

רעלת היריון היא מחלה שכיחה הפוגעת הן באם והן בעובר במידה זו או אחרת, ואף עלולה לגרום למות האם ועובר. בין המאפיינים הבולטים של המחלה ניתן למנות יתר לחץ דם, פגיעה בכליות ובלב ונזק לכבד. בשנים האחרונות, חלה התפתחות מרחיקת לכת בהבנת הבסיס המנגנוני של המחלה, המראה שמצב קליני מסוכן זה קשור לחוסר איזון בפקטורי הגדילה החיוניים להתפתחות כלי דם של השליה ובשמירה על תפקוד תקין של תאי האנדותרל. נמצא, כי חלה ירידה בפעילות ה-VEGF, מצב הפוגע בזרימת הדם לשליה ובהשטרות השליה ברחם. אחד הגורמים המרכזיים הפוגעים בפעילות ה-VEGF הוא sFLT-1 – קולטן מסיס של VEGF המסוגל לקשור ולנטרל את הפעילות האנגיוגנית של פקטור גדילה חיוני זה. לכן, מדידת רמות sFLT-1 בדם של האם עשויה לשמש ככלי לאבחון רעלת היריון, וסילוקו ממחזור הדם אמור לשפר את התסמינים של המחלה. סימנים נוספים שיכולים להוות מטרה לאבחון ולטיפול במחלה כוללים ENG ו-PIGF, אך נדרשות עבודות נוספות לביסוס יעילותם בהקשר זה.

מחבר מכותב: זייד עבאטי

המחלקה לפיזיולוגיה, הפקולטה לרפואה

ע"ש ברוך ורות רפפורט, טכניון, חיפה 31096

טלפקס: 04-8295266/7, דוא"ל: abassi@tx.technion.ac.il

טיפולים חדישים מבוססי מנגנונים: לנוכח ההתפתחות בהבנת הבסיס המולקולארי של המחלה, הוצעו שיטות טיפוליות חדשות הנגזרות מהבנה זו, והתוצאות הראשוניות בהקשר זה מביטוחות ועשויות לסיים את הקיפאון הטיפולי במחלה מסכנת חיים זו. עד היום, הטיפולים שנוסו לריפוי רעלת היריון לא הניבו תוצאות מעודדות, וברוב המטופלות נחלו כישלון צורב. בין הטיפולים שנוסו ניתן לכלול משטר תזונה דל נתרן, משתנים, תוספי סידן, ויטמין C ו-E [9,1]. הטיפול היחיד שהראה יעילות לא מבוטלת הוא האספירין, וזאת אם הוא ניתן לנשים הנמצאות בסיכון ללקות במחלה, החל מהשבוע ה-11–14 ועד השבוע 36 [29].

אחד מיתרונות הגילוי של sFLT-1 טמון לא רק ביכולת הניבוי והאבחון של המחלה הטמונה בו, אלא בפיתוח גישה טיפולית חדשה [9,1]. נטרול ה-sFLT-1 באמצעות נוגדנים כנגדו או סילוקו באמצעות אפריזיס הביא לשיפור בתסמיני המחלה והאריך את משך ההיריון [19,9,1]. כיום, יש הוכחות לכך שניתן להפחית את הרמות של sFLT באמצעים פרמקולוגיים, לרבות PPI (Proton pump inhibitor) [17]. נמצא, כי הפחית רמות sFLT-1 בחיות ניסוי הלוקות במחלה, תוך שיפור ביתר לחץ דם ובפרוטאינוריה [17]. במישור הקליני נמצא, כי שכיחות טרום רעלת היריון הייתה נמוכה יותר בנשים הרות הנוטלות PPI ורמות sFLT בדמן היו נמוכות יותר [30].

חלופה נוספת לתיקון הפגם בפקטור הגדילה המאפיינים את רעלת היריון, הוא לתת VEGF רקומביננטי ממקור חיצוני [9,1]. התוצאות הניסיוניות מביטוחות בהקשר זה, אך הנתונים טרם נבדקו בבני אדם. יתר על כן, מתן VEGF עשוי לגרום

ביבליוגרפיה

1. Jim B & Karumanchi SA, Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017; 37(4):386-397.
2. El-Sayed AAF, Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56: 593-598.
3. Ghulmiyyah L & Sibai B, Maternal mortality from preeclampsia/ eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012; 36:56-59.
4. Svirsky R, Feldman N, Levinsohn-Tavor O & al, pre-eclampsia: a new test for an old disease. *Harefuah*. 2018; 157: 314-317.
5. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P & al, Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013; 61: 932-42.
6. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M & Tabassum H, A brief overview of preeclampsia. *Journal of clinical medicine research*, 2014; 6: 1-7.
7. Phipps E, Prasanna D, Brima W & Jim B, Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 6;11:1102-13.
8. Blum A, Shenhav M, Baruch R & Hoffman M, Endothelial dysfunction in preeclampsia and eclampsia: current etiology and future non-invasive assessment. *Isr Med Assoc J*. 2003; 5:724-6.
9. Sircar M, Thadhani R & Karumanchi SA, Pathogenesis of preeclampsia.
10. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Mar;24(2):131-8.
11. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S & al, Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215:89.e1-89.
12. Palomaki GE, Haddow JE, Haddow HR & al, Modeling risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2015; 35:386-93.
13. March MI, Geahchan C, Wenger J & al, Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes among Haitian Women with Preeclampsia. *PLoS One*. 2015 May 12;10(5):e0126815.
14. Yusuf AM, Kahane A & Ray JG, First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 pii: S1701-2163(17)30661-8.
15. De Falco S, The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012; 44:1-9.
16. Kar M, Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:BE01-BE04.
17. Spradley FT, Tan AY, Joo WS & al,

- Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension*. 2016; 67:740-747.
18. Onda K, Tong S, Beard S & al, Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. *Hypertension*. 2017; 69: 457-468..
19. Burke SD, Zsengeller ZK, Khankin EV & al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016;1 26:2561-74.
20. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W & al, Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27:903-913.
21. Gregory AL, Xu G, Sotov V & Letarte M, Review: the enigmatic role of endoglin in the placenta. *Placenta*. 2014;35 Suppl:S93-9.
22. Saleh L, Verdonk K, Visser W & al, The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016; 10:282-93.
23. George EM, Palei AC & Granger JP, Endothelin as a final common pathway in the pathophysiology of preeclampsia: Therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012; 21:157-162.
24. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N & al, Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016 Apr; 68: 357-418.
25. Ahmed A, New insights into the etiology of preeclampsia: identification of key elusive factors for the vascular complications. *Thrombosis Research* 2011;127 Suppl. 3: S72-S75.
26. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F & al, Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016; 374:13-22.
27. Sovio U, Gaccioli F, Cook E & al, Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women Hypertension. 2017; 69: 731-738.
28. Hussein W & Lafayette RA, Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:46-53.
29. Veron D, Villegas G, Aggarwal PK & al, Acute podocyte vascular endothelial growth factor (VEGF-A) knockdown disrupts alphaVbeta3 integrin signaling in the glomerulus. *PLoS ONE*. 2012;7:e40589.
30. Rolnik DL, Wright D, Poon LC & al, Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377:613-622.
31. Saleh L, Samantar R, Garrelts IM & al, Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women With Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension*. 2017; 70:594-600.

כרוניקה

טיפול אנטיביוטי פוגם בתגובת מערכת החיסון לתרכיבים



וקיבלו חיסון נגד שפעת, וחלקם קיבלו רק חיסון. כצפוי, הטיפול האנטיביוטי מיגר את אוכלוסיית החיידקים במעי ופגע ביכולת מערכת החיסון לייצר נוגדנים. כמו כן, הטיפול האנטיביוטי פגם במטבוליזם של חומצות מרה וגרם לתגובות דלקתיות. יש להביא ממצא זה בחשבון במגוון השיקולים לפני מתן חיסונים.

איתן ישראלי

המיקרוביום של המעי משפיע על מערכת החיסון ועל תגובתה לעקה פיסילוגית. האגן וחב' (Cell 2019; 178: 1313) מדווחים על כך שטיפול אנטיביוטי, הממגר את המיקרוביום במעי, פוגם ביכולת מערכת החיסון לייצר נוגדנים נגד שפעת. החוקרים ערכו ניסוי רפואי קטן במספר אנשים בריאים, שנחשפו בעבר באופן מצומצם לשפעת או לתרכיבי שפעת. חלקם נטלו אנטיביוטיקה רחבת טווח

כרוניקה

השפעת לחץ הדם על מערכת הלב וכלי הדם



דומה אם כי מתונה יותר – 1.06 ליחידה – ללקות באחת התוצאות הללו. ממצאים דומים התקבלו בניסוח ערכי הסף הנמוכים יותר. עקומת הקשר בין לחץ דם דיאסטולי לבין התוצאות הרפואיות הייתה בצורת האות J, והמחברים מייחסים זאת לגיל המטופלים ולמשתנים אחרים. המחברים מסכמים, כי לחץ דם גבוה, סיסטולי ודיאסטולי בנפרד, משפיעים על הסיכון ללקות באוטם שריר הלב או באירוע מוח, וזאת בסטייה מערכי הסף הגבוהים והנמוכים כאחד (NEJM 2019;381:243).

איתן ישראלי

פלינט וחב' מתייחסים בכתב העת NEJM לערכי סף של לחץ דם שעודכנו לאחרונה לטיפול ביתר לחץ דם. שני ערכי סף מעודכנים פורסמו, האחד מעל 140/90 מ"מ והשני 130/80 מ"מ. המחברים ניתחו נתונים מ-1.3 מיליון איש שהתקבלו במרפאות, והעריכו את השפעת ערכי לחץ הדם על אוטם שריר הלב, אירוע מוח מחסימה ("חסימתי") או אירוע מוח עקב דימום במוח – כל זאת במשך שמונה שנים. הממצאים הצביעו על כך שלחץ דם סיסטולי מעל 140 מ"מ היה קשור בהגברת יחס הסיכון (HR) ב-1.18 לכל יחידה, וגם לעודף לחץ דם דיאסטולי הייתה השפעה