

Viorica Coșpormac

PREECLAMPSIA SEVERĂ – "MARELE IMPOSTOR" ÎN OBSTETRICĂ CONTEMPORANĂ

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, catedra Anestezologie Reanimatologie nr.2,

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

SEVERE PREECLAMPSIA- "THE GRAND IMPOSTOR" IN THE CONTEMPORARY OBSTETRICS

In the study were included 1003 patients with severe preeclampsia that benefitted from obstetrical care and intensive therapy in the Women Intensive Therapy Department of IMSP and IM and C in the period from 2011 to 2015. The clinical state of the above-mentioned patients was evaluated. Results: The pregnant women were aged between 27 and 42 years old, on average $28 \pm 9,63$ years old. There were 565 (56,36 \pm 6,69%) primigravidas, among which significantly prevail ($p < 0,05$) primiparas – 64 (29 \pm 9,06%). Comparatively to 2011, in 2014 and 2015 the number of cases with severe preeclampsia practically doubled, from 148 to 247 cases. The age of pregnancy at the moment of diagnosing with severe preeclampsia was determined to decrease from 34-35 weeks in 2011 to 30-32 weeks in 2015. Significant differences in the clinical state of gestosis during these years were not manifested. From year to year a worse evolution of severe preeclampsia is determined. The rate of serious complications is higher, such as HELLP syndrome, dilated peripartum cardiomyopathy, circulatory shock with pump deficit, serious arrhythmias, ALI/ARDS, cerebral edema, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, cerebral vascular accidents (ischemia), acute renal failure – oliguanuric, anasarca (pleurisy, exudative pericarditis, ascites), ICE syndrome. The development of pulmonary complications in 48 patients were directly proportional to the presence of oliguanuric renal failure (Odds ratio is 4,6497; 95 % CI: 3,3423 – 6,4686, $P < 0,0001$).

РЕЗЮМЕ

ТЯЖЕЛАЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ - «ВЕЛИКИЙ САМОЗВАНЕЦ» В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

Резюме: *В исследование были включены 1003 пациенток с тяжелой преэклампсией, которые прошли через отделение интенсивной терапии IMSP IMșiC в течение 2011-2015 гг. у этих пациенток было оценено течение клинической картины. Результаты: Возраст беременных женщин составляла от 27 до 42 лет в среднем $28 \pm 9,63$ лет. Первородящие составляли 565 (56,36 \pm 6,69%) женщин. Среди первородящих значительно ($p < 0,05$) преобладают первобеременные - 64,29 \pm 9,06%. По сравнению с 2011 в 2014 - 2015 годах практически удвоилось число случаев тяжелой преэклампсии - от 148 до 247 случаев. Определяется тенденция к более раннему проявлению тяжелой преэклампсии от 34-35 недель в 2011 году до 30-32 недель в 2015. Значительных различий в клинической картине тяжелой преэклампсии в течение этих лет не установлено. Из года в год наблюдается тенденция к осложненному течению тяжелой преэклампсии. Стала выше частота таких осложнений как HELLP синдром, дилатационная кардиомиопатия, серьезные нарушения ритма, ALI / ARDS, отек мозга, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, инсульт (ишемический), острая почечная недостаточность - фаза олигоанурии, анасарка (плеврит, экссудативный перикардит, асцит), ДВС синдром. Развитие легочных осложнений у 48 больных было прямо пропорционально наличию олигоанурии (Odds ratio 4,6497; 95% CI: 3,3423 до 6,4686, $P < 0,0001$).*

Actualitate: Incidența mortalității materne din cauza preeclampsiei severe/eclampsiei este foarte variată. În țările în curs de dezvoltare ea este raportată în 1:1000 nașteri [7] și constituie 0,4-7,2%, iar în țările dezvoltate – 1:2.500-1:4.000 [3] sau de la 6,7% până la 14%. În cazurile de transportare dificilă în staționar mortalitatea maternă atinge valori de 25% [3]. La 10% dintre pacientele diagnosticate cu preeclampsie severă/eclampsie, pot apărea așa complicații grave ca ac-

cidente cerebrale hemoragice sau ischemice acute, hematomul cerebral, subdural [2,4,6,7], care adesea nu sunt compatibile cu viața sau au un înalt grad de invalidizare.

În Republica Moldova, drept cauză de deces matern, gestozele tardive ocupă o cotă de 13% [Al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova, 2010]. Analizând mortalitatea maternă, Ministerul Sănătății din Republica

Moldova (2008) a constatat că în 50% din cazuri ea a fost evitabilă, în 43% din cazuri condițional evitabilă și numai în 7% din cazuri decesul a fost inevitabil din cauza survenirii complicațiilor severe imprevizibile și incurabile.

Varietatea caracteristicilor clinice specifice, inițierea cu întârziere a terapiei intensive sunt cauzele multiplelor complicații grave, asociate cu o înaltă rată a mortalității materne. În acest context, preeclampsia severă continuă să rămână o problemă actuală a medicinei contemporane, atât teoretică, cât și practică pentru specialiștii în anestezie-terapie intensivă, obstetrică și neonatologie.

Preeclampsia severă este o disfuncție multiplă de organe apărută în timpul sarcinii și se caracterizează prin creșterea valorilor presiunii arteriale sistolice peste 160 mm Hg și/sau diastolice peste 110 mm Hg, primar apărută la termenul sarcinii de peste 20 săptămâni (determinată de două ori la interval de 4 ore), însoțită de dereglări neurovegetative (cefalee, dereglări de vedere, grețuri, vome etc.). Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie a elaborat recent (2013) o nouă definiție a preeclampsiei severe în care proteinuria nu mai este considerată criteriu decizional în diagnostic.

Dacă ar fi să vorbim despre etiopatogenia preeclampsiei, nu vom găsi un consensus unanim recunoscut. Sunt o multitudine de teorii care reflectă mecanismele și căile de declanșare a acestei maladii gestaționale (teoria placentăției patologice, teoria imună, teoria dereglării metabolismului acizilor grași etc.). Datorită prezentării sale complexe, variate și insidioase preeclampsia severă rămâne "un mare impostor" și "o boală a excepțiilor" [8]. Ea se poate dezvolta la multi- și primigeste, la pacienți obeze și persoane de constituție atletă, la hipertensive, la persoane inițial absolut sănătoase și la bolnavii de diabet zaharat etc. La vizitele permanente la medicul de familie poate fi observată o evoluție atipică, trenantă a acestei gestoze sau o evoluție fulminantă timp de o săptămână după o vizită prenatală normală.

Pentru a putea minimiza riscurile declanșării preeclampsiei și a complicațiilor ei este nevoie de determinat markerii specifici predictivi.

Pe parcursul deceniilor au fost propuse evaluarea la femeile gravide a nivelului de prostaciline circulante, de oxid nitric, endoteline fibronectină etc. Dar nici una din metode nu avea valoare practică. Date recente sugerează dezvoltarea fenomenelor preeclampțice din cauza scăderii fluxului sangvin uteroplacentar, urmată de hipoxie tisulară, eliminare de substanțe biologice active care afectează endoteliul vascular. Pentru predictivitatea preeclampsiei severe vor fi luați în calcul și factorii genetici, imunologici.

În 1998, Clark și colab. au demonstrat că celulele trofoblastice placentare elimină forme solubile de receptori pentru factorul de creștere al

endoteliului vascular (*vascular endothelial growth factor (VEGF)*), cunoscut ca *sFlt-1*. [1]. Apoi Vuorela și colab. au determinat acest marker în lichidul amniotic la femeile suferinde de preeclampsie severă. Iar în 2003 Sugimoto și colab. au stabilit că administrarea parenterală a antigenilor anti-VEGF sau anti-sFlt-1 la cobai cauzează schimbări glomerulare manifestate prin proteinurie și disfuncție renală similare celor preeclampțice. În 2004, Levine și colab. au observat că la femeile care în 2 săptămâni dezvoltă gestoza tardivă are loc creșterea nivelului de sFlt-1 și descreșterea PIGF (*placental pro-angiogenic growth factor*) [5]. Un indice al raportului sFlt-1 / PIGF ≤ 38 are valoare predictivă negativă și se asociază cu absența semnelor de preeclampsie severă în următoarele 4 săptămâni. Creșterea valorilor raportului sFlt-1 / PIGF peste 38 este asociată cu diagnosticul de preeclampsie severă sau sindromul HELLP și are valoare predictivă pozitivă. Conform *The Fetal Medicine Foundation (2009)*, combinarea dintre valorile raportului sFlt-1/PIGF ale indexului mediu de pulsilitate (IP) pe arterele uterine și presiunii arteriale medii a gestantei constituie marker predictiv în declanșarea preeclampsiei severe în următoarele 4 săptămâni.

Conform datelor literaturii de specialitate factorii de risc de bază, în declanșarea preeclampsiei severe sunt: vârstele extreme ale mamei (<18 ani sau ≥ 35 ani), reproducerea asistată, interval lung între două sarcini, antecedente personale sau familiale de preeclampsie/eclampsie la sarcinile anterioare, anomaliile cromozomiale ale fătului, HTA esențială, diabetul zaharat, bolile de collagen preexistente, nefropatiile cronice, obezitatea, rasa afroamericană, statutul socio-economic sărac, lipsa dispensarizării prenatale.

Scopul lucrării: Evaluarea tabloului clinic al preeclampsiei severe la pacienții din studiu.

Material și metode: În studiu au fost incluse 1003 pacienți care au beneficiat de asistență obstetricală și terapie intensivă în secția Terapie Intensivă femeii a IMSP IMȘIC în perioada anilor 2011-2015. S-a efectuat un studiu de cohortă de tip descriptiv, după secvența temporală prospectivă. A fost făcută analiza comparativă pe anii 2011- 2015 a tabloului clinic, evoluției și complicațiilor apărute la pacienții cu preeclampsie severă internate în clinica IMSP IMȘIC în perioada peripartum.

Rezultate: Vârsta gestanțelor evaluate a fost cuprinsă între 27 și 42 ani, în medie $28 \pm 9,63$ ani. Analiza datelor ce țin de paritatea pacienților diagnosticate cu preeclampsie severă a evidențiat că primigestele constituie 565 ($56,36 \pm 6,69\%$) de cazuri, iar multigestele – 438 ($43,64 \pm 6,69\%$) de cazuri. În structura multigestelor, multiparele constituie $83,33 \pm 7,61\%$, iar în structura primigestelor, predomină semnificativ ($p < 0,05$) primiparele – $64,29 \pm 9,06\%$.

Deși rata preeclampsiiilor severe din numărul total de paciente obstetricale a rămas la același nivel (15,5%), comparativ cu anul 2011, în 2015 practic s-a dublat numărul cazurilor cu preeclampsie severă – de la 148 de cazuri în 2011 la 247 cazuri în anul 2015. Posibil aceasta se datorează faptului că toate pacientele cu preeclampsie severă din republică sunt redirecționate la Centrul Perinatologic de nivelul III, unde ele se internează în secția terapie intensivă. Vârsta de gestație la pacientele cu preeclampsie severă a fost de 29 - 38 săptămâni, în medie 33-34 săptămâni. Totodată se determină un trend de scădere a vârstei sarcinii la momentul stabilirii diagnosticului de preeclampsie severă, în medie de la 34-35 săptămâni în 2011 la 30-32 săptămâni în 2015.

În toate cazurile gravidelor cu termenul gestației sub 34 săptămâni a fost inițiată profilaxia detresei respiratorii a nou-născutului cu Sol.Dexametazonum 6 mg o dată 12 ore în 4 prize. Dar nu în toate cazurile s-a efectuat tratamentul complet de 24 mg, deoarece, din considerente materne sau fetale, s-a recurs la rezolvarea sarcinii în regim de urgență.

Toate pacientele cu preeclampsie severă incluse în studiu erau hipertensive, cu valorile tensionale

TAs>160 mm Hg sau TAd>110 mmHg. La gestantele hipotensive valorile presiunii arteriale au fost cu peste 30% mai înalte decât valorile înainte de sarcină.

Din gama semnelor clinice caracteristice preeclampsiei severe, pacientele au manifestat : respirație nazală dificilă, cefalee (100%); vertijuri, vomă, grețuri – 826 paciente (82,35±1,20%); dereglări de vedere – 732 paciente (72,98 ±1,40%); acufene – 531 paciente (52,94 ±1,58%); dureri în epigastru sau sub rebordul costal drept – 180 de paciente (17,95±1,21%). Diferențe semnificative în tabloul clinic al gestozei pe parcursul acestor ani nu s-au manifestat.

Este înaltă rata cazurilor de preeclampsie severă cu complicații grave, precum sunt: eclampsia, sindromul HELLP, cardiomiopatia dilatativă disgravidică, șocul circulator cu deficit de pompă, dereglările de ritm și conducere, ALI/ARDS, edemul cerebral, sindromul de leucoencefalită posterioară reversibilă, accidente cerebrale vasculare (ischemice), afectarea conștienței, insuficiența renală acută – faza de oligoanurie, anasarca (pleurezie, pericardită exsudativă, ascită), disfuncție hepatică, sindromul CID.

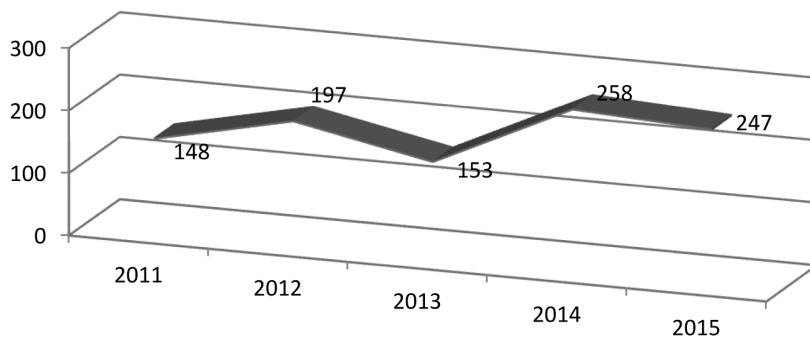


Fig. 1 Trendul numărului gestantelor cu preeclampsie severă pe ani

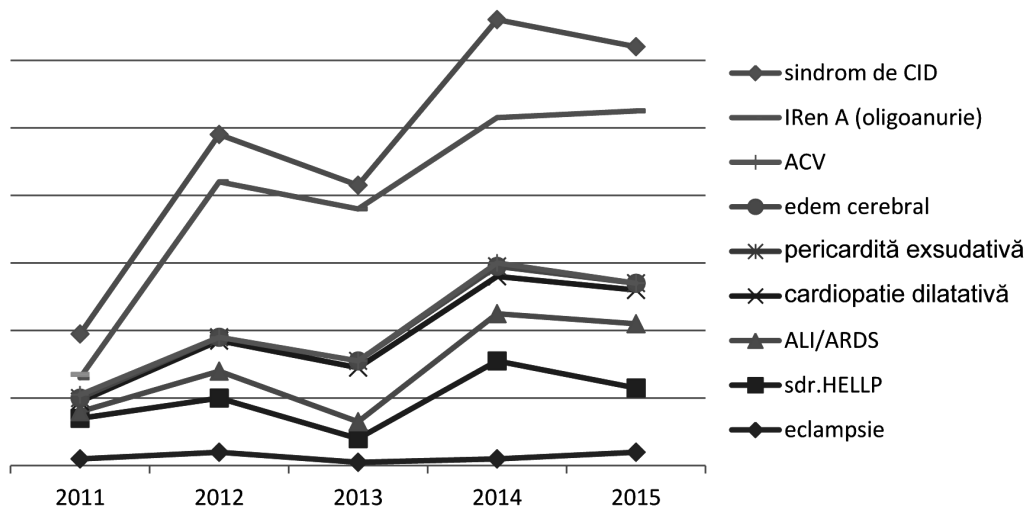


Fig. 2 . Dinamica manifestărilor complicațiilor preeclampsiei severe pe ani

După cum se vede din Figura 2, din an în an are loc o tendință de agravare a stării pacientelor suferinde de preeclampsie severă. Crește rata disfuncțiilor multiple de organe în cadrul căreia sunt afectate mai mult de 2-3 sisteme (de regulă: sistemul respirator, renal, SNC). Apariția complicațiilor pulmonare la 48 paciente cu preeclampsie severă a fost direct proporțională cu prezența la aceste paciente a injuriei renale acute în faza de oligoanurie (Odds ratio este de 4,6497; 95 % CI: 3,3423 – 6,4686, $P < 0,0001$).

Rata înaltă de complicații poate fi atribuită inclusiv neglijenței unora dintre femeile gravide care se adresează pentru a fi luate în evidența medicului de familie la un termen al sarcinii ce deja depășește 20 de săptămâni din cauze diferite: migrație de muncă; adolescențele nu vor să atragă atenția asupra lor ”de rușine”; locuiesc departe de punctul medical unde pot fi consultate de medicul de familie și nu au bani pentru transport la vizita ordinară; nu cunosc semnele clinice periculoase caracteristice preeclampsiei severe etc.

Concluzii:

1. Este necesară informarea continuă a gestantelor și a viitoarelor mame la locul de trai de către personalul medical, moașa de sector, prin rețelele de socializare și mass-media, pentru a interveni la timp cu metode de profilaxie și, la necesitate, de tratament al preeclampsiei severe.

2. În condițiile scăderii nivelului de trai al populației, care este prin sine un factor de risc în dezvoltarea preeclampsiei severe, se observă o creștere a numărului de paciente cu gestoză tardivă formă gravă.

3. Deși tabloul clinic pe parcursul anilor studiați este același, se determină creșterea numărului de paciente cu un debut mai precoce și o evoluție generală mai gravă a preeclampsiei severe cu apariția multi-

plelor complicații, ce pun în pericol viața mamei și a fătului.

4. Pentru minimizarea riscului declanșării preeclampsiei și a complicațiilor ei se impune implementarea determinării markerilor specifici predictivi, utilizarea măsurilor de profilaxie în termene precoce ale sarcinii, asigurarea asistenței medicale la nivelul primar.

Bibliografie:

1. Clark DE, Smith SK, He Y, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod.* 1998;59(6):1540–1548.

2. Cojocaru V. Sindromul HELLP. În: SARRM, CEEA, Anestezia în obstetrică și pediatrie, reacții adverse, cursul IV, Chișinău: 2009, p. 70-72.

3. Douglas K.A., Redman S.W. Eclampsia in the United Kingdom. In: *Br. Med. J.*, 1994, vol. 309, p. 1395-1400.

4. Gleeson R. et al. HELLP syndrome: a condition of varied presentation. In: *Ir. J. Med. Sci.*, 1996, nr 165, p. 265-267.

5. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–683

6. Martin J.N. et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome: how rapid is postpartum recovery? In: *Obstet. Gynecol.*, 1990, nr. 76, p. 737.

7. Miguil M., Chekairy A. Eclampsia study of 342 cases. In: *Hypertension in pregnancy*, 2008, vol. 27, p. 103-111.

8. Redman C. Pre-eclampsia: A complex and variable disease. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(3):241–242