

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA IP UNIVERSITATEA DE  
STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
”NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris C.Z.U.: 616.8-053.1-  
07:618.3-06:616.8-009.24(043.2)

**BOȘCĂNEANU NATALIA**

**CRITERII DE DIAGNOSTIC PRECOCE ȘI PRONOSTICAL  
AFECȚIUNILOR NEUROLOGICE PERINATALE  
ÎN SARCINA CU PREECLAMPSIE  
321.15 OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**

**Ețco Ludmila,**

doctor habilitat în științe medicale,  
profesor cercetător

**Consultant științific:**

**Gudumac Valentin,**

doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar

**Autor:**

**CHIȘINĂU, 2024**

© Boșcăneanu Natalia, 2024

## CUPRINS

<b>LISTA TABELELOR .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA FIGURILOR .....</b>	<b>7</b>
<b>ADNOTARE .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>14</b>
<b>1. CONSIDERAȚII GENERALE ÎN PROBLEMA AFECTĂRII NEUROLOGICE DE ORIGINE NETRAUMATICĂ A FĂTULUI ÎN SARCINA CU RISC SPORIT .....</b>	<b>20</b>
1.1. Definiția, aspecte epidemiologice și structurale ale termenului de sarcină cu risc sporit ...	20
1.2. Actualitatea problemei preeclampsiei și influența ei asupra fătului și nou- născutului.....	22
1.3. Rolul preeclampsiei în afectarea sistemului nervos central fetal .....	32
1.4. Descrierea unor posibilități de diagnostic al leziunilor netraumatice ale sistemului nervos central fetal .....	40
1.5. Concluzii la capitolul 1 .....	44
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE .....</b>	<b>46</b>
2.1. Caracteristica generală a cercetării și designul studiului .....	46
2.2. Metode de cercetare aplicate .....	50
2.3. Concluzii la capitolul 2 .....	57
<b>3. STUDIAREA PROBLEMEI PREECLAMPSIEI ÎN REPUBLICAMOLDOVA ȘI IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI .....</b>	<b>58</b>
3.1. Incidența preeclampsiei în Republica Moldova.....	58
3.2. Evoluția sarcinii la pacientele cu preeclampsie ce au născut în IMSP IM și C .....	60
3.3. Evaluarea parametrilor paraclinici în sarcina cu preeclampsie. Evoluția nașterii și rezultatele neonatale .....	72
3.4. Concluzii la capitolul 3 .....	80
<b>4. PROGNOSTICUL AFECTĂRII NETRAUMATICE A SNC LA FĂT ÎN CAZURILE CU PREECLAMPSIE, ÎN BAZA DATELOR ANAMNESTICE ȘI INDICATORILOR CLINICO-PARACLINICI .....</b>	<b>81</b>
4.1. Stabilirea rolului variabilelor anamnestice, personale și somatice în evoluția preeclampsiei și a hipoxiei fetale.....	81

4.2. Determinarea rolului parametrilor clinico-paraclinici materni în preeclampsie și importanța lor în realizarea afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale pe parcursul perioadei prespitalicești și perioadei de spitalizare .....	86
4.3. Rolul indicilor de laborator, al echilibrului stresului oxidativ și proteinei S100B în preeclampsie și suferința fetală cronică.....	100
4.4. Particularitățile nașterii gravidelor cu preeclampsie și pragurile de prognostic al afectării netraumatice la nou-născut.....	110
4.5. Evaluarea nou-născuților cu afectare netraumatică a SNC la gravidele cupreeclampsie ..	118
4.6. Algoritmul de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul pronosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC în perioada perinatală.....	123
4.7. Concluzii la capitolul 4 .....	126
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE .....</b>	<b>128</b>
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI .....</b>	<b>137</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>139</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>151</b>
Anexa 1. Chestionar de evaluare a cazurilor clinice de sarcină complicată prin preeclampsie. .	151
Anexa 2. Acte de implementare și certificate de inovator.....	156
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII .....</b>	<b>164</b>
<b>CV autorului .....</b>	<b>165</b>

## LISTA TABELELOR

Tabelul 3.1. Incidența preeclampsiei pe parcursul anilor 2007-2018-----	59
Tabelul 3.2. Distribuția cazurilor de preeclampsie în funcție de vârstă (abs., %, n=234)-----	62
Tabelul 3.3. Incidența condițiilor medicale independente de sarcină la gravidele cupreeclampsie (abs. %) -----	65
Tabelul 3.4. Vârsta gestațională la primul puseu de hipertensiune arterială înregistrat(abs., %)-----	66
Tabelul 3.5. Durata de timp de la debutul primului puseu de hipertensiune arterială până la momentul internării la gravidele cu preeclampsie (abs., %, p) -----	67
Tabelul 3.6. Valori minime și maxime ale tensiunii arteriale sistolice și diferența dintre ele, în funcție de patologia concomitentă a sarcinii (mm Hg) -----	72
Tabelul 3.7. Valorile medii ale indicilor de laborator ai gravidelor cu preeclampsie până la naștere (M, $\delta$ , p) -----	73
Tabelul 3.8. Structura indicațiilor pentru finalizarea sarcinii la gravidele cu preeclampsie severă (abs. %) -----	78
Tabelul 3.9. Greutatea nou-născuților în dependență de vârsta gestației (s.a., abs.)-----	79
Tabelul 4.1. Factorii anamnestici și obstetricali cu risc crescut de preeclampsie în studiul prospectiv (nr., %, RR, IC95%, p) -----	83
Tabelul 4.2. Termenul de sarcină la primul puseu de HTA în L1a și L1b (nr., %, IC95%)-----	87
Tabelul 4.3. Termenul de sarcină la internare L1a, L1b (s.a., abs., %)-----	89
Tabelul 4.4. Durata de la primul puseu de HTA până la internare în L1a și L1b(săptămâni) -----	89
Tabelul 4.5. Dinamica valorilor TAS și TAD (mm Hg)-----	90
Tabelul 4.6. Manifestări subiective în preeclampsie (abs.,%, IC 95%) -----	91
Tabelul 4.7. Valorile medii, minime și maxime $\pm$ ale tensiunii arteriale sistolice maxime în L1a, L1b, L1 (mm Hg)-----	94
Tabelul 4.8. Valorile medii, minime și maxim $\pm$ ale tensiunii arteriale diastolice maxime în L1a, L1b, L1 (mm Hg)-----	95
Tabelul 4.9. Frecvența variabilității $\geq 30$ mm Hg în L1a și L1b -----	96
Tabelul 4.10. Reprezentarea frecvenței oscilațiilor TAS mai mari sau egale cu 30 mm Hg și/sau TAD mai mari sau egale cu 15 mm Hg în L1a și L1b-----	97
Tabelul 4.11. Frecvența modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și RCF la gravidele cu preeclampsie L1a și L1b (abs., %)-----	98
Tabelul 4.12. Reprezentarea parametrilor sangvini materni prenaștere în L1a, L1b, L0 -----	101
Tabelul 4.13. Reprezentarea parametrilor biochimici în sângele matern în L1a, L1b, L0-----	102
Tabelul 4.14. Valorile medii ale prooxidanților și antioxidanților în L1a, L1b, L0 -----	103
Tabelul 4.15. Corelarea markerilor stresului oxidativ și puseelor de HTA în L1 -----	108
Tabelul 4.16. Concentrația sub prag și supra prag a proteinei S100B, L1a și L1b (abs., %)-----	110

Tabelul 4.17. Termenul de sarcină la naștere în L1a, L1b, L0-----	111
Tabelul 4.18. Modalitatea nașterii în L1a, L1b, L1, L0-----	112
Tabelul 4.19. Reprezentarea pragurilor de prognostic neurologic în L1a, L1b și L1 -----	115
Tabelul 4.20. Scorul Apgar la minutul 5 de viață (valoarea Apgar, nr. abs, %)-	116
Tabelul 4.21. Valorile medii, maxime și minime ale greutateii și lungimii nou-născuților la naștere în L1a, L1b și L0 (gr., cm.)-----	117
Tabelul 4.22. Repartizarea numărului de cazuri de nou-născuți cu afectare non- traumatică SNC în dependență de termenul la naștere (abs., %)-	117
Tabelul 4.23. Factori de prognostic al afectării netraumatice a sistemului nervos central la nou-născut-	124

## LISTA FIGURILOR

Figura 2.1. Designul studiului retrospectiv -----	46
Figura 2.2. Designul studiului prospectiv-----	47
Figura 2.3. Reprezentarea grafică a dezechilibrului stresului oxidativ -----	52
Figura 3.1. Repartizarea cazurilor în funcție de gradul de severitate a preeclampsiei (%)-----	61
Figura 3.2. Numărul de nașteri în anamneză la gravidele cu preeclampsie (%) -----	62
Figura 3.3. Distribuția cazurilor cu anamneză obstetricală complicată în preeclampsie (%) -----	63
Figura 3.4. Repartizarea gravidelor în funcție de termenul de sarcină la internare (%) -----	68
Figura 3.5. Prezentarea caracteristicilor clinice asociate preeclampsiei nesevere și severe (%) -----	69
Figura 3.6. Valori medii ale tensiunii arteriale, în funcție de durata de timp de la internare până la momentul nașterii la gravidele cu preeclampsie severă (mm Hg) -----	70
Figura 3.7. Valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice în funcție de patologia concomitentă a sarcinii (mm Hg)-----	71
Figura 3.8. Frecvența modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și RCF la gravidele cu preeclampsie (%) -----	75
Figura 3.9. Constatări patologice ale fluxului sangvin pe vasele sangvine ale complexului utero-placentar (%) -----	76
Figura 3.10. Modalitatea nașterii la gravidele cu preeclampsie neseveră și severă (%) -----	77
Figura 4.1. Media de vârstă în subgrupurile L1a (n=35), L1b (n=70) și grupurile L1 (n=105) și L0 (n=366) (M±m) -----	81
Figura 4.2. Afecțiuni independente de sarcină la gravidele cu preeclampsie (%), n=105-----	83
Figura 4.3. Factori de risc concomitenți sarcinii cu preeclampsie în L1a și L1b (%)-----	85
Figura 4.4. Termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială în L1 (abs.)-----	86
Figura 4.5. Termenul de sarcină la internare a gravidelor cu preeclampsie L1 (abs.)-----	88
Figura 4.6. Valorile Delta TAS și TAD maxime în L1a și L1b (mm Hg) -----	92
Figura 4.7. Repartizarea valorilor TAS și TAD în L1a și L1b până la naștere (mmHg) -----	93
Figura 4.8. Frecvența modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și RCF la gravidele cu preeclampsie L1a și L1b (%) -----	99
Figura 4.9. Concentrația produșilor proteici ai oxidării avansate în L1 și L0 (μU/ml) -----	104
Figura 4.10. Concentrația produșilor finali a glicării avansate (Verprelizina) în L1 și L0 (μU/ml) -----	104
Figura 4.11. Concentrația produșilor finali a glicării avansate (Pentozidina) în L1 și L0 (μU/ml) -----	105
Figura 4.12. Concentrația Dialdehidei Malonice în L1 și L0 (μU/ml) -----	106
Figura 4.13. Activitatea antioxidantă totală L1 și L0 (μU/ml)-----	106
Figura 4.14. Concentrația proteinei S100B în L1a și L1b (μmol/L)-----	109
Figura 4.15. Curba ROC pentru proteina S100B în pronosticul leziunilor neurologice netraumatice perinatale-----	109

Figura 4.16. Termenul de sarcină la naștere raportat la termenul de sarcină la primul puseu de HTA înregistrat -----	113
Figura 4.17. Frecvența leziunilor SNC la nou-născuți în dependență de termenul de sarcină la -----	114
Figura 4.18. Termenul de sarcină la primul puseu raportat la termenul de sarcină la naștere ( parametrul Delta) -----	114
Figura 4.19. Termenul de sarcină la debutul PE și gradele de severitate ale leziunilor neurologice netraumatice neonatale (abs)-----	120
Figura 4.20. Durata preeclampsiei și severitatea leziunilor SNC la nou-născuți -----	121
Figura 4.21. Proteina S100B raportată la gradele de severitate de afectare netraumatică a SNC la nou-născut ( $\mu\text{mol/L}$ )-----	122
Figura 4.22. Algoritm de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul prognosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC în perioada perinatală -----	123



## ADNOTARE

**Boșcăneanu Natalia „Criterii de diagnostic precoce și pronostic al afecțiunilor neurologice perinatale în sarcina cu preeclampsie”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.**

Teza este expusă pe 138 de pagini; constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 110 surse, 2 anexe, 22 de figuri și 23 de tabele. Rezultatele studiului sunt publicate în 6 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori.

**Cuvinte-cheie:** Preeclampsie, sistemul nervos central fetal, nou-născut, leziuni netraumatice, diagnostic precoce, prognostic, algoritm de conduită.

**Domeniul de studiu:** medicină.

**Scopul lucrării:** Determinarea criteriilor de prognostic și diagnostic precoce al afecțiunilor perinatale netraumatice ale sistemului nervos central la pacientele cu preeclampsie.

**Obiectivele tezei:** Aprecierea particularităților anamnestic-clinice și specificarea evoluției sarcinii și nașterii la pacientele cu preeclampsie; determinarea impactului modificărilor hemodinamice maternelor asupra rezultatelor perinatale; evaluarea rolului stresului oxidativ și proteinei S100B în evoluția preeclampsiei și influența lor asupra stării fătului; elaborarea algoritmului de prognostic și diagnostic precoce al afectării netraumatice perinatale a SNC în preeclampsie.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Cercetarea a adus contribuții în înțelegerea problemei preeclampsiei și evidențierea rolului particularităților clinico-paraclinice și evolutive în dezvoltarea leziunilor netraumatice neurologice perinatale. De asemenea, am identificat rolul parametrilor stresului oxidativ în preeclampsie și al proteinei S100B în diagnosticul și prognosticul afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale. Dezvoltarea unui algoritm de gestionare a preeclampsiei oferă o abordare inovatoare și multidisciplinară privind îmbunătățirea sănătății mamelor cu această patologie și a nou-născuților, precum și minimizarea riscului de afectare perinatală.

**Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante:**

Rezultatele obținute în cadrul cercetării efectuate au importanță semnificativă în soluționarea problemei științifice precum afectarea netraumatică neurologică perinatală în preeclampsie prin identificarea rolului factorilor anamnestici, evolutivi, clinico-paraclinici, precum și a markerilor stresului oxidativ și proteinei S100B. În baza datelor obținute au fost apreciate criteriile de diagnostic precoce și pronostic al afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale. Studiul s-a încheiat cu elaborarea algoritmului de diagnostic și prognostic pentru optimizarea managementului sarcinii complicate prin preeclampsie.

**Semnificația teoretică:** Temele discutate în studiul dat completează informațiile teoretice despre etiologia și patogenia, factorii predispozanți în preeclampsie, factorii de prognostic de afectare a creierului fătului și nou-născutului, posibilități de diagnostic precoce al lor. Prin studiul proteinei S100B au fost suplinite cercetările științifice teoretice despre importanța acestuia în prognosticul leziunilor cerebrale perinatale.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** Abordarea aplicativă în diagnosticul prenatal are la bază utilizarea metodelor biochimice minim invazive, sensibile, cu eficacitate valoroasă. Depistarea timpurie a feților din grupul de risc de afectare a sistemului nervos central va permite o conduită adaptată în preeclampsie în scopul ameliorării indicilor morbidității și mortalității materno-fetale.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă, de cercetare și didactică în Centrul Perinatal de nivelul III IMSP Institutul Mamei și Copilului, baza clinică a IP Univeristatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

## АННОТАЦИЯ

**Наталья Бошкэнзану, "Критерии ранней диагностики и прогнозирование перинатальных неврологических поражений плода при преэклампсии", диссертация**  
Диссертация представлена на 138 страницах и состоит из введения, 4 глав, общих выводов и практических рекомендаций, библиографии из 110 источников, 2 приложений, 22 рисунков и 23 таблиц. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ.

**Ключевые слова:** преэклампсия, центральная нервная система плода, новорожденный, нетравматические повреждения ЦНС, ранняя диагностика перинатальных поражений,

**Область исследования:** перинатальная медицина.

**Цель работы:** Определение прогностических критериев и ранняя диагностика нетравматических перинатальных поражений центральной нервной системы плода у пациенток с преэклампсией.

**Задачи исследования:** Оценка анамнестических и клинических особенностей течения беременности и родов у пациенток с преэклампсией; определение влияния изменений материнской гемодинамики на перинатальные исходы; оценка роли оксидативного стресса и протеина S100B в развитии преэклампсии и их влияния на состояние плода; разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики нетравматических перинатальных поражений ЦНС при преэклампсии.

**Научная новизна и оригинальность:** Исследование выявило особенности преэклампсии и ее влияние на перинатальные неврологические поражения. Выявление прогностических критериев определяет новый взгляд на эволюцию беременности при преэклампсии, и ее влияние на здоровье новорожденного. Кроме того, была установлена важность параметров окислительного стресса и белка S100B в диагностике и прогнозировании этих поражений. Предложенный алгоритм прогнозирования и ранней диагностики поражений ЦНС позволяет улучшить ведение пациенток с преэклампсией и перинатальные исходы у этой категории беременных.

**Решенная научная проблема** связана с пониманием и оценкой влияния преэклампсии на эволюцию нетравматических перинатальных повреждений ЦНС, а также с определением прогностических факторов и маркеров ранней диагностики этих заболеваний. Тщательный анализ течения преэклампсии и значений артериального давления матери способствовал разработке стратегий ранней диагностики и ведения беременных с этим заболеванием, имея целью улучшение перинатальных результатов.

**Теоретическая значимость:** Исследование дополняет знания о патогенезе преэклампсии и перинатальных нетравматических осложнениях ЦНС плода. Исследование белка S100B и уровня окислительного стресса вносит вклад в понимание прогноза, ведения преэклампсии.

**Практическая ценность работы:** Применение результатов этого исследования имеет значение для клинической практики и ведения беременных с преэклампсией. Разработанный алгоритм предоставляет научную базу для мониторинга и эффективного менеджмента беременных с этим заболеванием, имея в качестве конечной цели улучшение перинатальных показателей и исходов. Внедрение предиктивного маркера протеина S100B для ранней диагностики гипоксических поражений ЦНС плода предоставляет дополнительный инструмент для раннего обнаружения осложнений преэклампсии и прогнозирования перинатальных неврологических поражений. Это позволяет подобрать индивидуальную тактику ведения и выбор оптимального времени родоразрешения, а также снизить риск негативных последствий для матери и ребенка.

**Реализация научных результатов:** Результаты работы предложены к внедрению в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ГУМиФ "Николае Тестемицану", лечебную практику перинатального центра III уровня Института Матери и Ребенка, г. Кишинев.

## SUMMARY

**Boscaneanu Natalia "Early diagnosis and prognosis of neurological disorders of fetus in pregnancy with preeclampsia", PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2024.**

The thesis is exposed on 138 pages and includes: introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography from 110 sources, 2 annexe, 22 figures and 23 tables. The results of the study are published in 6 scientific publications, including 3 without coauthors.

**Key words:** preeclampsia, chronic fetal hypoxia, central fetal nervous system.

**Field of study:** medicine

**Purpose of the paper:** consists in determination of diagnostic and prognostic criteria of hypoxico-ischemic damage of fetal central nervous system in pregnant women with a high-risk pregnancy manifested by pre-eclampsia.

**Objectives of the thesis:** Determining the relevance of the preeclampsia issue, anamnestic-clinical particularities, the evolution of pregnancy and birth in these pregnant women, investigation of their role in the hypoxic-ischemic damage of the fetal brain; the role of maternal arterial pressure, oxidative stress markers and S100B protein values in the prediction of hypoxic-ischemic lesions of the fetal central nervous system in re-eclampsia; optimizing the management of pregnant women with re-eclampsia in the context of early diagnosis of hypoxic-ischemic damage to the fetal brain in the development of the management algorithm.

**Novelty and scientific originality:** The research made it possible to identify the role of anamnestic, evolutionary, clinico-paraclic factors, as well as markers of oxidative stress and S100B protein in the identification of the antenatal prognostic criteria of chronic fetal suffering in preeclampsia. The results obtained contributed to solving the important scientific problem such as chronic fetal suffering in preeclampsia with the elaboration of the management algorithm and the optimization of complicated pregnancy management by preeclampsia.

**The scientific problem solved:** this study responded to questions such as the risk of fetal brain damage in preeclampsia, the role of comorbid pathologies and clinical manifestations as well as the elucidation of prognostic criteria for central nervous system involvement. Using the proposed biochemical methods, the role of oxidative stress and the prognostic value of the S100B marker in non-genetic lesions of the fetal brain have been assessed.

**The theoretical importance:** of the topics discussed in this study complements the theoretical information about the mechanisms of etiology and pathogenesis of preeclampsia, the risk factors for the damage of the fetus' brain, the possibilities of early and prognostic diagnosis of the acquired fetal brain lesions and the optimal behavior in these cases. By studying the S100B protein, the world's theoretical scientific research has been supplemented by its importance in the antenatal prognosis of fetal brain damage in pregnancy.

**Application value:** The applicative approach to prenatal diagnosis is based on the use of minimally invasive, maximally sensitive biochemical methods with a valuable cost-effectiveness assessment. Early detection of faces in the central nervous system risk group will allow a preeclampsia-adapted behavior to improve maternal and fetal morbidity and mortality.

**Implimentation of scientific results:** To minimize the risk of fetal central nervous system lesions in case of preeclampsia was developed and proposed an individualized pregnancy management.

## LISTA ABREVIERILOR

ANOVA -	Analysis of variance. Metodă de analiză statistică, ce studiază variațiile
ANP	Asfixie netraumatică perinatală
ATP -	Acid adenozintrifosforic
ACOG -	American College of Obstetricians and Gynecologists. Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie
AVC -	Accident vascular acut
AOM -	Association of Ontario Midwives. Asociația Moașelor din Ontario
BCF-	Bătăile cordului fetal
CCL18 -	Chemochina C-C ligantă 18
CID -	Sindromul de coagulare intravasculară diseminată
DPPNÎ -	Decolare prematură a placentei normal inserate
DZ -	Diabet zaharat
EPHI -	Encefalopatie hipoxico-ischemică
GFAP -	Glial fibrillary acidic protein. Proteina acidă fibrilară glială
HTA -	Hipertensiune arterială
HLA-G -	Human leukocyte antigen G. Antigen uman leucocitar G
HIV-	Hemoragie intraventriculară
HELLP -	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet. Sindromul de hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocite scăzute
IMSP IM și C -	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului
IRA -	Insuficiență renală acută
IL-1 -	Interleuchina 1
LCR -	Lichid cefalorahidian
LPV -	Leucomalacie periventriculară
NO -	Nitric Oxide. Oxid nitric
NICE -	National Institute for Health and Care Excellence. Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijire
NVOG -	Nederlandshe Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Olanda
NHBPEP -	National High Blood pressure Education Program. Programul național de control al hipertensiunii arteriale (Marea Britanie)
NFL -	Neurofilament light chain

OMS -	Organizația Mondială a Sănătății
PE -	Preeclampsie
PEN -	Preeclampsie neseveră
PES -	Preeclampsie severă
PRECOG -	Pre-eclampsia Community Guideline. Societatea de preeclampsie din Marea Britanie
PRAMS -	Pregnancy risk Assessment Monitoring System. Sistem de monitorizare a riscurilor în sarcină
PMSS -	Pregnancy mortality surveillance system. Sistemul de supraveghere a mortalității în sarcină
RCF -	Retard de creștere fetală
ROS-	Reactive oxygen species. Specii reactive de oxigen
RMN -	Rezonanță magnetică nucleară
TA -	Tensiune arterială
TAD -	Tensiune arterială diastolică
TAS -	Tensiune arterială sistolică
s.a. -	Săptămâni de amenoree
SCV -	Sistemul cardiovascular
SNC -	Sistem nervos central
SOGC -	Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Canada
SOMANZ -	Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand. Societatea de Obstetrică din Australia și Noua Zeelandă
SBA -	Substanțe biologice active
USG -	Ultrasonografie
VEGF -	Vascular Endothelial Growth Factor. Factorul de creștere endotelial vascular

## INTRODUCERE

### **Actualitatea temei și importanța problemei abordate**

Conform datelor FIGO din 2019, preeclampsia (PE) este o afecțiune hipertensivă asociată sarcinii, având o incidență medie de 2-5%, cu o variație de 2-12% în unele țări [17, 18]. În Republica Moldova, incidența preeclampsiei este de până la 4.8%, iar în România s-a relatat o incidență de 1.2% în 2020 [22].

La nivel global, dinamica PE este în creștere alarmantă cu până la 10.9% în ultimii 30 de ani, ocupând locul doi, după hemoragiile, în structura cauzală a mortalității materne [4, 26]. Datele expuse de „Preeclampsia Foundaion”, din 2022, au la bază două studii realizate în SUA, care au cercetat problema patologiei hipertensive în sarcină. Primul studiu – „US National Vital Statistics System from 1989 through 2020” a inclus 122.000.000 de nașteri înregistrate pe parcursul a 31 de ani. Rezultatele acestei cercetări au arătat o dinamică de creștere semnificativă a incidenței afecțiunilor hipertensive în sarcină de la 2.8% în 1989 la 8.2% în anul 2020 [27]. Al doilea studiu – „US National Vital Statistic System data, from 1995 until 2019” a inclus peste de gravide primipare și a relatat o creștere cu 59% a patologiei hipertensive în sarcină, în perioada 2015-2019, prin comparație cu 1995-1999 [28].

Tendința de sporire a incidenței PE în lume este asociată și cu sporirea riscurilor de complicații materne și perinatale. FIGO, în 2021, raportează 76 de mii de decese materne și consideră PE responsabilă de 500.000 de decese perinatale anual [29].

Cei mai semnificativi factorii de risc pentru PE prezentați de ISSHP sunt PE în sarcinile precedente, HTA cronică, sarcina multifetală, diabetul pregestațional, indicele masei corporale >30, patologii autoimune, terapiile de reproducere asistată [36].

FIGO atribuie o importanță deosebită factorilor de risc de PE, repartizându-i în următoarele categorii: factori de risc personali și familiali, factori de risc asociați anamnezei medicale și obstetricale. Factorii de risc cu ponderea cea mai mare, regăsiți și la ISSHP, sunt sindromul antifosfolipidic, preeclampsia în sarcinile precedente și condiții medicale preexistente sarcinii precum diabetul zaharat, patologia renală, cardiovasculară, HTA preexistentă [33].

Patternurile patogenetice de dezvoltare a PE expuse în literatura mondială întrunesc câteva caracteristici principale: prezența placentei vicioase, hipoxia locală cauzată de dezechilibrul factorilor pro- și antiangiogenici, disbalanța echilibrului oxidativ în favoarea prooxidanților, stresul inflamator și activizarea endoteliului vascular. În ansamblu, aceștia sunt factorii triggeride dezvoltare a manifestărilor clinice ale PE, unde obligator este HTA. Variația valorilor tensiunii arteriale și atingerea cifrelor maxime peste cele de siguranță maternă sporesc riscul derealizare

a complicațiilor materno-fetale [49].

Se consideră că PE este a doua după frecvență cauză a mortalității antenatale și neonatale precoce din motivele hipoxiei fetale, nașterii premature și copiilor cu masă mică la naștere. Aceleași motive stau la baza sporirii morbidității perinatale, frecvent rezultând în sechele neurologice perinatale.

Korzeniewski (2022) afirmă că morbiditatea perinatală, din motivele afecțiunilor netraumatice neurologice, sporește de 2-9 ori în PE, având o incidență de 15- 24% [59].

Liu, D. și coautorii consideră că disfuncția placentară în PE are rol primordial în realizarea hipoxiei, inflamației și dezechilibrului stresului oxidativ în complexul uter-placentă-făt, iar în asocieră cu hemodinamica instabilă se reflectă asupra SNC al fătului și ulterior al nou-născutului. Afectarea depinde de severitatea procesului, durata și etapa de dezvoltare intrauterină[61].

Un rol semnificativ în realizarea afecțiunilor neurologice netraumatice perinatale este atribuit incompetenței vasculare. Zonele de frontieră ale bazinelor vasculare, regiunile în care aceste vase sangvine se finalizează și fragilitatea lor datorată imaturității tisulare, sensibile la hipoxie și variația fluxului sangvin, sunt considerate principalele cauze ale leziunilor netraumatice ale creierului fetal [65, 74]. Afectarea matricei germinative situate în zonele intra- și periventriculare, precum și fragilitatea exprimată a acestor vase sunt cauzele hemoragiilor în aceste regiuni, frecvent regăsite la prematuri [66, 68].

Afectarea creierului fetal la un termen matur de sarcină este, de asemenea, preponderent de origine vasculară. Însă în prim-plan la acest contingent de pacienți se evidențiază alterarea barierei hematoencefalice, afectarea metabolismului energetic dependent de etapa de maturitate celulară. Zonele cu celule neuronale mature sunt caracterizate prin metabolism intens și sensibilitate sporită la hipoxie. Zonele cu celule imature, având o activitate metabolică mai slabă, sunt mai rezistente la hipoxie [72, 76].

Astfel, cele mai semnificative manifestări clinice ale afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale în PE sunt hemoragiile intra- și periventriculare de divers grad, întâlnite mai frecvent la prematuri, encefalopatia hipoxico-ischemică și consecințele sale la nou-născuții la termen matur de sarcină.

La momentul actual, pentru redarea stării funcționale a complexului mamă-placentă-făt, la fel ca și diagnosticarea leziunilor cerebrale fetale, sunt propuse diferite metode clinico-paraclinice precum cardiocografia, ultrasonografia și Dopplerografia complexului fetoplacentar. În prezent este promovată, de asemenea, utilizarea rezonanței magnetice în aprecierea funcțională și structurală a creierului fetal [60, 95].

Printre investigațiile de laborator sunt cele noi, non-invazive sau minim invazive, a căror

utilizare asigură un diagnostic corect, ușurând alegerea strategiei terapeutice optime. Abordarea inovativă în diagnosticul prenatal este utilizarea markerilor biologici capabili de a trece bariera hemato-encefalică și bariera placentară, pentru un diagnostic timpuriu al distrugerii țesutului cerebral la făt și/sau pentru a monitoriza progresarea procesului alterant. La momentul actual, pentru a îmbunătăți calitatea diagnosticului prenatal al fătului, studiile științifice moderne propun utilizarea markerilor biochimici înalt informativi, cu specificitate și sensibilitate înaltă în lezarea neuronală. Cei mai promițători markeri sunt proteina S100B și activina A datorită unei sensibilități și specificități înalte față de celulele sistemului nervos central [98]. Diagnosticul precoce și prognosticul leziunilor netraumatice perinatale oferă alegerea conduitei optimizate în sarcina complicată prin PE ce poate influența favorabil rezultatele perinatale.

Prezentul studiu științific a fost realizat în baza Proiectelor Instituționale 5.09.817.09.004A „Profilaxia precoce și tratamentul preventiv al gravidelor cu risc sporit de patologie a sistemului nervos central la făt, în vederea micșorării invalidității copiilor” (2009-2010) și 11.817.09.507 „Aspecte clinico-experimentale în dezvoltarea intrauterină și a factorilor ce influențează sistemul nervos la făt” (2011-2014), în baza Programului de Stat „Biomedicină, Farmaceutică, Menținere și Fortificare a Sănătății”, conform hotărârii Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, nr. 210 din 06 noiembrie 2008. Aceste proiecte au avut ca scop aprecierea conduitei sarcinii și nașterii la aceste gravide, pentru a oferi medicilor neonatologi pacienți viabili, iar în cazul diagnosticării afecțiunilor SNC, pentru a alege conduita optimă, în scopul reducerii riscului de agravare a stărilor patologice deja prezente.

**Scopul lucrării:** Determinarea criteriilor de pronostic și diagnostic precoce al afecțiunilor perinatale netraumatice ale sistemului nervos central la pacientele cu preeclampsie

**Obiectivele tezei:**

1. Aprecierea particularităților anamnestic-clinice și specificarea evoluției sarcinii și nașterii la pacientele cu preeclampsie
2. Determinarea impactului modificărilor hemodinamice materne asupra rezultatelor perinatale
3. Evaluarea rolului stresului oxidativ și proteinei S100B în evoluția preeclampsiei și influența lor asupra stării fătului
4. Elaborarea algoritmului de prognostic și diagnostic precoce al afectării netraumatice perinatale a SNC în preeclampsie.

**Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute:** Prin analiza detaliată a factorilor personali, familiari și medicali asociați cu preeclampsia, precum și a evoluției acesteia,



cu accent pe variația și dinamica tensiunii arteriale de-a lungul sarcinii, cercetarea a adus contribuții în înțelegerea complexității afecțiunii date. Această abordare a permis identificarea pragurilor și factorilor de pronostic asociați afectării neurologice netraumatice perinatale, oferind o perspectivă nouă asupra modului în care acestea influențează sănătatea fătului și nou-născutului. Determinarea markerilor stresului oxidativ și a proteinei S100B în contextul preeclampsiei a oferit perspective promițătoare în domeniul diagnosticului și pronosticului afecțiunilor neurologice perinatale. Dezvoltarea unui algoritm de conduită în cazul preeclampsiei reprezintă contribuție la practica medicală, algoritm propus pentru îmbunătățirea rezultatelor perinatale la gravidele cu această patologie. În ansamblu, cercetarea noastră aduce în prim-plan o abordare multidisciplinară și inovatoare a preeclampsiei, punând accentul pe identificarea precoce a riscului afectării netraumatice neurologice perinatale și oferind astfel perspective noi pentru îmbunătățirea sănătății atât a mamelor, cât și a nou-născuților în cazurile de preeclampsie.

**Ipoteza de cercetare:** Prin abordarea obiectivelor de cercetare, ne-am propus să contribuim la înțelegerea mai profundă a preeclampsiei și a modului în care aceasta poate afecta sistemul nervos central al fătului și nou-născutului. Prin studiul evaluării specificului anamnestic, clinico- paraclinic al preeclampsiei, precum și al evoluției valorilor tensionale în timpul sarcinii, cu accent pe variabilitatea, dinamica și durata lor, termenul de sarcină la momentul nașterii ne-am propus identificarea modului în care aceste particularități au contribuit la dezvoltarea afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale. Ne-am angajat să evaluăm impactul dezechilibrului stresului oxidativ în contextul preeclampsiei, precum și să determinăm nivelul proteinei S100B în sângele matern și rolul lor asupra evoluției și dezvoltării afectărilor neurologice netraumatice perinatale la gravidele cu preeclampsie. În baza rezultatelor obținute ne-am propus dezvoltarea unui algoritm de prognostic și diagnostic precoce al afecțiunilor neurologice netraumatice perinatale în cazurile de preeclampsie. Utilizând datele respective, vom putea dezvolta strategii de diagnostic și intervenție în timp util, pentru a minimiza impactul acestor afecțiuni asupra sănătății materno-fetale.

**Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.** Metodologia de cercetare abordată în acest studiu are la bază utilizarea unui set de metode clinice și biologice minim invazive și sensibile pentru diagnosticul afectării neurologice perinatale în cazurile de preeclampsie. Această metodologie este îndreptată spre detectare precoce a fătului din grupul de risc în ceea ce privește afectarea netraumatică a sistemului nervos central și, astfel, permite adaptarea strategiei de gestionare a sarcinii pentru a îmbunătăți rezultatele materno-fetale. Utilizarea pragurilor de prognostic și diagnostic precoce, precum și a markerilor biochimici propuși în cadrul acestui studiu este non-invazivă sau minim invazivă, cu sensibilitate și

specificitate sporită, care asigură o acuratețe semnificativă în diagnosticul precoce al afectărilor netraumatice neurologice perinatale.

**Sumarul compartimentelor tezei:** Lucrarea este expusă pe 138 de pagini tehnoredactate de autor, constituită din introducere, patru capitole, concluzii, bibliografie. Rezultatele sunt publicate în 12 articole în reviste și culegeri științifice.

**Introducerea** redă succint actualitatea și importanța problemei preeclampsiei, rolul ei în realizarea leziunilor netraumatice neurologice perinatale. Relevă importanța depistării precoce și a prognosticului afecțiunilor netraumatice ale sistemului nervos central la făt și rezultatele perinatale la femeile cu patologii hipertensive în sarcină. Sunt redată scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică și problema științifică soluționată în domeniul obstetricii, importanța teoretică și valoarea aplicativă a datelor obținute în practica medicală.

**Capitolul I** cu denumirea: „*Considerații generale în problema afectării neurologice de origine netraumatică a fătului în sarcina cu risc sporit*” prezintă trecerea în revistă a literaturii naționale și internaționale actuale, care redă cele mai importante și actuale abordări ale etiologiei și patogeniei, clasificării, factorilor de risc și manifestărilor clinice ale preeclampsiei, mecanismelor de adaptare și maladaptate în această patologie a gravidei și fătului, manifestările clinice esențiale ale afectării netraumatice neurologice perinatale în preeclampsie. Au fost descrise metodele noi propuse pentru diagnosticul leziunilor neurologice netraumatice la făt și nou-născut.

**Capitolul II** cu denumirea: „*Material și metode de cercetare*” descrie materialul și metodele aplicate în studiul dat. Au fost oferite formulele de calcul al volumului numeric, informativ sub aspect statistic, pentru fiecare dintre loturile supuse cercetării. S-a propus designul studiului cu integrarea schematică a tuturor etapelor și momentelor cheie în cercetarea realizată. Au fost descrise calculele statistice folosite și metodologia interpretării lor. A fost descrisă metodologia efectuării investigațiilor pentru markerii biochimici propuși spre cercetare.

**Capitolul III** este denumit „*Studierea problemei preeclampsiei în Republica Moldova și IMSP Institutul Mamei și Copilului*”. În acest capitol, fiind un studiu retrospectiv descriptiv, au fost expuse datele despre incidența preeclampsiei pe parcursul mai multor ani în țară și în instituția în care s-a realizat cercetarea. A fost descrisă evoluția sarcinii și nașterii în cazurile de preeclampsie, cu expunerea caracterului modificărilor homeostazei materne în această patologie și particularitățile de realizare a afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale. Au fost prezentați indicatorii principali în stabilirea severității preeclampsiei și rolul lor în determinarea conduitei ulterioare a sarcinii. Capitolul se încheie cu concluzii, iar în baza rezultatelor obținute a fost argumentată necesitatea studiului prospectiv.

**Capitolul IV** cu denumirea: „*Prognosticul afectării netraumatice a SNC la făt în cazurile cu preeclampsie, în baza datelor anamnestice și indicatorilor clinico-paraclinici*” este capitolul studiului prospectiv. În acest capitol au fost determinați factorii personali, anamnestici obstetricali și somatici cu influență în dezvoltarea preeclampsiei. În baza datelor clinico- evolutive au fost elucidati factorii și pragurile de pronostic de afectare netraumatică neurologică perinatală. A fost determinat rolul parametrilor stresului oxidativ în realizarea preeclampsiei și valoarea de prag a proteinei S100B în pronosticul afectării neurologice perinatale. Studiul s-a încheiat cu analiza factorilor semnificativi prin metoda regresiei logistice, cu elaborarea algoritmului de prognostic și diagnostic precoce al leziunilor netraumatice neurologice perinatale. Capitolul se încheie cu concluzii curente referitoare la etapa de cercetare.

**Sinteza rezultatelor obținute.** Rezultatele obținute în studiul efectuat au fost comparate cu datele literaturii mondiale expuse în capitolul I, în baza cărora s-au formulat concluzii și recomandări.

**Bibliografia** cuprinde 110 surse de literatură națională și internațională.

Cuvinte-cheie: Preeclampsie, sistemul nervos central fetal, nou-născut, leziuni netraumatice, diagnostic precoce, prognostic, algoritm de conduită

# 1. CONSIDERAȚII GENERALE ÎN PROBLEMA AFECTĂRII NEUROLOGICE DE ORIGINE NETRAUMATICĂ A FĂTULUI ÎN SARCINA CU RISC SPORIT

## 1.1. Definirea, aspecte epidemiologice și structurale ale termenului de sarcină cu risc sporit

Nouă luni de viață intrauterină reprezintă o perioadă evolutivă importantă, în care o multitudine de situații și condiții patologice au potențial de influență asupra bunăstării materne și fetale [1]. O descriere amplă a acestui fenomen este oferită de Academia Națională de Știință, Inginerie și Medicină din SUA. Conform acesteia, termenul de sarcină cu risc sporit definește o probabilitate sporită a gravidei, fătului sau ambilor de complicare a sarcinii, probabilitate a unui eveniment advers sau un rezultat nesatisfăcător care poate surveni pe parcursul sarcinii, nașterii sau perioada postnatală prin comparație cu o sarcină cu risc scăzut [2]. Eforturile medicale în sarcina cu risc sporit sunt îndreptate spre prevenirea, detectarea și managementul problemelor și factorilor ce influențează negativ starea sănătății gravidei și fătului.

Conform datelor analizei sistemice realizate de OMS (2021), prevalența sarcinii cu risc sporit în Asia este de 30%, iar în SUA este de 6-8%, în medie, pe glob fiind de 14%. Deși doar 10-30% dintre toate gravidele pot fi clasificate ca fiind cu risc sporit, ele reprezintă 70-80% din cauzele morbi-mortalității perinatale, argumentând importanța studierii structurii acesteia. OMS consideră că sarcina cu risc crescut este constituită din componenta mortalității, morbidității materne și/sau fetale [3].

În sistemul medical mondial sunt cunoscute câteva programe de monitorizare și evaluare a factorilor de risc în sarcină, cele mai populare fiind Pregnancy Assessment Monitoring System (PRAMS) și Pregnancy Mortality Surveillance System (PMSS) [4, 5]. Aceste sisteme folosesc o grilă de scarificare a factorilor de risc materni și fetal. Sistemele includ următoarele categorii: condiții medicale preexistente, caracteristicile fizice și sociale, probleme în sarcinile precedente, condiții patologice în sarcina actuală, nașterea patologică. În urma aplicării acestor grile, cele mai frecvente cauze de referire a gravidei în grupul de risc sunt: nașterea prematură, preeclampsia și hemoragia [4]. Ultimele două sunt incluse ca principalele cauze de deces matern pe parcursul ultimilor ani. Datele OMS din 2017, colectate și analizate pe parcursul precedentilor șapte ani, relevă că cele mai frecvente cauze de deces matern la nivel global rămân a fi hemoragiile, complicațiile infecțioase și preeclampsia [6]. Studiul descriptiv, de cercetare a mortalității materne efectuat de Diguisto C. și autorii, publicat în 2022 cu includerea a 8 țări europene a elucidat că principala cauză de deces în toate țările a reprezentat-o complicațiile cardiovasculare [7].

Datorită eforturilor de unificare și globalizare a conduitei și cercetărilor în acest domeniu, rata mortalității materne indică o descreștere moderată, dar importantă nu doar în țările înalt dezvoltate. Drept exemplu este studiul efectuat de OMS, care a cercetat rata mortalității materne în Uniunea Europeană în perioada 2000-2017, publicat în 2019. Conform concluziilor studiului, rata mortalității materne în această perioadă a avut o tendință medie de descreștere de la 10 decese la 100.000 de nașteri în 2000 la 6 decese la 100.000 de nașteri. Totodată cercetarea particulară a situației în țările Uniunii Europene denotă că în anul 2017 rata mortalității materne a fost diferită de la o țară la alta, variind semnificativ. Țările cu o rată mică de mortalitate maternă anuală au fost reprezentate de Austria – 5 la 100.000 de nașteri, Danemarca, Suedia, Spania – 4 la 100.000 de nașteri, Italia – 2 la 100.000, Finlanda – 3 la 100.000, Germania – 7 la 100.000, Franța 8 – la 100.000. Țările cu o rată de mortalitate maternă mai mare de media raportată au fost reprezentate de Letonia – 19 la 100.000 de nașteri, România – 19 la 100.000, Ungaria – 12 la 100.000, Bulgaria – 10 la 100.000 [8]. În SUA, în 2020, au fost înregistrate 23.8 cazuri la 100.000 de nașteri la femeile de toate rasele, prin comparație cu 20.1 la 100.000 de nașteri în 2019 [9].

Din studiile efectuate de Donduci I., în Republica Moldova, mortalitatea maternă rămâne a fi la nivel înalt de 17.1 la 100.000 de nașteri, dar cu o ușoară dinamică de descreștere [10].

O altă parte componentă a sarcinii cu risc sporit a fost morbiditatea perinatală. Ea este compusă din mortalitatea antenatală și decesele neonatale din primele șapte zile de la naștere. Conform Raportului European al Sănătății Perinatale din anul 2020, care a inclus perioada 2015-2019, rata decesului antenatal în 2019 a fost de 3.2 la 1000 de nașteri, cu un declin ușor de aproximativ 1% pe an în anii incluși în studiu în țările Uniunii Europene. Fiecare țară aparte, inclusă în studiu, a avut următorii indici: în Austria, rata decesului antenatal a fost 2.2, în Belgia 3.2, în Danemarca 1.9, în Franța 2.8, în Germania 2.7 la 1000 de nașteri înregistrate. Cauzele principale ale decesului perinatal au fost, în ordinea incidenței lor, următoarele: condiții congenitale, restricție de creștere fetală și hipoxia cronică, patologia placentei și decolarea prematură a acesteia, nașterea prematură, precum și alte complicații materne ale sarcinii, dar și infecțiile.

În cele 25 de țări ale Uniunii Europene incluse în studiu, decesul neonatal precoce a fost în medie de 1.5 la 1000 de nașteri cu nou-născuți vii, variind semnificativ de la o țară la alta, de la 0.5 la 4.3 la 1000 de nașteri cu nou-născuți vii. Cauzele cele mai frecvente au fost condițiile congenitale și nașterea prematură [11]. Mortalitatea perinatală în SUA a fost de 6-7 la 1000 de nașteri sau 15840 de cazuri în 2014. Printre acestea 28.4% au fost cauzate de anomaliile placentare și ale anexelor și 14.2% au fost cauzate de complicații materne în sarcină. Cele mai frecvente cauze de deces perinatal au fost complicațiile obstetricale, infecțiile, anomaliile placentare, malformațiile

și nașterea prematură [12].

În RM, pe parcursul a 10 ani, în perioada 1997-2006, indicii mortalității perinatale au fost de 25‰. Cele mai frecvente cauze ale decesului antenatal au fost hipoxia cronică intrauterină a fătului, stările hipertensive la mamă, prezentațiile incorecte, patologia infecțioasă-inflamatorie la gravidă. Printre cauzele de deces neonatal precoce au fost evidențiate infecțiile, gestozele și restricția de creștere intrauterină [13].

Din datele statistice oferite de Banca Mondială, dinamica mortalității neonatale a scăzut de la 22 la 11 la 1000 de nașteri, iar rata deceselor antenatale în anul 2019 a constituit 6.9 la 1000 de nașteri [8].

Conform datelor oferite de Fatterpekar G. M., Naidich T., Som P. în cartea "The Teaching files: The Brain and Spine", principala cauză a mortalității perinatale, precum și a sechelelor neurologice cronice după naștere este hipoxia-ischemia, ea fiind rezultatul patologiei materne și/sau placentare. Autorii susțin că hipoxia-ischemia afectează 20 de cazuri din 1000 de nașteri la termen matur de sarcină și are o incidență de aproape 60% în cazurile de naștere prematură. Dintre toate cazurile de afectare hipoxico-ischemică, 20%-50% din cazuri sunt fatale, iar 25% manifestă handicap neuropsihologic permanent de divers grad [14].

Merhar, S. și Cameron, W. T. consideră că incidența encefalopatiei netraumatice este de 1-8 la 1000 de nașteri cu nou-născuți vii în țările înalt dezvoltate, iar în țările în curs de dezvoltare incidența este de 26 la 1000 de nou-născuți vii [15].

Un alt studiu populațional din Marea Britanie, efectuat de către Shipley L., Gale C., Sharkey D. pe un eșantion de 407462 de cazuri, a evidențiat că encefalopatia hipoxico-ischemică rămâne a fi principala cauză de deces neonatal și neurodizabilitate. Incidența hipoxiei-ischemiei raportată a fost de 2.96 la 1000 de cazuri de nou-născuți vii [16].

În concluzie, datele statistice mondiale confirmă că subiectul sarcinii cu risc sporit rămâne a fi actual prin evidențierea indicilor nu numai morbi-mortalității materne, ci și celei perinatale.

## **1.2. Actualitatea problemei preeclampsiei și influența ei asupra fătului și nou-născutului**

Preeclampsia (PE), afecțiune hipertensivă asociată sarcinii, se consideră a fi una dintre cele mai importante componente din sarcina cu risc sporit și are o incidență medie de 4.6% la nivel global [17]. Datele FIGO din 2019 prezintă o incidență medie de 2-5%, cu o variație de 2-12% în unele țări. În țări UE precum Franța PE se raportează cu o incidență de 2% în perioada 2010-2018 [18], Spania indică o incidență de 3% [19], Danemarca indică o medie a incidenței pe parcursul mai multor decenii de 2.8% [20]. Studiul observațional cu includerea a 193205 gravide în perioada

2010-2017 în Germania de Est a raportat o incidență de 6.2% [21], iar în România a fost raportată o incidență de 1.2% în 2020 [22]. În alte regiuni ale globului, Mou și autorii au indicat o incidență a PE precum urmează: în Asia – 0.2-6.7%, Africa – 0.5-2.3%, Oceania – 2.8- 9.2%, America de Sud și Caraibe – 1.8-7.7% și 2.6-4% în America de Nord [23]. În Marea Britanie, PE în 2022 a fost de 2% [24]. Yang Y. și autorii, în lotul comparativ de cercetare cu includerea a 634,689 de gravide, au indicat o incidență a PE de 2.8% în Suedia și 2.2% în China [25].

Este important de menționat și dinamica PE. La nivel global, Wang și autorii în studiul populațional prezentat în 2021, pe o perioadă de 30 de ani, din 1990 până în 2019, au demonstrat că există o creștere alarmantă a incidenței afecțiunilor hipertensive în sarcină cu 10.9%, de la 16.3 mln. la 18.8 mln. la nivel global [26]. Datele expuse de "Preeclampsia Foundation", în 2022, au fost bazate pe două studii din SUA, care au cercetat problema patologiei hipertensive în sarcină. Primul studiu a fost "US National Vital Statistics System from 1989 through 2020" cu includerea a 122,000,000 de nașteri realizate pe parcursul a 31 de ani. Rezultatele acestor cercetări au arătat o dinamică de creștere semnificativă a incidenței afecțiunilor hipertensive în sarcină de la 2.8% în 1989 la 8.2% în anul 2020. [27]. Al doilea studiu – "US National Vital Statistic System data, from 1995 until 2019", ce a inclus peste 38,000,000 de gravide primipare, a relatat o creștere cu 59% a patologiei hipertensive în sarcină, în perioada 2015-2019, prin comparație cu 1995-1999 [28].

Tendința de sporire a incidenței PE în lume este asociată și cu sporirea mortalității materne la nivel global, fapt raportat de OMS în 2017. FIGO, în 2021, raportează 76 de mii de decese materne anual și consideră PE responsabilă de 500.000 de decese perinatale. Autorii articolului consideră că femeile din țările cu venituri mici sunt mai mult expuse riscului de a dezvolta PE prin comparație cu femeile din țările înalt dezvoltate. Acest fenomen a fost explicat prin dezavantajele socioeconomice, educaționale și ambientale. Gravidele din comunitățile vulnerabile sunt expuse mai frecvent carențelor nutriționale, comportamentului alimentar sărac, obezității și diabetului zaharat, ce sporesc riscul dezvoltării PE în sarcină [29].

În schimb, tendința incidenței deceselor antenatale la gravidele cu PE, relatată în 2016 de Gibbins K. J. ș.a., în baza unui studiu caz-control populațional, cu includerea a 59 de spitale din țările înalt dezvoltate, a fost de descreștere de la 4.4-7% la 0.3-1.9%. Cauzele principale de deces antenatal la gravidele incluse în studiu au fost leziunile placentare, malperfuzia placentei și zonele placentare afuncționale precum infarctele placentare. Malperfuzia placentei și zonele afuncționale sunt principalele cauze ale hipoxiei-ischemiei fetale [30]. Cele mai frecvente cauze de deces neonatal stabilite sunt nașterea prematură, masa mică a nou-născuților la naștere, hemoragiile intraventriculare, leziunile netraumatice ale SNC, detresa respiratorie și enterocolita ulceronecrotică [31].

Nu doar datele epidemiologice rămân a fi actuale pe parcursul mai multor decenii ce argumentează studierea PE. La ordinea zilei sunt discuțiile privind criteriile de diagnostic și clasificare a PE. ACOG consideră că PE este o afecțiune asociată sarcinii, ce implică afectarea endoteliului vascular și vasospasmul care apare după 20 s.a. și poate fi prezentă până la 4-6 săptămâni după naștere. În 2022 ACOG raportează unul dintre cele mai ample criterii de definire a PE și consideră că PE este reprezentată de două tipuri: PE și PE cu manifestări severe. PE este definită prin (1) prezența TA sistolice mai mari sau echivalente cu 140 mm Hg sau TA diastolică mai mare sau egală cu 90 mm Hg la două măsurări repetate cu distanță de cel puțin 4 h la o pacientă anterior normotensivă sau (2) TA sistolică mai mare sau echivalentă cu 160 mm Hg sau TA diastolică mai mare de 110 mm Hg sau egală cu 110 mm Hg. Adițional criteriilor TA este nevoie de prezența proteinuriei mai mare de 0.3 g sau egală cu 0.3 g în 24 h sau rata proteinei (mg/dl) la creatinină (mg/dl) mai mare de 0.3 sau echivalentă cu 0.3.

PE cu manifestări severe este definită prin determinarea unuia din următoarele simptome sau semne în prezența PE:

- TA sistolică mai mare de 160 mm Hg sau echivalentă cu 160 mm Hg sau TA diastolică mai mare de 110 mm Hg sau egală cu 110 mm Hg determinate la două măsurări cu interval de cel puțin 4 h la o pacientă ce se află la regim de pat;
- Funcție hepatică afectată, manifestată prin elevarea patologică a enzimelor hepatice;
- (dublarea valorilor față de cele normale), dureri severe epigastrice sau în cadranul abdominal superior drept ce nu se ameliorează la administrarea preparatelor farmacologice și nu pot fi explicate prin alte diagnoze;
- Insuficiență renală progresantă (concentrația creatininei serice mai mari de 1.1 mg/dl sau dublarea concentrației serice a creatininei în absența altor patologii renale);
- Apariția tulburărilor vizuale sau cerebrale;
- Edem pulmonar;
- Trombocitopenie (valoarea trombocitelor sub 100.000/ $\mu$ l).

Dacă o pacientă manifestă hipertensiune arterială de novo, fără proteinurie, apariția oricăreia din următoarele manifestări se consideră criterii de diagnostic de PE:

- Trombocitopenie mai mică de 100.000/ $\mu$ l;
- Nivelul creatininei serice mai mic de 1.1 mg/dl sau dublarea creatininei serice în absența patologiei renale;
- Concentrațiile enzimelor hepatice sporite de cel puțin două ori față de valorile normale;
- Edem pulmonar;
- Dereglări vizuale sau cerebrale [32].



Conform FIGO (2016), PE este hipertensiunea gestațională de novo instalată, asociată cu unul din următoarele criterii: proteinurie de novo sau una/mai multe condiții adverse sau una/mai multe complicații severe. PE severă este definită prin PE asociată cu una sau mai multe complicații severe [33]. În această clasificare nu a fost inclusă disfuncția utero-placentară. Însă în 2019 FIGO își redefinește criteriile PE, utilizând clasificarea Societății Internaționale de Studiu al Hipertensiunii în Sarcină (ISSHP). În această definiție este inclusă și disfuncția uteroplacentară.

NICE în 2019 definește PE prin hipertensiune arterială apărută după 20 s.a., asociată cu una sau mai multe manifestări apărute de novo, care includ proteinuria severă sau disfuncția organică maternă severă precum insuficiență renală, implicare hepatică, complicații neurologice sau hematologice. PE severă este definită prin TA sistolică mai mare de 160 mm Hg sau 110 mm Hg TA diastolică ce înrăutățește disfuncția organică maternă sau agravează restricția de creștere fetală [34].

Protocolul Clinic Național al Republicii Moldova din 2013 definește PE prin sindromul clinic compus din HTA și proteinurie (peste 300 mg în 24 de ore) sau simptome clinice de afectare a organelor-țintă apărute după 20 de săptămâni de gestație. Protocolul RM recomandă utilizarea următoarei clasificări: PE și PE severă [35].

ISSHP definește PE ca tulburare medicală complexă manifestată prin HTA asociată cu una sau mai multe condiții medicale de novo instalate la sau după 20 s.a. Condițiile de novo instalate sunt prezentate de proteinurie sau alte disfuncții ale organelor-țintă ale gravidei, care includ:

- Insuficiență renală acută (creatinina  $\geq 90$  mol/L; 1 mg/dL);
- Implicare hepatică (elevarea transaminazelor, ex. ALT  $\geq 40$  UI/L) cu sau fără dureri în cadranul abdominal superior drept sau epigastru;
- Complicații neurologice (eclampsie, statut mintal alterat, cecitate, AVC, clonus, cefalee severă, scotoame vizuale persistente);
- Complicații hematologice (trombocitopenie  $\leq 150$   $\mu$ L, CID, hemoliză);
- Disfuncție uteroplacentară (RCF, unde Doppler patologice pe a. ombilicală, deces antenatal al fătului).

Este important de menționat că ISSHP în 2018 nu recomandă distincția clinică între PE moderată și cea severă în activitatea practică uzuală. În schimb, recomandă ca toate cazurile de PE să fie tratate ținând cont de faptul că starea gravidei se poate deteriora rapid, cu risc letal pentru mamă și/sau făt. De asemenea, ISSHP consideră că proteinuria nu este un criteriu mandator pentru stabilirea diagnosticului de PE, chiar dacă aproximativ 75% din gravide cu PE vor prezenta și proteinurie semnificativă.

Din datele expuse mai sus, se remarcă includerea insuficienței fetoplacentare în criteriile

de diagnostic al PE. ISSHP, FIGO, NICE consideră prezența acestui factor drept criteriu de diagnostic al PE, manifestându-se prin RCF și/sau velocimetrie Doppler a a. ombilicale patologice sau deces antenatal al fătului. ACOG, însă, nu include manifestările disfuncției fetoplacentare drept criteriu de diagnostic al PE [36].

O altă clasificare neacceptată unanim, dar intens discutată actualmente este cea propusă de Dadelszen P. și autorii în 2003. Ei au subclasificat PE în cea instalată precoce până la 34<sup>+0</sup>

s.a. și PE instalată tardiv, după 34<sup>+0</sup> s.a. Autorii explică această subclasificare prin patogenia diferită la aceste două entități, precum și prin evoluția clinică a PE. Ei sunt de părerea că PE instalată precoce are de cele mai multe ori o evoluție mai lentă și riscuri mai mici pentru mamă, dar complicații uteroplacentare mai frecvente. În schimb, PE instalată tardiv este asociată frecvent cu o instalare subită și cu risc de complicații severe materne mai frecvente [37].

Cei mai semnificativi factorii de risc pentru PE prezentați de ISSHP sunt PE în sarcinile precedente, HTA cronică, sarcina multifetală, diabet pregestațional, indicele masei corporale > 30, sindrom antifosfolipidic sau lupus eritematos sistemic, terapii de reproducere asistată [36].

FIGO acordă o importanță deosebită descrierii factorilor de risc de PE, repartizându-i în următoarele categorii: factori de risc demografici și familiali, factori de risc asociați anamnezei medicale și obstetricale. În această categorie sunt incluși factorii de risc cu ponderea cea mai mare, ce se regăsesc și la ISSHP, precum sindromul antifosfolipidic, preeclampsia în sarcinile precedente și condiții medicale preexistente sarcinii precum diabetul zaharat, patologia renală preexistentă sarcinii actuale, HTA preexistentă. Factori de risc asociați sarcinii actuale cu o pondere mai mică determinați în primul trimestru sunt următorii: sarcina multifetală, obezitatea, primiparitatea, partener nou, sângerări în termen mic de sarcină, insuficiența vitaminei D, anemie severă, depresie sau anxietate etc. În trimestrul doi și trei de sarcină sunt menționați următorii factori de risc: adaos ponderal excesiv, HTA preexistentă, rezultate anormale ale investigației cu Doppler a arterei ombilicale, infecții pe parcursul sarcinii, precum și cele periodontale [33].

Patogenia PE rămâne a fi subiect de discuții și controverse, fiind denumită și "afecțiunea teoriilor". Au fost propuse mai multe mecanisme de dezvoltare a preeclampsiei, însă niciuna nu a explicat totalmente fenomenul. Majoritatea autorilor sunt de părere că rolul primordial în patogenia PE îi revine placentei. Acest organ este intens vascularizat de către organismul matern și fetal, iar buna funcționare a placentei este asigurată de procesele de angiogeneză, vasculogeneză și invazia citotrofoblastului în remodelarea arterelor spiralate.

În sprijinul teoriei vasculare a PE vine Karumanchi A. ș.a. Susținând teoria ischemiei uteroplacentare în mecanismul dezvoltării PE, Karumanchi A. ș.a. consideră că PE implică imbalanța între factorii materni și placentari/fetali. Această imbalanță este urmată de eliberarea

factorilor angiogenetici în circulația maternă, ceea ce reprezintă cauza disfuncției endoteliale materne. Drept rezultat, apar manifestările PE. Totuși, triggerul în dezvoltarea abnormală a placentei rămâne a fi necunoscut, ceea ce face această teorie încă discutabilă [38].

În favoarea teoriei imbalanței factorilor angiogenetici ca declanșatori principali în etiopatogenia PE se pronunță și Rana S. și autorii în revista Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie în 2022. Autorii consideră că circulația excesivă a tirozin kinazei fmn solubile 1 și nivelurile scăzute ale ligantului său, factorului de creștere placentară sunt principalii determinanți în PE. Alterarea balanței între acești doi factori este precedată de apariția manifestărilor clinice ale PE și corelează cu severitatea patologiei [39].

Aceiași factori vasculari au fost utilizați de către cercetătorii români pentru prognosticul precoce al PE prin indicele de angiogeneză. Ei au propus utilizarea raportului dintre factorul de creștere a endoteliului vascular cu efect angiogenetic și tirozinkinaza-1solubilă fsm-like. Primul marker are efect de stimulare a proliferării vaselor placentei și efect hipotensor. Al doilea are efect antagonist față de primul marker, blocând receptorii acestuia de pe suprafața celulelor endoteliului. Raportul dintre acești doi markeri este indicele de angiogeneză, iar creșterea indicelui în favoarea tirozinkinazei-1 solubile fsm-like sau concentrațiile insuficiente primului pot prognoza dezvoltarea preeclampsiei [40].

Un alt factor important în realizarea PE este activizarea endoteliului vascular. Styliani Gouloupoulou și autorii au stabilit în 2017 că rezistența vasculară sporită în PE, cauzată de activizarea endoteliului vascular, este rezultatul dezechilibrului factorilor vasoconstrictori și celor cu efect de vasodilatator. Cei mai importanți dintre aceștia din urmă este considerată prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), având o sinteză mai scăzută la pacientele cu sarcina complicată cu preeclampsie. Un alt factor cu efect vasodilatator este oxidul nitric (NO), care în cazul PE este implicat mai intens în procese de oxidare de către ionii de superoxid prin comparație cu femeile cu sarcina fiziologică, astfel epuizându-se cantitatea lui. Dimpotrivă, vasoconstrictori precum Tromboxanul A<sub>2</sub>, un derivat al acidului arahidonic, sunt sintetizați în exces de către celulele endoteliale vasculare și trombocite, fiind cauza agregării plachetare în exces și a vasoconstricției. Alți mediatori cu efect pronunțat vasoconstrictor sunt Endotelina I sintetizată în surplus și Angiotensina II sintetizată în concentrații fiziologice, sensibilitatea sistemului vascular la această substanță biologic activă fiind exagerată [41].

O altă opinie a fost expusă de către Robillard P. ș.a., publicată în rezumatul de expert, în 2021. Autorii sunt de părerea că stresul la nivel de sincițiotrofoblast este calea fundamentală în dezvoltarea sindromului matern. La baza opiniei lor a fost comasarea a două teorii etiopatologice ale PE: invazia superficială a trofoblastului și predispunerea cardio-metabolică maternă. Bazându-

se pe clasificarea PE precoce și celei tardiv instalate, susțin că în PE precoce instalată, invazia superficială endovasculară a trofoblastului în arterele spiralate este cauza ischemiei sau reperfuziei și răspunsul inflamator. Aceste evenimente sunt factorii triggeri pentru inițierea stresului la nivel de sincițiotrofoblast. În PE tardiv instalată, activarea stresului sincițiotrofoblastului este asociată cu factorii constituționali și metabolici. Părerile anterioare despre maladaptarea imunologică datorită factorului paternal este parțial negată în acest rezumat. Autorii consideră că factorul etiologic dat are o valoare minimă în declanșarea PE tardive. În PE tardiv instalată, fenotip al PE ce se regăsește în 80-90% din cazuri, cei mai importanți precursori sunt indicele masei corporale mai mare de 25, adaosul ponderal patologic în sarcină sau alte manifestări ale sindromului metabolic și vârstei materne. Un statut presarcină metabolic sau cardiovascular defectuos cauzat de predispoziții materne și afecțiuni cardiovasculare este urmat de răspuns vascular anormal și dezvoltarea fenotipului de PE tardiv instalată. Autorii au considerat ambele teorii plauzibile, comasându-le. După părerea lor, adaptarea imunologică defectuoasă cauzată de invazia superficială a placentei la o gravidă cu predispuneri cardiovasculare și metabolice este urmată de activarea stresului sincițiotrofoblastului și stă la baza teoriei patogenetice a PE [42].

Una din importante teorii în patogenia PE este și activizarea stresului oxidativ care induce alterarea funcției placentare și endoteliale. Printre factorii prooxidanți implicați, cei mai principali în PE sunt produșii finali ai glicării ca Verprelizina și Pentozidina (AGE verprelizine like, AGE pentozidine like). Conform părerii lui Kelly Clare B. și autorilor, în 2023 glicarea proteinelor cauzează reorganizări moleculare, ce sunt cauza generării produșilor finali ai glicării avansate, care ulterior pot produce specii reactive de oxigen. Acestea din urmă se leagă cu receptori specifici, formând legături încrucișate stabile. Acumulându-se cu predilecție în peretele vascular, sunt cauza dereglării funcției și structurii celulelor endoteliale vasculare. Acești compuși sporesc permeabilitatea vasculară și declanșează cascada proinflamatorie. De asemenea, produșii finali ai glicării avansate, acumulați în exces în placenta hipoxică în PE sunt implicați în afectarea micro și macrovasculară și cauzează inhibiția invaziei trofoblastului sporind eliberarea tirozin kinazelor. Procesul este urmat de inhibiția sintetizării factorilor de creștere fiind cauza scăderii angiogenezei vasculare [43].

Produșii proteici ai oxidării avansate (PPOA) sunt alți componenți ai stresului oxidativ de origine proteică, sunt derivați ai ditirozinei oxidate și se produc în exces în caz de stări patologice precum diabet zaharat, obezitate, sindrom al ovarelor polichistice și preeclampsie. În cazul PE, excesul de aceste substanțe acumulate din motivele hipoxiei placentare, induce alterarea funcției trofoblastului prin senescența lui, cauzând disfuncție endotelială locală și generalizată [44].

Dialdehida malonică un alt compus prooxidant ce se formează ca rezultat al peroxidării

lipidice a acizilor grași polinesaturați. Ei sunt rezultatul degradării speciilor reactive de oxigen și reprezintă un produs biochimic ce participă activ în formarea excesivă a tromboxanului A2 atunci când ciclooxigenaza 1 sau ciclooxigenaza 2 metabolizează acidul arahidonic în prostaglandina H2 din trombocite. Acest produs este ulterior metabolizat de către tromboxansintetaza în acidul 12-hidroxiheptadecatrienoic, Tromboxanul A2 și dialdehida malonică. Ultimii doi sunt cunoscuți prin efectele sale vasoconstrictoare. Gradul peroxidării lipidice poate fi apreciat prin cantitatea de dialdehidă malonică sintetizată, fiind un marker de severitate a stresului oxidativ în favoarea prooxidării[45].

Albumina ischemic modificată este un compus rezultat din modificarea hipoxico-ischemică a terminației N a albuminei prin influența radicalilor liberi formați în exces. Este un marker folosit în investigațiile clinice pentru diagnosticul diferențial al patologiei cardiace ischemice de cele nonischemice. Aprecierea valorilor factorilor prooxidanți discutați nu au valori fiziologice de referință, iar concentrațiile lor corespund severității stresului oxidativ. Deci, interpretarea rezultatelor depinde de valorile obținute[46].

Sunt cunoscute mai multe substanțe cu acțiune antioxidantă ce au capacitatea de a neutraliza distrugerea tisulară cauzată de stresul oxidativ. Printre acestea cele mai bine studiate sunt enzimele precum superoxid dismutaza, glutatión-reductaza, glutatión-peroxidaza, ceruloplasmina, metalotioninele. Se consideră optimal studierea statutului antioxidant total prin aprecierea capacității antioxidante totale. Avantajul acesteia este că nu se măsoară concentrația fiecărui produs antioxidant separat, ci se apreciază capacitatea totală de influență asupra stresului oxidativ[47].

Maladaptarea imunologică este un alt mecanism posibil de dezvoltare a PE. Printre susținătorii acestei teorii patogenetice sunt Blazquez A. ș.a., care au efectuat un studiu de metaanaliză în baza a 11 cercetări realizate pe parcursul a 20 de ani. Autorii au cercetat riscul apariției PE în sarcinile cu oocite donate prin comparație cu sarcinile obținute prin reproducere asistată cu oocite autologe. Ei au concluzionat că sarcinile cu oocite donate au un risc de trei ori mai mare de a dezvolta PE în comparație cu cazurile cu oocite outologe [48].

Khalil G. și Hameed A. susțin că factorii imunologici joacă un rol semnificativ în etiopatogenia PE. Considerațiile cercetătorilor sunt bazate pe afirmațiile că PE tinde să afecteze în mod special primiparele, iar expunerea repetată la antigenii paternali/fetali scade acest risc. Adicional, limitarea expunerii la antigenii paterni precum partener nou, metode de contracepție de barieră sau interval lung între sarcini sunt factorii ce sporesc riscul de PE. Modificările histologice în placentă în aceste cazuri sunt similare cu cele regăsite în fenomenul grefei contra gazdă. Interacțiunea între antigenii trofoblastici extravilari și celulele naturalkileri (ucigașe naturale)

dictează implantarea placentei. În PE se observă o expresie exagerată a celulelor Natural-kileri datorită conflictului dintre genele materne și paterne [49].

Defecțiunile imunologice pot fi cauze ale infertilității, inflamației placentare și ale diverselor complicații asociate sarcinii precum PE. Shirashuna K. ș.a. abordează teoria inflamației în patogenia PE. Autorii consideră că Inflamasomii sunt complexe multiproteice larg localizate în citosol, mediatorii-cheie ai inflamației sterile, au un rol semnificativ în producerea citochinelor pro-inflamatorii precum Interleukina-1 $\beta$  și Interleukina-18. Aceștia din urmă sunt asociați cu producerea exagerată a paternelor moleculare de distrugere precum factorii prooxidanți, produșii finali ai glicării avansate, ADN extracelular și al acizilor grași liberi, fiind implicați în diverse complicații asociate sarcinii, inclusiv PE [50].

Modelul de evoluție a PE este acceptat a fi în două etape, iar principalul component mandator pentru dezvoltarea PE este placenta. Redman, primul care a propus (în 1991) evoluția PE în două etape consecutive, descrie acest proces inițial prin placentă vicioasă, fiind silențios din punctul de vedere al manifestărilor clinice. Ulterior, a doua etapă a fost considerată cea a manifestărilor clinice în care se realizează una sau mai multe componente clinico-paraclinice ale PE. Acest model, însă, nu explică în caz de PE instalată tardiv, pe fundalul placentă vicioase, absența RCF la nou-născuții maturi. Modelul în două etape de evoluție a PE a fost aplicabil în mare parte doar gravidelor cu PE precoce instalate. Un model de unificare a tuturor tipurilor de PE lipsea [51].

În 2014 Staff A.C. și autorii au demonstrat o cale secundară de apariție a PE cauzată de patologia placentei. Ei argumentează calea alternativă prin malperfuzia placentei comprimate în lipsa placentă vicioase în caz de PE instalată tardiv. Autorii consideră că malperfuzia placentei survine în cazurile când placenta crește peste capacitățile uterului, astfel încât vilii terminali sunt compresăți, împiedicând perfuzia intervilozitară. Acest proces este urmat de hipoxie și stres la nivel de sincițiotrofoblast similar cu cel întâlnit în cazurile de placentă vicioase în PE precoce instalată. Autorii consideră că aceste două căi, deși au factori cauzativi și timpul instalării diferit, declanșează un răspuns matern similar pentru ambele căi, mediate fiind de hipoxie și stresul sincițiotrofoblastului.

În 2019, aceiași autori au prezentat modelul evolutiv actualizat în două etape. Ei au propus calea placentă vicioase și calea congestiei placentare, ambele fiind urmate de hipoxie și stresul sincițiotrofoblastului, care reprezintă etapa I de dezvoltare a PE, etapa II fiind reprezentată de sindromul clinic matern. De asemenea, autorii relevă că diferiți factori de risc materni asociați inflamației cronice pot antrena ambele căi ale patologiei placentei din etapa I, promovând hiperreactivitatea cardiovasculară maternă cu instalarea etapei II a evoluției PE.

În același studiu se menționează că obezitatea maternă, ca factor de risc important în PE și cunoscut prin inflamație vasculară cronică, poate fi cauza remodelării deficitare a arterelor spiralate datorită maturăției insuficiente și defectuoase a endometriului și implică ambele căi de patologie a placentei. Prin același model patogenetic este explicată și PE în caz de sarcină multiplă, în care placenta se va dezvolta după modelul secund al patogeniei, când capacitatea uterului depășește posibilitățile placentei [52].

Patemele patogenetice de dezvoltare a PE expuse mai sus întrunesc câteva caracteristici: prezența placentei patologice și hipoxie locală cauzată de dezechilibrul factorilor pro- și antiangiogenici, stresul inflamator și activizarea endoteliului vascular. În ansamblu, sunt factorii triggeri de dezvoltare a manifestărilor clinice versate ale PE, însă manifestarea mandatorie în toate formele de PE este HTA. Variația valorilor presiunii arteriale poate ajunge la cifre maximale, ce sporesc riscul de 1 la 500 de cazuri de realizare a complicațiilor hipertensive materne acute precum AVC, tromboembolia, decolarea de retină și infarct miocardic [53, 54]. Asociația Americană de Cardiologie recomandă inițierea terapiei antihipertensive de la valorile TA mai mari de 140/90 mm Hg cu targetul de a atinge valorile TA diastolice de 85 mm Hg, iar cele ale TA sistolice de 110-140 mm Hg în scopul de a reduce riscul de complicații. TA diastolică mai mică de 80 mm Hg este de evitat, iar în cazul atingerii acestei cifre, se recomandă reducerea sau sistarea terapiei antihipertensive [55].

Ghidurile internaționale precum ISSHP, NICE, Ghidurile pentru Managementul Hipertensiunii elaborate în Canada și Organizația Mondială a Sănătății recomandă în mod similar inițierea terapiei antihipertensive de la valorile TA mai mari de 140/90 mmHg. Targetul terapeutic este discutabil, dar la moment este similar cu cel al Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie de 130/80 mm Hg și menținerea TA la acest nivel. Rămân, însă, discutabile valorile optime ale TA în tratamentul antihipertensiv și targetul terapeutic. Optim este de a găsi balanța între prevenirea complicațiilor hipertensive materne și evitarea riscului fetal. Discuțiile sunt bazate pe îngrijorarea că scăderea valorilor TA materne ar putea agrava circulația utero-placentară compromisă și ar influența negativ starea intrauterină fetală [55]. Îngrijorările sunt argumentate și de dovezi ale mecanismului protector al presiunii arteriale sporite în PE față de starea de hipoxemie placentară cu scopul ameliorării aportului de oxigen și nutrienți în țesuturile carente. Astfel, McLaughlin K. și autorii (2018) consideră că manifestările hipertensive în preeclampsie reprezintă un mecanism compensator față de necesitățile metabolice în creștere ale fătului în prezența capacității depășite a placentei vicioase [56]. Aceste date au fost susținute și de revista literaturii din baza de date Cochrane, în sumarul căreia s-a determinat că inițierea terapiei antihipertensive în cazurile moderate de preeclampsie preîntâmpină evoluția ei în forme severe,

dar nu scade rata decesului intrauterin al fătului și rata restricției de creștere intrauterină a fătului [57].

În Republica Moldova, protocolul stărilor hipertensive în sarcină recomandă scăderea valorilor TA sub 160/110 mm Hg în scopul preîntâmpinării complicațiilor hipertensive la gravidă. Tratatamentul antihipertensiv poate fi inițiat în HTA gestațională moderată (TA între 150/100 și 159/109 mm Hg) pentru a menține între 80-100 mm Hg TA diastolică și sub 150 mm Hg TA sistolică. Este demonstrată asocierea dintre tratamentul antihipertensiv și dezvoltarea RCF: la fiecare 10 mm Hg de scădere a TA, masa fătului la naștere scade cu 145 grame [35]. Date similare sunt obținute și de Bîtca A. și autorii în 2016 [58].

### **1.3. Rolul preeclampsiei în afectarea sistemului nervos central fetal**

Korzeniewski din 2022 se expune că morbiditatea perinatală, din motivele afecțiunilor netraumatice neurologice sporește de la 2-9 ori în PE având o incidență de 15- 24%[59]. În linii generale, leziunile SNC fetal sunt constituite din cele survenite ca rezultat al hipoxiei-ischemiei, infecțiilor și malformațiilor congenitale [60]. Liu D. și coautorii consideră că rolul primordial în dezvoltarea armonioasă a fătului revine placentei. În PE disfuncția placentară este cauza hipoxiei, inflamației, dezechilibrului stresului oxidativ în favoarea prooxidanților și hemodinamicii instabile, care indiscutabil se reflectă și asupra fătului, iar adaptarea lui depinde de severitatea afecțiunii, durata și etapa de dezvoltare intrauterină [61]. Dacă disfuncția placentară este severă, apare redistribuirea sangvină spre organele de importanță vitală precum cordul, SNC și suprarenalele. Însă, odată cu progresia disfuncției placentare, se include următorul mecanism de adaptare la hipoxie-ischemie. Acesta este reprezentat de pierderea funcției de autoreglare vasculară manifestat prin apariția circuitului sangvin pasiv urmat de scăderea ejeției cardiace. În consecință, presiunea arterială fetală, precum și fluxul sangvin spre creierul fetal scad, înrăutățind hipoxia/ischemia cu inițierea cascadelor de distrugere imediată și întârziată a celulelor neuronale [62].

Cele mai importante efecte negative ale PE asupra fătului sunt reprezentate de RCF, nașterea prematură și leziunile netraumatice ale SNC fetal. PE severă poate fi cauza asfixiei fetale și decesului in utero [63].

La nivel fundamental, leziunile dobândite ale SNC în PE necesită prezența următoarelor condiții: hipoxia în care aportul de sânge și substrat energetic spre creier este menținut prin mecanismele fetale de adaptare, iar concentrația oxigenului este insuficientă. Acest mecanism de apărare a fost denumit "brain sparing effect" [64]. În astfel de cazuri, celulele se vor adapta în următorul mod, pentru a evita depolarizarea. Inițial, în caz de hipoxie moderată, consumul



energetic încetinește prin inducerea unei stări de voltaj înalt cu frecvență encefalografică scăzută, respectiv necesarul de consum de oxigen este mai scăzut. Ulterior, celulele vor utiliza metabolismul anaerob cu scop de menținere a producerii metaboliților energetic bogați. Însă acest tip de metabolism este inefficient din motivele producerii a doar două molecule de acid adenozintrifosforic (ATP) și acid lactic. Astfel, rezervele de ATP se epuizează rapid, survenind acidoza metabolică cu consecințe locale și generalizate prin inițierea cascadelor patogenetice.

În cazurile în care hipoxia cronică se menține și progresează, se instalează ischemia, stare patologică, caracterizată prin insuficiența aportului sangvin, dar și de oxigen, nutrienți necesari țesuturilor și glucoză ce susține metabolismul anaerob. Odată ce aportul sangvin cu metaboliți energetic bogați ca ATP nu mai poate fi suplinit, se produce un eșec al mecanismelor energetic-dependente ale homeostazei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală urmată de trecerea Calciului și Natriului intracelular. Aceasta creează un gradient osmotic și electrochimic ce favorizează acumularea de cationi și apă la nivel intracelular. Ca rezultat, apare edemul citotoxic. În cazul unei severități pronunțate poate fi urmată de liză imediată, iar moartea celulei neuronale survine în urma necrozei care la rândul său este un proces pasiv, cu activarea răspunsului inflamator. În cazul unei insuficiențe circulatorii moderate, dar prelungite, moartea neuronală survine din cauza apoptozei celulare, fiind un proces activ, dar fără implicarea procesului inflamator. În aceste situații epuizarea metaboliților energetici cerebrali este mult mai rapidă și profundă, iar acidoza metabolică este mai puțin exprimată datorită depozitului scăzut de glucoză ce poate fi metabolizat în lactat [65].

Astfel, odată cu progresarea proceselor de hipoxie-ischemie, activitatea neuronală cedează definitiv și apare depolarizarea neuronală, iar moartea celulei survine prin două modalități: necroză sau apoptoză. Prin urmare, creierul fetal este protejat atât timp cât este evitată depolarizarea.

Răspunsul inflamator este un alt factor recunoscut prin precipitarea nașterii premature ce sporește vulnerabilitatea SNC fetal prin apariția Sindromului de răspuns inflamator fetal. Acest sindrom este caracterizat prin inflamație sistemică, activarea sistemului imun și sporirea producerii citokinelor proinflamatorii. Ele sunt peptide mici sau glicoproteide, reprezentate în mare parte de interleuchina-1 (IL1), interleuchina-3 (IL3) și interleuchina-6 (IL6), acestea inducând expresia ciclooxigenazei 2 și producând exces de prostoglandine. Un alt tip de citokine produs în exces este tumor necrosis factor (TNF) cu efect diferențiat, în dependență de etapa de dezvoltare. S-a demonstrat o corelație clară între acest tip de citokine și leziunile materiei albe la prematuri. Toate tipurile de citokine descrise mai sus sunt secretate ca răspuns la inflamație și/sau infecție. Ele mediază răspunsul imun, inflamator și hematopoieza, fiind mecanismul de bază al stimulării

măduvei osoase pentru a produce celulele sangvine responsabile de lupta contra infecției. De obicei, citokinele sunt produse ca răspuns imun normal, dar în cazul fătului imatur caracterizat prin homeostază umorală imperfectă, în prezența sindromului inflamator, complexe de citokine active sunt sintetizate în exces. Este important de cunoscut că multe citokine sunt vasoactive. Datorită efectului vasoactiv al citokinelor proinflamatorii, arhitectoniciineurovasculare primitive și funcției de autoreglare vasculară imatură, precum și datorită sensibilității sporite a celulelor maturațional- dependente față de radicalii liberi apar perturbații în perfuzia sangvină la nivel de creier fetal manifestate prin perioade de ischemie urmată de reperfuzie, cauzând lezarea cumulativă în special a materiei albe [63].

Dezechilibrul stresului oxidativ este un alt mecanism implicat în leziunile dobândite ale SNC fetal. Radicalii liberi sunt personajele-cheie în activizarea stresului oxidativ. Ei sunt generați de câteva surse, în special de activarea fagocitelor, metabolismul catecolaminelor mitocondrii, în urma activizării cascadei acidului arahidonic și inițierii reacției Fenton. Acestea sunt molecule foarte reactive, capabile de existență independentă pentru o perioadă foarte scurtă de timp, având unul sau mai mulți electroni liberi, necuplați. Electronii liberi ai unei molecule se cuplează imediat la alte molecule, inclusiv la materialul biologic cum ar fi cel din membrana celulară, distrugându-o. În țesuturile biologice, radicalii liberi pot fi reprezentați de molecule de oxigen, radicalii de hidroxil, superoxid de hidrogen, peroxid de oxigen, numindu-se speciireactive de oxigen (ROS). Ele manifestă efect de distrugere a țesuturilor biologice. Reacțiile în care sunt implicate ROS sunt reacții în lanț. Dacă radicalul liber original preia un electron dintr-omoleculă stabilă, molecula dată devine ea însăși un radical liber, atașându-se la alte molecule stabile, conducând la distrugerea structurilor biologice pe tot traiectul său. Stresul oxidativ poate fi trigger pentru un număr mare de reacții biochimice cu potențial de distrugere. Producerea radicalilor liberi și efectul lor este direct implicat în distrugerea macromoleculelor ca lipidele, proteinele și acizii nucleici. S-a demonstrat efectul alterant al radicalilor liberi asupra SNC în cazul fătului influențat de hipoxie cronică. Toxicitatea sporită a radicalilor liberi asupra creierului fetal este determinată de: rata de creștere foarte înaltă a creierului fetal, consumul sporit de oxigen, potențialul scăzut antioxidant [66].

În situația de hipoxie cronică, una din căile de eliberare a radicalilor liberi ai creierului fetal este trecerea de la utilizarea metabolismului aerob la cel anaerob pentru a menține activitatea sa. Incapacitatea de a realiza căi metabolice obișnuite este cauza sporirii producerii de radicali liberi. Drept rezultat, eliberarea radicalilor liberi inițiază depleția neuronală, urmată de unul sau mai multe evenimente: sporirea eliberării neuronale și scăderea recaptării de către glie a glutamatului, activizarea sensibilității receptorilor la glutamat, acumularea calciului citozolic, activizarea

diverselor evenimente calciu-dependente cu efect de distrugere celulară și vasculară, care include generarea speciilor reactive de oxigen, cum ar fi ionii de superoxid, radicalii de hidroxil și derivați de oxid nitric. Interacționarea ROS cu lipidele membranei celulare inițiază peroxidarea lipidică, aceasta fiind cauza dezmembrării constituenților lipidici în produse cu reactivitate foarte înaltă ce include aldehidele lipidice ca hidroxinonenal, malondialdehidă. Aldehidele date, legându-se cu proteinele celulare, modifică conformația acestora. Ulterior survin afectarea celulelor endoteliale, dereglările homeostatice, răspunsul inflamator, afectarea structurală a receptorilor, apoptoza neuronală și moartea celulei neuronale [67].

Stresul nitrozactiv rezultat din oxid nitric (NO) este un alt component al stresului oxidativ, fiind eliberat de microglie, interacționează cu ionii de superoxid, formând peroxinitriți ce se leagă de tirozina din proteine, formând nitrotirozina, care este distructivă pentru membrana celulară. Aceste evenimente pot rezulta în alterare mitocondrială și moarte celulară imediată sau întârziată [68].

Basu S. și autorii (2022) consideră că perioada intrauterină de 32-36 s.a. este etapa de maturizare și organizare rapidă a principalilor neurotransmițători deosebit de sensibili la hipoxie și ischemie precum glutamatul, cu efect excitator și inhibitorul acestuia acidul gama amino- butiric. Acești neurotransmițători își au originea în zona telencefalică dorsală, migrând pe parcursul trimestrului III de sarcină, pe traiectul fibrelor gliale radiale, pentru a ajunge în zonele subcorticale ale neurocortexului. Respectiv, regiunile creierului fetal cu sensibilitate sporită la acest neurotransmițător sunt cele cu o dezvoltare intensă precum hipocampul, striatum și straturile medii ale scoarței. De asemenea, glutamatul și inhibitorul său participă la formarea dextritelor, sinapselor și circuitelor neuronale. În cazul hipoxiei-ischemiei se acumulează exces de glutamat, iar drept rezultat se sintetizează în exces radicalii liberi. Aceștia din urmă și glutamatul sunt cei mai alteranți factori ai SNC fetal, inițiind procesele de apoptoză și necroză neuronală [69, 70]. Totuși, unii autori precum Srivastava și coautorii în revista „Genes” din 2022 infirmă ipoteza că glutamatul eliberat în exces în caz de hipoxie cronică intrauterină fetală are efect neurotoxic [71].

Până la momentul actual nu se cunoaște cât de severă și cât de prelungită trebuie să fie influența hipoxiei-ischemiei asupra creierului în dezvoltare, în urma căreia vor apărea schimbări ireversibile distructive în SNC. Se consideră că severitatea leziunilor netraumatice ale SNC fetal depinde de durata influenței hipoxiei-ischemiei și termenul de gestație la momentul instalării lor, precum și termenul de sarcină la momentul nașterii. Din punct de vedere patogenetic, Gilles F. și autorii consideră că afecțiunile netraumatice ale SNC fetal și respectiv ale nou-născutului sunt cauzate de influența mai multor factori, atribuindu-le următoarele 7 motive:

- prezența proceselor intense de dezvoltare și creștere, vasculogeneză și mielogeneză

activăa dendritelor și axonilor;

- concentrația scăzută a acizilor grași esențiali cu lanț lung, precum și a transportatorilor săica Mfsd2a, care sporesc vulnerabilitatea SNC fetal;

- incapacitatea prematurilor de a sintetiza cantitatea necesară a factorilor de creștere pentru dezvoltarea normală;

- concentrația scăzută a acestor factori este insuficientă pentru realizarea funcției de protecție a creierului fetal față de influențe adverse;

- factorii nefavorabili materni ce exercită influență negativă în perioada ante-, intra- și neonatală diferită față de feții născuți la termen;

- răspunsul inflamator mai intens condiționat de stimularea sistemului imun imatur;

- permeabilitatea sporită a barierei hematoencefalice datorită răspunsului inflamator exagerat [72].

Conform altei opinii, principalul rol în leziunile dobândite ale SNC fetal este atribuit incompetenței vasculare. În unele concepte, zonele de frontieră ale bazinelor de vasculare sunt considerate principala cauză a leziunilor creierului fetal, fiind maximal sensibile la fluctuații vasculare, hipoxemie sau inflamație. Prin aceasta este explicată sensibilitatea diferitor zone ale SNC fetal la factorii nefavorizanți [73]. De aceeași părere sunt Baburamani A. și autorii, precum și McAdams R.M. Ei consideră că vasele sangvine bine dezvoltate, dar fragile sunt deosebit de sensibile la fluctuațiile sangvine, ale presiunii venoase cerebrale, capacității de vasodilatare, fiind caracteristică în special feților prematuri. Prin aceste particularități ale vaselor sangvine se explică și afectarea matricei germinative situate în zona periventriculară, fiind cauza hemoragiilor în aceste arii. Acest tip de hemoragii este cel mai frecvent la prematuri și se soldează cu formarea chisturilor periventriculare. Incidența acestora este de 24% dintre nou- născuții pre-termen [74, 75].

Sensibilitatea sporită a anumitor zone, de exemplu, din materia albă, se datorează regiunilor în care aceste vase sangvine se finalizează. Ariile date sunt mai vulnerabile la o perfuzie alterată și mai prost tolerează fluctuațiile circuitului sangvin cerebral, în special ale presiunii venoase cauzate preponderent de hipoxie-ischemie și/sau reperfuzie [76].

Pereții subțiri ai vaselor sangvine, fiind sursă de hemoragie, reprezintă un alt factor în patogenia afecțiunilor netraumatice ale SNC fetal. Cercetarea acestui tip de vase poate fi indicativă pentru imaturitate structurală sau angiogeneză în curs de realizare. Van den Broeck și coautorii, de asemenea, susțin teoria vasculară în afecțiunile dobândite ale creierului fetal la prematuri. Ei consideră că matricea bogată în țesut vascular fragil fără stromă de suport bine dezvoltată rezultă în hemoragiile intra și periventriculare frecvente la prematurii până la 34 s.a. [73].

O altă părere, susținută de Baburamani și autorii, este că afectarea materiei albe, în special a progeniturilor oligodendrocitelor, se datorează cel mai probabil imaturității celulare, pe lângă dereglările vasculare [74]. Autorii consideră că regiunea cerebrală afectată depinde de etapa de maturizare anatomică a creierului fetal, deoarece activitatea și tipul metabolic sunt diferite în diferite regiuni. Spre exemplu, odată cu migrarea neuronală în neurocortex sunt populate inițial straturile profunde, iar celulele neuronale de aici încep procesul de maturizare. Respectiv, straturile superficiale sunt populate de celule imature, cu o activitate metabolică mai slabă, utilizând metabolismul anaerob. Prin aceasta este argumentată lezarea materiei albe și a zonelor subcorticale, cum ar fi talamusul, ganglionii bazali, trunchiul cerebral. Acest tip de leziuni constituie cauza apariției leucomalaciilor periventriculare, dilatărilor ventriculare și leziunilor corticale.

Astfel, în perioada neonatală precoce, la nou-născuții până la 34 s.a., incompetența vasculară este cauza frecventelor complicații manifestate clinic prin hemoragiile intra și periventriculare. Afectarea creierului fetal la un termen matur de sarcină este și ea, în fond, de origine vasculară. În primul rând acest contingent de pacienți este sensibil la alterarea barierei hematoencefalice, hemoragiile subcorticale și metabolismul alterat. Alte complicații sunt reprezentate de infarct periventricular hemoragic, leucomalacie periventriculară, hidrocefalie, necroză neuronală pontină [77]. Un studiu recent demonstrează că afectarea hipoxico-ischemică la copii la termen, manifestată mai des prin hemoragie subcorticală, se regăsește în 13% din cazurile de afecțiuni hipoxico-ischemice ale SNC fetal. Leucomalacia, complicație mai desîntâlnită la feții născuți la termen matur de sarcină, are și ea origine vasculară. Analiza instrumentală și morfopatologică a acestor cazuri sugerează că respectiva arie infarctizată conține vase sangvine prost perfuzate, cu o formă capilară neregulată, ceea ce denotă o corelație a perfuziei vasculare în zona și patologia dată. O altă părere este că la nou-născuții la termen afectarea cerebrală este manifestată în primul rând de afectarea neuronală, predominând asupra afectării materiei albe. În acest caz sunt afectați cortexul sau ganglionii. Regiunile afectate ale ariilor parasagitale apar când are loc o hipoxie moderată, iar afectarea trunchiului cerebral – în caz de afectare mai profundă [78, 79].

În perioada neonatală precoce, la nou-născuții maturi, cele mai semnificative complicații survenite sunt asfixia netraumatică perinatală și hemoragiile intraventriculare primare.

Asfixia netraumatică perinatală (ANP) este una dintre cele mai grave complicații neurologice la nou-născuți, care poate apărea în contextul preeclampsiei [80]. ANP este cauzată de o reducere acută sau cronică semnificativă a aportului de oxigen și nutrienți la nivelul creierului, fiind urmată de afectarea funcției cerebrale. Totuși, datele literaturii pentru definirea clară a ei sunt contradictorii. Cele mai ample definiții sunt expuse mai jos.

Volpe și autorii definesc asfixia netraumatică perinatală printr-o afecțiune neurologică complexă, care apare la nou-născuții cu suferință fetală antenatală sau care au avut un proces de naștere dificil, în urma unei perioade de privare de oxigen și/sau perfuzie sangvină către creier. După părerea autorului, ea poate afecta atât structurile cerebrale corticale, cât și cele subcorticale, determinând disfuncții neuromotorii, cognitive, senzoriale și comportamentale la copilul afectat [81]. O altă definiție este dată de o publicație din anul 2019, intitulată „Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments”, apărută în revista „Frontiers in Neurology”. Potrivit acestei surse, asfixia netraumatică este definită ca fiind o afecțiune neurologică, apărută în urma diminuării fluxului de oxigen și de sânge către creier, cauzată de o varietate de factori, cum ar fi hipoxia fetală sau ischemia cerebrală. Autorii sunt de aceeași părere că această afecțiune poate duce la o serie de consecințe neurologice negative, cum ar fi pierderea funcțiilor cognitive, deficit motor, convulsii și chiar deces. [82].

Părerii similare împărtășesc Mirabella și autorii. Ei susțin că ANP este o formă de encefalopatie neonatală care apare ca urmare a unei lipse de oxigen în creierul nou-născutului. În cazul preeclampsiei, ANP poate fi cauzată de restricția fluxului sangvin utero-placentar, care poate determina hipoxia și ischemia creierului fetal. Aceasta poate duce la leziuni permanente ale creierului, care pot provoca tulburări neurologice, cum ar fi paralizia cerebrală și retardul mintal [83]. În general, asfixia antenatală poate fi clasificată în funcție de gravitatea și durata afectării fluxului de oxigen către făt în timpul sarcinii [84, 85]. La evaluarea nou-născuților pentru a aprecia severitatea asfixiei antenatale, se folosesc mai multe criterii clinico-paraclinice. Printre acestea, criteriile clinice includ aspecte precum culoarea pielii (cum ar fi cianoză sau paloare), tonusul muscular (rigiditate sau moliciune excesivă), respirația (ritm și frecvență), reactivitatea la stimuli și alte semne de disfuncție neurologică. Alte criterii, cum ar fi aprecierea scorului Apgar, și utilizarea testelor biochimice și imagistice. Aceste teste pot include nivelurile de oxigen și dioxid de carbon în sânge, nivelurile de enzime specifice în sânge care indică leziuni tisulare și imagistica medicală, cum ar fi scanările cerebrale pentru a detecta leziunile cerebrale.

Grad ușor de severitate al ANP poate fi determinată de evenimente temporare și ușoare care afectează oxigenarea fătului în timpul sarcinii. Acestea pot include, de exemplu, episoade scurte de compresie a cordonului ombilical sau tulburări temporare ale fluxului sanguin către placentă. De obicei, aceste evenimente nu produc leziuni semnificative și nu au efecte pe termen lung asupra dezvoltării fătului.

Nou-născuții cu un grad moderat de ANP implică o afectare mai semnificativă a fluxului de oxigen către făt în timpul sarcinii, care poate dura mai mult timp sau poate fi mai severă decât în cazul asfixiei ușoare. Aceasta poate fi cauzată de complicații precum prezentarea anormală a

fătului, compresia cronică a cordonului ombilical sau insuficiența placentară moderată. Manifestările clinice ale asfixiei antenatale la un grad moderat includ cianoza, tonus muscular redus, respirație dificilă, scor Apgar scăzut, tulburări de alimentație, somnolență sau iritabilitate și disfuncție neurologică.

Gradul sever de asfixie netraumatică este asociată cu o afectare gravă și prelungită a fluxului de oxigen către făt în timpul sarcinii. Aceasta poate fi cauzată de evenimente severe precum scaderea semnificativă a fluxului sangvin în complexului utero-placentar. Manifestările clinice în aceste cazuri sunt extrem de grave. Acestea includ cianoza intensă, tonus muscular slab sau inexistent, respirație absentă sau extrem de slabă, scor Apgar foarte scăzut, convulsii și, uneori, comă sau pierderea conștienței. Asfixia antenatală severă poate avea consecințe grave pentru sănătatea și dezvoltarea fătului, inclusiv leziuni cerebrale grave, retard de creștere intrauterină, sau chiar decesul intrauterin. Tratatamentul și gestionarea adecvată a acestei condiții sunt esențiale pentru a minimiza riscul de complicații pe termen lung pentru făt și pentru a spori șansele de supraviețuire și recuperare.

Manifestările clinice ale ANP pot avea consecințe neurologice semnificative și pot duce la leziuni cerebrale permanente, deficit cognitiv, tulburări de comportament, precum și la alte probleme de sănătate [86].

Alte complicații semnificative ale ANP pot include afecțiuni cum ar fi hemoragiile cerebrale, leziuni ale materiei albe și ale cortexului cerebral, precum și modificări ale structurii cerebrale [87]. Aceste modificări pot duce la tulburări de dezvoltare și afectare cognitivă, cum ar fi dificultăți în învățare, probleme de comportament și afecțiuni psihice [88].

Pe lângă verigile patogenetice implicate cum ar fi hipoxia-ischemia, stresul oxidativ și inflamația, sistemul nervos central fetal poate fi afectat și de nașterea prematură, care în preeclampsie este frecvent iatrogenă. Aceasta din urmă, fiind întâlnită cu o frecvență constantă în PE, predispune fătul spre complicații la naștere și în perioada precoce după naștere, compromițând sistemul nervos central. Incidența sporită a deficiențelor motorii și cognitive, în special în cazul unei prematurități profunde, reprezintă rezultatul leziunilor creierului fetal în preeclampsie. În același timp, copiii cu SNC imatur sunt dependenți de unitățile de îngrijiri intensive. Aceste date sunt susținute nu doar de savanții din țări străine, ci și de cei din țara noastră [89, 90, 91].

Riscul major al mortalității neonatale este maxim atunci când nașterea are loc în perioada periviabilității sau în cazul nașterii profund premature (până la 28 s.a.). Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo și autorii, în revista literaturii cu denumirea „Preeclampsia: Effect on the Fetus and Newborn” (2011), relevă că rata mortalității perinatale în caz de PE se estimează a fi de la 59 de cazuri la 1000 de nașteri în țările înalt dezvoltate până la 300 de cazuri raportate la 1000 de

nașteri în țările în curs de dezvoltare. Dintre acestea, 10% apar la o sarcină cu un termen mai mic de 34 s.a. O rată mai mare de 200 din 1000 de PE este, de obicei, raportată la o PE cu manifestări severe instalate precoce, de la 24-34 s.a. [92].

În nașterile premature morbiditatea neonatală poate fi redusă prin abordarea unei conduite expectative până la termenul de 34 s.a. Cochrane în studiile sale randomizate din 2018 demonstrează că managementul expectativ în caz de PE s-a soldat cu un risc mai mic de HIV la nou-născut, boala membranelor de hialină, ventilație mecanică și transfer în secția de terapie intensivă. Însă în aceste cazuri, riscul de masă mică la naștere se mărește substanțial [93]. Alți autori sugerează că 40% dintre copiii născuți prematur sunt cu handicap neurologic. Conform studiului populației efectuat de Hagberg și autorii, 60% dintre handicapurile neurologice la copii din nașterile premature sunt datorate evenimentelor peri-neonatale, 10% din ele sunt datorate evenimentelor intranatale, iar 30% sunt de origine neidentificată. În cazul nou-născuților la termen, 50% din paralizii cerebrale sunt de origine prenatală, 36% – de origine peri-neonatală, 14% – de origine neidentificată. Datele literaturii sugerează că perfuzia cerebrală este în strânsălegătură cu metabolismul creierului și rezultatele neonatale [94].

#### **1.4. Descrierea unor posibilități de diagnostic al leziunilor netraumatice ale sistemului nervos central fetal**

Înțelegerea fenomenului afectării neurologice și a factorilor favorizanți poate fi susținută atât de cercetarea minuțioasă a documentației medicale, evidențierea factorilor obstetricali, utilizarea metodelor de laborator pentru aprecierea pH-ului, schimbului de gaze din sângele fetal, cât și de utilizarea metodelor neuroimaging. Recent, a fost introdusă și metoda rezonanței magnetice nucleare în cercetarea fătului, care permite descrierea minuțioasă a SNC fetal. Această metodă este foarte informativă, dar nejustificată în utilizare în unele cazuri din considerentele deficiențelor tehnice și costului foarte înalt. Multe metode biochimice și imunologice, cum ar fi colectarea mostrelor de sânge fetal prin amnio- și cordocenteză sunt laborioase și invazive. La momentul actual, cercetările moderne sunt axate pe depistarea markerilor biochimici înalt informativi și specifici de lezare neuronală [95].

În calitate de metode de diagnostic cu importanță crucială sunt propuse și cercetarea markerilor biochimici de lezare neuronală depistați în fluidele biologice. Prezintă interes ideea depistării markerilor sus-numiți în sângele gravidei din grupa de risc de afectare a SNC fetal și momentul decompensării homeostazei cerebrale. Cuvântul-cheie este diagnosticul precoce cu scopul de a îmbunătăți posibilitățile medicale de detectare a fătului și nou-născuților cu risc sporit de afectare a SNC, atunci când fereastra posibilităților terapeutice sau decizionale este încă



deschisă. Utilizarea acestor markeri ar putea optimiza managementul sarcinii, travaliului și metodei maxime raționale de naștere.

Abordarea inovativă pentru a preveni sau descrește alterarea cerebrală la fătul în uter necesită studierea biomarkerilor capabili de a depista fetei cu risc sporit, monitorizarea progresării procesului alterant sau stabilizării lui și monitorizarea managementului neuroprotectiv. Cei mai discutați markeri în acest domeniu sunt: S100B, Activina A, eritropoetina, chemochinele CCL 18, GFAP și NFL, dintre care cei mai promițători sunt S100B și Activina A [96].

Activina A este un biomarker de hemoragie intraventriculară. Este un membru al superfamiliei factorului beta de transformare, fiind un factor trofic ce reglează diferențierea și proliferarea neuronilor și a altor celule ale SNC. Activina A, într-o concentrație mai mare de 0.8 mcg pe litru, a avut puterea de prezicere a hemoragiei intraventriculare cu o sensibilitate de 100% și specificitate de 93%, cu valoare predictivă pozitivă de 79%. Nivelul Activinei A este, de asemenea, crescut la nou-născuții la termen cu asfixie moderată sau severă [97].

Una din metodele biochimice de diagnostic care a captat atenția savanților la nivel mondial în ultimii ani este Proteina S100B.

Termenul de S100B se referă la o familie de proteine calcium modulate, cu masă moleculară mică, pe larg distribuită în țesutul cerebral, fiind prezentă în substanța albă, materia cenușie și în celulele tecii Schwann. Denumirea S100 are la bază solubilitatea sa în soluție 100% saturată de sulfat de amoniu. În prezent sunt cunoscute peste 20 de membri ai acestei familii, caracterizate prin prezența unei perechi de așa-numite EF branșe, calcium liante. Masa sa moleculară este de 10KDa, fiind caracterizată de absența grupelor lipidice și glucidice (având caracter holoproteic). Proteina S100B nu este în totalitate neuronal-specifică, sintetizarea ei se regăsește și în histocite, adipocite, celulele dendritice și melanocitele pielii. Dar concentrația acestei proteine în celulele enumerate este de 30-100 ori mai mică decât în celulele gliale. Ea se regăsește în special în compartimentul citozolic al celulelor astrocitare ale SNC, aproximativ 5% de această proteină se găsește și în spațiul extracelular, explicând rolul său în realizarea funcțiilor fiziologice. Această proteină este calciu sensibilă ce modulează activitatea biologică prin aderarea sa la calciu, astfel menținând homeostaza calciului intracelular. Utilizarea metodelor imunologice și radiometrice a permis măsurarea concentrațiilor plasmatiche fiziologice, fiind de 0,02-0,10 microgram pe litru. Prezența acestei proteine în cantități mai mari decât limitele fiziologice în lichidele biologice cum ar fi LCR, urină, sânge trădează o eliberare celulară patologică probabil, cu rol extracelular. Studiile experimentale denotă efect autocrin și paracrin asupra neuronilor și glii. Intracelular, în condiții fiziologice, S100B are rol semnificativ în menținerea citoscheletului, rol major în menținerea metabolismului energetic celular și în transmiterea impulsurilor nervoase.

La nivel extracelular, proteina menține comunicarea intercelulară prin rezultatul interacționării proteină cu proteină cu diferite molecule intracelulare sau membranare [98].

Proteina S100B influențează organizarea structurală intracelulară, interacționând cu trei proteine majore ale arhitectonicii celulare: tubulina, proteina tau și proteina glială fibrilară acidă (GFAP). La nivel extracelular, proteina are acțiuni fiziologice paracrină. Proteina S100B este secretată de celulele astrogliale și favorizează permeabilitatea neuronilor cerebrali, ceea ce a fost demonstrat de către savanții Kligman și Marshak, confirmând rolul esențial al proteinei S100B în dezvoltarea fiziologică și menținerea activității normale a țesutului cerebral, regăsindu-se în celulele neuronale nemijlocit sau în celulele astrogliale [99]. De asemenea, este demonstrată influența proteinei date în dependență de concentrația ei în diferențierea și proliferarea neuronală; totodată, ea favorizează apoptoza în cazuri patologice. Efectul proteinei S100B depinde de concentrațiile sale. În concentrații nanomolare, *in vitro*, stimulează proliferarea neurocitelor în cortexul cerebral și are efect neurotrofic pentru celulele neuronale pe parcursul maturizării lor și augmentează proliferarea celulelor gliale [100, 101].

S-a observat că S100B descrește rata apoptozei celulare și a pierderii funcției mitocondriale rezultate din privarea de glucoză. Prin efectele sale neurotrofice și glicotrofice, proteina S100B joacă un rol important în dezvoltarea normală a SNC și reabilitarea după afectare cerebrală. În concentrații micromolare S100B extracelular poate avea efecte devastatoare. În aceste concentrații S100B extracelular, *in vitro*, demonstrează efect neurotoxic prin stimularea expresiei citokinelor proinflamatorii și inducerea apoptozei. Conform observațiilor recente, concentrațiile micromolare de S100B produc moartea apoptotică a celulei neuronale prin interacționarea cu receptorul RAGE (receptorul avansat al produsului final de glutation), cauzând sporirea ROS, activarea citocromului C, cascadei caspasei, precum și schimbările neuropatologice în cursul neurodegenerării sau influenței inflamatorii asupra SNC prin activizarea microgliei. Când are loc afectarea metabolică a țesutului neuronal, exprimată prin privare de oxigen și / sau glucoză, cel mai precoce răspuns glial este de secreție a proteinei S100B. Concentrațiile mari de S100B cauzează moarte neuronală prin eliberarea oxidului nitric din astrocite. Perioada de înjumătățire este de 30 de minute. Aceasta presupune că orice persistență a sporirii concentrației S100B reflectă eliberarea continuă a acesteia din țesuturile afectate. Pe lângă sângele periferic, proteina în cauză poate fi regăsită în diverse lichide biologice cum ar fi: urina, LCR, lichidul amniotic, dar și în laptele matern [102].

Cercetările au pornit de la observarea efectelor nocive ale drogurilor asupra SNC, iar recent proteina a fost folosită la investigarea feților cu administrare antenatală de glucocorticoizi, suplimentată de oxid nitric în caz de feți cu RCF în corelație cu alterarea neuronală depistată.

Aceste studii au demonstrat că administrarea oxidului nitric în RCF are un efect benefic, iar utilizarea glucocorticoizilor în doze mai mari decât cele folosite pentru profilaxia SDR produce efect de inhibiție asupra dezvoltării SNC.

S100B a fost apreciată prin metode imunologice în lichidele biologice precum LCR, sânge, lichid amniotic, urină de la feteșii și nou-născuții cu risc înalt de dezvoltare a leziunilor cerebrale. Se pare că proteina S100B satisface criteriile de marker al distrugerii țesutului cerebral în medicina perinatală, fiind deosebit de relevantă posibilitatea cercetării ei în perioada prenatală, din sângele matern. Metoda de efectuare este simplă, există posibilitatea depistării ei în diverse lichide biologice, posibilitatea utilizării în studii longitudinale din considerentele perioadei de înjumătățire de o jumătate de oră, utilizare specifică în lezare și afectare a SNC, dar totodată, măsurarea cantităților sale fiziologice micromolare, având efect neurotrofic, care poate fi de folos în aprecierea maturității SNC [103].

Ținând cont de proprietățile kinetice ale S100B ca masă moleculară mică și perioada de înjumătățire scurtă de o jumătate de oră, s-a presupus că la feții cu RCF ce dezvoltă leziuni neurologice perinatale, o parte din proteina eliberată din celula neuronală alterată, trecând bariera hematoencefalică permeabilizată, va pătrunde în circuitul sangvin matern. Pornind de la această presupunere, s-au realizat cercetări științifice în vederea depistării în sângele matern a factorilor de lezare neuronală cerebrală fetală. Aceste cercetări științifice au concluzionat că măsurarea proteinei S100B în sângele matern poate fi un factor de predicție util pentru hemoragii intraventriculare înainte de apariția datelor clinice, de laborator și ultrasonografice de afectare cerebrală.

Concentrațiile sporite de S100B s-au regăsit în toate cazurile de RCF, în care mecanismele de adaptare a hemodinamicii cerebrovasculare au fost prezente prin apariția „Brain sparing effect”. În cercetările efectuate ce au inclus nou-născuții la termen, la care s-au depistat hemoragii intraventriculare sau encefalopatie hipoxico-ischemică, concentrația plasmatică a acestei proteine a fost semnificativ mai înaltă [102]. În cercetările neonatologice, la nou-născuții la termen, cât și la cei pretermen, nașterea cărora a fost complicată prin asfixia nou-născutului, creșterea valorilor proteinei S100B peste limitele fiziologice a fost predictivă pentru hemoragii intraventriculare și rezultat neurologic rezervat. De menționat, în mod special, utilitatea proteinelor ca un marker de monitorizare a strategiilor terapeutice. Se poate trage concluzia că determinarea constituenților cerebrali, cum ar fi proteina S100B, poate servi drept o metodă alternativă și un indicator direct al lezării neuronale, atunci când cercetările imagistice și clinice de rutină sunt încă silențioase, având avantaj adițional de indicator cantitativ de extindere a leziunii cerebrale observate în dinamică [104, 105].

Concentrații sporite ale proteinei date sunt observate în cazurile nou-născuților la termen, pretermen, în lichidele biologice ca LCR, sânge, urină, în cazurile când se va dezvolta o formă sau alta de lezare cerebrală. De asemenea, concentrația proteinei S100B s-a dovedit a fi valoroasă în caz de sarcini compromise cu RCF și insuficiență circulatorie în complexul uter- placentă-făt. Deci, pornind de la necesitatea depistării unor indicatori cerebrali în single gravidei din grupa de risc de afectare a SNC fetal, markerul pus în discuție poate oferi informație privind lezarea celulară în SNC până la momentul decompensării homeostazei cerebrale [106].

Cuvântul-cheie este ”prognozarea” cu scopul de a îmbunătăți posibilitățile medicale de a detecta fătul și nou-născuții cu risc sporit de afectare a SNC, în stadiul precoce, când fereastra posibilităților terapeutice sau decizionale este încă deschisă. Utilizarea acestor markeri ar putea optimiza managementul sarcinii, travaliului și metodei maxim raționale de naștere. Problema clinică cea mai importantă este diagnosticul precoce al afecțiunilor neurologice fetale în condițiile de hipoxie-ischemie sau alte condiții patologice pot promova baza importantă de decizii terapeutice, management al sarcinii compromise la pacienții in utero.

În concluzia celor expuse, menționăm că sarcina cu risc sporit include diverse patologii dependente și independente de sarcină, ceea ce pune în pericol bunăstarea gravidei. Din multitudinea condițiilor adverse ce caracterizează o sarcină cu risc sporit, am considerat de importanță majoră studierea PE. Din punctul de vedere al complexului uter-placentă-făt, PE implică toate mecanismele de afectare a produsului de concepție descrise, în care principalul factor trigger patogenetic este circuitul sangvin laborios. Afectarea fetală implică un șir de mecanisme de bază. Printre acestea, cele mai importante sunt hipoxia cronică și răspunsulinflamator fetal. Ambele antrenează acumularea prooxidanților stresului oxidativ ce favorizează avansarea procesului patologic [107]. Al III-lea mecanism important în morbiditatea fetală și respectiv neonatală este nașterea prematură. În acest context factorii favorizanți, momentul, durata, severitatea, influența circuitului sangvin patologic sunt circumstanțe pentru realizarea afecțiunilor hipoxico-ischemice ale sistemului nervos central fetal, reprezentând domenii de interes pentru studiu [108]. Manifestările clinice de bază al afecțiunilor neurologice netraumaticeperinatale la gravidele cu PE sunt hemoragiile intra și periventriculare de divers grad la prematuri, asfixie netraumatică și hemoragii intraventriculare primare la maturi. Este oportun studierea factorilor agravanți precum și metodele de pronostic și diagnostic a leziunilor neurologice fetale în perioada pre naștere cu PE pentru a scădea frecvența și severitatea lor[109].

## **1.5. Concluzii la capitolul 1**

1. Preeclampsia rămâne a fi una dintre cele mai controversate și actuale probleme în

obstetrică, cu implicare atât maternă, cât și fetală, argumentând necesitatea studierii acesteia.

2. Am găsit potrivită studierea fenomenului preeclampsiei în Republica Moldova și a influenței sale asupra fătului.

3. Am considerat oportună studierea particularităților anamnestice, evolutive și clinice ale sarcinii cu preeclampsie pentru evidențierea criteriilor de prognozare a encefalopatiei netraumatice la făt și ulterior la nou-născut în scopul optimizării conduitei sarcinii.

4. Ne-am propus studierea valorilor indicilor biochimici, a markerilor stresului oxidativ și proteinei S100B în preeclampsie pentru diagnosticul precoce și prognosticul encefalopatiei netraumatice la nou-născut.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica generală a cercetării și designul studiului

Pentru atingerea scopului și obiectivelor înaintate în cercetare a fost propus un studiu caz control realizat în două etape consecutive. Cercetările s-au efectuat în anii 2007-2014 pe un lot de 705 gravide în termenele de gestație  $28^{+0}$  -  $41^{+6}$  s.a., dintre ele 339 cu preeclampsie (lotul de bază) și 366 gravide fără preeclampsie (lotul de control) (Figura 2.1.).

**Etapa I** – studiu retrospectiv: a fost efectuat un studiu descriptiv al seriei de cazuri (n=234). Fișele medicale ale gravidelor cu preeclampsie neseveră și preeclampsie severă au fost selectate din arhiva maternității IMSP Institutul Mamei și Copilului pe parcursul anilor 2007-2010. În baza studiului retrospectiv a fost formulată ipoteza de cercetare.

#### Designul studiului retrospectiv, descriptiv de tip transversal

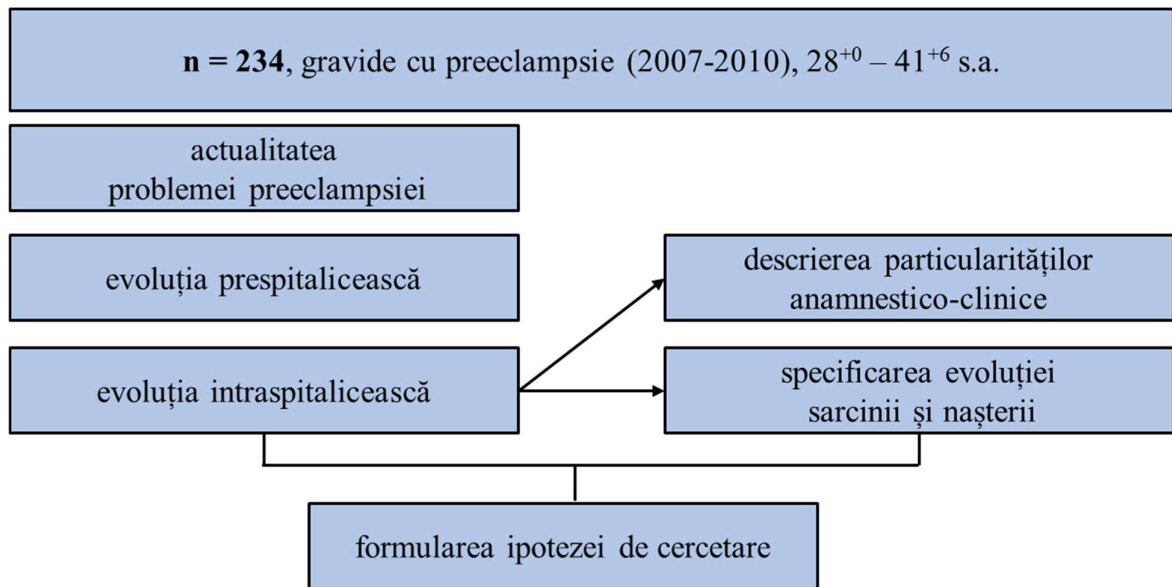
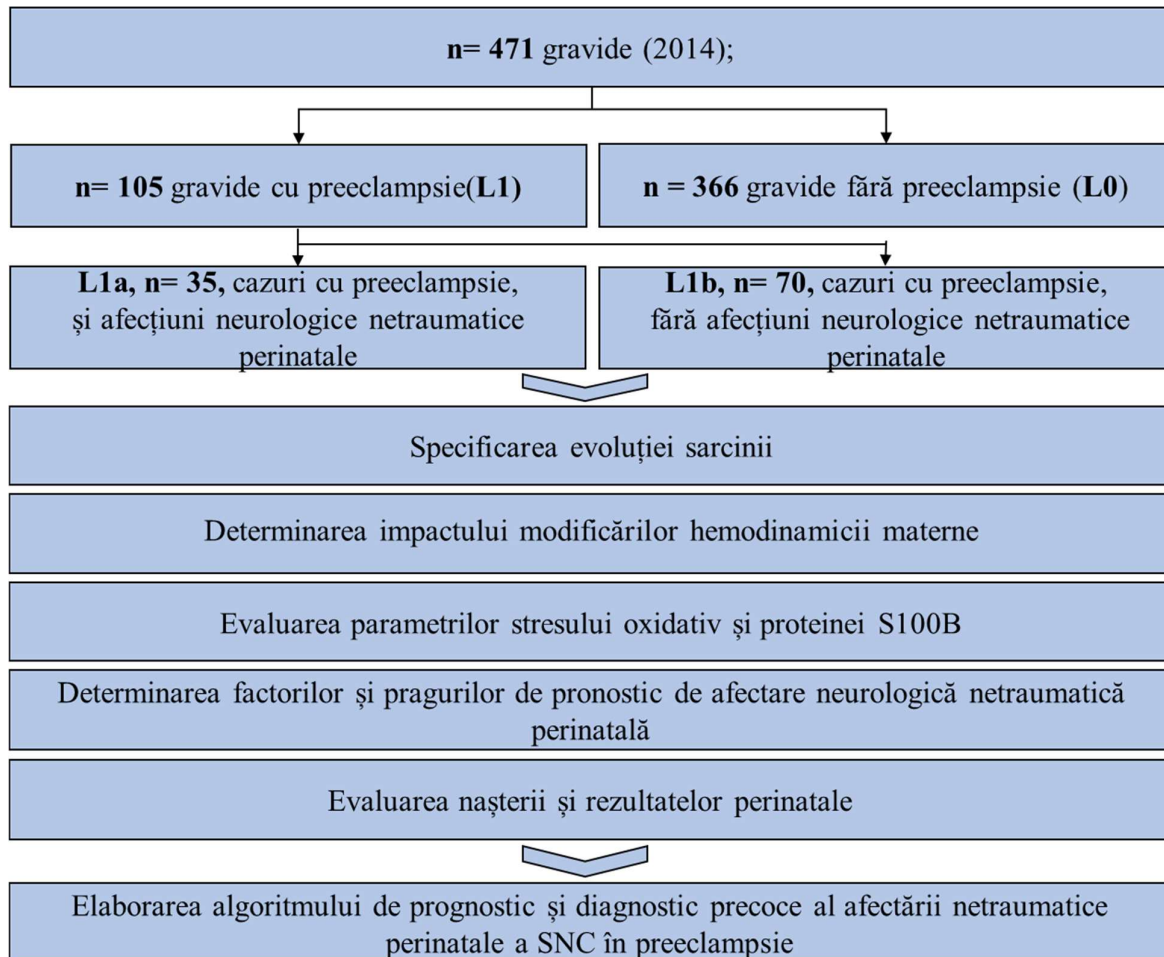


Figura 2.1. Designul studiului retrospectiv

**Etapa a II-a** – studiul prospectiv: a fost preconizată pentru a testa ipoteza de cercetare ce a cuprins evaluarea în timp real a 105 cazuri de naștere a gravidelor cu preeclampsie reprezentând studiul de cohortă. În 36 (34.3%) de cazuri au fost gravidele cu preeclampsie neseveră și în 69 (65.7%) – cu preeclampsie severă. Termenul de sarcină a fost cuprins între  $28^{+0}$  -  $41^{+6}$  s.a., internate în IMSP IM și C pe parcursul anului 2014.

## Designul studiului prospectiv observațional, analitic, de cohortă



**Figura 2.2. Designul studiului prospectiv**

Pentru efectuarea calculelor statistice, la etapa studiului prospectiv a fost inclus lotul de control L0 ce a cuprins 366 de gravide fără preeclampsie. Gravidele din lotul de control un termen de sarcină cuprins între  $28^{+0}$  -  $41^{+6}$  s.a., sarcină monofetală, fără diabet zaharat, Rh conflict și malformații fetale care au acceptat participarea la studiu. Figura 2.2.

În etapa I și a II-a a studiului, diapazonul termenului de sarcină a fost cuprins între  $28^{+0}$  -  $41^{+6}$  s.a. Astfel, studiul a inclus atât gravide cu un termen prematur de sarcină, cât și cele cu un termen matur de sarcină. Gravidele cu un termen de peste  $42^{+0}$  nu au fost incluse din motivele riscului de complicații hipoxico-ischemice perinatale cauzate de funcția alterată a placentei frecvent întâlnită la acest termen. Pacientele au fost atât din mediul rural, cât și din cel urban. În ambele etape, grupurile de cercetare au fost omogene după criteriul de vârstă, domiciliu, paritate.

### **Criteriile de includere a gravidelor în studiu au fost:**

- gravidele cu preeclampsie și preeclampsie severă;
- termen de sarcină  $28^{+0}$  -  $41^{+6}$  s.a. la momentul nașterii;
- vârsta gravidelor 17-43 de ani;
- sarcină monofetală;
- gravide ce au născut la IMSP IM și C;
- acord de participare în studiu obținut.

### **Criteriile de excludere au fost:**

- gravidele cu preeclampsie suprapusă hipertensiunii preexistente sarcinii;
- gravidele cu o vârstă mai mică de 17 ani și mai mare de 43 de ani;
- termen de sarcină  $< 28^{+0} > 41^{+6}$  la momentul nașterii;
- gravide cu PE și sarcină multiplă;
- gravide cu PE și rhesus factor negativ și semne de izosensibilizare;
- gravide cu PE și diabet zaharat;
- gravide cu PE și malformații congenitale ale fătului;
- lipsa acordului de participare în studiu.

### **Etapa I, Studiu observațional, descriptiv, transversal**

Calcularea numărului necesar de gravide ce au fost incluse în studiu, la etapa I de cercetare a fost apreciată după formula Cochran:

$$n = d[\tilde{\pi}(1-\tilde{\pi})] * (z\alpha/w)^2$$

unde:

$$d = \text{design-efect} = 2$$

$\tilde{\pi} = 0.07$ . Conform datelor bibliografice, fenomenul PE are o frecvență, la nivel global, de la 2 la 5% dar, cu valori maxime de până la 12% în unele țări [17, 18].

$$z\alpha = 1.96 \text{ pentru intervalul de încredere de } 95.0\% \text{ a rezultatelor } w = 0.05$$

$n = 2 * [0.07 * 0.93] * (1.96/0.05)^2 = 200$  și rata de 10.0% de non-răspuns pentru cercetare valoarea reprezentativă constituie 220, iar în cercetarea realizată au fost incluse 234 de femei.

Deci, în scopul realizării studiului retrospectiv a fost necesar de a include 234 de gravide pentru efectuarea calculului statistic veridice.

Această etapă a avut drept obiectiv elucidarea aspectelor clinico-sociale și analiza



problemei preeclampsiei. Rezultatele acestei etape au permis formarea ipotezei de cercetare. Datele necesare pentru cercetare au fost colectate din fișele de observație a gravidelor și, respectiv, a nou-născutului. În baza "Chestionarului de evaluare a cazurilor clinice de sarcină complicată prin preeclampsie" special elaborat, al cărui model este prezentat în Anexa nr. 1, au fost cercetate cazurile incluse în studiu. Prima etapă a studiului a inclus: cercetarea anamnezei extragenitale și genitale, s-a studiat evoluția și rezultatele sarcinilor anterioare, evoluția sarcinii actuale și debutul manifestărilor clinico-paraclinice ale patologiei hipertensive cu particularitățile sale, aceasta fiind necesară pentru aprecierea factorilor determinanți ai preeclampsiei actuali pentru Republica Moldova. Au fost studiate particularitățile de evoluție a sarcinii, nașterii și rezultatele neonatale. Aceste date au fost necesare pentru elucidarea actualității problemei preeclampsiei și afectării netraumatice a fătului, precum și evidențierea ipotezei de cercetare.

#### **Etapa a II-a, Studiu observațional, analitic, de cohortă**

Pentru a determina criteriile de diagnostic precoce și prognostic al leziunilor netraumatice ale fătului la gravidele cu preeclampsie reprezentând obiectivele etapei a II-a în cercetare, Lotul reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc-Sample Size and Power" în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică – de 80.0%, diferența de rezultat de leziuni netraumatice ale SNC la paciente cu PE în medie este de 15.0% [53], RR=2, raport dintre loturile I și II – 1:3. Rezultat: valoarea calculată este de 91, ajustarea către rata de nonrăspuns estimată de 10.0%, mărirea lotului ajustat =100.

Pentru cercetare vor fi create două loturi: lotul de cercetare – 100 de paciente cu PE și lotul de control – 300 de paciente fără PE, iar în cercetare, conform criteriilor de includere și excludere, au fost incluse în lotul de cercetare 105 paciente cu PE și în lotul de control 366 fără PE.

Așadar, pentru cercetare au fost create două loturi, raportul dintre loturi fiind de 1:3. Lotul de cercetare L1 a inclus 105 femei gravide cu preeclampsie și lotul de control L0 a inclus 366 de femei gravide fără preeclampsie. Lotul de cercetare compus din 105 gravide a fost divizat în 2 subloturi. L1a (n= 35) – primul sublot a inclus femei cu preeclampsie, la care după naștere s-a stabilit diagnosticul de leziune hipoxico-ischemică a nou-născutului. L1b (n=70) a fost reprezentat de femei cu preeclampsie, la care după naștere la nou-născut nu a fost stabilit diagnosticul de leziune hipoxico-ischemică.

Evaluarea stării nou-născutului la naștere a fost efectuată de către medicul neonatolog. Nou-născuții incluși în lotul de cercetare au fost urmăriți în secția de reanimare și terapie intensivă a nou-născuților și la etapele ulterioare în cazul aflării acestora în secțiile date. Evaluarea a fost efectuată în scopul selectării cazurilor cu encefalopatie hipoxico-ischemică de divers grad.

Etapa a II-a de studiu a fost orientată spre următoarele direcții:

Studierea anamnezei genitale, extragenitale, rezultatului sarcinilor anterioare, evoluției sarcinii actuale cu elucidarea gradului de influență a factorilor de risc de realizare a PE și a factorilor determinanți de afectare hipoxico-ischemică a creierului fetal. Evaluarea momentului de instalare a manifestărilor clinice ale patologiei hipertensive cu studiarea evoluției dinamicii valorilor presiunii arteriale până la internare, pe parcursul aflării în staționar, pre-naștere și gradului de influență a lor asupra severității hipoxiei fetale. Pe lângă indicii clinico-paraclinici uzuali stipulați în carnetul perinatal, au fost studiați și cei propuși în studiu, cum sunt parametrii prooxidanți și antioxidanți ai balanței stresului oxidativ, precum și proteina S100 B. Studierea lor a permis determinarea rolului acestor parametri în realizarea PE și determinarea criteriilor de diagnostic și prognostic precoce al afectării netraumatice a creierului fătului. Un alt punct de interes l-a constituit cercetarea momentului nașterii, termenului de sarcină la naștere, modalității nașterii, indicațiilor de rezolvare a sarcinii. În baza datelor obținute la cercetarea factorilor ce influențează rezultatul perinatal s-a propus evaluarea cazurilor prin acordarea punctajului cumulativ în dependență de severitatea lor.

## **2.2. Metode de cercetare aplicate**

Studierea bibliografică. Pentru început, s-a studiat literatura medicală științifică actuală cu descrierea momentelor relevante în capitolul Revista Literaturii. În baza informației acumulate din diverse surse precum monografiile, articolele, studiile multicentrice, și surse on-line de literatură cu pondere științifică au fost elucidate datele statistice de incidență din diferite țări, ipotezele de ultimă oră despre factorii de risc, etiologici, mecanismele de realizare a preeclampsiei și influenței ei asupra realizării complicațiilor hipoxico-ischemice cronice la făt. Mecanismele adaptive, posibilitățile de compensare și realizarea decompensării fătului și gestantei au fost și ele descrise în capitolul dat.

### **Metode de culegere a datelor:**

Chestionarea – Studiul retrospectiv a fost efectuat în baza datelor colectate în conformitate cu chestionarul întocmit în prealabil (Anexa 1). Studiul prospectiv a fost realizat în regim real, în baza interviurii, după modelul chestionarului folosit în studiul retrospectiv.

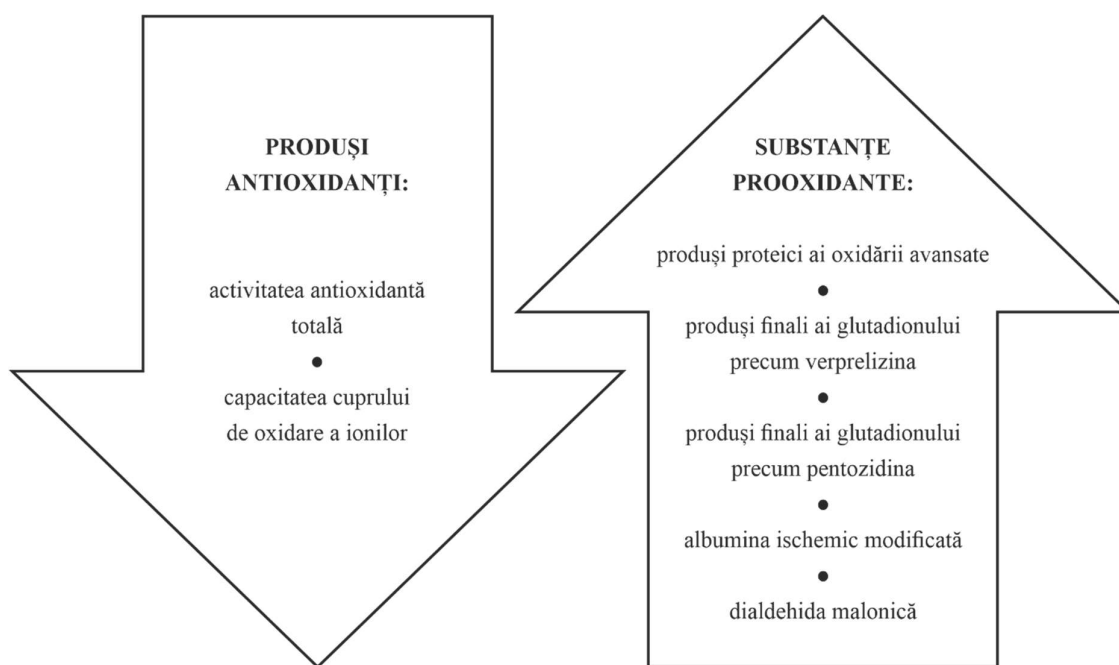
Metodele clinice incluse în cercetare: Fiecare gravidă inclusă în studiul propus a fost evaluată conform programului de investigare a gravidelor stipulat în carnetul perinatal. La momentul internării a fost apreciat termenul de sarcină, starea generală, valorile tensiunii arteriale. Pe parcursul aflării în staționar a fost efectuată aprecierea stării gravidelor în dependență de valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice, acuzele subiective și datele obiective. Valorile

tensiunii arteriale au fost apreciate poziționând pacienta în decubit dorsal la 45° sau șezând, astfel încât manșeta tensiometrului să se găsească în dreptul inimii. În secția reanimare și terapie intensivă, precum și în secțiile de patologie a sarcinii TA a fost măsurată la 06:00, 12:00, 18:00, 24:00.

Metodele paraclinice: În cadrul examinării ecografice a fost evaluată starea intrauterină a fătului cu stabilirea prezenței restricției de creștere intrauterină a fătului și anomaliilor de lichid amniotic. S-au examinat curbele velocimetriei Doppler ale arterelor uterine și ombilicale, cerebrală media și ductului venos. Ecografia Doppler pe arterele uterine examinează circulația utero-placentară și este folosită doar pentru a preciza sau infirmarea etiologiei vasculare a RCF și nu are o valoare prognostică pentru evoluția patologiei fetale. Fluxul ombilical pe artera ombilicală reflectă rezistența vasculară placentară. Prezența datelor patologice pe duct venos reprezintă manifestarea ultrasonografică ce denotă decompensarea fătului. În aceste cazuri este recomandabilă rezolvarea urgentă a sarcinii.

Următorii parametri au fost studiați în cadrul analizei generale a sângelui la ultima investigație prenaștere: nivelul de hemoglobină, numărul eritrocitelor, leucocitelor și numărul total de trombocite. A fost evaluată proteinuria în 24 h la ultima investigație prenaștere. Dintre parametrii biochimici am studiat proteina generală, alaninaminotransferaza și aspartataminotransferaza, ureea, creatinina și fibrinogenul. Acești markeri prezintă devieri patologice ale concentrațiilor lor în caz de preeclampsie.

Metodele inovative propuse au inclus studierea dezechilibrului stresului oxidativ. Studiarea factorilor echilibrului stresului oxidativ reprezintă o unealtă de diagnostic paraclinic, utilizată pentru o mai amplă înțelegere a procesului de maladaptare a organismului matern în preeclampsie (Figura 2.3).



**Figura 2.3. Reprezentarea grafică a dezechilibrului stresului oxidativ**

Pentru aprecierea severității dezechilibrului pro- și antioxidant al stresului oxidativ au fost selectați următorii parametri – produșii proteici ai oxidării avansate, produși finali ai glicolizării avansate, capacitatea antioxidantă totală, dialdehida malonică și albumina ischemic modificată.

Glicarea proteinelor și lipidelor cauzează reorganizări moleculare, ce sunt cauza generării produșilor finali ai glicolizării avansate, care ulterior pot produce specii reactive de oxigen. Acestea din urmă se leagă cu receptori specifici, formând legături încrucișate stabile. Acumulându-se cu predilecție în peretele vascular, sunt cauza dereglării funcției și structurii celulelor endoteliale vasculare. De asemenea, acești compuși sporesc permeabilitatea vasculară și declanșează cascada proinflamatorie.

Dialdehida malonică este și ea un compus prooxidant ce se formează ca rezultat al peroxidării lipidice a acizilor grași polinesaturați. Ei sunt rezultatul degradării speciilor reactive de oxigen și reprezintă un produs biochimic ce participă activ în formarea tromboxanului A2 atunci când ciclooxigenaza 1 sau ciclooxigenaza 2 metabolizează acidul arahidonic în prostaglandina H2 din trombocite. Acest produs este ulterior metabolizat de către tromboxansintetaza în Tromboxanul A2, acidul 12-hidroxiheptadecatrienoic și dialdehida malonică. Gradul peroxidării lipidice poate fi apreciat prin cantitatea de dialdehidă malonică sintetizată, fiind un marker de severitate a stresului oxidativ în favoarea prooxidării.

Albumina ischemic modificată este un compus rezultat din modificarea hipoxico-ischemică a terminației N a albuminei prin influența radicalilor liberi formați în exces. Este un marker folosit în investigațiile clinice pentru diagnosticul diferențial al patologiei cardiace ischemice de patologiile nonischemice. Factorii prooxidanți discutați nu au valori fiziologice de referință, iar concentrațiile lor corespund severității stresului oxidativ. Deci, interpretarea rezultatelor depinde de valorile obținute.

Sunt cunoscute mai multe substanțe cu acțiune antioxidantă ce au capacitatea de a neutraliza distrugerea tisulară cauzată de stresul oxidativ. Printre acestea cele mai bine studiate sunt enzimele precum superoxid dismutaza, glutatión-reductaza, glutatión-peroxidaza, ceruloplasmina, metalotioninele. Se consideră optimă studierea statutului antioxidant total prin aprecierea capacității antioxidante totale. Avantajul acestora este că nu se măsoară concentrația fiecărui produs antioxidant separat, ci se apreciază capacitatea totală de influență asupra stresului oxidativ.

Pentru aprecierea stării intrauterine a fătului, pe lângă metodele de evaluare standard precum ultrasonografia Doppler, s-a propus studierea markerului biochimic de afectare a sistemului nervos central fetal proteina S100B.

Pentru prima dată în evaluarea fetală acest biomarker a fost propus pentru cercetare de către neonatologul italian Diego Gazzalo și Michetti F., în 2002. Acesta propune utilizarea markerului dat ca indicator alternativ, dar direct, de lezare celulară în sistemul nervos central fetal atunci când rezultatele investigațiilor clinice și radiologice sunt silențioase. Mai mult ca atât, acest biomarker posedă avantajul de a furniza informație despre gradul de extindere a leziunilor nongenetice ale țesutului cerebral, eventual oferă informație despre severitatea și continuitatea procesului de lezare a celulelor neuronale prin determinarea în dinamică a concentrației sale [98].

Proteina S100B este o holoproteină intracitozolică dimerică calcium ligantă. Subunitatea  $\beta$  care este selectivă, sintetizată de astrocite, îi oferă markerului dat specificitatea față de țesutul cerebral. Proteina S100B are o masă moleculară mică, pe larg distribuită în țesutul cerebral, fiind prezentă în substanța albă, materia cenușie și în celulele tecii Schwann. Ea se regăsește în special în compartimentul citozolic al celulelor astrocitare ale SNC, aproximativ 5% de această proteină poate fi identificată și în spațiul extracelular, explicând rolul său în realizarea funcțiilor fiziologice. Această proteină este calciu sensibilă ce modulează activitatea biologică prin aderarea sa la calciu, astfel menținând homeostaza calciului intracelular. Se consideră că proteina dată are un rol major în reglarea metabolismului calciului, mobilității și ultrastructurii celulei nervoase, de asemenea, interacționează cu citocromul p53, având efect paracrin și autocrin asupra glicii și neuronilor. Prezența proteinei S100B în spațiul extracelular reprezintă un parametru de estimare a debutului

activării gliale, morții neuronale în caz de leziuni cerebrale sau traumatisme [99].

Se consideră că un nivel sporit de proteina S100B este asociat cu diverse afectări ale SNC și corelează cu gradul de severitate a afecțiunii. S-a propus ca această proteină, având specificitate și sensibilitate remarcabilă față de SNC, să fie numită biomarker de distrugere neuronală. Cercetând-o, se poate urmări evoluția patologiei neuronale distructive, fapt ce vine să completeze datele obținute prin metodele imagistice și, finalmente, având un avantaj economic nonneglijabil.

Studiile de cercetare efectuate se bazează pe presupunerea că proteina S100B este eliberată în caz de distrugere celulară a SNC fetal, cu pătrunderea acesteia în circuitul sistemic, datorită sporirii permeabilității barierei hematoencefalice fetale în situațiile compromise de hipoxie/ischemie, activarea stresului oxidativ, inflamație și infecție. Utilizarea metodelor imunologice și radiometrice a permis măsurarea concentrațiilor plasmatice fiziologice, acestea fiind de 0.02-0.10  $\mu\text{mol/L}$ . Prezența acestei proteine în cantități mai mari decât limitele fiziologice în lichidele biologice trădează o eliberare celulară patologică, probabil, cu rol extracelular. De asemenea, este demonstrată influența proteinei S100B în dependență de concentrația ei în diferențierea și proliferarea neuronală, dar și favorizarea apoptozei în cazuri patologice. În concentrații nanomolare, in vitro, stimulează proliferarea neurocitelor în cortexul cerebral și are efect neurotrofic pentru celulele neuronale pe parcursul maturizării lor, de asemenea, mărește proliferarea celulelor gliale. Totodată, în concentrații micromolare de S100B extracelular poate avea efecte devastatoare. În aceste concentrații S100B extracelular, in vitro, demonstrează efect neurotoxic prin stimularea expresiei citokinelor proinflamatorii și inducerea apoptozei [100].

Conform observațiilor recente, concentrațiile micromolare de S100B produc moartea apoptotică a celulei neuronale prin interacționarea cu receptorul avansat al produsului final de glutation, cauzând sporirea eliberării speciilor reactive de oxigen, activarea citocromului C, a cascadei Caspasei, contribuie la schimbările neuropatologice în cursul neurodegenerării sau a influenței inflamatorii asupra SNC prin activarea patologică a microgliei. Când are loc afectarea metabolică a țesutului neuronal, exprimată prin deplețiune de oxigen și/sau glucoză, răspunsul glial precoce este de secreție a proteinei S100B. Concentrațiile mari de S100B cauzează moarte neuronală prin eliberarea oxidului nitric din astrocite. Perioada de înjumătățire este de 30 de minute. Aceasta presupune că orice persistență a sporirii concentrației S100B reflectă eliberarea continuă a ei din țesuturile afectate [101]. Au fost cercetate posibilele corelații dintre severitatea dezechilibrului stresului oxidativ la gravidă și valorile proteinei S100B la făt.

Informația acumulată în anchetele de lucru a fost stocată și procesată statistic în baza de date ACCESS.

### **Metoda de cercetare imunofermentativă**

În cadrul studiului prospectiv, prin intermediul investigației imunofermentative, a fost determinată concentrația serică a oxidanților și antioxidanților pentru evaluarea stresului oxidativ și a concentrației proteinei S100B prin metoda ELISA indirectă. Metoda imunofermentativă explorează proprietatea anticorpilor de a se lega specific de anumiți compuși chimici precum polipeptide, enzime hormoni etc. Kitul pentru cercetarea indicilor propuși conține 96 de godeuri, ce permite măsurarea proteinei S100B, compușilor pro- și antioxidanți discutați mai sus din lichidele biologice colectate. Probele biologice recoltate de la gravidele selectate pentru studiu au fost centrifugate în laboratorul imunologic al IMSP IM și C, iar serurile obținute au fost trecute în eprubete speciale rezistente la -20 °C, în congelator. Determinările proteinei S100B au fost posibile în laboratorul imunologic al IMSP IM și C, centrul perinatal de nivelul III, Chișinău, în baza curbei standard, așezând absorbția medie a fiecărei probe pe o coordonată și concentrația S100B în  $\mu\text{mol/L}$  (sau logaritmul acesteia) pe altă coordonată. Rezultatele respective au fost introduse în calculator în baza de date folosită pentru stocarea datelor incluse în studiu.

Metode de analiză statistică a rezultatelor obținute: Evaluarea rezultatelor cercetării s-a efectuat în baza chestionarului observațional, elaborat pentru studiul prezent. Volumul eșantionului de cercetare a fost proiectat astfel încât rezultatele obținute să fie reprezentative și veridice din punct de vedere statistic. Rezultatele aprecierilor cantitative ale valorilor parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice.

În etapa I a studiului au fost calculați indicatorii de frecvență, procent, valorile medii și eroarea standard ( $ES \pm$ ). Parametrii cercetați, enumerați mai sus, sunt definiți prin următoarele: frecvența reprezintă numărul de apariții ale unei variabile într-un eșantion statistic; procentul reprezintă raportul dintre numărul de cazuri dintr-o categorie a unei variabile și numărul total de cazuri, rezultatul fiind înmulțit cu 100. Procentul (%) =  $f/n \cdot 100$ , unde  $f$  este frecvența sau numărul de cazuri în fiecare categorie, iar  $n$  este numărul de cazuri per total. Valorile medii ale unei caracteristici se folosesc când fenomenul supus cercetării înregistrează modificări aproximativ constante în progresie aritmetică. Eroarea standard este o măsură a variabilității sau dispersiei datelor într-o distribuție statistică. Aceasta reprezintă o estimare a dispersiei medii a valorilor individuale față de media distribuției.

În etapa a II-a a studiului au fost apreciate măsuri de asociere precum: Riscul Relativ (RR), Riscul Șanselor (OR), Intervalele de Confidență de 95% (IC 95%), testul  $\chi^2$  și corelația Pearson ( $r$ ). Ele au fost apreciate între datele Lotului de cercetare și Lotului de control. De asemenea, datele au fost comparate între subplotul gravidelor cu PE, la care, la naștere, s-a stabilit leziuni netraumatice ale nou-născutului (L1a) și gravidele subplotului (L1b) cu PE, la care, la naștere, la

nou-născut nu s-a stabilit diagnosticul de leziuni netraumatice. Veridicitatea rezultatelor a fost evaluată utilizând testul de semnificație „p”. Riscul Relativ (RR) și Odds Ratio (OR) reprezintă o măsură utilizată pentru a evalua asocierea dintre un factor de expunere și un rezultat de interes. Corelația Pearson relevă prezența unei legături a variabilelor din cercetate. Un coeficient de corelație mare indică o legătură puternică. R are valori între -1 și +1. Cu cât valoarea coeficientului de corelație Pearson se apropie de 1 (în valoare absolută), cu atât „intensitatea” relației liniare dintre cele 2 variabile va fi mai mare.

Veridicitatea rezultatelor a fost determinată prin calcularea testului de semnificație „p”, utilizat în analiza tabelelor de contingență, iar semnificația este devierea lui de la ipoteza nulă. Rezultatul este un număr între 0 și 1 ce reprezintă probabilitatea de a face o eroare dacă respingem ipoteza nulă. Dacă p este mai mic decât pragul de semnificație  $\alpha$  ales – de obicei  $\alpha=0,05$  – respingem ipoteza nulă și admitem că ipoteza este adevărată. Interpretarea valorilor p se face astfel:  $p < 0,05$ , legătura statistică este semnificativă (Interval de Încredere 95%);  $p < 0,01$ , legătura statistică este semnificativă (Interval de Încredere 99%);  $p < 0,001$ , legătura statistică este înalt semnificativă (Interval de Încredere 99.9%);  $p > 0,05$ , legătura statistică este nesemnificativă. Datele au fost oferite în cifre absolute, procentul acestuia din eșantionul cercetat și indicele de credibilitate la 95%.

Valorile tensiunii arteriale (TA), valorile parametrilor biochimici, ale produșilor prooxidanți și antioxidanți au fost cercetate în baza analizei dispersionale simple „one-way ANOVA”, numită și experiment complet aleatoriu ce corespunde testului t, compară două sau mai multe grupuri independente, testează dacă variația lui y ‘explicată’ prin ecuația de regresie este semnificativă sub aspect statistic, calculează raportul dintre varianța explicată prin regresie și varianța reziduurilor, numit F. Această metodă statistică poate testa semnificația lui F. Dacă F este mare, atunci proporția varianței în eșantion explicată prin ecuația de regresie este improbabil să provină din eșantionarea aleatoare a variabilelor populației care nu au nici o relaționare. Valorile p, pentru testul de omogenitate, sunt mai mari de 0.05 și relevă că toate variantele pentru toate categoriile de pacienți sunt egale, deci se poate utiliza în mod cert metoda ANOVA. Prin utilizarea analizei de regresie logistică s-au identificat factorii și pragurile de prognostic, în scopul evaluării impactului negativ asupra sistemului nervos central fetal. Pentru aprecierea sensibilității și specificității valorilor de prognostic și de prag, a valorilor proteinei S100B în determinarea lezării neuronale în caz de hipoxie cronică fetală s-a utilizat curbă statistică ROC. Curba ROC reprezintă o metodă de analiză statistică în care pe axa orizontală avem reprezentată grafic rata fals pozitivă, iar pe axa verticală rata adevărat pozitivă. Astfel, ROC studiază relația dintre sensibilitate și specificitate.



În concluzie, studiul dat se bazează pe cercetarea retro- și prospectivă a cazurilor de preeclampsie ce au avut loc în IMSP IM și C pe parcursul anilor 2007-2014. Au fost analizate 705 cazuri incluse în studiu conform criteriilor de includere și excludere, iar repartizarea în loturia fost efectuată în baza aplicării formulelor de calcul statistic. Cazurile incluse în studiu au fost analizate în baza chestionarului de evaluare ce a inclus date anamnestice, clinice și paraclinice. Rezultatele obținute au fost supuse analizei statistice, în baza acestora au fost atinse scopul și obiectivele propuse. Rezultatele generale au stat la baza întocmirii algoritmului de conduită și recomandărilor oferite.

### **2.3. Concluzii la capitolul 2**

1. Subiecții au fost selectați în baza criteriilor de includere și excludere bine definite.
2. Volumele eșantioanelor au fost apreciate prin formule statistice care corespund cel puțin numărului minim necesar pentru obținerea rezultatelor veridice sub aspect statistic.
3. Studiul științific propus a fost realizat în baza a 705 cazuri înregistrate în IMSP IM și C repartizate în 2 etape de cercetare. Etapa I, studiul retrospectiv, a inclus 234 de gravide cu preeclampsie. Etapa a II-a, studiul prospectiv, a inclus 471 de gravide.
4. Informația anamnestică a fost colectată în baza chestionarului special elaborat de evaluarea cazurilor clinice de sarcină complicată prin preeclampsie.

### **3. STUDIAREA PROBLEMEI PREECLAMPSIEI ÎN REPUBLICA MOLDOVA ȘI IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

#### **3.1. Incidența preeclampsiei în Republica Moldova**

Preeclampsia, reprezentând o patologie progresantă, cu implicare multisistemică, rămâne a fi actuală în obstetrica modernă, sporind semnificativ morbiditatea și mortalitatea maternă și fetală. Majoritatea protocoalelor internaționale repartizează PE după gradul de severitate în PE severă și PE moderată. În RM, se utilizează clasificarea de PE severă și PE neseveră, caracterizată similar cu cea moderată din ghidurile internaționale. Incidența globală a acestei patologii nu denotă scădere semnificativă, variind în medie între 3%-8%, iar în unele surse până la 25%. În SUA, Canada și unele țări din Europa de Vest incidența PE este de 2%-5%, în Danemarca – 4.5% cazuri, în Suedia – 3.3%, în Franța – 1%. În țările în curs de dezvoltare diagnosticul de preeclampsie variază între 4% și 18%. Unii autori explică aceste diferențe majore în incidența preeclampsiei în diverse țări prin variația în criteriile de diagnostic [18-25]. O altă explicație ar fi predispunerea genetică. Se consideră că femeile de rasă hispanică au o predispunere genetică pentru realizarea PE în sarcină.

Diagnosticul de preeclampsie severă (PES) în ultimii ani este stabilit mai frecvent prin comparație cu cel de preeclampsie neseveră (PEN), iar una din explicații poate fi sporirea incidenței globale a obezității în rândul femeilor. De exemplu, în SUA, PES de la 0.3% în 1980 a atins 1.4% în 2010. Incidența PES în țările înalt dezvoltate din Europa de Vest este de 0.5% iar în țările în curs de dezvoltare este în medie de 3%, în unele țări din Europa de Est atingând până la 10%[26].

În instituțiile medicale din Republica Moldova, precum și în IMSP Institutul Mamei și Copilului incidența patologiei discutate, pe perioada 2007-2018, se încadrează în intervalul constat în publicațiile internaționale, având o medie de 2.1%. Datele epidemiologice ale PE în RM, expuse în Tabelul 3.1., au fost colectate din Departamentul de Statistică al IMSP IM și C și din biroul Național de Statistică al Republicii Moldova.

Din datele analizate din tabel se observă că incidența PE pe parcursul perioadei de timp 2007-2018 în RM este de 3.2%. Se poate observa că indicii prezentați în IMSP IM și C sunt semnificativ mai mari decât cei din RM, acest fapt se datorează regionalizării corecte a gravidelor cu patologie ce agravează sarcina, inclusiv cu PE, în instituțiile medicale de nivelul III. În același tabel se constată un decalaj semnificativ în incidența preeclampsiei dintre anii 2007 și anii ulteriori în IMSP IM și C. În 2007 PE se întâlnește în 12.8% cazuri, în următorii ani variind între limitele 2.8% și 5.8%. Această situație își are argumentarea în criteriile diferite de stabilire a

diagnosticului de PE în anii discutați. Respectiv, având în vedere sporirea PEN în IMSP IM și C, indicii totali pe țară sunt și ei semnificativ mai mari. În 2008 și în 2010, în IMSP IM și C, PE a fost stabilită în 5.8% și respectiv 5% cazuri, cu un raport practic egal între PEN și PES. În RM, în aceeași perioadă de timp, PEN a fost stabilită de două ori mai frecvent decât PES, cunoscând valori de 1.2 % (2008) și 1.1% (2010) prin comparație cu PES, fiind astfel echivalentă cu 0.6% (2009) și 0.7% (2011). În 2009, incidența PE, per general, în IMSP IM și C, precum și în restul maternităților din RM a avut cele mai mici valori din toți anii de referință, fiind echivalentă cu 2.8% și respectiv 0.6%. De remarcat că PES în IMSP IM și C a fost practic de două ori mai mică în comparație cu PEN.

**Tabelul 3.1. Incidența preeclampsiei pe parcursul anilor 2007-2018**

Anul	Institutul Mamei și Copilului					Republica Moldova				
	Preeclampsie neseveră		Preeclampsie severă		total	Preeclampsie neseveră		Preeclampsie severă		total
	abs.	%	abs.	%	%	abs.	%	abs.	%	%
2007	467	8.1	192	4.7	12.8	1177	4.7	516	0.1	4.8
2008	161	3.3	121	2.5	5.8	453	1.2	230	0.6	1.8
2009	57	1.0	101	1.8	2.8	308	0.1	203	0.5	0.6
2010	148	2.7	122	2.3	5.0	429	1.1	265	0.7	1.8
2011	78	1.5	115	2.2	3.7	340	0.9	263	0.7	1.6
2012	86	1.4	138	2.3	3.7	346	0.9	263	0.7	1.6
2013	73	1.3	121	2.1	3.4	281	0.7	238	0.6	1.3
2014	88	1.4	172	2.6	4.0	482	1.2	328	0.8	2.0
2015	57	0.9	150	2.3	3.2	360	1.0	282	0.7	1.7
2016	79	1.3	162	2.6	3.9	285	0.7	295	0.7	1.4
2017	70	1.1	108	1.8	2.9	288	0.8	269	0.7	1.5
2018	78	1.3	159	2.6	3.9	266	0.8	324	0.9	1.7

În maternitățile din țară, cazurile de PEN au fost mai frecvente decât cele cu PES. În 2010, incidența PE manifestă creștere dublă în comparație cu anul precedent, fiind egală cu 5% în IM și C și cu 1.8% în alte maternități din țară, menținându-și raportul PEN/PES dublu în favoarea PES în cazul centrului de nivelul III și raport practic inversat în favoarea PEN în celelalte maternități. Începând cu 2011, pe parcursul următorilor trei ani, se observă indici stabili ai

incidenței acestei patologii atât în IM și C, cât și în celelalte maternități din Republica Moldova.

Raportul dintre PES și PEN s-a menținut același în perioada de ani discutată, fiind practic dublu în cazul PES comparată cu PEN în IM și C și practic egal în țară.

Continuând din anul 2015 până în anul 2018, incidența PE în IMSP IM și C și în maternitățile din țară este stabilă cu devieri ne semnificative de până la o zecime din procent. Datele despre PES în maternitatea IMSP IM și C demonstrează o variabilitate ușor mai sporită depășind la un procent. Incidența PES în celelalte maternități din Republică este constantă, fără devieri semnificative.

Referindu-ne la incidența comparativă a PE în Republica Moldova față de cea mondială, Republica Moldova oferă indicatori similari țărilor din Europa de Vest și Canada. Aceste țări sunt cunoscute prin incidență scăzută a PE. Însă, incidența PES este mai mare în Republica Moldova prin comparație cu țări precum SUA, Canada sau cele din Europa de Vest. Deși nu a cunoscut o creștere semnificativă ca în SUA, incidența PES rămâne a fi constantă pe parcursul celor 10 ani discutați, fiind similară cu cea din țările în curs de dezvoltare.

Indicii expuși în Tabelul 3.1. reflectă actualitatea și importanța PE în RM. În pofida abordării conduitei standardizate, metodele de diagnostic modern, rata PE nu înregistrează descreștere. Persistența incidenței stabile în special a PES reflectă importanța studierii acestei probleme, dar și a complicațiilor materno-fetale consecutive.

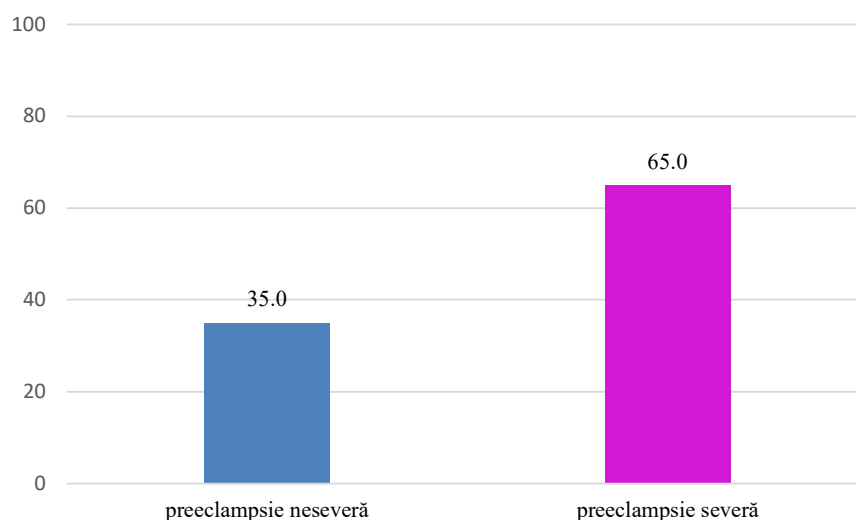
Pe de altă parte, FIGO, în 2021, declară că PE este cauza a 500 mii de decese perinatale anual [29]. În Franța, complicațiile perinatale în caz de PE au fost repartizate astfel: 12% dintre nou-născuți au fost cu masă mică pentru vârsta gestațională, 20-30% de cazuri au fost născuți prematur, iar în 25% a survenit decesul perinatal. În SUA, PE, a fost cauza nașterilor premature în 15% din cazuri și cauza a 1250 de decese perinatale anual. Conform Preeclampsia Foundation din Regatul Unit, PE este cauza decesului perinatal în 6% din cazuri prin comparație cu 27% în țările subdezvoltate. Cele mai frecvente complicații descrise sunt masa mică la naștere, scorul Apgar mic și complicațiile hipoxiei - ischemiei.

### **3.2. Evoluția sarcinii la pacientele cu preeclampsie ce au născut în IMSP IM și C**

Acest subcapitol are la bază un studiu retrospectiv de tip descriptiv, în care au fost analizate 234 de cazuri de paciente cu preeclampsie care au născut în IMSP IM și C. În cadrul procesului de evaluare a preeclampsiei, s-a efectuat o analiză a particularităților obstetricale relevante, care pot avea impact negativ asupra afectării sistemului nervos central fetal și respectiv al nou-născutului. Gravidele incluse în studiu au fost selectate conform criteriilor de includere și

excludere, iar nașterile au avut loc în perioada 2007-2010.

Pentru început, s-a efectuat o analiză a cazurilor de preeclampsie (PE) în funcție de severitatea afecțiunii. Astfel, s-a constatat că 82 (35.0%) de cazuri au fost clasificate ca preeclampsie neseveră (PEN), în timp ce 152 (65.0%) de cazuri au fost clasificate ca preeclampsie severă (PES). Aceste date sunt prezentate în Figura 3.1. Rata cazurilor de PES a fost de aproximativ două ori mai mare decât cea a cazurilor de PEN. Incidența mai mare a cazurilor de PES este susținută de distribuția acestora în funcție de gradul de complexitate a cazurilor de PE internate în cadrul IMSP IM și C. În instituția dată se admit pentru internare pacientele cu un grad sporit de risc materno-fetal din toate entitățile medicale ale Republicii Moldova.



**Figura 3.1. Repartizarea cazurilor în funcție de gradul de severitate a preeclampsiei (%)**

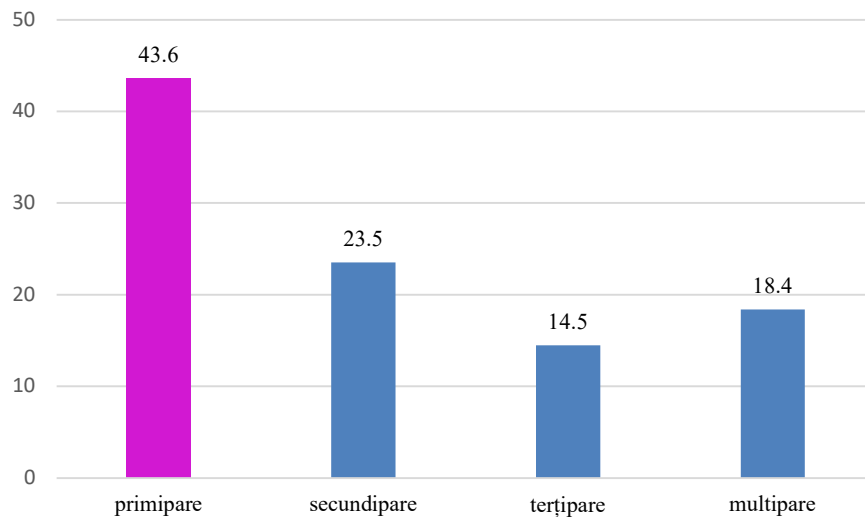
Este important să menționăm că media termenului de sarcină la care s-a stabilit diagnosticul de PE a fost de  $35^{+6} \pm 1$  s.a. Dintre ele, în cele mai frecvente cazuri 67 (81.7%), diagnosticul de PEN s-a stabilit la un termen mediu de sarcină de  $36^{+2} \pm 3$  s.a. Prin comparație, la gravidele cu PES media termenului de sarcină la care s-a stabilit diagnosticul dat a fost de  $32^{+4} \pm 4$  s.a. Deci, debutul patologiei în cazurile de PES a fost observat la un termen prematur al sarcinii, în comparație cu cazurile de PEN, în care debutul afecțiunii a fost înregistrat aproape de termenul matur al sarcinii. Vârsta gravidelor a reprezentat cel de al doilea criteriu descris la această etapă și a avut următoarele valori statistice:  $M 27.7 \pm 0.4$ ,  $\delta 6.1$ . Distribuția numărului de observații după criteriul de vârstă, la interval de 5 ani la gravidele cu PE este reprezentată în Tabelul 3.2.

**Tabelul 3.2. Distribuția cazurilor de preeclampsie în funcție de vârstă (abs., %, n=234)**

Intervalul de vârstă, ani	abs.	%
17- 21	35	14.9
22-26	70	29.9
27-31	61	26.1
32-36	50	21.4
>37	18	7.7

Rezultatele repartizării gravidelor din studiul retrospectiv, conform criteriului de vârstă în intervale de 5 ani, au relevat că cea mai mare proporție, respectiv 77.4%, a fost reprezentată de gravidele cu vârsta cuprinsă între 22 și 36 de ani, indicând o frecvență crescută în acest grup de vârstă. Rata gravidelor cu vârsta cuprinsă între 17 și 21 de ani a constituit 14.9%, sugerând o prezență semnificativă în acest interval de vârstă. Gravidele cu vârsta mai mare de 37 de ani au constituit cea mai mică proporție, întâlnindu-se în doar 7.7% din cazuri.

Din totalul gravidelor incluse în eșantionul retrospectiv, conform Figurii 3.2, s-a constatat că 102 (43.6%) gravide erau primipare, în timp ce 55 (23.5%) de gravide au fost la a doua naștere, iar, la a treia naștere au fost 34 (14.5%) de paciente. Gravidele care erau la a patra naștere sau mai multe au fost în număr de 43 (18.4%).



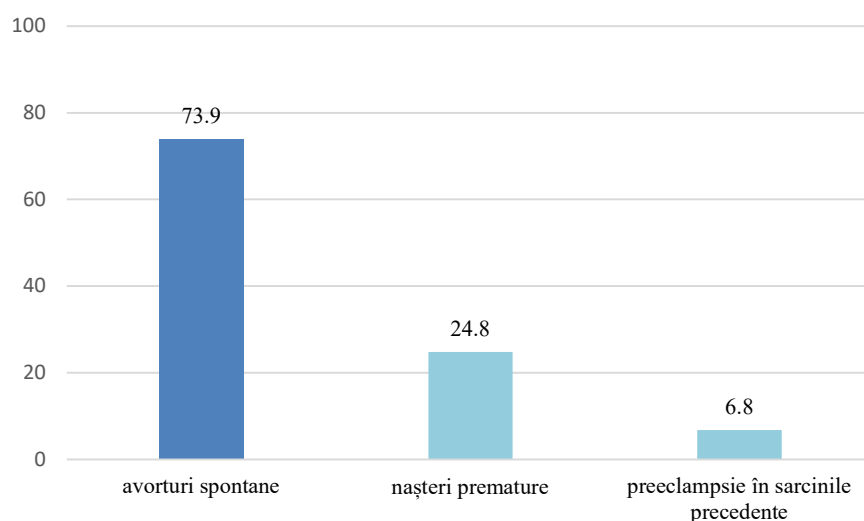
**Figura 3.2. Numărul de nașteri în anamneză la gravidele cu preeclampsie (%)**

Gravidele care erau la a patra naștere sau mai multe au fost în număr de 43 (18.4%). Din

grupul de primipare, 34 de cazuri (33.3%) au dezvoltat preeclampsie neseveră (PEN), în timp ce 68 de cazuri (66,7%) au prezentat preeclampsie severă (PES). Astfel, primiparele reprezintă un grup semnificativ în ceea ce privește structura incidenței preeclampsiei.

A fost evaluată anamneza obstetricală agravată. S-a constatat că întreruperi de sarcină în anamneză au fost înregistrate în 165 (70.5%) de cazuri, respectiv doar 69 (29.5%) au fost fără date despre întreruperi de sarcini în anamneză. Din numărul total de cazuri cu anamneză de întreruperi de sarcină 43 (26.1%) au constituit cazurile cu anamneză de avorturi medicale. Avorturile spontane și sarcini stagnante au fost înregistrate în 122 (73.9%) de cazuri. Anamneza privind avorturile spontane și sarcinile stagnante reprezintă un aspect important în cadrul studiului efectuat, având în vedere posibila implicare a coagulopatiilor în cauza acestor complicații. Este cunoscut faptul că coagulopatiile, cum ar fi sindromul antifosfolipidic, reprezintă unul dintre factorii de risc recunoscuți pentru dezvoltarea preeclampsiei, conform literaturii de specialitate. Astfel, investigarea istoricului obstetrical al pacientelor, inclusiv al antecedentelor de avorturi spontane și sarcini stagnante, poate oferi informații relevante pentru evaluarea riscului de preeclampsie și identificarea posibilelor legături cu coagulopatiile.

Nașterile premature din anamneza gravidelor au reprezentat următorul aspect de interes în cadrul cercetării. Din numărul total al cazurilor, s-au identificat 58 de cazuri (24.8%) în care pacientele au avut o anamneză obstetricală cu nașteri premature anterioare. Dintre acestea, 36 de cazuri (62.1%) au fost asociate cu decese perinatale.



**Figura 3.3. Distribuția cazurilor cu anamneză obstetricală complicată în preeclampsie (%)**

Aceste constatări sugerează o posibilă legătură între nașterile premature anterioare și riscul crescut de deces perinatal în cazul pacientelor cu preeclampsie. Este important să se acorde atenție deosebită acestui subgrup de paciente și să se ofere îngrijiri și monitorizare adecvată pentru a reduce riscul de complicații în sarcinile ulterioare.

O altă caracteristică relevantă din anamneza obstetricală agravată a cazurilor din lotul retrospectiv a fost prezența preeclampsiei în sarcinile precedente. S-a constatat că în 16 cazuri (6.8%) s-a raportat existența preeclampsiei în sarcinile anterioare ale pacientelor (Figura 3.3).

Valorile obținute sunt relevante și obiective dacă menționăm că o pătrime dintre femeile din cercetarea retrospectivă au avut nașteri premature în sarcinile precedente. Este evident că factorii menționați anterior nu pot fi considerați cauza lezării sistemului nervos central (SNC) fetal. Cu toate acestea, SNC al nou-născutului prematur poate fi afectat din cauza prematurității și consecințelor hipoxiei cronice.

Următoarea etapă a cercetării a implicat evaluarea condițiilor medicale independente de sarcină, pe fundalul cărora s-a dezvoltat PE. Printre acestea se numără patologia cardiovasculară, manifestată prin incompetența aparatului valvular, patologia endocrină, în special hipo- și hipertiroidismul, precum și tulburările metabolismului lipidic, manifestat în principal prin diverse grade de obezitate, hepatopatii, patologia urogenitală și infertilitatea primară sau secundară. Toți acești factori recunoscuți predispun la apariția preeclampsiei, iar SNC al nou-născutului poate fi afectat de naștere prematură și hipoxie cronică instalată în aceste cazuri. În baza cercetării anchetei de lucru, în lotul retrospectiv, condițiile medicale independente de sarcina actuală sunt redate în Tabelul 3.3.

După cum observăm, incidența afecțiunilor extragenitale agravează frecvent sarcina cu preeclampsie. Astfel, la aproape fiecare a doua gravidă au fost identificate afecțiuni inflamatorii ale tractului urinar și excretor, inclusiv pielonefrite cronice, cu recidive pe parcursul sarcinii, bacteriuria asimptomatică și inflamații ale vezicii urinare. Aceste afecțiuni au fost prezente în 110 cazuri (47.0%) din totalul eșantionului.

Afecțiunile metabolice, cum ar fi disfuncția lipidică sau obezitatea, care prezintă o creștere îngrijorătoare la nivel mondial, influențează starea de sănătate a femeilor nu doar prin probleme de infertilitate, hipertensiune arterială sau risc de complicații cardiovasculare pe parcursul vieții, ci și prin creșterea riscului de dezvoltare a preeclampsiei. În cadrul eșantionului de paciente analizat, incidența obezității a fost de 84 de cazuri (35.9%). Prin urmare, practic, fiecare a treia gravidă a fost diagnosticată cu obezitate.



**Tabelul 3.3. Incidența condițiilor medicale independente de sarcină la gravidele cu preeclampsie (abs. %)**

<b>Condiții medicale independente de sarcină</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>
Afecțiuni uro-excretorii	110	47.0
Obezitate	84	35.9
Patologii cardiovasculare	47	20.1
Patologia sistemului endocrin	23	9.8
Hepatopatii	6	2.6
Vaginite	58	24.8
Infertilitate	14	6.0
Sarcina obținută prin reproducere asistată	3	1.3

Patologia sistemului cardiovascular (SCV) a inclus afecțiuni cardiace, reprezentate de diverse tulburări dobândite și congenitale ale inimii cu grade diferite de severitate și a fost prezentă în 47 de cazuri (20.1%). Acest lucru înseamnă că aproximativ la fiecare a cinceagavidă cu PE s-au constatat afecțiuni cardiovasculare.

Următoarele afecțiuni independente de sarcină au o incidență mai mică în cercetarea efectuată. Aceste condiții medicale sunt considerate factori de risc cu o semnificație redusă în literatura de specialitate. În studiul actual ele au fost reprezentate de patologia endocrină, în special, prezentă prin hiper- și hipotiroidie, diagnosticată în 23 (9.8%) de cazuri. Hepatopatiile de diversă origine la gravidele cu PE au fost expuse în diagnostic în 6 (2.6%) cazuri. Infertilitatea primară și secundară a fost prezentă în anamneză în 14(6.0%) cazuri, sarcinasurvenind în urma reproducerii asistate în 3 (1.3%) cazuri.

Toate particularitățile descrise anterior, datorate afecțiunilor concomitente ale sarcinii cu PE, pot influența dezvoltarea afecțiunilor sistemului nervos central fetal și, implicit, a nou-născutului. Aceasta se datorează în principal efectelor negative ale nașterilor premature și hipoxiei cronice, care apar în contextul preeclampsiei pe fundalul prezenței condițiilor medicale independente de sarcină.

La etapa prespitalicească, unul dintre criteriile importante de apreciere a evoluției sarcinii a fost studierea anamnezei de iminență de avort spontan și/sau naștere prematură în sarcina actuală. Întrucât PE este asociată cu o patologie a placentei, din motivele placentăției superficiale și hemodinamicii patologice este argumentată și presupunerea că iminența de întrerupere a sarcinii este o situație medicală frecvent întâlnită în PE și respectiv confirmată în termeni statistici. Din totalul de 234 de gravide, iminența de întrerupere a sarcinii a fost menționată în 73 (31.2%) de

cazuri. În 161 (68.8%) de cazuri nu a fost menționată iminența de întrerupere a sarcinii actuale.

Primul semn de PE apreciat de personalul medical la etapa prespitalicească și constatat în documentația necesară a fost sporirea valorilor TA. Valorile medii ale TA la prima înregistrare din carnetul perinatal, până la momentul internării au fost următoarele: pentru tensiunea arterială sistolică (TAS)  $M 154 \pm 1.1$  mm Hg,  $\delta 16.8$  pentru tensiunea arterială diastolică (TAD)  $M 99.5 \pm 1.4$  mm Hg,  $\delta 11.4$ . Pornind de la ipoteza că dinamica valorilor TA depinde de mecanisme de vasoconstricție și vasodilatate ce agravează circuitul sangvin, inclusiv în sistemul utero-placentar și fetal, am considerat importantă studierea actualității acestora în lotul retrospectiv. Pentru aprecierea dinamicii valorilor TA, acestea au fost în dependență de termenul de sarcină și durata până la internare. Acești parametri au fost studiați la momentul primei depistări a HTA, la internare și pe parcursul aflării în staționar.

**Tabelul 3.4. Vârsta gestațională la primul puseu de hipertensiune arterială înregistrat(abs., %)**

<b>Termenul de sarcină</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
până la 27 <sup>+6</sup> s.a.	30	12.8	< 0.05
28 <sup>+0</sup> s.a.-36 <sup>+6</sup> s.a.	122	52.1	< 0.05
după 37 <sup>+0</sup> s.a.	82	35.0	< 0.05

Datele expuse în Tabelul 3.4 denotă că în 52.1% din cazuri valorile TA cresc peste cele normale la un termen de 28-36 s.a. inclusiv. Deci, cel mai frecvent, primele manifestări clinice ale PE încep de la debutul trimestrului III de gestație, atunci când rezervele funcționale ale organismului gravidei sunt la limita de epuizare.

Durata de timp de la primul puseu de HTA până la internare este prezentată în Tabelul 3.5. Criteriul pentru internare a fost agravarea stării generale prin sporirea valorilor tensiunii arteriale. Se observă că durata mai mare de 72 h până la internare și sporirea valorilor TA la ziua internării a fost constatată în 57 (24.3%) de cazuri. Prezența hipertensiunii arteriale (HTA) pe parcursul perioadei de 1-2 săptămâni a fost înregistrată în 35 (14.5%) de cazuri, în 36 (15.4%) de cazuri s-a înregistrat TA sporită cu o săptămână până la internare. Valori ale TA pe parcursul a 2-3 săptămâni s-au constatat până la internare în 25 (10.7%) de cazuri. Au fost necesare 3-4 săptămâni de la momentul primului puseu de HTA înregistrat până la internare în 27 (11.1%) de cazuri. Din numărul total de gravide, sporirea TA s-a înregistrat cu mai mult de 4 săptămâni până la internare în 55 (23.5%) de cazuri.

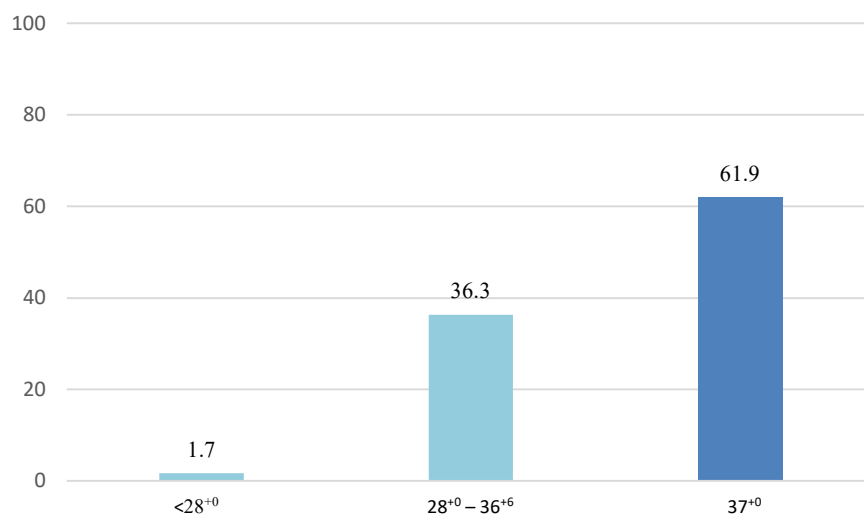
Observăm că în cele mai frecvente cazuri de PE, evoluția TA a fost pe o durată mai mare de 4 săptămâni de la primul puseu de HTA până la internare. Repartizare similară a numărului de cazuri cu cele cu o perioadă de până la 72h până la internare. În același timp, în restul intervalelor de timp repartizarea este aproximativ similară. Din numărul de cazuri cu un interval mai mare de 4 săptămâni până la internare, PES a fost stabilită în 40 (72.8%) de cazuri, iar printre gravidele ce au avut un debut de până la 1 săptămână până la internare, au fost 51 (89.4%) de cazuri.

**Tabelul 3.5. Durata de timp de la debutul primului puseu de hipertensiune arterială până la momentul internării la gravidele cu preeclampsie (abs., %, p)**

<b>Durata hipertensiunii arteriale până la internare</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
< 72 h	57	24.3	<0.05
> 1 săptămână	36	15.4	<0.05
1-2	35	15.0	<0.05
2-3	25	10.7	<0.05
3-4	26	11.1	<0.05
> 4	55	23.5	<0.05

În mod evident, cazurile cu mai mult de 4 săptămâni până la internare nu au fost din start cu PES, altfel etapa spitalizării ar fi mult mai precoce. Acest lucru ne confirmă faptul că PE este o condiție medicală dinamică, evolutiv progresantă, de la PEN la PES, cu o variabilitate a duratei evoluției ei. La momentul internării media TA a avut următoarele valori: TAS - M 149.1±2.1 mm Hg, δ 16, iar M al TAD a fost de 100.9±6.9 mm Hg, δ 54.1. Repartizând valorile TAS și TAD la internare în dependență de gradul de severitate a PE, am obținut următoarele date: mai mult de 160 mm Hg au fost în 66 (28.2%) de cazuri, 133 (56.8%) de cazuri au avut valori între 140-159 mm Hg și 34 (14.5%) de cazuri au fost cu valori mai mici de 140 mm Hg. Valorile TAD la internare au fost mai mari de 110 mm Hg în 40 (17.1%) de cazuri, 153 (65.4%) de cazuri au avut valori ale TAD de 90-109 mm Hg și 40 (17.9%) de cazuri – valori ale TAD mai mici de 90 mm Hg. Aceste date sunt similare cu cele ale literaturii medicale, care susțin că valorile diastolice sunt mai puțin labile, având cifre mai constante.

Termenul de sarcină la care au fost internate gravidele a fost repartizat conform următoarei clasificări: până la 28 s.a. au inclus 4 (1.7%) cazuri, 28<sup>+0</sup> – 36<sup>+6</sup> s.a. inclusiv au fost 85 (36.3%) de cazuri, iar după 37<sup>+0</sup> s.a. 145 (61.9%) de cazuri (Figura 3.4.).

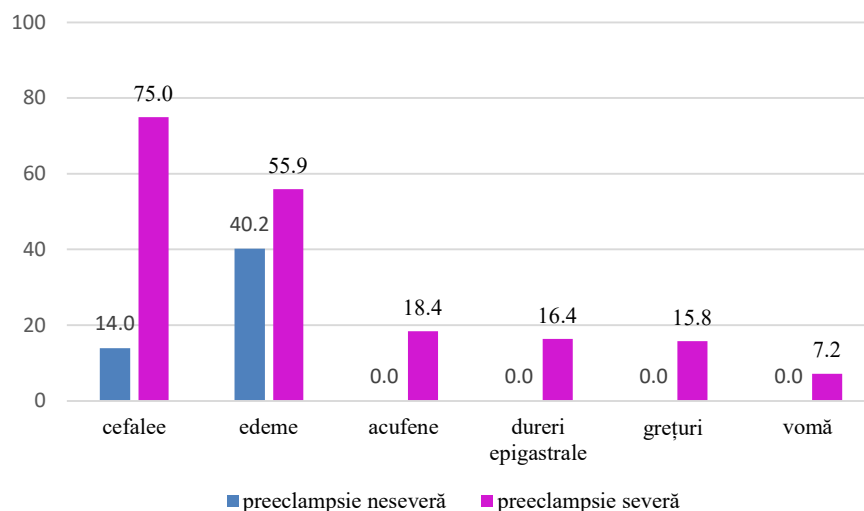


**Figura 3.4. Repartizarea gravidelor în funcție de termenul de sarcină la internare (%)**

Din aceste date observăm că sarcina prematură constituie 89 (38.0%) de cazuri din totalul de gravide din lotul retrospectiv, iar gravidele internate la un termen matur de sarcină au constituit 145 (62%) de cazuri.

Cele mai frecvente manifestări asociate PE la internare au fost edemele, care au constituit 33 (40.2%) din totalul cazurilor de PEN și 85 (55.9%) din totalul de cazuri de PES. Deci, mai frecvent, edemele sunt întâlnite în PES. Însă, edemele nu constituie un criteriu obiectiv de severitate a PE, conform căruia o sarcină fiziologică poate fi asociată cu edeme în 60% din cazuri. Astfel, rezultatele obținute confirmă încă o dată că edemele nu servesc drept criteriu de constatare sau criteriu de apreciere a severității patologiei discutate.

Acuzele de cefalee au constituit 12 (14.6%) cazuri în PEN și 114 (75.0%) cazuri în PES. Cefaleea servește drept criteriu alarmant în PE, sugerând afectarea SNC matern, fapt ce ar fi un factor de apreciere a severității PE și respectiv ar influența deciziile de conduită, dar în același timp PE poate fi cauzată de reacțiile adverse ale blocantelor canalelor de calciu, preparat cunoscut prin efecte tocolitice și antihipertensive utilizate în sarcina prematură. Alte acuze au fost doar în sublotul cu PES. În 24 (15.8%) din cazuri au fost constatate acuze la hiperemezis, iar în 11 (7.2%) cazuri – vomă asociată cu PES, dureri epigastrice – în 25 (16.4%) de cazuri, dereglări ale acuității vizuale – în 28 (18.4%) de cazuri, slăbiciune generală – în 5 (3.3%) cazuri. Din Figura 3.5. se observă că cefaleea este prezentă mult mai rar la gravidele cu PEN.



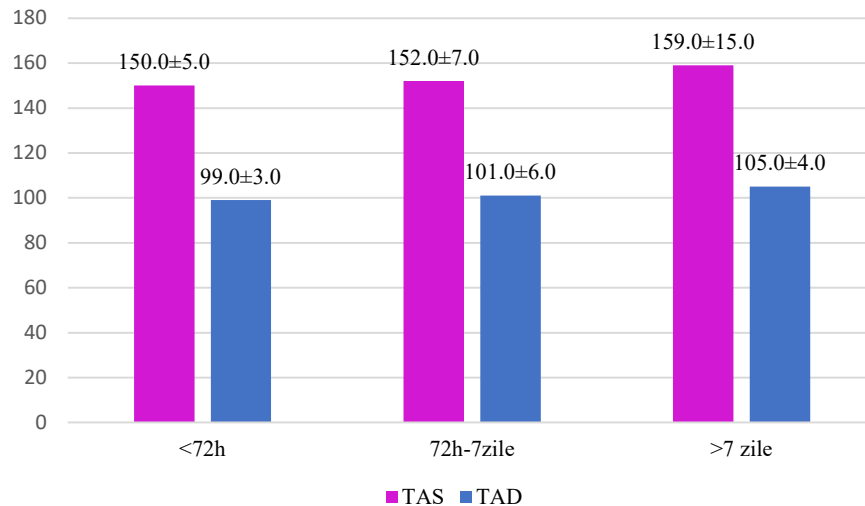
**Figura 3.5. Prezentarea caracteristicilor clinice asociate preeclampsiei nesevere și severe (%)**

În comparație cu acuzele la edeme, care sunt întâlnite la gravidele cu PES și PEN, celelalte acuze sunt specifice doar în PES. Pentru o evaluare obiectivă a stării pacientei cu PE, în special în cazul prezenței acuzelor descrise mai sus, este necesar de a ține cont atât de prezențelor ca factori individuali, cât și asocierea dintre ele, care sporesc riscul de agravare a PES. Deci, putem concluziona următoarele: deși semnele subiective sunt mai puțin informative, este important de a le lua în considerare pentru crearea unei imagini complexe despre starea gravidei cu PE și severitatea acesteia.

Fluctuația tensiunii arteriale este considerată un factor important în instalarea leziunilor hipoxico-ischemice ale creierului fetal. Ne-am propus evaluarea dinamicii valorilor tensiunii arteriale pe parcursul aflării în staționar până la momentul nașterii. În cercetarea retrospectivă valorile tensiunii arteriale au fost apreciate de patru ori pe parcursul a 24 de ore, la intervale de 6 h. Valorile medii au fost următoarele: TAS la 6:00 au fost de  $150.3 \pm 0.2$  mm Hg, TAS la 12:00 au fost de  $149.9 \pm 0.2$  mm Hg, TAS la 18:00 au fost de  $152.9 \pm 0.2$  mm Hg, TAS la 24:00 au fost de  $156.4 \pm 0.2$  mm Hg. Au fost constatate diferențe statistic confirmate între valorile TAS de la 6:00 și valorile TAS evaluate la 18:00 și TAS la 06:00 și cele de la 24:00. Deci, valorile TA sistolice diurne sunt diferite de cele nocturne cu elevarea celor nocturne.

Au fost evaluate valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) și tensiunii arteriale diastolice (TAD) în dependență de durata aflării în staționar până la naștere. Durata medie de aflare în staționar a fost repartizată în următoarele grupuri: Gravidele ce au avut o perioadă de aflare

în staționar de până la 72h, cele cu o durată de 72h-7zile și cele ce s-au aflat mai mult de 7zile în staționar până la naștere. Aceste date comparative au fost expuse în Figura 3.6.



**Figura 3.6. Valori medii ale tensiunii arteriale, în funcție de durata de timp de la internare până la momentul nașterii la gravidele cu preeclampsie severă (mm Hg)**

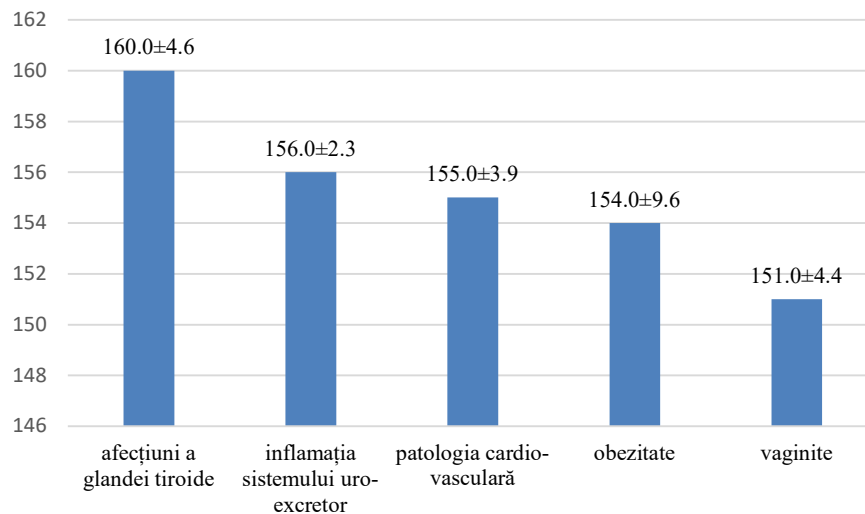
În rândul gravidelor cu PES, valorile medii ale TAS la gravidele ce au născut în primele 3 zile de la internare au fost de  $150 \pm 5$  mm Hg, la cele ce s-au aflat în staționar de la 3 zile până la 7 zile valorile medii 24 h TAS au fost de  $152 \pm 7$  mm Hg, iar la cele ce s-au aflat în staționar mai mult de 7 zile, valorile medii ale TAS au fost de  $159 \pm 15$  mm Hg. Deci, gravidele cu PES, ce s-au aflat în staționar mai mult timp, au avut o dinamică de creștere a valorilor TAS. Totodată, se constată că variația TAS este mai exprimată la gravidele ce au avut o perioadă mai îndelungată până la naștere. Această constatare indică asupra faptului că, indiferent de conduita abordată, PE va avea un caracter progresant. Valorile medii ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) la gravidele cu PES, a căror sarcină s-a încheiat în 3 zile de la internare au fost de  $99 \pm 1.7$  mm Hg, la cele ce s-au aflat în staționar 3-7 zile, valorile medii ale TAD au fost egale cu  $101 \pm 6$  mm Hg, iar cele ce s-au aflat în staționar mai mult de 7 zile au avut valori medii ale TAD de  $105 \pm 4$  mm Hg, având tendință de creștere cu cât perioada de aflare în staționar prenaștere a fost mai mare.

În cazul gravidelor cu PEN, TAS valorile medii la cele ce s-au aflat în staționar pentru 72h până la naștere au fost de  $134 \pm 1.2$  mm Hg, la cele ce s-au aflat în staționar 72 h-7 zile, valorile medii ale TAS au fost de  $136 \pm 1.7$  mm Hg. Valorile medii ale TAD la cele aflate pentru 72h până la naștere au fost de  $86 \pm 2.4$  mm Hg, iar cele ce s-au aflat 72 h-7 zile, TAD valorile medii au fost

de  $90 \pm 2.2$  mm Hg. S-au observat următoarele: cu cât este mai mare perioada de aflare în staționar până la naștere, cu atât valorile medii ale TA sunt mai mari, această dependență fiind mai evidentă în cazul PES ce argumentează patogenia PE unde PES este asociată cu o severitate mai accentuată a fluctuației sangvine, iar capacitatea de compensare a organismului este depășită.

Gravidele incluse în studiu cu un termen de sarcină cuprins între  $28^{+0}$  s.a. și  $36^{+6}$  s.a. au constituit 89 (38.1%) de cazuri, în care în 30 (35.3%) de cazuri gravidele s-au aflat în staționar 1-3 săptămâni, acesta fiind cel mai relevant segment de cercetare, pentru optimizarea conduitei și determinarea momentului potrivit de rezolvare a sarcinii, mai ales că în 27 (31.8%) de cazuri dintre acestea a fost stabilit diagnosticul de PES. La un termen matur de sarcină au fost 145 (61.9%) de gravide, iar gravidele în 47 (32.4%) de cazuri s-au aflat în staționar pentru 1-3 săptămâni, dintre care 20 (42.5%) de gravide au avut diagnosticul de PES.

Valorile medii a TA sistolice în dependență de afecțiunile medicale independente sarcinii au fost expuse în Figura 3.7.



**Figura 3.7. Valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice în funcție de patologia concomitentă sarcinii (mm Hg)**

Valorile medii în dependență de afecțiunile medicale concomitente sarcinii au fost următoarele: în patologia inflamator-infecțioasă a sistemului uro-excretor acestea au constituit  $156 \pm 2.3$  mm Hg. În cazul patologiei cardiovasculare, media este de  $155 \pm 3.9$  mm Hg. Patologia inflamatoare infecțioasă a organelor genitale a constituit  $151 \pm 4.4$  cazuri. Gravidele cu obezitate au avut o medie de  $154 \pm 9.6$ . Gravidele cu patologie a glandei tiroide au avut o medie echivalentă cu  $160 \pm 4.6$  mm Hg. S-a observat că valorile medii ale TA în dependență de factorii de risc

independenți de sarcină sunt aproximativ egale. Analizând diferența acestor valori de la minimele la maximele lor, putem observa anumite particularități (Tabelul 3.6). Diferența cea mai mică a cifrelor TA maxime și minime este în cazul patologiilor inflamatoare ale tractului uro-excretor, fiind echivalent cu  $80\pm 3.4$  mm Hg și  $80\pm 2.8$  mm Hg respectiv, probabil, din motivele unui proces totuși limitat cu implicarea primordială a organelor interesate.

**Tabelul 3.6. Valori minime și maxime ale tensiunii arteriale sistolice și diferența dintre ele, în funcție de patologia concomitentă a sarcinii (mm Hg)**

Factor de risc	minima	maxima	diferența
Patologie uro-excretorie	130	210	80
Afecțiuni ale glandei tiroide	130	210	80
Sistemul cardiovascular	120	230	110
Obezitate	120	230	110

În cazul asocierii cu condiții medicale independente de sarcina actuală precum cardiovasculare, obezitatea, valorile minime și maxime sunt cele mai fluctuante cu deviere de la 120 mm Hg la 230 mm Hg. Întrucât dinamica TA este cea mai frecventă cauză a complicațiilor cerebrovasculare acute, anume această categorie de pacienți cu PE reprezintă cel mai înalt risc potențial de diverse complicații catastrofale atât pentru gravidă, atât și pentru făt. Este important de menționat că indiferent de durata aflării în staționar și severitatea PE, valorile tensiunii arteriale nu scad, ci au tendință lentă de creștere. În concluzia celor expuse mai sus, menționăm că dinamica tensiunii arteriale perturbă aportul sangvin spre complexul utero-placentar, făt și, respectiv, spre creierul fetal.

### **3.3. Evaluarea parametrilor paraclinici în sarcina cu preeclampsie. Evoluția nașterii și rezultatele neonatale**

Dintre investigațiile paraclinice de laborator am fost interesați de valorile proteinuriei în 24 h, valorile eritrocitelor, hemoglobinei și trombocitelor din analiza generală a sângelui. Din parametrii biochimici ai sângelui au fost evaluate valorile proteinei serice, ureei, creatininei, ALT, AST, fibrinogenului și calciului seric.

Valorile medii ale proteinuriei în subgrupul cu PES au fost de  $3.1\pm 0.2$  g/l, iar la gravidele cu PEN au fost de  $0.8\pm 0.2$  g/l. În mod evident diferențe statistice confirmate ale gravității proteinuriei au fost constatate între subloturile cu PES și cel cu PEN.  $p < 0.0001$ . La majoritatea



gravidelor cu PE, proteinuria în 24 h a fost apreciată de mai multe ori pe parcursul perioadei pre-naștere. Din totalul de gravide cu PES, în 74 (48.7%) de cazuri evaluarea proteinuriei în 24 h a fost efectuată în dinamică, în 2 sau mai multe investigații. Dintre acestea, proteinuria cu valori mai mari de 3 g/l, variind între 14.2 g/l și 3 g/l la prima investigație, a fost în 22 (29.7%) de cazuri. La ultima investigație până la naștere, valorile proteinuriei au variat între 8.4 g/l până la 3 g/l la acest contingent. Dintre acestea, în 13 (59.1%) cazuri proteinuria în 24 h a rămas la valori peste 3 g/l. În 52(70.3%) din cazuri valoarea proteinuriei la prima investigație a fost mai mică de 3 g/l, iar la ultima investigație până la naștere, proteinuria a avut o dinamică negativă, cu creșterea valorii peste 3 g/l în 9(17.3%) din cazuri. În 43(82.7%) din cazuri valorile ultimei proteinurii pre-naștere au fost mai mici decât cele ce caracterizează o PES, manifestând variații ne semnificative. Rezultatele investigațiilor efectuate au fost expuse în Tabelul 3.7.

**Tabelul 3.7. Valorile medii ale indicilor de laborator ai gravidelor cu preeclampsie până la naștere (M, δ, p)**

<b>Parametrul de laborator</b>	<b>valori medii</b>	<b>deviația standard</b>	<b>p</b>
Proteinuria în 24h	2.8	0.4	<0.001
Hemoglobina g/L	116.4	65.4	<0.001
Eritrocite *106/UL	5.3	24.1	<0.001
Trombocite x 109 /L	240	38.8	<0.001
Proteina serică, g/l	77.8	1.2	<0.001
Ureea serică g/l	5.0	0.2	<0.001
Creatinina serică g/l	2.9	14.9	<0.001
ALT U/L	11.7	43.7	<0.001
AST U/L	12.0	41.5	<0.001
Fibrinogenul g/l	4.3	5.9	<0.001
Calciul seric mg/l	2.2	0.4	<0.001

A fost cercetată valoarea proteinuriei în prima zi de internare, pre-naștere și dependența ei de valorile exacte și medii ale TA în prima zi de internare pre-naștere. Valorile medii ale proteinuriei în 24 h în grupul PEN în prima zi de internare au fost de  $0.8 \pm 0.2$  g/l, valorile TAS la acest contingent au fost de 149 mm Hg, TAD – 88.4 mm Hg. Interdependențe între acești doi parametri nu au fost constatate. La gravidele cu PES valorile medii ale proteinuriei în prima zi de internare au fost de  $3.1 \pm 0.3$  g/l, valorile TAS au fost de 152.5 mm Hg, iar ale TAD au fost de 96.4 mm Hg. Au fost observate corelații slabe între valorile proteinuriei și valorile TAS și TAD.

Prin metoda regresiei liniare simple, însă, diferențe demonstrate statistic nu au fost constatate. În cazul ultimei zile pre-naștere, valorile medii ale proteinuriei în PE au fost de 0.8 g/l, valorile medii ale TAS au fost de 139 mm Hg, TAD – 88.5 mm Hg. În cazul PES media proteinuriei a fost de 3.6 g/l, TAS 152 mm Hg, TAD 96.4 mm Hg. A fost relevată doar o corelație slabă între media valorilor TAS și valorile proteinuriei la un indice de corelație de 0.2.

Astfel, datele obținute sunt în concordanță cu cele oferite de curente medicale de specialitate de ultimă oră, conform cărora proteinuria este un marker al PE, dar nu obligatoriu, iar severitatea ei nu în toate cazurile este dependentă de severitatea HTA. În același timp, scăderea valorilor ei nu indică o ameliorare a PE.

Studiul analizei generale a sângelui indică valorile hemoglobinei și trombocitelor. Din totalul de gravide cu PE, în 169 (72.2%) de cazuri a fost constatată anemie ferodeficitară de gradul I-II. Valorile trombocitelor au fost mai mici de cele fiziologice în doar 7 (2.9%) cazuri din totalul de 234, dintre care doar 2 (0.8%) asociindu-se cu o anemie severă, trombocitopenia fiind mai probabil cauzată de o trombocitopenie de consum.

În analiza biochimică a sângelui s-a studiat proteina generală, efectuată în ultima zi până la naștere în 132 (56.4%) de cazuri din numărul total de PES și 40 (17.1%) de cazuri dintre cele cu PEN. Din numărul total de gravide, la care s-a apreciat proteina serică totală, în 73 (31.1%) de cazuri valorile acesteia au fost mai mici de 66 g/l, dintre care 62 (26.5%) de cazuri au fost femeile cu PES. Fibrinogenul a fost evaluat la 182 (77.7%) de femei în ultima zi până la naștere. În 60 (32.9%) de cazuri, valorile lui au fost mai mari de 4 g/l, variind între 4-7.8 g/l. Valori mai mici de 2 g/l nu au fost constatate. Se consideră că ALT este mai informativ decât AST, acesta a avut valori peste cele normale în 39 (16.6%) de cazuri din totalul de gravide cu PE, variind între 0.3-2.5 U/L. Doar în 8 (3.4%) cazuri au fost constatate valori semnificativ mai mari de peste 10 de ori față de cele fiziologice, toate referindu-se la PES. Valorile AST au avut variații 3.6 U/L la 0.1 U/L și au fost doar în 5 (2.1%) cazuri mai mari de cele fiziologice.

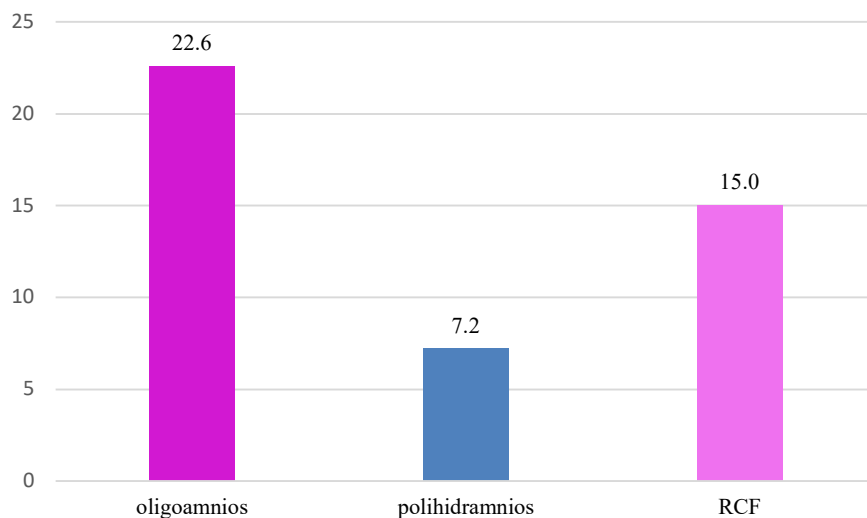
Pentru o apreciere a homeostazei au fost evaluate valorile natriului, kaliului și calciului seric. Dintre toate, calciul este acel component sangvin care face parte din cascada de coagulare, iar scăderea nivelului de proteine totale serice este în strânsă corelație cu nivelurile calciului seric. Din numărul total de gravide doar la 64 (27.3%) de gravide a fost efectuată această investigație. Dintre ele, doar la 12 (18.6%) au fost apreciate valori mai mici de cele normale. Corelație semnificativă din punct de vedere statistic nu a fost, însă, înregistrată.

Deoarece parametrii biochimici ai sângelui indică bunăstarea funcțională a anumitor organe, presupunem că există o corelație strânsă între acești parametri și severitatea PE, influențând reciproc valorile lor. S-a determinat o corelație veridică sub aspect statistic de 0.2

grade de asociere între proteina generală serică și concentrația ALT. Aceasta indică o corelație acceptabilă cu influență pozitivă moderată, denotând implicarea poliorganică în patogenia PE.

Modificarea concentrației proteinei totale serice sub valorile fiziologice nu corelează cu severitatea proteinuriei, dar corelează cu complicațiile apărute pe parcursul sarcinii. Corelația apărută între fibrinogen și proteina generală serică poate fi explicată prin faptul că primul, fiind un marker de inflamație generală, confirmă încă o dată afectarea generalizată în PE a endoteliului vascular. Valorile acestuia sunt în creștere în agravarea stării generale, manifestate în cazul nostru prin scăderea proteinei generale serice.

În studiul propus, în investigația ultrasonografică au fost evaluate rezultatele antropometriei fetale și modificările cantitative ale lichidului amniotic. La gravidele cu PE a fost stabilit diagnosticul de RCF mai mult de 2 săptămâni în 35 (15.0%) de cazuri, iar cel de oligoamnios și polihidramnios a fost constatat în 53 (22.6%) și respectiv 17 (7.3%) cazuri. Acești parametri au fost reflectați în Figura 3.8.

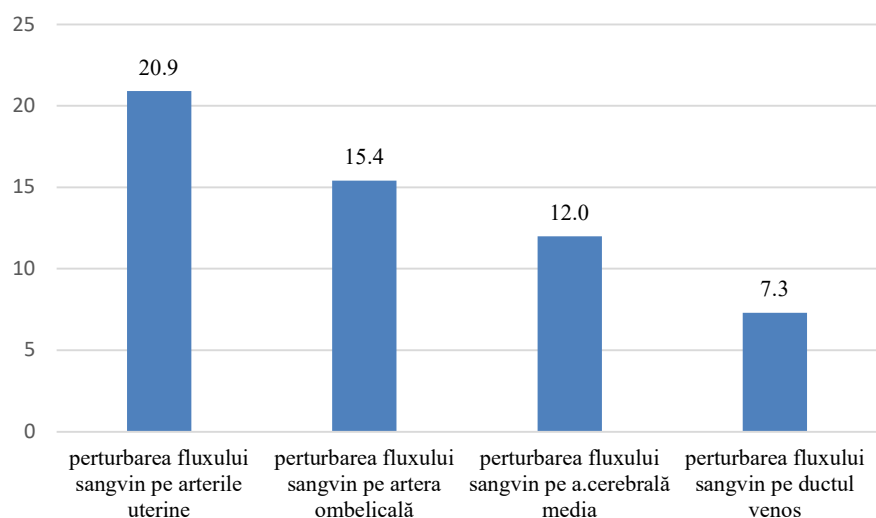


**Figura 3.8. Frecvența modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și RCF la gravidele cu preeclampsie (%)**

Astfel, PE este asociată frecvent cu RCF mai mare de 2 săptămâni și modificări cantitative ale lichidului amniotic. Se consideră că în cazul când veriga cea mai slabă în PE este complexul utero-placentar, este afectată în primul rând circulația utero-placentară și, respectiv, un circuit sangvin vicios, care poate fi cauza restricției de creștere intrauterină și modificărilor de volum ale lichidului amniotic.

În studiul propus au fost evaluați parametrii rezultatelor de antropometrie fetală în investigația ultrasonografică. La gravidele cu PE a fost stabilit diagnosticul de RCF mai mult de 2 săptămâni, în 35 (15.0%) din cazuri din numărul total de gravide. Modificările lichidului amniotic manifestate prin oligoamnios sau polihidramnios au fost constatate în 53 (22.6%) și, respectiv, 17 (7.3%) cazuri.

În cadrul evaluării rezultatelor velocimetriei dopplerografice, în 130 (55.6%) de cazuri a fost constatată perturbarea fluxului sangvin de divers grad. Perturbarea fluxului sangvin pe arterele uterine a fost cea mai frecventă constatare în rândul gravidelor cu PE și regăsită în 49 (20.9%) de cazuri, iar perturbarea fluxului sangvin pe a. ombilicală a fost apreciată în 36 (15.4%) de cazuri.



**Figura 3.9. Constatări patologice ale fluxului sangvin pe vasele sangvine ale complexului utero-placentar (%)**

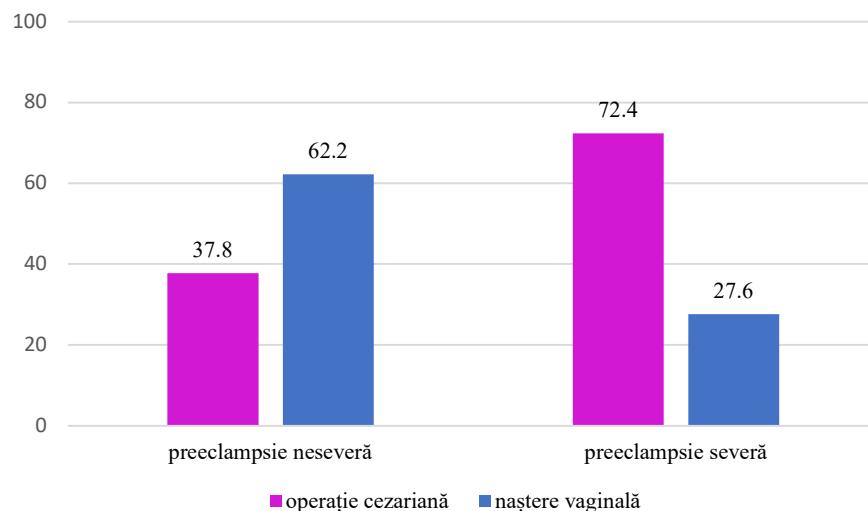
Perturbarea fluxului sangvin pe a. cerebrală media la făt a fost constatată în 28 (12.0%) de cazuri, iar perturbarea fluxului sangvin pe ductul venos a fost constatată în 17 (7.3%) cazuri. Aceste date au fost expuse în Figura 3.9.

Insuficiența circulatorie pe arterele uterine este datorată modificărilor patologice vasculare inițiate în termeni precoce de sarcină, la nivelul arterelor spiralate. Această stare nu denotă o suferință de aport sangvin și nutrienți spre făt, dar atenționează despre modificările patologice specifice preeclampsiei. Insuficiența circulatorie pe a. ombilicală denotă starea fluxului sangvin spre făt. În studiu a fost relevată asocierea perturbării fluxului sangvin pe artera ombilicală și RCF în 34 (14.5%) de cazuri. Perturbarea fluxului sangvin pe a. cerebrală media și duct venos

caracterizează starea nu doar a placentei, dar și a fătului, ceea ce nu exclude o hipoxiefetală, inclusiv decompensată. Deci, suferința fetală, depistată prin metoda velocimetriei Doppler, determinată la fiecare a 7-a gravidă supusă cercetării, reprezintă o manifestare frecventă în PE. Unul din obiectivele urmărite în sarcina complicată cu PE, pe lângă rezolvarea oportună a sarcinii ideal până la dezvoltarea complicațiilor severe materne este și nașterea unui copil sănătos sau compensat în cazul prematurității. Întrucât SNC fetal este veriga principală în apariția complicațiilor majore ce ar putea apărea după naștere, este de înțeles că prognosticul lezării lui este unul din scopurile importante în managementul oportun al sarcinii cu PE.

Tratamentul administrat gravidelor cu PE a inclus medicamente ce se regăsesc în indicațiile standardizate și au indicații confirmate de utilizare. Printre cele mai frecvente au fost beta-blocante neselective în 208 (88.9%) cazuri, iar terapia anticonvulsivantă conform recomandărilor a fost indicată în 164 (70.1%) de cazuri.

La cea de a doua etapă au fost evaluați următorii parametri: modalitatea nașterii, termenul de sarcină la momentul nașterii, precum și complicațiile materno-fetale survenite pe parcursul aflării în staționar, care au servit drept indicații pentru finisarea sarcinii. Modalitatea nașterii a fost expusă în Figura 3.10.



**Figura 3.10. Modalitatea nașterii la gravidele cu preeclampsie neseveră și severă (%)**

În sublotul de PES, nașterea a survenit prin OC în 110 (72.4%) cazuri, dintre care urgente au fost 81 (73.6%) de cazuri, OC planice s-au efectuat în 29 (26.4%) de cazuri.

OC în caz de sarcină prematură s-a efectuat în 57 (24.3%) de cazuri. Nașterea naturală

din totalul de gravidele cu PES din lotul retrospectiv a survenit în 42 (27.6%) de cazuri, 3 (2.0%) dintre ele au survenit la un termen prematur de sarcină până la 36<sup>+6</sup> s.a. Astfel, pentru nașterea vaginală, în special la un termen prematur, s-a optat mai puțin. În subplotul de PEN, OC s-a efectuat în 31 (37.8%) de cazuri, urgente au fost 11 (35.6%), toate la un termen matur de sarcină, OC planice au fost 20 (64.5%), 5 (16.2%) în sarcina pretermen, restul la un termen matur de sarcină. Nașterea vaginală a fost în 51 (62.2%) de cazuri, 13 (30.9%) cazuri de naștere prematură. Astfel, finalizarea sarcinii prin operație cezariană a fost prioritară în rândul femeilor gravide cu PES, iar nașterea vaginală s-a realizat la majoritatea gravidelor cu PEN. Aceste date argumentează caracterul sever al PE și necesitatea rezolvării urgente a sarcinii indiferent de termenul de sarcină.

Indicațiile pentru finalizarea nașterii sunt reprezentate în Tabelul. 3.8. Indicațiile pentru finisarea sarcinii au fost înrăutățirea stării generale prin factori subiectivi precum cefalee, acufene, dureri epigastrice în 16 (10.5%) cazuri. Agravarea stării generale prin HTA rezistentă la tratament – 85 (55.9%) de cazuri, afectarea vaselor sangvine ale retinei – 8 (5.2%) cazuri, HELLP sindrom – 2 (1.3%) cazuri, oligurie – 2 (1.3%) cazuri. Indicațiile fetale au fost reprezentate în primul rând de hipoxie cronică în 48 (31.6%) de cazuri, RCF – 54 (35.5%) de cazuri.

**Tabelul 3.8. Structura indicațiilor pentru finalizarea sarcinii la gravidele cu preeclampsie severă (abs. %)**

<b>Structura indicațiilor:</b>	abs.	%
<i>Indicații materne</i>		
Date subiective	16	10.5
HTA rezistentă la tratament	85	55.9
Patologie oculară severă	8	5.2
HELLP sindrom	2	1.3
Oligurie	2	1.3
<i>Indicații fetale</i>		
Hipoxie cronică	48	31.6
RCF sever (mai mult de 4 săptămâni)	54	35.5
<i>Indicații mixte</i>		
DPPNÎ	10	6.6

Indicațiile mixte, ce pun în pericol atât viața mamei, cât și viața fătului prin hipoxie acută, datorită DPPNÎ au fost în 10(6.6%) cazuri. Cele mai frecvente indicații pentru rezolvarea sarcinii au fost multiple și nu singulare, fiind cauzate de starea gravă maternă și fetală.

Repartizând conform criteriului maturității sarcinii, am constatat că  $< 36^{+6}$  s.a. au fost 89 (38.0%) de nașteri față de 145 (62.0%) de nașteri cu un termen matur de sarcină.

Deci, nașterea prematură a ocupat o pondere semnificativă în contingentul lotului retrospectiv. Este cunoscut faptul că PE reprezintă o condiție medicală specifică sarcinii, fiind frecvent cauza nașterilor premature iatrogene. Datele din studiul efectuat sunt similare celor din domeniu.

Rezultatele neonatale au fost apreciate în baza masei nou-născutului la naștere și ascorului Apgar la minutul 5 de la naștere.

Greutatea nou-născutului la naștere a fost repartizată conform Tabelului 3.9. În întreg lotul de cercetare,  $M 2771 \pm 51.1$  gr. Se observă că în mai mult de jumătate dintre cazuri, gravidele au născut la un termen matur de sarcină, iar greutatea nou-născutului a fost optimă. Totuși, într-un număr semnificativ de cazuri – 89 (38.0%), a fost o naștere prematură, iar nou-născuții au avut o greutate mai mică de 2200 gr., necesitând îngrijiri medicale suplimentare.

**Tabelul 3.9. Greutatea nou-născuților în dependență de vârsta gestației (s.a., abs.)**

<b>Termen de sarcină la naștere</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>	<b>greutatea, gr.</b>
$28^{+0}-31^{+6}$	17	7.3	1250
$32^{+0}-33^{+6}$	30	12.8	1709
$34^{+0}-36^{+6}$	42	17.9	2266
$> 37^{+0}$	145	62.0	3295

Scorul Apgar la minutul 5 de viață a fost evaluat în următorul mod. Per total, Scorul Apgar a avut o medie de  $7 \pm 1$  puncte. În rândul gravidelor cu PES scorul Apgar la minutul 5 a fost în medie de  $6 \pm 3$ , la cei cu complicații neurologice punctajul Apgar a fost de  $6.3 \pm 0.2$ . Deci, acest scor a fost mai puțin informativ pentru prognozarea afecțiunilor SNC al nou-născutului.

În studiul de referință, în 28(12.0%) din cazuri dintre gravidele cu PES, în primele 3 zile de viață au fost stabilite manifestări ale afectării netraumatice ale SNC la nou-născut de divers grad de severitate. Dintre ele, 17(60.7%) au fost la prematuri și s-au manifestat prin hemoragii intra și periventriculare de grad moderat și sever. Clinic aceste cazuri s-au manifestat prin afectare neurologică, cum ar fi tonus muscular scăzut sau hipotonie, sau hiporeflexie. În cazurile mai grave au fost constatate manifestări de afectare neurologică severă precum instabilitate hemodinamică, hiporeflexie, convulsii și comă.

În cazul a 11(39.3%) a fost stabilit diagnosticul de asfixie netraumatică perinatală și hemoragii intraventriculare primare la nou-născuții maturi. Manifestările clinice în aceste cazuri

au fost reprezentate de somnolență sau iritabilitate, reflexele diminuate sau absente. În cazurile mai grave, manifestările neurologice la nou-născuți au fost reprezentate de hipotonie, hiporeflexie sau absența lor, unii copii au manifestat convulsii sau mișcări involuntare anormale. Respirația la acești copii a fost neregulată sau superficială. Unii nou-născuți au manifestat comă și convulsii.

### **3.4. Concluzii la capitolul 3**

1. Indicatorii incidenței preeclampsiei în Republica Moldova sunt similari cu cei mondiali, fiind egali cu 3.2% cazuri și argumentează actualitatea problemei.

2. Rata morbidității neonatale din motivele afecțiunilor neurologice în preeclampsie este de 12%, constatare ce justifică importanța studiului.

3. Valorile tensiunii arteriale în preeclampsie prezintă o dinamică și variabilitate semnificativă și constituie un aspect important în această afecțiune.

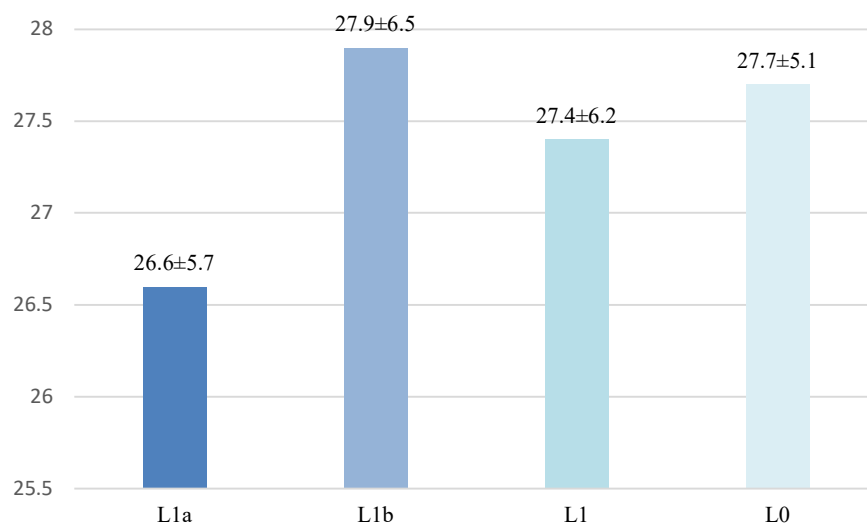
4. Sarcina complicată prin preeclampsie se asociază frecvent cu anamneza obstetricală agravată – 24.7%, iminența de întrerupere a sarcinii actuale – 73 (31.1%), prezența condițiilor medicale independente sarcinii – 88.2%, fiind cauza nașterilor premature în 36.3% din cazuri.



#### 4. PROGNOSTICUL AFECTĂRII NETRAUMATICE A SNC LA FĂT ÎN CAZURILE CU PREECLAMPSIE, ÎN BAZA DATELOR ANAMNESTICE ȘI INDICATORILOR CLINICO-PARACLINICI

##### 4.1. Stabilirea rolului variabilelor anamnestice, personale și somatice în evoluția preeclampsiei și a hipoxiei fetale

Grupele de gravide din lotul de cercetare și cel de control au fost repartizate conform vârstei. În lotul prospectiv de cercetare (L1) vârsta pacientelor a fost cuprinsă între 17 și 42 de ani, cu o medie de  $27.4 \pm 6.2$  ani,  $\delta$  6.2 (IC<sub>95%</sub> 26.2-28.6). În cele două subploturi, vârsta medie a gravidelor a fost repartizată astfel: în L1a vârsta medie a fost de  $26.6 \pm 5.7$  ani (IC<sub>95%</sub> 24.7-28.5), minima de vârstă a fost de 18 ani, iar maxima de 42 de ani; în L1b vârsta medie a fost de  $27.9 \pm 6.5$  ani (IC<sub>95%</sub> 26.3-29.4), minima de 17 ani, iar maxima de 42 de ani. În lotul de control (L0) vârsta medie a fost de  $27.7 \pm 5.1$  ani (IC<sub>95%</sub> 27.1-28.2). Grafic, aceste date sunt prezentate în Figura 4.1.



**Figura 4.1. Media de vârstă în subgrupurile L1a (n=35), L1b (n=70) și grupurile L1 (n=105) și L0 (n=366) (M ± m)**

Vârsta medie în lotul de cercetare L1b și lotul de control nu este statistic diferită. Deși se constată o diferență între mediile de vârstă de 1.3 ani, între L1a și L1b, diferențe semnificative sub aspect statistic nu au fost înregistrate. Repartizând subiecții incluși în studiu după criteriul devârstă, obținem următoarea informație: în L1 gravidele cu o vârstă de până la 19 ani și mai mare au constituit 9(8.6%). În lotul de control, cazuri cu vârstă extremă au fost 13(3.6%) ( $\chi^2$  4.6, GL 1,

$p < 0.02$ , RR 1.9, IC<sub>95%</sub> 1.1-3.2). Deci, precum observăm, variabila de vârstă până la 19 ani în sarcina complicată prin PE a fost reprezentativă în cercetarea dată atât în studiul retrospectiv, cât și în cel prospectiv ca factor de risc moderat de PE.

Evaluând gravidele din cercetarea prospectivă după criteriul parității, am observat că primipare în L1 au fost 44(41.9%) (IC<sub>95%</sub> 32.5-51.3) din cazuri și 134(36.6%) (IC<sub>95%</sub> 34.2-37.1) în lotul de control. RR 1.2, (IC<sub>95%</sub> 0.8-1.7)  $p < 0.005$  denotă un risc slab pentru studiul dat de PE. Multipare (gravida la a 4-a naștere) în L1 au fost 22(21.0%) din cazuri (IC<sub>95%</sub> 14.2-27.8), iar în lotul de control 35(9.6%) din cazuri (IC<sub>95%</sub> 6.6-12.6). În acest studiu, multiparitatea a reprezentat factor de risc pentru realizarea acestei patologii ( $\chi^2$  10, GL 1,  $p < 0.002$ . RR 1.9, IC<sub>95%</sub> 1.3-2.8). Deci, primiparitatea, multiparitatea reprezintă un factor de risc pentru PE în RM.

Analizând factorul obstetrical al antecedentelor de avort spontan în cazul femeilor gravide cu preeclampsie (PE), rezultatele au arătat că în grupul de studiu (L1) au fost înregistrate 49 de cazuri de avort spontan, reprezentând 20.9% din totalul de cazuri (IC<sub>95%</sub> 18.7-23.3). În același timp, în grupul de control au fost înregistrate 56 de cazuri de avort spontan, reprezentând 15.3% din totalul de cazuri (IC<sub>95%</sub> 11.6-19.0). Calculând raportul de risc, s-a obținut o valoare de

3.05 (IC<sub>95%</sub> 2.2-4.1),  $p < 0.05$  indicând o asociere semnificativă între antecedentele de avort spontan și preeclampsie.

Studiul prospectiv a evidențiat că nașterile premature în anamneza gravidelor reprezintă situații obstetricale patologice și sunt considerate un factor de risc important în dezvoltarea preeclampsiei (PE). În grupul de studiu (L1) s-au înregistrat 17 cazuri de naștere prematură, reprezentând 16.2% din totalul de cazuri (IC<sub>95%</sub> 9.1-23.3), în timp ce în grupul de control au fost înregistrate doar 2 cazuri de naștere prematură, reprezentând 0.5% din totalul de cazuri (IC<sub>95%</sub> - 0.2-1.2). Testul statistic  $\chi^2$  a indicat o diferență semnificativă între cele două grupuri ( $\chi^2$  51.6, GL 1,  $p < 0.0001$ ), iar RR a fost de 4.6 (IC<sub>95%</sub> 3.6-5.9). Astfel, rezultatele sugerează că factorul discutat, respectiv nașterile premature în anamneza gravidelor reprezintă un factor de risc crescut pentru apariția preeclampsiei.

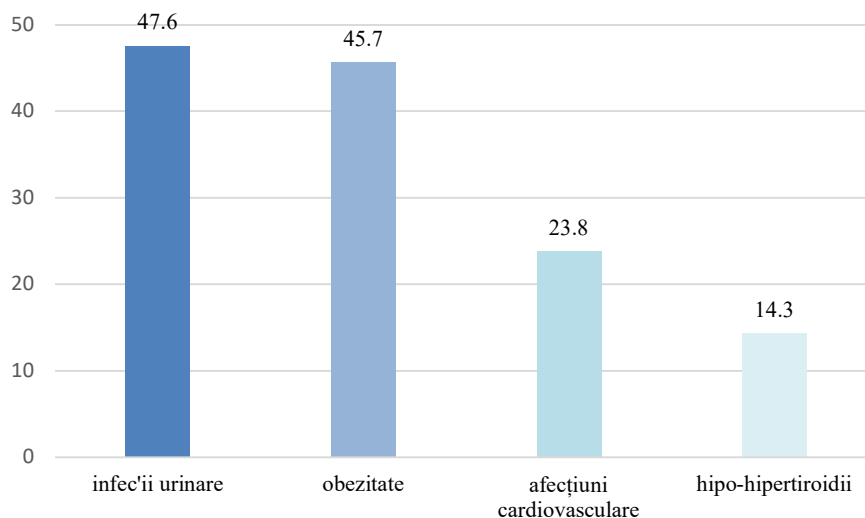
În studiu au fost identificate antecedente de preeclampsie în sarcinile anterioare la 5 cazuri, reprezentând 16.2% din totalul de cazuri. În grupul de control nu au fost identificate cazuri de preeclampsie în sarcinile precedente. Deoarece condițiile pentru calculul testului  $\chi^2$  nu au fost îndeplinite, s-a utilizat testul Fisher Exact pentru a evalua asocierea. Rezultatele au arătat că există o asociere semnificativă între antecedentele de preeclampsie în sarcinile anterioare și prezența preeclampsiei în sarcina actuală ( $p < 0.0001$ ). Tabelul 4.1 conține informații despre factorii de risc din statutul anamnetic și obstetrical care au fost expuși în cadrul studiului.

**Tabelul 4.1. Factorii anamnestici și obstetricali cu risc crescut de preeclampsie în studiul prospectiv (nr., %, RR, IC<sub>95%</sub>, p)**

Variabila anamnestico-obstetricală	L1, n=105	%	L0, n=366	%	RR	IC <sub>95%</sub>	p<
Vârsta până la 19 ani	9	8.6	13	3.6	1.9	1.1-3.2	0.002
Primipare	44	41.9	134	36.6	1.2	0.8-1.7	0.005
Multiparitate	22	21.0	35	9.6	1.9	1.6-4.3	0.005
Anamneză de avorturi spontane	49	20.9	56	15.3	3.1	2.2-4.4	0.005
Anamneză de nașteri premature	17	16.2	2	0.5	4.6	3.6-5.9	0.0001

Pe baza rezultatelor studiului prospectiv putem concluziona că vârsta sarcinii sub 19 ani sau peste 35 de ani, primiparitatea, multiparitatea, antecedentele de avorturi spontane și nașteri premature sunt factori de risc pentru preeclampsie, constatându-se rezultate similare cu cele obținute în studiul retrospectiv.

Rolul condițiilor medicale asociate sarcinii actuale la gravidele cu PE din lotul prospectiv a reprezentat următorul punct de interes pentru cercetare (Figura 4.2.). Cele mai frecvente afecțiuni constatate au fost reprezentate de patologii cardiovasculare, afecțiuni inflamatorii ale sistemului uro-excretor ca pielonefrite și cistite cu acutizări în sarcina actuală, alterarea metabolismului lipidic, manifestat prin obezitate și afecțiunile glandei tiroide manifestate prin hipo- și hipertiroidii.



**Figura 4.2. Afecțiuni independente de sarcină la gravidele cu preeclampsie (%), n=105**

Alte condiții patologice au fost constatate în prea puține cazuri de cercetare, astfelneavând justificare statistică. În grupul de studiu, în 98 (93.3%) de cazuri au fost apreciate diverse condiții patologice prezente pe parcursul sarcinii și în doar 7 (6.7%) cazuri acestea nu au fost identificate. Prin comparație, în lotul de control, în 138 (37.7%) de cazuri au fost apreciate patologii concomitente sarcinii discutate ( $\chi^2$ -287.3,  $p < 0.001$ , RR 13.9, IC<sub>95%</sub> 6.6-29.3). Deci, PE este asociată mai frecvent cu afecțiuni extragenitale concomitente sarcinii.

Patologia inflamatorie-infecțioasă a sistemului urinar, reprezentată în special debacteriurie asimptomatică și pielonefrite cronice, cistite cu acutizări și tratament pe parcursul sarcinii, a fost constatată în 50 (47.6%) de cazuri în lotul de cercetare și în 50 (13.7%) de cazuri în lotul de control ( $\chi^2$ 129.9, GL 1,  $p < 0.0001$ . RR 3.3, CI<sub>95%</sub> 2.5-4.6).

În cadrul studiului prospectiv și conform literaturii de specialitate, obezitatea și dereglările metabolismului lipidic au fost identificate ca factori cauzatori frecvent menționați în asociere cu preeclampsia. În studiul nostru, am observat că 48(45.7%) dintre cazurile de preeclampsie prezentau obezitate, în comparație cu doar 8(2.2%) în lotul de control ( $\chi^2$  147.6, GL 1,  $p < 0.0001$ , RR 6.2, IC<sub>95%</sub> 4.8-8.1). Aceste rezultate relevă importanța obezității ca factor derisc semnificativ asociat cu preeclampsia, în conformitate cu constatările anterioare din literatura de specialitate.

Patologia sistemului cardiovascular exprimată prin diverse afecțiuni cardiace dobândite sau congenitale a fost constatată în lotul de cercetare în 25 (23.8%) de cazuri, comparativ cu doar 8 (2.2%) cazuri în lotul de control. Analiza statistică a relevat un  $\chi^2$  de 58.6, GL 1,  $p < 0.0001$ , RR 4.1, IC<sub>95%</sub> 3.1-5.5. Prin urmare, patologia cardiovasculară asociată sarcinii reprezintă un factor de risc pentru preeclampsie.

Afecțiunile glandei tiroide au fost diagnosticate în 15(14.3%) cazuri în lotul de cercetare, în timp ce în lotul de control nu au fost înregistrate afecțiuni ale sistemului endocrin. Afecțiunile glandei tiroide sunt considerate un factor de risc cu impact demonstrat în dezvoltarea preeclampsiei, iar mecanismele implicate includ devieri în metabolismul proteic și glucidic.

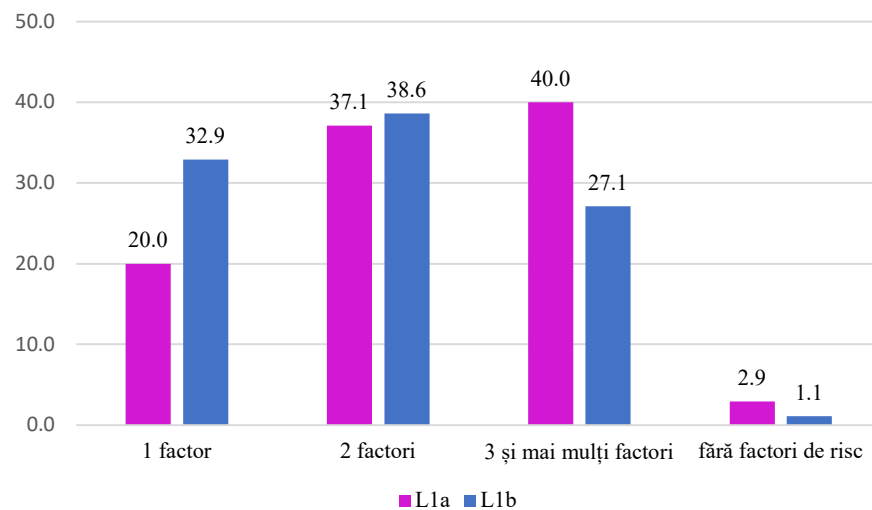
Infertilitatea primară sau secundară a complicat anamneza a 8(7.6%) cazuri în lotul de cercetare, în timp ce în lotul de control nu s-au înregistrat cazuri.

Dintre toate condițiile adverse concomitente în sarcină asociate cu preeclampsia, cele mai evidente cu impact în dezvoltarea preeclampsiei au fost obezitatea (RR 6.2), patologia sistemului cardiovascular (RR 4.1) și afecțiunile inflamatorii infecțioase ale tractului urinar (RR 3.3). Rezultatele sugerează că aceste condiții prezintă un risc crescut și semnificativ pentru dezvoltarea

preeclampsiei în timpul sarcinii.

Din alt punct de vedere, conturarea unei nozologii de sine stătătoare cu implicare directă în realizarea PE a fost dificilă, deoarece în 73 (69.5%) de cazuri IC<sub>95%</sub> 60.7-78.3 din numărul total de gravide din L1 a fost apreciată asocierea concomitentă a două și mai multe condiții patologice (Figura 4.3.).

Evaluarea rolului factorilor de risc discutați mai sus în realizarea leziunilor hipoxico-ischemice la făt a stabilit mai multe afirmații, expuse în continuare. Comparând L1a și L1b, se observă o ușoară diferență între repartizarea cazurilor. În grupul cu un singur factor se observă un procent mai mare în L1b în comparație cu L1a. Totodată, în grupul cu 2 factori concomitenți sarcinii se observă o repartizare practic similară.



**Figura 4.3. Factori de risc concomitenți sarcinii cu preeclampsie în L1a și L1b (%)**

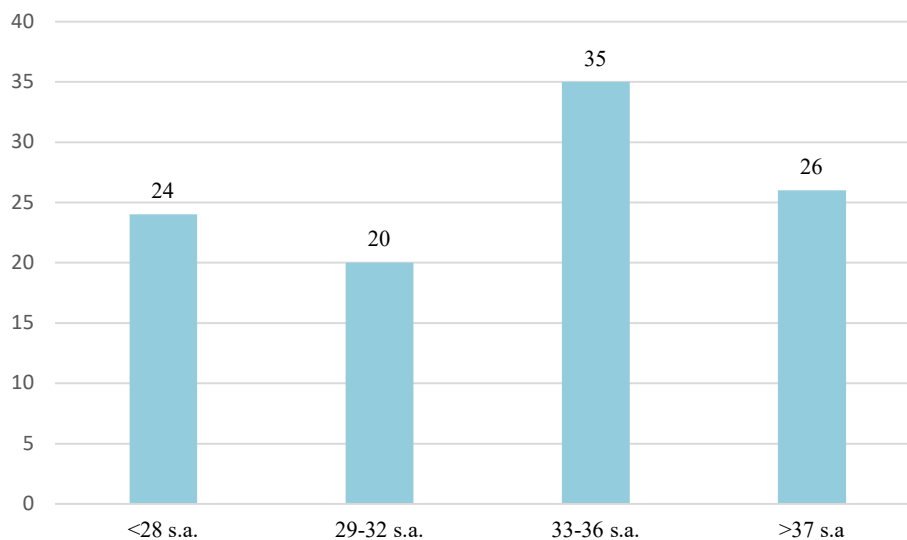
Cea mai semnificativă diferență, însă, se determină între grupul cu 3 și mai mulți factori independenți sarcinii în favoarea L1a (40%) prin comparație cu L1b (27.1%). Din alt punct de vedere, în cele mai multe cazuri, în 77.1% din cazuri (L1a) au fost prezenți doi și mai mulți factori patologici asociați sarcinii ( $\chi^2$  302.6, GL 3,  $p < 0.0001$ ). Presupunem că asocierea mai multor factori de risc de PE poate spori riscul de afectare neurologică netraumatică perinatală prin influența directă a acestor condiții.

Condițiile medicale descrise mai sus reprezintă factori de risc pentru PE. Variabilele anamnestice, obstetricale și somatice direct influențează slab realizarea afecțiunilor hipoxico-ischemice ale SNC fetal și respectiv rezultatul neonatal.

#### **4.2. Determinarea rolului parametrilor clinico-paraclinici materni în preeclampsie și importanța lor în realizarea afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale pe parcursul perioadei prespitalicești și perioadei de spitalizare**

Unul dintre aspectele importante în legătură cu afecțiunile dobândite ale sistemului nervos central (SNC) fetal în sarcina cu preeclampsie este momentul detectării semnelor precoce ale preeclampsiei. Primul și cel mai precoce semn obiectiv de manifestare a preeclampsiei a fost observat în creșterea valorilor tensiunii arteriale peste nivelurile fiziologice. Este bine cunoscut faptul că debutul precoce al preeclampsiei crește riscul de complicații materno-fetale și, în consecință, riscul de naștere prematură este accentuat.

Cu scopul de a determina termenul de sarcină la care a fost înregistrat primul puseu de HTA, am observat că în cele mai frecvente cazuri primul puseu de HTA, în lotul de cercetare L1, a fost înregistrat la un termen de sarcină de 33-36 s.a., fiind semnalat în 35 (33.3%) de cazuri. Totodată, în 44 (41.9%) de cazuri s-a constatat prima elevare a tensiunii arteriale la un termen de până la 32 s.a. Astfel, în 79 (75.2%) de cazuri debutul PE a fost la un termen prematur de sarcină. Figura 4.4.



**Figura 4.4. Termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială în L1 (abs.)**

Pentru început, am cercetat influența primei manifestări a PE în rândul femeilor cu rezultate de afectare netraumatică a SNC al fătului și respectiv al nou-născutului și femeile la care nou-

născuții nu au avut leziuni netraumatice ale SNC în cadrul grupului L1. Am observat că distribuția primelor pusee de hipertensiune arterială în PE în grupul L1a și L1b este diferită în funcție de termenul de sarcină. În grupul L1a, până la 28 de săptămâni de gestație, s-au înregistrat 18 cazuri (51.4%) IC<sub>95%</sub> 34.8-68.0, în timp ce în grupul L1b au fost înregistrate doar 6 cazuri (8.6%) IC<sub>95%</sub> 2.0-15.2. La termenul de sarcină cuprins între 29<sup>+0</sup> și 32<sup>+6</sup> s.a., în grupul L1a s-au observat 12 cazuri (34.3%) IC<sub>95%</sub> 18.6-50.0, iar în grupul L1b au fost înregistrate 8 cazuri (11.4%) IC<sub>95%</sub> 4.0-18.8. În ceea ce privește termenul de sarcină între 33<sup>+0</sup> și 36<sup>+6</sup> s.a., în grupul L1a au fost înregistrate 5 cazuri (14.3%) IC<sub>95%</sub> 2.7-25.9, în timp ce în grupul L1b s-au înregistrat 30 de cazuri (42.9%) IC<sub>95%</sub> 31.3-54.5. Diferențele statistice între grupurile L1a și L1b au fost semnificative la termenele de sarcină prematură până la 32 de săptămâni ( $\chi^2$  43.9, p<0.0001) (Tabelul 4.2).

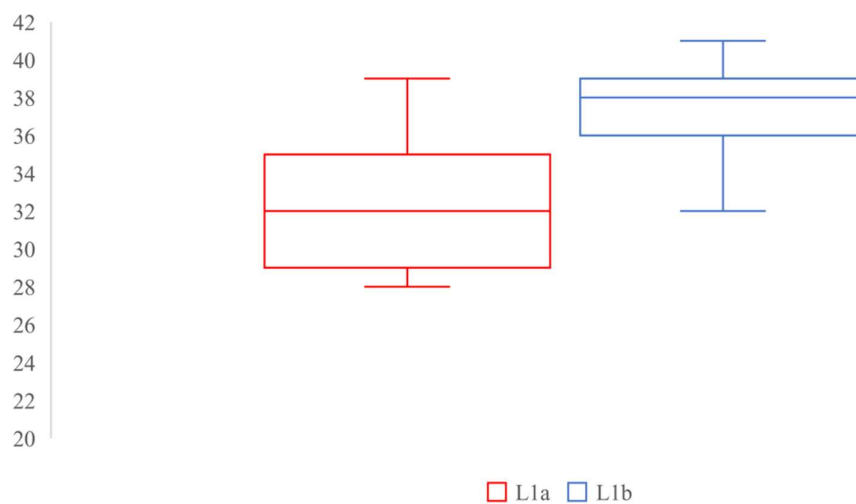
Astfel, un termen de gestație mai mic de 32 de săptămâni, în care se instalează hipertensiunea arterială, poate fi considerat un factor de risc important pentru afectarea sistemului nervos central fetal. Severitatea leziunilor netraumatice la făt este direct proporțională cu termenul de sarcină la momentul nașterii. Acest rezultat se datorează în primul rând riscului de naștere prematură iatrogenă până la acest termen, care are un impact major nefavorabil asupra creierului fetal.

**Tabelul 4.2. Termenul de sarcină la primul puseu de HTA în L1a și L1b (nr., %, IC<sub>95%</sub>)**

Termen de sarcină la primul puseu HTA	L1a, n=35			L1b, n=70		
			IC <sub>95%</sub>	n	%	IC <sub>95%</sub>
< 28 s.a.	18	51.4	34.8-68.0	6	8.6	2.0-15.2
29 <sup>+0</sup> -32 <sup>+6</sup> s.a.	12	34.3	18.6-50.0	8	11.4	4.0-18.8
33 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup> s.a.	5	14.3	2.7-25.9	30	42.9	31.3-54.5
>37 s.a.	0	0.0	0	26	37.1	25.8-48.4

Cu scopul de a estima evoluția preeclampsiei în perioada spitalizării și rezultatele perinatale, ne-am propus să studiem această etapă. Motivul internării poate servi drept indicator al agravării stării generale. Adesea, creșterea valorilor tensiunii arteriale peste limitele fiziologice reprezintă cauza principală a spitalizării. HTA în PE evoluează de la pusee periodice de HTA peste 140/90 mm Hg, perioadă supravegheată de medicul de familie cu progresarea ulterioară la valori majore sau asociere cu alte semne și simptome clinice materno, fetale sau mixte, care devin criterii de internare. Distribuția cazurilor în dependență de termenul de sarcină la momentul internării în L1 și L1b. Se observă că distribuția observațiilor este diferită în cele două subploturi. În Lotul L1a,

distribuția a cel puțin jumătate dintre pacientele incluse în cercetare este la un interval de 29 s.a. până la 34 s.a. în comparație la gravidele din L1b, unde 50% dintre gravide au avut un termen de sarcină la internare de la 35 s.a. până la 38 s.a. Deci, termenul de sarcină la internare, care constituie momentul de agravare a stării generale a gravidei și fătului, este important pentru rezultatele perinatale. Figura 4.5.



**Figura 4.5. Termenul de sarcină la internare a gravidelor cu preeclampsie L1 (abs.)**

Au fost repartizate cazurile în dependență de maturitatea sarcinii cu scopul de a determina termenul de sarcină la momentul agravării preeclampsiei (PE). S-a constatat că 21 (60.0%) dintre gravidele din grupul L1a au fost spitalizate la un termen de sarcină de până la 32 săptămâni de gestație, inclusiv. Prin comparație, în grupul L1b, în 10 (14.3%) cazuri, gravidele au fost internate la acest termen de gestație. După termenul de 33 săptămâni de gestație, în grupul L1a au fost înregistrate 14 (40%) cazuri. În grupul L1b, majoritatea gravidelor, respectiv 60 (85.7%), au fost spitalizate la un termen de sarcină mai mare de 33 săptămâni.

S-a observat o diferență statistică semnificativă între termenul de sarcină la internare de până la 32 săptămâni de gestație la gravidele din L1a și L1b ( $\chi^2$  26.2, GL 3,  $p < 0.005$ ). Aceste constatări sugerează că un termen de gestație mai mic de 32 săptămâni la momentul spitalizării din motivele PE și complicațiilor sale ar putea influența negativ rezultatele perinatale neurologice. Aceste date sunt expuse în Tabelul 4.3.



**Tabelul 4.3. Termenul de sarcină la internare L1a, L1b (s.a., abs., %)**

Termen sarcină la internare	L1a, n=35		L1b, n=70	
	abs.	%	abs.	%
< 28 s.a.	6	17.1	3	4.3
29 <sup>+0</sup> -32 <sup>+6</sup> s.a.	15	42.9	7	10.0
33 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup> s.a.	7	20.0	14	20.0
>37 s.a.	7	20.0	46	65.7

Pentru a confirma argumentarea internării au fost studiați factorii ce ar putea contribui semnificativ la progresarea PE. Ne-am propus cercetarea duratei de la primul puseu de HTA înregistrat până la internare și valorile TA la momentul internării.

Perioada de la primul puseu de hipertensiune arterială până la internare a fost distribuită în funcție de durata perioadei date. În grupul L1a, media perioadei necesare a fost de 4.1 săptămâni (IC<sub>95%</sub> 2.9-5.2), în timp ce în grupul L1b media a fost de 1.8 săptămâni (IC<sub>95%</sub> 1.4-2.3).

**Tabelul 4.4. Durata de la primul puseu de HTA până la internare în L1a și L1b(săptămâni)**

Durata de la primul puseu de HTA până la internare	L1a		L1b		total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<1 săpt.	3	8.6	34	48.6	37	35.2
<2 săpt.	9	25.7	16	22.9	25	23.8
<3 săpt.	23	65.7	20	28.6	43	41.0

S-a observat că în 3 cazuri (8.6%) din grupul L1a și în 34 de cazuri (48.6%) din grupul L1b, intervalul de timp de la primul puseu de hipertensiune arterială înregistrat până la internare a fost de cel mult o săptămână. În 23 de cazuri (65.7%) din L1a a fost nevoie de cel puțin 3 săptămâni de la debutul PE până la internare (Tabelul 4.4). În L1b acest interval de timp a fost constatat în 20 (28.6%) de cazuri. Diferențele au fost confirmate prin rezultatele statistice ( $\chi^2$  18.5, GL 2, p<0.0001). Astfel, o durată mai mare de 3 săptămâni de la debutul PE până la agravarea evoluției PE este asociată frecvent cu un rezultat de leziuni netraumatice ale SNC fetal și respectiv al nou-născutului.

Una din cauzele spitalizării în cazul PE a fost sporirea valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) și/sau tensiunii arteriale diastolice (TAD). Valorile medii ale presiunii arteriale sistolice (TAS) la internare în cele două subgrupuri au fost următoarele: 158.0±14.5 mm Hg în grupul L1a

și  $147.8 \pm 11.5$  mm Hg în grupul L1b. Media tensiunii arteriale diastolice (TAD) în grupul L1a a fost de  $99.9 \pm 9.8$  mm Hg, în timp ce în grupul L1b a fost de  $99.9 \pm 11.7$  mm Hg. Au fost identificate diferențe statistice semnificative în ceea ce privește TAS la momentul spitalizării între grupul L1a și grupul L1b, cu un  $p < 0.0001$ , în favoarea grupului L1a, care a prezentat valori mai ridicate ale TAS. Totodată s-a observat că mediile valorilor maxime ale TAS la internare au fost mai mari, fiind egale cu  $220 \pm 15.2$  mm Hg prin comparație cu L1b, în care valorile maxime au fost de  $190 \pm 11.7$  mm Hg. Valorile maxime ale TAD în L1a au fost de  $140 \pm 10.3$  mm Hg și de  $120 \pm 9.7$  în L1b. Deci, un debut la un termen de până la 32 s.a. cu o evoluție mai prelungită de 3 săptămâni este asociat cu o agravare a stării generale prin elevarea valorilor TA medii și valorilor maxime ale TA. Valorile comparative ale TAS și TAD până la internare și la internare sunt expuse în Tabelul 4.5.

**Tabelul 4.5. Dinamica valorilor TAS și TAD (mm Hg)**

până la internare	TAS		TAD	
	TAS, L1a, n=35	TAS, L1b, n=70	TAD, L1a, n=35	TAD, L1b, n=70
<b>media</b>	$151.7 \pm 16.7$	$145.8 \pm 12.5$	$98.0 \pm 9.3$	$95.4 \pm 9.1$
<b>maxima</b>	$190 \pm 15.3$	$180 \pm 11.8$	$120 \pm 8.5$	$120 \pm 7.5$
<b>minima</b>	$120 \pm 16.4$	$120 \pm 12.6$	$80 \pm 7.4$	$80 \pm 6.5$
<b>la internare</b>	<b>L1a, n=35</b>	<b>L1b, n=70</b>	<b>L1a, n=35</b>	<b>L1b, n=70</b>
<b>media</b>	$158.0 \pm 14.5$	$147.8 \pm 11.5$	$99.9 \pm 9.8$	$99.9 \pm 11.7$
<b>maxima</b>	$220 \pm 15.2$	$190 \pm 11.7$	$140 \pm 10.3$	$120 \pm 9.7$
<b>minima</b>	$120 \pm 14.2$	$90 \pm 12.3$	$70 \pm 11.2$	$65 \pm 12.5$

Am determinat că presiunea arterială sistolică (TAS) și presiunea arterială diastolică (TAD), de la momentul primului puseu de hipertensiune arterială până la internare față de ziua internării, au avut valori distincte, semnificative sub aspect statistic, între grupul L1a și grupul L1b. Diferența mediei valorilor maxime ale TAS în grupul L1a a fost de 30.0 mm Hg, în timp ce diferența mediei valorilor maxime ale TAS în grupul L1b a fost de 10 mm Hg. Diferența mediei valorilor maxime ale TAD în grupul L1a a fost de 20 mm Hg, în timp ce diferențele ale mediei valorilor maxime ale TAD în grupul L1b nu s-au înregistrat. Diferența valorilor medii ale TAS la internare în L1a a fost cu 6.3 mm Hg mai mare față de cele de până la internare, iar în L1b diferența a fost de 2.0 mm Hg. Deci, în cazul gravidelor cu PE la care nou-născuții au avut diagnostic de leziuni non- traumatice după naștere, valorile maxime și medii ale TAS și TAD la internare

comparate cu cele de la debutul PE au fost elevate cu 30 mm Hg, în comparație cu gravidele cu PE la care după naștere nu s-au constatat leziuni ale SNC la nou-născut. Totodată s-a constatat că o perioadă mai mare de 3 săptămâni de la debutul PE este asociată cu valori mai mari ale TA ce determină agravarea PE.

Am evaluat acuzele gravidelor cu PE ce au survenit la etapa spitalicească pentru o apreciere amplă a tabloului clinic. Pentru aceasta, ne-am axat pe acele momente în evoluția PE și pe posibilele influențe asupra determinării leziunilor netraumatice ale SNC fetal și respectiv al nou-născutului. Pentru început, perioada spitalicească a fost evaluată prin caracterizarea datelor subiective precum acuzele gravidelor, acestea fiind criteriul de apreciere a severității PE.

Majoritatea gravidelor din lotul de cercetare au avut diverse acuze asociate PE. Doar în 21 de cazuri (20.0%) IC<sub>95%</sub> 12.4-27.6 gravida n-a menționat o alterare a stării generale, percepută de ea însăși. Cele mai frecvente dintre acuze au fost manifestările de afectare a SNC, cefaleea fiind constatată în 58 de cazuri (55.2%) IC<sub>95%</sub> 45.7-64.7 (Tabelul 4.6).

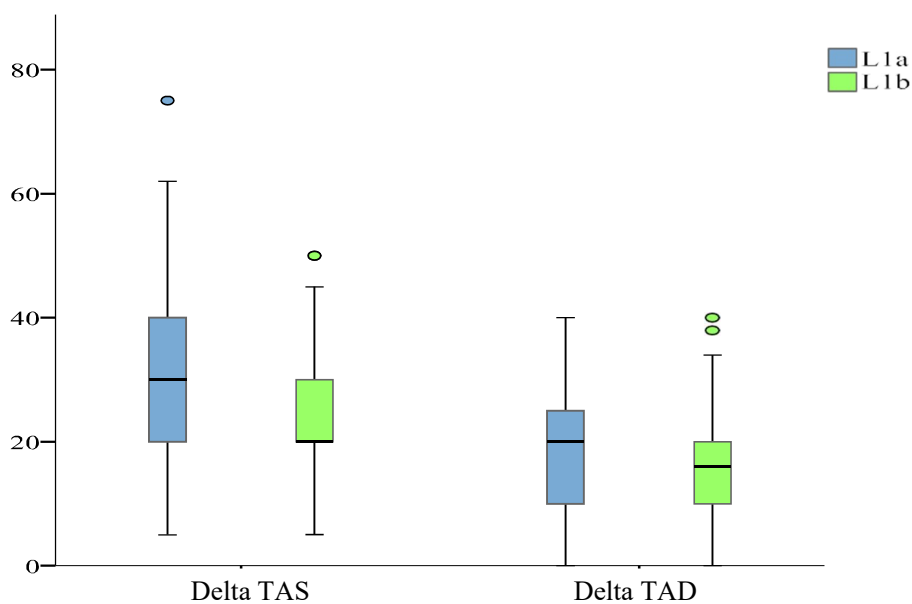
**Tabelul 4.6. Manifestări subiective în preeclampsie (abs.,%, IC 95%)**

Manifestări subiective	L1a n=35			L1b n=70		
	abs.	%	IC 95%	abs.	%	IC 95%
Cefalee	26	74.3	59.9-88.7	32	45.7	34.0-57.4
Edeme	24	68.6	53.2-84.0	35	50.0	38.3-61.7
Fotopsii	8	22.8	8.9-36.7	7	10.0	3.0-17.0
Acufene	6	5.7	-2.0-7.7	4	11.4	4.0-18.8
Manifestări gastrice	20	57.1	40.7-73.5	19	27.1	16.7-37.5
Agitație/astenie	5	14.3	2.7-25.9	4	5.7	0.3-11.1

În aceste cazuri s-a observat o asociere frecventă cu manifestări de alterare a echilibrului hidro-electrolitic precum edemele de diferit grad. În 59 de cazuri (54.3%) IC<sub>95%</sub> 44.8-63.8 gravidele au menționat prezența acestora. Diferențe procentuale ale frecvenței acuzelor de edeme în rândul gravidelor la care a fost diagnosticată afectarea neurologică a nou-născutului și a cazurilor fără acest rezultat nu au fost stabilite. În lotul de control cefaleea a fost acuza la internare în 0.8% din cazuri, iar edemele în 13.5% din cazuri. Putem estima atât asocierea cefaleei cu edemele de divers grad, cât și prezența acufenelor printr-o alterare sistemică a permeabilității capilare, inclusiv la nivel de barieră hemato-encefalică maternă, reprezentând astfel explicația cauzei cefaleei și edemelor.

Dereglările vizuale, cauzate și ele de dereglarea permeabilității capilare au servit drept acuze în 15 cazuri (14.3%) IC<sub>95%</sub> 7.6-21.0. Prezența acuzelor la alterarea vizuală este specifică mai curând PES, respectiv prezintă criteriu de apreciere a severității PE.

Manifestările dispeptice la gravide prin dureri epigastrice, greață, vomă sau dureri în regiunea rebordului costal drept au fost percepute drept acuze principale la internare în 39 de cazuri (37.1%) IC<sub>95%</sub> 27.9-46.3 în comparație cu 0.5% în lotul de control (RR 6.4, IC<sub>95%</sub> 5.1-8.1)  $\chi^2$ 144.7, p<0.0001). Astfel, manifestările dispeptice demonstrează o corelație strânsă cu PE, dar nu și pentru patologia neurologică a nou-născutului din motivele că diferențe procentuale în rândul contingentului cu și fără patologie neurologică la nou-născut nu au fost depistate. Nu putem afirma că acuzele enumerate ar avea influență asupra evoluției nefavorabile a hipoxiei fetale, dar prezența acestora ar putea influența decizia de rezolvare prematură a sarcinii. Având ca rezultat un făt prematur, riscul de leziuni ale SNC din motivele prematurității iatrogene crește. Cu scopul de a determina influența tensiunii arteriale asupra stării gravidei și fătului ne-am propus studierea hemodinamicii materne în perioada aflării în staționar, prenaștere. Caracterizarea evoluției valorilor presiunii arteriale a fost efectuată din mai multe aspecte.

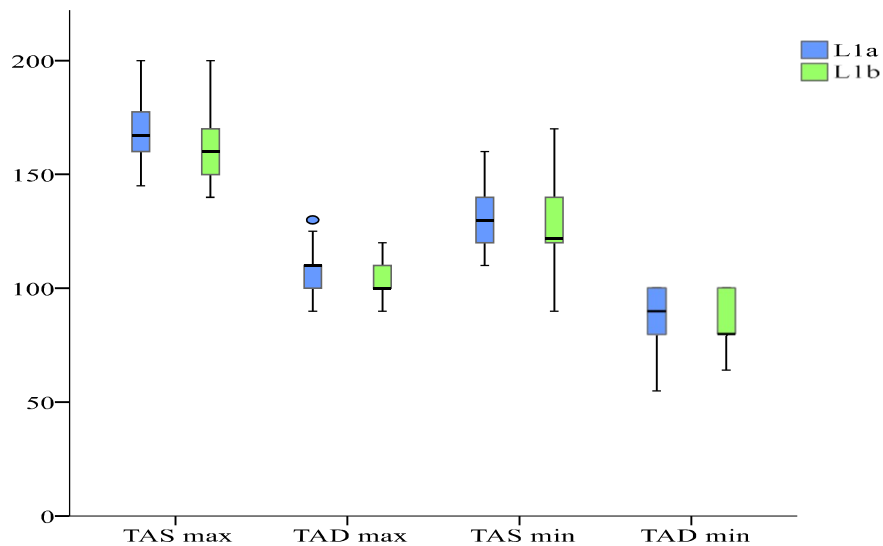


**Figura 4.6. Valorile Delta TAS și TAD maxime în L1a și L1b (mm Hg)**

Reprezentarea grafică a dispersiei Delta TAS și TAD maximă este expusă în Figura 4.6. Am determinat mediile valorilor minime și maxime și valoarea Delta a tensiunii arteriale sistolice și diastolice în observațiile incluse în lotul de cercetare L1a și L1b pe parcursul aflării în staționar

până la naștere. Delta reprezintă diferența dintre valorile TA maxime și valorile TA minime. Valorile Delta TAS maxime și TAS minime în L1a au fost de  $30.1 \pm 14.5$  mm Hg și de  $24.2 \pm 10.8$  în L1b. Valorile Delta TAD maxime în L1a au fost de  $17.8 \pm 9.7$  mm Hg, iar în L1b  $17.2 \pm 8.9$  mm Hg. Diferențe concludente sub aspect statistic au fost semnalate între valorile DeltaTAS maxime din grupul L1a prin comparație cu L1b. ANOVA F 5.4,  $p < 0.01$ . Diferențe între Delta TAD maximă între loturile L1a și L1b nu au fost semnalate. Deci, la gravidele cu PE din L1a a fost constatată o diferență mai mare a valorilor TAS în comparație cu gravidele cu PE din L1b prin atingerea mai frecventă a valorilor maxime în L1a. Totodată, s-a constatat că variabilitatea dintre valorile TAD în L1a și L1b a fost practic similară.

A fost efectuată distribuția comparativă a observațiilor din L1a și L1b în dependență de valorile maxime ale TAS și TAD, fiind expusă în Figura 4.7. S-a apreciat că valorile TAS și TAD maxime în L1a au fost repartizate diferit față de aceleași valori în L1b prin concentrarea unui număr mai mare de observații la nivelul maxim al acestuia, chiar dacă în ambele loturi (L1a și L1b) au fost atinse maxime de 200 mm Hg al TAS. Totodată, s-a constatat că valorile TAS și TAD minime au fost similare în L1a și L1b după criteriul repartizării.



**Figura 4.7. Repartizarea valorilor TAS și TAD în L1a și L1b până la naștere (mmHg)**

Conform protocoalelor internaționale în vigoare [34], valoarea limită superioară de siguranță a TAS de peste 160 mm Hg este asociată cu o incidență crescută a complicațiilor materne severe. Valorile ridicate ale tensiunii arteriale sistolice peste această limită sunt considerate factori de risc pentru afectarea sistemului nervos central al fătului prin vasoconstricție și, în consecință,

pentru rezultate neonatale negative. Cu toate acestea, prezența valorilor ridicate ale tensiunii arteriale poate influența și decizia de a interveni urgent asupra sarcinii, ceea ce crește riscul de naștere prematură și consecințele asociate. În grupul L1a, 151 de gravide (26.7%) din 565 înregistrări au avut valori peste limita de siguranță, iar în grupul L1b au fost înregistrate 103 cazuri (11.6%). Gravidele din grupul L1a au avut mai frecvent valorile maxime ale TAS și TAD în comparație cu cele din grupul L1b, în timp ce valorile minime au fost similare în ambele grupuri. Analiza ANOVA a confirmat diferențele dintre valorile maxime ale TAS în grupurile L1a și L1b (F 6.9, p <0.05) și valorile maxime ale TAD în grupurile L1a și L1b (F 4.2, p <0.4). Deci, au fost constatate diferențe confirmate din punct de vedere statistic între valorile maxime ale presiunii arteriale sistolice la gravidele din L1a și L1b. Altfel spus, la gravidele din L1a se constată o legătură confirmată din punct de vedere statistic între valorile presiunii arteriale sistolice și diastolice maxime și prezența leziunilor netraumatice la nou-născut.

A fost studiată diferența dintre mediile valorilor TA maxime și mediile valorilor TA minime. Ținând cont că anume valorile maxime au fost diferite în grupurile comparate, acestea au fost studiate ulterior. Pentru o mai amplă descriere a fenomenului de influență a valorilor presiunii arteriale sistolice maxime am evaluat acesteia prin prisma dinamicii presiunii arteriale la fiecare 6 ore, conform protocolului național. Deci, la fiecare gravidă pe parcursul a 24 h au fost apreciate 8 valori, dintre care 4 valori ale TAS (Tabelul 4.7.) și 4 valori ale TAD.

**Tabelul 4.7. Valorile medii, minime și maxime ± ale tensiunii arteriale sistolice maxime în L1a, L1b, L1 (mm Hg)**

Orele de cercetare	Parametrii cercetați	L1a, n=35	L1b, n=70	L1, n=105
<b>TAS maximal 6<sup>00</sup></b>	Media	158.2±14.5	150.6±13.3	153.2±14.1
	Maximum	195.0±15.2	200.0±13.1	200.0±14.2
	Minimum	130.0±12.1	120.0±11.4	120.0±11.3
<b>TAS maximal 12<sup>00</sup></b>	Media	155.2±12.9	155.0±13.0	153.8±12.9
	Maximum	190.0±13.1	182.0±13.7	190.0±13.6
	Minimum	130.0±12.3	120.0±12.2	120.0±12.1
<b>TAS maximal 18<sup>00</sup></b>	Media	157.1±13.7	151.9±13.9	153.8±14.0
	Maximum	182.0±10.7	190.0±10.2	190.0±10.7
	Minimum	120.0±11.3	120.0±11.7	120.0±11.6
<b>TAS maximal 24<sup>00</sup></b>	Media	158.8±17.5	153.1±13.1	155.0±14.9
	Maximum	200.0±16.3	180.0±14.1	200.0±14.3
	Minimum	120.0±16.3	120.0±13.2	120.0±14.5

Din tabel se observă că atât în L1a, cât și în L1b limita de jos și cea de sus a valorilor maxime sunt similare, iar variația dintre loturi este de până la 10 mm Hg, media lor fiind mai mare în L1a. Totuși, aplicând metoda statistică ANOVA, au fost depistate diferențe convingătoare din punct de vedere statistic între valorile sistolice în frecvența atingerii valorilor maxime între L1a și L1b, apreciate la 600 (F 7.1  $p < 0.009$ ).

Pentru a cerceta presiunea arterială diastolică au fost aplicate aceleași metode statistice. Ele sunt prezentate în Tabelul 4.8. În acest segment, de asemenea, a fost înregistrată o diferență statistică între valorile TAD maxime între L1a și L1b (F4.0,  $p < 0.05$ ). Însă, la cercetarea aprofundată la orele de evaluare, s-au constatat diferențe informative sub aspect statistic doar între valorile TAD maxime de la 600 între L1a și L1b (F 6.0,  $p < 0.01$ ) Astfel, deducem că rezultatul neonatal compromis prin leziuni netraumatice este dependent de valorile presiunii arteriale în special sistolice, dar și diastolice. Dintre acestea, anume valorile presiunilor sistolice și diastolice maxime au o corelație cu rezultatul neurologic nefavorabil.

În concluzia celor afirmate putem spune că atingerea mai frecventă a valorilor maxime, prezența valorilor Delta mai mari, precum și prezența unei medii mai mari în L1a în comparație cu L1b permite presupunerea unei variabilități mai marcate a valorilor TAS în L1a. Aceasta a constituit următoarea etapă a cercetării.

**Tabelul 4.8. Valorile medii, minime și maxim  $\pm$  ale tensiunii arteriale diastolice maxime în L1a, L1b, L1 (mm Hg)**

Orele de cercetare	Parametrii cercetați	L1a, n=35	L1b, n=70	L1, n=105
TAD maxim 6 <sup>00</sup>	Media	103.0 $\pm$ 9.8	98.5 $\pm$ 8.2	99.9 $\pm$ 8.9
	Maximum	130.0 $\pm$ 9.5	120.0 $\pm$ 8.1	130.0 $\pm$ 9.1
	Minimum	80.0 $\pm$ 9.4	80.0 $\pm$ 8.4	80.0 $\pm$ 8.6
TAD maxim 12 <sup>00</sup>	Media	100.2 $\pm$ 8.3	99.1 $\pm$ 9.2	99.5 $\pm$ 8.9
	Maximum	120.0 $\pm$ 8.4	120.0 $\pm$ 8.3	120.0 $\pm$ 8.6
	Minimum	85.0 $\pm$ 8.4	80.0 $\pm$ 8.2	80.0 $\pm$ 8.3
TAD maxim 18 <sup>00</sup>	Media	101.1 $\pm$ 9.1	96.3 $\pm$ 9.9	98.1 $\pm$ 9.9
	Maximum	120.0 $\pm$ 9.3	110.0 $\pm$ 9.2	120.0 $\pm$ 9.7
	Minimum	80.0 $\pm$ 9.0	70.0 $\pm$ 9.7	70.0 $\pm$ 9.4
TAD maxim 24 <sup>00</sup>	Media	101.6 $\pm$ 8.8	99.8 $\pm$ 8.1	100.4 $\pm$ 8.4
	Maximum	125.0 $\pm$ 8.9	120.0 $\pm$ 8.3	125.0 $\pm$ 8.6
	Minimum	75.0 $\pm$ 8.4	80.0 $\pm$ 8.5	75.0 $\pm$ 8.2

Am studiat efectul variabilității TAS din 10 mm Hg în 10 mm Hg de la valorile medii pe perioada aflării în staționar, prenaștere. S-a constatat o legătură confirmată din punct de vedere statistic între prezența puseelor de sporire sau scădere a valorilor TA cu peste 30 mm Hg de la o măsurare la următoarea și rezultatele perinatale. În rândul gravidelor din L1a s-a observat o prezență mai sporită a fluctuațiilor parametrilor TA în special în perioada pre-naștere, pe parcursul aflării în staționar. Am presupus că aceste fluctuații perturbă dinamica fluxului sangvin, alternând perioadele de presiune sporită cu cele cu presiune scăzută. Aceste situații sunt frecvent întâlnite în cazul placentăției vicioase prezente în PE, unde placenta este deficitară cu zone afuncționale.

În studiul descris, prezența a cel puțin unui salt de presiune arterială mai mare de 30 mm Hg în ascendență sau descendență a valorilor TA a fost depistată în 19 cazuri (54.3%), IC<sub>95%</sub> 37.8-70.8 în L1a, în comparație cu 21 de cazuri (30.0%), IC<sub>95%</sub> 19.3-40.7 în L1b. Comparând distribuția numărului de cazuri de rezultate neurologice compromise în dependență de prezența a cel puțin unui puseu de TAS  $\geq 30$  mm Hg, putem observa că diferența este ne semnificativă sub aspect statistic.

În cazul comparării prezenței a 2 și mai multe cazuri de fluctuații ale presiunii arteriale sistolice până la naștere, se constată diferențe semnificative. În L1a au fost înregistrate 14 cazuri (40.0%) IC<sub>95%</sub> 23.8-56.2, iar în L1b au fost 8 cazuri (11.4%) IC<sub>95%</sub> 4.0-18.8.

**Tabelul 4.9. Frecvența variabilității  $\geq 30$  mm Hg în L1a și L1b**

Criteriul cercetat, mmHg	nr. pusee	L1a, n=35		L1b, n=70	
		abs.	%	abs.	%
		19	54.3	21	30.0
<b>TAS pusee <math>\geq 30</math></b>	0 pusee	16	45.7	49	70.0
	1 puseu	5	14.3	13	18.6
	2 și mai multe pusee	14	40.0	8	11.4
<b>TAD pusee <math>\geq 15</math></b>	0 pusee	15	42.9	26	37.1
	1 puseu	20	57.1	44	62.9

Diferențele au fost confirmate prin  $\chi^2$  11.5, GL 2,  $p < 0.003$ . Prezența variabilității TAD mai mare sau echivalentă cu 15 mm Hg a fost înregistrată în 20 de cazuri (57.1%) în L1a și 44 de cazuri (62.9%) în L1b. Diferențele acestor valori au fost mai puțin semnificative sub aspect statistic (Tabelul 4.9.).

Evaluarea cazurilor în care au fost prezente doar variabilitatea TAS sau TAD sau asocierea



acestora a prezentat interes pentru cercetarea ulterioară. Aceasta a fost expusă în Tabelul 4.10. S-a stabilit că în 3 (8.6%) cazuri în L1a și 9 (12.9%) în L1b au fost constatate doar pusee de TAS. Variabilitatea doar a TAD în L1a a fost constatată în 4 cazuri (11.4%) și 32 de cazuri (45.7%) în L1b. Înregistrarea atât a oscilațiilor TAS, cât și a TAD a fost constatată în 16 (45.7%) cazuri în L1a și 12 (17.1%) cazuri în L1b. Diferențele au fost confirmate prin  $\chi^2$  16.4, GL 3,  $p < 0.001$ . Astfel, aceste calcule statistice demonstrează o dependență înaltă a prezenței acelei puțin două salturi de presiune arterială peste 30 mm Hg de la o măsurare la următoarea și riscul de lezare hipoxico-ischemică a creierului fetal.

Deci, fluctuațiile discutate ale valorilor presiunii arteriale pot cauza turbulențe în fluxul sangvin ce agravează aportul de nutrienți și oxigen spre făt și favorizează realizarea hipoxiei fetale cronice. Ulterior, cercetând evoluția presiunii arteriale sistolice în perioada de la internare până la naștere, se observă următoarele: în L1a prevalează tendința de creștere la 20 (57.1%) IC<sub>95%</sub> 40.7-73.5 de gravide, iar în L1b la 21.0 (30.0%) IC<sub>95%</sub> 19.3-40.7. Tendința de descreștere în L1a a fost constatată în 12 (34.3%) IC<sub>95%</sub> 18.6-50.0 cazuri, în L1b aceasta a fost de 39 (55.7%) IC<sub>95%</sub> 44.1-67.3 cazuri. Menționăm că în majoritatea cazurilor, tendința de descreștere a fost ne semnificativă, în medie de 10-20 mm Hg. În baza acestor date se pot face următoarele constatări: în pofida duratei aflării în staționar, prenaștere, tendința valorilor TAS este în creștere. Linia de descreștere în ansamblu este ne semnificativă.

**Tabelul 4.10. Reprezentarea frecvenței oscilațiilor TAS mai mari sau egale cu 30 mm Hg și/sau TAD mai mari sau egale cu 15 mm Hg în L1a și L1b**

Variabila cercetată, mm Hg	L1a, n=35		L1b, n=70		L1, n=105	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
TAS $\geq$ 30 + TAD $\geq$ 15	16	45.7	12	17.1	28	26.7
TAS $\geq$ 30	3	8.6	9	12.9	12	11.4
TAD $\geq$ 15	4	11.4	32	45.7	36	34.3
fără puseu	12	34.3	17	24.3	29	27.6

În baza acestor date concluzionăm că axele de dinamică a TAS și TAD, indiferent de perioada de aflare în staționar și conduita aplicată, au o tendință ce sporește riscul de afectare a SNC fetal. Prezența variabilității sporite și multiplelor oscilații în curba evolutivă a TAS și TAD reprezintă factori de risc cu semnificație statistică importantă de afectare hipoxico-ischemică a SNC la făt.

Rezultatele studiului au inclus evaluarea parametrilor antropometrici ai fătului și a

modificărilor cantitative ale lichidului amniotic. Au fost analizate schimbările cantitative ale lichidului amniotic, cu accent special pe prezența oligoamniosului, corespondența acestuia cu primele manifestări clinice ale hipertensiunii arteriale și rolul insuficienței circulatorii în apariția suferinței fetale cronice. Datele cu caracter anormal obținute în cadrul investigației ultrasonografice și Doppler sunt prezentate în Tabelul 4.11.

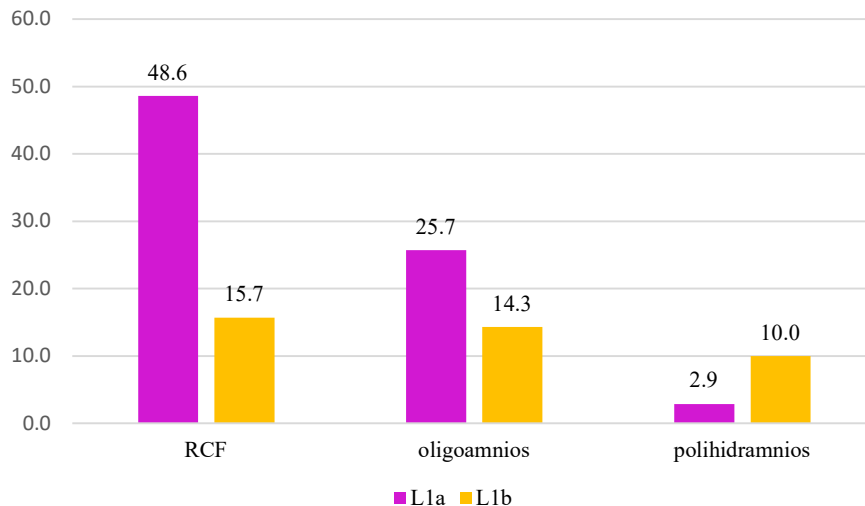
Din datele obținute în investigația ultrasonografică a fost apreciată pentru început modificarea cantitativă a lichidului amniotic. Este cunoscut că frecvent PE este asociată cu indici scăzuți ai volumului lichidului amniotic. În grupul de cercetare prezența unei cantități scăzute a volumului lichidului amniotic a fost apreciată în 19 cazuri (18.1%) IC<sub>95%</sub> 10.7-25.5, în comparație cu 13 (3.5%) cazuri în lotul de control. În L1a fost apreciat oligoamniosul în 9 cazuri (25.7%), IC<sub>95%</sub> 11.2 - 40.2, iar în L1b a fost apreciat în 10 cazuri (14.3%), IC<sub>95%</sub> 6.1-22.4. Frecvența diferită a acestui parametru în L1 și L0 este confirmată statistic prin  $\chi^2$  71.2, GL 2, p<0.0001. De menționat că diferențe confirmate sub aspect statistic în prezența oligoamniosului între L1a și L1b nu au fost înregistrate. Astfel, prezența oligoamniosului este o caracteristică specifică PE, dar rezultatele neurologice perinatale sunt mai puțin influențate de aceasta. Am presupus că placentă vicioasă, asociată cu flux sangvin alterat calitativ și cantitativ, este unul din momentele- cheie în realizarea afectării netraumatice a SNC fetal în PE prin mecanisme hipoxico-ischemice cronice. RCF și dereglarea circulației utero-placentare constituie una din manifestările majore ale patologiei discutate.

**Tabelul 4.11. Frecvența modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și RCF la gravidele cu preeclampsie L1a și L1b (abs., %)**

Parametrul cercetat	L1a, n=35		L1b, n=70		L1, n=105	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
RCF	17	48.6	11	15.7	28	26.7
oligoamnios	9	25.7	10	14.3	19	18.1
polihidramnios	1	2.9	4	5.7	5	4.8

Argumentăm prezența acestuia prin alterarea funcției placentare, manifestată prin zone nefuncționale, asociată cu un endoteliu hipereactiv și un aport de nutrienți scăzut, rezultă în hipoxie cronică fetală. Respectiv, RCF și/sau alterarea circulației utero-placentare, instalându-se în trimestrul II de sarcină, este balansată prin inițierea factorilor de compensare și redistribuție sangvină. Cu toate acestea, o acțiune suficient de îndelungată poate duce la decompensarea fătului. Bariera hemato-encefalică fetală, fiind ultima care cedează, este urmată de o disfuncție proprie și

urmată de hipoxie cerebrală fetală. Dacă ținem cont și de prezența fluctuațiilor TA, discutate anterior, susținem părerea că PE în asociere cu RCF este în strânsă corelație cu hipoxia cerebrală fetală.



**Figura 4.8. Frecvența modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și RCF la gravidele cu preeclampsie L1a și L1b (%)**

Prezența RCF fetal mai mare de 2 săptămâni a fost constatată în 28 (26.7%), IC<sub>95%</sub>18.2-35.2) de cazuri în L1. Dintre acestea 17 (48.6%) IC<sub>95%</sub>32-65.2 în L1a și 11 (15.7%) în L1b. Deoarece RCF este o caracteristică a sarcinii patologice, aceasta a fost regăsită în 13(3.5%) din cazuri în L0. RCF reprezintă o caracteristică frecvent asociată în PE ( $\chi^2$  142.0, GL 2,  $p < 0.0001$ ). Prin comparație cu oligoamniosul, RCF este asociat cu un prognostic neurologic perinatal rezervat ( $\chi^2$  12.9, GL 1,  $p < 0.0001$ ). Reprezentarea procentuală a modificărilor cantitative a LA și prezenței RCF în lotul de cercetare a fost prezentată în Figura 4.8.

Termenul critic în dezvoltarea SNC fetal este perioada până la 34 s.a., atunci când se încheie procesul de migrare neuronală de la zonele germinale spre periferie. Se consideră că până la acest termen de sarcină vasele sangvine sunt fragile și deosebit de sensibile la fluctuațiile TA materne. Deci, o instalare profund precoce a PE, cu o evoluție prelungită mai mult de 3 săptămâni și o rezolvare a sarcinii până la acest termen este asociată frecvent cu leziuni hipoxico-ischemice la făt nu doar prin rezultatul PE, dar și din motivele prematurității iatrogene.

Astfel, considerăm important termenul sarcinii la care a survenit RCF și durata hipoxiei cronice. Dacă presupunem că prima manifestare a PE este TA sporită, atunci aici este punctul de

plecare a dezechilibrului dintre factorii de compensare vasculari și placentari, cu inițierea hipoxiei cronice fetale. Un termen precoce de manifestare a PE, urmată de o perioadă îndelungată de hipoxie cronică, este una din cauzele majore ale hipoxiei cerebrale fetale. În studiul prospectiv, în L1a, în 15 (42.8%), IC<sub>95%</sub> 26.4-59.2 cazuri debutul și durata manifestărilor PE au corespuns cu gradul de severitate a RCF. Termenul de debut al RCF a fost până la 34 s.a. în 12 (34.3%), IC<sub>95%</sub> 18.6 - 50.0, cazuri. În L1b, RCF a fost constatat în 7 (10.0%) cazuri, dintre care doar în 3 cazuri a avut loc un debut precoce la un termen mai mic de 32 s.a. RR 16.8 (IC<sub>95%</sub> 10.4-26.9),  $\chi^2$  138.8,  $p < 0.0001$ , C.0,4 denotă o intensitate moderată a corelației. Astfel, un termen de sarcină precoce de instalare a RCF în PE, asociat cu o perioadă îndelungată de suferință fetală rezultă în factor de risc major de alterare a funcției optime a SNC fetal. În opinia noastră, corelația moderată a factorilor discutați se datorează nu doar termenului de debut, dar și termenului prematur de naștere.

Bineînțeles că nu toate gravidele cu PE vor manifesta semne de RCF, totuși, susținem că un termen precoce de instalare a acestuia este un factor decisiv în dereglarea circulației utero-placentare și apariția PE. Cazurile fără RCF sunt frecvent asociate cu alterarea placentară. Astfel, suntem de părerea că termenul de instalare a PE este asociat cu termenul de instalare a RCF.

În cadrul evaluării rezultatelor velocimetriei dopplerografice au fost constatate perturbări ale fluxului sangvin de divers grad. În studiul prospectiv, prezența alterării circuitului utero-placentar a fost constatată în 62 (59.0%) de cazuri IC<sub>95%</sub> 58.1-63.2 în comparație cu 27 (7.4%), (IC<sub>95%</sub> 4.3- 9.2) de cazuri în lotul de control. Insuficiența circulatorie pe aa. uterine a fost constatată în 22 (21%) de cazuri, IC<sub>95%</sub> 18.2-23.4. Insuficiența circulatorie pe a. ombilicală a fost constatată în 26 (24.%) de cazuri, IC<sub>95%</sub> 22.3-25.6. Insuficiența circulatorie pe aa. cerebrale medii și prezența ductului venos patologic au fost constatate în 14 (13.3%) cazuri, IC<sub>95%</sub> 12.4-15.8. Repartizând după tipul vaselor sangvine în care s-a constatat perturbarea fluxului sangvin în rândul gravidelor din L1a și L1b, diferențe semnificative sub aspect statistic nu au fost înregistrate, ceea ce demonstrează că insuficiența circulatorie în complexul utero-placentar este o caracteristică specifică PE.

#### **4.3. Rolul indicilor de laborator, al echilibrului stresului oxidativ și proteinei S100B în preeclampsie și suferința fetală cronică**

Pe parcursul aflării în staționar până la momentul nașterii, starea gravidei a fost evaluată în baza rezultatelor investigațiilor clinico-paraclinice standard cum sunt analiza generală a urinei, analiza generală a sângelui și analiza biochimică a sângelui. Pentru realizarea scopurilor cercetării efectuate prezintă interes aprecierea proteinuriei nictimerale în probele de urină, valorile hemoglobinei, eritrocitelor și trombocitelor în sângele periferic. Din investigația biochimică au

făcut parte valorile fibrinogenului, proteinei generale, ureei, creatininei, alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST).

A fost evaluată proteinuria în 24h cu scopul de stabilire a diagnosticului de PE și a severității acesteia. În studiul dat, această investigație a fost efectuată în 103 (98.1%) cazuri, IC<sub>95%</sub> 96.8-99.4, iar în 17 cazuri (16.2%), IC<sub>95%</sub> 12.6-19.8 aceasta a fost apreciată în 2 sau mai multe probe. Valorile medii ale proteinuriei în 24 h la prima investigație în L1a au fost de 3.3±0.8 g/l și, respectiv, în L1b au fost de 3.3±1.1 g/l.

În acest context, nu am putut să ne pronunțăm asupra unei dependențe între valorile proteinuriei în 24h și riscul de leziuni netraumatice neurologice perinatale, din motivele că proteinuria depinde de severitatea PE. PES a fost apreciată în 32 de cazuri (91.4%), IC<sub>95%</sub> 86.1-96.7 în L1a, iar în L1b a fost doar în 9 cazuri (12.8%) IC<sub>95%</sub> 5.0-20.6. Din aceste motive am obținut valori diferite sub aspect statistic între cele două subploturi. Valoarea coeficientului de corelație Pearson de 0.6, p<0.0001, indicând interdependența marcată între severitatea PE și valorile proteinuriei.

Am evaluat valorile parametrilor din sângele periferic matern. Aceștia au fost prezentați în Tabelul 4.12.

**Tabelul 4.12. Reprezentarea parametrilor sangvini materni prenaștere în L1a, L1b, L0**

Parametrul sangvin cercetat	L1a, media ±deviația standard, n=35	L1b, media ±deviația standard, n=70	L0, media ±deviația standard, n=366
Hemoglobina g/l	114.9±15.4	111.6±13.1	120.6±15.6
Eritrocite*10 <sup>6</sup> U/L	3.6±0.5	3.5±0.4	3.8±6.1
Leucocite*10 <sup>9</sup> /L	10.3±11.0	7.7±3.4	7.0±1.4
Nesegmentate, %	6±4.0	11±12.0	7±4.0
Segmentate, %	70±5.0	63±15.0	70±6.0
Limfocite, %	20±3.0	22±8.0	22±1
Trombocite *10 <sup>9</sup> U/L	190.2±106.4	206.7±96.7	247.5±43.6

Parametrii sangvini materni au fost similari în L1 și L0. Diferențe semnificative sub aspect statistic între aceste loturi nu au fost înregistrate, cu excepția valorilor trombocitelor. În L0 acestea au fost în concentrație mai mare în comparație cu L1 ( $\chi^2$  84392.9, GL 23.4, p<0.0001). Prezența cazurilor cu trombocitopenie mai frecventă în rândul gravidelor din L1a se datorează cazurilor de PES ce prevalează în acest contingent.

Nu au fost identificate nici diferențe confirmate sub aspect statistic între loturile L1a și

L1b. În concluzie putem afirma că valorile parametrilor sângelui periferic nu influențează realizarea PE și nu au influență asupra dezvoltării și manifestării leziunilor hipoxico-ischemice ale fătului.

Parametrii biochimici sangvini materni sunt prezentați în Tabelul 4.13. Ei sunt reprezentați de către parametrii care pot influența evoluția PE. Astfel, am fost interesați de concentrația proteinei sumare, fibrinogen, uree, creatinină, ALT și AST. Diferențe confirmate din punct de vedere statistic nu au fost obținute între L1 și L0. A fost constatată o diferență statistică doar între concentrația proteinei totale din L1a față de L1b ( $\chi^2$  1178.1, GL 7,  $p < 0.0001$ ). Valoarea coeficientului de corelație este de 0.3,  $p < 0.05$ . Această corelație este slabă, dar poate fi explicată prin prezența cazurilor de RCF în grupul de nou-născuți cu neuropatologie. Conform datelor literaturii, prezența concentrației scăzute de proteină în serul gravidelor este frecvent asociată cu RCF. Prezența unei corelații semnificative între proteina generală în sângele gravidei și severitatea proteinuriei la acest contingent nu a fost confirmată.

**Tabelul 4.13. Reprezentarea parametrilor biochimici în sângele matern în L1a, L1b, L0**

Parametrul biochimic sangvin	L1a, n=35	L1b, n=70	L0, n=366
Proteina generală, g/L	62.4±14.6	70.1±12.1	52.3±27.4
Fibrinogen, g/L	3.6±1.7	3.8±1.4	3.7±0.7
Uree, g/L	4.2±1.4	3.3±1.9	0.7±1.3
Creatina, mmol/l	13.8±31.5	7.9±23.7	5.1±19.6
Bilirubina totală	9.1±6.2	8.3±4.5	3.1±4.6
Bilirubina liberă	3.8±6.2	5.1±5.7	0.0
Bilirubina conjugată	2.4±5.1	0.4±2.1	0.0
ALT U/L	9.9±29.4	5.1±14.7	0.7±2.0
AST U/L	17.3±63.7	6.4±15.3	2.5±6.3

Următoarea etapă importantă în studiul realizat a fost cercetarea echilibrului stresului oxidativ. Precum se cunoaște, PE este o afecțiune asociată unui dezechilibru între substanțele prooxidante și cele antioxidante. În studiu au fost supuși cercetării următorii parametri prooxidanți: producții proteice ai oxidării avansate (PPOA), producții finali a glicării avansate (AGE verprelizine like și AGE pentozidine like), dialdehida malonică (DAM), iar efectul antioxidant a fost studiat în baza activității antioxidante totale (AAT) și capacitatea de oxidante a ionilor de Cupru (CUPAC). Rezultatele comparative ale acestor parametri sunt expuse în Tabelul 4.14.

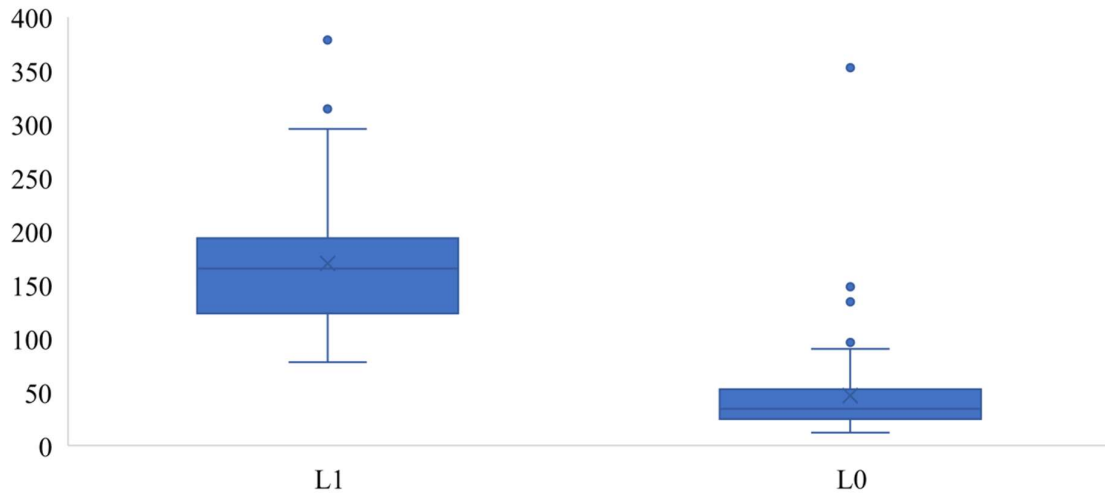
**Tabelul 4.14. Valorile medii ale prooxidanților și antioxidanților în L1a, L1b, L0**

<b>Parametrul stresului oxidativ (<math>\mu</math>U/ml)</b>	<b>L1a, n=35</b>	<b>L1b, n=70</b>	<b>L1, n=105</b>	<b>L0, n=366</b>
<b>PPOA</b>	209.8 $\pm$ 131.7	157.7 $\pm$ 54.2	174.7 $\pm$ 90.1	46.6 $\pm$ 40.5
<b>AGEverperlizina</b>	1782.1 $\pm$ 1490.7	949.7 $\pm$ 614.8	1229.8 $\pm$ 1067.3	349.9 $\pm$ 136.7
<b>AGE pentozidina</b>	2668.9 $\pm$ 931.7	1907.9 $\pm$ 858.1	2161.6 $\pm$ 949.9	527.9 $\pm$ 193.3
<b>AAT</b>	0.4 $\pm$ 0.04	13.6 $\pm$ 110.3	9.1 $\pm$ 90.1	4.2 $\pm$ 39.3
<b>Cupac</b>	1.9 $\pm$ 2.2	1.9 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 1.8	3.5 $\pm$ 1.9
<b>AIM</b>	0.5 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 1.1	0.5 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 1.1
<b>Dialdehida malonică</b>	45.2 $\pm$ 5.1	29.2 $\pm$ 1.3	34.5 $\pm$ 20.9	18.3 $\pm$ 11.4
<b>Albumina</b>	43.8 $\pm$ 6.9	43.2 $\pm$ 6.9	43.4 $\pm$ 6.8	41.0 $\pm$ 6.3
<b>AIM/albumina serică</b>	10.4 $\pm$ 1.1	9.7 $\pm$ 1.2	9.9 $\pm$ 1.2	8.3 $\pm$ 2.6

Precum se observă în tabel, valorile medii ale substanțelor prooxidante în preeclampsie (PE) diferă semnificativ în comparație cu aceste valori în lotul de control. Produsii prooxidanți ai stresului oxidativ, cunoscuți pentru efectul lor de lezare vasculară și activizarea endoteliului, sunt determinați în concentrații semnificativ mai mari decât produșii antioxidanți. Aceste diferențe au fost confirmate statistic. Această constatare subliniază importanța echilibrului oxidativ în preeclampsie și sugerează o disfuncție majoră a mecanismelor antioxidante în acest context. Dezechilibrul între produșii prooxidanți și antioxidanți poate contribui la deteriorarea vaselor de sânge și la disfuncția endotelială, care sunt caracteristice acestei afecțiuni.

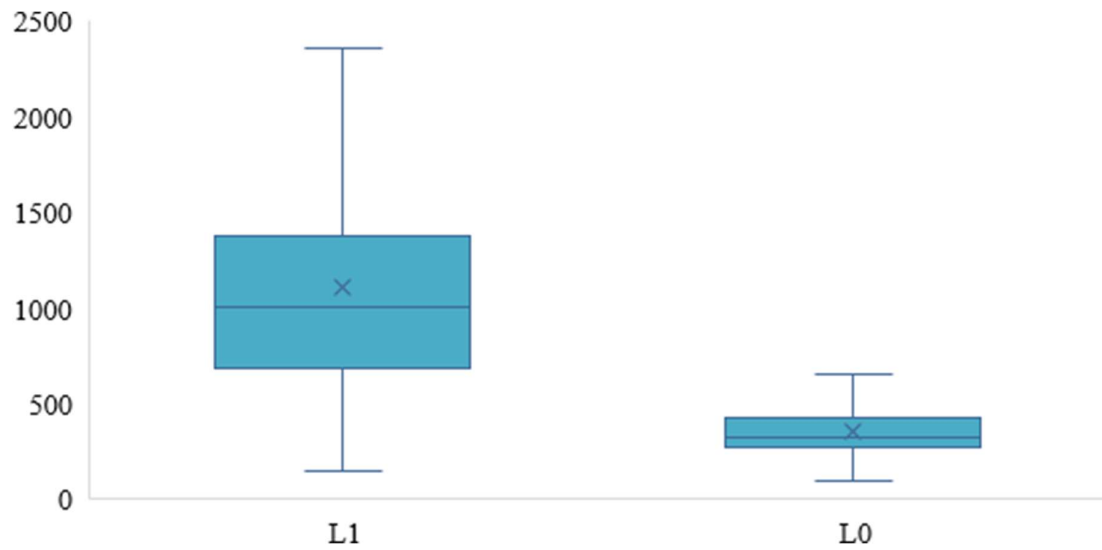
.În mod particular, printre parametrii prooxidanți, peroxidarea proteinelor (PPOA) a avut o medie de 174.7 $\pm$ 90.1  $\mu$ U/ml la gravidele din lotul de cercetare (L1), în comparație cu lotul de comparare (L0) format din femei fără preeclampsie, la care media acestui parametru a fost de 46.6 $\pm$ 40.5  $\mu$ U/ml. Diferențele statistice au fost confirmate prin testul F cu o valoare de 98.8,  $p < 0.0001$ .

În rândul femeilor din lotul de cercetare la care s-au determinat leziuni neurologice netraumatice perinatale (L1a), s-a observat o concentrație mai mare de PPOA, cu o medie de 209.8 $\pm$ 131.7  $\mu$ U/ml, în comparație cu femeile cu preeclampsie din L1b, la care nu au fost determinate leziuni netraumatice neurologice perinatale, unde media a fost de 157.7 $\pm$ 54.2  $\mu$ U/ml. Același parametru a fost semnificativ mai mare în L1a în comparație cu L1b, fiind confirmat statistic prin testul F cu o valoare de 8.2,  $p < 0.005$ . Aceste rezultate sunt prezentate în Figura 4.9.



**Figura 4.9. Concentrația produșilor proteici ai oxidării avansate în L1 și L0 ( $\mu\text{U/ml}$ )**

AGE verprelizina parametru prooxidant cu proprietăți de remodelare patologică vasculară a avut o medie de  $1229.8 \pm 1067.3 \mu\text{U/ml}$  în L1 prin comparație cu  $349.9 \pm 136.7 \mu\text{U/ml}$  în L0. Figura 4.10.

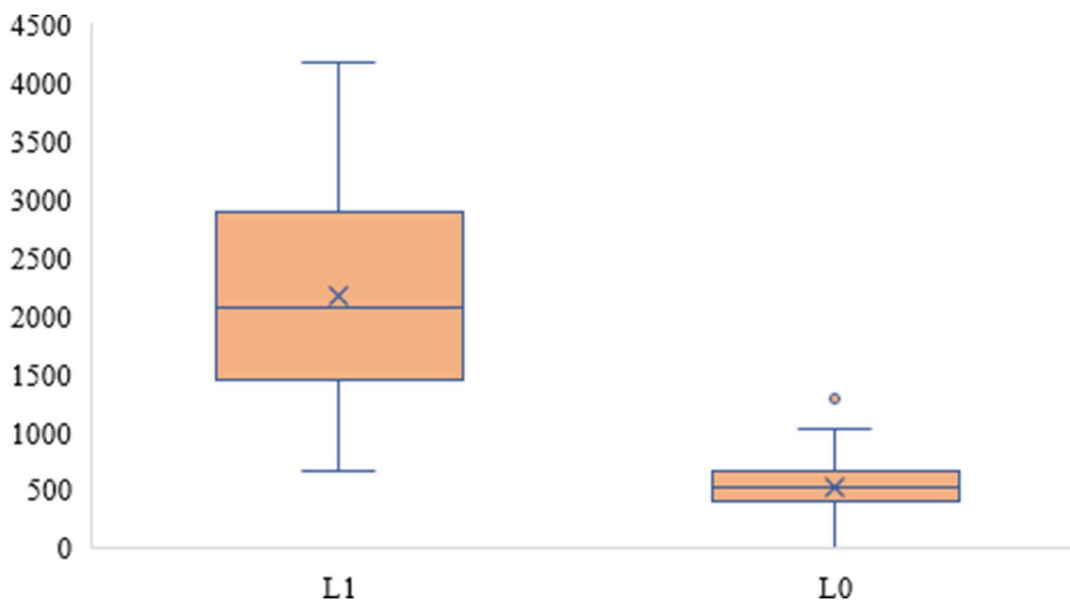


**Figura 4.10. Concentrația produșilor finali a glicării avansate (Verprelizina) în L1 și L0 ( $\mu\text{U/ml}$ )**

La gravidele lotului de cercetare și rezultat de afectare netraumatică neurologică perinatală media a fost de  $1782.1 \pm 1490.7 \mu\text{U/ml}$  fiind semnificativ mai mare față de media de  $949.7 \pm 614.8 \mu\text{U/ml}$  în L1b. Diferențele au fost confirmate statistic, între L1 și L0,  $F 56.0$ ,  $p < 0.0001$ , precum și între L1a și L1b în favoarea primului.  $F 16.2$ ,  $p < 0.0001$ .



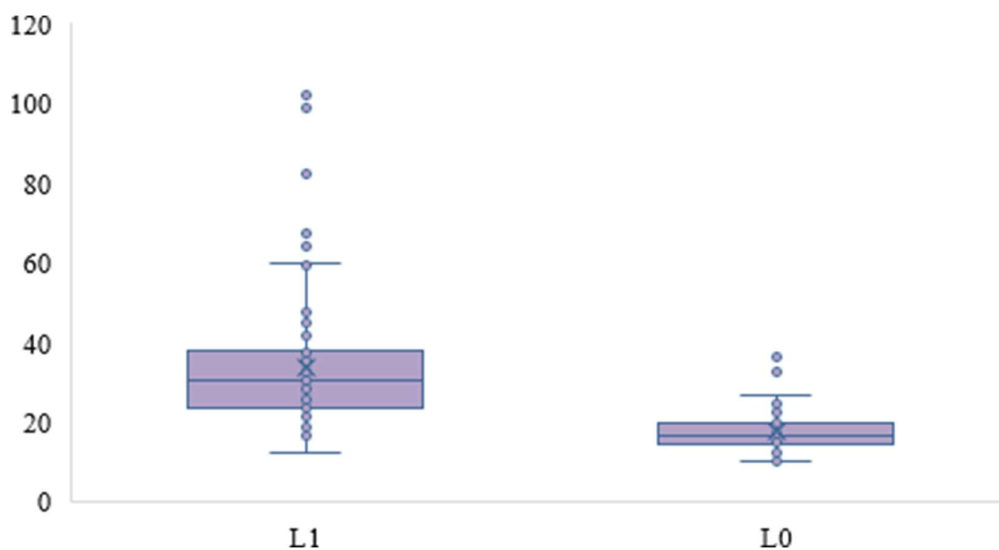
AGE pentozidina, produs final al glicării avansate cu proprietăți proinflamatorii și de activizare endotelială a avut valori de  $2161.6 \pm 949.9 \mu\text{U/ml}$  în L1 și  $527.9 \pm 193.3 \mu\text{U/ml}$  în L0. Figura 4.11.



**Figura 4.11. Concentrația produșilor finali a glicării avansate (Pentozidina) în L1 și L0 ( $\mu\text{U/ml}$ )**

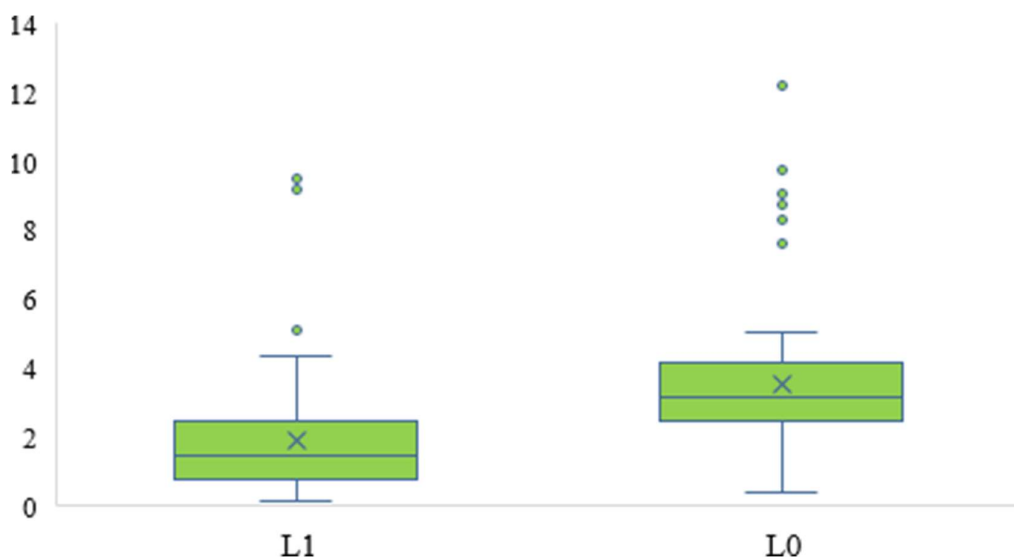
În L1a acest parametru a avut o medie de  $2668.9 \pm 931.7 \mu\text{U/ml}$  și  $1907.9 \pm 858.1 \mu\text{U/ml}$  în L1b. Diferențe semnificative în cazul acestui marker au fost semnalate între L1 și L0 în favoarea L1.  $F 187.2, p < 0.0001$ . Diferențe semnificative au fost constatate între L1a și L1b în favoarea primului.  $F 17.3, p < 0.00001$ .

Dialdehida malonică, un factor prooxidant, cu potențial de afectare endotelială oxidativă a avut o medie de  $34.5 \pm 20.9 \mu\text{U/ml}$  printre gravidele cu preeclampsie a lotului de cercetare prin comparație cu lotul de control  $18.2 \pm 11.5 \mu\text{U/ml}$  compuse din gravide fără preeclampsie. Diferențele au fost confirmate din punct de vedere statistic prin  $F 38.8, p < 0.00001$ . Printre contingentul de femei cu preeclampsie și rezultate perinatale de afectare netraumatică a SNC(L1a), DAM a avut o medie de  $45.2 \pm 30.2 \mu\text{U/ml}$ , prin comparație cu femeile din L1b cu preeclampsie însă, fără leziuni netraumatice a SNC la făt și nou-născut, ea a avut o medie de  $29.2 \pm 11.0 \mu\text{U/ml}$ . Diferența a fost semnificativă în favoarea L1a, confirmată prin  $F 15.8, p < 0.00001$ . Figura 4.12. Astfel, factorii prooxidanți sunt acumulați în concentrație semnificativ mai sporită la gravidele cu PE.



**Figura 4.12. Concentrația Dialdehidei Malonice în L1 și L0 (μU/ml)**

Puterea de neutralizare a prooxidanților a fost apreciată prin determinarea concentrațiilor activității antioxidante totale și capacitatea de oxidare a ionilor de Cupru. Figura 4.13.



**Figura 4.13. Activitatea antioxidantă totală L1 și L0 (μU/ml)**

Capacitatea antioxidantă totală (AAT) a fost caracterizată prin valori mai mari la gravidele fără preeclampsie a lotului de control (L0), având o medie de  $3.5 \pm 1.9$  μU/ml. Prin comparație, la gravidele cu preeclampsie a lotului de cercetare L1, media acestui parametru a fost de  $1.9 \pm 1.8$

$\mu\text{U/ml}$ . Diferențele au fost confirmate prin  $F 20.5, p < 0.00001$ . De asemenea, s-a constatat că în L1a și L1b acest parametru a avut valori similare de  $1.9 \pm 2.2 \mu\text{U/ml}$ . Diferențe confirmate sub aspect statistic în concentrația acestui marker între L1a și L1b nu au fost identificate.

Capacitatea antioxidantă a ionilor de cupru, fiind parte componentă a enzimelor antioxidante precum superoxid dismutaza nu a regăsit valori semnificativ diferite nici între L1 și L0, nici între L1a și L1b.

Un alt marker studiat din stresul oxidativ a fost albumina ischemic modificată, fiind o proteină specifică hipoxiei acute decompensate, precum ischemia cardiacă, insuficiența renală, accidentul cerebrovascular sau embolia pulmonară, sepsisul. Se consideră că stresul oxidativ modifică terminațiunea N a moleculei de Albumină. Fiziologic, terminațiunea N creează conexiuni cu ionii de cupru sau cobalt. În cazul terminațiunii N modificate de stresul oxidativ, această conexiune nu se realizează și drept rezultat albumina se transformă în AIM. Aceasta a avut valori medii de  $0.5 \pm 0.9 \mu\text{U/ml}$  în L1 și  $0.6 \pm 1.0 \mu\text{U/ml}$  în L0. Diferențe ale valorilor medii nu au fost relevate atât între L1 și L0, cât și între L1a și L1b. Raportul dintre concentrația AIM față de albumina totală serică a fost de  $8.3 \pm 2.6 \mu\text{U/ml}$  în L0, iar în L1 a fost de  $9.9 \pm 1.2 \mu\text{U/ml}$ . Acest raport a fost semnificativ mai mare în L0.  $F 18.2, p < 0.0001$ . Între L1a și L1b diferențe semnificative din punct de vedere statistic nu au fost înregistrate. Raportul mai mare dintre AIM și albumina serică în grupul gravidelor cu PE ne sugerează că procesul de stres oxidativ este mai accentuat în L1 față de L0, care a inclus gravidele cu o sarcină fără PE.

Astfel, PE reprezintă o condiție medicală specifică sarcinii, ce se dezvoltă prin imbalanța factorilor prooxidanți față de cei antioxidanți, creând stres oxidativ. Capacitatea antioxidantă în PE este parțial păstrată. Hipoxia cronică fetală în PE este asociată cu o acumulare de prooxidanți ai stresului oxidativ mai mare față de cazurile de PE fără hipoxie fetală.

Am studiat posibilele corelații între valorile prooxidanților stresului oxidativ și variabilității presiunii arteriale sistolice și diastolice. Dintre 471 de măsurări ale TAS în 40 (8.5%) de cazuri au fost semnalate asocieri între prezența variabilității repetate a TAS cu peste 30 mm Hg sau egal cu 30 mm Hg și valori sporite semnificativ ale prooxidanților precum PPOA ( $F 61.3, p < 0.0001$ ), AGE pentozidina ( $F 50.2, p < 0.0001$ ), DAM ( $F 8.1, p < 0.005$ ) și

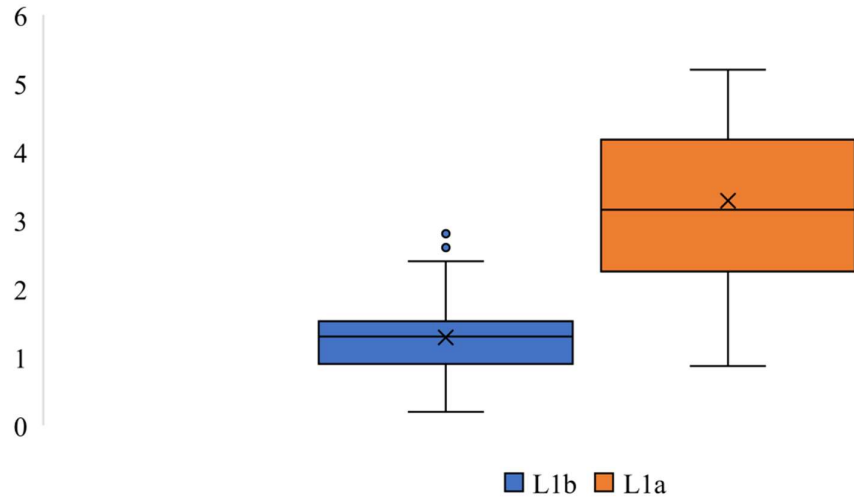
AIM/albumina serică.  $F 9.6, p < 0.002$ . Factorul antioxidant precum CUPAC a fost, însă, în concentrații mai mari în cazurile fără variabilitate repetată a TAS mai mari de 30 mm Hg.  $F 7.7, p < 0.007$  (Tabelul 4.15).

**Tabelul 4.15. Corelarea markerilor stresului oxidativ și puseelor de HTA în L1**

	TAS pusee $\geq 30$		TAD pusee $\geq 15$	
	absent, n=431	prezent, n=40	absent, n=405	prezent, n=66
<b>PPOA</b>	88.8 $\pm$ 70.8	203.7 $\pm$ 123.6	82.5 $\pm$ 73.3	173.2 $\pm$ 106.8
<b>AGEverperlizina</b>	728.7 $\pm$ 937.2	1046.8 $\pm$ 495.5	677.61 $\pm$ 954.4	1036.8 $\pm$ 617.8
<b>AGEpentozidina</b>	1119.7 $\pm$ 966.4	2316.0 $\pm$ 933.1	1032.2 $\pm$ 963.8	2034.3 $\pm$ 959.8
<b>AAT</b>	8.2 $\pm$ 77.2	0.4 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 33.5	14.4 $\pm$ 113.6
<b>Cupac</b>	2.9 $\pm$ 2.0	2.0 $\pm$ 2.0	3.1 $\pm$ 2.0	1.9 $\pm$ 1.7
<b>AIM</b>	0.6 $\pm$ 1.1	0.5 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 1.1
<b>DAM</b>	24.7 $\pm$ 19.3	33.8 $\pm$ 13.6	24.0 $\pm$ 20.1	31.7 $\pm$ 13.9
<b>AIM/albumina serică</b>	8.9 $\pm$ 2.3	10.1 $\pm$ 1.3	8.8 $\pm$ 2.4	9.9 $\pm$ 1.3

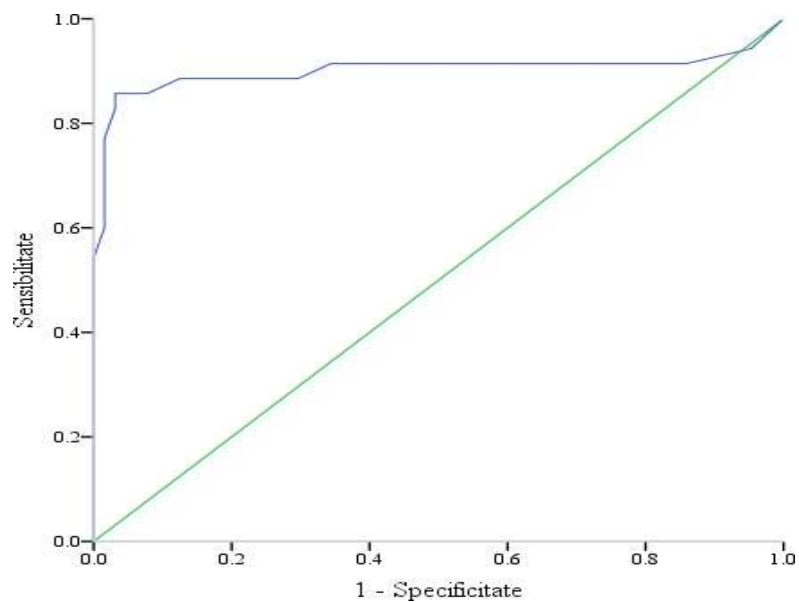
La evaluarea asocierii dintre variabilitatea repetată a TAD cu peste 15 mm Hg sau egală cu 15 mm Hg se observă că în 66 (14.0%) de cazuri au fost constatate asocieri cu valorile semnificativ sporite ale factorilor prooxidanți precum PPOA (F 50.6,  $p < 0.0001$ ), AGE verprelizina (F 7.7,  $p < 0.006$ ) și AGE pentozidina (48.9,  $p < 0.0001$ ), DAM (F 8,  $p < 0.005$ ) și AIM/albumina serică (12.6,  $p < 0.0001$ ). Concentrația sporită a factorului antioxidant precum CUPAC a fost semnalată în 405(86%) cazuri, în care nu au fost prezente variabilități ale TAD cu peste 15 mm Hg. F 15.5,  $p < 0.0001$ . Deci, putem concluziona că factorii prooxidanți ai stresului oxidativ se acumulează în exces în special în cazurile labilității valorilor TAS și TAD. Factorii antioxidanți precum CUPAC sunt în concentrații mai sporite în cazurile fără variabilitate sporită a TAS și TAD.

A prezentat interes pentru cercetare unul din markerii leziunilor netraumatice a SNC precum concentrația proteinei S100B. Această proteină este produsă de celulele gliale a sistemului nervos central și se eliberează excesiv în cazuri de inflamație, hipoxie și apoptoză celulară. Actualmente, această proteină este propusă pentru studiu ca marker de distrugere neuronală la făt și nou-născut. În cercetarea efectuată, proteina S100B a avut valori cuprinse între parametrii 0.1-5.2  $\mu\text{mol/L}$ , și media de 3.3 $\pm$  1.2  $\mu\text{mol/L}$ . În L0, femeile fără preeclampsie și fără leziuni netraumatice a SNC la făt și nou-născut, valorile medii ale acestei proteine a fost 1.1 $\pm$ 3.4  $\mu\text{mol/L}$ . În grupul femeilor ce au avut preeclampsie și cu leziuni netraumatice a SNC a nou-născutului(L1a), valorile medii ale proteinei S100B au fost semnificativ mai mari, fiind echivalente cu 3.3 $\pm$ 1.1  $\mu\text{mol/L}$ , în comparație cu 1.3 $\pm$ 0.5  $\mu\text{mol/L}$  în lotul femeilor cu preeclampsie dar, fără afectare netraumatică a SNC la nou-născut(L1b). F 11.1,  $p < 0.0001$ . Figura 4.14.



**Figura 4.14. Concentrația proteinei S100B în L1a și L1b (µmol/L)**

A fost apreciată corelația acestei proteine cu prezența și gradul de afectare neurologică perinatală. Figura 4.15.



**Figura 4.15. Curba ROC pentru proteina S100B în pronosticul leziunilor neurologice netraumatice perinatale**

Pentru estimarea valorii de prag a proteinei, am aplicat procedura ROC. (Figura 4.15). Ca rezultat am obținut aria sub curba de 0,9, (IC<sub>95%</sub> 0,9-1,0), p < 0,0001 Analiza sensibilității și

specificității a permis aprecierea valorii de prag a proteinei la nivel de 1.95μmol/L. Pragul propus rezultă într-o sensibilitate de 91.4% și specificitate de 90.0%,  $\chi^2$  66.3.  $p < 0.0001$ . Astfel, putem afirma că markerul biochimic precum proteina S100B, la valori mai mari de 1,95 μmol/L, este un indicator al distrugerii neuronale în cazul hipoxiei cronice și poate servi drept marker antenatal de afectare a SNC fetal în caz de suferință cronică. Totodată, RR în cazul concentrației mai mari de 1.95μmol/L a obținut valoarea de 18.1, (IC<sub>95%</sub> 5.9-55.1),  $p < 0.0001$  demonstrează semnificația acestuia în riscul de afectare hipoxico-ischemică a SNC fetal (Tabelul 4.16.).

**Tabelul 4.16. Concentrația sub prag și supra prag a proteinei S100B, L1a și L1b (abs., %)**

Valoarea de prag a proteinei S100B	L1a, n=35		L1b, n=70	
	abs.	%	abs.	%
≥ 1.95 μmol/L	32	91.4	7	70.0
< 1.95 μmol/L	3	8.6	63	90.0

Următoarea etapă a fost confirmarea presupunerii corelației dintre proteina S100B și prezența oscilațiilor TAS cu peste 30 mm Hg. În 40 (38.1%) de cazuri variabilitatea oscilațiilor cu peste 30 mm Hg a fost asociată cu valori sporite ale proteinei S100B, având o medie de 2.3±1.4 μmol/L. În grupul de gravide în care nu au fost înregistrate oscilații mai mari de 30 mm Hg asociate cu valori ale proteinei S100B media a fost de 1.4±2.8 μmol/L. Diferențele au fost validate prin F 4.2,  $p < 0.04$ . Astfel, se confirmă importanța influenței fluctuației presiunii arteriale sistolice asupra proceselor hipoxico-ischemice ale SNC fetal. Diferențe semnificative sub aspect statistic între S100B și fluctuații ale TAD nu au fost confirmate.

#### **4.4. Particularitățile nașterii gravidelor cu preeclampsie și pragurile de prognostic al afectării netraumatice la nou-născut**

O etapă importantă în evoluția sarcinilor cu PE este nașterea. În interesul rezultatelor perinatale am studiat termenul de sarcină la care s-a produs nașterea, modalitatea nașterii și rezultatele ei.

În cadrul lotului prospectiv, termenul de sarcină la naștere a variat între 28<sup>+0</sup> și 41<sup>+6</sup> săptămâni. În ceea ce privește nașterile până la 32<sup>+0</sup> de săptămâni, au fost înregistrate 25 de cazuri (23.8%) în L1 și 5 cazuri (1.4%) în L0. S-a observat o diferență semnificativă sub aspect statistic între L1 și L0, cu o prevalență mai mare în L1 ( $\chi^2 = 32.3$ ,  $p < 0.002$ ). În ceea ce privește loturile L1a și L1b, s-au constatat mai multe cazuri de naștere în intervalul de 28<sup>+0</sup> - 32<sup>+0</sup> de săptămâni în

L1a în comparație cu L1b, unde s-au înregistrat 9 cazuri (12.9%) la același termen. S-au identificat diferențe statistice semnificative în favoarea L1a ( $\chi^2 = 243.3$ ,  $p < 0.0001$ ). Aceste constatări relevante au fost prezentate într-o manieră tabelară, (Tabelul 4.17.), evidențiind distribuția termenului de sarcină la naștere și diferențele semnificative între grupurile L1 și L0, precum și între subdiviziunile L1a și L1b.

În intervalul termenului de sarcină de  $33^{+0} - 36^{+0}$  de săptămâni s-au înregistrat 22 cazuri (21.0%) de nașteri în L1 și 4 cazuri (1.1%) în L0. Diferențele au fost confirmate statistic prin testul  $\chi^2 = 195.6$ ,  $p < 0.0001$ , cu o prevalență mai mare în L1. În cadrul grupului L1, dintre gravidele L1a, 11 femei (31.4%) au născut la acest termen, în timp ce 11 femei (15.7%) din L1b au născut la același termen. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între L1a și L1b.

În ceea ce privește termenul de sarcină mai mare de 37 de săptămâni, s-au observat inversări ale datelor obținute, cu o prevalență mai mare în L0 357 (97.5%) de cazuri și L1b față de L1a ( $p < 0.0001$ ). Aceste constatări sugerează că distribuția termenului de naștere și diferențele dintre loturi pot varia în funcție de intervalul de termen analizat.

**Tabelul 4.17. Termenul de sarcină la naștere în L1a, L1b, L0**

Săptămâni de sarcină	L1a, n=35		L1b, n=70		L0, n=366	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
$28^{+0}-32^{+0}$	16	45.7	9	12.9	5	1.4
$33^{+0}-36^{+0}$	11	31.4	11	15.7	4	1.1
$\geq 37^{+0}$	8	22.9	50	71.4	357	97.5

A fost studiat termenul de sarcină raportat la modalitatea nașterii în următoarele rânduri. Distribuția modalității de naștere în funcție de termenul de sarcină la naștere și grupurile L1a, L1b și L0 a fost prezentată în Tabelul 4.18. Se observă că termenul de sarcină la naștere variază în funcție de grupurile L1a, L1b și L0. Gravidele din grupul L1a au prezentat nașteri mai frecvente în termenul de  $28^{+0} - 32^{+0}$  de săptămâni, în timp ce gravidele din grupul L1b și L0 au înregistrat o prevalență mai mare a nașterilor la un termen mai avansat  $\geq 37$  de săptămâni. S-a constatat că operațiile cezariene au fost efectuate într-o măsură mai mare în grupul L1 față de grupul L0 după 37 de săptămâni de sarcină ( $\chi^2 = 218.5$ , GL 2,  $p < 0.0001$ ). De asemenea, au fost identificate diferențe statistice semnificative între gravidele care au născut prin operație cezariană după 37

de săptămâni în grupul L1a față de grupul L1b, cu o prevalență mai mare în L1a. În schimb, s-a observat un număr mai mare de nașteri vaginale în grupul L1b față de grupul L1a la un termen de sarcină mai mare de 37 de săptămâni ( $\chi^2 = 5.2$ , GL 1,  $p < 0.02$ ). Astfel, modalitatea de naștere după 37 de săptămâni nu a influențat rezultatele neurologice perinatale.

**Tabelul 4.18. Modalitatea nașterii în L1a, L1b, L1, L0**

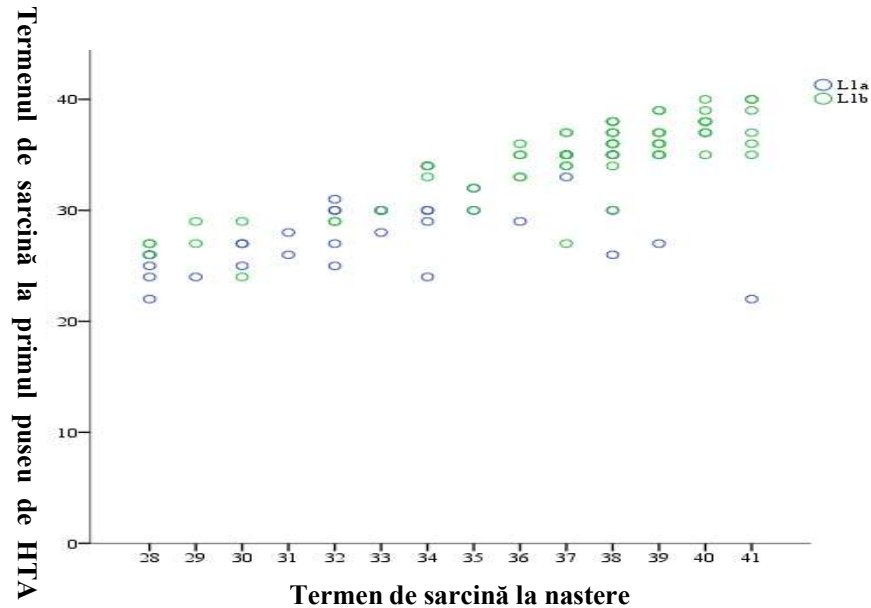
Termen de sarcină la naștere	Modalitatea nașterii	L1a,n=35		L1b,n=70		L0, n=366	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
28 <sup>+0</sup> -32 <sup>+0</sup>	naștere vaginală	5	31.3	0	0	2	40
	operație cezariană	11	68.8	9	100	3	60
33 <sup>+0</sup> -36 <sup>+0</sup>	naștere vaginală	1	9.1	4	36.4	1	25.0
	operație cezariană	10	90.9	7	63.6	3	75.0
≥37 <sup>+0</sup>	naștere vaginală	1	12.5	28	56.0	260	72.8
	operație cezariană	7	87.5	22	44.0	97	27.2

Aceste constatări sugerează că în grupul L1 s-au efectuat mai multe operații cezariene după 37 de săptămâni de sarcină, iar în cadrul acestui grup au existat diferențe semnificative între subdiviziunile L1a și L1b în ceea ce privește nașterile prin operație cezariană. Totuși, modalitatea de naștere după 37 de săptămâni nu a avut un impact asupra rezultatelor neurologice perinatale. În cadrul grupului de cercetare, rezolvarea operativă a nașterii a fost determinată de indicații maternelor, fetale și mixte. În ceea ce privește rezultatul neonatal compromis prin leziuni netraumatice, din lotul prospectiv, indicațiile fetale pentru rezolvarea operativă a nașterii au inclus: hipoxie fetală severă și/sau RCF (monitorizarea ritmului cardiac fetal) și/sau oligoamnios, care au fost identificate în 9 cazuri (25.7%), IC<sub>95%</sub> 11.2-40.2. În grupul fără diagnostic de leziuni netraumatice după naștere, acestea au servit drept indicații pentru rezolvarea sarcinii în 12 cazuri (17.1%), IC<sub>95%</sub> 8.3-25.9. Pentru comparație, în grupul de control, acestea au fost înregistrate în 14 cazuri (3.8%), IC<sub>95%</sub> 1.8-5.7.

Alte indicații pentru rezolvarea operativă a sarcinii au fost de natură maternă. În L1a, au fost înregistrate 6 cazuri (17.1%), IC<sub>95%</sub> 4.6-29.6, în timp ce în L1b au fost înregistrate 5 cazuri (7.1%), IC<sub>95%</sub> 1.1-13.1. Indicațiile mixte au constat în asocierea între indicațiile fetale și cele maternelor. Aceste informații evidențiază că rezolvarea operativă a nașterii a fost determinată de o varietate de indicații, inclusiv cele fetale, maternă și mixte, cu o pondere mai mare a indicațiilor fetale în cazurile de leziuni netraumatice.



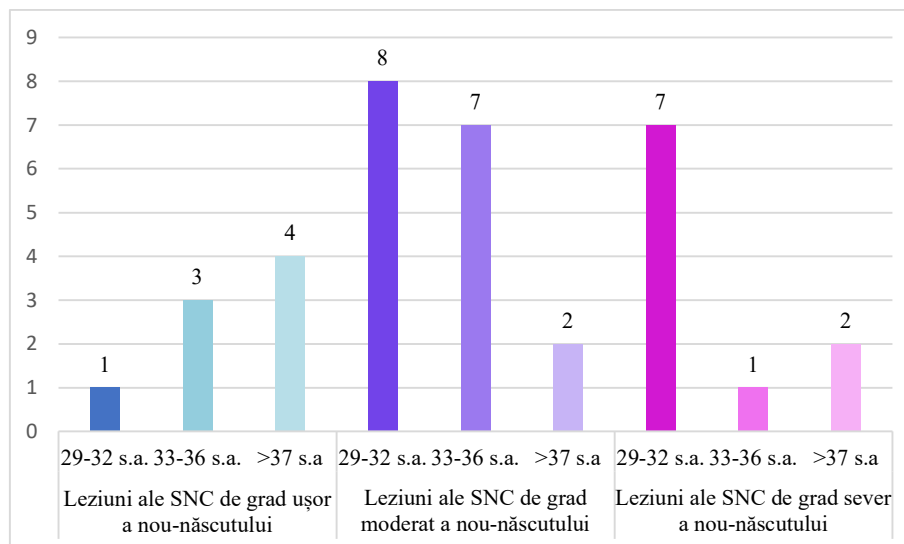
În studiu am investigat termenului de naștere în funcție de momentul înregistrării primului puseu de hipertensiune arterială și impactul acestuia asupra riscului de complicații neurologice netraumatice perinatale. Această relație a fost ilustrată grafic în Figura 4.16.



**Figura 4.16. Termenul de sarcină la naștere raportat la termenul de sarcină la primul puseu de HTA înregistrat**

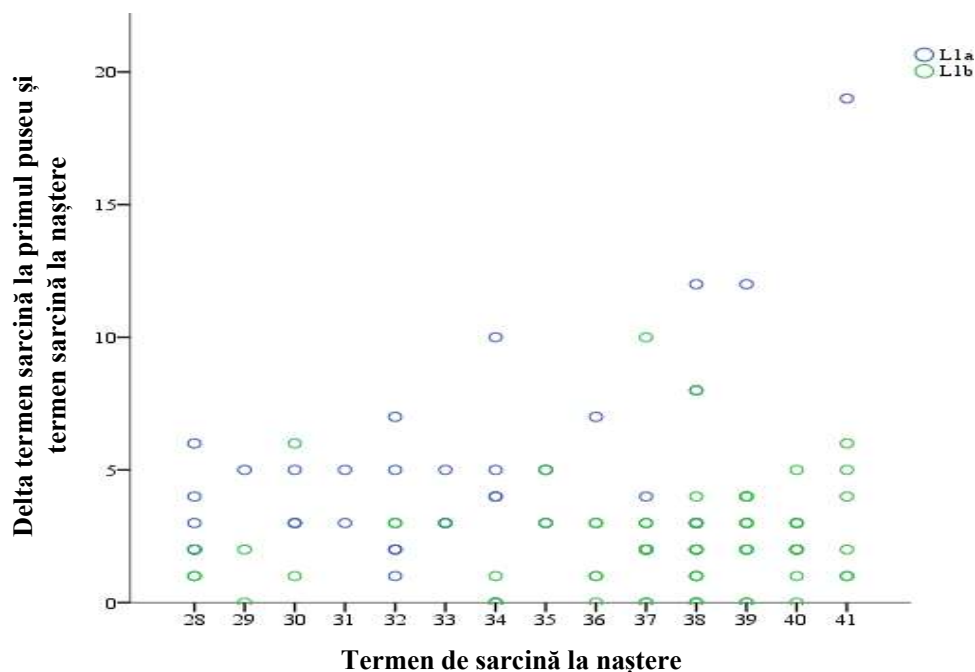
Prin utilizarea procedurii statistice și a curbei ROC, am identificat un prag de termen de sarcină la naștere de 35 de săptămâni, după care riscul de complicații neurologice netraumatice perinatale este minim. Aceasta înseamnă că nașterea după acest prag de termen este asociată cu un risc redus de leziuni neurologice la făt și nou-născut.

Distribuind, însă, după gradul de severitate a leziunilor SNC la nou-născuți, am identificat că termenul de naștere până la 32 de săptămâni este al doilea prag de prognostic, sugerând că nașterea înainte de acest termen este asociată cu un risc de leziuni netraumatice ale sistemului nervos central la făt și nou-născut mai severe prin comparație cu termenul de sarcină la naștere de  $32^{+0}$ - $34^{+6}$  s.a. Distribuția după gradul de severitate a leziunilor netraumatice a sistemului nervos central la nou-născuți a fost prezentată în mod grafic în Figura 4.17. Aceste constatări evidențiază importanța momentului nașterii în relație cu apariția complicațiilor neurologice netraumatice perinatale și pot fi relevante pentru gestionarea sarcinilor cu risc în vederea minimizării acestor complicații.



**Figura 4.17. Frecvența leziunilor SNC la nou-născuți în dependență de termenul de sarcină la naștere în L1a (abs.)**

În modul descris, un al treilea parametru evaluat prin curba ROC a fost aprecierea perioadei de timp de la termenul de sarcină la momentul nașterii raportat la termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială. Figura 4.18.



**Figura 4.18. Termenul de sarcină la primul puseu raportat la termenul de sarcină la naștere (parametrul Delta)**

Acesta a fost calculat prin diferența dintre termenul de sarcină la naștere raportat la termenul de sarcină la primul puseu de HTA și termenul de sarcină la momentul nașterii (Parametrul Delta). În urma evaluării, s-a identificat un prag de peste 3 săptămâni de la debutul primului puseu de HTA, după care riscul de leziuni netraumatice ale SNC la nou-născut este mai mare. Acest rezultat sugerează că o perioadă de timp mai lungă de 3 săptămâni de la debutul primului puseu de HTA până la momentul nașterii poate fi asociată cu un risc crescut de leziuni netraumatice ale SNC la nou-născut.

În urma cercetării au fost obținute trei criterii de prag de prognostic al afecțiunilor neurologice non-genetice perinatale. Acestea sunt prezentate de debutul precoce, până la 32 s.a., al primului puseu de HTA înregistrat, termen de sarcină la naștere mai mic de 35 s.a. și o evoluție a HTA pe o perioadă mai lungă de 3 săptămâni. Repartizarea frecvenței acestor trei praguri în L1a, L1b și L1 a fost expusă în Tabelul 4.19. În tabel se observă că un termen la naștere mai mic de 35 s.a. sau egal cu 35 s.a. a fost constatat în 26 (74.3%) din cazuri în L1a prin comparație cu L1b, în care până la acest termen de sarcină au fost în 15 (21.4%)  $\chi^2$  27.4, GL1,  $p < 0.0001$ .

Sensibilitatea testului ROC al termenului de gestație mai mic de 35 s.a. la naștere este estimată a fi de 78.6%, specificitatea de 74.3%. RR 4.5 (IC<sub>95%</sub> 4.1-4.6). Termenul de sarcină mai mic de 32 s.a. la primul puseu de HTA înregistrat a fost constatat în 30 (85.7%) de cazuri în L1a prin comparație cu L1b, în care astfel de cazuri au fost 14 (20.0%) ( $\chi^2$  41.4, GL1,  $p < 0.0001$ ). ROC determină o sensibilitate de 85.7%, specificitate de 80.0%, RR 8.3.

**Tabelul 4.19. Reprezentarea pragurilor de prognostic neurologic în L1a, L1b și L1**

Parametrul cercetat, săptămâni	L1a, n=35		L1b, n=70	
	abs/%	%	abs	%
Debut al preeclampsiei $\leq$ 32 s.a.	30	85.7	14	20.0
Durata de la debutul preeclampsiei până la naștere $>$ 3 săpt.	28	80.0	28	40.0
Termen sarcină la naștere $\leq$ 35 s.a.	26	74.3	15	21.4

Delta dintre termenul de sarcină la primul puseu de HTA raportat la termenul de sarcină la naștere mai mare de 3 săptămâni a fost înregistrat în 28 (80.0%) de cazuri în L1a prin comparație cu 28 (40.0%) de cazuri în L1b ( $\chi^2$  15.0, GL1,  $p < 0.0001$ ). Delta mai mare de 3 săptămâni de la termenul sarcinii la primul puseu de HTA până la termenul sarcinii la naștere demonstrează o sensibilitate de 80.0% și specificitate de 60.0%. Prezența acestui factor sporește riscul de afectare netraumatică neurologică perinatală de 3.5 ori. RR 3.5 (IC<sub>95%</sub> 1.7-7.3). Deci, aceste praguri sunt

semnificative pentru prognosticul antenatal al afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale în evaluarea clinică a cazurilor de PE.

Pentru evaluarea nou-născuților la naștere au fost utilizate următoarele criterii: masa și scorul Apgar la 5 min de viață. Aceste date sunt expuse în Tabelul 4.20.

**Tabelul 4.20. Scorul Apgar la minutul 5 de viață (valoarea Apgar, nr. abs, %)**

Apgar	L1a, n=35	L1b, n=70	L0, n=366
	Abs./ %	Abs./ %	Abs./ %
0	2/5.7	0.0	1/0.3
3	1/2.9	0.0	0.0
5	4/11.4	3/4.3	3/0.8
6	10/28.6	4/5.7	6/1.6
7	7/20.0	14/20.0	3/0.8
8	11/31.4	47/67.1	312/85.2
9	0.0	1/1.4	36/9.8
10	0.0	1/1.4	5/1.4

Interes pentru cercetare au prezentat cazurile cu un punctaj mai mic de 6. Cazurile cu un punctaj Apgar mai mic de 6 sau echivalent cu 6 au fost 1 (48.6%) în L1a, 7 (5.7%) în L1b și 34 (7.1%) în L0. Cele mai multe valori ale scorului Apgar mai mic de 6 au fost înregistrate în L1a prin comparație cu L0 ( $\chi^2$  182.3, GL 14,  $p < 0.0001$ ). La compararea L1a cu L1b, diferențe au fost înregistrate la o valoare a scorului Apgar mai mică de 6 ( $\chi^2$  23.3, GL 7,  $p < 0.002$ ).

Masa și lungimea nou-născutului la naștere au fost repartizate în conformitate cu Tabelul 4.21, iar în urma analizei, s-au observat următoarele caracteristici. În grupul L1, media masei a fost de 2481±959 grame, în timp ce în grupul L0, media masei nou-născuților a fost semnificativ mai mare, însumând 3396±493 grame. În subgrupul L1a, media masei a fost de 1733±765 grame, fiind mai mică decât greutatea la naștere a nou-născuților din subgrupul L1b, unde aceasta a fost de 2855±820 grame. Greutatea mai mică la naștere a nou-născuților în grupul L1 se datorează unui număr mai mare de restricții de creștere fetală (RCF) în acest contingent. De asemenea, greutatea mai mare în grupul L1b în comparație cu L1a este susținută de prezența mai mare a cazurilor cu RCF în L1a și de frecvența mai mare a cazurilor de naștere prematură în acest segment (F 147.5,  $p < 0.00001$ ).

**Tabelul 4.21. Valorile medii, maxime și minime ale greutății și lungimii nou-născuților la naștere în L1a, L1b și L0 (gr., cm.)**

Parametrul cercetat	Lotul cercetat	Media	Minimum	Maximum
Greutatea la naștere	L1a, n=35	1733.5±765.1	750	3900
	L1b, n=70	2855.5±820.1	1145	4030
	L0, n=366	3396.3±492.8	1074	4995
Lungimea la naștere	L1a, n=35	40.6±9.3	0	52
	L1b, n=70	48.2±4.8	32	54
	L0, n=366	51.2±4.3	0	80

Lungimea nou-născutului la naștere a fost repartizată în următorul mod: media în L1 a fost de 46±8 cm și semnificativ mai mare, de 51±4 cm în L0. În L1a media la naștere a nou-născutului a fost de 41±9 cm prin comparație cu L1b, cu o medie mai mare egală cu 48±5 cm. F78.4, p<0.00001.

Diagnosticul afecțiunilor netraumatice ale SNC la nou-născut a fost stabilit pe parcursul aflării în staționar IMSP IM și C. Nou-născuții au fost reprezentați în dependență de termenul la naștere și diagnosticul stabilit. Datele au fost expuse în Tabelul 4.22.

**Tabelul 4.22. Repartizarea numărului de cazuri de nou-născuți cu afectare non-traumatică a SNC în dependență de termenul la naștere (abs., %)**

Termenul de sarcină la naștere	Afecțiuni non-traumatice ale SNC la nou-născut	
	abs.	%
28 <sup>+0</sup> -32 <sup>+0</sup> s.a.	16	45.7
33 <sup>+0</sup> s.a.-36 <sup>+0</sup> s.a.	11	31.4
≥ 37s.a.	8	22.9

Din Tabelul 4.22. se observă că 45.7% din cazuri le-au constituit nou-născuții cu un termen de până la 32 s.a., iar următorul după numărul de cazuri a fost înregistrat în intervalul termenului de 33 s.a.-36 s.a. inclusiv. La acest interval de sarcină au fost înregistrate 11 (31.4%) cazuri. Deci, 77.1% dintre cazuri au fost cele la un termen prematur de sarcină. Doar 22.9% din numărul total de nou-născuți afectați de patologii netraumatice ale SNC au fost cazurile cu termen matur de sarcină. Totodată, cele mai multe din cazurile de deces au fost înregistrate la un termen de până la 32 s.a. inclusiv, prin comparație cu câte un caz în perioadele de vârstă gestațională de 33 s.a.-

36 s.a. inclusiv și mai mare de 37 s.a. Deci, cele mai frecvente cazuri de afectare nontraumatică a creierului fetal sunt atribuite sarcinii și nașterii premature.

În concluzie, la acest capitol menționăm următoarele. Evoluția sarcinii și nașterii afectate de preeclampsie este influențată negativ de prezența factorilor independenți de sarcină, precum și de caracteristica principală a preeclampsiei – hipertensiunea arterială. Cele mai importante caracteristici sunt debutul precoce al hipertensiunii arteriale, durata mai mare de 3 săptămâni de la primul puseu înregistrat, variabilitatea sporită a valorilor TA, precum și nașterea până la 35

s.a. Ele reprezintă criterii de pronostic al afectării netraumatice a creierului la făt și respectiv nou-născut. Adicional, produșii prooxidanți ai stresului oxidativ sunt acumulați în exces în sarcina complicată prin preeclampsie, concentrația lor corelând cu severitatea preeclampsiei. Determinarea concentrației proteinei S100B în sângele gravidei este un test valoros, cu sensibilitate și specificitate suficientă pentru predicția complicațiilor hipoxico-ischemice ale creierului fetal.

#### **4.5. Evaluarea nou-născuților cu afectare netraumatică a SNC la gravidele cu preeclampsie**

În perioada neonatală a prezentat interes determinarea afecțiunilor netraumatice ale sistemului nervos central al nou-născuților incluși în lotul de studiu. Leziunile netraumatice, de obicei de cauză vasculară ale SNC al nou-născutului au fost manifestate prin diverse grade de severitate și gradul de prematuritate la momentul nașterii. Dintre 105 cazuri incluse în lotul de cercetare, în 35 (33.3%) de cazuri nou-născuții au fost diagnosticați cu aceste patologii. Din 35 de cazuri, în 27 (77.1%) de cazuri au fost nașteri până la 37-a săptămână de gestație.

Principalele constatări de afecțiuni netraumatice ale SNC la naștere, la nou-născuții pretermen au fost reprezentate de hemoragii intra/periventriculare, care provin din vasele involutive fragile ale matricei germinale subependimale localizată în șanțul talamocaudal. Există numeroase factori de risc încreminați în etiologia hemoragiei: infecția, inflamația, hemoragia, preeclampsia, lipsa de steroizi antenatal, modul de naștere, factori genetici. Acești factori de risc contribuie la patogeneza hemoragiei matricei germinative – hemoragie intraventriculară, care este în mare măsură datorită factorilor intravasculari (ischemie, reperfuzie, flux sanguin central fluctuant în ventilație mecanică, creșterea presiunii venoase cerebrale ca exemplu în presiunea intratoracică ridicată în timpul ventilației mecanice, creșterea fluxului sanguin cerebral în hipertensiune, anemie, hipercarbie, disfuncție plachetară și tulburări de coagulare), vasculari (capilare fragile cu lumen larg), extravasculari (suport vascular deficient, activitatea fibrinolică excesivă). Astfel, hemoragiile intra/periventriculare de gradul I au fost constatate în 9 (33.3%)

cazuri. Imagistic, acestea s-au manifestat prezența hemoragiei izolate. Sindromul clinic este silențios, depistat numai atunci când se efectuează USG de rutină.

Hemoragii intra/periventriculare de gradul II s-au constatat în 15 (55.6%) cazuri, iar imagistic s-a manifestat prin hemoragie fără dilatație intraventriculară. Clinic acești nou-născuți au prezentat fontanela bombată, anemie, scăderea nivelului mișcărilor spontane, hipotonie, mișcări anormale ale globilor oculari sau deviație oblică.

Hemoragii intra/periventriculare de gradul III au fost în 3 (11.1%) cazuri. În aceste cazuri s-a constatat hemoragie severă, care a dilatat ventriculele cerebrale și zonele adiacente, precum și alte structuri cerebrale. Manifestările lor clinice au fost reprezentate prin deteriorare neurologică severă și rapidă, precum fontanela bombată și tensionată, obnubilare sau comă, hipotonie severă și lipsa mișcărilor spontane, postura tonică generalizată considerată drept convulsie.

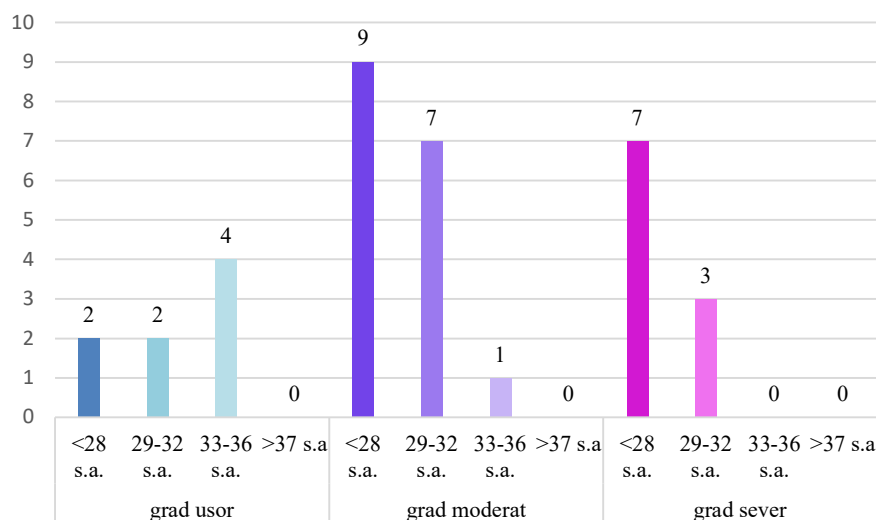
Nou-născuții la termen matur de sarcină au fost afectați în special de asfixie perinatală, care este o afecțiune nontraumatică a sistemului nervos central, ce apare ca rezultat al unei insuficiențe de oxigen și de flux sangvin către creier până la naștere, în timpul nașterii sau în perioada imediat următoare nașterii. tromboza venoasă, traumatisme (provenite de la o expulzie dificilă și alți factori precum preeclampsie maternă).

Severitatea asfixiei netraumatice perinatale poate varia în funcție de gradul de afectare a creierului. Ea a fost constatată în 8 ( 22.9%) cazuri. Semne clinice prezente: convulsii, apnee, iritabilitate sau letargie, vărsături cu deshidratare sau fontanelă bombată. Respirația la acești copii a fost neregulată sau superficială.

Nou-născuții la termen HIV primară provine din plexul coroidal sau este legată de tromboza venoasă și infarctul talamic.

În următoarea etapă a cercetării noastre, ne-am propus să contrapunem gradele de severitate ale leziunilor netraumatice ale sistemului nervos central la nou-născut cu pragurile de prognostic determinate în etapa antenatală. Această abordare ne-a oferit posibilitatea de a nu numai identifica markerii antenatali de prognostic pentru afecțiunile neurologice la făt și la nou-născut, ci și de a evalua severitatea leziunilor netraumatice ale SNC.

Astfel, termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială (primul prag de prognostic) a fost comparat cu gradele de severitate a afectării netraumatice a SNC la nou-născut. Această analiză a furnizat o perspectivă mai amplă asupra legăturilor dintre evoluția sarcinii și starea neurologică a nou-născutului, permițându-ne să identificăm posibile corelații între momentul apariției anumitor complicații obstetricale și severitatea afectării neurologice la făt.



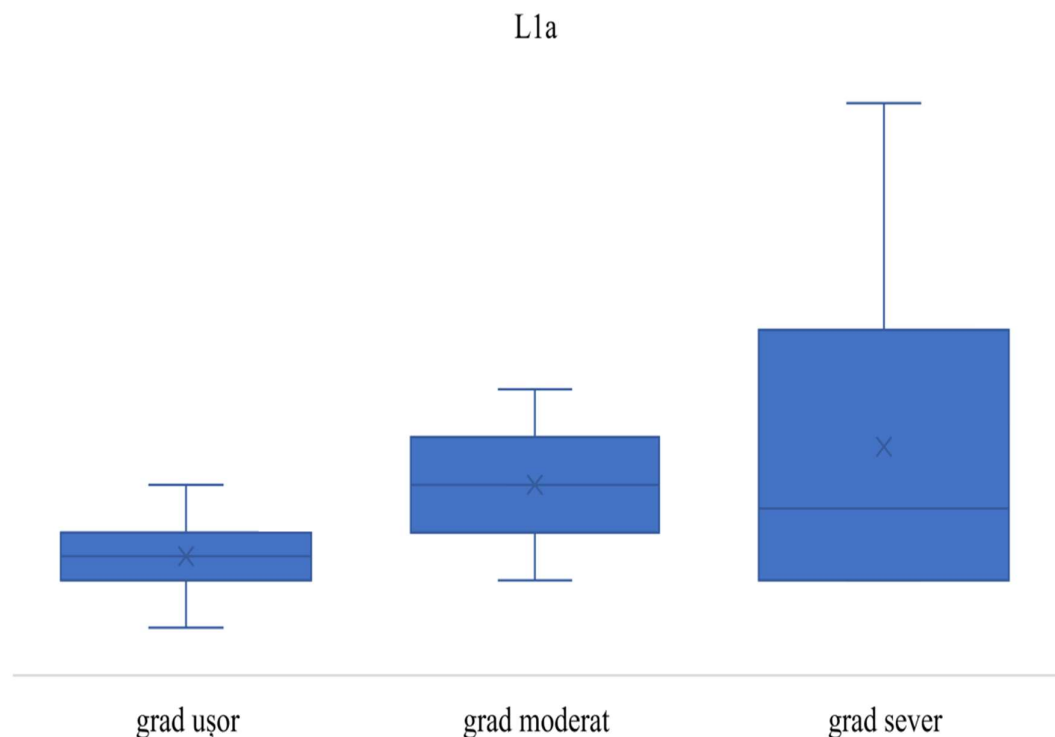
**Figura 4.19. Termenul de sarcină la debutul PE și gradele de severitate ale leziunilor neurologice netraumatice neonatale (abs)**

S-a constatat că în 18 (51.4%) cazuri, leziunile netraumatice ale SNC la nou-născuți au fost asociate cu gravidele care au avut debutul PE înainte de 28 de săptămâni de gestație. Această constatare a fost observată în cazurile cu un grad moderat și sever al leziunilor SNC la nou-născut (Figura 4.19). Un număr semnificativ 12 (34.3%) de leziuni netraumatice ale SNC la nou-născuți au manifestat debut de PE până la 32 s.a. Deci, putem afirma că debutul precoce al PE de până la 32 s.a. este asociat cu risc de grad moderat sau sever de afectare non-traumatică a SNC la nou-născut.

Am evaluat următorul factor de prognostic – diferența în săptămâni dintre termenul debutului preeclampsiei raportat la termenul de sarcină la momentul nașterii (apreciat a fi mai mult de 3 săptămâni) în funcție de gradele de severitate a leziunilor non-traumatice ale SNC la nou-născuți. Acesta este unul dintre factorii de prognostic constatați.

S-a observat că o perioadă mai mare de 3 săptămâni între debutul preeclampsiei și momentul nașterii este asociată cu un risc sporit de afectare netraumatică a SNC la nou-născuți. La nou-născuții cu un grad ușor de afectare această perioadă a fost în medie de 2.5 săptămâni, la nou-născuții cu grad moderat această perioadă a fost în medie de 4 săptămâni, iar la nou-născuții cu un grad sever de afectare non-traumatică a SNC această perioadă a fost în medie de 4.8 săptămâni. Astfel, s-a constatat că cu cât această perioadă este mai mare, cu atât crește riscul de apariție și severitate a leziunilor netraumatice ale SNC la nou-născuți. Aceasta sugerează că durata preeclampsiei poate juca un rol important în pronosticul afecțiunilor neurologice la nou-născuți (Figura 4.20).

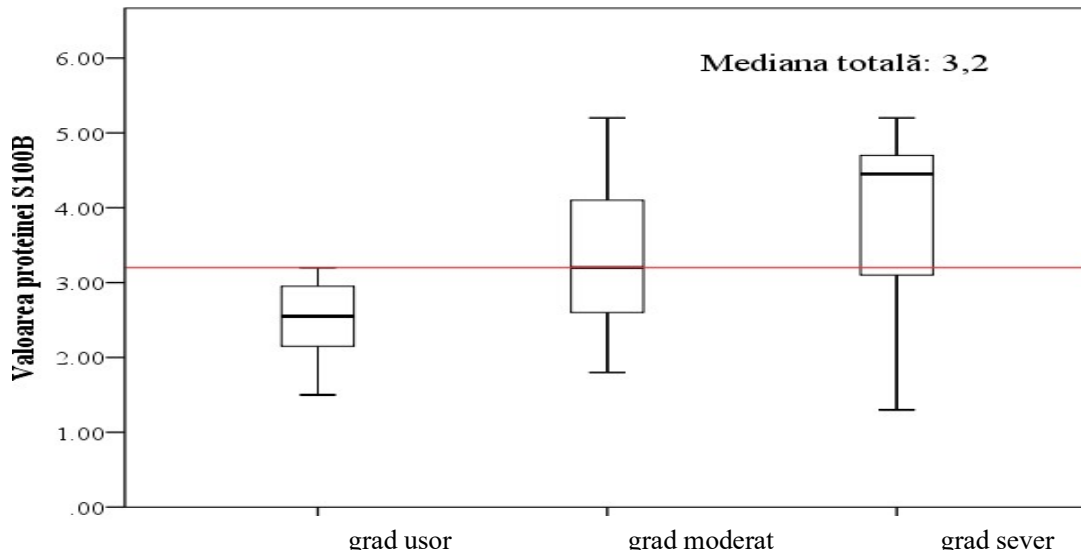




**Figura 4.20. Durata preeclampsiei și severitatea leziunilor SNC la nou-născuți**

Următorul parametru a fost studierea concentrației proteinei S100B. Acest parametru a avut valori diferite nu doar între L1a și L1b la etapa studiului antenatal, dar și la etapa comparării acestui parametru cu gradele de severitate de afectare netraumatică a SNC la nou-născut, unde s- au constatat diferențe semnificative. Toate cele trei grade de severitate de afectare netraumatică a SNC al nou-născutului au avut valori ale proteinei S100B peste pragul de referință de 1.95  $\mu\text{mol/L}$  determinat în studiul prospectiv, etapa antenatală. Compararea concentrației proteinei S100B în corelație cu gradele de severitate de afectare netraumatică a SNC al nou-născutului a demonstrat o diferență semnificativă sub aspect statistic. Respectiv, eșantionul de nou-născuți cu un grad ușor a avut o medie 2.5  $\mu\text{mol/L}$ , moderat – de 3.3  $\mu\text{mol/L}$ , sever – de 4.0  $\mu\text{mol/L}$  respectiv ( $p < 0.0001$ ). Repartizarea comparativă a valorilor statistice ale proteinei S100B în dependență de gradul de severitate de afectare netraumatică a SNC al nou-născutului este expusă în Figura 4.21.

În baza datelor obținute concluzionăm că aprecierea concentrației proteinei S100B în perioada antepartum este valoroasă pentru prognosticul afectării netraumatice a SNC la făt și respectiv la nou-născut și corelează cu gradul de severitate al acesteia.



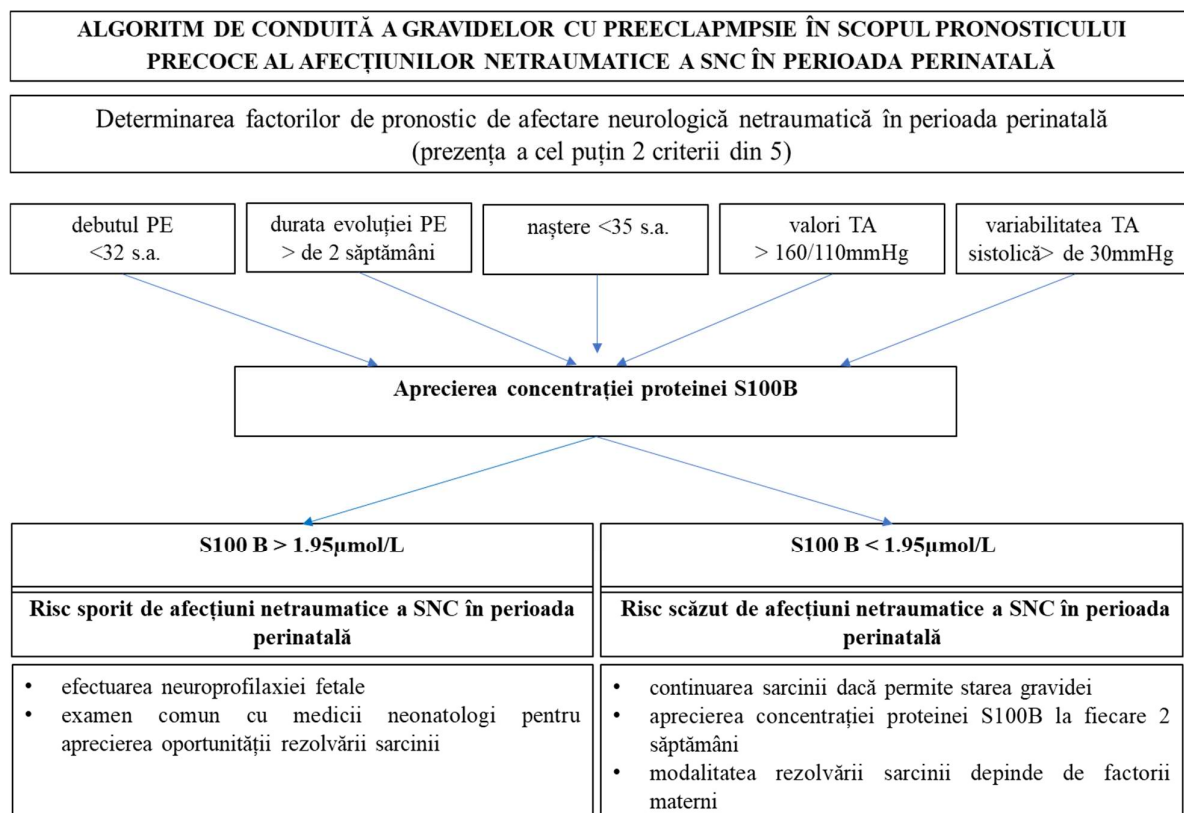
**Figura 4.21. Proteina S100B raportată la gradele de severitate de afectare netraumatică a SNC la nou-născut (µmol/L)**

În cadrul tezei, studiul termenului de sarcină la momentul naşterii în raport cu severitatea leziunilor netraumatice ale sistemului nervos central la nou-născut a fost investigat pentru a înţelege mai bine impactul acestor factori asupra sănătăţii fătului şi a evoluţiei acestuia pe termen lung. Analiza asociată a relevat concluzii importante, evidenţiind legături semnificative între durata gestaţiei şi riscul de leziuni SNC la nou-născut.

S-a observat că un termen de sarcină mai mic de 35 de săptămâni la momentul naşterii este asociat cu un risc crescut de leziuni netraumatice ale SNC la nou-născut. Această constatare a subliniat importanţa duratei gestaţiei în determinarea sănătăţii şi a dezvoltării fătului, subliniind necesitatea monitorizării atente a sarcinilor cu un termen mai scurt de 35 de săptămâni şi a implementării unor strategii adecvate de gestionare pentru a minimiza riscurile pentru nou-născut. La etapa neonatală, termenul de sarcină mai mic de 32 s.a. inclus la momentul naşterii a avut o asociere statistică semnificativă între grad moderat-sever de leziuni netraumatice ale SNC la nou-născut ( $\chi^2$  4.6, GL 1,  $p < 0.005$ ). Deci, un termen de sarcină la naştere mai mic de 32 s.a. sauegal cu 32 s.a. este asociat nu doar cu un risc sporit de leziuni netraumatice ale SNC la nou-născut, dar este un factor de prognostic pentru aceste leziuni de grad moderat sau sever. Termenul de sarcină cu intervalul  $\geq 33^{+0}$  s.a.-  $35^{+0}$  s.a. este respectiv asociat cu o probabilitate mai mică de a dezvolta leziuni netraumatice de grad sever. După 35 s.a. frecvenţa manifestării netraumatice este mai mică.

#### 4.6. Algoritm de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul pronosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC în perioada perinatală

În scopul aprecierii criteriilor de diagnostic și pronostic al afectării netraumatice a sistemului nervos fetal central la gravidele cu preeclampsie a fost propus algoritmul de conduită (Figura 4.22). Recomandările principale expuse în acest algoritm se bazează pe rezultatele obținute în cercetarea efectuată.



**Figura 4.22. Algoritm de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul prognosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC în perioada perinatală**

Toți factorii relevanți studiului au fost supuși cercetării prin metoda regresiei logistice. Acești factori au fost repartizați în trei categorii de bază. Primul grup a fost reprezentat de particularitățile anamnezei obstetricale complicate prin vârsta extremă, primiparitate sau multiparitate, anamnestic de avorturi spontane, nașteri premature și preeclampsie în sarcinile precedente. În același grup sunt și condițiile medicale preexistente sarcinii discutate. Ele sunt reprezentate în mod special de patologia cardiovasculară, obezitate, prezența substratului inflamator-infecțios al tractului uro-excretor, patologia glandei tiroide și anamnestic de infertilitate. Al doilea grup de factori actuali pentru cercetarea efectuată a fost reprezentat de

particularitățile evoluției sarcinii cu preeclampsie. În această categorie au fost incluși: înregistrarea primului puseu de HTA până la un termen de 32 s.a., prezența variabilității sporite avalorilor TAS cu peste 30 mm Hg, durata de la debutul PE mai mare de 2 săptămâni, atingerea valorilor maxime peste cele de siguranță de 160 mm Hg, precum și termenul de sarcină la naștere mai mic de 35 s.a. sau egal cu 35 s.a.

Al treilea grup a fost reprezentat de parametrii biochimici. Aceștia au inclus concentrația sporită a factorilor prooxidanți al stresului oxidativ, prezența unei concentrații de proteină S100B în sângele matern mai mare de 1.95  $\mu\text{mol/L}$ . În urma aplicării metodei de regresie logistică au fost evaluați următorii factori cu rol de prognostic negativ al complicațiilor neurologice netraumatice perinatale.

Din grupul doi:

- *înregistrarea primului puseu de HTA până la 32 s.a.;*
- *durata de la debutul PE mai mare de 3 săptămâni;*
- *risc de naștere la un termen mai mic de 35 s.a.;*
- *atingerea valorilor TA de peste 160 și/sau 110 mm Hg.*

Din grupul trei:

- *proteina S100B în concentrație mai mare de 1.95  $\mu\text{mol/L}$ .*

Rezultatele analizei prin regresia logistică a factorilor semnificativi studiului au determinat că 93.3% din cazurile supuse cercetării au fost corect explicate. Astfel, factorii discutați sunt apreciați ca factori de pronostic al afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale, fiind expuși în Tabelul 4.23.

**Tabelul 4.23. Factori de prognostic al afectării netraumatice neurologice perinatale**

Nr.	Factorul de prognostic	Coeficientul modelului	p
1	Concentrația proteinei S100B mai mare de 1.95 $\mu\text{mol/L}$ .	4.7	<0.0001
2	Debutul PE <32 s.a.	3.0	<0.004
3	Durata de la debutul PE până la naștere > de 3 săptămâni	2.2	<0.02
4	Risc de naștere până la 35 s.a.	1.9	<0.07
5	Atingerea valorilor TA de peste 160/110 mm Hg	1.9	<0.07
6	Variabilitate sporită a TAS cu mai mult de 30 mm Hg	1.5	<0.05

Prezența fiecăreia dintre determinantele de prognostic a fost apreciată cu un punct. Sumarul maximal al acestui scor este de 6 puncte. Pentru a confirma valoarea modelului dat, acești

factori au fost supuși analizei prin curba ROC. Drept rezultat, conchidem că testul este pozitiv dacă se obține un punctaj egal cu 3 sau mai mare de 3.

Acest scor prezintă o sensibilitate ridicată de 91.4%, ceea ce înseamnă că este capabil să identifice corect 91.4% dintre cazurile de interes (adică gravidele cu preeclampsie și riscul de afecțiuni netraumatice ale SNC fetal). De asemenea, prezintă o specificitate de 87.1%, ceea ce indică capacitatea de a exclude corect 87.1% dintre cazurile care nu prezintă riscul de afecțiuni netraumatice ale SNC fetal. Valoarea  $\chi^2$  de 60.5 și  $p < 0.0001$  sugerează o asociere semnificativă între scorul respectiv și afecțiunile netraumatice ale SNC fetal.

Raportul de risc estimat (RR) este de 16.7, cu un interval de încredere de 95% între 5.5 și 50.9. Acest lucru indică faptul că gravidele cu un scor pozitiv au un risc de 16.7 ori mai mare de a dezvolta afecțiuni netraumatice ale SNC fetal în comparație cu cele cu un scor negativ.

Pe baza acestor date, a fost elaborat un algoritm de conduită pentru gestionarea gravidelor cu preeclampsie, în scopul prognosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC fetal (Figura 4.22). Analiza a arătat că există o dependență statistic semnificativă între punctajul maximal din algoritmul de prognostic și probabilitatea de a dezvolta o afectare netraumatică a SNC de grad moderat sau sever în perioada perinatală ( $\chi^2$  4.6, GL1,  $p < 0.005$ ). Aceasta indică faptul că scorul maximal poate fi un indicator util pentru identificarea gravidelor cu risc crescut de complicații neurologice la făt. La aplicarea acestui algoritm, gravidele cu PE sunt evaluate în scopul evaluării prezenței factorilor de prognostic. În cazul prezenței a cel puțin 2 dintre factorii expuși în Tabelul 4.23, se va recomanda aprecierea concentrației proteinei S100B, iar la valori mai mari de 1.95  $\mu\text{mol/L}$  se va adăuga un punct. În cazul acumulării unui punctaj mai mare de 3 sau egal cu 3, se prognozează un rezultat perinatal cu afectare netraumatică. În aceste cazuri, sarcina complicată prin preeclampsie, stare stabilă a hemodinamicii materne se va recomanda efectuarea neuroprofilaxiei fetale conform Protocolului clinic național "Nașterea prematură". Se va ajusta tratamentul antihipertensiv la gravidă, pentru a evita variabilitatea sporită a valorilor TA, precum și eventualele atingeri ale valorilor ce depășesc siguranța maternă. Se va efectua măsurarea variației de scurtă durată a frecvenței cardiace fetale, precum și investigația velocimetriei Doppler a complexului fetoplacentar. În cazul prezenței rezultatelor patologice la aceste investigații, se va recomanda examenul consultativ multidisciplinar în comun cu medicii neonatologi, neonatologi reanimatologi, obstetricieni și imagiști, pentru discuția oportunității rezolvării sarcinii. Modalitatea nașterii va fi prin operație cezariană.

În situația în care scorul acumulat este cuprins între 0 și 2, și în cazul în care parametrii vitali ai pacientei cu preeclampsie pot fi stabiliți, iar valoarea proteinei S100B este sub pragul de prognostic, riscul de afectare netraumatică a SNC fetal este considerat scăzut. În aceste cazuri,

se poate lua în considerare prelungirea sarcinii în scopul atingerii termenului matur de sarcină, sub supraveghere atentă.

Se recomandă efectuarea unei evaluări în dinamică a proteinei S100B la fiecare 2 săptămâni pentru monitorizarea evoluției și pentru identificarea oricăror modificări semnificative care ar putea indica o schimbare a stării de sănătate a fătului.

În cazul în care travaliul este declanșat, conduita nașterii va depinde de factorii materni, inclusiv starea de sănătate a mamei, evoluția preeclampsiei și evaluarea continuă a stării fătului. Deciziile privind modul de naștere și momentul acesteia vor fi luate în colaborare între echipa medicală și pacientă, având în vedere beneficiile și riscurile pentru ambele părți implicate. Este esențial ca aceste decizii să fie luate într-un cadru de comunicare deschisă și înțelegere reciprocă între toți cei implicați în îngrijirea pacientului.

#### **4.7. Concluzii la capitolul 4**

1. Studiul efectuat a constatat că vârsta de până la 19 ani (RR 1.9, IC<sub>95%</sub> 1.1-3.2, p<0.002), primiparitatea (RR 1.2, IC<sub>95%</sub> 0.8-1.7, p<0.005), multiparitatea (RR 1.9, IC<sub>95%</sub> 1.6-4.3, p<0.005), istoricul obstetrical complicat prin avorturi spontane (RR 3.1, IC<sub>95%</sub> 3.1, p<0.005) și nașteri premature (RR 4.6, IC<sub>95%</sub> 3.6-5.5, p p<0.0001) reprezintă factori de risc de dezvoltare a preeclampsiei, asociați anamnezei personale și obstetricale.

2. Datele cercetării realizate au relevat că cele mai semnificative dintre afecțiunile asociate sarcinii ce sporesc riscul de preeclampsie sunt obezitatea (RR 6.2, IC<sub>95%</sub> 4.8-8.1, p<0.0001), patologia cardiovasculară la gravidă (RR 4.1, IC<sub>95%</sub> 3.1-5.5, p< 0.0001) și afecțiunile renourinare (RR 3.3 IC<sub>95%</sub> 2.5-4.6, p<0.0001).

3. Datele studiului au elucidat că debutul PE până la 32 s.a. ( $\chi^2$  43.9, p<0.0001), durata evoluției PE mai mare de 3 săptămâni ( $\chi^2$  18.9, p<0.0001), atingerea valorilor tensiunii arteriale peste cele de siguranță maternă de 160/110 mm Hg (F 6.9, p<0.0001) și prezențarepetată a fluctuațiilor valorilor presiunii arteriale sistolice cu cel puțin 30 mm Hg ( $\chi^2$  11.5, GL2, p< 0.003) influențează negativ evoluția preeclampsiei prin sporirea riscului de afecțiuni netraumatice ale SNC la făt și respectiv la nou-născut.

4. În urma cercetării efectuate am constatat că oligoamniosul ( $\chi^2$  71.2, GL 2, p<0.0001) și restricția de creștere intrauterină a fătului mai mare de 2 săptămâni ( $\chi^2$  12.9, GL 1, p< 0.0001) reprezintă caracteristici ale suferinței fetale cronice asociate preeclampsiei.

5. Am concluzionat că preeclampsia este asociată cu imbalanța factorilor prooxidanți PPOA (F 98.8, p<0.0001), AGE verprelizina like (F 56.0, p<0.0001), AGE pentozidina like (F 187.2, p<0.0001), DAM (F 38.8 p<0.0001), față de cei antioxidanți, creând stres oxidativ. Capacitatea

activității antioxidante totale și capacitatea de oxidare a ionilor de Cupru în PE este parțial păstrată. Leziunile netraumatice perinatale sunt asociate cu o acumulare mai mare de factori prooxidanți față de cazurile de PE fără afecțiuni netraumatice perinatale ( $P < 0.005$ ).

6. Rezultatele obținute au determinat că proteina S100B este un marker valoros în aprecierea leziunilor netraumatice ale SNC în perioada perinatală în preeclampsie. Pragul de distingere a proteinei S100B este de  $1.95 \mu\text{mol/L}$ . Această proteină prezintă specificitate de 90.0% și sensibilitate de 91.4% ( $\chi^2 66.3$  GL 1,  $p < 0.0001$ ).

7. Termenul de sarcină la naștere mai mic de  $35^{+0}$  s.a. reprezintă un criteriu de prognostic precoce de afectare nontraumatică a SNC al fătului și nou-născutului, sensibilitate de 78.6%, specificitate – 74.3% (RR 4.5,  $\chi^2 41.4$ , GL 1,  $p < 0.0001$ ).

8. În baza rezultatelor cercetării a fost elaborat un algoritm de prognostic precoce al afectării nontraumatice a SNC al fătului și nou-născutului în preeclampsie, cu o sensibilitate de 91.4% și specificitate de 87.1% ( $\chi^2 60.5$ ,  $p < 0$ , RR 16.7, IC<sub>95%</sub> 5.5-50.9).

## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În vederea atingerii scopului și obiectivelor propuse, pentru început a fost expus în linii generale conceptul de sarcină cu risc sporit. Actualmente, prin definiția de sarcină cu risc sporit înțelegem evoluția gravidității pe fundalul unor condiții patologice cu potențial de influență negativă asupra bunăstării materne și fetale. În sistemul medical mondial sunt utilizate mai multe programe de monitorizare și evaluare a factorilor de risc în sarcină, cele mai populare fiind Pregnancy Assessment Monitoring System (PRAMS) și Pregnancy Mortality Surveillance System (PMSS) [4, 5]. Aceste sisteme folosesc o grilă de scarificare a factorilor de risc materni și fetal. Conform acestor sisteme de monitorizare, cele mai frecvente cauze de referire a gravidei în grupul de risc sunt: nașterea prematură, preeclampsia și hemoragia [4]. Ultimele două sunt incluse ca principalele cauze de mortalitate maternă.

Totodată, conform raportului OMS din 2019, în baza studiului efectuat pe parcursul a 17 ani, rata mortalității materne indică o descreștere moderată, dar importantă, cu o tendință medie de descreștere de la 10 decese la 100.000 nașteri în 2000 la 6 decese la 100.000 nașteri. Același raport subliniază că dintre toate decesele materne de pe glob, cele mai frecvente cauze de deces matern rămân a fi reprezentate de hemoragii, complicații infecțioase și preeclampsie [6].

Astfel, dintre toți factorii ce poziționează sarcina în cea cu risc sporit, pentru cercetarea efectuată de noi a prezentat interes preeclampsia (PE) din motivele că este una dintre cele mai semnificative afecțiuni asociate sarcinii ce sporește morbiditatea și mortalitatea maternă, fiind responsabilă de 76 de mii de decese materne anual (FIGO, 2021).

Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie (FIGO, 2019) oferă o incidență medie a PE de 2-5%, cu o variație de 2-12% în unele țări. La nivel global, Wang și autorii în studiul populațional prezentat în 2021, pe o perioadă de 30 de ani (1990-2019), au demonstrat că există o creștere alarmantă a incidenței afecțiunilor hipertensive în sarcină cu 10.9%, de la 16.3 mln. la 18.8 mln. [33]. În cercetarea efectuată, în baza datelor prezentate de rapoartele Departamentului de Statistică al IMSP IM și C, precum și datelor Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova, am stabilit că incidența PE în perioada 2007-2018 a fost în medie de 2.1%, variind de la 0.6% la 4.8%, fără creștere semnificativă pe parcursul anilor incluși în studiu. ISSHP, FIGO acordă o importanță deosebită descrierii factorilor de risc de PE, repartizându-i în următoarele categorii: factori demografici și personali, factori de risc asociațianamnezei medicale și factorii asociați particularităților sarcinii [34]. În prezentul studiu, particularitățile anamnestic-clinice au fost cercetate sub aspectul influenței lor asupra realizării PE. Vârsta tânără,



descrișă ca factor de risc de PE în literatură, a fost prima caracteristică studiată în cercetare. În lotul retrospectiv, gravide cu vârsta cuprinsă între 17-19 ani au fost 35 (14.9%). În lotul prospectiv (L1) gravide cu vârsta de 17-19 ani au fost 9 (8.6%), iar în lotul de control (L0) au fost 13 (3.6%) ( $\chi^2$  4.6, GL 1,  $p < 0.02$ , RR 1.9, IC<sub>95%</sub> 1.1-3.2). S-a stabilit că variabila de vârstă de până la 19 ani în sarcina complicată prin PE a fost evaluată ca factor de risc moderat asociat PE.

Datele expuse de „Preeclampsia Foundaion” în studiul „US National Vital Statistic System data, from 1995 until 2019” din 2022, ce au inclus peste 38.000.000 de gravide, denotă o creștere cu 59% a patologiei hipertensive în sarcină la primipare, pe perioada de ani 2015-2019, prin comparație cu 1995-1999 [28]. În cercetarea realizată, în eșantionul retrospectiv, 102 (43.6%) gravide au fost primipare, iar în studiul prospectiv, în lotul de cercetare (L1), primipare au fost 44 (41.9%) IC<sub>95%</sub> 32.5-51.3 cazuri și 134 (36.6%) IC<sub>95%</sub> 34.2-37.1 în lotul de control (L0) (RR 1.2, IC<sub>95%</sub> 0.8-1.7,  $p < 0.005$ ). Rezultatele statistice au indicat o asociere ușoară între primiparitate și PE.

Multiparitatea (gravida la a 4-a naștere), un alt factor de risc de PE, în cercetarea retrospectivă a fost constatată în 43 (18.4%) de cazuri, în studiul prospectiv – în 22 (21.0%) de cazuri în L1 (IC<sub>95%</sub> 14.2-27.8) și 35 (9.6%) de cazuri (IC<sub>95%</sub> 6.6-12.6) în L0 ( $\chi^2$  10, GL 1,  $p < 0.002$ . RR 1.9, IC<sub>95%</sub> 1.3-2.8). S-a observat o asociere moderată, dar semnificativă între multiparitate și PE.

Un alt factor asociat particularităților anamnestice în realizarea PE a fost anamneza obstetricală agravată prin avorturi spontane. În studiul retrospectiv, anamneza de avorturi spontane la gravidele cu PE a fost declarată în 122 (73.9%) de cazuri. În lotul prospectiv, în L1, 49 (20.9%), iar în L0 56 (15.3%) (IC<sub>95%</sub> 11.6-19.0). RR 3.1 (IC<sub>95%</sub> 2.2-4.1),  $p < 0.05$ , a indicat o asociere semnificativă între antecedentele de avort spontan și preeclampsie.

Nașterea prematură în anamneza gravidelor este considerată factor de risc de PE și a reprezentat următoarea particularitate studiată. În studiul retrospectiv, s-au identificat 58 (24.8%) cazuri de naștere prematură în anamneză, iar în studiul prospectiv (L1) s-au înregistrat 17 (16.2%) cazuri din totalul de cazuri (IC<sub>95%</sub> 9.1-23.3), în timp ce în grupul de control (L0) au fost înregistrate doar 2 (0.5%) cazuri.  $\chi^2$  51.6, GL 1,  $p < 0.0001$ , RR a fost de 4.6 (IC<sub>95%</sub> 3.6-5.9) a sugerat că nașterile premature în anamneza gravidelor a prezentat o asociere semnificativă cu preeclampsia.

În ceea ce privește particularitățile obstetricale asociate sarcinii cu PE, semnificative studiului efectuat au fost afecțiunile concomitente sarcinii. Dintre ele, infecțiile sistemului urinar, patologia cardiovasculară și obezitatea au fost constatările cele mai frecvente. Infecțiile urinare au fost înregistrate în 110 (47.0%) cazuri în lotul retrospectiv. În L1 al lotului prospectiv în 50

(47.6%) de cazuri și 50 (13.7%) de cazuri în L0.  $\chi^2$ 129.9, GL 1,  $p < 0.0001$ . RR 3.3, CI<sub>95%</sub> 2.5-4.6 a demonstrat o asociere puternică și veridică între prezența infecțiilor urinare și realizarea PE.

Datele literaturii denotă că sporirea incidenței PE la nivel global se datorează inclusiv creșterii incidenței obezității în rândul femeilor de vârstă reproductivă [27, 28]. În cadrul studiului retrospectiv, obezitatea a fost asociată sarcinii cu PE în 84 (35.9%) de cazuri, iar în studiul prospectiv (L1) a fost identificată în 48 (45.7%) dintre cazuri, prin comparație cu doar 8 (2.2%) cazuri în L0 ( $\chi^2$  147.6, GL 1,  $p < 0.0001$ , RR 6.2, IC<sub>95%</sub> 4.8-8.1). Rezultatele statistice au identificat o asociere semnificativă între prezența obezității și PE.

Patologia sistemului cardiovascular, o altă caracteristică a sarcinii cu PE, a fost constatată în lotul retrospectiv în 47 (20.1%) de cazuri, iar în L1 al cercetării prospective în 25 (23.8%) de cazuri, comparativ cu doar 8 (2.2%) cazuri în lotul de control (L0) ( $\chi^2$  de 58.6, GL 1,  $p < 0.0001$ , RR 4.1, IC<sub>95%</sub> 3.1-5.5). Analiza statistică a relevat o asociere puternică între prezența patologiei cardiovasculare și PE.

Informațiile din literatura de specialitate denotă că odată cu tendința de sporire a incidenței PE, riscul de afectare perinatală crește. Cele mai importante efecte negative ale PE asupra fătului sunt cauzate de hipoxie și sunt reprezentate de RCF, naștere prematură, leziuni netraumatice ale SNC fetal și decesul în utero [63].

Potrivit rapoartelor FIGO, preeclampsia (PE) este responsabilă pentru aproximativ 500.000 de decese perinatale anual. Conform cercetărilor efectuate de Korzeniewski (2022), morbiditatea perinatală, cauzată de afecțiunile neurologice non-traumatice, crește de la 2-9 ori în cazul PE, cu o incidență de 15-24% [59].

În opinia lui Liu, D. și colaboratorii, placenta joacă un rol primordial în dezvoltarea fătului, iar disfuncția ei este asociată cu instabilitate hemodinamică, hipoxie și inflamație, afectând fătul, adaptarea lui depinzând de severitatea afecțiunii, durata și stadiul dezvoltării intrauterine [61].

O condiție necesară pentru realizarea afecțiunilor perinatale netraumatice ale SNC este incompetența vasculară. În unele concepte, zonele de frontieră a bazinelor de vasculare sunt considerate principala cauză a leziunilor creierului fetal, fiind maximal sensibile la fluctuații vasculare, hipoxemie sau inflamație. În susținerea teoriei vasculare, Van den Broeck și colaboratorii consideră că imaturitatea vasculară și fragilitatea vaselor sangvine sensibile la alterarea fluxului sangvin și hipoxie conduc adesea la hemoragii intra- și periventriculare la prematuri, cu o vârstă gestațională de până la 34 de săptămâni [73].

Baburamani A. și autorii, precum și R.M. McAdams susțin teoria incompetenței vasculare în afectarea neurologică netraumatică perinatală. Însă ei consideră că SNC al prematurului are vase

sangvine bine dezvoltate, dar deosebit de sensibile la fluctuațiile sangvine, presiune venoasă cerebrală, capacitatea limitată de dilatare. Prin aceste particularități ale vaselor sangvine se explică și afectarea matricei germinative situate în zona periventriculară, fiind cauza hemoragiilor în aceste arii [74, 75]. În studiul nostru, manifestările neurologice netraumatice perinatale la prematuri au fost reprezentate de hemoragii intra- și periventriculare de divers grad, constatate în 27 din 35 de cazuri (77.1%).

Afectarea creierului fetal la termen matur de sarcină are, de asemenea, o origine predominant vasculară. În aceste cazuri, SNC al fătului este și el sensibil la variațiile fluxului sangvin, care pot duce la alterarea barierei hematoencefalice și hipoxie, însă afectarea creierului este difuză, iar manifestarea clinico-paraclinică este exprimată cel mai frecvent prin encefalopatia hipoxico-ischemică de diferit grad la nou-născut [77]. Analiza instrumentală și morfopatologică a acestor cazuri sugerează că vasele sangvine cu un aspect capilar neregulat sunt implicate în procesul de hipoxie, indicând o corelație între perfuzia vasculară și severitatea patologiei. Afectarea cerebrală la nou-născuții la termen matur se manifestă prin deteriorarea neuronilor, cu preponderență în materia albă a creierului. În funcție de gradul de afectare, pot fi afectate diverse structuri precum cortexul sau ganglionii neuronali. De exemplu, regiunile afectate ale ariei parasagittale apar în cazurile de hipoxie moderată, în timp ce afectarea trunchiului cerebral este asociată cu leziuni mai profunde [78, 79]. În cercetarea noastră, am observat că encefalopatia hipoxico-ischemică a fost identificată în 8 din 35 (22.9%) de cazuri.

Am evaluat impactul modificărilor hemodinamicii materne în PE asupra rezultatelor neurologice perinatale. Termenul sarcinii la debutul PE, reflectând debutul hemodinamicii patologice materne, a reprezentat una din particularitățile semnificative ale studiului. La etapa retrospectivă a cercetării am determinat că debutul PE a fost cel mai frecvent la un termen prematur de sarcină, în intervalul de 28<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup> s.a., fiind constatată în 122 (52.1%) de cazuri. În continuare, în studiul prospectiv am cercetat evoluția PE prin prisma rezultatelor neurologice netraumatice perinatale. Au fost comparate cazurile cu rezultate de afectare neurologică netraumatică după naștere la nou-născuți și cazurile fără acest rezultat, în dependență de termenul de sarcină la debutul PE. În studiul prospectiv, un debut la un termen prematur al sarcinii a fost înregistrat în 79 (75.2%) de cazuri.

S-au observat diferențe între L1a (grupul cu rezultat de leziuni netraumatice neurologice perinatale) și L1b (grupul fără rezultat de leziuni netraumatice neurologice perinatale). Astfel, un debut al PE de până la 32 s.a. a fost asociat unui risc sporit de leziuni neurologice netraumatice la nou-născut ( $\chi^2$  43.9,  $p < 0.0001$ ). Totodată, gradul de severitate a leziunilor netraumatice a corelat cu gradul de prematuritate a sarcinii la momentul debutului PE. Am constatat că o înregistrare

precoce a primului puseu de HTA în sarcină, la un termen mai mic de 32 s.a., poate fi considerată ca factor de risc pentru afectarea netraumatică a SNC fetal și respectiv a nou-născutului (RR 8.3,  $\chi^2$  43.9,  $p < 0.0001$ ). Procedura ROC a determinat o sensibilitate de 85.7% și specificitate de 80.0% a acestui parametru în prognosticul de leziuni netraumatice neurologice perinatale ( $\chi^2$  66.3,  $p < 0.0001$ ). Acesta a fost primul prag de prognostic de afectare neurologică netraumatică perinatală.

Alt parametru studiat specific hemodinamicii materne în PE a fost atingerea limitei de siguranță maternă de peste 160 mm Hg a valorilor TAS. În aceste cazuri a fost necesară rezolvarea nașterii în mod urgent, sporind riscul de naștere prematură iatrogenă. Am constatat că în lotul femeilor cu rezultate perinatale neurologice compromise au fost mai frecvent înregistrate pusee de HTA peste valorile de 160 mm Hg a TA sistolice. Valorile minime au fost similare în ambele loturi.  $F$  6.9,  $p < 0.01$  și  $F$  4.2,  $p < 0.4$  a confirmat legătura între valorile presiunii arteriale sistolice maxime și leziunile neurologice netraumatice perinatale. Acesta a fost apreciat drept factor de prognostic de afectare neurologică netraumatică perinatală.

O altă caracteristică semnificativă a dinamicii presiunii arteriale la gravidele cu PE a fost variabilitatea valorilor TA sistolice. S-a constatat că prezența a două sau mai multe salturi ale presiunii arteriale sistolice  $\geq 30$  mm Hg la o măsurare în ultima zi prenaștere este mai frecventă la femeile la care s-au înregistrat afecțiuni netraumatice perinatale ( $\chi^2$  11.5, GL 2,  $p < 0.003$ ). Acesta a reprezentat un alt parametru de prognostic de afectare netraumatică neurologică perinatală.

Un alt parametru studiat, asociat particularităților hemodinamicii materne, a fost durata evoluției PE până la naștere. Durata mai mare de 3 săptămâni de la termenul de sarcină la primul episod de hipertensiune arterială până la termenul de sarcină la naștere a fost înregistrată în 28 (80.0%) de cazuri în grupul L1a, în comparație cu 28 (40.0%) de cazuri în grupul L1b ( $\chi^2$  15.0, GL 1,  $p < 0.0001$ ). S-a constatat că o perioadă mai mare de 3 săptămâni între debutul preeclampsiei și momentul nașterii a fost asociată cu un risc sporit de afectare netraumatică a SNC la nou-născuți (RR 3.5 (IC<sub>95%</sub> 1.7-7.3),  $\chi^2$  15, GL 1,  $p < 0.0001$ ). La nou-născuții cu un grad ușor de afectare această perioadă a fost în medie de 2.5 săptămâni, la nou-născuții cu grad moderat această perioadă a fost în medie de 4 săptămâni, iar la nou-născuții cu un grad sever de afectare non-traumatică a SNC perioada medie a fost de 4.8 săptămâni. Astfel, s-a constatat că cu cât această perioadă este mai mare de 3 săptămâni de la debut, cu atât crește riscul de apariție și severitate a leziunilor netraumatice ale SNC la nou-născuți. Aceasta sugerează că durata preeclampsiei poate juca un rol important în prognosticul afecțiunilor neurologice la nou-născuți. În datele literaturii de specialitate se atribuie importanță semnificativă criteriilor de stabilire a diagnosticului de PE și severității acesteia, precum și modificării parametrilor sangvini surveniți. În ghidurile internaționale precum NICE 2019, ACOG 2022, FIGO 2016 și cel din RMunul din parametrii

severității preeclampsiei este concentrația proteinuriei în 24 h. În cercetareanoastră, pe parcursul evaluării stării gravidelor în perioada de spitalizare până la momentulnașterii, am efectuat analize clinico-paraclinice, și anume analiza urinei, analiza sângelui, analizabiochimică a sângelui și am estimat posibila lor influență asupra rezultatelor neurologice perinatale.

Am evaluat proteinuria pentru a stabili diagnosticul de PE și severitatea acesteia. Proteinuria a fost analizată în 103 cazuri, iar în 17 cazuri, proteinuria a fost prezentă în 2 sau mai multe probe. Valorile medii ale proteinuriei în 24 de ore la prima evaluare au fost de  $3.3 \pm 0.8$  g/l în L1a și de  $3.3 \pm 1.1$  g/l în L1b.

Nu am putut stabili o corelație directă între valorile proteinuriei și riscul leziunilor sistemului nervos central fetal din cauza faptului că severitatea PE este influențată de severitatea proteinuriei. În studiul nostru, PE severă a fost identificată în 32 de cazuri în L1a și doar în 9 cazuri în L1b, ceea ce a generat diferențe semnificative în valorile proteinuriei între cele două subgrupuri. Coeficientul de corelație Pearson a indicat o corelație semnificativă între severitatea PE și valorile proteinuriei ( $r=0.6$ ,  $p<0.01$ ). Totodată, severitatea proteinuriei condiționată de severitatea PE a impus rezolvarea urgentă a sarcinii, rezultând în naștere prematură iatrogenă.

Am evaluat, de asemenea, parametrii sângelui periferic matern, pentru a determina dacă aceștia au vreo influență asupra PE și diferențelor dintre subgrupele L1a și L1b. Valorile parametrilor sângelui au fost similare între L1 și L0, cu excepția numărului de trombocite, care a fost mai mare în L0 comparativ cu L1 ( $p<0.01$ ). Această diferență se datorează prevalenței cazurilor de trombocitopenie mai ridicate în rândul gravidelor din L1a, asociate cu PE severă. Nu am găsit diferențe semnificative la nou-născuții cu leziuni netraumatice neurologice perinatale și cei fără aceste patologii.

În concluzie, valorile parametrilor sângelui periferic matern nu au influențat direct evoluția PE sau manifestarea leziunilor neurologice perinatale, însă au influențat decizia de rezolvare prematură a sarcinii din motivele severității PE.

Parametrii biochimici sangvini materni au fost analizați, punând accent pe influența lor asupra evoluției preeclampsiei. Am evaluat concentrația proteinelor totale, fibrinogenului, ureei, creatininei, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei. Nu s-au observat diferențe semnificative între L1 și L0, cu excepția concentrației de proteine totale, care a fost semnificativ mai mică în L1a comparativ cu L1b ( $p<0.0001$ ). Corelația dintre concentrația de proteine totale și severitatea proteinuriei a fost slabă (coeficient de corelație 0.3,  $p<0.05$ ) și s-a explicat prin prezența unor cazuri de restricție de creștere fetală în grupul de nou-născuți cu tulburări neurologice. Cu toate acestea, nu s-a identificat o corelație semnificativă între concentrația totală de proteină din sângele gravidei și severitatea proteinuriei în acest context.

Conform obiectivului propus, am studiat rolul stresului oxidativ în PE. Stresul oxidativ, proces în care radicalii liberi, precum radicalii de oxigen, provoacă deteriorarea celulelor. În datele literaturii este intens abordată teoria imbalanței echilibrului oxidativ în favoarea prooxidanților în dezvoltarea PE. Excesul de factori prooxidanți reprezintă veriga principală în patogenia afectării peretelui endoteliului vascular. Astfel, producția stresului oxidativ acumulându-se, cauzează permeabilitatea vasculară sporită, adeziunea sporită a trombocitelor și scăderea capacității de vasodilatare. În baza acesteia, hipoxia cronică fetală survenită este urmată de excesul de radicali liberi, care pot deteriora țesuturile cerebrale, ducând la leziuni neuronale și disfuncții celulare. Acest fenomen este amplificat de trecerea la metabolismul anaerob în cazurile de hipoxie. Radicalii liberi afectează negativ membranele celulare, contribuie la inflamație și pot duce la moartea celulară.

În studiul de față am analizat echilibrul stresului oxidativ în cazurile de preeclampsie (PE) și am identificat diferențe semnificative în comparație cu cazurile fără PE (L0). Factorii prooxidanți, precum AGE (produsii finali al oxidării glutationului), PPOA (produsul proteic al oxidării avansate), DAM (dialdehida malonică) și AIM (albumina ischemic modificată) au avut concentrații semnificativ mai mari în grupul PE, iar aceste diferențe au fost confirmate statistic. Cu toate acestea, nu au fost înregistrate diferențe semnificative între subgrupele PE (L1a și L1b) în ceea ce privește acești factori prooxidanți, cu excepția cazului AGE verprelizina, care a fost semnificativ mai mare în contingentul cu rezultate perinatale compromise. Factorii antioxidanți, cum ar fi capacitatea antioxidantă totală (AAT) și capacitatea de oxidare a ionilor de cupru (CUPAC), nu au prezentat diferențe semnificative nici între grupurile PE și L0, nici între subgrupurile PE (L1a și L1b).

Studiul a arătat, de asemenea, că există o asocieră între variabilitatea tensiunii arteriale sistolice (TAS) și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) și nivelurile semnificativ crescute ale factorilor prooxidanți în cazurile de PE. În schimb, factorul antioxidant CUPAC a fost mai mare în cazurile fără variabilitate semnificativă a TAS și TAD.

În concluzie, preeclampsia este asociată cu un dezechilibru în echilibrul stresului oxidativ, caracterizat prin acumularea de factori prooxidanți. Această acumulare a factorilor prooxidanți este mai pronunțată în cazurile cu labilitate crescută a valorilor tensiunii arteriale. Factorii antioxidanți nu au prezentat variații semnificative între grupuri.

Un alt obiectiv a fost studiul rolului proteinei S100B în evaluarea stării fătului. Proteina S100B, conform literaturii mondiale, este un marker cu o specificitate pronunțată și o sensibilitate crescută față de celulele cerebrale aflate în proces de deteriorare. Această proteină este prezentă în cantități foarte mici sau absentă în condiții normale, dar își crește concentrația în cazul leziunilor

hipoxice-ischemice ale creierului fetal. Ea poate trece bariera hematoencefalică a fătului și cea utero-placentară, oferind astfel un indicator pentru deteriorarea țesutului cerebral. În cadrul studiului nostru, am stabilit importanța acestei proteine prin constatarea unei concentrații mai mari în grupul L1a în comparație cu grupul L1b (F11.1,  $p < 0.0001$ ) și prin determinarea unui prag de distincție a concentrației sale, care a fost egal cu  $1.95 \mu\text{mol/L}$ . Am observat că depășirea pragului de distincție a crescut semnificativ riscul de afectare netraumatică neurologică perinatală (RR 18.1, IC<sub>95%</sub> 5.9-55.1,  $p < 0.0001$ ). Determinarea concentrației proteinei S100B în cazurile cu afectare neurologică netraumatică perinatală a avut o sensibilitate de 91.4% și o specificitate de 90.0%,  $\chi^2$  66.3,  $p < 0.0001$ . Am constatat că concentrații mai mari ale proteinei S100B au fost înregistrate în cazurile cu oscilații ale presiunii arteriale sistolice de 30 mm Hg sau mai mult (F 4.2,  $p < 0.04$ ). Astfel, leziunile netraumatice ale creierului fătului sunt mai frecvente în cazurile cu oscilații mai mari ale tensiunii arteriale sistolice. Prin urmare, markerul biochimic, precum proteina S100B, este sensibil și specific pentru deteriorarea neuronală în cazul hipoxiei cronice și poate servi drept marker antenatal pentru afectarea netraumatică a sistemului nervos central fetal în cazul suferinței cronice în PE.

Un alt parametru semnificativ este influența termenului de sarcină la momentul nașterii, raportat la rezultatele neurologice perinatale. Prin utilizarea analizei statistice și a curbei ROC am identificat un prag pentru termenul de naștere la 35 de săptămâni, după care riscul de complicații neurologice netraumatice perinatale este minim (RR 4.5, IC<sub>95%</sub> 2.7-4.1,  $\chi^2$  27.4, GL 1,  $p < 0.0001$ ).

Cu toate acestea, când am evaluat severitatea leziunilor sistemului nervos central la nou-născuți, am identificat un al doilea prag semnificativ la 32 de săptămâni de sarcină. Acest lucru sugerează că nașterea înainte de acest termen este asociată cu un risc mai mare de leziuni non-traumatice ale sistemului nervos central la făt și nou-născut, mai severe decât în cazul nașterii între  $32^{+0}$  și  $34^{+6}$  săptămâni de sarcină. Aceste constatări subliniază importanța momentului nașterii în ceea ce privește complicațiile neurologice netraumatice perinatale și pot fi relevante pentru gestionarea sarcinilor cu risc, în scopul minimizării acestor complicații.

Cercetarea a fost încheiată prin sumarizarea datelor obținute în algoritmul de conduită propus. El a fost realizat în baza evaluării tuturor factorilor de prognostic și diagnostic discutați la acest capitol prin metoda regresiei logistice în scopul determinării celor mai importanți factori de prognostic al afectării neurologice perinatale de origine netraumatică la gravidele cu preeclampsie. Acești factori au inclus debutul precoce al PE până la 32 s.a., durata evoluției PE mai mare de 3 săptămâni, nașterea la un termen de până la 35 s.a., variabilitate sporită a valorilor TA sistolice cu  $\geq 30$  mm Hg, atingerea valorilor tensiunii arteriale de peste 160 mm Hg. În baza

lor, s-a elaborat un algoritm pentru evaluarea și prognosticul afectărilor neurologice netraumatice perinatale în cazurile de PE. Am dezvoltat un scor de prognostic pe baza acestor factori, iar un scor mai mare sau egal cu 3 indică un risc crescut de afectare a SNC fetal. Acest scor prezintă o sensibilitate de 91.4% și o specificitate de 87,1%,  $\chi^2$  60.5,  $p < 0$ . Riscul relativ estimat este de 16.7 (IC<sub>95%</sub> 5.5-50.9). Pentru cazurile cu scor  $\geq 3$ , se recomandă efectuarea unei evaluări a concentrației proteinei S100B.

Algoritmul propus sugerează un management specific pentru fiecare categorie de scor. Pentru cazurile cu scor 0-2 și parametri vitali stabili, sarcina poate fi prelungită sub monitorizare atentă. Pentru cazurile cu scor  $\geq 3$ , se recomandă evaluarea proteinei S100B, iar dacă valoarea depășește pragul de prognostic, se consideră riscul crescut de afectare a SNC fetal și se iau măsuri adecvate pentru managementul nașterii.

Aceste recomandări pot ajuta la gestionarea gravidelor cu PE pentru a minimiza complicațiile neurologice non-traumatice la nou-născuți.



## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### Concluzii

1. În baza rezultatelor obținute s-a stabilit că incidența preeclampsiei în Republica Moldova pe parcursul a 11 ani a fost de până la 4.8%, poziționând-o printre complicațiile frecvente ale sarcinii. Dezvoltarea preeclampsiei este influențată de factori personali (vârsta până la 19 ani; RR 1.9,  $p < 0.002$ ), anamnestici (multiparitate; RR 1.9,  $p < 0.005$ ), obstetricali (avorturi spontane în anamneză; RR 3.1,  $p < 0.005$ ), nașteri premature în sarcinile precedente; RR 4.6,  $p < 0.0001$ ) și somatici (obezitate; RR 6.2,  $p < 0.0001$ , patologia cardiovasculară la gravidă RR 4.1,  $p < 0.0001$ , infecții renourinare RR 3.3,  $p < 0.0001$ ), sporind rata nașterilor premature iatrogene (44.8%) și rata operației cezariene (62.9%).

2. S-a determinat că modificările hemodinamicii materne în preeclampsie, manifestate prin debut precoce al hipertensiunii arteriale ( $< 32$  s.a.;  $p < 0.0001$ ), variabilitatea sporită a tensiunii arteriale ( $\geq 30$  mm Hg;  $p < 0.003$ ), depășirea valorilor tensiunii arteriale ( $\geq 160/110$  mm Hg;  $p < 0.0001$ ), persistența hipertensiunii arteriale semnificative ( $> 3$  săptămâni,  $p < 0.0001$ ) și nașterea la untermen de până la 35 s.a. ( $p < 0.0001$ ) au importanță majoră în prognosticul leziunilor neurologice netraumatice perinatale.

3. S-a stabilit că concentrațiile substanțelor prooxidante (produșii proteici ai oxidării avansate (F 98.8,  $p < 0.0001$ ), AGE verprelizine (F 56.0,  $p < 0.0001$ ), AGE pentozidine (F 187.2,  $p < 0.0001$ ) și dialdehida malonică (F 38.8,  $p < 0.0001$ ) au fost semnificativ mai mari în preeclampsie în special în asocieră cu prezența leziunilor neurologice perinatale (F 8.2,  $p < 0.005$ , F 16.2,  $p < 0.0001$ , F 17.3,  $p < 0.0001$  și F 15.8,  $p < 0.0001$  respectiv), iar proteina S100B la valori mai mari de  $1.95 \mu\text{mol/L}$  este factor de prognostic al leziunilor neurologice netraumatice perinatale la aceste paciente RR 18.1 (IC<sub>95%</sub> 5.9-55.1),  $p < 0.0001$ . Sensibilitate de 91.4% și specificitate de 90.0%,  $\chi^2$  66.3,  $p < 0.0001$ .

4. Problema științifică soluționată a fost optimizarea managementului gravidelor cu preeclampsie prin utilizarea algoritmului ce a inclus factorii principali de prognostic și elucidarea rolului decisiv al proteinei S100B la valori mai mari de  $1.95 \mu\text{mol/L}$  în stabilirea diagnosticului precoce al leziunilor neurologice perinatale. Sensibilitate de 91.4% și specificitate de 87.1%,  $\chi^2$  60.5,  $p < 0.0001$ . RR 16.7, (IC<sub>95%</sub> 5.5-50.9).

### **Recomandări**

1. La stabilirea diagnosticului de preeclampsie, la orice nivel de asistență medicală este necesar de fixat în mod obligatoriu termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială, durata și variabilitatea acesteia.
2. În cazul debutului precoce al preeclampsiei severe și stabilizării stării generale a gravidei, durata tratamentului nu trebuie să depășească 3 săptămâni de la debut, în scopul preîntâmpinării complicațiilor perinatale.
3. În caz de stabilizare a pacientelor cu preeclampsie neseveră, declanșarea nașterii se va efectua preferabil după 35 s.a.
4. La pacientele cu preeclampsie este necesar de efectuat investigarea sângelui matern pentru aprecierea concentrației proteinei S100B, iar în caz de determinare a valorilor mai mari de 1.95  $\mu\text{mol/L}$ , se va evalua rezonabilitatea declanșării nașterii în scopul reducerii complicațiilor perinatale.
5. În scopul determinării riscului de producere a afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale se propune utilizarea algoritmului elaborat în cadrul cercetării.

## BIBLIOGRAFIE

1. Birth Settings in America. Outcomes, Quality, Access, and Choice. În: *National Academies Press*, Washington DC [online]. 2020 [citată 12.10.2021]. ISBN-13: 978-0-309-66982-5. Disponibil: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/high-risk-pregnancy>
2. ARTAL-MITTELMARK, R. Overview of High-Risk Pregnancy. În: *MSD Manual* [online]. 2019 [citată 26.12.2022]. PMID: Disponibil: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/high-risk-pregnancy>
3. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: *World Health Organization* [online] 2020 [citată 12.01.23]. ISSN: 978-92-4-000510-5. Disponibil: <https://digitalcommons.fiu.edu/srhreports/health/health/28>
4. PRAMS. *Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* [online]. 2019 [citată 22. 02. 2019]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/prams/>
5. Pregnancy Mortality Surveillance System. *Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*. [online] 2019. [citată 22. 02. 2019]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm>
6. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. În: *Geneva: World Health Organization*, [online] 2019 [citată 10.01.2023]. ISBN: 9789241516488 Disponibil: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516488>
7. DIGUISTO, M. ș.a. Maternal mortality in eight European countries with enhanced surveillance systems: descriptive population based study. În: *British Medical Journal*, [online] 2022, nr. 379 [citată 12.01.2023]. ISBN: 1756-1833. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070621>
8. Maternal mortality ratio (modeled estimate, per 100,000 live births) - European Union. În: *WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Trends in Maternal Mortality: 2000 to 2017*. Geneva, World Health, Organisation, 2019 [online] 2019 [citată 12.01.2023]. Disponibil: [https://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.MMRT?contextual=max&end=2017&locations=EU&name\\_desc=true&start=2000&view=chart](https://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.MMRT?contextual=max&end=2017&locations=EU&name_desc=true&start=2000&view=chart)
9. HOYERT, D. L. Maternal mortality rates in the United States, 2020. În: *NCHS Health E-*

Stats, [online] 2022 [citată 12.01.2023] Disponibil: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/113967>

10. DONDIUC, I. Mortalitatea maternă – problemă medicală și sociodemografică actuală în contextul Republicii Moldova. În: *Buletin de Perinatologie*, 2020, nr. 3(88), p. 7. ISSN:1810 5289

11. European Perinatal Health Report. Core indications of the health and care of pregnant women and babies in Europe from 2015 to 2019. [online] 2020 [citată 12.01.2023]. Disponibil: [https://www.europeristat.com/images/EuroPeristat\\_Fact\\_sheets\\_2022\\_for\\_upload.pdf](https://www.europeristat.com/images/EuroPeristat_Fact_sheets_2022_for_upload.pdf)

12. PRAMS. *Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*. [online] 2019 [citată 22. 02. 2019]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/prams/>.

13. EȚCO, L., PETROV, V., ARAPU, N. *Factorii de risc obstetricali majori în mortalitatea perinatală*. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2007, nr.1, pp. 14-17. ISSN 1810- 5289.

14. GIRISH, M., FATTERPEKAR, T. P., NAIDICH, P. M. Case 28, În: *The Teaching Files: Brain and Spine*, [online], 2012, p. 56-57 [citată 08. 02. 2022] ISBN: 9781416056201. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416056201000284>

15. MERHAR, S., CAMERON, W. T. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, În: *Nelson Textbook of Pediatrics* [online], 2020, vol. 120, 913-925.e 1 [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hypoxic-ischemic-encephalopathy>

16. SHIPLEY, L., GALE, C., SHARKEY, D. Trends in the incidence and management of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the therapeutic hypothermia era: a national population study. În: *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2021 [online] 2021, vol. 106, p. 457 [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: <http://fn.bmj.com/content/106/5/529.abstract>

17. AUGUST, P., SIBAI, B. M. Preeclampsia: clinical features and diagnosis. În: *UptoDate* [online] 2023 [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis#H34>.

18. OLIÉ, V., MOUTENGOU, E., GRAVE, C. ș.a. Prevalence of hypertensive disorders during pregnancy in France (2010-2018): The Nationwide CONCEPTION Study. În: *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. [online] 2021; vol. 23(7), p. 1344-1353 [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: <https://doi:10.1111/jch.14254>

19. CUENCA, D., ROLLE, V., DE PACO, M. K. ș.a. Risk Factors for Preeclampsia: Results from a Cohort of Over 5000 Pregnancies in Spain. În: *Maternal-Fetal Medicine*. [online] 2021, vol. 3(2), p.p.100-106. [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: DOI: [10.1097/FM9.000000000000098](https://doi.org/10.1097/FM9.000000000000098)

20. HUANG, C., WEI, L. P., QIN, G., ș.a. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and

mortality in offspring from birth to young adulthood: national population based cohort study. În: *BMJ* [online] 2022, vol. 379. [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: <https://doi:10.1136/bmj-2022-072157>

21. SCHOLZ, A.S., HASSDENTEUFEL, K., GUTSFELD, R. ș.a. Observational database study on preeclampsia and postpartum medical care up to 7.5 years after birth. În: *Scientific Reports* [online], 2022, nr.12. [citată 08. 02. 2022]. ISBN: 2045-2322. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25596-2>

22. PANAITESCU, A.M., CIOBANU, A.M., POPESCU, M.R. ș.a. Incidence of hypertensive disorders of pregnancy in Romania. În: *Hypertension in Pregnancy*. [online], 2020 vol. 39(4), p.p. 423-428. [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: <https://doi:10.1080/10641955.2020.1801718>.

23. MOU, A.D., BARMAN, Z., HASAN, M. ș.a. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. În: *Scientific Reports*. [online], 2021, nr.11, 21339. [citată 08. 02. 2023]. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00839-w>

24. DRAPER, E.S., GALLIMORE I.D., SMITH K. S. Ș.A. MBRRACE-UK Perinatal Mortality Surveillance Report, UK Perinatal Deaths for Births from January to December 2020. În: *Leicester: The Infant Mortality and Morbidity Studies, Department of Health Sciences, University of Leicester*. [online], 2022. [citată 08. 02. 2023], ISBN: 978-1- 9999353-8-2.

25. YANG, Y., LE RAY, I., ZHU, J. ș.a. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. În: *JAMA Network Open*. [online], 2021 nr. 3;4(5), [citată 08. 02. 2023]. Disponibil: <https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>. PMID: 33970258; PMCID: PMC8111481.

26. WANG, W., XIE, X., YUAN, T. ș.a. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. În: *BMC Pregnancy Childbirth*. [online], 2021, nr. 364. [citată 08. 02. 2023]. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03809-2>

27. BRUNO, A.M., ALLSHOUSE, A.A., METZ, T.D. ș.a. Trends in Hypertensive Disorders of Pregnancy in the United States From 1989 to 2020. În: *Obstetrics and Gynecology*. [online], 2022, vol. 1;140(1), p.p. 83-86. [citată 08. 02. 2023]. Disponibil: <https://doi:10.1097/AOG.0000000000004824>.

28. CAMERON, N. A., PETITO, L.C., SHAH, N.S. ș.a. Association of Birth Year of Pregnant Individuals With Trends in Hypertensive Disorders of Pregnancy in the United States, 1995-2019. În: *JAMA Network Open*. [online], 2022, vol. 5(8) [citată 08. 02. 2023]. Disponibil:

<https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.28093>

29. POON, L. C., MAGEE, L., VERLOHREN, S. ș.a. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. In: *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. [online], 2021, vol. 154, S1, [citat 08. 02. 2023]. ISSN: 0020-7292. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13763>
30. GIBBINS, K. J., SILVER, R. M., PINAR, H. ș.a. Stillbirth, hypertensive disorders of pregnancy, and placental pathology. În: *Placenta*. [online], 2016, vol. 43:6. [citat 08. 02.2023], Disponibil: <https://doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.020>.
31. POOJA. W., PRADIP. K., JASWINDER. K. ș.a. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. În: *Obstetrics & Gynecology Science*. [online], 2020, 63(3), p.p. 270-277. [citat 08. 02. 2023], Disponibil: DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.270>. ISSN: 2092-8254
32. LIM, K., STEINBERG J., RAMUS, R. ș.a. Preeclampsia. În: *Medscape*. [online], 2022 [citat 16. 02. 2023], Disponibil: <https://emedicine.medscape.com/article/1476919-overview>
33. MAGEE, L., DADELSZEN, P., STONES, W., MATHAI, M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. În: *The Global Library of Women's Medicine*. [online], 2016, [citat 16. 02.2023], Disponibil: [https://www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy\\_Hypertension-Final2.pdf](https://www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy_Hypertension-Final2.pdf). ISBN: 978-0-9927545-5-6
34. Hypertension in pregnancy: evidence reviews for interventions for pre-eclampsia. NICE guideline NG133 Evidence review. În: *National Institute for Health and Care Excellence*. [online], 2019, [citat 16. 02. 2023], Disponibil: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/evidence/d-interventions-for-preeclampsia-pdf-6836186129>. ISBN: 978-1-4731-3434-8
35. FRIPTU, V., HODOROGEA, S., BOLOGAN, I. ș.a. Stările hipertensive în timpulsarcinii Protocol clinic național. [online], 2013, [citat 16. 02. 2023], Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/14512-PCN-20220StC483rile20hipertensive20C3AEn20sarcina.pdf>
36. BROWN, M. A., MAGEE, L. A., KENNY, L.C. ș.a. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP recommendations. În: *Hypertention*. [online], 2018, nr. 72, pp. 24-43,[citat 21. 02. 2021]. Disponibil: DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803)
37. DADELSZEN, P., MAGEE, L., ROBERTS, J. Subclassification of preeclampsia. În: *Hypertention in pregnancy*. [online], 2003, nr. 23, [citat 21. 02. 2013]. Disponibil: DOI: [10.1081/PRG-120021060](https://doi.org/10.1081/PRG-120021060)

38. KARUMANNCHI, A., LIM K., AUGUST, P. Preeclampsia: Pathogenesis. În: *UpToDate* [online], 2023 [citată 21. 02. 2023]. Disponibil: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis>
39. RANA, S., BURKE, S. KARUMANNCHI, A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. În: *American Journal of Obstetrics & Gynecology. Expert review*. [online], 2022, vol. 226, pp. 1019-1034 [citată 21. 02. 2023]. Disponibil: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.022>
40. CÎRSTOIU, M., GUNESCU, D., BODEAN, O. ș.a. Rolul determinării factorilor angiogenici placentari în evaluarea periodică a riscului de preeclampsie. În: *Medichub*. [online]. 2015. [citată 15.02.2021]. Disponibil: <https://www.medichub.ro/reviste/ginecologia-ro/rolul-determinarii-factorilor-angiogenici-placentari-in-evaluarea-periodica-a-riscului-de-preeclampsie-id-1821-cmsid-65>
41. GOULOPOULOU, S. Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. In: *Hypertension*. [online]. 2017, vol. 70, nr. 6, [citată 15.04.2018]. ISSN: 1524-4563. Disponibil: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08821>
42. ROBILLARD, P., DEKKER, G., SCIOSCIA, M. ș.a. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia. În: *American Journal of Obstetrics & Gynecology. Expert Review*. [online], 2022, pp. 867-869 [citată 21. 02. 2023]. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.019>
43. KELLY., C. B; KARANCHI H, Yu JY, et al. Plasma AGE and Oxidation Products, Renal Function, and Preeclampsia in Pregnant Women with Type 1 Diabetes: A Prospective Observational Study. *Journal of Diabetes Research*, 2023; [online], disponibil: doi:10.1155/2023/8537693
44. ZHENGJUAN, L.; SHUOSHI, W; LIPING, L. Advanced Oxidative Protein Products Drive Trophoblast Cells Into Senescence by Inhibiting the Autophagy: The Potential Implication of Preeclampsia. În: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 10,2022[online], disponibil: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.810282>
45. KHALIL, A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. În: *Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*. 2020, vol.319, pp.H661-681, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00202.2020>
46. SHEVTSOVA, A. et al. "Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications." În: *Disease markers* vol. 2021 9945424, doi:10.1155/2021/9945424
47. TARAVATI, A.; TOHIDI, F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and

- antioxidants status in preeclampsia. În: *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 57, Issue 6, December 2018, Pages 779-790 <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.002>
48. BLAZQUEZ, A., GARCIA, D., RODRIGUEZ, A. ș.a. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. În: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. [online], 2016, nr. 33, pp. 855-863 [citată 21. 02. 2023]. Disponibil: [doi: 10.1007/s10815-016-0701-9](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0701-9).
49. KHALIL, G., HAMEED, A. Preeclampsia: Pathophysiology and the Maternal-Fetal Risk. În: *Journal of Hypertension and Management*. [online], 2017, [citată 21. 02. 2023]. Disponibil: [doi.org/10.23937/2474-3690/1510024](https://doi.org/10.23937/2474-3690/1510024)
50. SHIRASHUNA, S., KARASAWA, T., TAKAHASHI, M. Role of the NLRP3 Inflammasome in Preeclampsia. În: *Frontiers in Endocrinology*. [online], 2020, [citată 21.02. 2023]. Disponibil: [doi: 10.3389/fendo.2020.00080](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00080)
51. REDMAN, C. Pre-eclampsia and the placenta. În: *Placenta*. [online], 1991, vol. 12, pp.301-308, [citată 21. 02. 2023]. ISBN: 3-54050328-5, Disponibil: [https://doi.org/10.1016/0143-4004\(91\)90339-H](https://doi.org/10.1016/0143-4004(91)90339-H).
52. STAFF, A. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. În: *Journal of Reproductive Immunology*. [online], 2019, [citată 21. 02. 2023].nr. 134, pp.1-10. ISBN:0165-0378, Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.004>
53. MILLER, C. Preeclampsia and Cerebrovascular Disease. The Maternal Brain at Risk. În: *Hypertension*. [online], 2019, [citată 21. 02. 2023], Vol. 74, nr.1. pp. 5-13. ISBN: 1473- 5598. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11513>
54. BISSON, C., DAUTEL, S., PATEL, E. ș.a. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. În: *Frontiers in Medicine*. [online], 2023, [citată 21. 05. 2023], vol. 10. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1144170>
55. GAROVIC, V., DECHEND, R., EASTERLING, T. ș.a. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. În: *Hypertension*. [online], 2021, vol. 79, nr.2, pp.21-41, [citată 20.05.2022], ISBN: 1473-5598. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000208>
56. MCLAUGHLIN, K., SCHOLTEN, R., KINGDOM, J. ș.a. Should Maternal Hemodynamics Guide Antihypertensive Therapy in Preeclampsia? În: *Hypertension*[online], 2018. Vol. 71, nr.4, pp. 550-556. [citată 20.05.2022], ISBN: 1473-5598. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10606>
57. ABALOS, E., DULEY, L., STEYN, D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. În: *Cochrane Database of Systematic Reviews*[online],



2018, ediția 10. art. nr.: CD002252. [citată 20.05.2022], Disponibil:

[DOI:10.1002/14651858.CD002252.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub4) 2018

58. BÎTCA, A., CARAUȘ, A., MOISEEVA, A. ș.a. Managementul hipertensiunii arteriale la gravide. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. [online], 2016, nr.2(51). [citată 20.05.2022], ISSN: 1857-0011. Disponibil:

[https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/49840/datacite](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/49840/datacite)

59. KORZENIEWSKI, S., SUTTON, E., ESCUDERO, C. ș.a. The Global Pregnancy Collaboration (CoLab) symposium on short- and long-term outcomes in offspring whose mothers had preeclampsia: A scoping review of clinical evidence. În: *Frontiers in medicine*. [online], 2022, vol. 9, [citată 20.05.2022], Disponibil: DOI: [10.3389/fmed.2022.984291](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.984291)

60. BRUNEL, H., CONFORT-GOUNY, S., VIOLA, A. ș.a. Fetal brain injury. În: *Journal of Neuroradiology*. [online], 2004, vol. 31, pp. 123-137, [citată 20.05.2022], ISSN: 0150- 9861. Disponibil: [https://doi.org/10.1016/S0150-9861\(04\)96979-9](https://doi.org/10.1016/S0150-9861(04)96979-9)

61. LIU, D., GAO, Q., WANG, Y. ș.a. Placental dysfunction: The core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies. În: *Placenta*. [online], 2022, vol. 126, pp. 224-232. [citată 20.05.2022], ISSN: 0143-4004. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.014>

62. GIUSSANI, D. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. În: *The Journal of Physiology* [online], 2016, vol. 594(5), pp. 1215-1230, [citată 20.05.2022], Disponibil: doi: [10.1113/JP271099](https://doi.org/10.1113/JP271099)

63. WANG, B., ZENG, H., LIU, J. ș.a. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases. În: *Frontiers in Neuroscience*. [online], 2021, vol.15, [citată 20.05.2022], ISSN: 1662-453X Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.755554>

64. CAHILL, L., HOGGARTH, J., LERCH, J. ș.a. Fetal Brain Sparing in a mouse model of chronic maternal hypoxia. În: *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. [online]. 2019, nr. 39(6), pp. 1172-1184. [citată 20.05.2022]. ISSN: 15306860. Disponibil: doi: [10.1177/0271678X17750324](https://doi.org/10.1177/0271678X17750324)

65. PIESOVA, M., MACH, M. Impact of Perinatal Hypoxia on the Developing Brain. În: *Physiological research*. [online], 2020, nr. 69, pp. 199-213, [citată 20.05.2022]. ISSN:1802-9973. Disponibil: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198>

66. SILVESTRO, S., CALCATERRA, V., Pelizzo, G. ș.a. Prenatal Hypoxia and Placental Oxidative Stress: Insights from Animal Models to Clinical Evidences. În: *Antioxidants*. [online], 2020, vol. 9, [citată 20.05.2022], disponibil: <https://doi.org/10.3390/antiox9050414>

67. MILLAN, I., CORRAL-DEBRISKY, M., VENTO, M. ș.a. Hypoxic preconditioning

- induces neuroprotection against oxidative stress. În: *Rdedox Experimental Medicine*. [online], 2022, vol. 2022 [citată 20.05.2022], disponibil: DOI: <https://doi.org/10.1530/REM-22-0011>
68. QIN, X., CHENG, J., ZHONG, Y. ș.a. Mechanism and Treatment Related to Oxidative Stress in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. În: *Frontiers in Molecular Neuroscience*. [online], 2019, vol. 12, [citată 20.05.2022]. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00088>
69. PREGNOLATO, S., CHAKKARAPANI, E., ISLES, A. ș.a. Glutamate Transport and Preterm Brain Injury. În: *Frontiers in Physiology*. [online], 2019, vol. 10, [citată 20.05.2022]. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00417>
70. BASU, K.S., Pradhan, S., Plessis, A. ș.a. GABA and glutamate in the preterm neonatal brain: In-vivo measurement by magnetic resonance spectroscopy. În: *Neuroimage* [online], 2021, vol. 238, [citată 20.05.2022], ISSN: 1053-8119 Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118215>
71. SHRIVASTAVA, V., DEY, D., SINGAL, C.M.S. ș.a. Glutamate Uptake Is Not Impaired by Hypoxia in a Culture Model of Human Fetal Neural Stem Cell-Derived Astrocytes. În: *Genes* [online], 2022, vol. 13, [citată 20.05.2022]. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/genes13030506>
72. GILLES, F., GRESSENS, P., DAMMANN, O. ș.a. Hypoxia–ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage: the illusion of validity. În: *Developmental Medicine and Child Neurology*. [online], 2018, vol. 60, pp. 120-125, [citată 20.05.2022]. Disponibil: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745320/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745320/)
73. VAN DEN BROECK, C., HIMPENS, E., VANHAESEBROUCK, P., ș.a. Influence of gestational age on the type of brain injury and neuromotor outcome in high-risk neonates. În: *European Journal of Pediatrics* [online], 2008, nr. 167, pp. 1005–1009 [citată 07.04.2019], ISSN: 1432-076. Disponibil: [http://www.neonatologie.ugent.be/GA\\_E.Himpens.pdf](http://www.neonatologie.ugent.be/GA_E.Himpens.pdf)
74. BABURAMANI, A. ș.a. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? În: *Frontiers in Physiology* [online]. 2012, vol. 3, art. nr. 424 [citată 07.04.2019]. ISSN: 1663-4365. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493883/>
75. McADAMS, R. M. ș.a. Focal Brain Injury Associated with a Model of Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Nonhuman Primates. În: *Developmental Neuroscience* [online]. 2017, vol. 39, pp. 107-123 [citată 07.03.2019]. ISSN: 1421-9859. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519439/>
76. PEARCE, W. Fetal Cerebrovascular Maturation: Effects of Hypoxia. În: *Seminars in pediatric neurology* [online], 2018, vol. 28, pp.17-28 [citată 07.03.2019]. ISSN: 1071-9091, Disponibil: [doi: 10.1016/j.spen.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.05.003)

78. HAGBERG, H., EDWARDS, D., GROENENDAAL, F. Perinatal brain damage: The term infant. În: *Neurobiology of disease* [online]. 2016 vol. 92, pp. 102-106 [citată 08.03.2018]. ISSN: 0969-9961. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915441/>
79. FERREIRA, E., HRISTOVA, M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. În: *Neural Plasticity* [online]. 2016, Vol. 2016, pp. 2-8 [citată 08.03.2018]. ISSN: 1687-5443. Disponibil: <https://www.hindawi.com/journals/np/2016/4901014/>
80. FATERNI, A., WILSON, M., JOHNSON, M. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. În: *Clinical perinatology* [online]. 2009, vol. 36(4), pp. 1-5 [citată 08.03.2018]. ISSN: 0095-5108. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849741/>
81. BAXTER, J. K., WEINSTEIN, S. J., RICHARDS, C. A. ș.a. Preeclampsia-associated neonatal brain injury: what do we know? În: *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. [online], 2020, vol. 40(9), pp. 1288-1296. [citată 08.03.2018] Disponibil: [doi: 10.1038/s41372-020-0736-2](https://doi.org/10.1038/s41372-020-0736-2)
82. VOLPE, J. J. Encefalopatia hipoxico-isquemica en el recién nacido. În: *En Neurología pediátrica Elsevier* [online], 2017, pp. 279-309. [citată 08.03.2018] Disponibil: <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-684-4.00013-6>
83. ZANELLI, S. A., SOLENSKI, N. J., & ROSENTHAL, R. E. Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. În: *Frontiers in neurology*, [online], 2019, vol. 10, p. 518. [citată 08.03.2018] Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00518>
84. MIRABELLA, G., RUSSO, V., GALLINI, F. ș.a. The Role of Placental Pathology in Fetal and Neonatal Neurological Injury: A Systematic Review. În: *Journal of Clinical Medicine*. [online], 2020, vol. 9(6), p. 1955. [citată 08.03.2018]. Disponibil: [doi:10.3390/jcm9061955](https://doi.org/10.3390/jcm9061955)
85. HANSEN, A., EICHENWALD, E., STARK, A. Antenatal nontraumatic asfíxia. În: *Cloherly and Stark's manual of neonatal care*. Neonatal encefalopatia following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study [online], 2016 vol. 8, pp. 395-404. [citată 08.03.2018]. Disponibil: <https://n.neurology.org/content/26/4/395.full.pdf>
86. STRATULAT, P. Encefalopatia hipoxico-ischemică (sau complicațiile precoce ale asfíxiei). În: *Ghid de perinatologie*, Chișinău 1998, p. 69-79. ISBN 9975900410
87. ZANELLI, S. Hipoxic ischemic encefalopathy În: *Medscape*, [online], [citată 08.03.20]. Disponibil: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>
88. SHANKARAN, S., LAPTOOK, A. R., PAPPAS, A. ș.a. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. În: *Jama*, [online] 2017, vol. 318(1), pp. 57-67.

- [citată 08.03.2018]. Disponibil: [doi: 10.1001/jama.2017.6206](https://doi.org/10.1001/jama.2017.6206)
89. JOHNSON, S., MARLOW, N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. În: *Pediatric research*, [online], 2011, vol. 69(5), pp. 11R-18R. [citată 18.02.2020]. Disponibil: [doi: 10.1203/PDR.0b013e318212faa9](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212faa9)
90. BURSUC, S., TABAN, S., SPINEI, L., & BIVOL, S. Preeclampsia – risk factor for fetal and neonatal complications. În: *Ginecologia*, 2020 1(1), pp. 3-7. [citată 18.12.2020]. Disponibil: [doi: 10.37899/ginecologia.v1i1.4](https://doi.org/10.37899/ginecologia.v1i1.4)
91. COLIBABA, A., & PÎRGARI, P. Maternal and fetal outcomes in preeclampsia: experience of a tertiary care center in Moldova. În: *Ginecologia*, 2019, vol.1(2), pp. 77-82. [citată 18.02.2020]. Disponibil: [doi: 10.37899/ginecologia.v1i2.26](https://doi.org/10.37899/ginecologia.v1i2.26)
92. CUCEREANU-BĂDICĂ, I., MIHĂILĂ, D., & SPINEI, L. Fetal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy. În: *Ginecologia*, 2021, vol. 2(1), pp.26-30. [citată 18.02.2022]. Disponibil: [doi: 10.37899/ginecologia.v2i1.59](https://doi.org/10.37899/ginecologia.v2i1.59)
93. SUPPO DE SOUZA RUGOLO, BENTLIN, L.M., PETEAN, C. Preeclampsia: Effect on the Fetus and Newborn. În: *Neoreviews*, 2011, vol. 12. [citată 18.02.2022]. Disponibil: <http://neoreviews.aappublications.org/content/12/4/e198>
94. CHURCHILL, D. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. În: *Cochrane Systematic Review – Intervention* [online] 2018, nr. 7. ISSN: 1465- 1858. [citată 18.02.2022]. Disponibil: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003106.pub2/reference>
95. HAGBERG, H., GRESSENS, P., MALLARD, C. ș.a. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. În: *Annals of Neurology* [online] 2012, vol. 71. ISSN: 1365-2575. [citată 18.02.2022]. Disponibil: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.22620>
96. MOLTONI, G., TALENTI, G., RIGHINI, A. Brain fetal neuroradiology: a beginner's guide. În: *Translational Pediatrics* [online] 2021, vol.10(4), pp. 1065–1077. [citată 18.02.2022]. Disponibil: [doi: 10.21037/tp-20-293](https://doi.org/10.21037/tp-20-293)
97. BOȘCĂNEANU, N. Biochemical markers of fetal central nervous system lesions. În: *Curierul medical*. Chișinău, Sirius, vol. 57, nr.3, 2014, pp.84-88. ISSN 1857-0666
98. SU, X., YING, J., XIAO, D. ș.a. Activin A rescues preterm brain injury through a novel Noggin/BMP4/Id2 signaling pathway. În: *International Journal of Molecular Medicine*[online] 2023, vol. 51, nr. 2. [citată 18.02.2022] Disponibil: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5215>
99. MICHETTI, F., GAZZALO, D. S100B Protein in Biological Fluids: A Tool for Perinatal Medicine. În: *Clinical Chemistry* [online]. 2002, vol. 48(12). [citată 16.02.2023]. ISSN: 1530-

8561. Disponibil: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/48/12/2097.long>
100. KLIGMAN, D., MARSHAK, D.R. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. În: *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* [online]. 1985, vol. 82(20). [citat 18.02.2022] ISSN: 1091- 6490. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC391325/>
101. HERMANN, A. s.a. S100 calcium binding proteins and ion channels. În: *Frontiers in Pharmacology*. [online]. 2012, [citat 18.02.2023]. ISSN: 1663-4365. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2012.00067/full>
102. SCHÄFER B., HEIZMANN C. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. În: *Trends in biochemical science*. [online]. 1996, vol. 21(4). [citat 18.02.2022]. ISSN: 0968-0004. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968000496801678>
103. CHAPARRO-HUERTA, V. s. a. Proinflammatory Cytokines, Enolase and S-100 as Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Perinatal Asphyxia in Newborns. În: *Pediatrics and Neonatology*, [online]. 2017, vol. 58. [citat 18.02.2022]. ISSN: 1875-9572. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187595721630064X>
104. LEITE, M.C. s.a. A simple, sensitive and widely applicable ELISA for S100B: Methodological features of the measurement of this glial protein. În: *Journal of Neuroscience Methods* [online]. 2008, vol. 169(1). [citat 18.02.2022], ISSN: 1872-678X. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18178255>
105. PORTELA, L.V.G. s. a. The Serum S100B Concentration Is Age Dependent. În: *Clinical Chemistry* [online]. 2002, vol. 48. ISSN: 1530-8561. [citat 18.02.2022], Disponibil: [https://www.researchgate.net/publication/11343424\\_The\\_Serum\\_S100B\\_Concentration\\_Is\\_Age\\_Dependent](https://www.researchgate.net/publication/11343424_The_Serum_S100B_Concentration_Is_Age_Dependent)
106. SWISSA, S. S., BARON, J., TIROSH, D.ș.a. S100B in maternal circulation of pregnancies complicated by FGR and brain sparing. În: *Prenatal diagnosis*, 2022[online], vol. 42(1), pp. 141–150. [citat 18.02.2022], Disponibil: <https://doi.org/10.1002/pd.6045>
107. BOȘCĂNEANU, N. Preventive data obtained in the study: Prognostic value of S100B in high risk pregnancy. Poster list, nr. 246/ ID 419. In: *Materials of XXIV European congress of Perinatal Medicine*. Italia, Florența, 2014, p. 127
108. BOSCANENU, N. The oxidative stress in preeclampsia. În: *Moldovan Medical Journal* [online]. 2018, nr.2(61), pp. 21-23 [citat 06.04.2019]. ISSN: 2537-6373. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/63936](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/63936)
109. BOȘCĂNEANU, N. Factorii de risc pentru dezvoltarea suferinței sistemului nervos fetal

și neonatal la gravida cu preeclampsie: studiu prospectiv, descriptiv. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2018, vol. 17, nr. 4, pp. 35-41  
110. EȚCO, L., PETROV, V., **ARAPU N.** Aprecierea factorilor de risc a mortalității perinatale în managementul obstetrical. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2007, nr.6, pp.92-95.

## ANEXE

### Anexa 1. Chestionar de evaluare a cazurilor clinice de sarcină complicată prin preeclampsie.

Nr. \_\_\_\_\_

#### I. Date personale

Nr. fișei	
Data internării	
Data nașterii	
Nume, Prenume	
Vîrsta	
Greutatea	
Înălțimea	

Diagnosticul clinic stabilit:

#### II. Anamneza obstetricală

Sarcina nr.	
Nașterea nr.	
Avorturi spontane în anamneză	
Avorturi la cerere în anamneză	
Nașteri premature în anamneză	
Preeclampsie în sarcini precedente	
Decese perinatale în anamneză	

### III. Factori comorbizi ce agravează sarcina actuală

	În sarcina actuală	Pînă la sarcina actuală
Obezitate		
Patologie infectios inflamatorie a tractului uro-excretor		
Afecțiuni inflamatorii a tractului genital inferior		
Patologie a sistemului cardio-vascular		
Patologie a sistemului endocrin		
Hepatopatii		
Afecțiuni ai sistemului respirator		
Infertilitate		
Altele		

### IV. Perioada prespitalicească și momentul internării Anamneștic de iminență de întrerupere a sarcinii actuale: DA/NUI trimestru, II trimestru, III Trimestru

Termenul de sarcină la primul puseu de HTA	
Durata pînă la internare de la primul puseu de HTA	
Termenul de sarcină la internare	
Valorile TAS și TAD pînă la sarcină	
Valori maxime a TAS și TAD pînă la internare	
Valoările TAS și TAD la internare	

### V. Acuze la momentul examinării

	DA	NU
Acuze din partea sistemului nervos central: acufene, fosfene, cefalee		
Dispnee		
Dureri epigastrale, hipocondrul drept, greața, voma		
Prezența edemelor		



## VI. Variabilitatea TAS și TAD pe parcursul aflării în staționar prenaștere

Ziua pre nastere	Tensiunea arterială sistolică pe parcursul a 24h				Tensiunea arterială diastolică pe parcursul a 24h			
	600	1200	1800	2400	600	1200	1800	2400
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								
7.								
8.								
9.								
10.								
11.								
12.								
13.								
14.								

## VII. Investigații paraclinice Ultrasonografia Doppler

Termenul sarcinii la momentul investigației USG conform u.m.						
<b>Fetometria corespunde termenului</b>						
Oligoamnios	DA			NU		
Polihidramnios	DA			NU		
Prezența RDIUF	DA, gradul			Simetric/asimetric		
Investigația Doppler	<b>RI</b>			<b>PI</b>		<b>SD</b>
Doppler a. ombelicală						
Doppler a. uterine stinga						
Doppler a. Uterine dextra						
Gradul circulatorii	insuficienței	abs.	Gr. I	Gr. II	Gr. III	

**VIII. Investigații de laborator Analiza generală a sângelui**

Nr. pre nastere	Hb.	Er.	IC.	Leuco- cite	Neseg.	Segm.	Limf.	Mon.	Eozinof.	Trombo cite
1.										
2.										
3.										

**Analiza generală a urinei:**

Nr. pre nastere	Densitatea	Reactia	Proteinurie in portie unica	leucocite	epiteliu	Bacterii
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						

**Analiza biochimică a sîngelui:**

Nr. pre nastere	Protein a totală	Fibrinogen	Uree	creatinină	AST	ALT	Bil.	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	N a <sup>+</sup>
1.										
2.										
3.										

**IX. Valorile parametrilor stressului oxidativ și proteinei S100B**

<b>PPOA</b>	
<b>AGE Verprelizine</b>	
<b>AGE Pentozidine</b>	
<b>AATcu ABTS</b>	
<b>CUPAC</b>	

<b>AIM</b>	
<b>Proteina totală</b>	
<b>DAM</b>	
<b>Albumina</b>	
<b>S100B</b>	

**X. Nașterea termen** \_\_\_\_\_

**XI. Nașterea modalitate:** nastere vaginală, asistată instrumental, operație cezariană urgentă, operație cezariană planică.

**XII. Indicații pentru operație cezariană:**

<b>Indicații materne</b>	
<b>Indicații fetale</b>	
<b>Indicații mixte</b>	

**XIII. Rezultatele nașterii:**

<b>Masa nou-născutului</b>	
<b>Scorul Apgar la a 5 minută</b>	

**XIV. Diagnostic al nou-născutului**

<b>Diagnostic de afecțiune non genetică a SNC al nou-născutului</b>	
<b>Alt diagnostic</b>	

## Anexa 2. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 7 / 8
<p><b>"APROB"</b></p> <p>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  <b>Stanislav GROPPA</b> 15 noiembrie 2023</p> <p><b>ACTUL nr. 174</b></p> <p><b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)</p> <p><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare:</b> ” METODA DE OPTIMIZARE A MANAGEMENTULUI GRAVIDELOR CU PREECLAMPSIE ÎN SCOPUL PRONOSTICULUI PRECOCE AL AFECȚIUNILOR NETRAUMATICE ALE SNC ÎN PERIOADA PERINATALĂ ”</p> <p><b>2. Autori:</b> BOȘCĂNEANU Natalia, medic obstetrician- ginecolog, EȚCO Ludmila, dr. hab. șt. med., prof. cercet., GUDUMAC Valentin, dr. hab. șt. med., prof. univ.</p> <p><b>3. Numărul inovației Nr. 6144 din 20 octombrie 2023.</b></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> Propunerea este implementată în calitate de algoritm de de conduită a sarcinii cu preeclampsie în cadrul IMSP IMȘIC.</p> <p><b>5. Rezultatul implementării:</b> Algoritmul de pronostic precoce al afectării netraumatice neurologice perinatale în cazurile de preeclampsie oferă identificarea factorilor de prognostic relevanți, inclusiv concentrația crescută a proteinei S100B (mai mare de 1.95 μmol/L), debutul preeclampsiei la o vârstă gestațională mai mică de 32 săptămâni, durata prelungită de la debutul preeclampsiei până la naștere (mai mare de 3 săptămâni), riscul crescut de naștere la un termen mai mic de 35 de săptămâni și tensiunea arterială sistolică peste 160 mm Hg și/sau tensiunea arterială diastolică peste 110 mm Hg. Poate fi aplicat pentru a ghida managementul gravidelor cu preeclampsie, iar monitorizarea proteinei S100B are un rol semnificativ în evaluarea prognosticului. Acest algoritm demonstrează un impact semnificativ asupra gestionării gravidelor cu preeclampsie cu potențialul de a reduce complicațiile perinatale asociate preeclampsiei.</p> <p><b>6. Eficacitatea implementării propuse:</b> Pentru a evalua eficacitatea implementării algoritmului de diagnostic și pronostic în cazurile de preeclampsie, avem următoarele repere: Algoritmul a expus corect 93,3% din cazurile studiate, indicând o eficacitate semnificativă în pronosticul afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale la femeile cu preeclampsie. Algoritmul utilizează factori precum concentrația de proteină S100B, debutul preeclampsiei, dinamica și variabilitatea tensiunii arteriale și termenul de sarcină la naștere pentru a prognoza riscul de afectare netraumatică neurologică perinatală. La aplicarea procedurii statistice ROC s-a determinat că un scor de 3 sau mai mare indică un risc crescut de afectare netraumatică, sugerând eficacitatea algoritmului în identificarea riscului, subliniind utilitatea algoritmului.</p> <p><b>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</b></p> <p>Șef Departament Cercetare dr. hab. șt. med., conf. univ. Director IMSP IMȘIC dr. șt. med., conf. univ.</p> <p> <b>Elena RAEVSCHI</b></p> <p> <b>Sergiu GLADUN</b></p> <p></p>		



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6144

Pentru inovația cu titlul

**METODA DE OPTIMIZARE A MANAGEMENTULUI  
GRAVIDELOR CU PREECLAMPSIE ÎN SCOPUL PRONOSTICULUI  
PRECOCE AL AFECȚIUNILOR NETRAUMATICE ALE SNC ÎN  
PERIOADA PERINATALĂ**


Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BOȘCĂNEANU Natalia,  
EȚCO Ludmila, GUDUMAC Valentin**



Data eliberării 20 Octombrie 2023

  
(Semnătura autorizată)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA  
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ГМСУ ИМШР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93  
Tel. (+37322) 52-36-61;  
Fax. (+37322) 52-11-71  
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Бурбиста, 93  
Тел. (+37322) 52-36-61;  
Факс. (+37322) 52-11-71  
E-mail: mamsicop@gmail.com



**„APROB”**  
Director IMSP IMȘIC  
Dr. șt.med. conf. univ

Sergiu GLADUN

#### ACT DE IMPLEMENTARE

**1. Denumirea propunerii de implementare :** „ METODA DE OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI GRAVIDELOR CU PREECLAMPSIE ÎN SCOPUL PROGNOSTICULUI PRECOCE AL AFECȚIUNILOR NETRAUMATICE ALE SNC ÎN PERIOADA PERINATALĂ ”

**2. De cine a fost propusă :** BOȘCĂNEANU Natalia, medic obstetrician ginecolog, EȚCO Ludmila, dr.hab. șt.med., prof. cercet., GUDUMAC Valentin, dr.hab.șt.med., prof. univ.

**3. Unde a fost implementată:** 1) Secția RTI femeii; 2) Secția Patologia gravidelor și urgențe obstetricale; 3) secțiile de obstetrică nr.1 și 2

**Rezultatul implementării :** Algoritmul de pronostic precoce al afectării netraumatice neurologice perinatale în cazurile de preeclampsie oferă identificarea factorilor de prognostic relevanți, inclusiv concentrația crescută a proteinei S100B (mai mare de 1.95 μmol/L), debutul preeclampsiei la o vârstă gestațională mai mică de 32 săptămâni, durata prelungită de la debutul preeclampsiei până la naștere (mai mare de 3 săptămâni), riscul crescut de naștere la un termen mai mic de 35 de săptămâni și tensiunea arterială sistolică peste 160 mm Hg și/sau tensiunea arterială diastolică peste 110 mm Hg. Algoritmul poate fi aplicat pentru a ghida managementul gravidelor cu preeclampsie, iar intervenția multidisciplinară oportună este recomandată în cazurile cu risc crescut. Monitorizarea proteinei S100B are un rol semnificativ în evaluarea prognosticului. Acest algoritm demonstrează un impact semnificativ asupra gestionării gravidelor cu preeclampsie cu potențialul de a reduce complicațiile perinatale asociate preeclampsiei.

**Eficacitatea implementării propuse:** Pentru a evalua eficacitatea implementării algoritmului de diagnostic și prognostic în cazurile de preeclampsie, avem următoarele repere: Algoritmul a expus corect 93,3% din cazurile studiate, indicând o eficacitate semnificativă în prognosticul afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale la femeile cu preeclampsie. Algoritmul utilizează factori precum concentrația de proteină S100B, debutul preeclampsiei, dinamica și variabilitatea tensiunii arteriale și termenul de sarcină la naștere pentru a prognoza riscul de afectare netraumatică neurologică perinatală. La aplicarea procedurii statistice ROC s-a determinat că un scor de 3 sau mai mare indică un risc crescut de afectare netraumatică, sugerând eficacitatea algoritmului în identificarea riscului, subliniind utilitatea algoritmului.

Secretar științific

Dr. în șt.med., conf. univ

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.452 din 30.10.2019

Tatiana-CARAUȘ



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)  
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

# Certificat de inovator

Nr. 452

data 30 Octombrie 2019

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Autorii

**BOȘCĂNEANU Natalia, EȚCO Ludmila, GUDUMAC Valentin**  
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația **METODA DE OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI  
GRAVIDELOR CU PREECLAMPSIE ÎN SCOPUL PROGNOSTICULUI PRECOCE  
AL AFECȚIUNILOR NETRAUMATICE ALE SNC ÎN PERIOADA PERINATALĂ**



Director IMSP IMșiC  
dr. șt. med., conf. univ.  
Sergiu GLADUN



"APROB"

Prorector pentru activitatea de cercetare,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
Academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

St. GROPPA

13 Decembrie 2023

ACTUL nr. 175

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA DE APRECIERE A ROLULUI PREDICTIV A MARCHERULUI PROTEINEI S100B ÎN LEZIUNILE NETRAUMATICE NEUROLOGICE PERINATALE ÎN PREECLAMPSIE"
- Autori:** BOȘCĂNEANU Natalia, medic obstetrician ginecolog, EȚCO Ludmila, dr. hab. șt. med., prof. cercet., GUDUMAC Valentin, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Numărul inovației Nr. 6145 din 20 octombrie 2023.**
- Unde și când a fost implementată:** Propunerea este implementată în calitate de algoritm de de conduită a sarcinii cu diverse aspecte sarcinii și factorii de risc pentru preeclampsie în cadrul IMSP IMȘiC.
- Rezultatul implementării:** Proteina S100B reprezintă un biomarker promițător pentru evaluarea leziunilor neurologice perinatale la gravidele cu preeclampsie. Aceasta are o sensibilitate și specificitate remarcabilă pentru detectarea leziunilor netraumatice neuronale perinatale. Concentrațiile crescute ale proteinei S100B sunt corelate cu severitatea afecțiilor iar, valoarea de prag de 1,95  $\mu\text{mol/L}$  are potențialul de prognostic perinatal. Metoda ELISA indirectă este eficientă pentru măsurarea concentrației proteinei S100B în probele biologice. Utilizarea acestui biomarker poate aduce beneficii semnificative în îngrijirea prenatală și neonatală.
- Eficacitatea implementării propuse:** Eficacitatea implementării proteinei S100B ca biomarker în evaluarea leziunilor neurologice perinatale a fost semnificativă. Acest biomarker a arătat o mare precizie în detectarea leziunilor netraumatice neurologice perinatale, cu corelații clare între concentrațiile sale și severitatea afecțiilor cu o valoare de prag de 1,95  $\mu\text{mol/L}$ . Metoda ELISA utilizată a fost eficientă și precisă. Implementarea proteinei S100B are un impact semnificativ în îmbunătățirea diagnosticului și prognosticului leziunilor neurologice perinatale aducând beneficii semnificative în conduita gravidelor cu preeclampsie.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Șef Departament Cercetare  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Director IMSP IMȘiC  
dr. șt. med., conf. univ.



Elena RAEVSCHI

Sergiu GLADUN

*St. Groppa*





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6145

Pentru inovația cu titlul

**METODA DE APRECIERE A ROLULUI PREDICTIV  
A MARCHERULUI PROTEINEI S100B ÎN  
LEZIUNILE NETRAUMATICE NEUROLOGICE  
PERINATALE ÎN PREECLAMPSIE**

Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BOȘCĂNEANU Natalia,  
EȚCO Ludmila, GUDUMAC Valentin**

Data eliberării 20 Octombrie 2023



  
(Semnătura autorizată)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA  
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ГМСУ ИМнР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93  
Tel. (+37322) 52-36-61;  
Fax. (+37322) 52-11-71  
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, mun. Кишинэу, ул. Бурбиста, 93  
Тел. (+37322) 52-36-61;  
Факс. (+37322) 52-11-71  
E-mail: mamsicop@gmail.com



” 20 ” 10 2019

#### ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** „METODA DE APRECIEREA ROLULUI PREDICTIV A MARCHERULUI PROTEINEI S100B ÎN LEZIUNILE NETRAUMATICE NEUROLOGICE PERINATALE ÎN PREECLAMPSIE”
- 2. De cine a fost propusă:** BOȘCĂNEANU Natalia, medic, doctoranda, EȚCO Ludmila, dr.hab. șt.med., prof.cercet., GUDUMAC Valentin, dr.hab.șt.med., prof.univ.
- 3. Unde a fost implementată:** 1) Secția RTI nou-născuți IM si C; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală.
- 4. Rezultatul implementării:** Proteina S100B reprezintă un biomarker promițător pentru evaluarea leziunilor neurologice perinatale la gravidele cu preeclampsie. Aceasta are o sensibilitate și specificitate remarcabilă pentru detectarea leziunilor netraumatice neuronale perinatale. Concentrațiile crescute ale proteinei S100B sunt corelate cu severitatea afectărilor iar, valoarea de prag de 1,95 μmol/L are potențialul de prognostic perinatal. Metoda ELISA indirectă este eficientă pentru măsurarea concentrației proteinei S100B în probele biologice. Utilizarea acestui biomarker poate aduce beneficii semnificative în îngrijirea prenatală și neonatală.
- 5. Eficacitatea implementării propuse:** Eficacitatea implementării proteinei S100B ca biomarker în evaluarea leziunilor neurologice perinatale a fost semnificativă. Acest biomarker a arătat o mare precizie în detectarea leziunilor netraumatice neurologice perinatale, cu corelații clare între concentrațiile sale și severitatea afecțiunilor cu o valoare de prag de 1,95 μmol/L. Metoda ELISA utilizată a fost eficientă și precisă. Implementarea proteinei S100B are un impact semnificativ în îmbunătățirea diagnosticului și prognosticului leziunilor neurologice perinatale aducând beneficii semnificative în conduita gravidelor cu preeclampsie.

Secretar științific  
Dr. în șt.med., conf.univ

Tatiana CARAUȘ

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.453 din 30.10.2019



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUTIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)

MD - 2062, Chișinău, ștr. Burebista, 93

# Certificat de inovator

**Nr. 453**

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

data 30 Octombrie 2019

**Autorii**

**BOȘCĂNEANU Natalia, ETCO Ludmila, GUDUMAC Valentin**  
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația

**METODA DE APRECIEREA ROLULUI PREDICTIV A  
MARCHERULUI PROTEINEI S100B ÎN LEZIUNILE NETRAUMATICE  
NEUROLOGICE PERINATALE ÎN PRECLAMPSIE**

Director IMSP IMșiC

dr. șt. med., conf. univer.

Sergiu GLADUN

L.Ș

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Boșcăneanu Natalia

Semnătura

Data

## CV autorului

<p>Numele de familie și prenumele</p>	<p><b>Boșcăneanu Natalia</b> data nașterii – 27.10.1980</p> 
<p>Locul de muncă</p>	<p><b>medic obstetrician – ginecolog</b>, IMSP Centrul Perinatal de nivelul III Institutul Mamei și Copilului</p>
<p>Studii</p>	<p><b>Noiembrie 2007 – 2013 – studii doctorale</b>, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, <b>Septembrie 2003 – mai 2007, licențiat Obstetrică și Ginecologie</b>, studii rezidențiat, USMF „N. Testemițanu” <b>Septembrie 1997 – Iunie 2003, licențiat în Medicină Generală</b>, USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova</p>
<p>Stagii</p>	<p>Curs de instruire ” <b>Auditul decesului perinatal la nivel de instituție</b>” Organizat de UNICEF Moldova, IMSP Institutul Mamei și Copilului și Asociația Obștească Femei și Copii ”Nova”, în perioada 15.05.2019- 16.05.2019</p> <p>Curs de instruire în ”<b>Curs primar de instruire în ultrasonografie</b>”, USMF ”N. Testemițanu”, departamentul Obstetrică și Ginecologie, în perioada 10.11.2017-24.11.2017</p> <p>Participantă la cursul regional de instruire teoretică la distanță în domeniul colposcopiei și managementul leziunilor cervicale precanceroase, cu denumirea ”<b>Colposcopia și prevenirea cancerului de col</b>”, organizat în cadrul Parteneriatului Regional de Cooperare între Biroul Regional al Fondului ONU pentru Populație pentru Europa de Est și Asia Centrală, și Federația Internațională a Patologiei Cervicale și Colposcopiei și Agenția Internațională de Cercetare în domeniul Cancerului, în perioada - Iunie 2017</p>

	<p>Curs de inițiere pentru formatori în colposcopie <b>”Prestarea serviciilor colposcopice în cadrul Programului de screening cervical”</b> susținut de UNFPA, în perioada 09.12.2019 - 11.12.2015</p>
	<p>Participare la seminarul <b>„Utilizarea adecvată a cardiocografiei Oxford”</b> pentru medicii obstetricieni-ginecologi din IMSP Institutul Mamei și în cadrul implementării proiectului „Modernizarea sistemului de perinatologie în Republica Moldova, faza III” în perioada 11.03.2014 – 14.03.2014</p>
	<p>Curs de instruire prin simulare <b>”Urgențe Obstetricale”</b> pentru medicii obstetricieni IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova, în baza proiectului moldo-elvețian de modernizare a sistemului de perinatologie, faza III pentru anul 2013”, în perioada 18.01.2013.</p>
	<p>Stagiere în obstetrică și ginecologie în cadrul <b>”Formations superieures francophones à l'étranger”</b> USMF ”N. Testemițanu” în colaborare cu Ministerul Afacerilor Externe, direcția generală de cooperare internațională și dezvoltare, Nantes, Franța, în perioada 01.05.2002-05.06.2002</p>
Participări în proiecte științifice naționale și internaționale	<p>În cadrul laboratorului științific al IMSP Institutului Mamei și Copilului executanta proiectului Instituțional 5.09.817.09.004A <b>”Profilaxia precoce și tratamentul preventiv al gravidelor cu risc sporit de patologie a sistemului nervos central la făt, în vederea micșorării invalidității copiilor”</b>, conform hotărârii Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, nr. 210 din 06 noiembrie 2008. Perioada - 2009-2010</p> <p>În cadrul laboratorului științific al IMSP Institutului Mamei și Copilului executanta proiectului Instituțional 11.817.09.507 <b>” Aspecte clinico-experimentale în dezvoltarea intrauterină și a factorilor ce influențează sistemul nervos la făt”</b>, a programului de Stat ” Biomedicină, Farmaceutică, Menținere și Fortificare a Sănătății”, conform hotărârii Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, nr. 210 din 06 noiembrie 2008. Perioada - 2011-2014</p>
Domenii de interes științific	Inovații în diagnostic în preeclampsie, sarcina cu risc sporit
Lucrări științifice publicate	La tematica tezei au fost publicate 6 articole

Participări la foruri naționale și internaționale	<p>- Al VI Congres Național cu participare Internațională de Obstetrică și Ginecologie. Comunicare verbală: <b>”Evoluția sarcinii cu preeclampsie, rezultatele studiului prospectiv”</b>. Republica Moldova, Chișinău, 13-15 septembrie 2018</p> <p>- Conferința științifică cu participare internațională ”35 ani de la fondarea IMSP IMșiC”, comunicare verbală <b>”Criterii de prognostic antenatal al afectării hipoxico-ischemice a sistemului nervos central fetal la gravidele cu preeclampsie”</b>. Republica Moldova, Chișinău 20 octombrie 2017</p> <p>- Al XXIV European Congress of Perinatal Medicine, participare cu poster <b>”Preventive data obtained in the study: Prognostic value of S100B in high risk pregnancy”</b>. Italia, Florența 4-7 iunie, 2014</p> <p>- Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu participare Internațională.” Actualități și controverse în Obstetrică și Ginecologie”, raport cu denumirea <b>”Studiul comparativ al Managementului Preeclampsiei”</b>, Republica Moldova, Chișinău, 7-8 octombrie 2010</p>			
Apartenența la societăți științifice	<p>Membru al societății de Obstetrică și Ginecologie din Republica Moldova</p> <p>Membru al societății de Colposcopie din Republica Moldova</p>			
Cunoașterea limbilor	Limba de stat - Româna			
	Limba rusă	Nivel C1	Limba franceză	Nivel B1
	Limba engleză	Nivel C1	Limba germană	Nivel B1
Date de contact deserviciu	RM, Chișinău, Burebista 93, IMSP IMșiC.	Tel. 0037369160644, email: <a href="mailto:nataliaboscaneanu2017@gmail.com">nataliaboscaneanu2017@gmail.com</a>		