

METODE CONTEMPORANE
DE SCREENING ȘI PREVENIRE
A PREECLAMPSIEI ÎN PRIMUL
TRIMESTRU DE SARCINĂ

Vera OLEINIC,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Preeclampsia afectează 2-5% din femeile însărcinate și este una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității materne și perinatale, mai ales atunci când debutul bolii este timpuriu. Scopul principal al acestui articol este revizuirea literaturii privind metodele eficiente de prezicere a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină pentru a identifica femeile cu risc ridicat de a dezvolta preeclampsie, astfel încât măsurile necesare să poată fi inițiate cât mai devreme, pentru a preveni sau a reduce cel puțin frecvența apariției acestei afecțiuni. Până în prezent au fost găsiți câțiva biomarkeri promițători pentru predicția preeclampsiei, folosiți aparte sau în combinație. Aceștia includ: a) markeri biochimici, cum ar fi nivelul factorului de creștere placentar (PIGF), al tirozin-kinazei 1 solubile (sFlt-1) și al raportului sFlt-1/PIGF, precum și nivelul de proteină placentară 13 (PP13), endoglină solubilă (sEng), proteină plasmatică A (PAPP-A) asociată cu sarcina; b) markeri fiziologici și biofizici, cum ar fi presiunea arterială medie și indicele de pulsilitate al arterei uterine. În concluzie, markerii biochimici s-au dovedit a fi promițători în predicția preeclampsiei încă din primul trimestru de sarcină la gravidele cu factori de risc.

Cuvinte-cheie: preeclampsie, predicție, primul trimestru de sarcină

Summary

Contemporary methods of screening and preventing preeclampsia in the first trimester of pregnancy

Preeclampsia affects 2-5% of pregnant women and is one of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially when the state of onset is early. The main purpose of this article is the literature review of methods for predicting effective preeclampsia in the first trimester of pregnancy, to identify women at high risk of developing preeclampsia, so that the necessary measures can be initiated early enough to prevent or reduce at least the frequency of preeclampsia. So far, some promising biomarkers have been found for predicting preeclampsia, either alone or in combination. These include: a) biochemical markers, such as levels of placental growth factor (PIGF), soluble tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and sFlt-1/PIGF ratio, as well as levels of placental protein 13 (PP13), soluble endoglin. (sEng), plasma protein A (PAPP-A) associated with pregnancy; b) physiological and biophysical markers, such as mean blood pressure and uterine artery pulsatility index. In conclusion, these biochemical markers proved to be promising in predicting preeclampsia from the first trimester of pregnancy on pregnant women with risk factors.

Keywords: preeclampsia, prediction, first trimester of pregnancy

Резюме

Современные методы скрининга и профилактики преэклампсии в первом триместре беременности

Преэклампсия встречается у 2-5% беременных женщин и является одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, особенно в ранних стадиях. Основная цель этой статьи – обзор литературы об эффективных методах прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности, чтобы выявить женщин с высоким риском развития преэклампсии, а необходимые меры были бы приняты достаточно рано, чтобы предотвратить или уменьшить по крайней мере частоту этой болезни. До настоящего времени были найдены некоторые многообещающие биомаркеры для прогнозирования преэклампсии, отдельно или в комбинации. К ним относятся: а) биохимические маркеры, такие как уровни фактора роста плаценты (PIGF), соотношение растворимой tirozin-киназы 1 (sFlt-1) и sFlt-1/PIGF, а также уровни белка плаценты 13 (PP13), растворимого эндоглина (sEng), белка плазмы А (PAPP-A), связанного с беременностью; б) физиологические и биофизические маркеры, такие как среднее артериальное давление и индекс пульсирующей маточной артерии. Биохимические маркеры оказались многообещающими в прогнозировании преэклампсии у беременных женщин с факторами риска с первого триместра беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, первый триместр беременности

Introducere

Preeclampsia este o afecțiune multisistemică ce afectează circa 2-5% din femeile însărcinate și este una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității materne și perinatale, mai ales atunci când are un debut timpuriu. La nivel mondial, 76.000 de femei și 500.000 de nou-născuți mor în fiecare an din cauza acestei afecțiuni. Mai mult, femeile din țările cu resurse reduse prezintă un risc mai mare de a dezvolta preeclampsie, în comparație cu cele din țările dezvoltate [14].

Un sondaj realizat de Organizația Mondială a Sănătății privind mortalitatea maternă arată că numărul de decese cauzate de hipertensiunea arterială indusă de sarcină este în continuare mare la nivel mondial, HTA fiind una dintre primele trei cauze ale deceselor materne [18]. Morbiditatea și mortalitatea femeilor și a copiilor provocate de

preeclampsie sunt probleme majore de sănătate publică, în special în țările cu venituri mici sau medii. La nivel mondial, 2-10% din femei sunt afectate de preeclampsie și circa 0,03-0,05% sunt afectate de eclampsie. Incidența eclampsiei în țările dezvoltate din America de Nord și Europa este similară și este estimată la aproximativ 5-7 cazuri la 10.000 nașteri. Incidența mai mare a preeclampsiei din țările în curs de dezvoltare este cauzată de posibilitățile ratate de prevenire a hipertensiunii – tulburări legate de calitatea joasă a asistenței medicale [7, 17]

Scopul acestui studiu este revizuirea literaturii privind cele mai eficiente metode de predicție a preeclampsiei, pentru a preveni apariția ei și a complicațiilor severe pe care le poate cauza această afecțiune.

Materiale și metode

Metodologia de selectare a surselor literare: au fost folosite cuvintele-cheie *preeclampsie*, *predicția preeclampsiei*, *markeri de predicție a preeclampsiei*, fiind selectate aproximativ 730 de articole științifice. Ulterior au fost alese sursele ce au prezentat un interes mai sporit la tema dată dintre cele mai recente publicații (anii 2019-2020), iar în această revizuire a literaturii au fost incluse date din 20 de articole.

Preeclampsia a fost definită anterior ca apariția hipertensiunii arteriale însoțite de proteinurie semnificativă după 20 de săptămâni de gestație. Recent, definirea preeclampsiei a fost extinsă și actualmente la nivel internațional este acceptată definiția propusă de Societatea Internațională pentru Studiul Hipertensiunii Arteriale în Sarcină (ISSHP). Conform ISSHP, preeclampsia este definită ca tensiune arterială sistolică ≥ 140 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică ≥ 90 mm Hg în cel puțin două ocazii măsurate la patru ore distanță la femeile anterior normotensive, cu debut după 20 de săptămâni de gestație, și este însoțită de una sau mai multe dintre manifestările [2, 4, 19]: proteinurie (≥ 300 mg/24 ore sau ≥ 2 + picătură); evidența altor disfuncții ale organelor materne, inclusiv leziuni renale acute (creatinină ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$; 1 mg/dL); afectarea ficatului (transaminaze crescute, de ex., alanina aminotransferaza sau aspartat aminotransferaza >40 UI/L) cu sau fără dureri abdominale epigastrice; complicații neurologice (de ex., eclampsie, status mental alterat, orbire, accident vascular cerebral, clon, dureri de cap severe și sco-toame persistente) sau complicații hematologice (trombocitopenie $<150.000/\mu\text{L}$, coagulare intravasculară diseminată, hemoliză), sau disfuncție utero-placentară (de ex., restricția de creștere intrauterină a fătului) [14, 20].

Ghidul Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) din 2019 (din Marea

Britanie) clasifică o femeie ca având un risc ridicat de preeclampsie dacă există antecedente de boală hipertensivă în timpul unei sarcini anterioare sau de boli materne, incluzând boli renale cronice, maladii autoimune, diabet, sau hipertensiune arterială cronică. Femeile prezintă un risc moderat dacă sunt nulipare, cu vârsta ≥ 40 de ani, au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 35 , un istoric familial de preeclampsie, o sarcină multifetală sau un interval de sarcină mai mare de 10 ani [15].

Preeclampsia este o cauză majoră a mortalității materne și e considerată un factor de risc de mortalitate cardiovasculară. Preeclampsia crește riscul de deces prematur, boli ischemice și cardiovasculare, diabet zaharat de tip 2 și hipotiroidism la mame. Complicațiile maladiei se extind și la urmași, cu un risc crescut de tulburări cardiovasculare și metabolice mai târziu în viață [1, 5]. Complicațiile materne asociate cu preeclampsia includ dezlipirea placentei și boala renală acută. În cazuri severe, preeclampsia duce la convulsii eclamptice și hemoliză, care pot pune viața în pericol, la enzime hepatice crescute și sindrom scăzut de trombocite (HELLP). Complicațiile fetale legate de preeclampsie includ creșterea fetală afectată și sindromul de detresă respiratorie neonatală.

Preeclampsia poate fi clasificată în: *preeclampsie cu debut timpuriu*, care se dezvoltă înainte de 34 de săptămâni de gestație, și *preeclampsie cu debut tardiv*, care se dezvoltă la sau după 34 de săptămâni de gestație, întâlnită mai frecvent. În ciuda consecințelor clinice grave, în prezent nu există o măsură preventivă eficientă pentru preeclampsie. Supravegherea atentă și depistarea la timp, care permit monitorizarea rapidă a acesteia, constituie strategia principală de management clinic [9]. Preeclampsia și restricția creșterii fetale sunt cauzele majore ale morbidității perinatale atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, însă boala are un impact sever în țările mai puțin dezvoltate din cauza prezentării tardive a cazurilor, astfel că prevenirea și tratamentul devin imposibile [12].

Cauzele exacte ale apariției preeclampsiei rămân necunoscute până în prezent, dar au fost propuse mai multe teorii. O ipoteză demnă de remarcat a postulat că preeclampsia provine din disfuncția placentară. Se pare că factorii hipotensivi sunt eliberați în circulație ca răspuns la capacitatea adaptativă diminuată a vascularizării în unitatea utero-placentară, la ischemia placentară și reperfuzie [1, 5].

În prezent, cea mai populară teorie este că boala se dezvoltă în două etape. Prima etapă apare în timpul dezvoltării placentei timpurii, când invazia afectată de trofoblastele extravilozale la arterele spi-

ralate maternelle determină o remodelare defectuoasă a arterelor și o adaptare vasculară incompletă la sarcină. Acest lucru provoacă un flux de sânge neuniform în spațiul intervilos al placentei, hipoxie intermitentă și stres oxidativ. Urmează deteriorarea barierei dintre placenta și sânge și există o scurgere crescută a produselor placentare și fetale în circulația sângelui matern. Se știe că placentă slabă este asociată cu preeclampsie cu debut timpuriu și cu nou-născuți mici pentru vârsta gestațională [8, 10, 19].

Pentru a evita ulterioarele complicații severe cauzate de preeclampsie, toate femeile însărcinate cu factori de risc matern și hipertensiune arterială ar trebui să fie testate pentru preeclampsie timpurie în primul trimestru al sarcinii. Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) a reunit experți internaționali pentru a discuta și a evalua cunoștințele actuale despre preeclampsie și a elabora un document ce ar încadra problemele și acțiunile-cheie necesare pentru a aborda povara pentru sănătate pe care o prezintă preeclampsia. Obiectivele FIGO prezentate în acest document sunt: concretizarea legăturilor dintre preeclampsie și rezultatele slabe ale mamei și ale perinatalelor, precum și a riscurilor viitoare pentru sănătatea mamei și a urmașilor; solicitarea unei agende de sănătate globală clar definite, care să abordeze această problemă; crearea unui document de consens, care să ofere îndrumări pentru screeningul din primul trimestru și prevenirea preeclampsiei timpurii, difuzându-l și încurajând utilizarea lui.

Pe baza unor dovezi de înaltă calitate, documentul prezintă standardele globale actuale pentru screeningul și prevenirea preeclampsiei în primul trimestru, fiind în conformitate cu sfaturile de bune practici clinice ale FIGO în acest sens. Acesta oferă atât cele mai bune, cât și cele mai pragmatice recomandări în funcție de nivelul de acceptabilitate, fezabilitate și ușurință de implementare, care pot produce cel mai semnificativ impact în diferite selectări de resurse. Sunt oferite sugestii pentru o varietate de opțiuni regionale și de resurse, bazate pe resursele financiare, umane și de infrastructură, precum și pentru prioritățile de cercetare cu scopul de a lichida diferența actuală de cunoștințe și dovezi.

Pentru a rezolva problema preeclampsiei, FIGO recomandă următoarele: atenție asupra sănătății publice; o atenție internațională mai mare preeclampsiei și legăturilor dintre sănătatea maternă și bolile netransmisibile pe agenda Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă; prioritate măsurilor de sănătate publică pentru creșterea gradului de conștientizare, accesibilitate și acceptare a consilierii preconcepționale, precum și a serviciilor prenatale și postnatale pentru femeile în vârstă de reproducere. Sunt necesare

eforturi mai mari pentru a conștientiza beneficiile vizitelor prenatale timpurii destinate femeilor în vârstă de reproducere, în special în țările cu resurse reduse [14].

Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică încurajează toate țările și asociațiile membre să adopte și să promoveze strategii pentru a asigura o cercetare de calitate și un consens posibil. Consensul global privind parametrii specifici poate fi afectat atât de caracteristicile populației, cât și de alegerea resurselor. Cercetările curente investighează presiunea arterială medie (MAP), factorul de creștere placentar seric (PLGF), indicele de pulsilitate al arterei uterine (UTPI) și proteina A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) [13, 14].

Biomarkerii oferă un potențial de diagnostic timpuriu și de tratament eficient, cu toate acestea, comunitatea globală recunoaște că în această etapă sunt necesare dovezi suplimentare privind aplicabilitatea lor în toate populațiile și grupurile etnice. Deși mai multe studii au evaluat rolul biomarkerilor sau o combinație de măsurători fizice și chimice, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a le defini rolul în îmbunătățirea prezicerii timpurii a preeclampsiei. Cei mai promițători biomarkeri fetal și placentari pentru identificarea preeclampsiei sunt factorul de creștere placentar (PIGF) și Flt-1 solubil (sFlt-1), care sunt discutați în continuare. Unele metaanalize au descris o asociere potențială între preeclampsie și nivelurile crescute de trigliceride serice, colesterol și markeri inflamatori, incluzând CRP, IL-6, IL-8 și TNF α , unele dintre acestea precedând debutul maladiei [15].

Circulația maternă a biomarkerilor proangiogenici și antiangiogenici este modificată în preeclampsie. În special, studiile au arătat că raportul dintre tirozin-kinaza solubilă ca fms-1 (sFlt-1) și factorul de creștere placentar (PIGF) este crescut în preeclampsie și chiar înainte de debutul clinic al bolii. Acest raport a fost utilizat cu succes în studiile clinice pentru a îmbunătăți predicția preeclampsiei la femeile cu risc de afecțiune. S-a arătat că raportul sFlt-1/PIGF are capacitate predictivă mai bună în comparație cu utilizarea unui singur parametru (de ex., numai PIGF) [13]. Raportul sFlt-1/PIGF ≤ 38 a avut o valoare de predicție negativă cu privire la absența preeclampsiei într-o săptămână de la momentul testării. Totodată, raportul sFlt-1/PIGF > 38 poate prezice apariția afecțiunii în următoarele patru săptămâni. De asemenea, s-a demonstrat că testarea femeilor cu preeclampsie suspectată la două sau trei săptămâni după testul inițial îmbunătățește stratificarea riscului pentru preeclampsie. Aceste date sugerează că utilizarea raportului sFlt-1/PIGF poate asigura un management mai bun al femeilor cu preeclampsie suspectată, deoarece clinicienii pot identifica pacienții cu risc

scăzut sau cu risc ridicat și se pot asigura că aceștia sunt monitorizați corespunzător. Aceasta poate conduce la reducerea spitalizării inutile și, prin urmare, la economisirea resurselor sistemului de asistență medicală [13].

Utilizarea testării PIGF alături de un algoritm de management clinic le poate ajuta clinicienilor să direcționeze resursele către cei care au cea mai mare nevoie (femeile cu un PLGF <100 pg/ml). Acest lucru ar facilita luarea deciziilor clinice, permițând stratificarea adecvată a riscurilor pentru îngrijire. Femeile cu PIGF normal (>100 pg/ml) ar putea fi supravegheate mai puțin intens, aceasta oferind o reducere de costuri pentru fiecare femeie testată. Ghidurile naționale din Marea Britanie au aprobat testarea PIGF pentru a exclude preeclampsia suspectată. Modelele economice ipotetice au descoperit că testarea bazată pe PIGF oferă o economie de costuri [11].

Ecografia Doppler a arterei uterine a prezentat rezultate mixte în predicția preeclampsiei. O metaanaliză recentă a raportat că utilizarea acesteia între 11 și 14 săptămâni de sarcină poate prezice preeclampsia cu o precizie similară factorilor de risc clinici. Adăugarea testelor de specialitate, cum ar fi indicele de pulsilitate al arterei uterine și proteina plasmatică A (PAPP-A) asociată sarcinii, în modelele de predicție a riscurilor clinice poate crește, de asemenea, valoarea predictivă pozitivă pentru detectarea femeilor cu risc de preeclampsie [15].

Examenul Doppler este o metodă utilă pentru predicția preeclampsiei, deoarece manifestările clinice ale maladiei s-au dovedit a fi precedate de dovezi de perfuzie placentară afectată la ecografie. Sângele din artera uterină prezintă starea hemodinamică maternă, iar indicele de pulsilitate (IP) și indicele de rezistență (IR) crescute ale arterei uterine au fost asociate cu un risc înalt de preeclampsie. În plus, prezența unei creștături diastolice timpurii în formă de undă a fost demonstrată în mai multe studii ca fiind asociată cu rezultate adverse. Alte studii au inclus și artera ombilicală ca vas relevant în evaluarea preeclampsiei. Cu toate acestea, nu există date complete despre parametrii Doppler cel mai frecvent modificați în forma lor individuală sau combinată pentru fiecare arteră [3].

Actualmente, nu există încă metode neinvazive și expresive (în special pentru diagnosticul timpuriu sau predicția preeclampsiei), care nu ar necesita echipamente sofisticate și teste biochimice complexe și ar permite prevenirea sau începerea tratamentului preeclampsiei în timp util, înainte de manifestarea clinică a bolii [6].

În ciuda progreselor medicale semnificative, preeclampsia nu poate fi prevenită și tratată în mod adecvat. Prin urmare, diagnosticul clinic al bolii și al

complicațiilor acesteia necesită depistarea femeilor în vârstă și inducerea nașterii fătului și a placentei atunci când este necesar, aceasta constituind în prezent singurul remediu pentru preeclampsie [16].

În obstetrica contemporană se acordă o atenție deosebită metodelor de predicție și de prevenire a preeclampsiei, deoarece această afecțiune duce la complicații severe atât materne, cât și fetale.

Concluzii

1. Factorii de risc pentru apariția preeclampsiei pot fi: boala hipertensivă în timpul unei sarcini anterioare, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială cronică, vârsta >40 de ani și <18 ani, IMC >35, istoricul familial de preeclampsie.

2. Preeclampsia poate duce la complicații foarte severe pentru mamă: boli cardiovasculare, dereglări hepatice chiar și până la insuficiență hepatică, boală renală acută. Complicațiile fetale legate de preeclampsie sunt creșterea fetală afectată și sindromul de detresă respiratorie neonatală.

3. Cea mai utilă metodă de predicție a preeclampsiei se dovedește a fi asocierea dintre markerii biochimici, precum factorul de creștere placentar (PIGF), tirozin-kinaza 1 solubilă, asemănătoare Fms-ului (sFlt-1), raportul sFlt-1/PIGF, nivelul proteinei placentare 13 (PP13), proteina plasmatică A (PAPP-A) asociată cu sarcina, în combinație cu parametrii Doppler ai arterei uterine. Indicii crescuți de pulsilitate și de rezistență ai arterei uterine au fost asociați cu un risc înalt de preeclampsie.

4. Utilizarea metodelor de screening timpurii al preeclampsiei poate reduce spitalizarea inutilă, monitorizarea extinsă și, prin urmare, poate contribui la reducerea costurilor pentru sistemul de asistență medicală.

Bibliografie

1. Alec W.R. Langlois, Alison L. Park, Eric J.M. Lentz, et al. Preeclampsia Brings the Risk of Premature Cardiovascular Disease in Women Closer to That of Men. In: *Canadian Journal of Cardiology*. 2020, nr. 36, p. 60. Disponibil pe: <http://www.onlinecjc.ca/article/S0828282X19304647/pdf>
2. Ali S. Khashan, Marie Evans, Marius Kublickas, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. In: *Journal PLOS Medicine*. 2019, vol. 16, nr. 10, p. 4. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002977>
3. Adekanmi A.J., Roberts A., Akinmoladun J.A., et al. Uterine and umbilical artery doppler in women with pre-eclampsia and their pregnancy outcomes. In: *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2019, vol. 26, nr. 2, pp. 106–107. Disponibil pe: www.npmj.org
4. Cynthia Abraham, Natalya Kusheleva. Management of Pre-eclampsia and Eclampsia: A Simulation. In: *The AAMC Journal of Teaching and Learning Resources*. 2019, pp. 1–2. Disponibil pe: https://doi.org/10.15766/mep_2374-8265.10832

5. Dalia Yousif, Ioannis Bellos, Ana Isabel Penzlin, et al. Autonomic Dysfunction in Preeclampsia: A Systematic Review. In: *Journal Frontiers in Neurology*. 2019, pp. 2–3. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00816>
6. Elizaveta M. Gerasimova, Sergey A. Fedotov, Daniel V. Kachkin, et al. Protein Misfolding during Pregnancy: New Approaches to Preeclampsia Diagnostics. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, vol. 20, nr. 24, pp. 1–4. Disponibil pe: www.mdpi.com/journal/ijms
7. Frances I. Conti-Ramsden, Hannah L. Nathan, Anemarie De Greeff, et al. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia Risk Factors and Renal Outcomes. In: *Journal Hypertension*. 2019, p. 1144. Disponibil pe: <https://www.ahajournals.org/journal/hyp>
8. Jin Huang, Yating Qian, Qing Cheng, et al. Over expression of long non-coding RNA uc.187 induces preeclampsia-like symptoms in pregnancy rats. In: *American Journal of Hypertension*. 2020, vol. 17, p. 1. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa011>
9. Jhee J.H., Lee S., Park Y., et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. In: *Journal PLOS One*. 2019, p. 2. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221202>
10. Katja Murtoniemi, Grigorios Kalapotharakos, Tero Vahlberg, et al. Longitudinal changes in plasma hemopexin and alpha-1-microglobulin concentrations in women with and without clinical risk factors for pre-eclampsia. In: *PLOS One Journal*. 2019, pp. 1–3. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226520>
11. Duhig K.E., Seed P.T., Myers J.E., et al. Placental growth factor testing for suspected pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. In: *International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019, pp. 1390–1391. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15889>
12. Lakshmy S., Ziyaulla T., Rose N. The need for implementation of first trimester screening for preeclampsia and fetal growth restriction in low resource settings. In: *Journal Matern Fetal Neonatal Med*. 2020, vol. 3, nr. 6, pp. 1–2. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1704246>
13. Markus Hodel, Patricia R. Blank, Petra Marty, et al. sFlt-1/PIGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. In: *Hindawi Disease Markers*. 2019, pp. 1–2. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1155/2019/4096847>
14. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. Erratum to “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention”. In: *International Journal Gynecology and Obstetrics*. 2019, pp. 1–5. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
15. Rachael Fox, Jamie Kitt, Paul Leeson, et al. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2019, pp. 2–4. Disponibil pe: www.mdpi.com/journal/jcm
16. Sarah Pasyar, Lauren M. Wilson, Jessica Pudwell, et al. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. In: *Pregnancy Hypertension Journal* 2019, pp. 106–108. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.12.010>
17. Titilayo Olaoye, Oyewole O. Oyerinde, Oluwatoyin J. Elebuji, et al. Knowledge, Perception and Management of Pre-eclampsia among Health Care Providers in a Maternity Hospital. In: *International Journal of MCH and AIDS*. 2019, vol. 8, nr. 2, p. 81. Disponibil pe: www.mchandaid.org
18. Wen-Fei Zheng, Jingqiong Zhan, Aihua Chen, et al. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. In: *Journal Medicini*. 2019, pp. 1–2. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018496>
19. Yanling Chang, Yunyan Chen, Qiong Zhou, et al. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia. In: *Clinical Science*. 2020, vol. 134, nr. 2, pp. 289–291. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1042/CS20191253>
20. Yiping Le, Jing Ye, Jianhua Lin. Expectant management of early-onset severe preeclampsia: a principal component analysis. In: *Annals of Translational Medicine*. 2019, p. 1. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.10.11>

Vera Oleinic, doctorandă,
 Departamentul *Obstetrică și Ginecologie*,
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
 tel.: 069099090, e-mail: vera.oleinic@mail.ru