



ARTICOL DE CERCETARE

Factorii de risc pentru dezvoltarea suferinței sistemului nervos fetal și neonatal la gravida cu preeclampsie: studiu prospectiv, descriptiv

Natalia Boșcăneanu¹

¹Departamentul de obstetrică nr. 1, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.08.2018

Data acceptării spre publicare: 04.12.2018

Autor corespondent:

Natalia Boșcăneanu, medic-specialist

Departamentul de obstetrică nr. 1

Institutul Mamei și Copilului

str. Burebista nr. 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062

e-mail: nataliaboscaneanu2017@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Risk factors for the development of foetal and neonatal nervous system injury in case of a pregnant with preeclampsia: prospective, descriptive study

Natalia Boscaneanu^{1*}

¹Department of obstetrics no. 1, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.08.2018

Accepted for publication on: 04.12.2018

Corresponding author:

Natalia Boscaneanu, specialist in obstetrics

Department of obstetrics no. 1

Mother and Child Institute

93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: nataliaboscaneanu2017@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Variabilitatea nictimerală și dinamica valorilor presiunii arteriale sistolice și diastolice la gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină și influența lor asupra fătului.

Ipoteza de cercetare

Variabilitatea nictimerală sporită și de durată a presiunii arteriale influențează negativ starea gravidei cu preeclampsie și cea a sistemului nervos al fătului.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Variabilitatea nictimerală cu peste 30 mmHg a presiunii arteriale sistolice, cu o durată mai mare de 3 săptămâni, precum și asocierea la mai mult de 2 comorbidități materne reprezintă factori de risc sporit pentru suferința cerebrală fetală și, ulterior, neonatală.

What is not known yet, about the topic

Nycthemeral variability and dynamics of systolic and diastolic blood pressure values in third trimester of pregnancy complicated by preeclampsia and their influence on the foetus.

Research hypothesis

Increased and long-lasting nycthemeral blood pressure negatively affects pregnancy with preeclampsia and the nervous system of the foetus.

Article's added novelty on this scientific topic

Nycthemeral variability of more than 30 mmHg of systolic blood pressure lasting over 3 weeks and association to more than 2 maternal comorbidities are high risk factors for foetal brain injury and subsequently for neonatal one.

Rezumat

Introducere. Preeclampsia are o incidență de 3-7% și determină mortalitate și morbiditate materno-fetală sporită. Rezistența vasculară accentuată, endoteliul reactiv și agregarea sporită a trombocitelor sunt responsabile de manifestările clinico-paraclinice. Presiunea arterială sistolică mai mare de 180/110 mmHg este periculoasă pentru gravidă din motivele riscului sporit de complicații vasculare. Pe de altă parte, hiper-

Abstract

Introduction. Preeclampsia has an incidence of 4-8% and causes increased mortality and maternal-foetal morbidity. Increased vascular resistance, reactive endothelium and increased platelet aggregation are responsible for clinical and paraclinical manifestations. Systolic blood pressure greater than 180/110 mmHg is dangerous for pregnant woman due to the increased risk of vascular complications. On the other

tensiunea respectivă tinde să amelioreze compensator aportul sangvin spre placenta vicioasă. Astfel, variabilitatea sporită a presiunii arteriale la gravidă poate influența negativ aportul sangvin spre făt. Scopul lucrării a fost determinarea rolului variabilității presiunii arteriale, de rând cu alți factori de risc, asupra evoluției sarcinii cu preeclampsie și influenței ei asupra fătului.

Material și metode. Studiu prospectiv, descriptiv, realizat în Institutul Mamei și Copilului din Chișinău. Eșantionul de cercetare a fost reprezentat de 105 gravide cu termenul de sarcină de 27-41 s.a., diagnosticate cu preeclampsie moderată sau severă pe parcursul anului 2014. Criteriile de excludere au fost: hipertensiune preexistentă sarcinii, sarcină multiplă, factor Rh (negativ) cu semne de izosenzibilizare, diabet zaharat, malformații congenitale ale fătului. A fost testată calitatea de factor de risc pentru suferința cerebrală fetală pentru o serie de comorbidități și factori, înregistrați pe durata sarcinii. Statistică descriptivă. Rezultate prezentate sub formă de medie și deviere standard sau medie și interval de încredere de 95%. Prelucrarea statistică a fost efectuată în baza softul Epi Info, versiunea 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, SUA*).

Rezultate. Factorii identificați a fi de risc pentru suferința ischemico-hipoxică a nou-născutului la femeile cu preeclampsie au fost: puseu hipertensiv la termen >28 s.a. (RR=4,3; 95CI=2,7 – 6,6; p<0,0001); durata peste 3 săptămâni a hipertensiunii arteriale (RR=5,3; 95CI=3,3 – 8,5; <0,0001); spitalizarea la un termen mai mic de 32 s.a. (RR=6,3; 95CI=3,9 – 10,5; p<0,0001); puseele hipertensive peste 180 mmHg (RR= 1,7; 95CI=1,5 – 1,9; p<0,0001); fluctuațiile tensionale nictimerale peste 30 mmHg (RR=2,1; 95CI=1,2 – 3,6; p<0,007), tendințe stabile de creștere a presiunii arteriale (RR=3,7; 95CI=2,0 – 7,1; p<0,005).

Concluzii. Debutul valorilor sporite ale presiunii arteriale la termenul de până la 28 de săptămâni de sarcină pentru o perioadă mai mare de 3 săptămâni, variabilitatea nictimerală a tensiunii arteriale cu mai mult de 30 mmHg, precum și depășirea valorii de 180 mmHg a presiunii arteriale sistolice au fost asociate cu un risc semnificativ sporit de complicații hipoxico-ischemice fetale și rezultate compromise neonatale în preeclampsie.

Cuvinte cheie: preeclampsie, hipoxie cronică fetală, variabilitatea presiunii arteriale.

Introducere

Preeclampsia este o afecțiune heterogenă, cu o incidență de 4-8% pe întregul glob, care se manifestă prin hipertensiune arterială primar apărută după 20 s.a., asociată sau nu cu proteinurie și cu afectarea unuia sau mai multor organe, inclusiv, placenta.

Încă din 1965, Pritchard J. a demonstrat că termenul mic de sarcină este asociat cu modificări majore în sistemul cardiovascular al femeiei, apărute în scurt timp după concepție, care se manifestă prin sporirea volumului de sânge circulant și scăderea rezistenței vasculare [1]. Se presupune că debitul cardiac sporit, hemodiluția și dilatarea vasculară au efect pro-

hand, this hypertension tends to compensate the blood supply to the impaired placenta. Thus, the increased variability of blood pressure in pregnant woman can negatively influence the blood supply to the foetus. The purpose of this research was to determine the role of variability of blood pressure, along with other risk factors, on pregnancy progression with preeclampsia and its influence on the foetus.

Material and methods. Prospective, descriptive study conducted at the Mother and Child Institute in Chisinau. The research sample was 105 pregnant women with 27 to 41 weeks of pregnancy, diagnosed with moderate or severe preeclampsia during the year 2014. Exclusion criteria were: pre-existing hypertension, multiple pregnancies, Rh (negative) with signs of isoimmunization, diabetes mellitus, and congenital malformations of the foetus. The risk factor for foetal brain injury was tested for a series of co-morbidities and factors recorded over the duration of pregnancy. Descriptive statistics. Results presented as average and standard or average deviation and 95% confidence interval. Statistical processing was performed using the Epi Info software, version 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*).

Results. The factors identified as risk ones for the newborn's ischemic-hypoxic injury in case of women with preeclampsia were the following: hypertensive spurt values >28 gestational weeks. (RR=4.3; 95CI=2.7 to 6.6; p<0.0001); high blood pressure over 3 weeks (RR=5.3; 95CI=3.3 to 8.5; p<0.0001); hospitalization at terms smaller than 32 gestational weeks. (RR=6.3; 95CI=3.9 to 10.5; p<0.0001); hypertension spurt over 180 mmHg (RR=1.7; 95CI=1.5 to 1.9; p<0.0001); nycthemeral tension fluctuations above 30 mmHg (RR=2.1; 95CI=1.2 to 3.6; p<0.007), stable blood pressure growth trends (RR=3.7; 95CI=2.0 to 7.1; p<0.005).

Conclusions. The onset of elevated blood pressure up to 28 weeks of pregnancy for a period longer than 3 weeks, the nycthemeral blood pressure variability by more than 30 mmHg, as well as the excess of 180 mmHg of systolic blood pressure were associated with a significantly increased risk of foetal hypoxic-ischemic complications and neonatal compromised results in preeclampsia.

Key words: preeclampsia, chronic foetal hypoxia, variability of blood pressure.

Introduction

Preeclampsia is a heterogeneous disease with an incidence of 4-8% worldwide, manifested through primary arterial hypertension occurring after 20 gestational weeks, either associated or not with the proteinuria and affecting one or more organs, including placenta.

Since 1965, Pritchard J. has demonstrated that the small term of pregnancy is associated with major changes in the cardiovascular system of a woman, arising shortly after conception, which is manifested by increased circulating blood volume and decreased vascular resistance [1]. It is assumed that increased cardiac output, hemodilution and vascular dila-

tektor față de posibilele complicații tromboembolice și asigură perfuzia placentară într-o sarcină fiziologică.

Din motivele unei etiologii încă nu pe deplin elucidate, preeclampsia prezintă interes pentru studiu, iar teoria patogenică, acceptată de majoritatea savanților, este cea vasculară. Conform datelor redată de către Styliani Goulopoulou (2018), s-a stabilit că rezistența vasculară sporită este cauzată de activizarea endoteliului vascular, fiind rezultatul dezechilibrului factorilor vasoconstrictori și celor cu efect de vasodilatare. Cei mai importanți printre ultimii, sunt considerați a fi prostaciclina (PGI_2), cu o sinteză mai scăzută la pacientele cu sarcina complicată cu preeclampsie și oxidul nitric (NO).

Dimpotrivă, vasoconstrictorii precum tromboxanul A_2 , derivat al acidului arahidonic, este sintetizat în exces de către celulele endoteliale vasculare și trombocite, fiind cauza agregării plachetare în exces și vasoconstricției. Alți mediatori cu efect pronunțat vasoconstrictor sunt endotelina I, sintetizată în surplus și angiotensina II, sintetizată în concentrații fiziologice, dar care acționează pe receptori sensibiliți [2]. Drept rezultat, hipertensiunea arterială este simptomul obligatoriu al preeclampsiei. Variația presiunii arteriale poate ajunge la cifre mult peste cele considerate a fi critice pentru survenirea complicațiilor hipertensive, precum AVC, tromboembolia, delcolarea de retină etc.

Conform recomandărilor Asociației Americane a Inimii (2010), limita superioară de siguranță a presiunii arteriale sistolice este considerată a fi de 180 mmHg [3]. Din alt punct de vedere, în standardele internaționale nu s-a ajuns la un consens al valorilor presiunii arteriale, la atingerea cărora este recomandată inițierea terapiei antihipertensive la gravidele, sarcina cărora s-a complicat prin preeclampsie. Spre exemplu, ghidurile Institutului național de Excelență Clinică din Marea Britanie, recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv de la valorile presiunii arteriale sistolice de peste 150 mmHg și 100 mmHg a presiunii arteriale diastolice [4]. În schimb, această limită este de 160 mmHg și/sau de 110 mmHg, respectiv, conform recomandărilor Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie [5]. Iar Societatea de Obstetrică și Ginecologie a Canadei nu specifică indicarea antihipertensivelor în preeclampsie; recomandă, însă, scăderea presiunii arteriale, odată atinse valorile de 160/100 mmHg în toate stările hipertensive asociate sarcinii [6].

În ultimii ani, cercetările științifice în domeniu, precum cele efectuate de către Espinoza J. și autorii în 2010, citate și de McLaughlin K. și autorii în 2018, au ajuns la concluzia că manifestările hipertensive în preeclampsie reprezintă un mecanism compensator față de necesitățile metabolice în creștere ale fătului, în prezența capacității depășite a placentei vicioase [7]. Aceste date au fost susținute și de către revizuirile din baza de date Cochrane, în baza cărora s-a determinat că inițierea terapiei antihipertensive în cazurile ușoare și moderate de preeclampsie preîntâmpină evoluția ei în forme severe, dar nu scade rata decesului intrauterin al fătului și a restricției de creștere intrauterine a fătului [8].

La nivel de sistem uter-placentă-făt, hemodinamica este vicioasă, fiind urmată de dereglarea schimbului de gaze, inclusiv, la nivel de sistem nervos central fetal. Survine hipoxia,

care are efect protector împotriva posibilelor complicații tromboembolice și asigură perfuzia placentară în o sarcină fiziologică.

Pentru motivele unei etiologii încă nu pe deplin elucidate, preeclampsia este de interes pentru cercetare, iar teoria patogenică, acceptată de majoritatea savanților, este cea vasculară. Conform datelor redată de către Styliani Goulopoulou (2018), a fost stabilit că rezistența vasculară sporită este cauzată de activarea endoteliului vascular, fiind rezultatul dezechilibrului factorilor vasoconstrictori și celor cu efect de vasodilatare. Cel mai important dintre ultimii este considerat prostaciclina (PGI_2), cu o sinteză mai scăzută la pacientele cu sarcina complicată cu preeclampsie și oxidul nitric (NO).

În schimb, vasoconstrictorii precum tromboxanul A_2 , un derivat al acidului arahidonic, este sintetizat în exces de către celulele endoteliale vasculare și trombocite, fiind cauza agregării plachetare în exces și vasoconstricției. Alți mediatori cu efect pronunțat vasoconstrictor sunt endotelina I, sintetizată în surplus, și angiotensina II, sintetizată în concentrații fiziologice, dar care acționează pe receptori sensibiliți [2]. Drept rezultat, hipertensiunea arterială este simptomul obligatoriu al preeclampsiei. Variația presiunii arteriale poate ajunge la cifre mult peste cele considerate critice pentru survenirea complicațiilor hipertensive, precum AVC, tromboembolia, delcolarea de retină etc.

Conform recomandărilor Asociației Americane a Inimii (2010), limita superioară de siguranță a presiunii arteriale sistolice este considerată a fi de 180 mmHg [3]. Din alt punct de vedere, în standardele internaționale nu s-a ajuns la un consens al valorilor presiunii arteriale, la atingerea cărora este recomandată inițierea terapiei antihipertensive la gravidele, sarcina cărora s-a complicat prin preeclampsie. Spre exemplu, ghidurile de la Institutul Național de Excelență Clinică din Marea Britanie, recomandă inițierea terapiei antihipertensive de la valorile presiunii arteriale sistolice de peste 150 mmHg și 100 mmHg a presiunii arteriale diastolice [4]. În schimb, această limită este de 160 mmHg și/sau de 110 mmHg, respectiv, conform recomandărilor Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie [5]. Iar Societatea de Obstetrică și Ginecologie a Canadei nu specifică indicarea antihipertensivelor în preeclampsie; recomandă, însă, scăderea presiunii arteriale, odată atinse valorile de 160/100 mmHg în toate stările hipertensive asociate sarcinii [6].

În ultimii ani, cercetările științifice în domeniu, precum cele efectuate de către Espinoza J. și autorii în 2010, citate și de McLaughlin K. și autorii în 2018, au ajuns la concluzia că manifestările hipertensive în preeclampsie reprezintă un mecanism compensator față de necesitățile metabolice în creștere ale fătului, în prezența capacității depășite a placentei vicioase [7]. Aceste date au fost susținute și de către revizuirile din baza de date Cochrane, în baza cărora s-a determinat că inițierea terapiei antihipertensive în cazurile ușoare și moderate de preeclampsie preîntâmpină evoluția ei în forme severe, dar nu scade rata decesului intrauterin al fătului și a restricției de creștere intrauterine a fătului [8].

La nivel de sistem uter-placentă-foetal, hemodinamica este vicioasă, urmată de dereglarea schimbului de gaze, inclusiv, la nivel de sistem nervos central fetal. Survine hipoxia,

urmată de ischemie, care este cauza deficienței în autoreglarea circulației cerebrale. Cerințele metabolice la nivel de creier fetal sunt sporite din motivele continuei și intensei dezvoltări ale acestuia. Cele mai sensibile populații de celule se consideră a fi neuronii și oligodendrocitele imature. Cele mai sensibile zone ale creierului fetal la hipoxie-ischemie sunt considerate acele, unde cel mai intens sunt percepute fluctuațiile sangvine, respectiv, acolo, unde se încheie rețeaua capilară sangvină. Deci, ca răspuns la procesele enumerate, survine vasoconstricția, cu agravarea hipoxiei-ischemiei și activarea endotelială, precum și sporirea permeabilității barierei hemato-encefalice. În rezultat, survin dereglări de diferențiere, migrare și angiogeneză [9].

În sumarul celor spuse, putem concluziona prezența a două momente cheie contradictorii. Primul, hipertensiunea maternă reprezintă un mecanism compensator; în scopul ameliorării aportului sangvin fetoplacentar dar, valorile critice ale cărei sporește morbiditatea gravidelor. Al doilea, utilizarea antihipertensivelor ameliorează starea gravidelor cu preeclampsie, scade riscul complicațiilor, dar agravează, în schimb, starea intrauterină fetală, în special – suferința cerebrală.

Astfel, a fost considerat oportun studiul influenței variabilității valorilor presiunii arteriale asupra gravidei cu preeclampsie, asupra fătului și, respectiv, nou-născutului.

Material și metode

Design-ul studiului este unul de tip prospectiv, descriptiv, realizat în Institutul Mamei și Copilului din Chișinău. Eșantionul de cercetare a fost reprezentat de 105 gravide cu termenul de sarcină de 27-41 s.a., diagnosticate cu preeclampsie moderată sau severă.

Criteriile de excludere au fost: hipertensiune preexistentă sarcinii, sarcină multiplă, factor Rh (negativ) cu semne de izosenzibilizare, diabet zaharat, malformații congenitale ale fătului.

Au fost cercetate particularitățile anamnezei genitale, extragenitale, evoluției sarcinii actuale, descrierea debutului, evoluției și clinicii hipertensiunii arteriale până la internare, pe parcursul aflării în staționar, până la naștere. Examenul ecografic a vizat starea intrauterină a fătului, în special – gradul restricției creșterii intrauterine și anomaliile de lichid amniotic. Au fost măsurați indicatorii dopplerografici pe arterele uterine, cu gradarea eventualei suferințe fetale.

Datele primare obținute au fost numerizate în tabele excel. Rezultatele sunt prezentate sub formă de date absolute și relative, sau medie și eroare standard. Statistică descriptivă. Prelucrarea statistică a fost efectuată în baza softului EpiInfo, versiunea 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, SUA*). Pragul de semnificație statistică: $p > 0,05$.

Rezultate

Vârsta gravidelor incluse în cercetare a fost de $26,6 \pm 5,7$ ani (extreme: 18-43 de ani). La 35 dintre nou-născuții celor 105 de gravide cu preeclampsie înrolate, a fost constatată o afecție postnatală a sistemului nervos central.

Rezultatele testării unei serii de parametri pentru calitatea de factor de risc pentru preeclampsie este redată în Tabelul 1.

central foetal nervous system level. Hypoxia occurs, followed by ischemia, which is the cause of the deficiency in autoregulation of cerebral circulation. The metabolic requirements at the foetal brain level are increased due to its continuous and intense development. The most sensitive cell populations are considered to be immature neurons and oligodendrocytes. The most sensitive areas of the foetal brain to hypoxia-ischemia are considered those where the most intense blood fluctuations are perceived, and therefore, where the blood capillary network ends. Thus, in response to the listed processes, the vasoconstriction occurs, worsening hypoxia-ischemia and endothelial activation, as well as increasing permeability of the blood-brain barrier. As a result, differentiation distortions occur, as well as migration and angiogenesis [9].

To sum up the above said, we can conclude the presence of two contradictory key moments. First, maternal hypertension represents a compensatory mechanism for the improvement of foetal-placental blood supply, the critical values of which increase the morbidity of pregnant women. Secondly, the use of antihypertensive drugs improves the condition of pregnant ones with preeclampsia, reduces the risk of complications, but, in turn, it worsens foetal intrauterine condition, especially the brain injury.

Thus, it was considered appropriate to study the influence of blood pressure values variability on pregnant one with preeclampsia, on foetus and on new-born, respectively.

Material and methods

The design of the study is of a prospective, descriptive type, conducted at the Mother and Child Institute in Chisinau. The research sample was 105 pregnant women with a 27-41 gestational weeks, diagnosed with moderate or severe preeclampsia.

Exclusion criteria were: pre-existing hypertension, multiple pregnancy, Rh (negative) with signs of isoimmunization, diabetes mellitus, congenital malformations of the foetus.

The following were subjected to investigation: particularities of genital, extragenital anamnesis, evolution of current pregnancy, description of the onset, evolution and clinic of hypertension until hospitalization, during the hospitalised treatment until birth. The ultrasound examination focused on the intrauterine condition of the foetus, particularly the degree of intrauterine growth restriction and amniotic fluid abnormalities. Dopplerographic indicators on uterine arteries were measured, with grading the possible foetal injury.

The primary data obtained were numbered in excel tables. The results are presented as absolute and relative data, or average and standard error. Descriptive statistics. Statistical processing was performed by using the Epi Info software, version 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*). Statistical significance threshold: $p > 0,05$.

Results

The age of pregnant women subjected to the research was 26.6 ± 5.7 years old (extremes: 18-43 years). In case of 35 new-borns from 105 pregnant women with enrolled preeclampsia, a postnatal affection of the central nervous system was found.

Tabelul 1. Factorii de risc pentru preeclampsie.**Table 1.** Risk factors for preeclampsia.

Parametru / parameter	Media / average	95% CI	p
Vârsta >18 ani sau >35 de ani // age >18 y.o. or >35 y.o.	1.6	1.1 to 2.5	<0.05
Primiparitatea / first pregnancy	1.7	1.2 to 2.4	<0.001
Multiparitatea / multiparity	1.7	1.1 to 2.7	<0.01
Avorturi spontane în antecedente / past spontaneous abortions	3.7	2.6 to 5.4	<0.0001
Teren proinflamator / pro-inflammatory ground	36.5	17.4 to 76.6	<0.05

Tabelul 2. Factorii de risc pentru suferința ischemico-hipoxică a nou-născutului la femeile cu preeclampsie.**Table 2.** Risk factors for the newborn's ischemic-hypoxic injury in women with preeclampsia.

Parametru / parameter	Media / average	95% CI	p
Puseu hipertensiv la termen >28 s.a. Hypertensive spurt on term >28 g.w.	4.3	2.7 to 6.6	<0.0001
Durata peste 3 săptămâni a hipertensiunii arteriale Over 3 weeks of high blood pressure	5.3	3.3 to 8.5	<0.0001
Spitalizare la un termen mai mic de 32 s.a. Hospitalization on less than 32 g.w.	6.4	3.9 to 10.5	<0.0001
Pusee hipertensive peste 180 mmHg Hypertension over 180 mmHg	1.7	1.5 to 1.9	<0.0001
Fluctuații tensionale nictimerale peste 30 mmHg Nycthemeral tension fluctuations above 30 mmHg	2.1	1.2 to 3.6	<0.007
Tendințe stabile de creștere a presiunii arteriale Sustainable trends in blood pressure increase	3.7	2.0 to 7.1	<0.005

Rezultatele testării unei serii de parametri pentru calitatea de factor de risc pentru suferința ischemico-hipoxică a nou-născutului este redată în Tabelul 2.

Terenul proinflamator (obezitatea, maladiile inflamatorii genito-urinare) a fost asociat puternic cu preeclampsia ($\chi^2=287,3$). Tripla asociere dintre obezitate, afecțiunea inflamatorie genito-urinară, afecțiunea cardiovasculară sau cea a tiroidei poate induce suferință cerebrală de natură ischemică la fătul gravidei cu preeclampsie ($\chi^2=5,9$; $p>0,05$).

Prezența oligoamniosului (RR=8,7; 95CI=4,9 – 15,3; $p<0,0001$) și restricția de creștere intrauterină a fătului (RDIUF) mai mare de 2 săptămâni (RR=3,3; 95CI=2,1 – 5,5; $p<0,0001$) reflectă un risc sporit pentru suferința fetală cronică în preeclampsie. Prezența RDIUF până la un termen de sarcină de 32 s.a. alterează dezvoltarea optimală a SNC fetal și predispoziție spre rezultate neonatale cu complicații neurologice (RR=16,8; 95CI=10,4 – 26,9; $p<0,0001$).

În cazul sarcinilor cu preeclampsie și rezultat neonatal compromis, termenul de sarcină, la care s-a înregistrat primul puseu de hipertensiune arterială peste valorile fiziologice (140/90 mmHg), a fost de până la 28 s.a. Debutul precoce al hipertensiunii arteriale a fost asociat cu afectarea hipoxico-ischemică a sistemului nervos central fetal, respectiv, a nou-născutului ($\chi^2=32,9$; $p<0,01$). Ulterior, s-a constatat că o perioadă mai mare de 3 săptămâni de la primul puseu hipertensiv reprezintă un risc relativ semnificativ pentru rezultate neonatale compromise.

The results of testing a series of parameters for the risk factor for preeclampsia are shown in Table 1.

The results of testing a series of parameters for the quality of a risk factor for the ischemic-hypoxic injury of the newborn are shown in Table 2.

Pro-inflammatory ground (obesity, genitourinary inflammatory diseases) was strongly associated with preeclampsia ($\chi^2=287.3$). The triple association between obesity, genitourinary inflammation, cardiovascular or thyroid disease can induce ischemic brain injury in the foetus of a pregnant one with preeclampsia ($\chi^2=5.9$; $p=0.05$).

The presence of oligoamnios (RR=8.7; 95CI=4.9 to 15.3; $p<0.0001$) and intrauterine foetal growth restriction (IFGR) larger than 2 weeks (RR=3.3; 95CI=2.1 to 5.5; $p<0.0001$) reflects an increased risk for chronic foetal injury in preeclampsia. The presence of Intrauterine foetal growth restriction up to a 32 gestational weeks will alter the optimal development of foetal CNS and is prone to neonatal outcomes with neurological complications (RR= 16.8, 95CI=10.4 to 26.9, $p<0.0001$).

In the case of pregnancy with preeclampsia and compromised neonatal outcome, the pregnancy term, in which the first hypertension was recorded above the physiological values (140/90 mmHg), was up to 28 gestational weeks. The early onset of hypertension has been associated with hypoxic-ischemic damage of the foetal central nervous system, namely, the newborn ($\chi^2=32.9$; $p<0.01$). Subsequently, it was found that a period longer than 3 weeks after the first hypertensive

Discuții

Datele din anamnezic, cele referitoare la evoluția sarcinii, precum și variabilitatea presiunii arteriale sistolice reprezintă primul și cel mai important criteriu de diagnostic al preeclampsiei. Creierul fetal, cu o intensă și continuă dezvoltare pe toată perioada intrauterină, este deosebit de sensibil la hipoxie, ischemie și fluctuațiile presiunii arteriale.

Faptul că 93,3% dintre gravidele cu preeclampsie au avut comorbidități independente de sarcină (obezitate, maladii inflamatorii ale tractului genito-urinar, afecțiuni ale tiroidei, afecțiuni cardiovasculare), care și-au confirmat calitatea de factor de risc pentru preeclampsie, este raportată și de Duckitt K. (2005) [10] și de Lisoncova S. (2013) [11]. Totodată, aceste condiții medicale, independente de sarcină, prezente în preeclampsie, demonstrează că hipoxia cronică, inflamația și sechelele prematurității, sunt modelele principale implicate, cu potențial de afectare a sistemului nervos central fetal. Patogenia afectării creierului fetal în preeclampsie a fost descrisă în publicațiile lui Kliegman S. și coaut. (2012), Sunshine P. (2016) [12, 13]. Și rezultatele studiului nostru au demonstrat că acești factori de risc declanșează mecanisme generale patogenetice, dar nu sunt direct responsabili de afectarea hipoxico-ischemică a creierului fetal.

O singură comorbiditate nu poate fi responsabilă de declanșarea leziunilor cerebrale ischemice la făt. Fiecare a doua gravidă cu preeclampsie a avut cel puțin două comorbidități. Cea mai frecventă comorbiditate a fost patologia inflamator-infecțioasă a sistemului uro-genital, însă nu s-au găsit publicații științifice, care să confirme rolul patologiei respective în declanșarea suferinței cerebrale fetale.

Asocierea de trei comorbidități la gravida cu preeclampsie dublează numărul pacienților cu suferință cerebrală ischemico-hipoxică. Steer Ph. și coaut. (2004), în baza unui studiu prospectiv, care a inclus 210.814 cazuri, a demonstrat că mortalitatea și morbiditatea fetală depinde de termenul de gestație și variabilitatea presiunii arteriale. Aceste date au fost completate de Van den Broeck C., care a demonstrat că severitatea și tipul afectării creierului fetal depinde de maturitatea fătului, respectiv, de termenul de gestație.

Până la 32 s.a., rețeaua capilară a sistemului nervos central fetal este fragilă, iar capilarele terminale sunt formate incomplet, acestea fiind foarte sensibile la variația presiunii sanguine. O durată de doar 3 săptămâni de preeclampsie este suficientă pentru inducerea modificărilor vasculare fetopla-centare și cerebrale. Acestea determină o serie de complicații materno-fetale, care impun spitalizarea gravidei. Un debut precoce al primelor manifestări de preeclampsie presupune un risc sporit de naștere prematură, care, la rândul ei, este un risc de afectare nongenetică a creierului nou-născutului prematur [14, 15].

Cercetările curente subliniază faptul că preeclampsia antrenează în procesul patogenetic și sistemul utero-placentar. Consecința constă în implantarea superficială a oului fetal, atunci când arterele spiralate nu capătă proprietățile specifice sarcinii. Implantarea superficială a oului fetal, la rândul lui, determină placentăție vicioasă, cu zone de perfuzie alterată, ce

spurt was a relatively significant risk for compromised neonatal outcomes.

Discussion

Anamnestic data, those concerning the pregnancy evolution, as well as the variability of systolic blood pressure represent the first and most important diagnostic criterion for preeclampsia. Foetal brain, with an intense and continuous development throughout intrauterine period, is particularly sensitive to hypoxia, ischemia and blood pressure fluctuations.

The fact that 93.3% of pregnant women with preeclampsia had pregnancy independent comorbidities (obesity, genitourinary tract inflammatory diseases, thyroid abnormalities, cardiovascular disorders), which confirmed their quality as risk factors for preeclampsia, is also reported by Duckitt K. (2005) [10] and by Lisoncova S. (2013) [11]. At the same time, these pregnancy-independent medical conditions present in preeclampsia demonstrate that chronic hypoxia, inflammation and sequelae of prematurity are the main patterns involved, with a potential for damaging the central foetal nervous system. The pathogenesis of foetal brain disorder in preeclampsia has been described in publications by Kliegman S. and co-authors (2012), Sunshine P. (2016) [12, 13]. And the results of our study have shown that these risk factors trigger general pathogenic mechanisms, but are not directly responsible for the hypoxic-ischemic impairment of the foetal brain.

A single co-morbidity cannot be responsible for triggering the ischemic brain injury in the foetus. Every second pregnant woman with preeclampsia had at least two comorbidities. The most common co-morbidity was the inflammatory-infectious pathology of the urogenital system, but no scientific publications were found to confirm the role of that pathology in triggering foetal brain injury.

The association of three comorbidities in case of a pregnant woman with preeclampsia doubles the number of patients with ischemic-hypoxic cerebral injury. Steer Ph. and co-authors (2004), based on a prospective study, which included 210,814 cases, showed that foetal mortality and morbidity depended on the term gestation and the variability of arterial pressure. These data were supplemented by Van den Broeck C., who demonstrated that the severity and the type of foetal brain disorder depends on the maturity of the foetus and therefore, on the term of gestation.

Until 32 gestational weeks, the capillary network of the central foetal nervous system is fragile, and the terminal capillaries are incomplete, which are very sensitive to blood pressure variation. The duration of just 3 weeks of preeclampsia is sufficient to induce fetopla-cental and cerebral vascular changes. These cause a series of maternal-foetal complications that require the hospitalization of the pregnant woman. An early onset of preeclampsia' first manifestations means an elevated risk of premature birth, which in turn is a risk of non-genetic damage to premature newborn' brain [14, 15].

These researches highlight the fact that preeclampsia does engage in the pathogenesis process and the utero-placentar system. The consequence consists in superficial implantation of the foetal egg when the spiral arteries do not acquire the

induc modificări hipoxico-ischemice locale și sistemice, inclusiv, retard de dezvoltare intrauterină a fătului și oligoamnios. Severitatea implicării fetale este proporțională cu severitatea afectării utero-placentare. Practic, sistemul utero-placentar defect în preeclampsie este momentul cheie în declanșarea suferinței fetale. Respectiv, cu cât mai precoce pe parcursul sarcinii se stabilește diagnosticul de retard de dezvoltare al fătului și/sau de oligoamnios, riscul de afectare fetală este mai mare [16, 17]. Modalitatea recomandată a nașterii la un termen mai mic de 32 de săptămâni de sarcină complicată prin preeclampsie este operația cezariană, care reduce din riscul complicațiilor hipoxico-ischemice la nou-născut. După acest termen, modalitatea nașterii nu influențează semnificativ rezultatele neonatale.

Concluzii

Debutul valorilor sporite ale presiunii arteriale la termenul de până la 28 de săptămâni de sarcină pentru o perioadă mai mare de 3 săptămâni, variabilitatea nictimerală a tensiunii arteriale cu mai mult de 30 mmHg, precum și depășirea valorii de 180 mmHg a presiunii arteriale sistolice au fost asociate cu un risc semnificativ sporit de complicații hipoxico-ischemice fetale și rezultate compromise neonatale în preeclampsie.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Referințe / references

- Myatt L., Webster P. Vascular biology of preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008; 7: 375-384.
- Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension*, 2017, 70: 1066-1073.
- Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults, 2017. *American College of Cardiology*. Disponibil la adresa: [<http://professional.heart.org/hypertension>]. Accesat în septembrie 2018.
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *Clinical guideline*, 2010. *National Institute for Health and Care Excellence*. Disponibil la adresa: [<http://nice.org.uk/guidance/cg107>]. Accesat în august 2018.
- Hypertension in pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2013. Disponibil la adresa: [<https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>]. Accesat în septembrie 2018.
- Magee L. et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynecology of Canada*, 2014; 36 (5): 416-438.
- Espinoza J. Pre-eclampsia: a maternal manifestation of a fetal adaptive response? *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*, 2011; 38: 367-370.
- Brown C., Garovic V. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*, 2014; 74 (3): 283-296.
- Biran V., Verney C., Ferriero D. Perinatal cerebellar injury in human and animal models. *Neurology Research International*, 2012. Article ID 858929. Disponibil la adresa: [<http://doi.org/10.1155/2012/858929>]. Accesat în august 2018.
- Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *British Medical Journal*, 2005; 330 (7491): 565.
- Lisoncova S., Joseph K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2013; 209 (6): 544-546.
- Sunshine Ph., Stevenson D., Benitz W., Hintz S., Druzin M. Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis of fetal and neonatal brain injury. Neonatal encephalopathy: epidemiology and overview. *Fetal and neonatal brain injury*, 4th ed. 2016. Cambridge University Press, p. 2-7.
- Hankins D., Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrics and Gynecology*, 2003; 18 (102): 628-636.
- Broeck V., Himpens E., Vanhaesebrouck P., Calders P., Ostra A. Influence of gestational age on the type of brain injury and neuromotor outcome in high-risk neonates. *European Journal of Pediatrics*, 2007; 169 (10): 1213-9.
- Steer P., Little M., Kold-Jensen T., Chapple J., Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *Best medical practice*, 2004; 329 (7478): 1312.
- Souza Rugolo L., Maria Bentlin M., Trindade C. Preeclampsia: effect on the fetus and newborn. *Neo Reviews*, 2011; 12 (4): 201-204.
- Hladunewich M., Karumanchi A., Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2007; 2 (3): 543-546.
- Adu-Bonsaffoh K., Ansong Antwi D., Gyan B., Amenyi Obed S. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *Best MC Physiology*, 2017; 17 (2): 1-7.

specific properties of the pregnancy. Superficial implantation of the foetal egg, in turn, causes vicious placentation with altered perfusion areas that induce local and systemic hypoxic-ischemic changes, including intrauterine foetal development retardation and oligoamnios. The severity of foetal involvement is proportional to the severity of utero-placental impairment. Practically, the defectuous utero-placental system in preeclampsia is the key moment in causing foetal injury. Therefore, the sooner during the pregnancy the foetus developmental delay and/or the oligoamnios is determined, the higher is the risk of foetal disorder [16, 17]. Recommended way of delivery in a period of less than 32 weeks of pregnancy complicated by preeclampsia is the caesarean section, which reduces the risk of hypoxic-ischemic complications in the newborn one. After this term, the way of delivery does not significantly affect neonatal outcomes.

Conclusions

The onset of elevated blood pressure up to 28 weeks of pregnancy for a period longer than 3 weeks, the nycthemeral blood pressure variability by more than 30 mmHg and the excess over 180 mmHg of systolic blood pressure were associated with a significantly increased risk of foetal hypoxic-ischemic complications and neonatal compromised results in preeclampsia.

Declaration of conflicting interests

The author declares lack of a conflict of interest.