

SUGESTII ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL PREECLAMPSIEI

10.5281/zenodo.4094899
CZU: 618.3-008.6-06-07-08

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Valentin FRIPTU**

E-mail: valentin.friptu@usmf.md

Doctorandă **Vera OLEINIC**

E-mail: vera.oleinic@mail.ru

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUGGESTIONS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSY

Summary. Preeclampsia remains a major issue discussed in contemporary obstetrics, and is considered to be responsible for approximately 14% of estimated maternal deaths per year. The diagnosis is based on the monitoring of maternal blood pressure, the presence of proteinuria and one or more characteristics: dysfunctions of the maternal organs, including hepatic, renal, neurological, hematological and/or utero-placental dysfunction, these signs are non-specific and are generally present when preeclampsia is clinically manifest. In order to reduce the severe complications caused by preeclampsia, a number of biochemical markers for predicting preeclampsia are described in the international literature. Determining the serum level of angiogenic placental factors, in particular ET-1 (endothelin 1) and the PIGF (placental growth factor) / sFIT-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1) ratio, is very important in predicting preeclampsia as early as possible, in order to avoid multiple complications for both the mother and the newborn.

Keywords: preeclampsia, angiogenic factors, biochemical markers.

Rezumat. Preeclampsia, o problemă majoră discutată în obstetrica contemporană, este considerată a fi responsabilă pentru aproximativ 14 % dintre decesele materne estimate pe an. Diagnosticul se bazează pe monitorizarea tensiunii arteriale materne, prezența proteinuriei și a uneia sau mai multor caracteristici: disfuncții ale organelor materne, incluzând implicarea hepatică, renală, neurologică, hematologică și/sau disfuncție utero-placentară. Aceste semne sunt însă nespecifice, prezente, în general, atunci când preeclampsia se manifestă clinic. Cu scop de a reduce complicațiile severe cauzate de preeclampsie, în literatura internațională se descrie un șir de markeri biochimici pentru predicția acesteia. Determinarea nivelului seric al factorilor placentari angiogeni, în special a ET-1 (endotelina 1) și a raportului PIGF (factorul de creștere placentar)/sFIT-1 (tirozin kinază-1 solubilă) este deosebit de oportun în diagnosticarea cât mai precoce a preeclampsiei și evitarea multiplelor complicații atât pentru mamă, cât și pentru nou-născut.

Cuvinte-cheie: preeclampsie, factorii angiogeni, markeri biochimici.

O PROBLEMĂ MAJORĂ A OBSTETRICII CONTEMPORANE

Preeclampsia se anunță a fi o problema majoră pentru obstetrica contemporană, fiind asociată cu rata mare de morbiditate și mortalitate maternă și fetală, complicând aproximativ 2-7 % dintre toate sarcinile la nivel mondial [1].

Incidența preeclampsiei diferă între țările cu venituri mici și cele cu venituri mari [2]. Impactul acesteia asupra sănătății mamei și fătului constituie o povară semnificativă pentru serviciile de sănătate publică, în special în țările cu venituri mici, ratele de incidență fiind de până la 6 % în America Latină, 2,3 % în Africa și 3,2 % în Asia. Femeile ce dezvoltă preeclampsie au un risc sporit de depresie post-partum, tulburări cardiovasculare, boli metabolice și hipertensiune arterială pe viitor [3; 4; 5]. În plus, această patologie provoacă circa 40 % dintre nașterile premature [6; 7; 8].

Preeclampsia se caracterizează prin creșterea tensiunii arteriale (TA) $\geq 140/90$ mm/Hg, proteinurie ≥ 300 mg într-o colecție de 24 h, care apare *de novo* după 20 de săptămâni de gestație, însoțită de una sau mai multe caracteristici: disfuncții ale organelor materne (incluzând implicarea hepatică, renală, neurologică) și disfuncția utero-placentară, cum ar fi restricția de creștere intrauterină a fătului și/sau ecografia Doppler anormală a arterelor uterine [9; 10; 11; 12].

Nivelurile tensiunii arteriale între 140/90 mm/Hg și $< 160/110$ mm/Hg sunt considerate hipertensiune non-severă în timpul sarcinii. Un nivel al tensiunii arteriale $> 160/110$ mm/Hg se asociază cu un risc sporit de accident vascular cerebral matern și, prin urmare, e considerat pragul de diagnosticare a hipertensiunii arteriale severe în timpul sarcinii [13; 14; 15].

Preeclampsia este clasificată ca ușoară și severă, cu debut în termeni precoce de sarcină și cu debut în termeni tardivi, cea cu debut precoce fiind asociată cu

o rată mare de restricție de creștere intrauterină a fătului (RDIU), spre deosebire de forma cu debut tardiv în care nou-născuții nu prezintă restricție de creștere intrauterină și pot fi chiar și mai mari pentru vârsta de gestație. Preeclampsia se poate complica cu eclampsie și sindromul HELLP (hemoliză, niveluri crescute ale enzimelor hepatice, trombocitopenie), care pot pune în pericol viața mamei și a fătului [16; 17; 18].

Eclampsia este forma cea mai gravă a preeclampsiei, în care simptomele foarte severe sunt însoțite de convulsii [10]. Sindromul HELLP, una dintre cele mai periculoase complicații ale preeclampsiei, se manifestă prin semne patologice determinate în baza criteriilor de laborator. Acesta a fost descris de Weinstein Louis în 1982 ca un sindrom unic la om caracterizat prin hemoliză, creșterea enzimelor hepatice și scăderea trombocitelor [19].

Au fost lansate un șir de ipoteze despre originea preeclampsiei, atestându-se predispoziția genetică și disfuncția placentară. Studiile axate pe disfuncția placentară au identificat mai multe ținte terapeutice potențiale, inclusiv fluxul sangvin utero-placentar, stresul oxidativ, factorii vasoactivi, disfuncția endotelială, dezechilibrul angiogenezei și afectarea adaptării cardiace materne [20; 21]. Ischemia placentară – consecință a placentății anormale, precum și disfuncția endotelială sistemică sunt provocate de faptul că placenta ischemică eliberează în circulația maternă factori necrotici [22; 23].

Unele studii arată că răspunsurile inflamatorii sistemice materne sporite la sarcină cu activarea sistemului imunitar au un rol important în patogeniza afecțiunii [24].

Invasia placentară defectuoasă este intens asociată celor mai multe cazuri de preeclampsie cu debut precoce și severe. În schimb, placentăția defectuoasă pare să fie mai puțin importantă în evoluția preeclampsiei care se manifestă mai târziu în timpul sarcinii, de exemplu după 34 de săptămâni. Comparativ cu sarcinile afectate de boala cu debut precoce, la sarcinile complicate cu preeclampsie în apropierea termenului de naștere, anomaliiile histologice placentare au o frecvență semnificativ mai mică. Diferența dintre preeclampsia cu debut precoce și cea cu debut tardiv ține și de factorii de risc, reactivitatea vasculară maternă, performanța screeningului și eficacitatea prevenției [13].

Studiile constată că istoricul anterior al preeclampsiei, sindromul antifosfolipidic, istoricul familial de hipertensiune arterială, nuliparitatea, masa ponderală în exces, bolile renale cronice, diabetul insulino-dependent, hipertensiunea arterială preexistentă sunt factori de risc pentru apariția preeclampsiei [25; 26; 27; 28].

NOILE RECOMANDĂRI FIGO – TESTE OBLIGATORII PENTRU PREECLAMPSIE

Toate femeile însărcinate trebuie testate pentru preeclampsie în primul trimestru de sarcină, folosind un test combinat cu factori de risc matern și biomarkeri, conform noilor recomandări ale Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO). Astfel, FIGO încurajează țările și asociațiile sale membre să adopte și să promoveze strategii pentru a asigura screeningul universal [29].

Gestionarea preeclampsiei este asociată cu costuri semnificative de îngrijire a sănătății, costurile directe incluzând teste, medicamente, spitalizare. Pentru a prezice preeclampsia, pot fi folosiți biomarkerii serici materni. Astfel, preeclampsia devine mai probabilă atunci când tirozin kinaza-1 solubilă (sFlt-1) în circulația maternă crește, iar factorul de creștere placentar pro-angiogen (PlGF) este scăzut. Raportul sFlt-1 / PlGF oferă suport pentru triajul femeilor însărcinate cu preeclampsie suspectată. Utilizarea suplimentară a biomarkerilor angiogeni pe lângă îngrijirea standard poate depista mai exact femeile cu risc scăzut, moderat sau cu risc major de a dezvolta preeclampsie, și anume:

- Raportul sFlt1 / PlGF sub 38 exclude o patologie hipertensivă.
- Raportul sFlt1 / PlGF între 38 și 85 (22-34 de săptămâni de sarcină) și 38 – 110 (> de 34 de săptămâni) este sugestiv pentru preeclampsie, care poate debuta până la 4 săptămâni din momentul testării.
- Raportul sFlt1 / PlGF mai mare de 85 și, respectiv, de 110 denotă un risc înalt pentru preeclampsie [30].

VEGF (factor de creștere vascular endotelial) este un factor biochimic proangiogen care stimulează angiogeneza și, de asemenea, induce vasopermeabilitatea și vasodilatația. PlGF, un alt membru al familiei VEGF, este produs de trofoblast și participă la vasculogeneză și vasodilatație prin legarea la Flt-1. Niveluri ridicate de sFlt1 previn VEGF care se leagă de receptorii săi și contribuie la inducerea hipertensiunii, proteinuriei și endoteliozei glomerulare în preeclampsie [10; 31; 32].

Fluxul de sânge din artera uterină maternă constituie unul dintre factorii critici care contribuie la păstrarea mediului intrauterin, ceea ce permite funcția normală a placentei pentru a sprijini creșterea și dezvoltarea fetală. Arteriolele spiralate care perfuzează spațiul intermitent suferă modificări morfologice semnificative în timpul acestui proces, cu adaptări vasculare uterine care au ca rezultat o dilatație de la 5 până la 10 ori pentru a satisface cerințele unității fetoplacentare. Arterele uterine materne pot fi identificate ușor la ecografie prin utilizarea unui Doppler

color și a indicelui de pulsilitate (PI) (rezistența la fluxul sanguin), evaluat concomitent cu un Doppler cu undă pulsată. Indicele crescut de pulsilitate (PI) al arterei uterine și indicele de rezistență (RI) au fost asociate cu un risc crescut pentru preeclampsie [2; 33].

În Republica Moldova screening-ul preeclampsiei se efectuează la fiecare vizită antenatală la medicul de familie prin: măsurarea TA, măsurarea înălțimii fundului uterin și completarea graficului de creștere, analiza generală a urinei pentru determinarea proteinuriei. Pacienta cu HTA depistată pentru prima dată în timpul sarcinii este investigată minuțios pentru a determina dacă există semne și simptome sau teste de laborator care sugerează existența preeclampsiei. Dacă paralel cu HTA se determină proteinuria mai mare de 0,3 gr/24 ore sau semne/simptome de afectare a organelor țintă (cefalee, dereglări de vedere, dureri abdominale sau sub rebordul costal drept, greață și vomă, dureri toracice sau dispnee), este stabilit diagnosticul de preeclampsie [34].

Predicția preeclampsiei la gravidele cu factori de risc ar aduce un beneficiu enorm pentru obstetrica contemporană, în vederea gestionării gravidelor în medii adecvate, evitând complicațiile multiple cauzate de această patologie, reducând morbiditatea și mortalitatea maternă și fetală.

CONCLUZII

Preeclampsia este o afecțiune caracteristică sarcinii. Factorii de risc pentru apariția preeclampsiei pot fi hipertensiunea arterială cronică, preeclampsie în sarcinile anterioare, istoric familial de preeclampsie, diabetul zaharat, vârsta mamei > 40 ani și <18 ani, IMC ≥ 35. Invazia placentară defectuoasă este intens asociată celor mai multe cazuri de preeclampsie și evoluează în două etape: în prima se atestă ischemia placentară ca urmare a placentării anormale, în cea de-a doua, placenta ischemică eliberează factori necrotici și apoptotici insolubili în circulația maternă care provoacă o disfuncție endotelială sistemică. Biomarkerii descriși în literatura internațională (raportul sFlt-1 / PlGF, VEGF, ET-1), în asociere cu parametrii Doppler ai arterei uterine, se dovedesc a fi promițători pentru predicția preeclampsiei la termeni precoce, pentru evitarea complicațiilor severe materne și fetale.

BIBLIOGRAFIE

1. Lopes Ramos José Geraldo, et al. Preeclampsia. In: Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, vol. 39, no. 9, p. 497-500.
2. Kamrani Amin, et al. The role of epigenetic changes in preeclampsia. In: Journals Bio Factors, 2019, p. 1-45.

3. Burton Graham J., et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. In: BMJ Nutrition Prevention & Health, 2019, p. 1-3.

4. Huluta Iulia, et al. Prediction of preeclampsia developing at term. In: Ginekologia Polska, 2018, vol. 89, no. 4, p. 206-221.

5. Codreanu Nadejda, Botnari-Guțu Mihaela, Murșiev Cristina s. a. Preeclampsia – riscuri precoce și tardive. În: Buletin de perinatologie, 2019, nr.1, p. 22-29.

6. Ciobanu Anca, et al. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35e37 weeks' gestation. In: American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2019, p. 486.e1-486.e11.

7. Boris D. A., et al. Prediction of preeclampsia on the counts of CD-16 negative monocytes. In: Journal Obstetrics and Gynecology, 2019, no. 7, p. 49-55.

8. Phipps Elizabeth A., et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. In: Nature Reviews Nephrology, 2019, vol. 15, p. 275-289.

9. Sidorova I. S., Nikitina N. A. Obosnovanie sovremennoy kontseptsii razvitiya preeklampsii. In: Akusherstvo i Ginekologiya, № 4, 2019, s. 27-33.

10. Moghaddas Hakimeh S., Zununi Sepideh V., et al. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. In: Biomedicine & Pharmacotherapy Journal, 2019, vol. 109, p. 408-416.

11. Oprescu D. s. a. Asocierea biomarkerilor serici cu valorile Doppler ale arterelor uterine în predicția preeclampsiei. În: Revista Obstetrică și ginecologie, 2017, nr. 16, p. 24-27.

12. Peracoli José Carlos, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. În: Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, vol. 41, no. 5, 2019, p. 319-321.

13. Apicella Clara, Camino S. M. Ruano, et al. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. În: International Journal of Molecular Sciences, 2019, p. 1-45.

14. Sisti Giovanni, Colombi Irene. New blood pressure cut off for preeclampsia definition: 130/80 mmHg. În: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2019, vol. 240, p. 322-324.

15. Hui-Qing Lu, et al. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. În: The Scandinavian Journal of Immunology, 2019, p. 1-13.

16. Staff Anne Cathrine. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. In: Journal of Reproductive Immunology, 2019, p. 1-10.

17. Bhorat Ismail. Pre-eclampsia and the foetus: a cardiovascular perspective. In: Cardiovascular Journal of Africa, 2018, vol. 29, no. 6, p. 387-393.

18. Carlos Galaviz-Hernandez, Martha Sosa-Macias, et al. Paternal Determinants in Preeclampsia. In: Frontiers in Physiology, 2019, vol. 9, art. 1870, p. 1-3.

19. Makatsariya A. D., Chervenak F. A., Bitsadze V. O. Preeklampsiiya, mikroangiopatiya, HELLP-sindrom. In: Beremennost' vysokogo riska, 2015, p. 563-581.

20. Krantz D., Carmichael J., et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal

characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. In: American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2018, vol. 218, no. 1, p. 126. e1-e13.

21. Hui Qing Lu, Rong Hu. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism. In: American Journal of Perinatology Reports, 2019, vol. 9, no. 3, p. e275-e291.

22. Phipps Elizabeth, Prasanna Devica, et al. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. In: Clinical Journal of American Society of Nephrology. 2016, p. 1102-1113.

23. Jurewicz Ewekina, Filipek Anna, et al. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży. In: Postępy Biochemii, 2018, vol. 64, no. 4. p. 323-329.

24. Maric-Bilkan Christine, et al. Research Recommendations From the National Institutes of Health Workshop on Predicting, Preventing, and Treating Preeclampsia. In: Journal Hypertension, 2019, vol. 73, no. 4, p. 757-766.

25. Hurter Hanna, Van Breda Shane V., et al. Prevention of preeclampsia after infertility treatment: Preconceptional minimalisation of risk factors. In: Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019, vol. 33, no. 1, p. 127-134.

26. Mayrink J., et al. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. In: The Scientific World Journal, 2018, p. 1-9.

27. Timofeeva L.A., Karavaeva A.L., i.dr. Rol' preeklampsii v iskhodakh beremennosti: vzglyad neonatologa. In: Akusherstvo i Ginekologiya № 4 / 2019, p. 74-83.

28. Guedes-Martins L. Superimposed Preeclampsia. In: Adv. Exp. Med. Biol., 2017, p. 409-417.

29. Poon Liona C., Shennan Andrew, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. In: International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2019, p. 1-8.

30. Schlembach Dietmar, Hund Martin, et al. Pregnancy Hypertension. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health economics review. In: International Journal of Women's Cardiovascular Health, 2019, vol. 17, p. 28-35.

31. El-Sayed Amel A. F. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. In: Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2017, vol. 56, p. 593-598.

32. Fan Yu, et al. Predictive value of soluble fms-like tyrosine kinase-1 against placental growth factor for preeclampsia in a Chinese pregnant women population. In: Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2019, p. 1-5.

33. Ridder Anna, Giorgione Veronica, et al. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. In: International Journal of Molecular Sciences. 2019, vol. 20, no. 13, p. 1-9.



Maria Mardare-Fusu. *Flori*, 2019, vop. acril. pe p., 50 × 74 cm