

NADEJDA CODREANU, MIHAELA BOTNARI-GUȚU, CRISTINA MURȘIEV, IGOR CODREANU

PREECLAMPSIA – RISCURI PRECOCE ȘI TARDIVE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra Obstetrică și Ginecologie

SUMMARY

PREECLAMPSIA – THE EARLY AND THE LATE RISKS

Background: Despite edge research, at present preeclampsia remains a major proximity and an issue discussed in contemporary obstetrics. Preeclampsia is considered to be responsible for approximately 14% of maternal deaths estimated per year, constituting along with bleeding and infection a triad that may develop fatal complications during pregnancy. The purpose of this study is to present the impact of preeclampsia on the structure of maternal-fetal morbidity and mortality, long-term maternal risk. The risk of developing clinical hypertension by age 50 thus increases from 5% among women with healthy pregnancies to 20% in those with a history of severe preeclampsia. In women with severe preeclampsia, the odds of all associated CV complications – including ischemic heart disease (odds ratio [OR] 2.11; 1.76–2.52), stroke (OR 1.61; 1.35–1.93), thromboembolism (OR 2.18; 1.70–2.80), and type II diabetes (OR 4.09; 3.52–4.76)—are statistically higher. The result is an increase in death from all causes (OR 1.38; 1.11–1.71) in women at a mean follow-up age of 41.6 years.

Material and Methods: The study was carried out in the Department of Obstetrics and Gynecology SCM -1 mun. Chisinau during 2010-2012. The present study included 98 pregnant women whose pregnancy was complicated by preeclampsia of various degrees of severity, investigated according to the elaborated questionnaire. Study of obstetrical history of patients with a ischemic cardiovascular diseases. The study performed in the Cardiology department of IMSP SCM-3 mun. Chișinău during 2014-2016.. The study group included 52 patients.

Results: Preeclampsia is a true proximity causing lethality between patients in the study in 4.1%, 21.4% – HELLP syndrome, 11.2% – embedded normal placental detachment and 7.1% – DIC with bleeding syndrome. The consequences of preeclampsia was pathological births, 81 cases completed by caesarean section or assisted births, of which they constitute 56.3% of premature births. The consequences of preeclampsia on fetuses showed an incidence of perinatal mortality by 4.3%, increased frequency of IUGR – 75.5% of cases, acute fetal distress – 37.8%. There is a strong correlation between a history of preeclampsia and the risk of developing ischemic heart disease later in life. ($p < 0,001$)

Conclusion: This study showed that preeclampsia is associated with an increased risk for maternal and fetal morbidity. This study aims to highlight the value of life style modifications and to encourage clinicians to consider cardiovascular risk assessment and active management in women with a previous preeclampsia.

РЕЗЮМЕ

ПРЕЭКЛАМПСИЯ – РАННИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Мотивация исследования: Преэклампсия считается ответственной за приблизительно 14% материнской смертности, подсчитанной в год, что вместе с кровотечением и инфекцией вызывает триаду, которая может развиться при смертельных осложнениях во время беременности. Цель данного исследования было определение взаимосвязи между преэклампсией и материнско-перинатальными осложнениями, а также отдалёнными кардиоваскулярными осложнениями. Таким образом, была обнаружена статистически достоверная корреляция между анамнезом преэклампсии в родах и инфарктом миокарда перенесенным в молодом возрасте. Таким образом, риск развития клинической гипертензии в возрасте 50 лет повышается с 5% среди женщин со здоровой беременностью до 20% у лиц с хронической преэклампсией. У женщин с тяжелой преэклампсией шансы всех ассоциированных осложнений СС, включая ишемическую болезнь сердца (отношение шансов [OR] 2,11, 1,76-2,52), инсульт (OR 1,61, 1,35-1,93), тромбоз (OR 2,18, 1,70-2,80), и диабет типа II (OR 4.09; 3.52-4.76) – статистически выше. Результатом является увеличение смертности от всех причин (OR 1,38; 1,11-1,71) у женщин при среднем контрольном возрасте в 41,6 года.

Материалы и методы: Исследование проводилось в отделении акушерства и гинекологии SCM-1 мун. Кишинев в 2010-2012 годах. В настоящее исследование включено 98 беременных женщин, беременность которых осложнена преэклампсией различной степени тяжести, исследованной в соответствии с разработанной анкетой. Изучение акушерской истории пациентов с ишемическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование проведено в кардиологическом отделении МСМ МСМ СКМ-3. Кишинэу в 2014-2016 годах. В группу исследования вошли 52 пациента.

Результаты: Преэклампсия – истинный риск, вызывающая летальность среди пациентами в исследовании в 4,1%, 21,4% – синдромом HELLP, 11,2% – отслойка плаценты и 7,1% – ДВС синдромом. Последствиями преэклампсии были патологические роды, 81 случай завершился путем кесарева сечения, из которых 56,3% преждевременных родов. Последствия преэклампсии для плодов это повышенная на 4,3% частота перинатальной смертности, задержка внутриутробного развития плода – 75,5% случаев, острый плодный дистресса – 37,8%. Существует корреляция между историей преэклампсии и риском развития ишемической болезни сердца в более позднем возрасте. ($p < 0,001$)

Вывод: Это исследование показало, что преэклампсия связана с повышенным риском материнской и перинатальной заболеваемости. Данное исследование направлено на то, чтобы подчеркнуть ценность модификаций образа жизни и побудить клиницистов к рассмотрению оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и активного ведения женщин с предшествующей преэклампсией.

Actualitatea temei: Preeclampsia reprezintă una dintre cele mai severe complicații ale sarcinii, constituind un pericol major pentru mamă și făt. Este o complicație specifică sarcinii care se dezvoltă după 20 de săptămâni de gestație.

Preeclampsia este o condiție unică de patogeneză placentară cu debut acut, manifestări predominant cardiovasculară care pot fi atribuite activării generalizate a endoteliului vascular și vasospasmului care rezultă în hipertensiune și hipoperfuzia organelor. Cele mai importante societăți științifice furnizează diferite criterii pentru diagnosticul de preeclampsie. Comun pentru toate criteriile de diagnostic este că preeclampsia este un sindrom caracterizat prin hipertensiune primară depistată (≥ 140 mm Hg ai tensiunii arteriale sistolice [TAs] sau ≥ 90 mm Hg ai presiunii diastolice [TAD], care a apărut după 20 săptămâni de gestație, cu implicarea ≥ 1 sistem de organe și rezoluție completă în termen de 12 săptămâni post-partum. Patogeneza preeclampsiei nu a fost pe deplin elucidată, căutarea de markeri predictivi și o strategie de prevenire sunt obiective ce urmează a fi atinse. Prin urmare, managementul clinic este, în principal, simptomatic, orientat spre prevenirea morbidității și mortalității materne. Preeclampsia este una din principalele cauze de morbiditate și mortalitate maternă la nivel mondial, totodată și întârzierea în tratamentul hipertensiunii arteriale severe și diagnosticul complicațiilor preeclampsiei contribuie semnificativ la creșterea mortalității materne. Ratele de mortalitate s-au dovedit a fi reduse în țări precum Statele Unite și Marea Britanie după introducerea ghidurilor naționale detaliate pentru gestionarea și creșterea gradului de conștientizare al importanței reducerii tensiunii arteriale ridicate sever.

La nivel global, preeclampsia complică aproximativ 2% -10% din sarcini.

Incidența variază de la 4-18%, constituind a doua cauză a mortalității neonatale. În general, riscul recurent

pentru femeii care în sarcina anterioară au dezvoltat preeclampsia se estimează a fi de 16% sau 32 % la femeii cu preeclampsie în două sarcini consecutive. În unele cazuri, acest risc poate crește chiar pînă la 50-60% . Dacă preeclampsia a apărut mai devreme de a 30 săptămână de gestație atunci riscul dezvoltării ei în sarcina următoare este mai mare de 40%.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), incidența acesteia este de șapte ori mai mare în țările în curs de dezvoltare (2,8% din născuți-vii) decât în țările dezvoltate (0,4%).

Mortalitatea maternă în preeclampsie este estimată la aproximativ 14% pe an (50000 la 75000). Dacă este complicată de eclampsie, mortalitatea maternă este între 1 și 20%, perinatală – între 1,5 și 35%.

Boala cardiovasculară (BCV) este cauza de deces a peste 50% dintre femeii din întreaga lume. Majoritatea acestor decese cardiovasculare sunt datorate bolii coronariene (23%) și accidentului vascular cerebral (18%).

În 2011, American Heart Association, a ajuns la concluzia că preeclampsia și hipertensiunea în sarcină sunt factori cardiovasculari de risc.

Riscul de a dezvolta hipertensiune arterială la vârsta de 50 de ani crește de la 5 % în rândul femeilor cu sarcini sănătoase la 20% la femeile cu istorie de preeclampsie severă.

La femeile cu preeclampsie severă, odd ration asociate cu complicațiile cardiovasculare, inclusiv boala cardiacă ischemică (odds ratio [OR] 2.11; 1.76-2.52), accidentul vascular cerebral (OR 1,61; 1.35-1.93), tromboembolismul (OR 2.18; 1.70-2.80) și diabetul de tip II (OR 4,09; 3.52-4.76) –e statistic mai mari. Rezultatul este o creștere a numărului de decese din toate cauzele (OR 1,38; 1.11-1.71), la femeii, la o medie de vârstă de 41,6 ani. Preeclampsia versus bolile cardiovasculare-ambele condiții au mecanisme genetice și fiziopatologice similare ca: hiperlipidemia, obezitatea, diabetul zaharat, bolile renale.

Scopul lucrării: Evaluarea impactului preeclampsiei și maladiilor de placentatie în morbiditatea și mortalitatea materno-fetală, precum și a riscului cardiovascular tardiv.

Obiective:

1. Evaluarea impactului preeclampsiei asupra morbidității și mortalității materno-fetale.
2. Evaluarea complicațiilor preeclampsiei în funcție de momentul de apariție, metoda și timpul de rezolvare a sarcinii.
3. Evaluarea complicațiilor cardiovasculare tardive ale preeclampsiei.

Materiale și metode: Studiul retrospectiv s-a desfășurat în cadrul secției de Obstetrică și Ginecologie a IMSP SCM-1 mun. Chișinău pe parcursul anilor 2010-2012. Lotul de studiu a inclus 98 de gravide a căror sarcină a fost complicată prin preeclampsie de diferit grad al severității, cercetate în baza unui chestionar special elaborat.

Studiul anamnezei obstetricale la pacientele cu boli cardiovasculare ischemice. S-a efectuat în cadrul secției Cardiologie a ISMP SCM-3 mun. Chișinău. Lotul de studiu a inclus 52 paciente și un lot de control de 52 paciente.

Rezultate și discuții

Riscuri precoce

Luând în considerare criteriile propuse spre analiză s-au obținut următoarele rezultate:

În funcție de repartizarea pacientelor cu preeclampsie conform grupelor de vârstă, s-a constatat că 34 de paciente din totalul de 98 au vârsta cuprinsă între 19-29 ani (cea ce reprezintă 34,7%), 33 paciente – vârsta de 24-29 de ani (33,8%), 17 gravide – 29-39 ani (17,3%) și cu vârsta mai mare de 39 de ani s-au numărat 14 gravide (14,3%). Prin urmare, se observă o predominanță a pacientelor de vârsta tânără între 19-29 de ani.

Dintre acestea, primipare erau în număr de 71 (72,45%) și multipare – 27 de paciente (27,55%).

În funcție de momentul apariției bolii, s-a observat o

incidență mai mare a preeclampsiei la gravidele aflate la o vârstă gestațională sub limitele optimele nașterii, adică din cele 98 de gravide, 55 au născut prematur, inclusiv- 30 (30,6%) la termenul de 34-36 de săptămâni; 21 (21,4%) – la termenul de 30-34 de săptămâni și 4 paciente (4,8%) au sub 30 de săptămâni. Restul gravidelor au născut la termenul normal de gestație cuprins între 37-41 de săptămâni, acest fapt s-a înregistrat la un număr de 43 de gravide (44,8%), totodată din 43 de cazuri, 24 prezentau preeclampsie severă.

S-a concluzionat că un rol important în dezvoltarea preeclampsiei îl are anamneza obstetricală complicată. Astfel, în cadrul lotului cercetat aproximativ 50% dintre pacientele cu preeclampsie au prezentat istoric obstetrical complicat (în 24 de cazuri a menționat avorturi medicale, în 10 cazuri avorturi spontane, 9–sterilitate, 4-sarcini anterior stagnate în dezvoltare și 2 cazuri de nașteri premature). Aceste date pot fi considerate aproximative, deoarece nu se exclude faptul că unele paciente au omis această informație, totuși datele prezentate sunt relevante și elucidează influența istoricului obstetrical agravat asupra evoluției sarcinilor următoare.

În cadrul lotului investigat de noi s-a evidențiat o predominare a bolilor renourinare la 31 de gravide (31,6%), 18 (18,4%) – sufereau de obezitate de diferit grad, în 9 cazuri (9,2%) s-a înregistrat HTA cronică, în 7 cazuri (7,1%) – dereglări hepatice, un caz de vitiligo (1%).

Ne-am propus și evidențierea frecvenței simptomelor clinice carea ar facilita stabilirea unui diagnostic cât mai precoce și corect (fig.1). Astfel, în 90 de cazuri (91,8%) s-au înregistrat valori ale tensiunii arteriale peste limitele normei, pe locul doi după frecvența acuzelor se afla cefaleea, predominant occipitală care s-a înregistrat la 78 de gravide (79,8 %), edemele moderate – în 43 de cazuri (43,9%) și cele generalizate – în 24 de cazuri (24,5%), durerile epigastrice sau în hipocondrul drept au fost prezente la 30 de gravide (30,6%), oliguria – în 26 de cazuri (26,5%), tulburări vizuale – 16 cazuri (16,3%), vertijuri – 15 (15,3%), deficit respirator – 14 cazuri (14,3%), adaos ponderal patologic – 13 cazuri (13,3%), contracții uterine – 12 (12,2%), tremor fin al extremităților – 9 (9,2%) și acufene – 6 cazuri (6,1%).

HTA	•91,8% (90 de cazuri)
cefalee	•79,8% (78 de cazuri)
edeme moderate	•43,9% (43 de cazuri)
edeme generalizate	•24,5% (24 de cazuri)
dureri epigastrice	•30,6% (30 decazuri)
oligurie	•26,5% (26 de cazuri)

dereglări vizuale	•16,3% (16 cazuri)
vertije	•15,3% (15 cazuri)
deficit respirator	•14,3% (14 cazuri)
adaos ponderal patologic	•13,3 % (13 cazuri)
contractii uterine	•12,2% (12 cazuri)
tremor	•9,2% (9 cazuri)

Figura 1. Frecvența acuzelor prezentate la internare

În urma evaluării unor parametri de laborator s-a observat o trombocitopenie fie inițială fie în dinamică diagnosticată la 66 de gravide (67,8%), creșterea transaminazelor în 39 de cazuri (39,8%) și modificări ale hemostazei în 34 de cazuri (34,7%).

Stabilirea diagnosticului de preeclampsie severă și luarea deciziei de rezolvare a sarcinii s-au efectuat ținând cont de următoarele complicații, fig.2:

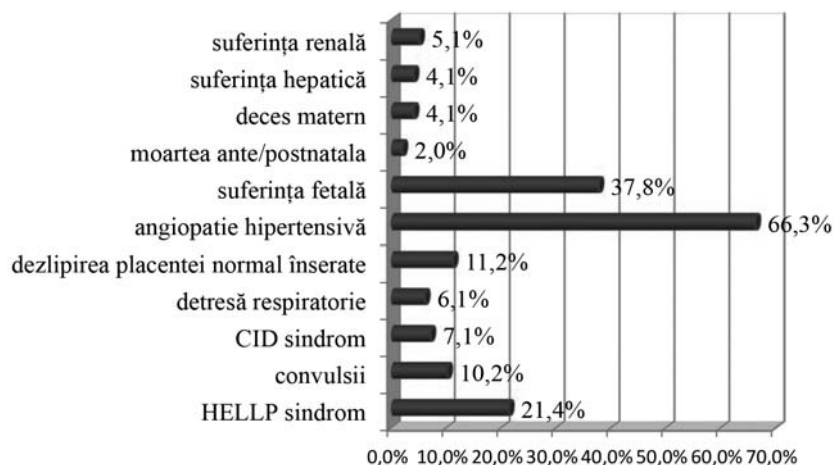


Fig 2. Structura complicațiilor apărute

Astfel, în 65 de cazuri (66,3%) s-a dezvoltat angiopatia hipertensivă, în 37 de cazuri (37,8%) s-a înregistrat suferința fetală acută, în 21 (21,4%) – sindromul HELLP, la 11 (11,2%) paciente s-a constatat dezlipirea placentei normal înserate, în 10 cazuri (10,2%) s-au înregistrat convulsii (fie până la internare fie după internare), sindromul CID s-a stabilit în 7 cazuri (7,1%), detresă respiratorie – la 6 gravide (6,1%), deces fetal antenatal – în 2 cazuri.

Luând în considerare criteriile prezentate, reiese că din cele 98 de cazuri, 71 (72,4%) paciente au prezentat preeclampsie severă și în 27 de cazuri (27,5%) – preeclampsie ușoară.

Datele prezentate mai sus au constituit criteriile de care a depins restricționarea sau continuarea sarcinii (tab.1):

Tabelul 1. Termenele de rezolvare a sarcinii

În primele 24 h	32	32,6%
24 - 48 h	40	40,8%
48 h - 1 săptămână	18	18,4%
1 - 2 săptămâni	8	8,2%

Din datele tabelului 1 rezultă că terminarea sarcinii în primele 24 de ore s-a efectuat în 32 de cazuri (32,6%), s-a temporizat cu 24-48 de ore în 40 de cazuri (40,8%), cu 48 de ore- 1 săptămână în 18 cazuri (18,4%) și sarcina a putut fi prelungită cu mai mult de o săptămână în 8 cazuri (8,2%).

Prin urmare, în funcție de gravitatea procesului preeclampic și a termenului de gestație, a fost luată hotărârea privind rezolvarea sarcinii, astfel încât în 81 de cazuri (83%) s-a recurs la operația cezariană și în 17 cazuri (17%) nașterea a decurs per vias naturalis, dintre acestea, la 11 gravide (11,2%) travaliul a debutat spontan, iar în 6 cazuri (6,1%) s-a efectuat amniotomia cu administrarea oxitocinei. Analgezia nașterilor s-a efectuat cu prioritate sub anestezie epidurală – 58 de cazuri, în restul 23 de cazuri s-a aplicat anestezia generală (raportul constituind 3:1).

Complicațiile fetale înregistrate la femeile preeclampice sunt prezentate mai jos (tab.2):

Tabelul 2. Influența preeclampsiei asupra stării intrauterine a fătului

RDIU	74 (75,5%)
Insuf. feto-placentară (placentă cu masă mică, calcinate pe placentă)	49 (50,0%)
Oligoamnios	27 (27,6%)
Suferință fetală acută	37 (37,8%)
Decese perinatale	4 (4,08%)

Deci, retardul de dezvoltare intrauterină al fătului a fost prezent în majoritatea cazurilor - în 74 de sarcini (75,5%), oligoamniosul în 27 cazuri (27,6%), suferința fetală acută caracterizată prin creșterea frecvenței contracțiilor cardiace fetale, lichid amniotic de culoare verzui, accelerarea sau reducerea mișcărilor fetale - în 37 de cazuri (37,8%) și deces perinatal (fie prenatal fie antenatal) - în 4 cazuri (4,1%). Prin urmare, mortalitatea perinatală a constituit 4,08%.

Ultimele cercetări au demonstrat că o importanță mare are și timpul apariției preeclampsiei. Astfel, în conformitate cu termenul de gestație la care apare, preeclampsia este împărțită în precoce (apare până la 34 săptămâni de gestație) și tardivă (apare după 34 de săptămâni de gestație). Cercetările arată că, gravidele a căror sarcină a fost complicată prin preeclampsie precoce comportă un risc mai mare de a prezenta în sarcina următoare nepreeclamptică simptome cum abruptio placentae, nașterea unui făt mort, nașterea prematură sau retardul în dezvoltarea intrauterină a fătului.

Impactul tardiv

Studiul a inclus 52 paciente din secția de Infarct Miocardic Acut din cadrul ISMP SCM-3 mun. Chișinău.

Luând în considerare criteriile propuse spre analiză am obținut următoarele rezultate:

Conform criteriului repartizarea pacientelor cu preeclampsie grupelor de vârstă, s-a constatat că 16 paciente din totalul de 52 au vârsta de 49 ani (ceea ce reprezintă 30,76%), 8 paciente - cu vârsta de 50 ani (15,38), 5 paciente - 48 (9,61%), câte 4 paciente- au revenit vârstelor de 47, 46 și 45 ani fiecare constituie (7,69%), 2 paciente - 44 ani (3,8%), 3 paciente de 43 ani (5,76%), vârstele 41, 39, 36, 32 ani avea câte o singură pacientă (1,92) și 2 paciente de 40 ani (3,84%). Prin urmare, se observă o predominanță a pacientelor de vârstă de 49 ani. Dintre acestea primipare erau în număr de 11 (21,15%) și multipare de 41 de paciente (78,85%).

În funcție de numărul de avorturi a arătat că din 52 paciente, 29 nu au efectuat nici un avort ceea ce constituie 55,76 %, 20 paciente aveau câte un avort (38,46%), 2 paciente câte 2 avorturi (3,84%) și o pacientă avea în anamneză 4 avorturi (1,92%).

Datele privind numărul de sarcini complicate au arătat că la 41 paciente din 52 au avut câte o sarcină complicată ceea ce constituie 78,84%, o pacientă a suferit 2 sarcini complicate 1,92%, și 10 paciente nu au avut sarcini complicate (19,23%)

Distribuția pacientelor în funcție de durata în ani de debutul maladiei cardiovasculare a fost următoarea: la 2 paciente maladia cardiovasculară avea o durată de 12 ani (5,76%), la 14 paciente de 10 ani ceea ce constituie 26,92%, la 17 paciente de 7 ani (32,69%), 11 paciente - 5 ani (21,15%), 4 paciente-6 ani (7,69%), 2 paciente- 2 ani (3,84%), și o pacientă cu durata maladiei de 8 ani (1,92%).

Vârsta de debut al maladiei

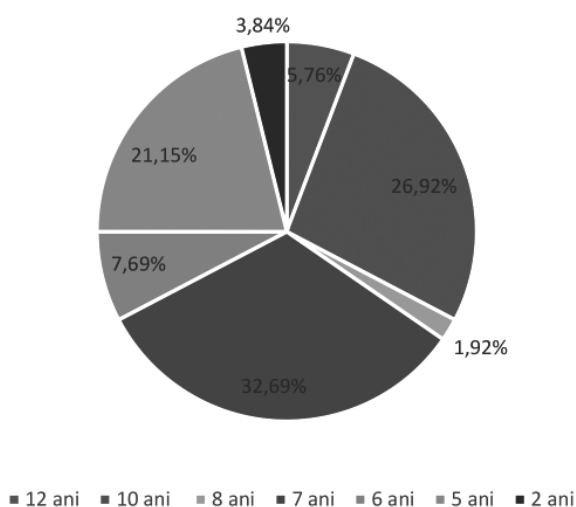


Fig.3 Vârsta de debut al maladiei.

În funcție de anamneza obstetricală: 21 paciente din 52 au avut sarcini complicate de preeclampsie, ceea ce a constituit 40,38%, 7 paciente au fost diagnosticate cu HTA indusă de sarcină (13,46%), 3 (5,76%) paciente cu preeclampsie și diabet gestațional, 4 (7,69%) paciente cu

HTA indusă de sarcină și diabet gestațional, 2 (3,84%), paciente cu diabet gestațional, o pacientă (1,92%) a suferit de preeclampsie și diabet zaharat tip II, 4 (7,69%) paciente cu HTA cronică suprapusă cu preeclampsie.

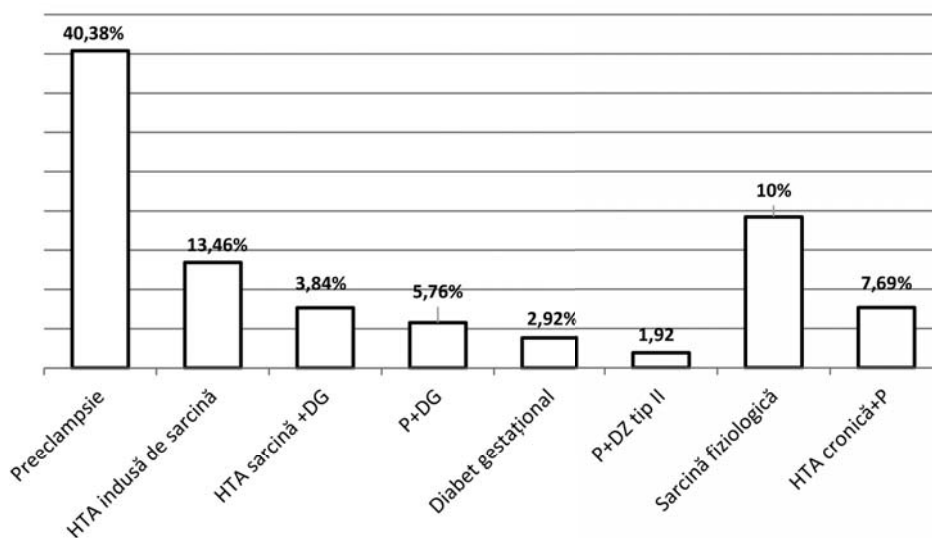


Fig 4. Distribuția pacientelor în funcție de complicațiile apărute în sarcină

În ceea ce privește evoluția nașterii, vom menționa că la 15 paciente sarcina s-a finalizat cu naștere prematură-28,84%, la 10 paciente s-a înregistrat RDIU (19,23%), la 9 paciente-moartea intranatală a fătului

(17,30%), avort spontan au suferit 7 paciente (13,59%), o pacientă a născut un făt macrosom (1,92%). Doar 10(19,23%) paciente au avut o sarcină fără complicații.

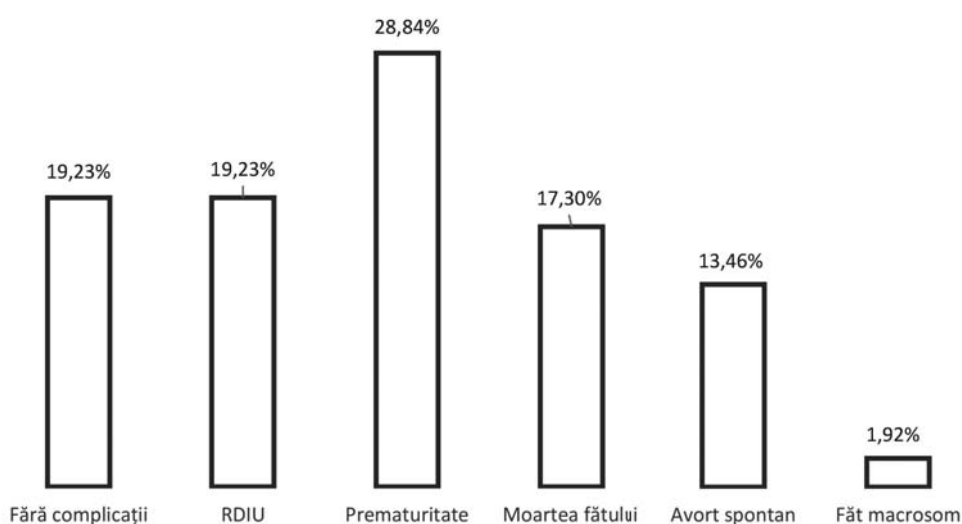


Fig.5 Evoluția nașterii.

HTA în timpul sarcinii, în general, și preeclampsia, în special, sunt factori de risc recunoscuți pentru declanșarea BCV. La aceste paciente, în comparație cu femeile normotensive în sarcină, există un risc mai mare de a dezvolta evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare.

Un posibil mecanism al acestei relații este că preeclampsia și BCV au factori de risc comuni ca obezitatea, diabetul zaharat, afecțiunile renale, precum și faptul că preeclampsia poate induce pe termen lung tulburări metabolice și vasculare ceea ce crește riscul de a dezvolta BCV.

Din punctul de vedere al studiului științific, este important de a elucidat dacă preeclampsia în sine crește riscul apariției al BCV sau dacă acesta servește ca un marker pentru femeile cu risc. În ceea ce se referă la îngrijirea pacientelor, este important să se țină cont de faptul că femeile cu istoric de preeclampsie au un risc crescut pentru BCV în sarcina actuală, și, indiferent de mecanism, gravida trebuie să fie consiliată și examinată în mod corespunzător. În așteptarea studiilor aprofundate care să confirme sau nu această asocieră, femeile cu antecedente de preeclampsie trebuie să fie monitorizate îndeaproape pentru BCV și tratate în caz de necesitate.

Concluzie

Preeclampsia reprezintă o adevărată amenințare cauzând letalitate în rândul pacientelor din studiu în 4,1% cazuri. De asemenea 21,4% au prezentat sindromul HELLP, 11,2% – dezlipirea placentei normal inserate și în 7,1% s-a constatat sindromul CID cu hemoragii.

În studiul de față preeclampsia a fost responsabilă de nașterile patologice, finalizate în 81 de cazuri prin cezariană sau nașteri asistate, dintre care 56,3% au constituit nașteri premature.

Consecințele preeclampsiei asupra feților s-au exprimat prin mortalitate perinatală cu 4,3%, frecvența crescută a retardului de dezvoltare intrauterină – 75,5% de cazuri, suferința fetală acută – 37,8%.

Există o corelație puternică între antecedentele de preeclampsie și riscul de a dezvolta boala cardiacă ischemică ($p < 0,001$). Pacientele cu istoric de preeclampsie și maladii de placentatie necesită supraveghere medicală specifică, cu aspirinoterapie.

Bibliografie

- Barden A.** Pre-eclampsia: contribution of maternal constitutional factors and the consequences for cardiovascular health. //Clin Exp Pharmacol Physiol., 2006, Vol. 33, p. 826–830.
- Barker D.J.** Adult consequences of fetal growth restriction. //Clin Obstet Gynecol., 2006, Vol. 49, p. 270–283.
- Barton J.R., Sibai B.M.** Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. //Obstet Gynecol., Aug. 2008, Vol. 112, p. 359-372.
- Baschat A.A., Hecher K.** Fetal growth restriction due to placental disease. // Semin Perinatol., 2004, Vol. 28, p. 67-80.
- Berg C.J., Callaghan W.M., Syverson C., Henderson Z** Pregnancy Related Mortality in the United States, 1998 to 2005. //Obstetrics & Gynecology, 2010, Vol. 116, p. 1302-1309.
- Brown M.A., Mackenzie C., Dunsmuir W.** Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestati-

onal hypertension? // BJOG., Aug. 2007, Vol. 114, p. 984-993.

- Cetin I., Cozzi V., Pasqualini F., Nebuloni M.b Garlanda C.** Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. //Am J Obstet Gynecol., 2006, Vol. 194, p. 147–1353.
- Chafetz I., Kuhnreich I., Sammer M., Tal Y., Gibor Y., Meiri H., et al.** First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. //Am J Obstet Gynecol., 2007, Vol. 197, p. 35-37.
- Clifton V. L., Stark M. J., Osei-Kumah A., and Hodyl N. A.** The fetoplacental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health., 2012, Vol. 33, p. 37–41.
- Cowans NJ, Spencer K.** First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. //Prenat Diagn, 2007, Vol. 27, p. 264–271.
- Duckitt K., Harrington D.** Risk Factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. //British Medical Journal. 2005, Vol. 7491, p. 235-247.
- Duley L.** The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. //Seminars in Perinatology, 2009, Vol. 33p. 130–137.
- Espinoza J., Romero R., Nien J.K., Gomez R, Kusanovic J.P.** Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. //Am J Obstet Gynecol, 2007, Vol. 196, p. 326-313.
- Gagnon A., Wilson R.D., Audibert F., Allen V.M., Blight C., Brock J.A.** Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. //J Obstet Gynaecol Can., Oct. 2008, Vol. 30, p. 918-949.
- Gaugler-Senden I.P., Huijssoon A.G., Visser W., Steegers E.A., Groot C.J.** Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, Vol. 128, p. 216–221.
- Geusens N., Verlohren S., Luyten C., Taube M.** Endovascular trophoblast invasion, spiral artery remodelling and uteroplacental haemodynamics in a transgenic rat model of pre-eclampsia. // Journal of Obstet and Gynecol., 2008, Vol. 29, p. 614–623.
- Ghulmiyah L., Sibai B.** Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. //Seminars in Perinatology., 2012, Vol. 36, p. 56–59.

18. **Giguère Y., Charland M., Bujold E., Bernard N.** Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. // *Am J Obstet Gynecol.*, Oct. 2010, Vol. 203, p. 383.
19. **Giguère Y., Charland M., Bujold E., Bernard N., Grenier S., Rousseau F., et al.** Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. // *Ann Biol Clin (Paris)*, May-Jun 2011, Vol. 69, p. 257-271.
20. **Hernandez-Diaz S., Toh S., Cnattingius S.** Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. // *BMJ.*, 2009, Vol. 338, p.2255
21. **Hui D., Okun N., Murphy K., Kingdom J., Uleryk E., and Shah P. S.** Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.*, 2012, Vol. 34, p. 142–153.
22. **Huppertz B., Sammar M., Chefetz I., Neumaier-Wagner P., Bartz C.** Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia. // *Fetal Diagn.*, 2008, Vol. 24, p. 230–236.
23. **Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C., Thornburg K., Barker D.** Pre-Eclampsia is associated with increased risk of stroke in adult Offspring: The Helsinki Birth Cohort Study. // *Stroke.*, 2009, Vol. 40, p.1176-1180.
24. **Kuc S., Wortelboer E.J., van Rijn B.B., Franx A., Visser G.H., Schielen P.C.** Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. // *Ann Biol Clin (Paris)*, May-Jun 2011, Vol. 69, p. 257-271.
25. **Magnussen E.B., Vatten L.J., Lund-Nilsen T.I., Salvesen K.A., Davey S.G., Romundstad P.R.** Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. // *BMJ.*, 2007, Vol. 335, p. 978.
26. **Marik P.E., Plante L.A.** Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. // *The New England Journal of Medicine*, 2008, Vol. 359, p.2025-2033.
27. **Odibo A.O., Zhong Y., Goetzinger K.R., Odibo L., Bick J.L., Bower C.R., Nelson D.M.** First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. // *Journal of Obstet and Gynecol.*, Aug 2011, Vol. 32, p. 598-602.
28. **Popovici R.M., Krause M.S., Jauckus J., Germeyer A., Brum I.S., Garlanda C.** The long pentraxin PTX3 in human endometrium: regulation by steroids and trophoblast products. // *Endocrinology*, 2008, Vol. 149, p.1136–1143.
29. **Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I., Tal J., Meiri H.** First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. // *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2007, Vol. 29, p. 128–134.
30. **Spencer K., Cowans N.J., Stamatopoulou A.** Maternal serum ADAM12s as a marker of rare aneuploidies in the first or second trimester of pregnancy. // *Prenat Diagn.*, 2007, Vol. 27, p. 1233–1237.