

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.8-053.1-07:618.3-06:616.8-009.24(043.2)

BOȘCĂNEANU NATALIA

**CRITERII DE DIAGNOSTIC PRECOCE ȘI PRONOSTIC
AL AFECȚIUNILOR NEUROLOGICE PERINATALE
ÎN SARCINA CU PREECLAMPSIE**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Obstetrică și ginecologie, Disciplina de obstetrică și ginecologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător științific:

Ețco Ludmila, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Consultant științific:

Gudumac Valentin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Rotaru Marin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Iliadi-Tulbure Corina, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Componența Consiliului științific specializat:

Friptu Valentin, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Tabuica Uliana, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Cernețchi Olga, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Mișina Ana, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Petrov Victor, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Criveancea Larisa, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea tezei va avea loc la 30.04.2024, ora 13:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.15-24-5 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004, sala 205).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca Științifică Medicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC (www.anacec.md).

Rezumatul a fost expediat la „ds” martie 2024.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,
Tabuica Uliana, dr. șt. med., conf. univ.

Conducător științific:

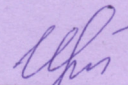
Ețco Ludmila dr. hab. șt. med., prof. cercet.

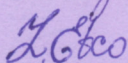
Consultant științific:

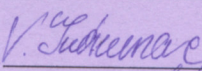
Gudumac Valentin dr. hab. șt. med., prof. univ.

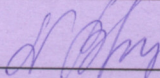
Autor

Boșcăneanu Natalia









CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
CONȚINUTUL TEZEI	7
1. CONSIDERAȚII GENERALE ÎN PROBLEMA AFECTĂRII NEUROLOGICE DE ORIGINE NETRAUMATICĂ A FĂTULUI ÎN SARCINA CU RISC SPORIT	7
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	7
3. STUDIAREA PROBLEMEI PREECLAMPSIEI ÎN REPUBLICA MOLDOVA ȘI IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI	8
3.1. Incidența preeclampsiei în Republica Moldova	8
3.2. Evoluția sarcinii la pacientele cu preeclampsie ce au născut în IMSP IM și C	8
3.3. Evaluarea parametrilor paraclinici în sarcina cu preeclampsie. Evoluția nașterii și rezultatele neonatale	9
4. PRONOSTICUL AFECTĂRII NETRAUMATICE A SNC LA FĂT ÎN CAZURILE CU PREECLAMPSIE, ÎN BAZA DATELOR ANAMNESTICE ȘI INDICATORILOR CLINICO-PARACLINICI	10
4.1. Stabilirea rolului variabilelor anamnestic, personale și somatice în evoluția preeclampsiei și a hipoxiei fetale	10
4.2. Determinarea rolului parametrilor clinico-paraclinici materni în preeclampsie și importanța lor în realizarea afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale pe parcursul perioadei prespitalicești și perioadei de spitalizare	11
4.3. Rolul indicilor de laborator, al echilibrului stresului oxidativ și proteinei S100B în preeclampsie și suferința fetală cronică	13
4.4. Particularitățile nașterii gravidelor cu preeclampsie și pragurile de prognostic al afectării netraumatice la nou-născu	17
4.5. Evaluarea nou-născuților cu afectare netraumatică a SNC în cazurile cu preeclampsie	19
4.6. Algoritmul de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul prognosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC în perioada perinatală	19
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	23
BIBLIOGRAFIE	24
LISTA LUCRĂRILOR LA TEMA TEZEI	25
ADNOTARE	27
АННОТАЦИЯ	29
SUMMARY	27

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei

Actualitatea Preeclampsiei (PE) este una de importanță majoră, reflectând o preocupare globală pentru sănătatea maternă și perinatală. Conform datelor FIGO din 2019, PE se regăsește cu o incidență medie de 2-5%, cu o variație de la 2 la 12% în unele țări [1]. Wang și autorii în studiul populațional prezentat în 2021, au demonstrat că la nivel global există o creștere alarmantă a incidenței afecțiunilor hipertensive în graviditate cu 10.9%, de la 16.3 mln. la 18.8 mln. [2]. În contextul acestor cifre, este important să subliniem că la nivel mondial, PE reprezintă a doua cauză de mortalitate maternă și neonatală precoce. Datele raportate de FIGO în 2021, relevă că PE este cauza a 76 de mii de decese materne și 500.000 decese perinatale anual [3].

În ciuda faptului că PE este responsabilă pentru un număr semnificativ de decese perinatale în fiecare an, conform studiului realizat în 2016 de către Gibbins K. J. și colaboratorii săi, s-a observat o tendință de scădere a incidenței deceselor antenatale în rândul femeilor cu PE, trecând de la un interval cuprins între 4,4-7% la 0,3-1,9%. Acest lucru evidențiază o evoluție pozitivă în ceea ce privește mortalitatea antenatală asociată PE. Cu toate acestea, consecințele perinatale rămân semnificative din cauza frecvenței crescute a nașterilor premature, adesea iatrogene și a ratei persistente a morbidității și mortalității perinatale [4].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemei de cercetare

Unul din aspectele de cercetare în domeniul PE este înțelegerea și evaluarea impactului ei asupra fătului și nou-născutului. Consecințele perinatale ale PE sunt variate și includ restricția de creștere fetală, nașterea prematură, leziunile netraumatice ale SNC fetal, precum și decesele perinatale [5]. Conform studiilor morbiditatea perinatală asociată afecțiunilor neurologice de origine netraumatică este de 2-9 ori mai mare în cazul PE decât în cazul gravidelor fără această afecțiune, cu o incidență cuprinsă între 15% și 24%. [6]. Aceste complicații sunt adesea asociate cu disfuncție placentară urmate de hipoxie, dezechilibrul stresului oxidativ și hemodinamică maternă labilă. Pe lângă aceasta, hipertensiunea arterială (HTA) este manifestarea clinică constantă în toate formele de PE, iar perturbarea în dinamica circulației sanguine materne poate fi cauza complicațiilor materno-fetale grave. Impactul evoluției PE și, în mod special, a HTA asupra SNC fetal este complex și depinde de factori asociați evoluției sarcinii, duratei ei, de termenul de gestație la momentul instalării PE și termenul de sarcină la momentul nașterii [7, 8]. Investigarea conexiunii dintre evoluția HTA în cadrul PE și efectele adverse asupra sănătății fătului și nou-născutului reprezintă un aspect actual și relevant al cercetării în acest domeniu [9, 10].

O altă componentă relevantă se concentrează pe diagnosticul precoce și prognosticul leziunilor netraumatice perinatale ale SNC. În ultimii ani, s-au dezvoltat și utilizat diverse metode de investigație pentru evaluarea acestor leziuni. Printre acestea, una dintre cele mai frecvent utilizate este ultrasonografia și examinarea dopplerografică, care au un rol esențial în acest context. Aceste tehnici permit evaluarea morfologică, precum și a fluxului sanguin la făt și identificarea posibilelor afecțiuni asociate cu hipoxia și ischemia. În plus, rezonanța magnetică nucleară (RMN) a devenit din ce în ce mai utilizată și reprezintă o metodă promițătoare în diagnosticul și evaluarea leziunilor SNC perinatale [11].

O altă abordare promițătoare în diagnosticul și evaluarea leziunilor netraumatice perinatale ale SNC este utilizarea markerilor de hipoxie cerebrală, cum ar fi proteina S100B [12, 13, 14, 15]. Această proteină, sintetizată în principal în SNC, poate traversa bariera hemato-encefalică, atât la nivelul fătului, cât și la nivelul placentar, fiind detectabilă în sângele matern. Studiile au arătat că nivelurile crescute de proteina S100B în sângele matern pot fi asociate cu leziuni netraumatice ale SNC fetal și pot servi ca marker potențial pentru diagnosticul și prognosticul acestor leziuni [16, 17].

Prezentul studiu științific a fost realizat în baza Proiectelor Instituționale 5.09.817.09.004A „Profilaxia precoce și tratamentul preventiv al gravidelor cu risc sporit de patologie a sistemului nervos central la făt, în vederea micșorării invalidității copiilor” (2009-2010) și 11.817.09.507 „Aspecte clinico-experimentale în dezvoltarea intrauterină și a factorilor ce influențează sistemul nervos la făt” (2011-2014), în baza Programului de Stat „Biomedicină, Farmaceutică, Menținere și Fortificare a Sănătății”, conform hotărârii Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, nr. 210 din 06 noiembrie 2008.

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

Obiectivele tezei:

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

Metodologia cercetării științifice

Pentru atingerea scopului și obiectivelor cercetării, s-au desfășurat două etape distincte. Prima etapă a constat într-un studiu descriptiv al unei serii de cazuri, care a servit drept fundament pentru formularea ipotezei de cercetare. Etapa a doua a implicat un studiu observațional, analitic, de cohortă. Metodele de cercetare utilizate au inclus chestionarea, examinarea clinică a pacientelor, investigații paraclinice și analize statistice. Această abordare metodologică a avut ca scop identificarea reperelor de prognostic și diagnostic precoce a leziunilor netraumatice perinatale asociate PE. Astfel, s-a putut dezvolta un algoritm de conduită adaptat pentru sarcinile afectate de PE, cu scopul de a îmbunătăți rezultatele materno-fetale.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute

Cercetarea a contribuit la înțelegerea fenomenului preeclampsiei și evidențierea rolului particularităților clinico-paraclinice și evolutive ale acesteia în dezvoltarea leziunilor netraumatice neurologice perinatale. Identificarea pragurilor și factorilor de prognostic pentru afectarea netraumatică neurologică perinatală aduce o perspectivă nouă asupra evoluției sarcinii și nașterii în ceea ce privește sănătatea nou-născutului în caz de PE. De asemenea, s-a identificat importanța parametrilor stresului oxidativ în preeclampsie, precum și a proteinei S100B în diagnosticul și prognosticul afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale, indicând posibilitatea intervențiilor preventive eficiente. Dezvoltarea și propunerea unui algoritm de conduită reprezintă o contribuție la practica medicală, având potențialul de a îmbunătăți gestionarea acestei afecțiuni și rezultatele perinatale la gravidele afectate.

Problema științifică importantă soluționată în teză

Problema științifică importantă soluționată în teză este legată de înțelegerea și evaluarea impactului preeclampsiei asupra dezvoltării leziunilor netraumatice perinatale, precum și identificarea factorilor pronostici și markerilor de diagnostic al acestor afecțiuni. Prin analiza detaliată a evoluției preeclampsiei și a valorilor tensiunii arteriale materne, cercetarea contribuie la dezvoltarea unor strategii de diagnostic precoce și conduită a gravidelor cu această afecțiune, având ca scop reducerea morbidității și mortalității perinatale.

Semnificația teoretică a lucrării

Subiectele abordate în studiul dat, completează informațiile teoretice despre specificul de evoluție

a preeclampsiei și factorii de prognostic în afectarea neurologică netraumatică perinatală, posibilități de pronostic a lor, precum și propunerea de optimizare a conduitei în aceste cazuri. Prin studiul proteinei S100B și stresului oxidativ au fost suplinite cercetările științifice teoretice despre importanța acestei proteine în prognosticul antenatal al afectării creierului fetal în sarcină și rolul dezechilibrului între prooxidanți și antioxidanți în afectarea vasculară în preeclampsie. Prin rezolvarea acestei probleme științifice, s-a contribuit la înțelegerea mai profundă a mecanismelor implicate în preeclampsie și a impactului acesteia asupra sănătății materno-fetale. Această abordare nouă completează cunoștințele existente și demonstrează importanța evaluării factorilor de prognostic în timp util, ceea ce poate avea impact semnificativ în prevenirea complicațiilor materno-fetale și îmbunătățirea conduitei clinice al pacientelor cu preeclampsie.

Valoarea aplicativă a studiului

Valorificarea rezultatelor acestei cercetări are implicații semnificative în practica clinică și în îngrijirea gravidelor afectate de preeclampsie. Algoritmul de conduită dezvoltat oferă un cadru eficient pentru abordarea acestei afecțiuni, având potențialul de a îmbunătăți rezultatele perinatale și de a reduce riscurile asociate cu preeclampsia. Prin integrarea proteinei S100B ca marker în evaluarea și monitorizarea preeclampsiei, este pus la dispoziție un instrument suplimentar pentru detectarea precoce a complicațiilor și pentru prognosticul leziunilor neurologice perinatale. Aceasta permite intervenții mai prompte și personalizate, care ar putea reduce riscul de consecințe negative pentru mamă și copil. Astfel, rezultatele acestei cercetări nu numai că îmbunătățesc înțelegerea noastră a preeclampsiei, ci și aduc beneficii practice, contribuind la îmbunătățirea calității îngrijirii medicale oferite gravidelor și nou-născuților afectați de această afecțiune.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele lucrării sunt propuse spre implementare în procesul didactic al Departamentului de Obstetrică și Ginecologie al USMF „Nicolae Testemițanu”, în lucrul curativ al Centrului perinatalogic de nivelul III (IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău).

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în cadrul studiului au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: Materials of XXIV European congress of Perinatal Medicine (Italia, Florența, 2014); Conferința Științifică cu participare internațională ”35 ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului” (Chișinău, Republica Moldova, 2017); Al VI-lea Congres Național cu participare internațională al Asociației Medicilor Obstetricieni Ginecologi. (Chișinău, Republica Moldova, 2018); 5th International Congress on Maternal Hemodynamics (Florence, Italia, 2024); Bukovinan International Medical Congress, (Chernivtsi, Ucraina, 2024).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Departamentului de Obstetrică și Ginecologie, USMF ”N. Testemițanu” (proces verbal nr. 6 din 10.01.2023) și la ședința Seminarului științific de profil ”Obstetrică și Ginecologie” (proces verbal nr. 7 din 04.07.2023).

Publicații la teză. Au fost publicate 12 lucrări în reviste naționale și forumuri internaționale. Au fost elaborate 4 acte de implementare.

Sumarul compartimentelor tezei: Teza cuprinde adnotare în limba română, rusă și engleză, lista figurilor, tabelor și ale abrevierilor, introducere și 4 capitole: revista literaturii, prezentarea materialului clinic și a metodelor de cercetare, prezentarea datelor proprii, sinteza rezultatelor, concluzii și recomandări practice. Teza este expusă pe 138 pagini dactilografiate. Materialul iconografic include 22 figuri și 23 tabele. Lucrarea este fundamentată pe 110 surse bibliografice.

Cuvinte cheie: preeclampsie, hipoxie cronică fetală, sistemul nervos central fetal, diagnostic precoce, pronostic.

CONȚINUTUL TEZEI

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

Acest capitol a prezentat o perspectivă actualizată asupra datelor științifice despre sarcina cu risc sport și a evidențiat importanța pre-eclampsiei (PE) în această structură. În literatura de specialitate, incidența globală a PE variază semnificativ. Cercetătorii abordează frecvent subiecte divergente, precum factorii de risc, mecanismele patogenetice implicate și rolul prooxidanților echilibrului stresului oxidativ în PE. Discutabile sunt și clasificările contemporane și alternative ale PE. Un subiect actual și încă neelucidat suficient este impactul hipoxiei cronice rezultate din disfuncția placentară asociată PE și influența acesteia asupra morbidității neurologice perinatale. Sursele științifice explorează capacitățile și mecanismele de adaptare ale fătului la hipoxie, precum și identifică principalii factori cauzatori de dezadaptare care conduc la leziuni cerebrale. În acest context, se atrage atenția asupra lipsei de date suficiente cu privire la impactul hipoxiei cronice asociate PE asupra dezvoltării creierului fătului și nou-născutului. Conform opiniei științifice actuale, severitatea leziunilor cerebrale de origine netraumatică în perioada perinatală poate fi influențată de mai mulți factori, inclusiv durata expunerii la hipoxie, vârsta gestațională la care aceasta apare și momentul nașterii. Metodele de diagnostic a suferinței fetale, inclusiv utilizarea parametrilor ultrasonografiei și dopplerografiei, precum și tehnici avansate, cum ar fi RMN-ul cerebral al fătului și nou-născutului sunt subiecte de discuție și dezbateri în comunitatea științifică. Una din noile abordări este reprezentată de posibilitățile utilizării markerilor biochimici ai leziunilor sistemului nervos central al fătului și nou-născutului în PE. Unul dintre markerii discutați în acest context a fost proteina S100B. Pe baza acestor considerații, a fost argumentată ipoteza de lucru, scopul și obiectivele formulate.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Pentru atingerea scopului și obiectivelor înaintate în cercetare a fost propus un studiu caz control realizat în două etape consecutive. Cercetările s-au efectuat în anii 2007-2014 pe un lot de 705 gravide în termeni de gestație 28^{+0} - 41^{+6} s.a.

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

Etapa a II-a – studiul prospectiv: a fost preconizată pentru a testa ipoteza de cercetare și a cuprins evaluarea în timp real a 105 cazuri de preeclampsie, reprezentând studiul de cohortă. Termenul de sarcină a fost cuprins între 28^{+0} - 41^{+6} s.a., internate în IMSP IM și C pe parcursul anului 2014. Pentru efectuarea calculului statistice, la etapa studiului prospectiv a fost inclus lotul de control L0 ce a cuprins 366 de gravide fără preeclampsie. Gravidele din lotul de control au fost la un termen de sarcină cuprins între 28^{+0} și 41^{+6} s.a., sarcină monofetală, fără diabet zaharat, Rh conflict și malformații fetale care au acceptat participarea la studiu. Cercetarea a fost focalizată pe multiple aspecte, incluzând investigarea atât a anamnezei genitale, cât și a celei extragenitale, evaluarea rezultatelor sarcinilor anterioare, analiza evoluției sarcinii și nașterii actuale cu accent pe debutul și progresul manifestărilor clinice ale patologiei hipertensive, asociind aceste aspecte cu leziunile neurologice perinatale netraumatice. Prin studierea acestor factori, s-a urmărit determinarea criteriilor de diagnostic și identificarea pragurilor de prognostic precoce pentru afectarea neurologică perinatală. De asemenea, au fost investigați parametrii prooxidativi și antioxidanți ai stresului oxidativ, pentru a

înțelege mai bine rolul lor în apariția preeclampsiei. În plus, s-a analizat concentrația proteinei S100B la femeile cu preeclampsie și leziuni neurologice netraumatice perinatale, precum și la cele fără aceste complicații, stabilindu-se un prag valoric semnificativ pentru această proteină.

Metodele de analiză statistică utilizate în studiu au inclus etape și tehnici precum evaluarea frecvenței, procentajului și a valorilor medii, asocierea datelor folosind măsuri precum Riscul Relativ, corelația Pearson și analiza de regresie logistică. Pentru evaluarea veridicității rezultatelor, am folosit testul de semnificație „p”. Pentru evaluarea sensibilității și specificității valorilor de prognostic și pragurilor, am folosit curba statistică ROC.

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

3.1. Incidența preeclampsiei în Republica Moldova

Studiul examinează incidența preeclampsiei (PE) în Republica Moldova într-un interval de timp extins, între anii 2007 și 2018, concentrându-se pe datele colectate de la Institutul Mamei și Copilului (IMSP IM și C) și Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Incidența generală a PE în instituțiile medicale din țară se încadrează în limitele raportate la nivel mondial, cu o medie de 3.2% și o variație între 0.6% și 4.8%. Cu toate acestea, IMSP IM și C se distinge prin o incidență semnificativ mai mare, atribuită, în principal, direcționării corecte a gravidelor cu această patologie către instituția de nivelul III.

Referitor la distribuția dintre preeclampsia severă (PES) și nonseveră (PEN), în IMSP IM și C, incidența PE a fost de 5.8% în 2008 și 5% în 2010, cu un raport aproximativ egal între PEN și PES. În contrast, în întreaga Republica Moldova, PEN a fost de două ori mai frecventă decât PES în aceeași perioadă, cu valori de 1.2% în 2008 și 1.1% în 2010 comparativ cu PES cu o incidență de 0.6% în 2009 și 0.7% în 2011.

În concluzie, acest studiu elucidează incidența PE în Republica Moldova și în IMSP IM și C, evidențiind diferențele semnificative în distribuția PEN/PES între instituțiile medicale și în diferitele perioade de timp.

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

Acest subcapitol se bazează pe un studiu retrospectiv de tip descriptiv, în care au fost analizate 234 de cazuri de paciente diagnosticate cu preeclampsie și care au născut la Institutul Mamei și Copilului. În procesul de evaluare a cazurilor de preeclampsiei, s-a efectuat o analiză a caracteristicilor obstetricale relevante, inclusiv impactul patologiei materne asupra frecvenței și severității leziunilor neurologice netraumatice perinatale. În analiza efectuată, s-a observat că doar 69 (29.5%) dintre cazuri nu au avut înregistrări despre întreruperi de sarcină în anamneză, în timp ce în 165 (70.5%) de cazuri s-au înregistrat întreruperi de sarcină. Dintre acestea, avorturile spontane și sarcinile stagnante au fost înregistrate în 122 (73.9%) de cazuri. În ceea ce privește nașterile premature în sarcinile anterioare, s-au identificat 58 de cazuri (24.8%) în care pacientele au avut o anamneză obstetricală de acest tip. În acest grup, 36 de cazuri (62.1%) au fost asociate cu decese perinatale. De asemenea, s-a constatat că în 16 cazuri (6.8%) s-a raportat prezența preeclampsiei în sarcinile anterioare (Figura 3.1). S-a subliniat că aproape o treime dintre femeile analizate au avut nașteri premature în sarcinile precedente, ceea ce putea avea un impact semnificativ asupra sănătății sistemului nervos central fetal, în special în contextul posibilei asocieri cu prematuritatea și hipoxie cronică.

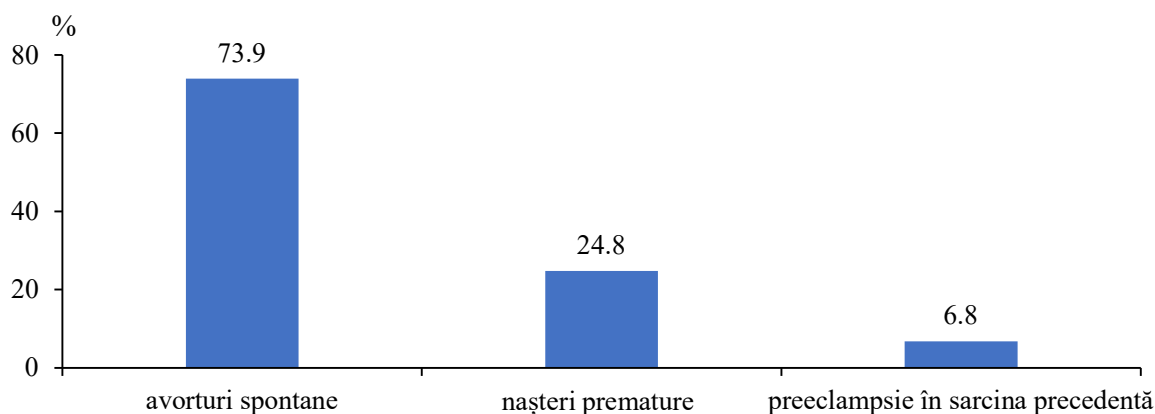


Figura 3.1. Distribuția cazurilor cu anamneză obstetricală complicată în preeclampsie (%)

Deoarece PE este asociată cu patologia placentară, s-a presupus că iminența de întrerupere a sarcinii este o situație medicală frecvent întâlnită în PE. Din totalul de 234 de gravide, iminența de întrerupere a sarcinii a fost constatată în 73 (31.1%) de cazuri. În 161 (68.8%) de cazuri, iminența de întrerupere a sarcinii actuale nu a fost menționată.

Condițiile medicale independente de sarcină asociate cu dezvoltarea PE au fost expuse în tabelul 3.1. Printre acestea, afecțiuni inflamatorii ale tractului urinar și excretor au fost prezente în 110 cazuri (47.0%) din totalul eșantionului. Patologia cardiovasculară, manifestată prin incompetența aparatului valvular, a fost identificată în 47 de cazuri (20.1%), ceea ce înseamnă că aproximativ la fiecare a cincea gravidă cu PE s-au constatat afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, hipo- și hipertiroidismul a fost diagnosticat în 23 de cazuri (9.8%). Afecțiunile metabolice, cum ar fi obezitatea, care prezintă o creștere îngrijorătoare la nivel mondial, a avut o incidență de 84 de cazuri (35.9%). În plus, hepatopatiile concomitente PE au fost expuse în diagnostic în 6 cazuri (2.6%). Infertilitatea a fost prezentă în anamneză în 14 cazuri (6.0%), iar sarcina a survenit în urma reproducerii au fost mult mai rar întâlnită. În total, s-a constatat că afecțiunile extragenitale ce au agravat sarcina cu preeclampsie au fost prezente în 88.2% din cazuri.

Tabelul 3.1. Incidența condițiilor medicale independente de sarcină la gravidele cu preeclampsie (abs. %)

Condiții medicale independente de sarcină	abs.	%
Afecțiuni inflamatorii renale	110	47.0
Obezitate	84	35.9
Patologii cardiovasculare valvulare	47	20.1
Patologia glandei tiroide	23	9.8
Hepatopatii	6	2.6
Infertilitate	14	6.0
Sarcina obținută prin reproducere asistată	3	1.3

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

La repartizarea cazurilor conform termenului de sarcină, am constatat că <math><36^{+6}</math> s.a. au avut loc 89 (38.0%) de nașteri și 145 (62.0%) de nașteri cu un termen matur de sarcină.

În studiul de referință, s-a constatat că în 28 (12.0%) din cazurile de gravide care au dezvoltat PE, după naștere au fost stabilite manifestări ale afectării netraumatice ale SNC la nou-născuți în primele

3 zile de viață, cu diverse grade de severitate. Dintre acestea, 17 (60.7%) au fost diagnosticate la nou-născuții prematuri și au prezentat hemoragii intra și periventriculare de grad moderat și sever. Clinic, aceste cazuri s-au manifestat prin afectare neurologică, precum tonus muscular scăzut sau hipotonie, și hiporeflexie, iar în cazurile mai severe au fost observate instabilitate hemodinamică, convulsii și comă. În 11 cazuri (39.3%), s-a diagnosticat encefalopatie hipoxico-ischemică la nou-născuții maturi. Manifestările clinice în aceste cazuri au inclus somnolență sau iritabilitate, reflexe diminuate sau absente. În cazurile mai grave, s-au observat hipotonie, hiporeflexie sau absența reflexelor, uneori însoțite de convulsii sau mișcări involuntare anormale. Respirația acestor nou-născuți a fost neregulată sau superficială, iar unii au prezentat comă și convulsii.

În concluzia capitoului dat, am constatat că incidența preeclampsiei este similară cu cea mondială, fiind de 3.2%, iar morbiditatea neonatală din cauza afecțiunilor neurologice în preeclampsie este de 12%. De asemenea, am observat că sarcina complicată de preeclampsie se asociază frecvent cu o anamneză obstetricală agravată (24.7%), iminență de întrerupere a sarcinii (31.1%) și condiții medicale independente de sarcină (88.2%), reprezentând o cauză majoră a nașterilor premature (38.0%).

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

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

În baza studierii particularităților anamnestice și personale în lotul de cercetare (L1) și cel de control (L0) au fost determinați factorii predispozanți de preeclampsie.

S-a constatat că gravidele cu vârsta de până la 19 ani au reprezentat 8.6% în L1 și 3.6% în L0, evidențiind o asociere între vârsta tânără și preeclampsie (χ^2 4.6, GL 1, $p < 0.02$, RR 1.9, IC_{95%} 1.1-3.2). Analiza parității a relevat că primiparele au constituit 41.9% în L1 și 36.6% în L0, iar multiparele 21.0% în L1 și 9.6% în L0, evidențiind o predispunere pentru preeclampsie la gravidele cu nașteri multiple (χ^2 10, GL 1, $p < 0.002$, RR 1.9, IC_{95%} 1.3-2.8) (Tabelul 4.1).

În ceea ce privește antecedentele de avort spontan, s-a constatat că acestea sunt asociate semnificativ cu PE, cu 20.9% din totalul de cazuri în L1 și 15.3% în L0 (RR 3.05, IC_{95%} 2.2-4.1, $p < 0.05$). Nașterile premature în anamneză au fost, de asemenea, corelate cu PE, cu 16.2% în L1 și doar 0.5% în L0 (χ^2 51.6, GL 1, $p < 0.0001$, RR 4.6, IC_{95%} 3.6-5.9), indicând o predispunere sporită. În plus, antecedentele de PE în sarcinile anterioare au fost semnificativ asociate cu prezența PE în sarcina actuală ($p < 0.0001$). Astfel, factorii enumerați reprezintă factori predispozanți pentru dezvoltarea PE.

Tabelul 4.1. Factorii anamnestici și obstetricali cu risc crescut de preeclampsie în studiul prospectiv (nr., %, RR, IC_{95%}, p)

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

În cadrul studiului, s-a constatat că PE este asociată cu diverse condiții patologice concomitente în sarcină. Conform rezultatelor obținute, 93.3% din cazurile din grupul de studiu au prezentat diverse afecțiuni pe parcursul sarcinii, în comparație cu doar 6.7% în lotul de control ($p < 0.001$, RR 13.9, IC_{95%} 6.6-29.3). Printre acestea, patologia inflamatorie-infecțioasă a sistemului urinar, inclusiv bacteriuria asimptomatică și pielonefritele cronice în acutizare pe parcursul sarcinii actuale, a fost observată în 47.6% din cazurile de PE și doar în 13.7% din cazurile din lotul de control ($p < 0.0001$, RR 3.3, CI_{95%} 2.5-4.6). Obezitatea a fost prezentă în 45.7% din cazurile de PE, comparativ cu doar 2.2% în lotul de control ($p < 0.0001$, RR 6.2, IC_{95%} 4.8-8.1). Patologia valvulară a sistemului cardiovascular a fost identificată în 23.8% din cazurile de PE, în timp ce în lotul de control a fost prezentă doar în 2.2% din cazuri ($p < 0.0001$, RR 4.1, IC_{95%} 3.1-5.5) (Figura 4.1). Afecțiunile glandei tiroide au fost diagnosticate în 14.3% din cazurile de PE. Infertilitatea a complicat anamneza în 7.6% din cazurile de PE. Acest studiu a indicat că obezitatea, patologia cardiovasculară și afecțiunile inflamatorii-infecțioase ale tractului urinar sunt factori predispozanți semnificativi pentru dezvoltarea preeclampsiei în timpul sarcinii.

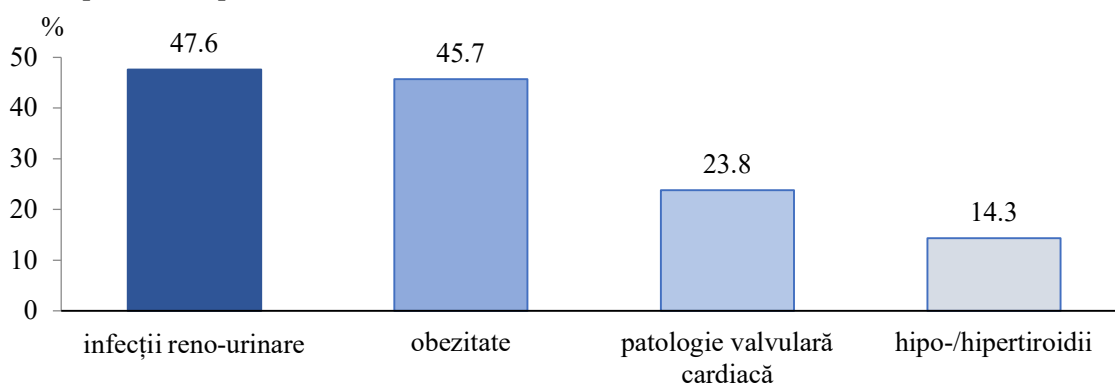


Figura 4.1. Afecțiuni independente de sarcină la gravidele cu preeclampsie (%), n=105

De asemenea, s-a observat că în 69.5% din cazuri (IC_{95%} 60.7-78.3) din totalul de gravide din grupul de studiu s-a identificat asocierea concomitentă a două sau mai multe condiții patologice. Aceste constatări susțin complexitatea asociată cu dezvoltarea PE și necesitatea unei abordări comprehensive în gestionarea acestei afecțiuni în timpul sarcinii.

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

În cadrul studiului a fost evaluat impactul modificărilor hemodinamicii materne în PE asupra rezultatelor neurologice perinatale. Termenul sarcinii la debutul PE, reflectând debutul hemodinamicii patologice materne, a reprezentat una din particularitățile semnificative ale studiului. În cadrul cercetării noastre prospective, ne-am concentrat pe evoluția PE în raport cu rezultatele neurologice perinatale netraumatice. Am analizat impactul PE asupra sănătății neurologice a nou-născuților, fără a lua în considerare leziunile care ar putea fi rezultatul unor traume la naștere. Această abordare ne-a permis să evaluăm în mod specific efectele PE asupra stării neurologice a nou-născuților, oferind o perspectivă clară asupra riscurilor și complicațiilor asociate acestei afecțiuni pentru sănătatea perinatală. Au fost comparate cazurile cu rezultate de afectare neurologică netraumatică după naștere la nou-născuți și cazurile fără acest rezultat, în dependență de termenul de sarcină la debutul PE. În studiul prospectiv, un debut la un termen prematur al sarcinii a fost înregistrat în 79 (75.2%) de cazuri. Cel mai frecvent, primul puseu de HTA, în L1, a fost înregistrat la un termen

de sarcină de 33-36 s.a., fiind semnalat în 35 (33.3%) de cazuri. Totodată, în 44 (41.9%) de cazuri s-a constatat prima elevare a tensiunii arteriale la un termen de până la 32 s.a. (Figura 4.2).

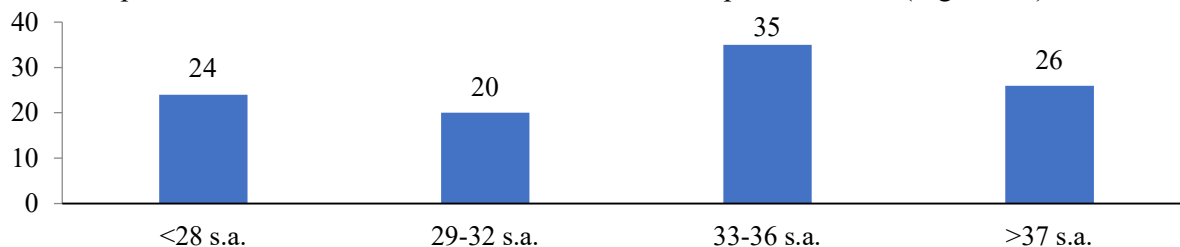


Figura 4.2. Termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială în L1 (abs.)

A fost evaluat termenul de sarcină la debutul clinic al PE între L1a (grupul cu rezultat de leziuni netraumatice neurologice perinatale) și L1b (grupul fără rezultat de leziuni netraumatice neurologice perinatale) (Tabelul 4.2). Am constatat că o înregistrare precoce a primului puseu de HTA în sarcină, la un termen mai mic de 32 s.a., poate fi considerată ca factor predispozant pentru afectarea netraumatică a SNC fetal și respectiv a nou-născutului (RR 8.3, χ^2 43.9, $p < 0.0001$). Procedura ROC a determinat o sensibilitate de 85.7% și specificitate de 80.0% a acestui parametru în prognosticul de leziuni netraumatice neurologice perinatale (χ^2 66.3, $p < 0.0001$). Acesta a fost primul prag de prognostic de afectare neurologică netraumatică perinatală în PE. Totodată, gradul de severitate a leziunilor netraumatice a corelat cu gradul de prematuritate a sarcinii la momentul debutului PE.

Tabelul 4.2. Termenul de sarcină la primul puseu de HTA în L1a și L1b (nr., %, IC95%)

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

Alt parametru specific hemodinamicii materne în PE a fost atingerea limitei de siguranță maternă de peste 160 mm Hg a valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS). În aceste cazuri a fost necesară rezolvarea nașterii în mod urgent, sporind riscul de naștere prematură iatrogenă. Am constatat că în lotul femeilor cu rezultate perinatale neurologice compromise au fost mai frecvent înregistrate pusee de HTA peste valorile de 160 mm Hg a TA sistolice. Valorile minime au fost similare în ambele loturi. F 6.9, $p < 0.01$ și F 4.2, $p < 0.04$ a confirmat legătura între valorile presiunii arteriale sistolice maxime și leziunile neurologice netraumatice perinatale. Acesta a fost apreciat drept factor de prognostic de afectare neurologică netraumatică perinatală.

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

Un alt parametru studiat, asociat particularităților hemodinamicii materne, a fost durata evoluției PE până la naștere. Durata mai mare de 3 săptămâni de la termenul de sarcină la primul episod de hipertensiune arterială până la termenul de sarcină la naștere a fost înregistrată în 28 (80.0%) de cazuri în grupul L1a, în comparație cu 28 (40.0%) de cazuri în grupul L1b (χ^2 15.0, GL1, $p < 0.0001$). S-a constatat că o perioadă mai mare de 3 săptămâni între debutul PE și momentul nașterii a fost asociată

cu un risc sporit de afectare netraumatică a SNC la nou-născuți (RR 3.5 (IC_{95%} 1.7-7.3), χ^2 15, GL 1, $p < 0.0001$). Acesta a reprezentat al 2-lea prag de prognostic.

Studiul a inclus cercetarea modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și prezența restricției de creștere fetale (RCF) în contextul PE pentru a înțelege impactul lor asupra sănătății neurologice a nou-născuților. S-a observat că PE a fost asociată cu o cantitate scăzută a lichidului amniotic în 18.1% din cazuri în L1, comparativ cu 3.5% în L0 (Figura 4.3).

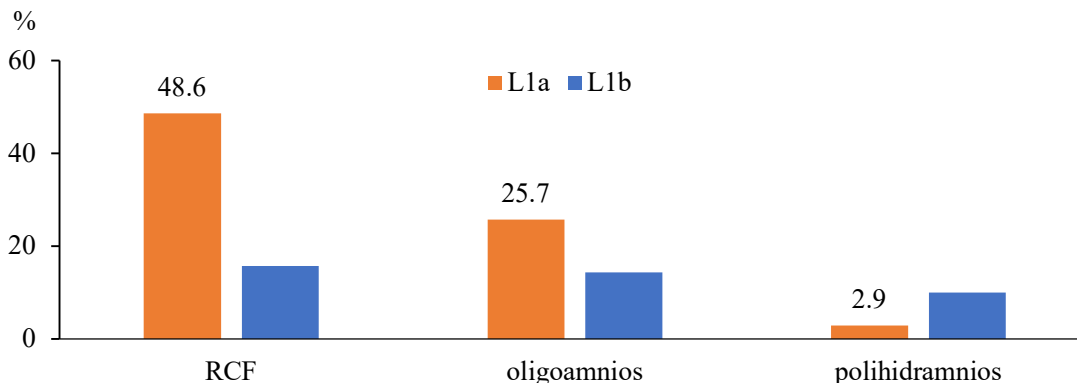


Figura 4.3. **Frecvența modificărilor cantitative ale lichidului amniotic și RCF la gravidele cu preeclampsie L1a și L1b (%)**

Prezența oligoamniosului nu a fost semnificativ diferită între L1a și L1b. RCF a fost observată în 26.7% din cazuri în L1, iar debutul acestuia a fost asociat cu un risc mai mare de afectare neurologică perinatală (RR 16.8, IC_{95%} 10.4-26.9). De asemenea, debutul precoce al PE și durata prelungită a acestuia au fost corelate cu un risc crescut de RCF și afectare neurologică perinatală (RR 8.3, χ^2 43.9, $p < 0.0001$). Termenul de instalare a PE a fost asociat și cu termenul de debut al RCF. Aceste constatări sugerează că debutul precoce al PE și RCF sunt factori importanți în realizarea afectării neurologice perinatale.

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

Pentru stabilirea diagnosticului și a severității PE, a fost evaluată proteinuria în 24 de ore în probele de urină. În acest studiu, proteinuria a fost măsurată în 103 cazuri (98.1%), iar în 17 cazuri (16.2%), aceasta a fost observată în două sau mai multe probe. Valorile medii ale proteinuriei în 24 de ore la prima investigație au fost de 3.3 ± 0.8 g/l în L1a și, respectiv, 3.3 ± 1.1 g/l în L1b. S-a constatat o interdependență semnificativă între severitatea PE și valorile proteinuriei (RR 0.6, $p < 0.0001$), însă nu s-a putut identifica o corelație între valorile proteinuriei și riscul de leziuni neurologice perinatale. Alți parametri sanguini materni care au fost evaluați nu au demonstrat diferențe semnificative între grupurile L1 și L0, cu excepția nivelurilor de trombocite.

Studiul a investigat echilibrul stresului oxidativ în preeclampsie, analizând următorii parametri prooxidanți: produșii proteici ai oxidării avansate (PPOA), produșii finali ai glicării avansate (AGE verprelizine like și AGE pentozidine like), dialdehida malonică (DAM).

De asemenea, efectul antioxidant a fost evaluat prin activitatea antioxidantă totală (AAT) și capacitatea oxidantă a ionilor de cupru (CUPAC). Rezultatele comparative ale acestor parametri sunt prezentate în tabelul 4.3. Analiza comparativă a valorilor medii ale substanțelor prooxidante în L1 și în L0 dezvăluie diferențe, evidențiind o discrepanță notabilă între ele. În mod particular, valoarea medie a PPOA în PE (174.7 ± 90.1 μ U/ml) diferă semnificativ față de L0 (46.6 ± 40.5 μ U/ml), (F 98.8,

p<0.0001). În grupul L1a, concentrația lui a fost mai mare semnificativ(209.8±131.7 μU/ml) decât în grupul L1b (157.7±54.2 μU/ml), (F 8.2, p<0.005) (Figura 4.4).

Tabelul 4.3. Valorile medii ale prooxidanților și antioxidanților în L1a, L1b, L0

Parametrul stresului oxidativ (μU/ml)	L1a, n=35	L1b, n=70	L1, n=105	L0, n=366
PPOA	209.8±131.7	157.7±54.2	174.7±90.1	46.6±40.5
AGE verprelizina	1782.1±1490.7	949.7±614.8	1229.8±1067.3	349.9±136.7
AGE pentozidina	2668.9±931.7	1907.9±858.1	2161.6±949.9	527.9±193.3
AAT	0.4±0.04	13.6±110.3	9.1±90.1	4.2±39.3
CUPAC	1.9±2.2	1.9±1.4	1.9±1.8	3.5±1.9
Dialdehida malonică	45.2±5.1	29.2±1.3	34.5±20.9	18.3±11.4

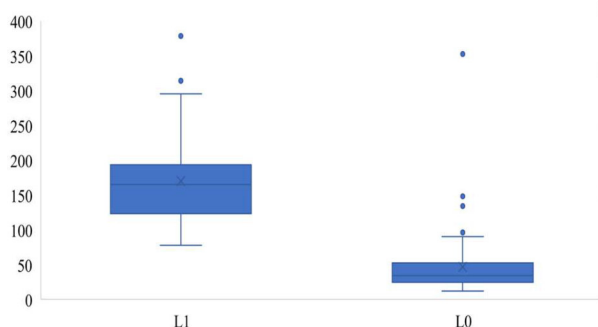


Figura 4.4. Concentrația produșilor proteici ai oxidării avansate în L1 și L0 (μU/ml)

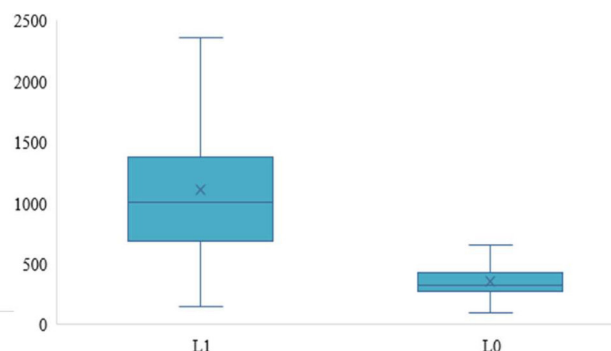


Figura.4.5. Concentrația produșilor finali a glicării avansate (Verprelizina) în L1 și L0 (μU/ml)

AGE verprelizina parametru prooxidant cu proprietăți de remodelare patologică vasculară în PE, a avut o medie de 1229.8±1067.3 μU/ml în L1 prin comparație cu 349.9±136.7 μU/ml în L0 (Figura 4.5). AGE pentozidina, produs final al glicării avansate cu proprietăți de activizare endotelială a avut valori de 2161.6±949.9 μU/ml în L1 și 527.9±193.3 μU/ml în L0 (Figura 4.6).

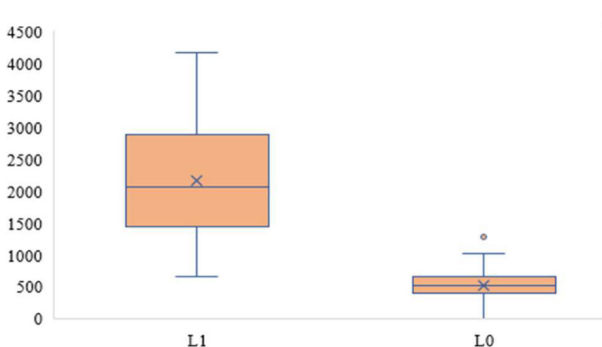


Figura 4.6. Concentrația produșilor finali a glicării avansate (Pentozidina) în L1 și L0 (μU/ml)

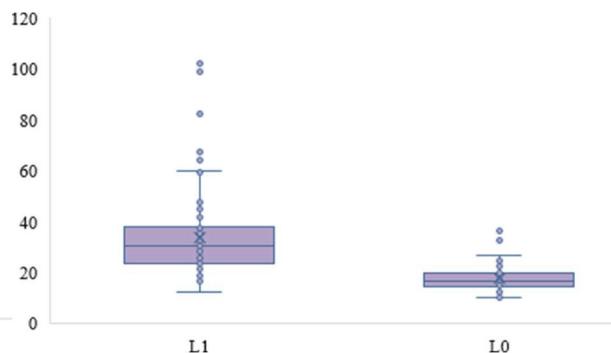


Figura 4.7. Concentrația Dialdehidei Malonice în L1 și L0 (μU/ml)

În L1 concentrația acestor produși au avut o medie de 2668.9±931.7 μU/ml și 1907.9±858.1 μU/ml în L1b. Au fost semnalate diferențe în valorile acestui marker între L1 și L0 în favoarea L1. F

187.2, $p < 0.0001$. Diferențe semnificative au fost constatate și între L1a și L1b în favoarea primului. $F 17.3$, $p < 0.00001$. Dialdehida malonică, un factor prooxidant cu potențial de afectare endotelială oxidativă, a avut o medie de $34.5 \pm 20.9 \mu\text{U/ml}$ în L1, comparativ cu $18.2 \pm 11.5 \mu\text{U/ml}$ în L0 (Figura 4.7). Diferențele au fost confirmate statistic ($F 38.8$, $p < 0.00001$). În rândul femeilor din L1a, DAM a avut o medie de $45.2 \pm 30.2 \mu\text{U/ml}$, în timp ce în L1b, a avut o medie de $29.2 \pm 11.0 \mu\text{U/ml}$. Diferența a fost semnificativă în favoarea L1a. $F 15.8$, $p < 0.00001$.

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

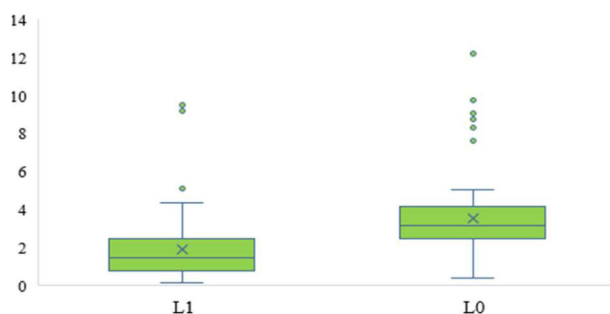


Figura 4.8. Capacitatea antioxidantă totală L1 și L0 ($\mu\text{U/ml}$)

Capacitatea antioxidantă totală (AAT) a fost caracterizată prin valori mai mari în L0, având o medie de $3.5 \pm 1.9 \mu\text{U/ml}$ (Figura 4.8). La gravidele L1, media acestui parametru a fost de $1.9 \pm 1.8 \mu\text{U/ml}$. Diferențele au fost confirmate prin $F 20.5$, $p < 0.00001$. S-a constatat că în L1a și L1b acest parametru a avut valori similare de $1.9 \pm 2.2 \mu\text{U/ml}$. Diferențe confirmate sub aspect statistic în concentrația acestui marker între L1a și L1b nu au fost identificate. Capacitatea antioxidantă a ionilor de cupru, nu a regăsit valori semnificativ diferite nici între L1 și L0, nici între L1a și L1b. Astfel, PE reprezintă o condiție medicală specifică sarcinii, ce se dezvoltă prin disbalanța factorilor prooxidanți față de cei antioxidanți, creând stres oxidativ. Capacitatea antioxidantă în PE este parțial păstrată. Hipoxia cronică fetală în PE este asociată cu o acumulare de prooxidanți mai mare față de cazurile de PE fără hipoxie fetală.

A fost cercetată concentrația proteinei S100B care reprezintă unul din markerii leziunilor netraumatice a SNC (Figura 4.9).

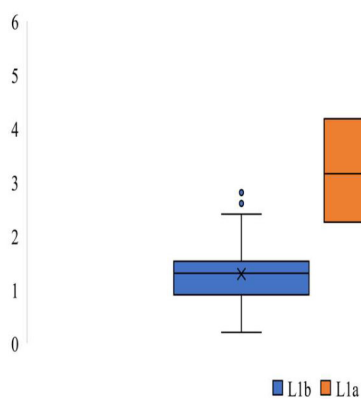


Figura 4.9. Concentrația proteinei S100B în L1a și L1b ($\mu\text{mol/L}$)

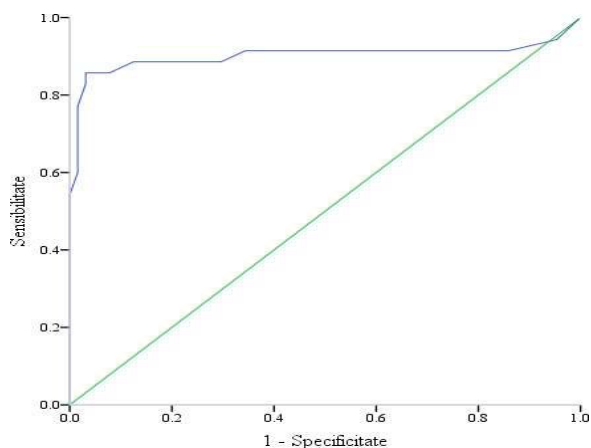


Figura 4.10. Curba ROC pentru proteina S100B în pronosticul leziunilor neurologice netraumatice perinatale

Această proteină a avut valori cuprinse între parametrii 0.1-5.2 $\mu\text{mol/L}$, și media de 3.3 ± 1.2 $\mu\text{mol/L}$. În L0, valorile medii ale acestei proteine a fost 1.1 ± 3.4 $\mu\text{mol/L}$. În L1a concentrația lui a fost de 3.3 ± 1.1 $\mu\text{mol/L}$, în comparație cu 1.3 ± 0.5 $\mu\text{mol/L}$ în lotul L1b. $F 11.1$, $p < 0.0001$. A fost apreciată corelația acestei proteine cu prezența și gradul de afectare neurologică perinatală. Iar pentru estimarea valori de prag a proteinei, s-a aplicat procedura ROC (Figura 4.10). Ca rezultat am obținut aria sub curba de 0.9, (IC95% 0.9-1.0), $p < 0.0001$. Analiza sensibilității și specificității a permis aprecierea valorii de prag a proteinei la nivel de 1.95 $\mu\text{mol/L}$ cu o sensibilitate de 91.4% și specificitate de 90.0%, $\chi^2 66.3$. $p < 0.0001$. Astfel, putem afirma că markerul biochimic precum proteina S100B, la valori mai mari de $1,95$ $\mu\text{mol/L}$, este un indicator al hipoxiei cronice cerebrale și poate servi drept marker antenatal în aceste cazuri. Totodată, RR în cazul concentrației mai mari de 1.95 $\mu\text{mol/L}$ a obținut valoarea de 18.1, (IC95% 5.9-55.1), $p < 0.0001$, ceea ce demonstrează semnificația acestuia în riscul de afectare hipoxico-ischemică a SNC fetal (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Concentrația sub prag și supra prag a proteinei S100B, L1a și L1b (abs., %)

Valoarea de prag a proteinei S100B	L1a, n=35		L1b, n=70	
	abs.	%	abs.	%
≥ 1.95 $\mu\text{mol/L}$	32	91.4	7	70.0
< 1.95 $\mu\text{mol/L}$	3	8.6	63	90.0

Acest parametru a avut valori diferite nu doar între L1a și L1b la etapa studiului antenatal, dar și la etapa comparării acestui parametru cu gradele de severitate de afectare netraumatică a SNC la nou-născut, unde s-au constatat diferențe semnificative. Toate cele trei grade de severitate de afectare netraumatică a SNC al nou-născutului au avut valori ale proteinei S100B peste pragul de referință de 1.95 $\mu\text{mol/L}$ determinat în studiul prospectiv, etapa antenatală. Compararea concentrației proteinei S100B în corelație cu gradele de severitate de afectare netraumatică a SNC al nou-născutului a demonstrat o diferență semnificativă sub aspect statistic. Respectiv, eșantionul de nou-născuți cu un grad ușor a avut o medie 2.5 $\mu\text{mol/L}$, moderat – de 3.3 $\mu\text{mol/L}$, sever – de 4.0 $\mu\text{mol/L}$ respectiv ($p < 0.0001$) (Figura 4.11).

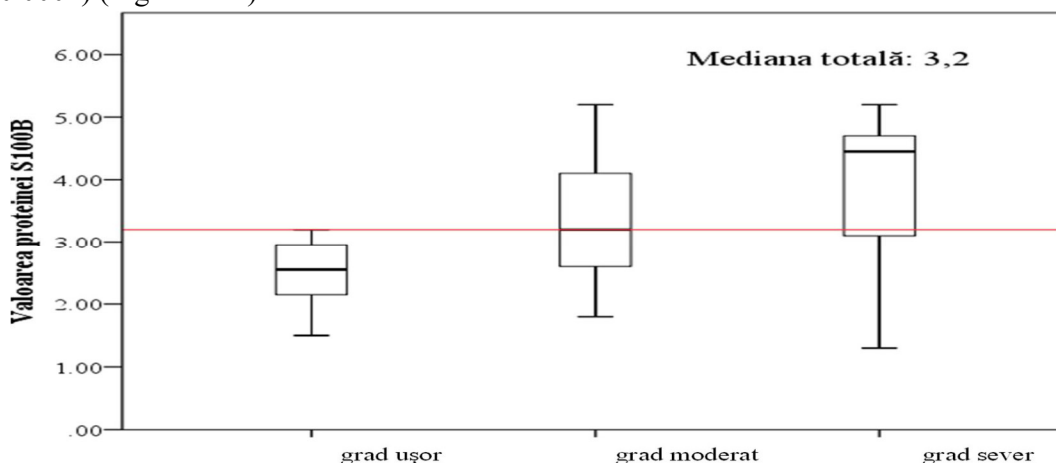


Figura 4.11. Proteina S100B determinată de gradele de severitate de afectare netraumatică a SNC la nou-născut ($\mu\text{mol/L}$)

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

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

În cadrul cercetării a fost studiat termenul de sarcină raportat la modalitatea nașterii. Astfel, nașterile premature în intervalul până la 32⁺⁰ s.a. în grupul L1 (23.8%) a avut o prevalență mai mare față de L0 (1.4%), $\chi^2 = 32.3$, $p < 0.002$ (Tabelul 4.5.). În L1a, s-au înregistrat mai multe nașteri premature comparativ cu L1b ($\chi^2 = 243.3$, $p < 0.0001$) în acest interval de sarcină. La termenul de sarcină de 33⁺⁰ - 36⁺⁰ s.a., prevalența nașterilor a fost mai mare în L1 (21.0%) decât în L0 (1.1%) ($\chi^2 = 195.6$, $p < 0.0001$). Modalitatea nașterii nu a fost diferită. S-au identificat diferențe statistice semnificative între gravidele care au născut prin operație cezariană după 37 de săptămâni în grupul L1a față de grupul L1b, cu o prevalență mai mare în L1a ($\chi^2 5.2$, $p < 0.02$).

Tabelul 4.5. Termenul de sarcină la naștere în L1a, L1b, L0

Săptămâni desarcină	L1a, n=35		L1b, n=70		L0, n=366	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
28 ⁺⁰ -32 ⁺⁰	16	45.7	9	12.9	5	1.4
33 ⁺⁰ -36 ⁺⁰	11	31.4	11	15.7	4	1.1
≥37 ⁺⁰	8	22.9	50	71.4	357	97.5

A fost investigat termenul sarcinii la naștere și impactul acestuia asupra riscului de complicații neurologice netraumatice perinatale. Prin utilizarea curbei ROC, am identificat un prag de termen de sarcină la naștere de 35 s.a., după care riscul de complicații neurologice netraumatice perinatale este minim. Sensibilitatea testului ROC al termenului de gestație mai mic de 35 s.a. la naștere este estimată a fi de 78.6%, cu o specificitate de 74.3%. RR 4.5 (IC_{95%} 4.1-4.6) (Figura 4.12).

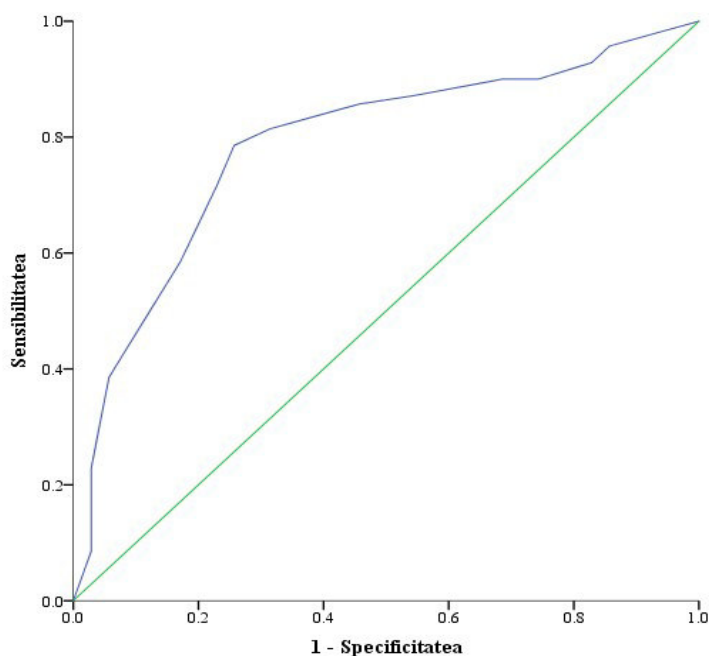


Figura 4.12. Curba ROC pentru termenul de sarcină la naștere mai mic de 35 s.a.

Distribuind, însă, după gradul de severitate a leziunilor SNC la nou-născuți am stabilit că termenul de naștere până la 32 s.a. este asociată cu un risc de leziuni netraumatice perinatale mai severe prin comparație cu termenul de sarcină la naștere de 32⁺⁰-34⁺⁶ s.a. Aceste constatări evidențiază importanța momentului nașterii în relație cu apariția complicațiilor neurologice netraumatice perinatale și pot fi relevante pentru gestionarea sarcinilor cu risc în vederea minimizării acestor complicații.

Al treilea parametru evaluat prin curba ROC a fost aprecierea perioadei de timp de la termenul de sarcină la momentul nașterii raportat la termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială (Figura 4.13). Termenul de sarcină la primul puseu de hipertensiune arterială a fost calculat prin diferența (Delta) dintre termenul de sarcină la naștere și termenul de sarcină la debutul primului puseu de HTA. Studiul a relevat un prag de peste 3 săptămâni de la debutul primului puseu de hipertensiune arterială, după care riscul de leziuni netraumatice neurologice perinatale este mai mare. Delta dintre termenul de sarcină la primul puseu de HTA raportat la termenul de sarcină la naștere mai mare de 3 săptămâni a fost înregistrat în 28 (80.0%) de cazuri în L1a prin comparație cu 28 (40.0%) de cazuri în L1b (χ^2 15.0, GL1, $p < 0.0001$). Valoarea Delta > 3 săptămâni a demonstrat o sensibilitate de 80.0% și specificitate de 60.0%. RR 3.5 (IC_{95%} 1.7-7.3). Prezența acestui factor sporește riscul de afectare netraumatică neurologică perinatală de 3.5 ori. RR 3.5 (IC_{95%} 1.7-7.3), fiind semnificativ pentru prognosticul antenatal al afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale în evaluarea clinică a cazurilor de PE.

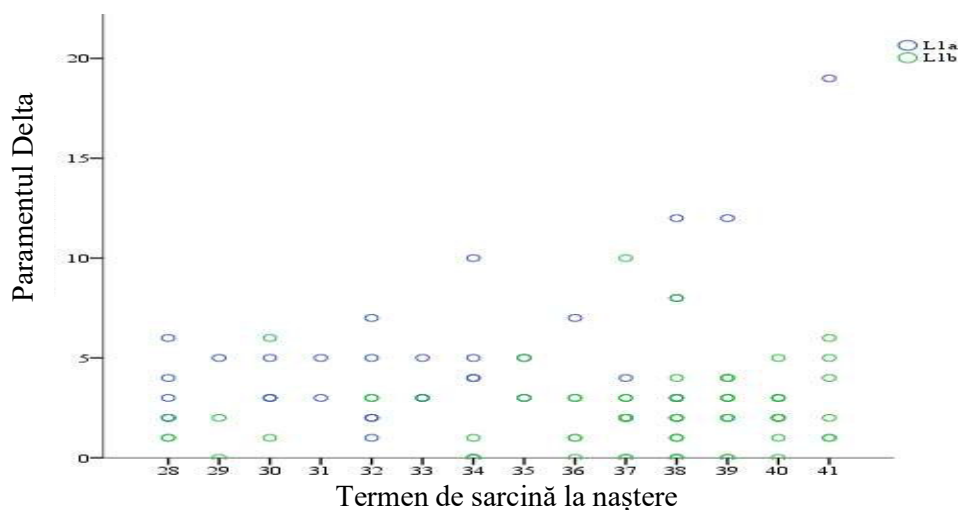


Figura 4.13. Termenul de sarcină la naștere și termenul de sarcină la debutul primului puseu de HTA (parametrul Delta)

În urma cercetării au fost obținute trei criterii de prag de prognostic al afecțiunilor cerebrale netraumatice perinatale. Acestea sunt prezentate de debutul precoce, până la 32 s.a., al primului puseu

de HTA înregistrat, termen de sarcină la naștere mai mic de 35 s.a. și o evoluție a HTA pe o perioadă mai lungă de 3 săptămâni (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. **Reprezentarea pragurilor de prognostic neurologic în L1a, L1b și L1**

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

4.5. Evaluarea nou-născuților cu afectare netraumatică a SNC în cazurile cu preeclampsie

Pentru evaluarea nou-născuților la naștere, s-au utilizat următoarele criterii: masa, scorul Apgar la 5 minute de viață și prezența diagnosticului de leziuni netraumatice perinatale. Interesul pentru cercetare s-a axat pe cazurile cu un scor Apgar mai mic de 6. Astfel, cazurile cu un scor Apgar mai mic de 6 sau egal cu 6 au fost 1 (48.6%) în L1a, 7 (5.7%) în L1b și 34 (7.1%) în L0. Cele mai multe valori ale scorului Apgar mai mic de 6 au fost înregistrate în L1a în comparație cu L0 ($\chi^2 = 182.3$, GL 14, $p < 0.0001$). La comparația dintre L1a și L1b, au fost înregistrate diferențe la o valoare a scorului Apgar mai mică de 6 ($\chi^2 = 23.3$, GL 7, $p < 0.002$).

Valorile medii ale greutății nou-născutului în L1 a fost de 2481±959 gr., în timp ce în L0, media greutății a fost semnificativ mai mare, egală cu 3396±493 gr. În L1a, media a fost de 1733±765 gr., mai mică față de greutatea la naștere a nou-născuților din L1b, unde aceasta a fost de 2855±820 gr. De asemenea, greutatea mai mare în L1b în comparație cu L1a este argumentată de incidența mai mare a cazurilor cu RCF în L1a și frecvența mai sporită a cazurilor cu naștere prematură în acest grup de paciente ($F 147.5$, $p < 0.00001$).

În cercetarea noastră, ne-am concentrat pe constatările de afecțiuni netraumatice ale SNC la nou-născuți din L1. S-a determinat că din cele 105 cazuri studiate, 35 (33.3%) de nou-născuți au fost diagnosticați cu aceste afecțiuni. Dintre aceștia, 27 (77.1%) au fost născuți prematur, până în săptămâna a 37-a de gestație. Principalele constatări de afecțiuni netraumatice ale SNC la nou-născuții pretermen au fost reprezentate de hemoragiile intra/periventriculare, care au provenit din vasele involutive fragile ale matricei germinale subependimale, cu localizare în șanțul talamocaudal. Aceste hemoragii, intra/periventriculare au fost constatate în următoarea distribuție: Hemoragiile intra/periventriculare de gradul I au fost constatate în 9 (33.3%) cazuri. Imagistic, s-au manifestat prin prezența hemoragiei izolate. Sindromul clinic a fost silențios, depistat numai atunci când s-a efectuat USG de rutină. Hemoragiile intra/periventriculare de gradul II, care au fost constatate în 15 (55.6%) cazuri. Imagistic, acestea s-au manifestat prin hemoragie fără dilatație intraventriculară. Clinic, acești nou-născuți au prezentat fontanela bombată, anemie, scăderea nivelului mișcărilor spontane, hipotonie și mișcări anormale ale globilor oculari sau deviație oblică. Hemoragiile intra/periventriculare de gradul III au fost constatate în 3 (11.1%) cazuri. LA acești nou-născuți s-a constatat hemoragie severă, care a dilatat ventriculele cerebrale precum și structurile cerebrale din zonele adiacente. Manifestările lor clinice au fost reprezentate prin deteriorare neurologică severă și rapidă, precum fontanela bombată și tensionată, obnubilare sau comă, hipotonie severă și lipsa mișcărilor spontane, postura tonică generalizată considerată drept convulsie.

La nou-născuții la termen matur de sarcină, afectarea principală a SNC a fost asfizia perinatală, nentraumatică și hemoragia intraventriculară primară apărute ca rezultat al unei insuficiențe de oxigen și de flux sangvin către creier până la naștere, în timpul nașterii sau în perioada imediat următoare nașterii. Severitatea asfexiei perinatale a variat în funcție de gradul de afectare a creierului, fiind

constatat în 8 (22.9%) cazuri. Semnele clinice prezente au inclus convulsii, apnee, iritabilitate sau letargie, vărsături cu deshidratare sau fontanelă bombată, iar respirația a fost neregulată sau superficială. La nou-născuții la termen, cu hemoragii intraventriculare primare, sursa hemoragiei a fost din plexul coroidal sau ca rezultat al trombozei venoase și infarctul talamic.

4.6. Algoritmul de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul pronosticului precoce al afecțiunilor netraumatice în perioada perinatală

Toți factorii relevanți studiului au fost supuși cercetării prin metoda regresiei logistice. Acești factori au fost repartizați în trei categorii de bază.

Primul grup a fost reprezentat de particularitățile anamnezei obstetricale complicate, incluzând vârsta gravidei până la 19 ani, primiparitatea sau multiparitatea, anamneza de avorturi spontane, nașteri premature și preeclampsia în sarcinile precedente. De asemenea, în acest grup au fost incluse și condițiile medicale preexistente sarcinii, precum patologii cardiovasculare valvulare, obezitatea, afecțiunile inflamatorii renale și hipo-/hipertiroidismul.

Al doilea grup de factori actuali pentru cercetare a fost reprezentat de particularitățile evoluției sarcinii cu preeclampsie. În această categorie au fost incluse: înregistrarea primului episod de hipertensiune arterială până la termenul de 32 săptămâni de amenoree, prezența variabilității sporite a valorilor tensiunii arteriale sistolice cu peste 30 mm Hg, durata de la debutul preeclampsiei până la naștere mai mare de 3 săptămâni, atingerea valorilor tensiunii arteriale maxime peste cele de siguranță de 160 mm Hg, precum și termenul de sarcină la naștere mai mic sau egal cu 35 săptămâni de amenoree.

Al treilea grup a fost reprezentat de parametrii prooxidanți a stresului oxidativ precum: produșii proteici ai oxidării avansate, produșii finali ai glicării avansate (AGE verprelizine like și AGE pentozidine like) și dialdehida malonică. În același grupa a fost inclus și valoarea proteinei S100B în sângele matern mai mare de 1.95 $\mu\text{mol/L}$.

În rezultatul aplicării testelor statistice, s-au determinat 6 factori semnificativi (Tabelul 4.7). Rezultatele analizei statistice a factorilor semnificativi ale studiului au arătat că 93.3% din cazurile supuse cercetării au fost corect explicate. Astfel, factorii discutați sunt apreciați ca factori de prognostic al afecțiunilor netraumatice neurologice perinatale.

Tabelul 4.7. Factori de prognostic al afectării netraumatice a sistemului nervos central la nou-născut

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

Prezența fiecăreia dintre determinantele de prognostic a fost apreciată cu un punct. Sumarul maximal al acestui scor este de 6 puncte. Pentru a confirma valoarea modelului dat, acești factori au fost supuși analizei prin curba ROC (Figura 4.14).

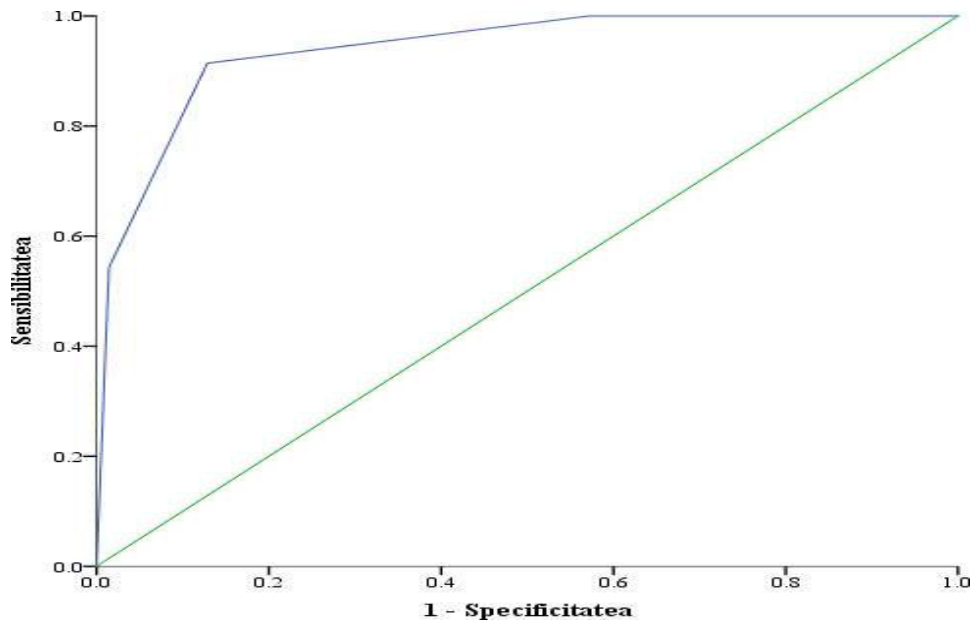


Figura 4.14. Curba ROC pentru modelul algoritmului de prognostic

Drept rezultat, am concluzionat că testul este pozitiv dacă se obține un punctaj egal sau mai mare de 3. Acest scor a prezentat o sensibilitate de 91.4% și specificitate de 87.1%, χ^2 60.5, $p < 0.0001$. RR 16.7 (IC_{95%} 5.5-50.9). În baza acestor date a fost elaborat algoritmul de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul pronosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC fetal (Figura 4.15). La contrapunerea punctajului maximal din algoritmul descris la etapa antenatală s-a determinat o dependență importantă sub aspect statistic între punctajul echivalent cu 3 și posibilitatea unei afecțiuni netraumatice a SNC de grad moderat sau sever în perioada perinatală (χ^2 4.6, $p < 0.005$).

La aplicarea acestui algoritm, gravidele cu PE sunt examinate în scopul evaluării prezenței factorilor de prognostic. În cazul prezenței a cel puțin 2 dintre factorii expuși în Tabelul 4.7, se va recomanda aprecierea concentrației proteinei S100B, iar la valori mai mari de 1.95 $\mu\text{mol/L}$ se va adăuga un punct la scor. În cazul acumulării unui punctaj mai mare sau egal cu 3, se prognozează un rezultat perinatal cu afectare netraumatică. În aceste cazuri, se va ajusta tratamentul antihipertensiv la gravidă, pentru a evita variabilitatea sporită a valorilor TA, precum și eventualele atingeri ale valorilor ce depășesc siguranța maternă. Se va efectua măsurarea variației de scurtă durată a frecvenței cardiace fetale, precum și investigația velocimetriei Doppler a complexului fetoplacentar. În cazul prezenței rezultatelor patologice la aceste investigații, se va recomanda examenul consultativ multidisciplinar în comun cu medicii neonatologi și obstetricieni pentru discuția oportunității rezolvării sarcinii. Modalitatea nașterii va fi prin operație cezariană. În cazul acumulării unui punctaj de 0-2, dacă parametrii vitali ai pacientei cu preeclampsie pot fi stabiliți, valoarea proteinei S100B este sub pragul de prognostic, riscul de afectare netraumatică a SNC fetal este mic, iar sarcina poate fi prelungită în scopul atingerii termenului matur de sarcină. În aceste cazuri se va recomanda evaluarea în dinamică a proteinei S100B la fiecare 2 săptămâni. În cazul necesității declanșării travaliului, conduita nașterii va depinde de factorii materni.

ALGORITM DE CONDUIȚĂ A GRAVIDELOR CU PREECLAMPSIE ÎN SCOPUL PRONOSTICULUI PRECOCE AL AFECȚIUNILOR NETRAUMATICE A SNC ÎN PERIOADA PERINATALĂ

Determinarea factorilor de pronostic de afectare neurologică netraumatică în perioada perinatală (prezența a cel puțin 2 criterii din 5)



Aprecierea concentrației proteinei S100B

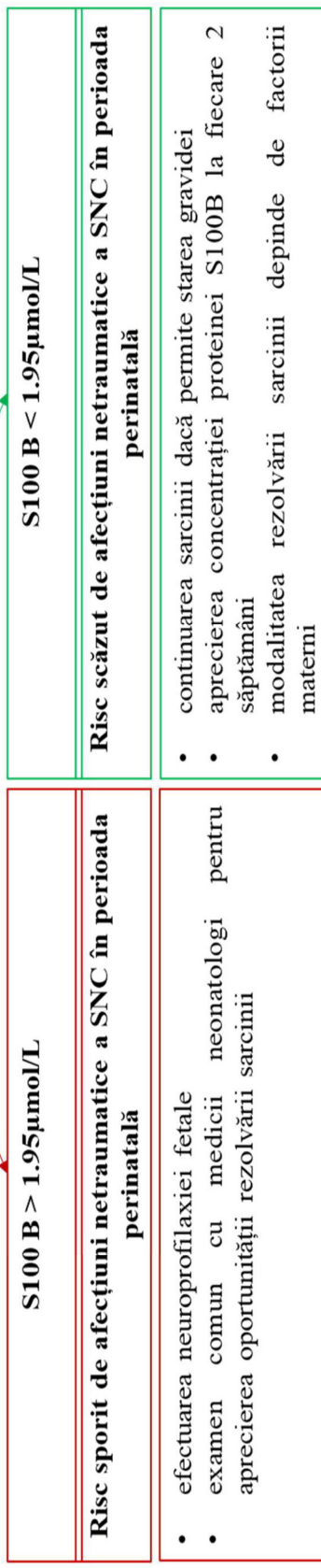


Figura 4.15. Algoritm de conduită a gravidelor cu preeclampsie în scopul prognosticului precoce al afecțiunilor netraumatice ale SNC în perioada perinatală

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII

1. În baza rezultatelor obținute s-a stabilit că incidența preeclampsiei în Republica Moldova pe parcursul a 11 ani a fost în medie de 3.2%, poziționând-o printre complicațiile frecvente ale sarcinii. Dezvoltarea preeclampsiei este influențată de factori personali (vârsta până la 19 ani; RR 1.9, $p < 0.002$), anamnestici (multiparitate; RR 1.9, $p < 0.005$), obstetricali (avorturi spontane în anamneză; RR 3.1, $p < 0.005$), nașteri premature în sarcinile precedente; RR 4.6, $p < 0.0001$) și somatici (obezitate; RR 6.2, $p < 0.0001$, patologia cardiovasculară la gravidă RR 4.1, $p < 0.0001$, infecții reno-urinare RR 3.3, $p < 0.0001$), sporind rata nașterilor premature iatrogene (44.8%) și rata operației cezariene (62.9%).
2. S-a determinat că modificările hemodinamicii materne în preeclampsie, manifestate prin debut precoce al hipertensiunii arteriale (< 32 s.a.; $p < 0.0001$), variabilitatea sporită a tensiunii arteriale (≥ 30 mm Hg; $p < 0.003$), depășirea valorilor tensiunii arteriale ($\geq 160/110$ mm Hg; $p < 0.0001$), persistența hipertensiunii arteriale semnificative (> 3 săptămâni, $p < 0.0001$) și nașterea la un termen de până la 35 s.a. ($p < 0.0001$) au importanță majoră în prognosticul leziunilor neurologice netraumatice perinatale.
3. S-a stabilit că concentrațiile substanțelor prooxidante precum produșii proteici ai oxidării avansate (F 98.8, $p < 0.0001$), AGE verprelizine (F 56.0, $p < 0.0001$), AGE pentozidine (F 187.2, $p < 0.0001$) și dialdehida malonică (F 38.8, $p < 0.0001$) au fost semnificativ mai mari în preeclampsie, în special, în asociere cu prezența leziunilor neurologice perinatale (F 8.2, $p < 0.005$, F 16.2, $p < 0.0001$, F 17.3, $p < 0.0001$ și F 15.8, $p < 0.0001$ respectiv), iar proteina S100B la valori mai mari de $1.95 \mu\text{mol/L}$ este factor de prognostic al leziunilor neurologice netraumatice perinatale la aceste paciente. RR 18.1 (IC_{95%} 5.9-55.1), $p < 0.0001$ cu o sensibilitate de 91.4% și specificitate de 90.0%, χ^2 66.3, $p < 0.0001$.
4. Problema științifică soluționată a fost optimizarea managementului gravidelor cu preeclampsie prin utilizarea algoritmului ce a inclus factorii principali de prognostic și elucidarea rolului decisiv al proteinei S100B la valori mai mari de $1.95 \mu\text{mol/L}$ în stabilirea diagnosticului precoce al leziunilor neurologice perinatale. Sensibilitate de 91.4% și specificitate de 87.1%, χ^2 60.5, $p < 0$. RR 16.7, (IC_{95%} 5.5-50.9).

RECOMANDĂRI

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

BIBLIOGRAFIE

1. International Federation of Obstetrics and gynecology , 2019 Disponibil: www.figo.org
2. WANG, W., XIE, X., YUAN, T. ș.a. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. În: *BMC Pregnancy Childbirth*. [online], 2021, nr. 364. [citată 08. 02. 2023]. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03809-2>
3. POON, L. C., MAGEE, L., VERLOHREN, S. ș.a. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. În: *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. [online], 2021, vol. 154, S1, [citată 08. 02. 2023]. ISSN: 0020-7292. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13763>
4. GIBBINS, K. J., SILVER, R. M, PINAR, H. ș.a. Stillbirth, hypertensive disorders of pregnancy, and placental pathology. În: *Placenta*. [online], 2016, vol. 43:6. [citată 08. 02. 2023], Disponibil: <https://doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.020>.
5. MIRABELLA, G., RUSSO, V., GALLINI, F. ș.a. The Role of Placental Pathology in Fetal and Neonatal Neurological Injury: A Systematic Review. În: *Journal of Clinical Medicine*. [online], 2020, vol. 9(6), p. 1955. [citată 08.03.2018]. Disponibil: [doi:10.3390/jcm9061955](https://doi.org/10.3390/jcm9061955)
6. LIU, D., GAO, Q., WANG, Y. ș.a. Placental dysfunction: The core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies. În: *Placenta*. [online], 2022, vol. 126, pp. 224-232. [citată 20.05.2022], ISSN: 0143-4004. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.014>
7. BABURAMANI, A. s.a. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? În: *Frontiers in Physiology* [online]. 2012, vol. 3, art. nr. 424 [citată 07.04.2019]. ISSN: 1663-4365. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493883/>
8. SHIPLEY, L., GALE, C., SHARKEY, D. Trends in the incidence and management of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the therapeutic hypothermia era: a national population study. În: *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2021 [online], 2021, vol. 106, p. 457, [citată 08. 02. 2022]. Disponibil: <http://fn.bmj.com/content/106/5/529.abstract>
9. GIRISH, M., FATTERPEKAR, T. P., NAIDICH, P. M. Case 28, În: *The Teaching Files: Brain and Spine*, [online], 2012, p. 56-57, [citată 08. 02. 2022], ISBN: 9781416056201. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416056201000284>
10. GIUSSANI, D. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. În: *The Journal of Physiology*[online], 2016, vol. 594(5), pp. 1215-1230, [citată 20.05.2022], Disponibil: [doi: 10.1113/JP271099](https://doi.org/10.1113/JP271099)
11. MOLTONI, G., TALENTI, G., RIGHINI, A. Brain fetal neuroradiology: a beginner's guide. În: *Translational Pediatrics* [online] 2021, vol.10(4), pp. 1065–1077. [citată 18.02.2022]. Disponibil: [doi: 10.21037/tp-20-293](https://doi.org/10.21037/tp-20-293)
12. MICHETTI, F., GAZZALO, D. S100B Protein in Biological Fluids: A Tool for Perinatal Medicine. În: *Clinical Chemistry* [online]. 2002, vol. 48(12). [citată 16.02.2023]. ISSN: 1530-8561. Disponibil: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/48/12/2097.long>
13. LEITE, M.C. s.a. A simple, sensitive and widely applicable ELISA for S100B: Methodological features of the measurement of this glial protein. În: *Journal of Neuroscience Methods* [online]. 2008, vol. 169(1). [citată 18.02.2022], ISSN: 1872-678X. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.01.014>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18178255>

14. HERMANN, A. s.a. S100 calcium binding proteins and ion channels. În: *Frontiers in Pharmacology*. [online]. 2012, [citată 18.02.2023]. ISSN: 1663-4365. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2012.00067/full>
15. SWISSA, S. S., BARON, J., TIROSH, D.ș.a. S100B in maternal circulation of pregnancies complicated by FGR and brain sparing. În: *Prenatal diagnosis*, 2022 [online], vol. 42(1), pp. 141–150. [citată 18.02.2022], Disponibil: <https://doi.org/10.1002/pd.6045>
16. **BOȘCĂNEANU, N.** Preeclampsia and Perinatal Neurological Health: Insights from Hemodynamics, oxidative stress and S100B Protein. Poster list, nr. 17. In: 5th INTERNATIONAL CONGRESS ON MATERNAL HEMODYNAMICS 7 – 9 Martie 2024 Florence, Italia
17. EȚCO L., **BOSCANEANU N.** Evaluation of S100B protein concentration as a prognostic Marker for nontraumatic perinatal Central Nervous System Disorders in Preeclampsia. Poster list. In: Bukovinan International Medical Congres 4-7 aprilie 2024 Chernivtsi, Ucraina.

LISTA LUCRĂRILOR LA TEMA TEZEI

Lucrări științifice

1. Articole în reviste științifice

1.1 în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- Categoria B

- 1.1.1 **BOȘCĂNEANU, N.** Factorii de risc pentru dezvoltarea suferinței sistemului nervos fetal și neonatal la gravida cu preeclampsie: studiu prospectiv, descriptiv. În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2018, vol. 17, nr. 4, pp. 35-41. ISSN: 2345-1467
- 1.1.2 **BOȘCĂNEANU, N.** The oxidative stress in preeclampsia. În: *The Moldovan Medical Journal*. The publication of the Scientific Medical Association of Moldova. 2018, vol. 61, nr. 2, pp. 21-23. ISSN: 2537-6373
- 1.1.3 **BOȘCĂNEANU, N.** Biochemical markers of fetal central nervous system lesions. În: *Curierul Medical*. 2014, vol. 57, nr. 3, pp.84-88. ISSN: 1875-0666
- 1.1.4 EȚCO, L., PETROV, V., **ARAPU, N.** Factorii de risc obstetricali majori în mortalitatea perinatală. În: *Buletin de Perinatologie*. 2007, nr.1, pp.14-17. ISSN: 1810-5289
- 1.1.5 EȚCO, L., PETROV V., **ARAPU, N.** Aprecierea factorilor de risc a mortalității perinatale în managementul obstetrical. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2007, pp. 92-95. ISSN: 1729-8687

- Categoria C

- 1.1.6 EȚCO, L., **ARAPU, N.** Managementul gravidelor din grupul de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2009, nr.1(20), pp. 69-75. ISSN: 857-0011

2. Articole în culegeri științifice

2.1. în culegeri de lucrări științifice naționale

- 2.1.1. **BOȘCĂNEANU, N.** Evoluția sarcinii cu preeclampsie, rezultatele studiului prospectiv. În: Al VI-lea Congres Național cu participare internațională al Asociației Medicilor Obstetricieni Ginecologi. Chișinău, Republica Moldova 13-15 septembrie 2018
- 2.1.2. **BOȘCĂNEANU, N.** Criterii de prognostic antenatal al afectării hipoxico-ischemice a sistemului nervos central fetal la gravidele cu preeclampsie. În: Conferința Științifică cu participare internațională "35 ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului". Chișinău, Republica Moldova, 20 octombrie 2017

2.2. în alte culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

- 2.2.1. **BOȘCĂNEANU, N.** Preventive data obtained in the study: Prognostic value of S100B in high risk pregnancy. Poster list, nr. 246/ ID 419. In: Materials of XXIV European congress of Perinatal Medicine. Italia, Florența, 2014, p. 127
- 2.2.2. **BOȘCĂNEANU, N.** Preeclampsia and Perinatal Neurological Health: Insights from Hemodynamics, oxidative stress and S100B Protein. Poster list, nr. 17. In: 5th INTERNATIONAL CONGRESS ON MATERNAL HEMODYNAMICS 7 – 9 Martie 2024 Florence, Italia.
- 2.2.3. **BOȘCĂNEANU, N.** Associations Between Blood Pressure Variability and Perinatal Outcomes. Poster list nr. 29. In: 5th INTERNATIONAL CONGRESS ON MATERNAL HEMODYNAMICS 7 – 9 Martie 2024 Florence, Italia.
- 2.2.4. **EȚCO L., BOSCANEANU N.** Evaluation of S100B protein concentration as a prognostic Marker for nontraumatic perinatal Central Nervous System Disorders in Preeclampsia. Poster list. In: Bukovinan International Medical Congres 4-7 aprilie 2024 Chernivtsi, Ucraina.

ADNOTARE

Boșcăneanu Natalia „CRITERII DE DIAGNOSTIC PRECOCE ȘI PRONOSTIC AL AFECȚIUNILOR NEUROLOGICE PERINATALE ÎN SARCINA CU PREECLAMPSIE” teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.

Teza este expusă pe 138 de pagini; constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 110 surse, 2 anexe, 22 de figuri și 23 de tabele. Rezultatele studiului sunt publicate în 12 lucrări științifice

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

Domeniul de studiu: medicină.

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

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

Noutatea și originalitatea științifică. Cercetarea a evidențiat particularitățile preeclampsiei și impactul său asupra leziunilor neurologice perinatale. Identificarea factorilor de prognostic aduce o nouă perspectivă asupra evoluției sarcinii în caz de preeclampsie, influențând sănătatea nou-născutului. De asemenea, am evidențiat importanța parametrilor stresului oxidativ și a proteinei S100B în diagnostic și prognosticul acestor afecțiuni. Algoritm de conduită propus poate îmbunătăți gestionarea preeclampsiei și rezultatele perinatale la gravidele afectate.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante. Problema științifică importantă soluționată în teză este legată de înțelegerea și evaluarea impactului preeclampsiei asupra dezvoltării leziunilor netraumatice perinatale, precum și identificarea factorilor prognostici și markerilor de diagnostic al acestor afecțiuni. Prin analiza detaliată a evoluției preeclampsiei și a valorilor tensiunii arteriale materne, cercetarea contribuie la dezvoltarea unor strategii de diagnostic precoce și conduită a gravidelor cu această afecțiune, având ca scop îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Semnificația teoretică. Studiul completează cunoștințele despre evoluția preeclampsiei și afectarea neurologică perinatală. Investigând proteina S100B și stresul oxidativ, s-a adus contribuții în înțelegerea prognosticului și conduita al preeclampsiei.

Valoarea aplicativă a lucrării. Valorificarea rezultatelor acestei cercetări are implicații în practica clinică și în îngrijirea gravidelor afectate de preeclampsie. Algoritm de conduită dezvoltat oferă un cadru eficient pentru abordarea acestei afecțiuni, având potențialul de a îmbunătăți rezultatele perinatale și de a reduce riscurile asociate cu preeclampsia. Prin integrarea markerului proteinei S100B în evaluarea și monitorizarea preeclampsiei, este pus la dispoziție un instrument suplimentar pentru detectarea precoce a complicațiilor și pentru prognosticul leziunilor neurologice perinatale. Aceasta permite intervenții mai prompte și personalizate, care ar putea reduce riscul de consecințe negative pentru mamă și copil.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele lucrării sunt propuse spre implementare în procesul didactic al departamentului de Obstetrică și Ginecologie al USMF ”Nicolae Testemițanu”, în lucrul curativ al CP de nivelul III (IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău).

SUMMARY

**Boșcăneanu Natalia, „EARLY DIAGNOSTIC AND PROGNOSIS CRITERIA OF PERINATAL NEUROLOGICAL DISORDERS IN PREECLAMPSIA PREGNANCY”,
Doctoral Thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2024.**

The thesis is presented in 138 pages; it consists of an introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, a bibliography of 110 sources, 2 annexes, 22 figures, and 23 tables. The results of the study are published in 12 scientific papers

Keywords: Preeclampsia, fetal central nervous system, newborn, non-traumatic injuries, early diagnosis, prognosis, management algorithm.

Field of Study: Medicine.

The aim of the work: Determining the prognostic and early diagnosis criteria of non-traumatic perinatal disorders of the central nervous system in patients with preeclampsia.

The objectives of the thesis: Assessing the anamnestic-clinical characteristics and specifying the evolution of pregnancy and childbirth in patients with preeclampsia; determining the impact of maternal hemodynamic changes on perinatal outcomes; evaluating the role of oxidative stress and S100B protein in the evolution of preeclampsia and their influence on fetal status; developing the algorithm for prognosis and early diagnosis of non-traumatic perinatal CNS impairment in preeclampsia.

Scientific novelty and originality. The research has highlighted the particularities of preeclampsia and its impact on perinatal neurological injuries. Identifying prognostic factors brings a new perspective on the course of pregnancy in cases of preeclampsia, affecting the health of the newborn. Additionally, the importance of oxidative stress parameters and S100B protein in the diagnosis and prognosis of these conditions has been researched. The proposed management algorithm can improve the management of preeclampsia and perinatal outcomes in affected pregnant women.

Results that contribute to solving an important scientific problem: The significant scientific issue addressed in the thesis is related to understanding and evaluating the impact of preeclampsia on the development of non-traumatic perinatal CNS injuries, as well as identifying prognostic factors and diagnostic markers of these conditions. By analyzing the evolution of preeclampsia and maternal blood pressure in detail, the research contributes to the development of strategies for early diagnosis and management of pregnant women with this condition, with the aim of improving perinatal outcomes.

Theoretical significance: The study complements the knowledge about the evolution of preeclampsia and perinatal neurological injury. By investigating the S100B protein and oxidative stress, contributions have been made to understanding the prognosis and management of preeclampsia.

Applied value of the work: The application of results of this research has implications in clinical practice and in the care of pregnant women affected by preeclampsia. The outlined management algorithm provides an efficient framework for addressing this condition, with the potential to improve perinatal outcomes and reduce risks associated with preeclampsia. By integrating the S100B protein marker into the evaluation and monitoring of preeclampsia, an additional tool for early detection of complications and for prognosis of perinatal neurological injuries is made available. This allows for more prompt and personalized interventions, which could reduce the risk of negative consequences for both mother and child.

Implementation of scientific results: The results of the work are proposed for implementation in the didactic process of the Department of Obstetrics and Gynecology of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", in the clinical activity of the Level III Perinatal Center (Institute of Mother and Child, Chisinau).

АННОТАЦИЯ

Наталия Бошкэнэану, "Критерии ранней диагностики и прогнозирование перинатальных неврологических поражений плода при преэклампсии", диссертация доктора медицинских наук, Кишинев, 2024 год.

Диссертация представлена на 138 страницах и состоит из введения, 4 глав, общих выводов и практических рекомендаций, библиографии из 110 источников, 2 приложений, 22 рисунков и 23 таблиц. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ.

Ключевые слова: преэклампсия, центральная нервная система плода, новорожденный, нетравматические повреждения ЦНС, ранняя диагностика перинатальных поражений, прогнозирование неврологических поражений, алгоритм ведения.

Область исследования: перинатальная медицина.

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

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

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

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

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

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

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

BOȘCĂNEANU NATALIA

**CRITERII DE DIAGNOSTIC PRECOCE ȘI PRONOSTIC AL
AFECȚIUNILOR NEUROLOGICE PERINATALE ÎN SARCINA
CU PREECLAMPSIE**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 19.03.2024

Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Hârtie offset.

Tiraj: 60 ex

Coli de tipar: 1.6
