

UTILIZAREA MARCHERILOR BIOCHIMICI ÎN PROGNOZAREA PREECLAMPSIEI RECURENTE: REVISTA LITERATURII

Olga Cernetchi*, Stelian Hodorogea**, Oleg Potacevski***

*Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”,

** Catedra Obstetrică și Ginecologie USMF „Nicolae Testemițanu”,

***Centrul Perinatologic al Spitalului Clinic Municipal Nr1

Summary

Use of biochemical markers in prognosis of recurrent preeclampsia: review of literature

This article presents literature review on the use of biometrical and biochemical markers in the screening of preeclampsia in early stages of pregnancy. Many different potential markers for prognosis of preeclampsia have been studied during last decade. Unfortunately, the predictive value of these markers for prognosis of preeclampsia is low and these methods can not be proposed as routine tests for everyday clinical practice. High quality, large scale multi-center trials should be planned in order to assess the predictive value of different markers and finally propose the best marker combination for a routine use in clinical settings.

Rezumat

Acest articol prezintă datele recente de literatură privind utilizarea markerilor biofizici și biochimici din primul trimestru în prognozarea preeclampsiei. Deși există mulți markeri care ar putea fi folosiți în diagnosticul și prognozarea instalării preeclampsiei, datele existente sunt inconsistente și insuficiente pentru a recomanda utilizarea lor în practica clinică cotidiană. Astfel, sunt necesare studii clinice suplimentare de înaltă calitate și suficient de largi, pentru a determina valoarea predictivă a diferitor markeri a preeclampsiei înainte de a fi propuși pentru activitatea clinică de rutină.

Actualitatea

Preeclampsia, una din cele mai frecvente și severe complicații ale sarcinii, continuă să rămână o cauză majoră a mortalității materne și perinatale. Până la momentul actual nu există metode eficiente de tratament a acestei maladii și unica opțiune de conduită este nașterea și eliminarea placentei atunci când există riscuri semnificative pentru viața mamei sau a fătului. Din aceste considerente, una din rezervele promițătoare de a micșora incidența și consecințele preeclampsiei asupra mamei și nou-născutului este implementarea în practica obstetricală a unor strategii eficiente de identificare a femeilor cu risc, în special în termene precoce de gestație. Identificarea precoce a sarcinii cu risc înalt de dezvoltare a preeclampsiei poate facilita elaborarea unor noi strategii de supraveghere antenatală sau de profilaxie, prin aceasta ameliorând pronosticul matern și perinatal.

Este bine cunoscut faptul că, unul din factorii principali de risc a preeclampsiei este existența acestei maladii în sarcina precedentă. Astfel, s-a determinat că, riscul de reapariție a maladii (așa numita preeclampsie recurentă) este substanțial mărit și variază de la 14% la femeile care au avut preeclampsie în o sarcină până la 32% la femeile cu preeclampsie în două sarcini consecutive. În anumite grupe de femei (cele cu trombofilii sau istoric de preeclampsie precoce,

apărută în trimestrul II de sarcină), riscul preeclampsiei recurente poate ajunge până la 65%. [3, 5, 15, 16]

În ultimele decenii, în scopul prognozării riscului de dezvoltare a preeclampsiei au fost propuși un șir întreg de markeri biofizici și biochimici. [12, 14, 25, 38, 47, 57] Acești markeri au fost aleși luând în considerație procesele patofiziologice care sunt asociate cu preeclampsia, așa ca disfuncția placentară și endotelială, activarea coagulării și răspunsul inflamator sistemic, procese care se dezvoltă mult mai devreme decât manifestările clinice ale acestei maladii.

Obiectivele

Scopul acestui reviu este de a prezenta datele recente de literatură privind eficacitatea marcherilor biochimici și a velocimetriei Doppler a arterei uterine din primul trimestru în prognozarea preeclampsiei.

Material și metode

Utilizând o serie de cuvinte cheie (biochemical markers, prognosis, preeclampsia, recurrent preeclampsia, Doppler velocimetry ș.a.), am cercetat bazele electronice de date (Medline, Elsevir) pentru a găsi publicațiile consacrate evaluării eficacității marcherilor biochimici și a velocității Doppler în prognozarea preeclampsiei.

Rezultate

Markerii biofizici: Ultrasonografia Doppler este o metodă frecvent utilizată pentru evaluarea circulației sanguine în artera uterină în timpul sarcinii.[8] Dereglarea velocității Doppler în artera uterină (indicele pulsatil mărit) în primul și al doilea trimestru al sarcinii au fost propuse ca teste screening pentru prognozarea preeclampsiei, cât și altor complicații ale procesului de gestație.[9, 11, 27, 28, 56] Eficacitatea ultrasonografiei Doppler în determinarea riscului preeclampsiei a fost testată atât separat, cât și în combinație cu un șir de markeri biochimici.[11, 28, 57]

S-a determinat că, în sarcinile asociate cu valori patologice a velocității Doppler în arterele uterine în trimestrul doi de gestație riscul de dezvoltare a preeclampsiei este de 6 ori mai mare comparative cu populația generală. Totuși, conform mai multor autori [11, 27, 38], sensibilitatea velocității Doppler în prezicerea preeclampsiei este relativ mică, variind între 20 și 60%, cu o valoare predictivă pozitivă de 6-40%. Chien și coaut. au evaluat 27 de studii clinice consacrate acestei probleme și au ajuns la concluzia că ultrasonografia Doppler separat are o valoare limitată ca test de screening al preeclampsiei.[11] În rezultat, mai mulți autori au sugerat de a combina velocimetria Doppler cu markerii biochimici obținuți în trimestrul întâi sau doi al sarcinii pentru a îmbunătăți precizia prognozării preeclampsiei. [13, 19, 25, 29, 38, 41, 47]

Factori angiogeni: Un șir întreg de publicații au sugerat că în preeclampsie se produce un dezechilibru substanțial în nivelul plasmatic al mai multor factori angiogeni circulanți.[23, 24, 32, 36, 39, 54] Astfel, s-a confirmat că atât înainte, cât și după dezvoltarea preeclampsiei are loc o diminuare substanțială a conținutului plasmatic a factorului de creștere placentar (placental growth factor (PIGF)) în paralel cu mărirea nivelului endoglobinei și a tirozin kinazei (sFLt)-1.[50, 51] Mai mult ca atât, s-a constatat că magnitudinea dezechilibrului dintre nivelurile plasmatice ale sFLt-1 și PIGF (sFLt-1:PIGF ratio) corelează cu formele severe și precoce ale preeclampsiei.

Un reviu sistematic a 10 studii clinice ce au analizat sFLt-1 și 14 studii clinice consacrate evaluării PIGF în prognozarea preeclampsiei, a arătat că mărirea în trimestrul III al sarcinii a nivelului sFLt-1 și diminuarea conținutului PIGF sunt asociate cu preeclampsia, în special cu formele severe ale acestei maladii.[56] Totuși, se face concluzia că dovezile existente sunt insuficiente pentru a recomanda aceste teste pentru screening-ul preeclampsiei din cauza

heterogenității aceste studii (privind termenul de gestație, metodele de laborator utilizate, populația inclusă și modul de prezentare a rezultatelor), cât și a faptului că modificarea nivelului acestor markeri biochimici se produce la termene tardive ale sarcinii.

ADAM12 (disintegrina and metalloproteasa 12) este o proteină membranară din familia ADAM, un grup de proteine implicate în procesul de interacțiune intercelulară în fertilizare, proliferare a mușchilor și neurogeneză. [55] O alterare pronunțată a concentrației plasmatică a ADAM12 a fost determinată în mai multe complicații ale procesului de gestație.[10, 30, 45] Câteva studii au demonstrat că nivelul plasmatic al ADAM12 este scăzut semnificativ în sarcinile cu feți cu trisomie 21 și trisomie 18.[20, 46] De asemenea, a fost arătat că concentrația ADAM12 scade și la femeile cu alte aneuploidii și în sarcinile complicate cu feți cu masă mică la naștere.[22, 45]

Prima asociere a nivelului plasmatic al ADAM12 cu preeclampsia a fost demonstrată de Laigaard și coaut. în un studiu în care au fost incluse 160 de femei cu preeclampsie și 324 de gravide sănătoase ce au servit ca grup de control.[21] Concentrația plasmatică aADAM12 în primul trimestru a fost semnificativ mai mică la femeile care ulterior au dezvoltat preeclampsie. Aceste rezultate au fost confirmate de Spencer și coaut. în 2008.[44] Alte studii, însă, nu au reușit să confirme aceste date promițătoare, ajungând la concluzia că determinarea nivelului ADAM12 nu este eficientă în prezicerea preeclampsiei, a masei mici la naștere ori a nașterii premature. [38, 57]

Pentraxina 3 (PTX3, tumor necrosis factor stimulated gene – 14) aparține grupei de proteine în care este inclusă și bine cunoscuta proteina C-reactivă (PCR). [1, 31] Ca și PCR, PTC3 este produsă în cantități mari de diferite țesuturi ale corpului ca răspuns la stimulii pro-inflamatori. În timpul sarcinii, PTX3 este secretată de epiteliul amniotic, mezoderma corionică, vilozitățile terminale ale trofoblastului și stroma perivasculară a placentei. Cetin și coaut. și Rovere-Querini și coaut. au demonstrat că nivelul PTX3 crește semnificativ la femeile la care sarcina se complică cu preeclampsie și retenție de creștere intrauterină a fătului (RCIUUF).[6, 35] Până la momentul actual nu au fost efectuate studii privind valoarea diagnostică a combinației PTX3 cu alți markeri biochimici sau biofizici. [38]

Endoglina (Eng) este un co-receptor implicat în transformarea factorului de creștere (TGF)- β 1 și TGF- β 3 care este prezent în cantități mari pe membranele celulare ale endoteliului vascular și al sincitiotrofoblastului, fiind implicată în angiogeneză și reglarea tonusului vascular. [53] O formă circulantă a endoglobinei (sEng), care constă din partea extracelulară a moleculei, a fost identificată atât în sarcina normală, cât și la femeile cu preeclampsie.[33, 52] Nivelul Eng solubile este substanțial mai înalt la femeile preeclamptice comparativ cu cele din sarcina normală, și concentrația acestui marker crește proporțional cu severitatea maladii, fiind cea mai înaltă în preeclampsia complicată cu sindromul HELLP.[49, 52] Mai mult ca atât, un studiu pilot a sugerat că sEng poate fi utilă în diferențierea preeclampsiei de alte stări hipertensive asociate sarcinii, așa ca hipertensiunea gestațională sau cronică. [58] Ceia ce este mai important, mărirea semnificativă a nivelului plasmatic al sEng se produce cu 9-11 săptămâni înainte de apariția simptomelor clinice a preeclampsiei și este mai pronunțată în preeclampsia complicată cu RCIUUF.[18] Totuși, mai mulți autori consideră că sunt necesare mai multe studii largi pentru a determina nivelurile discriminante ale sEng în diagnosticul preeclampsiei, înainte de a recomanda utilizarea acestui marker în practica clinică cotidiană. [33, 46, 59].

Există multiple cercetări a eficacității altor markeri biochimici în prognozarea preeclampsiei, cele mai multe fiind concentrate asupra evaluării Inhibinei A, Activinei A, și P-Selectinei.[2, 12, 14, 19, 48, 57] Datele existente, însă, sunt insuficiente sau inconcludente

pentru a recomanda aceste metode ca teste de rutină de screening a preeclampsiei sau a altor complicații a sarcinii.

Doi dintre markerii care, în viitorul apropiat, ar putea fi introduși în practica clinică pentru a pronostica dezvoltarea atât a preeclampsiei, cât și a altor complicații ale procesului de gestație, sunt proteina placentară 13 (PP-13) și proteina plasmatică asociată sarcinii A (PAPP-A).

Proteina placentară 13 (PP-13, galectin-13) pentru prima dată a fost izolată în 1983 by Bohn și coaut. PP-13 este o proteină relativ mică, alcătuită din doar 139 de aminoacizi.[4] Nivelul plasmatic al PP-13 crește încet pe parcursul sarcinii fiziologice. Niveluri foarte scăzute ale PP-13 au fost determinate în primul trimestru în serul femeilor gravide la care sarcina ulterior s-a complicat cu RCIUF și preeclampsie.[12, 14, 34, 37] Totodată, valori înalte ale concentrației PP-13 s-au depistat în al doilea și al treilea trimestru al sarcinii la femeile cu preeclampsie, RCIU și naștere prematură.[7] Un alt studiu a ajuns la concluzia că nivelul plasmatic al PP-13 din primul trimestru poate servi ca un marker sensibil și potrivit pentru diagnosticul preeclampsiei precoce, instalate în sarcina prematură, dar nu este util pentru screening-ul preeclampsiei tardive, din sarcina matură.[17] Determinarea concomitentă a nivelului PP-13 în primul trimestru și a indicelui pulsatil (PI) în artera uterină, a permis de a mări substanțial valoarea predictivă de diagnostic a preeclampsiei.[13, 14, 25] Folosind această combinație de teste, Spencer K. și coaut. (2007) a ajuns la o rată de detectare a preeclampsiei de 90% la un nivel de 6% de valori fals pozitive.[41] Tot odată, trebuie de menționat că, combinația PP-3 cu PI în artera uterină își pierde valoarea pronostică atunci când măsurările sunt efectuate în trimestrul doi al sarcinii, la termene de 22-24 săptămâni de gestație. Actualmente, setul diagnostic comercial pentru determinarea PP-13 în primul trimestru pentru screening-ul preeclampsiei este produs de Diagnostic Technologies, Haifa, Israel. Acest test a fost deja aprobat în Uniunea Europeană și va fi aprobat în viitorul apropiat în SUA.

Proteina plasmatică asociată sarcinii - A (PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A, pappalysin 1, insulin-like growth factor binding protein-4 protease, EC 3.4.24.79) este o glicoproteină produsă de placenta, care se determină în sângele femeii gravide de la debutul sarcinii cu creșterea concentrației odată cu avansarea termenului de gestație. PAPP-A funcționează ca o proteină reglatorie în sistemul de factori de creștere insulin-like, care are o importanță majoră în procesul de formare a placentei și de creștere a fătului. Actualmente, există multiple dovezi că nivelurile scăzute ale PAPP-A în primul trimestru al sarcinii sunt asociate cu un șir întreg de complicații ale procesului de gestație așa ca nașterea prematură, RCIUF, preeclampsie și sarcina oprită în evoluție.[12, 14, 42, 43]

Ca și în cazul PP-13, valoarea predictivă a PAPP-A crește substanțial dacă ea este utilizată în combinație cu alți markeri biochimici sau cu velocimetria Doppler a arterei uterine din primul sau al doilea trimestru al sarcinii. Vasta majoritate a studiilor efectuate s-au focusat asupra determinării eficacității indicelui pulsatil în trimestrul doi al sarcinii în combinație cu diferiți markeri biochimici.[13, 26, 47, 48] Un reviu sistematic recent (Giguère Y. și coaut., 2011) a determinat, că în lipsa factorilor de risc, combinațiile care includ PP-13, PAPP-A, ADAM12, activina A ori inhibina A determinate în primul trimestru și indicele pulsatil în artera uterină din al doilea trimestru au o sensibilitate între 60-80% și specificitate mai mare de 80% în prognozarea preeclampsiei.[13]

Mult mai eficientă ar fi posibilitatea aprecierii riscului înalt de dezvoltarea a preeclampsiei nu în trimestrul doi, dar în primul. [19, 29] Aceasta pentru a avea timp suficient de a administra tratament profilactic (mini-doze de aspirină sau supliment de calciu) sau de a implementa alte măsuri potențial efective de prevenire a preeclampsiei. Din aceste considerente, în scopul determinării riscului de dezvoltare a preeclampsiei, inclusiv a celei recurente, pare

promițătoare evaluarea combinată a PAPP-A și a indicelui pulsatil în artera uterină în primul trimestru al sarcinii. Una din cauze este că PAPP-A e pe largă utilizată în calitate de marker serologic al aberațiilor cromozomiale în practica clinică. PAPP-A este o parte componentă a screening-ului de rutină a sindromului Down între 11 și 13/6 săptămâni de gestație, implementat în programul de asistență antenatală în multe țări industrial dezvoltate (SUA, Germania, Marea Britanie). La momentul actual, însă, sunt necesare studii prospective largi, care ar aprecia eficacitatea diagnostică a determinării combinației PAPP-A și a indicelui pulsatil în artera uterină în primul trimestru al sarcinii în prognozarea preeclampsiei.

Discuții și concluzii

La momentul actual sunt descriși și pe larg studiați un șir întreg de markeri biofizici și biochimici asociați cu dezvoltarea preeclampsiei. Datele existente privind eficacitatea acestor metode în prezicerea preeclampsiei sunt contradictorii și inconsistente și, de aceea, nici una din metodele descrise mai sus nu este recomandată pentru implementarea în practica clinică cotidiană. Tot odată, pare promițătoare utilizarea combinată a velocimetriei Doppler cu markerii biochimici pentru a mări precizia prognozării dezvoltării preeclampsiei atât în populația generală, cât și, în special, la femeile din grupele de risc. Datele preliminare a mai multor studii recente au confirmat această presupunere, arătând ca combinarea testelor de diagnostic mărește substanțial valoarea predictivă.

Majoritatea cercetărilor au fost consacrate evaluării eficacității testelor efectuate în trimestrul doi al sarcinii. Mult mai eficientă din punct de vedere practic ar fi fost posibilitatea determinării riscului înalt de dezvoltarea a preeclampsiei în primul trimestru de gestație, pentru a avea suficient timp de a implementa măsuri de profilaxie și tratament. Cele mai cu perspectivă metode, la momentul actual, se consideră determinarea concomitentă a indicelui pulsatil în arterele uterine și a PP-13 sau PAPP-A în trimestrul întâi al sarcinii. Sunt, însă, necesare studii clinice suplimentare de înaltă calitate și suficient de largi, pentru a determina valoarea predictivă a acestor teste în trimestrul I al sarcinii și, pentru a evalua oportunitatea implementării lor în practica clinică cotidiană.

Bibliografie

1. Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Inrona M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*. 1994;84:3483–3493.
2. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of preeclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:477–84.
3. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):359-72.
4. Bohn H, Kraus W, Winckler W. Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP13 and PP17) *Oncodev Biol Med*. 1983;4:343–350.
5. Brown MA, Mackenzie C, Dunsmuir W, Roberts L, Ikin K, Matthews J, Mangos G, Davis G. Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? *BJOG*. 2007 Aug;114(8):984-93.
6. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, Pardi G, Mantovani A. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1347–1353.
7. 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;197:35.e1–7.

8. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and prenatal death? An overview. *BJOG* 2000;107:196–208.
9. Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):701-11.
10. 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;27:264–271.
11. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG*. 2000 Feb;107(2):196-208.
12. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Désilets VA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Oct;30(10):918-49.
13. Giguère Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, Lafond J, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):383; 1-8.
14. 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)*. 2011 May-Jun;69(3):257-71.
15. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 18;338:b2255.
16. Herraiz I, Arbués J, Camaño I, Gómez-Montes E, Grañeras A, Galindo A. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Apr;66(4):225-39.
17. Huppertz B, Sammar M, Chefetz I, Neumaier-Wagner P, Bartz C, Meiri H. Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24:230–236.
18. Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C, Hubel CA, Rajakumar A. Circulating and placental endoglobin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta*. 2008;29:555–563.
19. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011 May-Jun;69(3):257-71.
20. Laigaard J, Christiansen M, Frohlich C, Pedersen BN, Ottesen B, Wewer UM. The level of ADAM12-S in maternal serum is an early first-trimester marker of fetal trisomy 18. *Prenat Diagn*. 2005;25:45–46.
21. Laigaard J, Sorensen T, Placing S, Holck P, Frohlich C, Wojdemann KR, Sundberg K, Shalmi AC, Tabor A, Norgaard-Pedersen B, Ottesen B, Christiansen M, Wewer UM. Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005;106:144–149.
22. Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, Cowans NJ, Larsen SO, Pedersen BN, Wewer UM. ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2006;26:973–979.
23. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672–83.

24. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:244.e1–8.
25. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, Tal J, Cuckle HS. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:13–17.
26. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, Nelson DM. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta.* 2011 Aug;32(8):598-602.
27. Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:103–9.
28. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:530–4.
29. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):135-40.
30. Poon LC, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1082–1090.
31. Popovici RM, Krause MS, Jauckus J, Germeyer A, Brum IS, Garlanda C, Strowitzki T, von WM. The long pentraxin PTX3 in human endometrium: regulation by steroids and trophoblast products. *Endocrinology.* 2008;149:1136–1143.
32. Rana S, Karumanchi A, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:137–42.
33. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:174.e1–5.
34. Romero R, Kusanovic JP, Than NG, Erez O, Gotsch F, Espinoza J, Edwin S, Chefetz I, Gomez R, Nien JK, Sammar M, Pineles B, Hassan SS, Meiri H, Tal Y, Kuhnreich I, Papp Z, Cuckle HS. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):122.
35. Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Cin ED, Valsecchi L, Lanzani C, Sabbadini MG, Doglioni C, Manfredi AA, Castiglioni MT. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2006;108:148–155.
36. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs BP, Karumanchi SA, Lim KH. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:28–6.
37. Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, Nakamura M, Shimizu H, Okai T, Rizzo N, Farina A. PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas. *Reprod Sci.* 2009;16:408–413.
38. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.
39. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Jenkins N, Lyall F, Cameron AD, et al. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;109:1316–24.
40. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second- trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2007;27:258–263.

41. Spencer K, Cowans NJ, 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;29:128–134.
42. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:147–152.
43. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:7–10.
44. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:212–216.
45. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. Maternal serum ADAM12s as a marker of rare aneuploidies in the first or second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007;27:1233–1237.
46. Spencer K, Cowans NJ. ADAM12 as a marker of trisomy 18 in the first and second trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:645–650.
47. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005 Oct;25(10):949-53.
48. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):658-63.
49. Stepan H, Geipel A, Schwarz F, Kramer T, Wessel N, Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:175–176.
50. Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY. Second trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:211.e1–4.
51. Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:239.e1–6.
52. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642–64.
53. Visegrady B, Than NG, Kilar F, Sumegi B, Than GN, Bohn H. Homology modelling and molecular dynamics studies of human placental tissue protein 13 (galectin-13) *Protein Eng.* 2001;14:875–88.
54. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi A, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: A systemic review. *Obstet Gynecol* 2007;109:168–80.
55. Yang P, Baker KA, Hagg T. A disintegrin and metalloprotease 21 (ADAM21) is associated with neuro genesis and axonal growth in developing and adult rodent CNS. *J Comp Neurol.* 2005;490:163–179.
56. Yu CK, Papageorghiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:535–40.
57. Yves Giguère Charland, Emmanuel Bujold, Nathalie Bernard, Sonya Grenier, François Rousseau, Julie Lafond, France Forest. Combining Biochemical and Ultrasonographic Markers in Predicting Preeclampsia: A Systematic Review. *Clinical Chemistry.* 2010;56(3):361–374.

58. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs BP, Karumanchi SA, Lim KH. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:28–6
59. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21:9–23.

TRAUMATISMELE OBSTETRICAL MATERNE ȘI REZOLVAREA LOR

Taisia Eșanu, Olga Cernetchi, Iurie Dondiuc, Tatiana Coban

Catedra Obstetrică - Ginecologie FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Maternal obstetrical trauma and their resolution

Obstetrical traumatism has remained until now a major issue in the medical practice, despite its performant achievements in modern obstetrics, most common being the perineotomies and episiotomies, followed by perineal tears. Uterus inversion, uterus rupture and hysterectomies in obstetrics remained during 10 years in the same proportions. Cases of vaginal hematoma and symphysis are quite rare. Today there are new opportunities in terms of reducing obstetric trauma modernizing health care in labor .

Rezumat

În pofida realizărilor performante în obstetrica contemporană traumatismul obstetrical a fost și rămâne până în prezent o problemă majoră în medicina practică; cel mai frecvent întâlnindu-se perineo- și epiziotomiile, urmate de rupturile de perineu. Inversia uterului, ruptura de uter și histerectomiile pe parcursul ultimilor 10 ani au rămas în aceleași proporții. Cazurile de hematoame vaginale și simfizite sunt destul de rar întâlnite. Actualmente există noi oportunități la capitolul diminuării traumatismului obstetrical prin modernizarea metodelor de asistență medicală în travaliu.

Actualitatea

Traumatismul obstetrical matern reprezintă până în prezent o problemă importantă în medicina practică. În timpul sarcinilor sau nașterilor, care inițial sunt apreciate fiziologice, la diferite etape (fie în sarcină, fie în perioada de dilatare a colului uterin, fie în perioada de expulsie a fătului, sau perioada de delivrență a placentei, sau lăuzia precoce) ele se pot complica cu careva din traumatismele obstetricale, în pofida succeselor semnificative ale obstetricii contemporane.

Traumatismul obstetrical matern reprezintă într-un mod real o problemă majoră nu numai din punct de vedere medical, ci și social, psihologic, demografic.

La traumatismele obstetricale materne se referă:

- Rupturi perineale și vulvare;
- Rupturi vaginale;
- Rupturi ale colului uterin;
- Hematoame vulvare, paravaginale și perineale, retroperineale;
- Rupturi ale uterului;