

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
OBSTETRICĂ – GINECOLOGIE

*Predicție, prognostic și tratament în  
tulburările de funcție placentară*  
**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. CÎRSTOIU MONICA MIHAELA**

**Student-doctorand:**

**ȚURCAN NATALIA**

**2020**

## Cuprins

Introducere	1
I Partea generală	10
1. Preeclampsia-patogeneză	10
1.1. Dezvoltarea placentară anormală, hipoxia și ischemia placentară	11
1.2. Implicațiile factorilor imunologici	12
1.3. Implicațiile factorilor genetici	13
1.4. Sensibilitatea crescută la angiotensina II și activarea complementului	13
1.5. Disfuncția endotelială	14
1.6. sFlt-1- Soluble fms-like tyrosine kinase 1	15
2. Factori de risc și predicția preeclampsiei	16
2.1. Factori de risc	16
2.2. Markeri clinici	18
2.3. Markeri ecografici	20
2.4. Markerii biochimici	20
3. Restricția de creștere intrauterină și preeclampsia	22
3.1. Epidemiologie	23
3.2. Patogeneza	23
3.3. Management	25
4. Impactul neonatal-prematunitatea iatrogenă	29
4.1. Tulburările hipertensive în sarcină și prematuritatea iatrogenă	30
4.2. Situații limită care pot necesita naștere, implicit prematuritate iatrogenă	31
5. Patologia placentară și decesul fetal intrauterin	34
5.1. Restricția de creștere intrauterină și decesul fetal in utero	35
5.2. Aspecte particulare	35
5.3. Strategii de prevenție	38
6. Trombofilia și sarcina	39
6.1. Tromboza venoasă profundă	39

6.2.	Avortul spontan și decesul fetal intrauterin	40
6.3.	Restricția de creștere intrauterină	41
6.4.	Preeclampsia	42
6.5.	Management în sarcină	42
6.6.	Screeningul	43
7.	Sindromul antifosfolipidic și preeclampsia	46
8.	Farmacocinetica și farmacodinamica heparinei cu greutate moleculară mică (HGMM) în sarcină	49
8.1.	Siguranța HGGM în sarcină	50
9.	Rolul terapiei cu anticoagulanți în prevenirea preeclampsiei. Mecanisme farmacocinetice și farmacodinamice	52
10.	Strategii de prevenție a preeclampsiei	60
II Partea de contribuție personală		63
11.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale	63
12.	Metodologia generală a cercetării	66
13.	Impactul neonatal al preeclampsiei	68
13.1.	Introducere	68
13.2.	Material și metodă	70
13.3.	Rezultate	71
13.4.	Discuții	79
13.5.	Concluzii	83
14.	Factorii de risc predictivi ai prognosticului negativ al bolilor hipertensive în sarcină	85
14.1.	Introducere	85
14.2.	Material și metodă	88
14.3.	Rezultate	92
14.4.	Discuții	108
14.5.	Concluzii	115
15.	Analiza comparativă a tratamentului cu aspirină în doză mică și HGMM în sarcină și impactul asupra prognosticului neonatal	117

15.1.	Introducere	117
15.2.	Material și metodă	121
15.3.	Rezultate	123
15.4.	Discuții	151
15.5.	Concluzii	156
16.	Concluzii și contribuții personale	159
	ANEXE	164
	Bibliografie	186

## **Partea generală**

Preeclampsia rămâne în continuare un subiect actual prin prisma riscul crescut matern și fetal, respectiv a morbidității și a mortalității materno-fetale asociate. Preeclampsia este numită boala "teoriilor" dat fiind faptul că, continuă să rămână o enigmă din multe puncte de vedere. La nivel mondial între 10 și 15% dintre decesele materne legate de complicații obstetricale sunt asociate cu preeclampsia [1]. Preeclampsia definită prin hipertensiunea arterială apărută de novo și proteinurie sau hipertensiune arterială și disfuncția unui organ vital cu sau fără proteinurie după 20 de săptămâni de gestație sau în postpartum la o femeie cu valori tensionale normale anterior sarcinii. Semnele și simptomele preeclampsiei au un potențial de 10 - 25% să apară în contextul hipertensiunii arteriale gestaționale. Prevalența preeclampsiei este mai mare după săptămâna treizeci de gestație, fiind în jurul a 2,7% și mai mică înainte de săptămâna treizeci de gestație, respectiv 0,3% [2]. Istoricul medical este considerat de Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi singura și cea mai bună metodă de screening pentru preeclampsie [3]. Este estimat faptul că istoricul medical poate prezice aproximativ 30% dintre cazurile care vor dezvolta preeclampsie pe parcursul sarcinii. Velocimetria Doppler a arterelor uterine, efectuată în al doilea sau al treilea trimestru are o rată de predictibilitate ridicată. În al doilea trimestru, un indice de pulsilitate ridicat are o specificitate de 99% privind riscul total de preeclampsie și un indice de rezistență crescut are o sensibilitate de 80% și o specificitate de 78% pentru riscul de preeclampsie severă atunci când este însoțit de prezența notch-ului diastolic a arterelor uterine [4].

Datele din studii prospective de cohortă indică faptul că trombofiliile moștenite (adică deficitul de antitrombină, mutația genei protrombinei, mutația factorului V Leiden și deficitul

de proteină C sau S) nu se asociază semnificativ statistic cu preeclampsia, dar rezultatele obținute sunt controversate.

Având în vedere faptul ca preeclampsia este direct răspunzătoare pentru evenimente subsecvente probabile, amenințătoare de viață, cum ar fi dezlipirea prematură și precoce a placentei normal inserate, insuficiență renală acută, hemoragie cerebrală, insuficiență sau ruptură hepatică, edem pulmonar, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și progresia către eclampsie, unul din punctele cheie esențiale ar fi diagnosticul cât mai precoce, identificarea pacientelor cu risc crescut și acțiune pentru prevenirea dezvoltării acestei patologii [5].

Disfuncția placentară este mecanismul cheie al preeclampsiei. O vascularizație anormală maternelă datorată remodelării vasculare utero-placentare anormale are ca rezultat hipoxia placentară cu stres oxidativ și implicit disfuncția generalizată a trofoblastului vilos. Pentru a preveni dezvoltarea preeclampsiei și implicit complicațiile sale, administrarea aspirinei în doză mică la cazurile cu risc ridicat este recomandată. Aspirina scade apoptoza scăzând agregarea și fuziunea celulară, scade producția de citokine specifice îmbunătățind sincițializarea defectuasă trofoblastică, fără a avea efect asupra invaziei trofoblastice [6]. Există date limitate care susțin utilizarea HGMM ca și metoda de profilaxie pentru femeile cu preeclampsie precoce în antecedente și cu un prognostic fetal nefavorabil. Totuși, terapia anticoagulantă în sarcină este relativ frecventă. Studii suplimentare în acest sens sunt necesare datorită faptului că sunt multe diferențele în protocoalele administrării și indicațiilor HGMM în ceea ce privește inițierea terapiei, doza adecvată, durata tratamentului și, de asemenea, randomizarea cazurilor în funcție de tratamentul adecvat [7].

Chiar dacă patofiziologia preeclampsiei rămâne încă neelucidată complet, teoria conform căreia ar fi implicați atât factori materni cât și placentari/fetali rămâne cea mai plauzibilă. Factorul cheie ar fi reprezentat de dezvoltarea anormală a vascularizației placentare în fazele timpurii ale sarcinii care ar avea ca rezultat hipoperfuzia cu hipoxia și respectiv ischemia placentară. Acest mecanism ar reprezenta triggerul de eliberare la nivel seric matern a factorilor angiogenici care afectează funcția endotelială sistemică maternă provocând toate manifestările preeclampsiei sus menționate [8]. Ce rămâne încă neelucidat, este factorul care ar duce la pasul întâi al patogenezei, adică cel ce provoacă dezvoltarea anormală a

vascularizației placentare. Obiectivarea prezenței vascularizației anormale placentare a fost efectuată prin analiza morfologică a placentelor sarcinilor normale cât și a celor corespondente cazurilor de preeclampsie și restricție de creștere care au pus în evidență defecte la nivelul remodelării arterelor spiralate și invaziei trofoblastice. În cazurile de preeclampsie citotrofoblastul migrează prin deciduă însă nu invadează și miometrul, astfel arterele spiralate nu se mai dezvoltă spre vase cu calibru mare, tortuase prin înlocuirea țesutului musculo-elastic din perete cu țesut conjunctiv [9]. În ceea ce privește hipoperfuzia, aceasta se găsește atât în rândul cauzelor cât și în rândul consecințelor preeclampsiei, teorie întărită de faptul că studiile pe animale au demonstrat cu certitudine că reducerea fluxului uteroplacentar reproduce cel puțin o parte din caracteristicile preeclampsiei. Fapt ce pledează pentru hipoperfuzie ca și factor favorizant sunt condițiile caracterizate de o masă placentară crescută, cum ar fi mola hidatiformă, hydrops fetalis, diabetul gestațional sau sarcina multiplă care implică ischemie relativă și un risc crescut de preeclampsie; de asemenea, femeile care traiesc la altitudine crescută au o incidență mai mare a acestei patologii [10]. Predispoziția genetică a preeclampsiei este susținută de incidența crescută de două până la cinci ori a acestei patologii la femeile cu istoric familial de preeclampsie, fiind demonstrat faptul că moștenirea la nivel placentar/fetal a mutației STOX1 de pe cromozomul 10 (10q22) este prezentă. Genele pentru sFlt-1 și Flt-1 se află pe cromozomul 13, astfel în cazurile de sarcină cu feți cu trisomie 13 prin care rezultă o producție dublă de gene incidența preeclampsiei este mult crescută în comparație cu incidența în rândul sarcinilor cu feți cu alte trisomii. Factorii proangiogenici VEGF și PlGF și factorii antiangiogenici sFlt-1 sunt într-un continuu echilibru pe parcursul dezvoltării placentare normale. În caz de producție anormală a unora dintre acești factori duce la dezechilibrare și disfuncție endotelială sistemică [11].

Sensibilitatea crescută la angiotensina II apare în contextul creșterii prin up-regulation a receptorilor de bradikinină (B2) ce duce la heterodimerizare acestor receptori cu receptorii de tip I a angiotensinei II, crescând astfel răspunsul la angiotensină II. În cazurile de preeclampsie severă au fost observați, pe lângă activarea complementului pe cale clasică, markeri ai activării complementului pe cale alternativă serici și urinari. În absența unui teren autoimun, au fost puse în evidență mutații la nivelul proteinelor reglatoare a complementului care predispun la preeclampsie [12]. Această teorie oferă și o poartă spre abordarea terapeutică prin similaritățile dintre sindromul HELLP, ca și manifestare a preeclampsiei și

microangiopatia trombotică. Disfuncția celulară endotelială justifică faptul că femeile care dezvoltă preeclampsie pe parcursul sarcinii au risc crescut de dezvoltare a unei boli cardiovasculare pe parcursul vieții.

În ceea ce privește impactul factorilor de risc, printre cei mai importanți este istoricul personal de preeclampsie, care crește riscul de preeclampsie la sarcina actuală de opt ori, comparativ cu populația generală. Prin comparație, un episod de preeclampsie severă în antecedente este asociat cu o incidență de 25-65% a preeclampsiei la sarcina următoare iar un episod de preeclampsie ușoară în antecedente va crește riscul cu 5-7 % pentru preeclampsie la sarcina în curs [13]. Cât despre substratul patologic, condițiile medicale precum diabetul gestațional care asociază de obicei și o serie de alți factori precum patologie renală sau vasculară și implicit necontrolarea corectă prin valori mari plasmatiche de insulină cu rezistență crescută la insulină și metabolism lipidic dereglat asociază un risc relativ de 3.7%, la un interval de confidență de 3.1-4.3 de a dezvolta preeclampsie [14]. Riscul de dezvoltare a preeclampsiei crește direct proporțional cu creșterea valorii IMC-ului, ajungând până a fi de 3 ori mai mare față de populația generală. Primul pas în prevenția preeclampsiei este identificarea pacientelor cu risc crescut prin măsurarea tensiunii arteriale de rutină în sarcină, chiar începând de la prima vizită prenatală pentru a stabili un nivel tensional de bază. De altfel, tot pe parcursul primei vizite prenatale pacienta ar trebui evaluată din punct de vedere a prezenței oricărui factor de risc menționat mai sus și dacă considerăm că acest caz este de o compexitate ridicată, ar trebui îndrumat către un expert în această patologie.

Rata de detecție a markerilor beta-hCG, ADAM12, inhibina A, PIGF, activina A, PP13 și PAPP-A folosiți ca și markeri unici este de 22-83% pentru preeclampsia precoce cu o rată fals pozitivă de 10%. Prin combinarea a doi sau mai mulți markeri rata de predicție poate ajunge pînă la 100%. Combinarea valorilor Inhibinei A, PIGF și PAPP-A cu valoarea velocimetriei Doppler a arterelor uterine și markerii clinici materni oferă cel mai bun rezultat al predicției [15].

Restricția de creștere intrauterină rămâne un subiect mereu actual prin prisma impactului său pre și postnatal, respectiv, este asociată cu o importantă rată a mortalității și morbidității neonatale și implică investiții economice majore.

Prematuritatea iatrogenă suprapusă cazurilor cu restricție de creștere intrauterină, datorată nesigurăței în evaluarea statusului fetal cresc semnificativ mortalitatea și morbiditatea asociată acestor cazuri; 50% dintre decesele fetale perinatale la termen inexplicabile, au ca și cauză restricția de creștere intrauterină nediagnosticată. Creșterea intrauterină este dirijată de către factorii materni, placentari, fetalii și externi combinați cu potențialul de creștere determinat genetic. Afectarea oricărui dintre acești factori influențează în mod exponențial negativ prognosticul unei sarcini [16]. Astfel, patogeneza restricției de creștere intrauterină se dovedește a fi multifactorială, iar calificarea factorului etiologic și identificarea unei patologii de substrat reprezintă pași esențiali în managementul cazurilor grefate de această condiție. Restricția de creștere intrauterină cu debut precoce reprezintă 20%-30% din toate cazurile de restricție de creștere intrauterină. Asocierea debutului precoce cu preeclampsia cu debut precoce este prezentă în mai mult de 50% din cazuri și sugerează o insuficiență placentară severă cu hipoxie fetală cronică. Restricția de creștere intrauterină cu debut tardiv reprezintă 70%-80% din totalul de cazuri de restricție de creștere intrauterină [17]. Chiar dacă în comparație cu restricția de creștere intrauterină cu debut precoce, cea cu debut tardiv este considerată a fi mai benignă, riscul de deteriorare fetală acută este important și în aceste situații și are o contribuție majoră în prevalența mortalității fetale prenatale. Managementul sarcinilor cu restricție de creștere intrauterină include evaluare ecografică seriată implicit velocitometria Doppler, monitorizarea creșterii fetale și evaluare statusului fetal (scorul biofizic). Scopul unui management corect este identificarea feților cu risc înalt de deces in-utero și aprecierea riscului de mortalitate și morbiditate neonatală și a cazurilor cu amenințare de naștere prematură. Velocitometria Doppler a arterei ombilicale este de o sensibilitate crescută în restricția de creștere intrauterină de cauză placentară. Chiar dacă valorile Doppler ale ductului venos și arterei cerebrale medii aduc informații referitoare la statusul hemodinamic, utilitatea velocitometriei Doppler ale arterei ombilicale este net superioară. Studiile recente au arătat o creștere semnificativă a prevenției deceselor perinatale și respectiv al evitării nașterilor premature a feților cu restricție de creștere în cazul sarcinilor la care monitorizarea Doppler a arterelor ombilicale a fost făcută sistematic [18]. În caz de anormalitate Doppler al ductului venos, supraviețuirea la o săptămână este puțin probabilă. În context de restricție de creștere intrauterină diagnosticată corect se recomandă profilaxia maturării pulmonare cu corticosteroizi între 24 și 34 de săptămâni de gestație. Decizia

nașterii va fi luată luând în concordanță cu severitatea restricției de creștere intrauterine, valorile Doppler, patologiile asociate, statusul fetal și evoluția acestuia.

Prematuritatea a fost și rămâne principalul determinant al complicațiilor severe neonatale, pe termen scurt și lung. Incidența nașterii premature indicată medical se situează între 28 și 40% din toate nașterile premature. Principalele indicații materne și fetale pentru terminarea sarcinii și limitele care o impun și oferă un beneficiu matern și fetal dincolo de riscurile și complicațiile prematurității implică tulburările hipertensive în sarcină, degradarea colestazei intrahepatice de sarcină, dezlipirea prematură și precoce a placentei normal inserate, degradarea fetală in utero obiectivată, iminența rupturii uterine pe uter cicatriceal și anemia fetală în contextul alloimunizării [19]. În cazurile de preeclampsie, statusul fetal care se deteriorează este o indicație clară pentru nașterea de urgență, astfel încât o monitorizare non-stres periodică alături de ecografie și o evaluare Doppler dictează conduita terapeutică ulterioară. Pentru cazurile cu preeclampsie fără caracteristici severe, înainte de 34 de săptămâni, este indicat managementul expectativ, riscurile și complicațiile nașterii premature depășind riscurile de deteriorare maternă sau fetală in utero. Pentru cazurile cu vârstă gestațională <34 de săptămâni, se recomandă administrarea corticosteroizilor antenatali în scopul maturării pulmonare. La orice vârstă gestațională, dacă sunt prezente caracteristici severe ale preeclampsiei sau testele de monitorizare fetală sunt neasigurate decizia de naștere imediată este justificată [20].

Ultimul review orientat spre formularea unei strategii de preveniție a decesului fetal in utero propune 10 intervenții de bază, printre care se numără detectarea, prevenirea și tratamentul tulburărilor hipertensive ale sarcinii, screeningul, monitorizare și managementul corespunzător al sarcinilor complicate cu restricție de creștere intrauterină și implicit nașterea într-o unitate specializată, asistată de un practician calificat. Îngrijirea obstetricală / medicală suboptimală fiind responsabilă pentru 10 până la 60% dintre decesele perinatale [21].

Relația dintre trombofilia ereditară și prognosticul advers al sarcinii a fost îndelung analizată, dată fiind premisa că în timpul sarcinii trombofilia ereditară suprapusă statusului hipercoagulant fiziologic al sarcinii crește riscul de boală tromboembolică semnificativ. Manifestările clinice ale statusului hipercoagulant în sarcină sunt reprezentate de tromboza venoasă profundă (TVP) și tromboembolismul pulmonar (TEP), trombofiliile ereditare fiind

responsabile pentru aproximativ 50-60% dintre aceste cazuri. În ceea ce privește prognosticul advers al sarcinii în context de trombofilie, a fost îndelung studiată asocierea cu avorturile spontane recurente, avorturile la vârste gestaționale mari sau chiar moarte fetală în utero. Pentru fiecare dintre aceste complicații, relația cu trombofiliile ereditare a fost studiată în scopul abordării terapeutice preventive [22]. În ceea ce privește relația cu dezvoltarea preeclampsiei, restricției de creștere intrauterine și abrupțio placentae, aceasta este justificată de faptul că în context trombofilic, riscul de tromboză la nivelul interfeței materno-placentare este crescut. Mutația factorului V Leiden a fost asociată, conform unor studii, cu avortul recurent în cazul sarcinilor mici, sub 13 săptămâni de gestație și avorturi recurente cu vârstă gestațională mare, peste 22 de săptămâni de gestație. De asemenea, mutația genei protrombinei, a fost asociată cu avortul precoce recurent [23]. O legătură clară între restricția de creștere intrauterină și trombofilie nu a fost încă demonstrată, studiile efectuate până în prezent în această direcție nu au arătat existența unei legături semnificative între aceste două condiții. În ceea ce privește relația deficitului proteinei C sau S cu restricția de creștere intrauterină, un rezultat pozitiv pentru asocierea deficitului de proteină S a fost obținut de unele studii, însă acestea s-au bazat pe un număr foarte mic de pacienți incluși obținând variații largi a intervalelor de confidență. Metaanalizele ce au inclus studiile cu scopul de a demonstra legătura dintre trombofilie, respectiv Factorul V Leiden și preeclampsie au arătat existența unui risc ușor crescut de preeclampsie la pacientele trombofilice [24]. Pentru cazurile cu risc crescut de boală tromboembolică cum ar fi cele cu istoric personal de TEV cu sau fără un factor de risc recurent care nu au făcut screeningul de trombofilie anterior sau cele istoric familial de boală tromboembolică și trombofilie ereditară majoră asociată este recomandat screeningul cel puțin pentru trombofiliile ereditare majore. Pentru pacientele cu istoric de TEV idiopatic, recurent, asociat cu tratamentul anticoncepțional sau sarcină. Indicația de tratament anticoagulant este validă acestor cazuri, indiferent de rezultatul analizei trombofiliei, doza în schimb este dependentă de prezența și tipul de trombofilie, respectiv doze profilactică în contextul absenței trombofiliei ereditare și doză intermediară sau terapeutică pentru cazurile cu trombofilie ereditară dovedită. În prezența mutațiilor trombofilice scopul conduitei terapeutice este de prevenție a accidentelor tromboembolice .

Patogeneza impactului negativ al SAPL în sarcină nu a fost complet clarificată, dar la baza ipotezelor se află implicarea funcției trombocitelor și a activării celulelor endoteliale alături

de efectul procoagulant al anticorpilor antifosfolipidici, anticorpi care par să aibă efect direct asupra funcției trofoblastului placentar uman [25]. Ca și în cazul patogenezei preeclampsiei, anticorpii antifosfolipidici declanșează fenomenele trombotice atât la nivel sistemic cât și la nivelul spațiului intervilos mai ales în contextul în care acest spațiu este caracterizat de un flux turbulent și stază vasculară. Anticorpii antifosfolipidici scad viabilitatea trofoblastului, sincițializarea și capacitatea de invazie trofoblastică. Pentru pacientele cu SAPL, dacă istoricul obstetrical include cel puțin o naștere prematură, sub 34 de săptămâni datorată disfuncției placentare prin preeclampsie, eclampsie sau status fetal degradat terapia de primă intenție este aspirina în doză mică în detrimentul HGMM sau tratamentului combinat. Doză profilactică de HGMM combinată cu aspirină în doză mică este indicată în caz de eșec al tratamentului unic cu aspirină în doză mică sau când examinarea placentară arată inflamație deciduală extinsă cu vasculopatie sau tromboză, chiar dacă este nevoie de certificarea efectului acestui management prin viitoare studii [26].

Gravidele cu risc crescut de boală trombotică necesită tratament anticoagulant pe întreg parcursul sarcinii. Alegerea anticoagulantului în sarcină, trebuie să aibă ca și prioritatea siguranța mamei și fătului. În acest context, heparinele sunt cele mai folosite anticoagulante prin prisma faptului că nu traversează bariera placentară și nu provoacă anticoagulare fetală [27]. Heparina cu greutate moleculară mică este indicată a fi utilizată mai degrabă decât heparina nefracționată pe tot parcursul sarcinii exceptând perioada de final de sarcină pentru că, calea de administrare a acestora este mult mai facilă iar eficiența este incontestabilă.

### **Partea de contribuție personală**

Preeclampsia este o tulburare multisistemică ce poate avea o evoluție treptată sau fulminantă de la forme inofensive la cele mai severe. Înțelegerea patogenezei preeclampsiei este obligatorie în vederea unei abordări corecte în gestionarea și prevenirea cazurilor cu un grad ridicat de risc. Disfuncția endotelială sistemică rezultată dintr-o placentă defectuoasă produce disfuncții renale, cardiace, neurologice, hematologice, pulmonare și hepatice. Principalii factori de risc, asociați unui risc ridicat și moderat (sindrom antifosfolipidic,

istoric personal de preeclampsie, hipertensiunea arterială cronică) nu pot fi modificați ușor, prin aplicarea unui tratament impactant definitiv. Doar administrarea precoce a aspirinei în doze mici s-a dovedit până acum, eficientă în prevenirea preeclampsiei și/sau reducerea riscului de apariție a preeclampsie. Preeclampsia, declanșată chiar și după implementarea strategiilor de prevenire, afectează aproximativ 1% din toate sarcinile, iar jumătate din aceste cazuri dezvoltă complicații și sechele severe [28].

Cauzele principale ale mortalității perinatale sunt nașterea prematură, restricția de creștere intrauterină în context de disfuncție placentară și respectiv preeclampsia.

Impactul preeclampsiei este unul fudroaiant lasând urme și pe termen lung chiar dacă riscurile episodului acut sunt depășite. Selectarea cazurilor cu risc crescut și intervenția promptă în scopul minimizării riscului sunt punctele cheie ale unei conduite corecte pentru reducerea prevalenței acestei condiții și a tuturor consecințelor legate de aceasta.

## **Obiective**

Prin prezentul studiu ne-am propus analiza celor trei segmente implicate și afectate de suprapunerea preeclampsiei în evoluția unei sarcini. În prima etapa am analizat efectul și prognosticul preeclampsiei la nivel neonatal, prin analiza unui lot de nou-născuți la termen și prematuri, rezultați din sarcini complicate și necomplicate, extragerea complicațiilor neonatale asociate acestor nou-născuți și analiza comparativă a celor rezultați din mame preeclamptice și a celor rezultați din mame normotensive.

Cea de-a doua parte a studiului are ca și obiectiv analiza tuturor factorilor adiționali asociați preeclampsiei și proporția impactului acestora asupra dezvoltării condițiilor hipertensive ale sarcinii, respectiv hipertensiunea preexistentă sarcinii, hipertensiunea gestațională, preeclampsia moderată și severă. Pentru fiecare dintre aceste categorii au fost analizați pe o perioadă de 5 ani pe de o parte factorii asociați și importanța lor ca și impact statistic în evoluția bolilor hipertensive ale sarcinii și pe de altă parte prognosticul tradus prin complicațiile materne și rezultatele neonatale.

O a treia parte a studiului are ca scop evidențierea efectului administrării profilactice a aspirinei în doză mică, HGMM și a celor două combinate pe parcursul sarcinii la pacientele

cu risc crescut de evoluție nefavorabilă a sarcinii evaluat anamnestic, clinic și ecografic și sublinierea importanței efectului acestora asupra prognosticului sarcinii.

Sumarizarea rezultatelor acestor studii are ca și obiectiv structurarea unui algoritm pentru calculul riscului de preeclampsie și oferirea implicită a unei recomandări de management, presonalizată riscului atribuit.

### **Impactul neonatal al preeclampsiei**

Restricția de creștere intrauterină este un marker al suferinței fetale și un factor de risc important pentru degradarea intrauterină fetală iar supraadaugarea complicațiilor prematurității înclină și mai mult balanța în defavoarea unui prognostic favorabil. Am efectuat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 3 ani prin selectarea cazurilor de naștere prematură conform definiției OMS, adică nașterea înainte de 37 de săptămâni de gestație complete. Au fost selectate și analizate doar cazurile de nou-născuți vii. Cazurile de nou-născuți prematuri au fost încadrați în funcție de greutatea la naștere în două categorii, și anume cu greutate corespunzătoare pentru vârsta gestațională și cu greutate mică corespunzător curbelor de creștere internaționale pentru vârsta gestațională. Au fost selectate și cazurile de feți cu greutate mică la naștere născuți la termen în scopul analizei comparative a prognosticului neonatal al acestora. Pentru cele trei grupuri de studiu au fost analizate comparativ parametri fetalii, caracteristicile obstetricale și complicațiile neonatale imediate. Pe parcursul celor trei ani au fost înregistrați un total de 1199 de nou-născuți prematuri, dintre care majoritatea, respectiv 1121 de cazuri (93.5%) au avut greutatea corespunzătoare vârstei gestaționale și doar 6.5 % dintre aceste cazuri au fost prematuri cu greutate mică pentru vârsta gestațională. Frecvența nou-născuților la termen cu greutate mică pentru vârsta gestațională a fost de aproximativ 2%. Genul masculin a predominat doar în grupul 2 de studiu, respectiv în grupul prematurilor cu greutate normală pentru vârsta gestațională. În celelalte două grupuri de studiu, ambele caracterizate prin greutate mică pentru vârsta gestațională a predominat sexul feminin.

Grupul 1, a avut o mediană a indicelui Apgar de 7 cu o valoare minimă de 1 și o valoare maximă de 9. Grupul 2 s-a caracterizat printr-o mediană a indicelui Apgar de 8, o valoare minimă de 0 și o valoare maximă de 10. Grupul 3 de studiu a fost caracterizat printr-o

mediană a indicelui Apgar de 9, o valoare minimă de 1 și o valoare maximă de 10. Un total de 9 cazuri de suferință fetală acută au fost înregistrate, proporția cea mai mare a fost în rândul cazurilor prematurilor cu greutate normală (procentul incidenței fiind de 1% pentru grupul de studiu 1 și 2 și 0% pentru grupul nou născuților la termen cu greutate mică pentru vârsta gestațională. Patologia hipertensivă a sarcinii a predominat în grupurile de studiu caracterizate prin greutate mică pentru vârsta gestațională. Complicațiile neonatale precum edemul cerebral, hemoragia la nivel pulmonar, convulsiile neonatale și coagularea intravasculară diseminată, persistența canalului arterial, hemoragia cerebrală, boala membranelor hialine și retinopatia au avut o incidență de 0% în grupul nou-născuților la termen cu greutate mică pentru vârsta gestațională. Fiecare dintre aceste complicații au predominat în grupul prematurilor cu creștere intrauterină necorespunzătoare. În ceea ce privește rata necesității terapiei intensive neonatale, acesta a fost de 18% pentru grupul 1, pentru grupul 2 a fost de 5% iar minimă de 1% pentru grupul 3, cu diferență semnificativă statistic. De asemenea, diferență semnificativă statistic am obținut și pentru rata decesului neonatal, acesta predominând cu 8% la nou-născuții prematuri cu greutate mică pentru vârsta gestațională și fiind absentă la nou-născuții la termen cu greutate mică pentru vârsta gestațională.

Datele obținute, corespund celor raportate în literatură și anume, proporția restricției de creștere intrauterină în rândul nașterilor premature este mai mare față de cea corespunzătoare nașterilor la termen. Adaptarea neonatală a nou-născuților prematuri cu greutate mică pentru vârsta gestațională a fost cea mai deficitară, adaptarea cea mai favorabilă au avut-o nou-născuții la termen cu restricție de creștere intrauterină, comparativă cu cea a nou-născuților la termen cu greutate corespunzătoare vârstei gestaționale. Incidența hipertensiunii induse de sarcină predomină la cazurile de restricție de creștere atât la prematuri și mai ales la cazurile de nou-născuți la termen cu restricție de creștere. Aceste rezultate confirmă rezultatele și a altor studii efectuate în această direcție și anume că tulburările de funcție placentară fac parte din patologii progresive multifactoriale cu agravarea în timp a semnelor și simptomelor. Conform rezultatelor personale obținute, incidența circulației pericervicale a fost mai mare în loturile cu restricție de creștere. În esență, scopul primului studiu este de a arăta că restricția de creștere intrauterină, condiție strâns legată de disfuncția placentară, este un diagnostic comun ce asociază un risc crescut de mortalitate și morbiditate perinatală. Astfel, frecvența

cea mai mare a complicațiilor neonatale a fost prezentă la grupul de studiu 1, adică la prematurii cu restricție de creștere intrauterină. Aceste două condiții, prematuritate și restricția de creștere sunt frecvent asociate tulburărilor de funcție placentară, în special preeclampsiei. Astfel, un management corect, cu monitorizare corespunzătoare și instituirea conduitei expectative în scopul prelungirii sarcinii dacă cazul permite, sunt obligatorii.

## **Factorii de risc predictivi ai prognosticului negativ al bolilor hipertensive în sarcină**

Metodele de prevenție a dezvoltării patologiilor datorate disfuncțiilor placentare, cum ar fi hipertensiunea gestațională și preeclampsia sunt principala metodă de abordare în scopul obținerii unui prognostic cât mai bun ante și postpartum atât matern cât și fetal. Aproximativ jumătate din cazurile cu hipertensiune gestațională vor evolua spre preeclampsie, risc decompensării fiind invers proporțional cu vârsta gestațională de debut al hipertensiunii gestaționale.

Pe parcursul a cinci ani (2015-2019) de studiu au fost analizate cazurile de sarcină și lauzie complicate cu patologie datorată disfuncției placentare prin colectarea datelor din cadrul departamentului de statistică medicală a Spitalului Universitar de Urgență București. Grupele de cazuri au inclus grupul martor (1), respectiv populația generală, grupul 2, paciente cu hipertensiune arterială preexistentă sarcinii, grupul 3 paciente cu hipertensiune gestațională, grupul 4 a inclus paciente cu preeclampsie moderată, grupul 5 a inclus paciente cu preeclampsie severă și grupul 6 a inclus pacientele cu eclampsie. Analiza descriptivă pe categoriile de patologii analizate, arată o frecvență crescută a iminenței de naștere prematură sau avort, în funcție de vârsta gestațională la gravidele cu hipertensiune arterială preexistentă sarcinii. Conform testelor Mann Whitney, rezultate semnificative am obținut prin analiza comparativă a lotului martor-1 cu loturile 3, 4 și 5 respectiv paciente cu hipertensiune gestațională, preeclampsie moderată și preeclampsie severă pentru incidența obezității, care apare cu o incidență semnificativ crescută la pacientele cu HTA gestațională și preeclampsie medie. În ceea ce privește incidența trombofiliei în grupurile de studiu, aceasta a avut o frecvență semnificativ crescută în grupurile 4 și 5, respectiv de preeclampsie medie și severă.

Același rezultat am obținut pentru incidența oligohidramniosului, iar RCIU apare cu o incidență semnificativ crescută la pacientele cu preeclampsie medie. Complicațiile precum prematuritatea, aritmia fetală cu suferința fetală acută și DPPNI au avut o incidență semnificativ crescută în lotul pacientelor cu preeclampsie severă comparativ cu populația generală. În ceea ce privește analiza comparativă a factorilor de risc și complicațiilor asociate pacientelor cu preeclampsie medie față de cele cu preeclampsie severă am obținut o incidență mai crescută, ca și factori de risc pentru preeclampsia severă a trombofiliei, patologiei endocrine, hepatice și cardiace de fond și o rată a complicațiilor mai mare precum decesul fetal, RCIU, prematuritatea, aritmia fetală cu suferința fetală acută, HELLP și DPPNI pentru pacientele cu preeclampsie severă. O altă observație este prezența oligohidramniosului ca și complicație mai frecventă în preeclampsia medie comparativ cu cea severă. În contextul în care obezitatea și trombofilia au fost regasite ca și factori de risc semnificativi prin teste neparametrice comparative între loturile studiate au fost luate în discuție pentru analiză statistică în vederea stabilirii indicelui de gravitate. Obezitatea și trombofilia sunt indicatori de gravitate semnificativi statistic, ponderea acestora fiind semnificativ crescută față de populația generală dar și între loturile caz, ponderea crescând pe măsură ce gravitatea cazului crește. În ceea ce privește valoarea impactului obezității ca și factor de risc, pacientele obeze au riscul mai crescut de a avea preeclampsie moderată, urmând hipertensiunea gestațională și în final preeclampsie severă.

Având în vedere că baza metodologiei lucrării în cauză e de a stabili metode și căi de predicție și prevenție a preeclampsiei, am realizat modele de regresie multinomială în vederea identificării eventualilor predictorii. Modelele au avut ca variabilă dependentă categoria grupului de studiu și ca variabile independente factorii de risc semnificativi statistic identificați în etapa anterioară, respectiv obezitate, trombofilie și patologie cardiacă, endocrină și hepatică. Sumarizând rezultatele testelor efectuate, notăm faptul că femeile cu HTAIS care nu sunt obeze au șansa mai crescută de a dezvolta preeclampsie severă și rolul patologiei cardiace de substrat ca și predictor semnificativ pentru preeclampsie severă la pacientele cu HTAIS. În ceea ce privește impactul eclampsiei asupra prognosticului sarcinii, toate cazurile au fost supuse nașterii prin operație cezariană și un sfert dintre cazuri s-au soldat cu histerectomie de necesitate. Chiar în condițiile unei maternități de grad înalt, în contextul eclampsiei un sfert dintre cazuri au sfârșit prin deces fetal.

Mecanismul prin care obezitatea este un factor de risc important al preeclampsiei medii este dictat de multiplele caracteristici comune atât ale obezității cât și ale preeclampsiei și anume: hiperinsulinismul, rezistența crescută la insulină, valori crescute ale leptinei, al TNF- $\alpha$ , IL-6 și PCR cantitativ cu alterarea profilului lipidic și scăderea vasodilatației mediate de flux.

În plus, față de populația generală am obținut un rezultat semnificativ statistic pentru oligohidramnios în preeclampsia medie,  $r=0.37$ . Relația semnificativă statistic a oligohidramniosului ca și complicație a preeclampsiei medii față de populația generală este justificată de faptul că preeclampsia medie oferă o fereastră de management expectativ, cu monitorizare continuă și nu reprezintă o indicație fermă de terminare a sarcinii decât în prezența altor semne de decompensare fetală. Respectiv, relația dintre oligohidramnios și severitatea condiției hipertensive asociate a fost supusă numeroaselor studii care au arătat că sensibilitatea oligohidramniosului ca și factor de prognostic negativ este mică, respectiv 45%.

Conform rezultatelor obținute, trombofilia crește riscul pacientelor cu HTAIS de a dezvolta preeclampsie severă, lucru comun rezultat din majoritatea studiilor care au arătat existența unei legături a trombofiliei cu preeclampsia severă în detrimentul celei medii. Trombofilia impactează semnificativ negativ evoluția bolii hipertensive în sarcină dar nu este implicată în mecanismul fiziopatologic al acestora, efectul trombofiliei fiind suprapus peste modificările fiziopatologice caracteristice preeclampsiei.

Modelele de regresie au fost realizate în scopul confirmării valorilor predictive a factorilor de risc analizați. Rezultatele obținute confirmă importanța și impactul semnificativ al obezității dar se pierde valoarea predictivă a trombofiliei în raport cu populația generală, care rămâne doar un predictor de evoluție.

## **Analiza comparativă a tratamentului cu aspirină în doză mică și HGMM în sarcină și impactul asupra prognosticului neonatal**

Trombofilia se referă la un grup heterogen de anomalii de coagulare, dobândite sau moștenite care asociază un risc crescut de tromboză arterială și venoasă. Anomaliile trombofilice ereditare cu incidența cea mai crescută și impact asupra sarcinii sunt mutația factorului V Leiden, a genei protrombinei și a tetrahidrofolat reductaza. Dacă impactul trombofiliei în populația non-gravidă este nesemnificativ, în timpul sarcinii acest impact poate fi substanțial și e obligatoriu de luat în considerare mai ales că 50% dintre cazurile de tromboză în sarcină au un substart trombofilic. Până în prezent, studiile ce au analizat relația dintre trombofilie și avortul spontan au avut rezultate contradictorii. Trombofilia ca și factor implicat în patogeneza preeclampsiei este o ipoteză susținută bidirecțional prin numeroasele rezultate contradictorii, fiind estimat totuși că aproximativ 40% dintre pacientele cu preeclampsie prezintă un substart trombofilic. Pentru pacientele cu antecedente personale de boală tromboembolică, fără trombofilie cunoscută și factorul de risc a fost sarcina sau administrarea de estrogen sau fără factori de risc suplimentari (idiopatici) care nu au fost supuse terapiei anticoagulante pe termen lung; pentru pacientele cu trombofilie cunoscută: deficit de proteină C, mutație de Factor V Leiden, mutația 20210A a genei protrombinei și deficit de proteine S (risc moderat) și pentru pacientele cu trombofilie cu risc crescut, fără un episod trombotic anterior se recomandă doze profilactice de HGMM sau UFH în timpul sarcinii cât mai devreme posibil și terapie anticoagulantă postpartum. Pentru pacientele cu trombofilie cu risc înalt, cu un singur episod anterior de tromboză venoasă profundă sau o rudă afectată de gradul I, care nu primesc tratament anticoagulant pe termen lung se recomandă doză profilactică, doză intermediară sau ajustată de HGMM / UFH antepartum și terapie anticoagulantă postpartum sau doze intermediare / ajustate de HGMM / UFH timp de 6 săptămâni.

Studiul de tip prospectiv RO19.10 ce a urmărit impactul bolilor hematologice asupra sarcinii a inclus 1500 de paciente însărcinate sau lauze pentru care s-au recoltat analize biologice, genetice, au fost înregistrate datele anamnestice, ecografice și s-a efectuat consult hematologic. Din cohorta acestui studiu am selectat pacientele gravide, cu sarcină în evoluție sau oprită din evoluție aflate în tratament anticoagulant sau antiagregant care au fost împărțite în trei grupuri de studiu: grupul 1 a inclus paciente gravide în tratament cu aspirină în doză mică, grupul 2 a inclus paciente gravide în tratament cu HGMM și grupul 3 a inclus paciente gravide în tratament cu aspirină în doză mică plus HGMM. Concluziile privitor la impactul

trombofilie asupra prognosticului sarcinii sunt contradictorii, totuși bazându-ne pe rezultatele studiilor mai mici și pe rezultatele observaționale care indică un prognostic îmbunătățit al sarcinilor complicate cu trombofilie prin prisma avortului spontan precoce și tardiv, al decesului fetal in utero, al creșterii fetale corespunzătoare și nu în ultimul rând al impactului benefic asupra ratei de dezvoltare a preeclamsiei, în absența contraindicațiilor se indică tratament anticoagulant în sarcină chiar în absența unor factori de risc majori. Pentru fiecare dintre cele trei grupuri am analizat comparativ incidența fiecărui tip de trombofilie dobândită și ereditară și aspectele clinice. Un alt criteriu important, anamnestic care ghidează managementul unei sarcini incipiente este istoricul de pierderi de sarcini, pentru care am analizat pentru fiecare grup de studiu în parte existența unei legături cu valoarea IMC-ului. Deoarece, valorile modificate ale velocimetriei Doppler sunt un indicator de prognostic nefavorabil, reflectând o disfuncție a circulației utero-placentare și implicit traduce o tulburare de funcție placentară am analizat valorile indicelui de rezistență și pulsilitate ale arterelor uterine, arterei cerebrale și ombilicale ale cazurilor incluse în studiu și am efectuat analiza comparativă ale acestora pentru cele trei grupuri studiate. În ce privește prezența trombofiliei dobândite, nu au existat diferențe semnificative ale acestora între cele trei grupuri de studiu. În ceea ce privește valoarea activității proteinei S pentru toate cele 3 grupuri de studiu valoarea mediei și a medianei se află sub valoarea minimă a intervalului de referință, existând doar cazuri izolate care depășesc valoarea de 60%. Conform rezultatelor obținute, în prezența unor antecedente personale de evenimente trombotice s-a optat pentru tratamentul combinat de HGMM și aspirină în doză mică. Prin teste neparametrice am obținut o diferență statistică între numărul antecedentelor personale trombotice din grupul pacientelor gravide tratate cu HGMM și aspirină față de grupurile pacientelor tratate cu HGMM sau aspirină, singular, necombinate. Un rezultat asemănător am obținut și pentru pacientele cu istoric familial de accident trombotic. Diferență statistică, între toate cele trei grupuri de studiu am obținut pentru istoricul personal de complicații obstetricale anterioare, istoric care a inclus nașterea prematură, restricția de creștere intrauterină, dezlipirea precoce a placentei normal inserate, preeclampsie sau eclampsie și deces fetal in utero. Nu am obținut o diferență semnificativă a frecvenței pierderii spontane a sarcinii între cele trei grupuri de studiu, proporția acestei condiții fiind asemănătoare. Conform rezultatelor testelor non-parametrice am găsit o semnificație statistică privind valorile indecelui de pulsilitate și

rezistență a arterelor uterine stângi între grupul 1, cel al pacientelor aflate în tratament cu aspirină și grupul 3, cele aflate în tratament combinat, HGMM plus aspirină, valorile corespunzătoare grupului 3 fiind mai mici. Polimorfismul PAI-1, a fost prezent în 184 de cazuri, corespondent a aproximativ 50% din populația studiată. Factorul V Leiden heterozigot a fost asociat unui risc crescut de 3 ori de avort spontan, preeclampsie sau RCIU conform unor studii mai ales în prezența altor factori trombofilici supraadaugați și de asemenea a fost asociat unei incidențe de peste 18% în rândul cazurilor de preeclampsie severă comparativ cu o incidență de 3% îndeclarată pentru populația generală

Pacientele aflate în tratament cu HGMM au avut un indice de masă corporală semnificativ crescut față de cele aflate în tratament cu aspirină sau aceste două combinate. Direcția conduitei terapeutice a fost ghidată cel mai probabil de rezultatele numeroaselor studii care au arătat că obezitatea este un factor de risc independent pentru avortul spontan pentru sarcinile euploide, neexistând până în prezent totuși studii care să arate efectul preventiv al scăderii în greutate.

Nivelul homocisteinei este influențat nutrițional; nivelul de folați, vitamina B6 și sau B12 fiind invers proporțional cu nivelul plasmatic al homocisteinei. Hiperhomicisteinemia produce leziuni la nivel vascular, caracteristică comună cu preeclampsia. Conform rezultatelor studiului personal, din analiza valorilor și incidenței trombofiliei dobândite și respectiv moștenite și a factorilor materni și respectiv a antecedentelor personale ce ar putea ghida adițional managementul și prognosticul cazurilor de sarcini cu risc am reușit să subliniem importanța informațiilor cât mai complete atât anamnestice, clinice cât și paraclinice pentru parcursul cât mai favorabil al unei sarcini.

Nuliparitatea și avortul spontan, mai ales recurent sau decesul fetal intrauterin au fost criteriile de administrare a aspirinei în doză mică în sarcină și pentru un număr semnificativ de cazuri de suplimentare cu HGMM.

HGMM reprezintă tratamentul anticoagulant ideal în prezența indicației de anticoagulare, totuși decizia administrării acestuia ar trebui individualizată și discutată la nivel multidisciplinar incluzând obstetricianul, hematologul, cardiologul și neonatologul.

## **Concluzii și contribuții personale**

Preeclampsia este poate cea mai studiată complicație a sarcinii prin prisma complicațiilor materno-fetale asociate. Odată dezvoltată boala, singurul tratament rămâne nașterea ceea ce implică de cele mai multe ori nașterea unui copil prematur peste care se suprapune frecvent o greutate la naștere mică pentru vârsta gestațională. Prin analiza prognosticului neonatal pe termen scurt am evidențiat faptul că tulburările de funcție placentară, disfuncție ce implică tulburările hipertensive ale sarcinii, respectiv preeclampsia și complicațiile ei sunt asociate în proporție semnificativă cu nașterea prematură și cu restricția de creștere intrauterină. Aceste două condiții împreună asociază cel mai nefavorabil prognostic neonatal prin analiza completă a complicațiilor neonatale dezvoltate.

În ceea ce privește sumarizarea rezultatelor obținute în studiul ”Factorii de risc predictivi ai prognosticului negativ al bolilor hipertensive în sarcină”, respectiv din analiza pe etape a fiecărui dintre factorii de risc identificați am obținut un impact semnificativ al obezității de dezvoltare a preeclampsiei medii, atât pentru pacientele fără o patologie hipertensivă preexistentă sarcinii cât și pentru cele care dezvoltă hipertensiune gestațională. Oligodramniosul este o condiție frecvent întâlnită în preeclampsia medie însă nu reprezintă, analizat singular, un indicator de decompensare și de necesitate a terminării nașterii fiind nevoie a fi coroborat cu alți markeri clinici și ecografici indicatori ai statusului fetal.

Proiectul de evaluarea a riscului de preeclampsiei a fost implementat sub formă de fișier în Excel 2016, oferind posibilitatea astfel de a fi folosit în orice cabinet dotat cu un computer fără a fi nevoie de programe speciale. Fișa de evaluare în cauză are scopul de a recolta toate datele referitoare la istoricul personal și heredocolateral, obstetrical și datele clinice ce impactează riscul de dezvoltare a unei patologii hipertensive în sarcină. Substratul acestei fișe este reprezentat de faptul că datele anamnestice și clinice au ponderea cea mai mare de predicție a preeclampsiei demonstrată până acum.

### **Bibliografie**

1. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011, 25, 391.

2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press, 2010.
3. Crossen JS, terRiet G, Mol BW. et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:758.
4. Maynard SE, Min JY, Merchan J. et al. Excess placental soluble fmslike tyrosin kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003, 111, 649.
5. Crossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006, 85, 519.
6. Scuzzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound ObstetGynecol Off J IntSoc Ultrasound Obstet Gynecol* 2017, 49, 435-4.
7. Roberge, S., Villa, P., Nicolaides, K.H. et al. Early administration of low dose aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012, 31, 141
8. Le Fevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014, 161, 819.
9. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1241.
10. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, et al. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:202.
11. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.

12. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:198.
13. Baschat AA, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253-261.
14. Turan OM, Turan S, Berg C, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:295.
15. Baschat, AA,. (2015). First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45, pp. 119–129.
16. Weiner, CP. (1990) The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 162, pp. 1198.
17. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, et al. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95:215.
18. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, et al. Ultrasound diagnosis and management of umbilical cord abnormalities. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48:23.
19. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025
20. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1206.
21. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2311.
22. Reynaud Q, Lega J, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P and Laporte S. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13; 595-608.

23. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296:935.
24. Paré E, Parry S, McElrath TF, et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol* 2014; 124:763.
25. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e44.
26. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:81.
27. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:113–118.
28. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. *Obstet Gynecol.* 2001 Dec; 98(6):1041-4.

### **Lista lucrărilor publicate**

Turcan, Natalia; Bohiltea, Roxana; Neacsu, Adrian; et al. The Role of Anticoagulant Therapy in the Prevention of Preeclampsia Pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms. *REVISTA DE CHIMIE* Volume: 70 Issue: 4 Pages: 1424-1428

<https://revistadechimie.ro/pdf/68%20TURCAN%204%2019.pdf>

Natalia Turcan, Roxana Bohiltea, Monica-Mihaela Cîrstoiu. Actualities on prediction and prevention of preeclampsia - Literature review. *Gineco.eu* [13] 156-161 [2017]. 10.18643/gie.u.2017.156

<http://www.gineco.eu/system/revista/40/156-160.pdf>

