

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XII – OBSTETRICĂ - GINECOLOGIE**

FOLDVARI D. SIMONA-ALINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**EFECTELE FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULARI ȘI
ALE AFECȚIUNILOR HIPERTENSIVE APĂRUTE ÎN TIMPUL
SARCINII ASUPRA STATUSULUI BIOLOGIC AL
PACIENTELOR OBSTETRICALE ȘI AL PRODUSULUI DE
CONCEPȚIE**

– R E Z U M A T –

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. CRAINA MARIUS LUCIAN

**Timișoara
2023**

I. INTRODUCERE

Studiul s-a desfășurat într-o eră în care omenirea se confruntă cu o prevalență tot mai crescută a bolilor cardiovasculare (BCV) în rândul femeilor aflate la vârstă reproductivă. Pe fondul creșterii obezității, diabetului (DZ) și altor comorbidități în societate, patologiile cardiovasculare au devenit o problemă majoră de sănătate publică și au implicații directe asupra sănătății femeilor însărcinate și a produsului de concepție.

Contextul istoric al cercetării noastre își găsește rădăcinile în numeroasele studii care au explorat de-a lungul anilor relația dintre starea de sănătate a mamei și rezultatele neonatale. Aceasta este o problemă care a preocupat comunitatea științifică timp de decenii, dar care a primit o atenție sporită în ultimii ani, pe măsură ce înțelegem mai bine complexitatea interacțiunii dintre mediul matern și dezvoltarea fetală.

Din punct de vedere geografic, cercetarea se axează pe populația de femei însărcinate din România, o țară în care BCV reprezintă principala cauză de mortalitate. Totuși, descoperirile noastre au relevanță globală, deoarece problema patologiilor cardiovasculare în sarcină este universală și afectează femeile din întreaga lume.

În ceea ce privește contextul profesional, această lucrare se situează la intersecția mai multor discipline, inclusiv obstetrică, cardiologie, neonatologie și sănătate publică. Cercetarea noastră este de interes pentru medici, asistente medicale, cercetători și formulatori de politici care lucrează în aceste domenii și care sunt preocupați de îmbunătățirea sănătății mamelor și a nou-născuților.

Pe măsură ce practica medicală continuă să evolueze, înțelegerea complexității și a dinamicilor dintre starea de sănătate maternă și sănătatea nou-născuților devine tot mai importantă. Fascinația pentru legătura strânsă și complexă dintre sănătatea cardiovasculară a mamei și rezultatele neonatale m-a determinat să aprofundez această problemă.

Starea de sănătate cardiovasculară a mamei poate avea un impact profund asupra sănătății neonatale, cu posibile efecte pe termen lung pentru sănătatea copilului. Pe măsură ce incidența BCV crește în rândul populației de vârstă reproductivă, înțelegerea acestor conexiuni devine și mai urgentă și relevantă.

Tema propusă este în concordanță cu preocupările actuale la nivel internațional, național și zonal, privind sănătatea mamei și a copilului. Totodată, se aliază cu interesele de cercetare ale colectivului nostru, care se concentrează pe înțelegerea modului în care stările de boală ale mamei pot afecta sănătatea copilului.

Obiectivele principale ale acestei cercetări sunt: analizarea relației dintre factorii de risc cardiovasculari (RCV), a afecțiunilor hipertensive apărute în timpul sarcinii și statusul

biologic al pacientelor obstetricale și al produsului de concepție; identificarea consecințelor acestor patologii asupra rezultatelor neonatale și dezvoltarea unor strategii de intervenție și prevenire care pot îmbunătăți atât sănătatea mamei, cât și a nou-născutului.

Această lucrare este structurată în mai multe secțiuni principale, inclusiv o revizuire exhaustivă a literaturii, o descriere detaliată a metodologiei și a cadrelor teoretice utilizate, o prezentare a rezultatelor obținute și o discuție asemănătoare asupra acestor rezultate în contextul cunoștințelor existente.

II. PARTEA GENERALĂ

Sarcina reprezintă o perioadă unică în viața unei femei, caracterizată de numeroase schimbări fiziologice pentru a asigura dezvoltarea și creșterea optimă a fătului. Printre aceste modificări, sistemul cardiovascular joacă un rol central în menținerea echilibrului metabolic și oxigenarea adecvată a fătului și a mamei. Aceste modificări sunt orchestrate de interacțiuni complexe între hormoni, mecanisme neurohumorale și adaptări structurale.

În timpul sarcinii, se produc adaptări hemodinamice complexe pentru a susține dezvoltarea fătului și a se adapta la nevoile metabolice și funcționale crescute ale organismului matern. Una dintre cele mai notabile adaptări este creșterea volumului sanguin total, cunoscută și sub numele de hipervolemie gravidică. Începând cu primul trimestru și continuând în al doilea trimestru, volumul plasmatic începe să crească rapid, ajungând la un plus de aproximativ 40-50% față de valorile de bază până la sfârșitul sarcinii. Concomitent, masa eritocitară de asemenea crește, dar într-o măsură mai mică, ceea ce duce la o diluție a concentrației hemoglobinei și a hematocritului, fenomen cunoscut sub numele de anemie diluțională a sarcinii. Aceasta nu este o anemie patologică, ci mai degrabă o adaptare fiziologică. Eritropoietina este un glicoproteină produsă predominant în rinichi, dar și în ficat, și este responsabilă pentru stimularea măduvei osoase de a produce eritrocite. În contextul sarcinii, se produce o creștere a nivelurilor de eritropoietină, determinând așa numita eritrocitoză gravidică. Aceasta are loc pentru a se asigura un transport adecvat de oxigen către țesuturile mamei și pentru a susține creșterea și dezvoltarea fătului. Nivelurile crescute de eritropoietină sunt în parte datorate hipoxiei relative asociate cu creșterea volumului plasmatic, dar și altor factori endocrini specifici sarcinii. Creșterea volumului sanguin este esențială pentru a asigura un debit cardiac adecvat, care crește în timpul sarcinii pentru a îndeplini cerințele crescute. Volumul sanguin crescut sprijină și perfuzia placentară, asigurând astfel un aport adecvat de nutrienți și oxigen către făt. De asemenea, pregătește corpul mamei pentru pierderea sanguină la naștere. Totuși, este important a se înțelege aceste adaptări

pentru a se interpreta corect valorile de laborator și a se distinge între adaptările normale și posibilele patologii.

De asemenea, DC crește în timpul sarcinii cu aproximativ 30-50% față de valorile preexistente sarcinii. Există doi parametri principali care contribuie la această creștere: volumul sistolic și (FC). Ambii parametri prezintă valori crescute în sarcină. Creșterea volumului sistolic este parțial determinată de expansiunea volumului plasmatic și de creșterea returului venos secundar hipervolemiei. FC se mărește de asemenea, contribuind la creșterea totală a DC cu 30-50% față de valorile dinainte de sarcină. Hormonii joacă un rol esențial în orchestrarea acestor schimbări. Relaxina este un hormon peptidic produs de ovar și placenta, având un rol crucial în adaptarea sistemului cardiovascular la sarcină. Ea induce vasodilatație, ceea ce contribuie la scăderea rezistenței vasculare periferice, favorizând astfel creșterea DC. Estrogenul și progesteronul, care sunt produse în cantități mari de placenta în timpul sarcinii, au de asemenea efecte multiple asupra sistemului cardiovascular. Estrogenul contribuie la expansiunea volumului plasmatic prin creșterea nivelului de renină și, implicit, a SRAA, care reglează echilibrul apei și sodiului. Acest hormon stimulează și producția de oxid nitric (ON), un vasodilatator puternic. Progesteronul, pe de altă parte, induce vasodilatație, contribuind astfel la scăderea rezistenței vasculare periferice și facilitând creșterea DC.

TA reprezintă o variabilă hemodinamică esențială monitorizată atent în sarcină, dat fiind că schimbările sale pot avea implicații atât pentru mamă, cât și pentru făt. În mod tipic, evoluția TA în timpul sarcinii prezintă un model predictibil, cu o scădere în primul trimestru urmată de o revenire treptată către valorile de bază sau chiar ușor peste acestea în trimestrul al treilea. Modificările TA sunt influențate de mecanismele hemodinamice și hormonale. Vasodilatația se manifestă în mod evident în timpul sarcinii. Progesteronul cu o concentrație crescută în sarcină este unul dintre principalii factori care induc vasodilatația. Efectul său vasodilatator contribuie la scăderea rezistenței vasculare periferice, ceea ce duce la o scădere a TA, în special în primul trimestru. Alături de progesteron, alți factori vasoactivi, precum ON, joacă un rol esențial în reglarea tonusului vascular în timpul sarcinii. ON este un gaz solubil cu proprietăți vasodilatatoare puternice, produs de endoteliul vascular. Creșterea producției și eliberării de ON în sarcină promovează relaxarea musculaturii netede vasculare și, astfel, contribuie la diminuarea TA.

FC și modificările sale în decursul sarcinii reprezintă o adaptare fiziologică crucială menită să susțină creșterea necesarului metabolic și perfuzia placentară optimă. Pe parcursul sarcinii, FC experimentează o tendință ascendentă. În al treilea trimestru, este obișnuit ca FC să fie cu 10-15 bătăi/ minut mai mare decât înainte de sarcină. Această creștere a FC împreună cu o majorare a volumului sistolic contribuie la creșterea globală a DC în sarcină. Fiziologic, creșterea FC în sarcină poate fi explicată printr-o serie de factori. Unul dintre

principalii factori este creșterea nivelului circulant al hormonilor, în special al estrogenului și progesteronului, care au un efect cronotrop pozitiv. De asemenea, creșterea volumului sanguin și a necesarului de oxigen, în special datorită metabolismului fetal și placental, stimulează baroreceptorii și chemoreceptorii care, la rândul lor, pot modula FC.

Vasodilatația periferică, observată în timpul sarcinii, este un fenomen care are rolul de a răspunde creșterii volumului sanguin și nevoilor metabolice crescute ale fătului și placentelor. Hormonii vasoactivi, precum estrogenul și progesteronul, intervin în acest proces, determinând relaxarea musculaturii netede a peretilor vasculari și, astfel, favorizând vasodilatația. Această vasodilatație ajută la facilitarea circulației sanguine, permițând astfel un transfer optim de nutrienți și oxigen către țesuturile maternel și fetoplacentare.

Sarcina conduce, de asemenea, la o diminuare a activității sistemului SRAA. Scăderea activității SRAA determină o scădere a retenției de sodiu și apă și, implicit, o scădere a TA. Aceste modificări asigură menținerea unei perfuzii optime a placentelor și fătului, precum și protejarea sistemului cardiovascular matern împotriva stresului suplimentar impus de sarcină.

În timpul sarcinii, există o predispoziție crescută la coagulare, ceea ce reprezintă o adaptare evoluționară menită să minimizeze pierderea sanguină în timpul nașterii. Nivelele crescute de fibrinogen și de alți factori pro-coagulanți, precum factorii VII, VIII, X și XII, joacă un rol esențial în această dinamică. Pe de altă parte, activitatea fibrinolitică, care este responsabilă de degradarea cheagurilor de sânge, este redusă. Această combinație de hipercoagulabilitate și hipofibrinoliză poate, totuși, crește riscul de evenimente tromboembolice venoase în perioada peripartum și postpartum.

Modificările fiziologice ale sistemului cardiovascular în timpul sarcinii sunt esențiale pentru a asigura necesarul crescut de oxigen și nutrienți pentru făt și placenta, precum și pentru menținerea sănătății mamei. Aceste schimbări complexe, coordonate de interacțiuni hormonale și neurohumorale, reflectă adaptarea organismului la cerințele speciale ale perioadei de gestație.

Afecțiunile hipertensive apărute în timpul sarcinii se numără printre principalele cauze de mortalitate maternă la nivel mondial, cu estimări care indică faptul că între 1-4% din totalul sarcinilor sunt afectate de o afecțiune hipertensivă. Într-un context epidemiologic, cercetările subliniază că femeile cu afecțiuni hipertensive apărute în timpul sarcinii prezintă riscuri majore de complicații obstetricale.

Afecțiunile hipertensive în sarcină, incluzând HTA arterială cronică, preeclampsia și eclampsia, au o prevalență semnificativă, variind în funcție de regiunea geografică și caracteristicile demografice ale populației. Studiile au raportat că prevalența globală a HTA în sarcină variază între 5% și 10% din totalul sarcinilor, cu incidențe mai ridicate în țările

dezvoltate. Preeclampsia, caracterizată de HTA și proteinurie, afectează aproximativ 3-5% dintre gravide, în timp ce eclampsia, stadiul sever al preeclampsiei, survine în aproximativ 0,05-0,1% dintre cazuri.

III. PARTEA SPECIALĂ

Este structurată din rezultatul a 4 studii în cadrul cărora s-au demonstrat efectele factorilor de RCV și ale afecțiunilor hipertensive apărute în timpul sarcinii asupra statusului biologic al pacientelor obstetricale și al produsului de concepție.

În cadrul primului studiu a fost recrutată o cohortă formată din 68 de participanți, dintre care 30 erau femei gravide cu RCV, iar 38 nu prezentau acest risc. Acești participanți au fost urmăriți prospectiv pe durata sarcinilor lor de la 2020 la 2022 la Departamentul de Obstetrică și Ginecologie al Spitalului Clinic de Urgență Județean "Pius Brînzeu" din Timișoara, România. Toate femeile incluse în acest studiu au suferit intervenții de cezariană la aceeași unitate medicală. Au fost colectate date referitoare la săptămânile de gestație la momentul nașterii, greutatea la naștere și scorurile APGAR evaluate de neonatologi pentru fiecare participant. S-au efectuat analize statistice pentru a compara efectele neonatale între cele două grupuri. Rezultatele acestui studiu au evidențiat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește scorurile APGAR ($p = 0,0055$), săptămânile de gestație ($p = 0,0471$) și greutatea la naștere a nou născuților ($p = 0,0392$). Concluzia relevă importanța luării în considerare a stării de sănătate cardiovasculară maternă ca un potențial determinant al rezultatelor neonatale. Este necesară desfășurarea ulterioară a cercetărilor pentru a elucida mecanismele subiacente și pentru a dezvolta strategii de optimizare a rezultatelor neonatale în cazul sarcinilor cu risc crescut.

În alt studiu un număr total de 68 de participanți au fost incluși, dintre aceștia 30 fiind femei gravide cu RCV, iar 38 femei fără RCV, care au fost monitorizate pe durata sarcinii lor. Toate femeile incluse au născut prin cezariană la aceeași instituție medicală. Lungimea telomerilor a fost măsurată la fiecare participant folosind tehnica de reacție în lanț a polimerazei cantitativă. Rezultatele au arătat că lungimea telomerilor era corelată negativ cu RCV la femeile gravide, observându-se telomeri semnificativ mai scurți în grupul cu RCV (lungime medie a telomerilor = 0,3537) în comparație cu grupul fără risc (lungime medie a telomerilor = 0,5728) ($p = 0,0458$). Concluziile sugerează că RCV în timpul sarcinii poate fi asociat cu scurtarea accelerată a telomerilor, ceea ce ar putea avea implicații asupra sănătății pe termen lung atât a mamei, cât și a copilului. Este necesară desfășurarea ulterioară a cercetărilor pentru a investiga mecanismele potențiale care stau la baza acestei asocieri și

pentru a identifica intervenții care ar putea atenua efectele negative ale RCV asupra lungimii telomerilor în timpul sarcinii.

Cel de-a treilea studiu a inclus 86 de femei gravide, împărțindu-le în două grupuri: Grupul 1 (n=46, sarcini sănătoase) și Grupul 2 (n=40, sarcini cu factori de RCV). Datele colectate au inclus informații despre caracteristicile demografice ale mamelor, istoricul fumatului, patologii preexistente și o serie de măsurători de laborator. Au fost înregistrate și rezultatele neonatale. Rezultatele au arătat că Grupul 2 a prezentat un procent semnificativ mai mare de scoruri APGAR anormale, anomalii congenitale, prematuritate severă și rate mai ridicate de mortalitate neonatală, precum și diferențe în greutatea la naștere și utilizarea terapiei. În ceea ce privește măsurătorile de laborator, Grupul 2 a prezentat niveluri semnificativ mai mari ale colesterolului total (CT), lipoproteine cu densitate scăzută din colesterol (LDL-C), Apolipoproteina B (ApoB), Lipoproteina A (Lp(A)), trigliceridelor și proteina C reactivă înalt senzitivă (hs-CRP). Discuția a subliniat riscul crescut asociat sarcinilor complicat de factori de RCV. Grupul 2 a prezentat un profil clinic mai îngrijorător, cu o prevalență mai mare a rezultatelor neonatale negative și profiluri diferite lipidice și inflamatorii, semnificând o posibilă legătură fiziopatologică. Concluzia evidențiază profilurile lipidice diferite și rezultatele neonatale adverse în cazul sarcinilor cu RCV, subliniind necesitatea urgentă a unor strategii eficiente de stratificare a riscului și gestionare a acestuia în această populație.

În ultimul studiu au fost implicați 83 de participanți, dintre care 48,19% au fost diagnosticați cu tulburări hipertensive ale sarcinii (THS). Nivelurile de ApoB și Lp(a) au fost analizate ca potențiali biomarkeri cardiovasculari. Analiza comparativă a fost efectuată pentru a evalua diferențele în nivelurile de ApoB și Lp(a) între sarcinile normale și sarcinile cu THS. Rezultatele au arătat că femeile gravide diagnosticate cu THS au prezentat niveluri semnificativ mai ridicate ale ApoB (valoarea $p = 0,0486$) și Lp(a) (valoarea $p < 0,0001$) în comparație cu cele cu sarcini normale. Asocierea dintre nivelurile crescute de ApoB și Lp(a) și THS a fost evidentă chiar și în contextul fiziologic unic al sarcinii. Concluziile subliniază importanța identificării timpurii și gestionării personalizate a factorilor de RCV la femeile gravide, în special cele cu risc de THS. Rezultatele evidențiază potențialul ApoB și Lp(a) ca biomarkeri pentru evaluarea RCV în timpul sarcinii. Perspectivele multidisciplinare ale studiului accentuează necesitatea îngrijirii comprehensive și a consilierii, cu scopul de a optimiza rezultatele cardiovasculare în perioada postpartum.

Cercetarea se bazează pe metodologii mixte, inclusiv analiza datelor secundare și colectarea datelor primare prin studii de caz și interviuri. Principalele rezultate sugerează că există o corelație semnificativă între patologii cardiovasculare ale mamei și rezultatele neonatale, cu implicații importante pentru îngrijirea obstetricală și neonatală.

IV. CONCLUZII FINALE

S-a demonstrat că femeile gravide cu factori de RCV prezintă un risc crescut de complicații neonatale. Aceste complicații pot avea un impact durabil asupra sănătății copilului și pot necesita intervenții medicale de urgență. Printre aceste complicații se numără scorurile APGAR anormale. Scorurile APGAR mai scăzute indică adesea dificultăți în adaptarea nou-născutului la viața extrauterină și pot necesita îngrijire medicală intensivă.

De asemenea, RCV matern este asociat cu prematuritatea severă, ceea ce înseamnă că nou-născuții se nasc înainte de termenul normal de 38 de săptămâni de gestație. Prematuritatea severă poate duce la o serie de complicații de sănătate pentru nou născut, inclusiv probleme respiratorii, dezvoltare insuficientă a organelor și infecții.

Un alt aspect alarmant este mortalitatea neonatală crescută în cazul femeilor gravide cu RCV. Acest lucru înseamnă că există un risc mai mare ca nou-născuții să nu supraviețuiască primelor zile sau săptămâni de viață. Această realitate tristă subliniază necesitatea abordării atente a RCV matern în timpul sarcinii.