



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE”, TÂRGU MUREȘ, ROMÂNIA

**ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Predicția riscului de preeclampsie și restricție de creștere fetală
prin parametri serici și Doppler**

Student doctorand: Chirilă Cristian Nicolae

Coordonator științific: prof.dr. Mărginean Claudiu

TÂRGU MUREȘ 2024

INTRODUCERE: Preeclampsia rămâne una dintre cauzele principale ale complicațiilor severe materno-fetale, potențial amenințătoare de viață, precum hipertensiune severă incontrollabilă, eclampsie, AVC, infarct miocardic, edem pulmonar, sindrom de detresă respiratorie acută, sindrom HELLP, coagulare intravasculară diseminată, insuficiență renală severă, leziuni ale retinei, abrupție placentară, restricție de creștere fetală, deces fetal antepartum sau naștere prematură, precum și complicații neonatale pe termen lung, precum pareza cerebrală și hipertensiunea pulmonară cronică a nou-născutului. Screeningul preeclampsiei cu debut precoce (< 34 săptămâni), precum și preeclampsiei cu debut tardiv (≥ 34 săptămâni), dovedește o performanță slabă dacă se bazează exclusiv pe factorii de risc tradiționali (rude de gradul întâi cu antecedente de preeclampsie, sarcină anterioară complicată de preeclampsie, antecedente personale de trombofilie, sarcina multiplă, precum și fertilizarea in vitro, vârsta maternă înaintată (peste 40 de ani), diabetul zaharat de tip I sau II, obezitatea, hipertensiunea cronică preexistentă, boala cronică de rinichi, bolile autoimune precum lupusul eritematos sistemic, niveluri crescute de acid uric seric (>1,5 ori mai mari decât normalul după 20 de săptămâni) și raportul dintre acidul uric seric și creatinină, semnificativ mai mare în toate cele trei trimestre la gravidele care dezvoltă ulterior preeclampsie). Majoritatea covârșitoare a cazurilor de preeclampsie afectează nulipare aparent sănătoase, fără niciunul dintre factorii tradiționali de risc. Predicția preeclampsiei folosind acești factori de risc tradiționali a demonstrat o valoare predictivă slabă, cu o rată de detecție de 37% pentru preeclampsia cu debut precoce, respectiv 29% în cazul preeclampsiei cu debut tardiv. În ultimii ani, markerii biochimici din sângele matern – proteina proangiogenică factor de creștere placentară (PIGF) și proteina antiangiogenică tirozin kinaza 1 solubilă asemănătoare fms (sFlt-1) – și indicii de velocimetrie Doppler uterină – valoarea medie a indicelui de pulsilitate uterină (PI) și a indicelui de rezistivitate uterină (RI) – au demonstrat o îmbunătățire a performanței screeningului.

OBJECTIVE: Obiectivele cercetării actuale au fost reprezentate de evaluarea rolului algoritmilor bazați pe combinarea celor doi parametri biochimici – sFlt-1 și PIGF – cu cei doi parametri Doppler ai arterei uterine – PI mediu și RI mediu – în predicția patologiei hipertensive de sarcină în al doilea, respectiv al treilea trimestru de sarcină, în special preeclampsia și complicațiile asociate acesteia – restricția de creștere fetală, nașterea prematură și decesul fetal antepartum.

MATERIAL și METODĂ: Au fost realizate două studii prospective observaționale pe un eșantion de 160 de paciente gravide, internate în Clinica de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Clinic Județean Mureș, între ianuarie 2021 și septembrie 2022. Criteriile de includere au fost reprezentate de: vârsta gestațională de 24 sau 32 de săptămâni, sarcina unică, existența a cel puțin unuia dintre factorii de risc tradiționali pentru preeclampsie. În același timp, sarcinile care aveau deja diagnosticată orice formă de patologie hipertensivă a sarcinii au fost excluse din studii.

STUDIUL 1: În cadrul primului studiu, tuturor gravidelor li s-au determinat nivelurile serice ale sFlt-1 și PIGF o singură dată, la 24 de săptămâni, în momentul înrolării în studiu, dintr-o probă de sânge venos matern. Pentru realizarea scopului studiului, raportul sFlt-1/PIGF a fost calculat în fiecare caz. În plus, evaluarea Doppler a arterelor uterine a fost efectuată în fiecare caz la momentul includerii, prin abord transabdominal. Toate paciente incluse au avut sarcina monitorizată până la naștere. Au fost consemnate cazurile care au dezvoltat hipertensiune gestațională sau preeclampsie

În stadiile ulterioare ale sarcinii, precum și complicațiile asociate, cum ar fi restricția de creștere fetală cu debut precoce și decesul fetal antepartum. Gravidele care au rămas normotensive până la naștere au format lotul control, în timp ce pacientele care au dezvoltat hipertensiune arterială ($\geq 140/90$ mmHg) în timpul sarcinii, după includerea în studiu, dar fără alte criterii pentru preeclampsie, au constituit lotul de hipertensiune gestațională. Femeile care au dezvoltat hipertensiune împreună cu cel puțin un alt criteriu diagnostic pentru preeclampsie au format lotul de preeclampsie, care a fost ulterior împărțit în lotul de preeclampsie ușoară, respectiv lotul de preeclampsie severă. În ceea ce privește rezultatele obținute, algoritmul care combină cutoff-ul sFlt-1/PIGF 102,74 cu valoarea cutoff-ului a PI uterin mediu 1,44 și cutoff-ul RI uterin mediu 0,69 a îmbunătățit semnificativ acuratețea predicției preeclampsiei severe cu debut precoce, complicată de restricție de creștere fetală și naștere prematură sau moarte fetală antepartum. Pe de altă parte, algoritmul care combină cutoff-ul sFlt-1/PIGF 59,55 cu valoarea cut-off a PI uterin mediu de 1,25 și cutoff-ul RI uterin mediu de 0,62 a îmbunătățit semnificativ acuratețea predicției preeclampsiei, comparativ cu screeningul bazat pe factorii de risc tradiționali. În final, un algoritm bazat pe combinația dintre cutoff-ul sFlt-1/PIGF 59,55, cutoff-ul PI uterin mediu 1,44 și cutoff-ul RI uterin mediu de 0,74 a îmbunătățit semnificativ acuratețea predicției hipertensiunii gestaționale necomplicate.

STUDIUL 2: În cel de-al doilea studiu, pacientelor li s-a determinat raportul sFlt-1/PIGF o singură dată, la 32 de săptămâni, în momentul includerii în studiu. De asemenea, evaluarea Doppler a arterelor uterine în al treilea trimestru a fost efectuată în fiecare caz la 32 de săptămâni, prin abord transabdominal. Toate pacientele incluse au avut sarcina monitorizată până la naștere. Au fost consemnate cazurile care au dezvoltat hipertensiune gestațională sau preeclampsie cu debut tardiv în stadiile ulterioare ale sarcinii. În ceea ce privește rezultatele studiului, algoritmul predictiv aferent celui de-al treilea trimestru, bazat pe combinația dintre cutoff-ul sFlt-1/PIGF 64,76, cutoff-ul PI uterin mediu 1,15 și cutoff-ul RI uterin mediu 0,65, a îmbunătățit semnificativ acuratețea predicției preeclampsiei cu debut tardiv, comparativ cu factorii de risc tradiționali, în timp ce algoritmul format din combinația cutoff-ului sFlt-1/PIGF de 239,09 cu valoarea cutoff a PI uterin mediu de 1,48 și cutoff-ul RI uterin mediu 0,76 a îmbunătățit semnificativ predicția formei severe de preeclampsie cu debut tardiv.

ORIGINALITATEA TEZEI: Originalitatea cercetării actuale constă în dezvoltarea unor algoritmi predictivi ai patologiei hipertensive de sarcină, în special preeclampsia cu debut precoce și tardiv, precum și ai severității bolii, bazați pe combinarea a doi parametri Doppler ai arterei uterine – indicele mediu de pulsilitate (PI) și indicele mediu de rezistență (RI) – cu biomarkerii serici sFlt-1 și PIGF, atât pentru screeningul din al doilea trimestru, la 24 de săptămâni, cât și în al treilea trimestru, la 32 de săptămâni. Din câte știu, niciun alt studiu științific publicat nu a creat astfel de algoritmi predictivi care să combine acești parametri ecografici cu cei doi markeri biochimici în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. Literatura publicată anterior s-a concentrat pe superioritatea fie a raportului sFlt-1/PIGF, fie a markerilor ecografici Doppler comparativ cu factorii de risc tradiționali în screeningul preeclampsiei. În plus, având în vedere că hipertensiunea gestațională poate evolua imprevizibil înspre preeclampsie, studiile de față au creat și algoritmi personalizați, cu praguri specifice, pentru predicția hipertensiunii gestaționale necomplicate.