

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE
'CAROL DAVILA', BUCURESTI
SCOALA DOCTORALA
OBSTETRICA-GINECOLOGIE**

**PREDICȚIA PREECLAMPSIEI, A NOU-NĂSCUȚILOR MICI
PENTRU VÂRSTA DE GESTAȚIE ȘI A EVENIMENTELOR
ADVERSE PERINATALE LA 35-37 SĂPTĂMÂNI DE GESTAȚIE**

**Coordinator al tezei
Profesor Dr. Peltecu Gheorghe**

**Student doctorand
Dr. Ciobanu Anca**

2019

1. INTRODUCERE

1.1. PREECLAMPSIA

Definiția tradițională a preeclampsiei (PE), potrivit societății internaționale a studiului hipertensiunii în sarcină (ISSHP) constă în diagnosticul hipertensiunii (TA sistolică ≥ 140 mmHg sau TA diastolică ≥ 90 mmHg) la ≥ 20 săptămâni de gestație și proteinurie (≥ 300 mg/24h sau raportul protein/creatinine > 30 mg/mmol sau $\geq 2+$ pe dipstick).¹

Această definiție a fost recent revizuită de ISSHP pentru a include cazurile fără proteinuria, dar cu semne a uneia sau mai multe din următoarele condiții: insuficiență renală (creatinină > 90 $\mu\text{mol/L}$; 1.02 mg/dL), afectare renală (transaminaze crescute cel puțin de două ori peste limita superioară a normalului \pm dureri abdominale la nivelul cadranelor superioare drepte sau epigastrice), complicații neurologice (eclampsie, status mental alterat, orbire sau cel mai frecvent hipereflexia însoțită de clonus, dureri severe de cap, scotoame vizuale persistente), complicații hematologice (trombocitopenie cu număr de trombocite sub $150,000/\text{dL}$, coagulare intravasculară diseminată CID, hemoliză), disfuncție utero-placentară (restricție de creștere fetală).

1.1.1. Incidența PE

PE complică 2-10% din sarcini, dar rata incidenței poate fi de trei ori mai ridicată în unele populații, ceea ce este cel mai probabil rezultatul diferențelor geografice, sociale, economice și de rasă². Prin urmare, în timp ce mai puțin de 5% din totalul nașterilor în țările dezvoltate sunt afectate de PE sau eclampsie,³ numărul poate ajunge la 20% în unele părți ale Africii.⁴

1.1.2. Consecințe ale PE

Severitatea PE variază de la o formă ușoară cu hipertensiune tranzitorie spre sfârșitul sarcinii până la o formă amenințătoare de viață cu asocierea convulsiilor (eclampsia) sau sindrom HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute și trombocite scăzute).

PE poate cauza atât probleme materne cât și fetale. PE determină cel puțin 11% din totalul deceselor materne pe an la nivel mondial.^{5,6} Femeile cu PE pot prezenta tulburări hepatice, renale, cerebrale sau de coagulare. Deoarece placenta este principalul factor implicat, există

riscuri crescute asociate pentru făt. Cele mai comune complicații sunt creșterea deficitară, infarctul placentar și abrupția placentară ca rezultate ale perfuziei vasculare inadecvate la nivelul placentei afectate. Complicații rare, dar extrem de severe pentru pacientă includ următoarele: eclampsia (convulsii asociate preeclampsiei), accidental vascular cerebral, sindromul HELLP cu hemoliză, afectare hepatică și trombocite scăzute.

Principalele complicații pentru făt și nou-născut sunt legate de restricția de creștere și nașterea prematură cu risc crescut de deces perinatal. Pe lângă aceste complicații materne și neonatale pe termen scurt, există evidențe din ce în ce mai puternice că efectele cardiovasculare se reflectă și pe termen lung. Studiile epidemiologice au arătat că pacientele care suferă de PE în timpul sarcinii sunt la risc crescut de boli cardiovasculare și afectare cerebrovasculară precoce.⁷⁻⁹ Similar, copiii născuți din mame cu PE au risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare în viața de adult.^{10,11}

1.2. MIC PENTRU VÂRSTA DE GESTAȚIE (SMALL FOR GESTATIONAL AGE = SGA)

1.2.1. Definiția SGA

SGA este definit ca greutatea fetală estimată (estimated fetal weight = EFW) sau greutatea la naștere (birthweight = BW) sub percentila 10. EFW sub percentila 5, 3 sau circumferința abdominală (CA) sub percentila 10 sunt deasemenea folosite în selectarea SGA. O altă definiție se referă la incapacitatea fătului de a-și atinge poziția maximă de creștere la o anumită vârstă de gestație din cauza unui sau mai multor factori.

1.2.2. Incidența SGA

Incidența SGA variază în funcție de populația examinată și în funcție de curbele de creștere folosite în stabilirea diagnosticului. Folosind tradiționala limită a percentilei a-10-a pentru a defini sarcinile la risc de SGA înseamnă că aproximativ 10% din întreaga populație examinată va fi etichetată ca fiind SGA.

1.2.3. Diagnosticul diferențial al SGA

Este important să diferențiem feții SGA, dar care au o creștere normală de feții cu restricție de creștere cu o cauză subiacentă. O evaluare completă a istoricului matern, anatomiei fetale, lichidului amniotic, aspectului placentar și o examinare Doppler a fluxurilor de sânge sunt necesare în stabilirea diagnosticului diferențial. Diagnosticile diferențiale ale SGA includ:

- Datarea greșită a sarcinii: Fătul este normal din punct de vedere anatomic, cu dimensiuni mici, simetrice. Lichidul amniotic, activitatea fetală și fluxurile Doppler placentare sunt normale. Graficul curbei de creștere arată o creștere consistentă în dinamică.
- Făt mic constituțional (80% din totalul feților SGA). Fătul este normal din punct de vedere anatomic, cu dimensiuni mici, simetrice. Volumul lichidului amniotic, activitatea fetală și fluxurile Doppler placentare sunt normale. Graficul creșterii fetale arată o încetinire a creșterii fetale în dinamică. Acești feți nu sunt la risc crescut de mortalitate și morbiditate perinatală.
- Starving small (15% din totalul SGA). Acești feți sunt anatomic normali cu dimensiuni mici, asimetrice. Circumferința abdominală și lungimea femurului sunt mai adesea afectate față de circumferința craniană. Volumul lichidului amniotic și mișcările active fetale sunt reduce. Examinarea Doppler arată creșterea indicelui de pulsilitate la nivelul arterei uterine (IP- AUt) și/sau artera ombilicală (IP-AO), reducerea IP la nivelul arterei cerebrale medii (IP-ACM) și flux anormal la nivelul ductului venos. Înregistrarea activității cardiace fetale poate fi deasemenea anormală. Graficul creșterii fetale demonstrează o reducere a creșterii în dinamică.
- Făt mic anormal (5% din totalul SGA). Fătul poate prezenta anomalii sugestive pentru aneuploidii, sindroame genetice sau infecții virale. Măsurătorile pot fi mici, simetrice sau asimetrice cu implicarea capului și membrelor. Volumul lichidului amniotic și mișcările active fetale pot fi reduce, crescute sau normale. Indicii Doppler placentari și fetalii, precum și monitorizarea activității cardiace fetale pot fi normale sau anormale. Creșterea fetală în dinamică poate fi afectată și în consecință redusă.

1.2.4. Implicații ale SGA

Greutatea și creșterea fetală sunt indicatori importanți ai stării de bine fetale întrucât nou-născuții mici pentru vârsta de gestație sunt la risc crescut de mortalitate și morbiditate

perinatală.¹²⁻¹⁴ Restricția de creștere fetală in utero (RCIU) se referă la un făt care nu își atinge potențialul de creștere predeterminat genetic și luând în considerare că și feții cu greutate normală, adică > percentila 10 pot avea restricție de creștere, identificarea tuturor cazurilor cu RCIU este dificilă atât intrauterin cât și postpartum, SGA fiind de cele mai multe ori un indicator. Este deja cunoscut că feții cu restricție de creștere sunt la risc crescut de moarte in utero, suferință fetală acută sau cronică pe baza hipoxiei, naștere prematură și morbiditate crescută pe termen lung, incluzând bolile cardiovasculare și tulburarea neuro-comportamentală.¹⁵

2. OBIECTIVELE TEZEI

Principalul obiectiv al tezei este să examineze contribuția vizitei tardive în trimestrul al treilea (la 35-37 săptămâni de sarcină), ce constă în evaluarea ecografică și testarea produșilor serici materni, a factorilor angiogenici și anti-angiogenici, în predicția dezvoltării ulterioare a preeclampsiei, nașterii unui făt mic pentru vârsta de gestație și a evenimentelor adverse perinatale.

În total au fost efectuate 8 studii și în fiecare dintre acestea au fost adresate diferite componente ale obiectivului primar așa cum este evidențiat mai jos.

Studiul 1. Predicția preeclampsiei iminente la 35-37 săptămâni de sarcină

Obiectivul acestui studiu a fost să compare performanța modelului de competiție al riscurilor, combinând factorii materni, PIGF, sFLT și tensiunea arterială medie, cu performanța predictivă a PIGF sau raportul sFLT/PIGF în predicția preeclampsiei iminente.

Studiul 2. Evaluarea ecografică de rutină la 32 versus 36 săptămâni de gestație: predicția nou-născuților mici pentru vârsta de gestație

Obiectivul acestui studiu a fost să evalueze și să compare performanța estimării ecografice a greutății fetale sau a circumferinței abdominale la 31⁺⁰ - 33⁺⁶ și 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni de gestație în predicția feților SGA născuți la 2 săptămâni și la orice moment după examinarea ecografică.

Studiul 3. Predicția nou-născuților mici pentru vârsta de gestație la 35-37 săptămâni de gestație: contribuția factorilor materni și viteza de creștere între 32 și 36 săptămâni

Obiectivul acestui studiu a fost să evalueze valoarea adițională a vitezei de creștere între 32 și 36 săptămâni de gestație față de performanța estimării ecografice a greutateii fetale la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni pentru predicția nou-născuților SGA și pentru evenimentele adverse perinatale.

Studiul 4. Predicția nou-născuților SGA la 35-37 săptămâni de gestație: contribuția factorilor materni și viteza de creștere între 20 și 36 săptămâni de gestație

Obiectivele acestui studiu au fost să evalueze performanța estimării ecografice a greutateii fetale la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni în predicția nou-născuților SGA și de a estima valoarea adițională a factorilor materni în primul rând, precum și valoarea vitezei de creștere între 20 și 36 săptămâni în creșterea performanței predictive.

Studiul 5. Predicția nou-născuților SGA: screeningul prin factorii materni, biometria fetală și biomarkeri la 35-37 săptămâni de gestație

Obiectivul acestui studiu a fost să investigheze potențiala valoare a caracteristicilor materne și istoricul medical, estimarea ecografică a greutateii fetale și biomarkerii disfuncției placentare la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni în predicția nou-născuților SGA.

Studiul 6. Biomarkeri ai disfuncției placentare la 35-37 săptămâni de sarcină în predicția evenimentelor adverse perinatale

Obiectivul acestui studiu a fost să investigheze potențiala valoare a indicelui de pulsilitate pe arterele uterine și nivelul seric al factorului angiogenic PlGF și factorului antiangiogenic sFLT-1 în predicția evenimentelor adverse perinatale în rândul feților SGA și non-SGA la 35-37 săptămâni de gestație

Studiul 7. Evaluarea de rutină a raportului cerebroplacentar la 35-37 săptămâni de gestație în predicția evenimentelor adverse perinatale

Obiectivul acestui studiu a fost să investigheze performanța predictivă a screeningului pentru evenimentele adverse perinatale utilizând raportul cerebroplacentar măsurat de rutină la 35-37 săptămâni de gestație

Studiul 8: Abordarea în două etape pentru predicția nou-născuților mici pentru vârsta de gestație și rezultate adverse perinatale prin evaluarea ecografică de rutină la 35-37 săptămâni de gestație

Obiectivele acestui studiu au fost: în primul rând de a examina contribuția feților SGA la incidența totală a rezultatelor adverse perinatale și în al doilea rând de a propune o abordare nouă, în două etape, pentru predicția nou-născuților SGA la examinarea ecografică de rutină la 35+0 - 36+6 săptămâni de gestație.

3. METODOLOGIE

Datele din această teză au fost colectate prospectiv de la paciente care au avut o examinare de rutină în trimestrele doi (19⁺⁰ - 23⁺⁶ săptămâni) și trei de sarcină (30⁺⁰ - 34⁺⁶ sau 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni). Spitalele implicate au fost King's College Hospital din Londra sau Medway Maritime Hospital, din Gillingham, UK, în perioada octombrie 2013 și septembrie 2018. Aceste vizite au inclus înregistrarea caracteristicilor demografice materne și a istoricului medical, examinarea ecografică a anatomiei fetale, creșterii fetale și examinarea Doppler, măsurarea tensiunii arteriale medii utilizând tensiometre automate și un protocol standard, precum și măsurarea concentrației serice a PIGF și sFLT în pg/mL folosind un analizor automat (BRAHMS KRYPTOR compact PLUS, Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Germany).

Caracteristicile pacientelor

Caracteristicile pacientelor înregistrate au inclus vârsta maternă, rasa (albă, neagră, sud-asiatică, est-asiatică sau mixtă), metoda de concepție (naturală, fertilizare in vitro sau utilizarea medicamentelor de inducere a ovulației), consumul de tutun în timpul sarcinii, antecedente medicale de hipertensiune cronică, sau diabet, istoricul obstetrical incluzând paritatea (multipară sau nulipară dacă nu au existat sarcini anterioare continuate după 24 săptămâni de gestație) și antecedente de sarcini anterioare cu feți SGA, PE sau alte

complicații. Au fost măsurate greutatea și înălțimea maternă.

Examinările ecografice au fost efectuate de către examinatori după ce au obținut certificatul de competență Fetal Medicine Foundation în ecografia pentru anomalii fetale.

Vârsta de gestație a fost stabilită prin măsurarea lungimii cranio-caudale la 11-13 săptămâni sau a circumferinței craniene la 19-24 săptămâni.^{16,17} Pacientele au semnat un consimțământ informat de participare în studiu ce a fost aprobat de Comitetul de Etică în Cercetare NHS.

Criterii de includere/excludere

Criteriile de includere pentru aceste studii au fost sarcinile unice examinate la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni de gestație și care au dat naștere unui făt viu sau mort fără malformații. Au fost excluse sarcinile cu aneuploidii sau anomalii fetale majore.

Rezultatele urmărite

Datele referitoare la rezultatele sarcinilor au fost colectate din dosarele electronice ale pacientelor sau prin contactarea directă a medicilor pacientelor.

Definiția preeclampsiei constă în diagnosticarea hipertensiunii (tensiune arterială sistolică ≥ 140 mm Hg sau tensiunea arterială diastolică ≥ 90 mmHg în cel puțin două ocazii la două ore distanță, după 20 săptămâni de sarcină la femeile anterior normotensive) și cel puțin un criteriu din următoarele: proteinurie (≥ 300 mg/24h sau raport proteine/creatinină ≥ 30 mg/mmol sau ≥ 2 + pe dipstick), insuficiență renală (creatinină serică > 1.1 mg/dL sau dublarea creatininei serice în absența unei alte cauze renale evidente), afectare hepatică (concentrația transaminazelor > 70 IU/L sau creșterea de două ori peste limita superioară a normalului), complicații neurologice (de exemplu simptome cerebrale sau vizuale), trombocitopenie (trombocite $< 100,000/\mu\text{L}$) sau edem pulmonar.^{1,18}

Definiția feților sau nou-născuților SGA s-a stabilit pe baza greutății fetale sau greutății la naștere $<$ percentila 10 pentru vârsta de gestație, utilizând curbele de creștere fetale și neonatale dezvoltate de Fetal Medicine Foundation.

Evenimentele adverse perinatale au fost considerate: moartea fetală in utero, decesul neonatal sau encefalopatie hipoxic-ischemică grad 2 sau 3, prezența semnelor de hipoxie perinatală

precum pH din sângele arterial sau venos ombilical ≤ 7 și respectiv ≤ 7.1 ,¹⁹ scorul Apgar la 5 minute < 7 sau admiterea în unitatea de terapie intensivă neonatală pentru mai mult de 24 ore, operația cezariană pentru suferința fetală în travaliu și nou-născuți SGA cu greutatea la naștere sub percentila 3.²⁰ Operația cezariană pentru suferința fetală în travaliu a fost efectuată dacă au existat semne patologice la înregistrarea electronică a patternului activității cardiace fetale, anomalii în analiza undei ST pe electrocardiograma fetală și/sau pH anormal din sângele recoltat din scalpul fetal.^{21,22} Encefalopatia hipoxic-ischemică a fost diagnosticată pe baza tulburării funcției neurologice cu evidența hipoxiei fetale reflectate fie în scorul Apgar la 5 minute sub 5 sau pH din sângele arterial ombilical < 7.0 sau deficitul de baze > 12 mmol/L și susținut prin dovezi de neuroimagică ale injuriei cerebrale acute.

4. REZULTATE PRINCIPALE

Studiul 1. Predicția preeclampsiei iminente la 35-37 săptămâni de sarcină

Principalele rezultate ale studiului au fost: performanța modelului de competiție a riscurilor prin combinarea factorilor materni și multipli de mediană ai PIGF, sFLT și tensiunii arteriale medii (triplul test) a fost superior testului utilizând numai PIGF sau raportul sFLT/PIGF în screeningul pentru dezvoltarea preeclampsiei la ≤ 2 și ≤ 4 săptămâni de la evaluare. La rate de screening pozitiv între 2% și 30% rata detecției preeclampsiei la ≤ 2 și ≤ 4 săptămâni realizată cu triplul test a fost cu aproximativ 10% mai ridicată decât cea a raportului sFLT/PIGF și cu 20% mai ridicată decât a testului utilizând numai PIGF; valoarea predictivă negativă a fost similară pentru toate cele trei teste evaluate.

S-a concluzionat că în screeningul pentru PE în trimestrul al treilea, sFLT și PIGF serici sunt biomarkeri importanți în dezvoltarea PE în cele 2-4 săptămâni ulterioare evaluării. Reducerea PIGF și creșterea raportului sFLT-1 / PIGF ca metode de screening pentru PE atât în populația generală cât și în sarcinile la risc crescut sunt atractive datorită simplității. Cu toate acestea $PIGF \geq$ percentila 5 sau $sFLT / PIGF \leq$ percentila 90 nu exclud dezvoltarea PE în următoarele 2 sau 4 săptămâni și valorile respective sub percentila 5 sau peste percentila 90 au numai o performanță modestă în identificarea femeilor care vor dezvolta PE. Performanța unui model ce combină caracteristicile materne, istoricul medical și tensiunea arterială cu PIGF și sFLT este superior. Modelul de competiție al riscurilor oferă un risc personalizat pentru dezvoltarea

PE care poate conduce la stratificarea personalizată a intensității monitorizării și deciderea momentului nașterii.

Studiul 2. Evaluarea ecografică de rutină la 32 versus 36 săptămâni de gestație: predicția nou-născuților mici pentru vârsta de gestație

Principalele rezultate ale acestui studiu au demonstrat că performanța predictivă pentru nou-născuții SGA prin examinarea ecografică de rutină în trimestrul al treilea este mai ridicată dacă: în primul rând ecografia este efectuată la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni și nu la 31⁺⁰ - 33⁺⁶ săptămâni, în al doilea rând metoda de screening este estimarea greutateii fetale și nu circumferința abdominală, în al treilea rând dacă rezultatul avut în vedere este greutatea neonatală sub percentila 3, față de percentila 10 și în al patrulea rând dacă nașterea intervine în următoarele 2 săptămâni față de orice moment după evaluare. Predicția nou-născuților SGA folosind greutatea fetală estimată sub percentila 10 este modestă și predicția a peste 85% din cazuri necesită utilizarea greutateii fetale < percentila 40 măsurată la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni.

Performanța predictivă a examinării ecografice în trimestrul al treilea pentru nou-născuții SGA este mai ridicată dacă ecografia este efectuată la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni, dar screeningul prin EFW < percentila 10 este modest și pentru a identifica mai mult de 85% din cazuri la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni este necesar să utilizăm percentila 40 pentru selectarea grupului ce va avea nevoie de evaluări ulterioare.

Studiul 3. Predicția nou-născuților mici pentru vârsta de gestație la 35-37 săptămâni de gestație: contribuția factorilor materni și viteza de creștere între 32 și 36 săptămâni

Principalele rezultate ale acestui studiu au fost: în primul rând în predicția nou-născuților SGA o contribuție semnificativă o au scorul-Z al EFW la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni, viteza de creștere fetală între 32 și 36 săptămâni cuantificată prin scorul-Z al CA sau EFW și factorii de risc materni; în al doilea rând performanța predictivă a EFW nu a fost îmbunătățită prin adăugarea vitezei de creștere sau a factorilor de risc materni; în al treilea rând incidența evenimentelor adverse perinatale a fost mai ridicată în rândul nou-născuților SGA decât a celor non-SGA, dar sigurul component cu o contribuție semnificativă în predicția acestora au fost factorii materni.

S-a concluzionat că performanța predictivă a greutății fetale estimate la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni pentru nașterea nou-născuților SGA și a evenimentelor adverse perinatale nu este îmbunătățită prin încorporarea vitezei de creștere între 32 și 36 săptămâni de gestație. Incidența rezultatelor adverse perinatale este mai ridicată în rândul SGA decât în non-SGA, dar numai o cincime din totalul acestora se întâlnesc în asociere cu nou-născuții SGA. Studiile ulterioare vor investiga potențiala creștere a performanței predictive în ceea ce privește rezultatele adverse perinatale prin utilizarea biomarkerilor de insuficiență placentară la momentul examinării la 36 săptămâni.

Studiul 4. Predicția nou-născuților SGA la 35-37 săptămâni de gestație: contribuția factorilor materni și viteza de creștere între 20 și 36 săptămâni

Principalele rezultate ale acestui studiu au fost: screeningul prin EFW, la o rată pozitivă a screeningului de 10%, prezice 63% din nou-născuții cu greutatea < percentila 10 și 74% din cei cu greutatea < percentila 3, născuți la orice moment după examinare; 44% dintre feții considerați a fi SGA au fost născuți cu greutatea > percentila 10; performanța EFW a fost mai ridicată pentru feții născuți la două săptămâni după examinare; pentru a atinge o rată a detecției de 90% pentru nou-născuții SGA la ecografia efectuată la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni de gestație ar trebui să clasificăm aproximativ 35% din populație ca fiind pozitivă la screening; valoarea predictivă a EFW pentru nou-născuții SGA a fost îmbunătățită prin adăugarea caracteristicilor demografice maternale și a istoricului medical, dar nu și prin adăugarea vitezei de creștere între 19⁺⁰ - 23⁺⁶ și 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni de sarcină.

S-a concluzionat că performanța screeningului pentru nou-născuții SGA folosind greutatea fetala estimată la 35⁺⁰ - 36⁺⁶ săptămâni nu este îmbunătățită prin încorporarea vitezei de creștere între trimestrul doi și trei de sarcină. Rezultatele noastre sugerează că pentru a atinge o rată de detecție de 90% a nou-născuților SGA este necesar să clasificăm aproape 35% din populație ca fiind la risc crescut.

Studiul 5. Predicția nou-născuților SGA: screeningul prin factorii materni, biometria fetală și biomarkeri la 35-37 săptămâni de gestație

Principalele rezultate ale acestui studiu au fost: predicția a 90% din nou-născuții SGA la două săptămâni după examinare a fost atinsă la o rată pozitivă a screeningului de 67% utilizând

factorii materni, 23% prin utilizarea EFW și factorii materni și 21% prin adăugarea biomarkerilor; valorile respective pentru predicția nou-născuților SGA la orice moment după examinare au fost 66%, 32% și 30%.

S-a concluzionat că adăugarea biomarkerilor de insuficiență placentară îmbunătățește numai marginal performanța predictivă a factorilor materni și biometriei fetale la 35⁺⁰ – 36⁺⁶ săptămâni de gestație pentru nou-născuții SGA.

Studiul 6. Biomarkeri ai disfuncției placentare la 35-37 săptămâni de sarcină în predicția rezultatelor adverse perinatale

Principalele rezultate ale acestui studiu au fost: în primul rând mai mult de 80% din evenimentele adverse s-au înregistrat în sarcinile cu feți non-SGA; în al doilea rând IP-AUt > percentila 95, sFLT-1 > percentila 95 and PLGF < percentila 5 au fost asociate cu un risc crescut de evenimente adverse; în al treilea rând analiza regresiei multivariate a demonstrat că predicția acestor evenimente adverse nu a fost crescută sau doar marginal îmbunătățită prin adăugarea biomarkerilor; și patru, pentru fiecare biomarker individual rata detecției rezultatelor adverse a fost mai mare în rândul SGA decât în cazul feților non-SGA, dar această creștere a ratei de detecție a fost însoțită de o creștere a ratei de cazuri fals positive (FPR).

S-a concluzionat că măsurarea IP-AUt, sFLT și PIGF oferă o predicție slabă a cazurilor cu moarte fetală in utero, operație cezariană pentru suspectarea suferinței fetale în travaliu, admitere în unitatea neonatală pentru mai mult de 48 ore, deces neonatal sau encefalopatie hipoxic-ischemică, atât în cazurile SGA cât și în cele non-SGA.

Studiul 7. Evaluarea de rutină a raportului cerebroplacentar la 35-37 săptămâni de gestație în predicția rezultatelor adverse perinatale

Principalele rezultate ale acestui studiu au fost: incidența evenimentelor adverse perinatale, prezența markerilor de hipoxie perinatală, operația cezariană pentru suferință fetală în travaliu și nou-născuți cu greutatea sub percentila 3 este mai ridicată în cazul sarcinilor cu feți SGA comparativ cu sarcinile cu feți AGA (appropriate for gestational age), dar aproximativ 80-85% din aceste evenimente au loc în grupul AGA; predicția acestor evenimente adverse prin caracteristici le demografice materne și istoricul medical a fost marginal crescută prin

adăugarea raportului cerebroplacentar; performanța raportului cerebroplacentar redus în predicția fiecărui eveniment advers a fost modestă, cu rata detecției între 13 și 26% și FPR de aproximativ 10%. Rata de detecție (DR) a evenimentelor adverse a fost mai mare în cazurile cu SGA decât în AGA, precum și în sarcinile în care nașterea a intervenit în următoarele două săptămâni, dar această creștere a DR a fost însoțită de creșterea ratei de rezultate fals positive.

S-a concluzionat că RCP redus este asociat cu un risc crescut de evenimente adverse perinatale. Cu toate acestea, valoarea predictivă a testului este slabă indiferent de creșterea fetală sau de intervalul de timp dintre examinare și naștere. Studii viitoare sunt necesare pentru a determina în ce măsură încorporarea măsurării RCP în managementul sarcinilor cu feți AGA sau SGA poate reduce incidența evenimentelor adverse.

Studiul 8: Abordarea în două etape pentru predicția nou-născuților mici pentru vârsta de gestație și rezultate adverse perinatale prin evaluarea ecografică de rutină la 35-37 săptămâni de gestație

Rezultatele acestui studiu au demonstrat că, în primul rând screeningul prin EFW < percentila 10 are o performanță predictivă modestă pentru nou-născuții SGA la două săptămâni după evaluare, slabă pentru cei născuți după 2-4 săptămâni și foarte mică pentru cei născuți după 4 săptămâni de la examinare; creșterea performanței screeningului în special pentru copiii născuți la 2 săptămâni de la evaluare poate fi atinsă printr-o nouă abordare propusă în această lucrare și anume aceea de stratificare a sarcinilor în diferite grupuri de management pe baza biometriei și a indicilor Doppler; performanța predictivă pentru evenimentele adverse perinatale prin EFW < percentila 10 este extrem de slabă și poate fi îmbunătățită prin noua abordare propusă.

Majoritatea ghidurilor naționale ale țărilor dezvoltate oferă recomandări de monitorizare și criterii pentru nașterea iatrogenă a sarcinilor cu greutatea estimată sub percentila 10. Noi propunem ca aceste recomandări să se aplice nu numai grupului cu EFW < percentila 10, dar și celor cu indici Doppler anormali și EFW < percentila 40 (grupul la risc crescut potrivit definiției noastre). S-a identificat de asemenea un grup cu risc intermediar care necesită reevaluare în două săptămâni, un grup cu risc scăzut ce va necesita reevaluare în patru săptămâni și un grup la risc foarte mic, majoritar, ce include cazurile cu EFW \geq percentila 40 și care nu va necesita evaluare ulterioară.

S-a concluzionat că noua abordare propusă poate avea o performanță predictivă mai mare pentru nou-născuții SGA și pentru evenimentele adverse perinatale decât screeningul prin EFW < percentila 10. Studii viitoare de implementare vor defini impactul noii metode în predicția prenatală a nou-născuților SGA și reducerea evenimentelor adverse perinatale.

4.2. Contribuția personală

Munca depusă pentru realizarea acestei teze s-a desfășurat pe o perioadă de 30 luni pe parcursul unui fellowship de cercetare în medicină fetală la Kings' College Hospital din Londra după primirea unei burse din partea Fundației de Medicină Fetală.

Datele utilizate pentru teză au fost colectate din bazele de date ale Kings' College Hospital din Londra și Medway Maritime Hospital, Kent, ambele din UK cu ajutorul mai multor cadre medicale implicate pe mai mulți ani.

Am participat personal în colectarea datelor prin căutare selectivă a bazelor de date ale unităților de medicină fetală din cele două spitale și crearea unor fișiere de cercetare. Am evaluat toate caracteristicile demografice și antecedentele medicale, rezultatele testelor și outcomul sarcinilor pentru a identifica datele lipsă sau eronate. Am căutat în sursele primare ale datelor precum și dosarele și fișele de spitalizare, arhivele laboratorului și ale sălilor de naștere pentru a asigura corectitudinea datelor înregistrate.

Am efectuat o analiză detaliată a literaturii de specialitate privind predicția preeclampsiei și a feților SGA și am dezvoltat obiectivele studiilor din care prezenta teză este constituită. Am participat la analiza rezultatelor și am avut un rol activ în redactarea articolelor publicate în jurnale științifice cu factor de impact mare. Am redactat această teză personal.

5. REFERENCES

1. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX–XIV.

2. World Health Organization International. Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy 1988.
3. Villar J, Betran AP, Gulmezoglu M. Epidemiological basis for the planning of maternal health services. World Health Organization / Reproductive Health and Research; 2001.
4. Maharaj B, Moodley J. Management of hypertension in pregnancy. *Cont Med Educ* 1994; 12: 1581-9.
5. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63.
6. World Health Organization. Revised 1990 Estimates of Maternal Mortality: A New Approach by WHO and UNICED. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1996.
7. Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, Rossen NB, Knudsen UB. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment - Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery?. *Pregnancy Hypertens* 2016; 6: 110-14.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
9. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am. Heart J* 2008; 156: 918-30.
10. Pinheiro TV, Brunetto S, Ramos JG, Bernardi JR, Goldani MZ. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 2016; 7: 391–407.
11. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev* 2016; 96: 1509-65.
12. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346: f108
13. Breeze AC, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 383-97.
14. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234-8.

15. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 258-64.
16. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar crown rump length measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 702-10.
17. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 34-8.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists, and the Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-31.
19. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012; 119: 824-31.
20. Nicolaides KH, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 44-51.
21. Amer-Wahlin I, Arulkumaran S, Hagberg H, Marsál K, Visser GH. Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance. *BJOG* 2007; 114: 1191-3.
22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Intrapartum Care: Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines 2014.