

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ

NEONATOLOGIE

***MONITORIZAREA PARAMETRILOR IMUNOBIOLOGICI
LA GRAVIDA CU BOALĂ AUTOIMUNĂ ȘI CORELAREA
ACESTORA CU GRADUL DE AFECTARE NEONATALĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VLĂDĂREANU SIMONA

Student doctorand:

BOIANGIU ANDREEA GRAȚIANA

2022

CUPRINS:

INTRODUCERE	1
PARTEA GENERALĂ	6
Capitolul 1.....	6
Autoimunitatea și bolile autoimune în sarcină	6
Capitolul 2	9
Lupusul eritematos sistemic în sarcină	9
2.1 Introducere	9
2.2.Patogenia lupusului eritematos sistemic în sarcină	11
2.3 Fertilitatea la pacientele cu lupus eritematos sistemic	12
2.4 Consiliere preconcepțională și contracepția. Evaluarea activității bolii prin scorul de activitate ..	13
2.5 Tabloul clinic în sarcină	16
2.5.1 Efectele sarcinii asupra lupusului eritematos sistemic	17
2.5.2 Efectele lupusul eritematos sistemic asupra evoluției sarcinii	18
2.5.3 Adaptări paraclinice induse de lupusul eritematos sistemic în sarcină	20
2.5.4 Sindromul lupusului neonatal	21
2.6 Nașterea și lăuzia	22
2.7 Managementul terapeutic al lupusului în sarcină și alăptare	23
Capitolul 3	27
POLIATRITA REUMATOIDĂ	27
3.1 Introducere	27
3.2 Patogenia poliartritei reumatoide	27
3.3 Fertilitatea la pacientele cu poliartrită reumatoidă	28
3.4 Consiliere preconcepțională și contracepția. Evaluarea activității bolii prin scorul de activitate ..	28
3.5 Tabloul clinic în sarcină	31
3.6 Nașterea la pacientele cu poliartrită reumatoidă	32
3.7 Poliartrita reumatoidă în postpartum și alăptare	33
3.8 Particularitățile medicației în preconcepție, sarcină și alăptare	33

3.9 Evoluția copiilor proveniți din mamă cu poliartrită reumatoidă	35
Capitolul 4	36
Sindromul Sjögren	36
4.1 Introducere	36
4.2 Patogenia	36
4.3 Fertilitatea și sindromul Sjögren	37
4.4 Consiliere preconcepțională, contracepție și evaluarea activității bolii	37
4.5 Tabloul clinic în sarcină	41
4.6 Nașterea și lăuzia la pacienta cu sindrom Sjögren	41
4.7 Particularitățile tratamentului sindromului Sjögren în sarcină și alăptare	42
4.8 Evoluția copiilor din mame cu sindrom Sjögren	45
Capitolul 5	49
Spondilita ankilozantă	49
5.1 Introducere	49
5.2 Patogenie	49
5.3 Fertilitatea la pacientele cu spondiloartropatie	51
5.4 Tabloul clinic în sarcină la gravida cu spondiloartropatie și scorul de activitate al bolii.....	51
5.5 Nașterea gravidei cu spondiloartropatie	53
5.6 Particularitățile medicației spondiloartropatiilor în sarcină și alăptare	53
5.7 Copii proveniți din mame cu spondilită	54
Capitolul 6	55
Sindromul antifosfolipidic (SAFL)	55
6.1 Introducere	55
6.2 Criterii de diagnostic	56
6.3 Etiopatogenie SAFL obstetrical	57
6.4 Tabloul clinic în sarcină.....	58
6.5 Factori de risc asociați cu complicații obstetricale	59
6.6 Consiliere preconcepțională și contracepția la pacienta cu SAFL	60
6.7 SAFL și infertilitatea	61

6.8 Management obstetrical la gravida cu SAFL	61
6.9 Complicații post-partum la pacienta cu SAFL	63
6.10 Complicații neonatale	63
Capitolul 7	65
Bolile inflamatorii intestinale	65
7.1 Introducere	65
7.2 Patogenia bolilor inflamatorii intestinale	65
7.3 Bolile inflamatorii intestinale și fertilitatea	70
7.4 Bolile inflamatorii intestinale – tabloul clinic în sarcină	71
7.5 Particularitățile medicației în preconcepție, sarcină și alăptare	73
PARTEA SPECIALĂ	79
Capitolul 8	79
Scopul și obiectivele studiului	79
Capitolul 9	80
Metodologia generală	80
9.1 Descrierea studiului	80
9.2 Criterii de eligibilitate	81
9.3 Macheta generală de înregistrare a datelor	81
9.4 Loturi de pacienți	82
9.5 Norme de etică	83
9.6 Modalități de analiză statistică	83
Capitolul 10	84
Rezultate	84
10.1 Studiu 1 – Descrierea lotului de studiu	84
Date demografice	84
Antecedente personale fiziologice	86
Antecedente personale patologice	88
Comportamente de risc	90
Examenul clinic	92

Sarcina	94
Complicațiile sarcinilor	97
Relație boală autoimună – sarcină	100
Nașterea	112
Nou-născutul	115
Evaluarea ecografică de screening pentru anomaliile fetale în trimestrul I	124
Evaluarea ecografică de screening pentru anomalii de sarcină în trimestrul III	138
10.2. Studiu comparativ - Lot studiu/ Lot martor	155
Vârsta	155
Paritate	156
IMC	157
Concepție	160
Evaluarea de screening pentru anomalii fetale din trimestrul I	160
Evaluare ecografică de screening pentru anomalii fetale în trimestrul III	174
Biometria fetală.....	174
Velocimetrie Doppler	182
Compararea outcome-ului materno-fetal și neonatal între cele două loturi	187
Capitolul 11	190
Discuții	190
11.1 Evaluare impactului bidirecțional boală- sarcină și sarcină – boală	190
11.2 Comparație lot studiu- lot control	196
CONCLUZII	202
Bibliografie	206
Anexe	241
Figuri	241
Tabele	248

PARTEA GENERALĂ

Obținerea sarcinii la pacientele cu patologie inflamatorie cronică autoimună a fost din totdeauna un subiect provocator atât pentru reumatologi, gastroenterologi, medici de medicină internă, obstetricieni, neonatologi, cât și pentru paciente în sine. Limitate fiind de opțiunile terapeutice, până nu demult, aceste paciente era sfătuite să evite obținerea unei sarcini datorită riscurilor mari de complicații, fie ale bolii de bază induse de starea de graviditate, fie ale sarcinii induse de boala autoimună. Odată cu apariția noilor molecule terapeutice inovatoare, precum și a avansării medicinei și interdisciplinarității, sarcina a devenit o realitate la pacientele cu boală cronică inflamatorie autoimună[1]. Cu toate acestea, sarcina asociată patologiei autoimune reprezintă o sarcină cu risc atât din punct de vedere obstetrical și fetal, cât și din punct de vedere al evoluției bolii având în vedere că reactivări sau agravări ale bolii pot apărea pe durata sarcinii și/sau în lăuzie[2]. De asemenea, impactul pe care boala maternă îl poate avea asupra născutului precum și impactul medicației materne imunosupresoare asupra acestuia constituie un subiect aparte, incomplet abordat în literatura de specialitate [3].

Afectând cu preponderență sexul feminin de vârstă fertilă, bolile autoimune inflamatorii aduc cu sine și preocuparea afectării fertilității la aceste paciente [4]. Fertilitatea poate fi influențată pe de o parte de medicația administrată în vederea controlului bolii de bază (de exemplu: tratamentul cronic cu antiinflamatoare nesteroidiene – AINS este asociat cu inhibarea ovulației prin inhibarea ciclooxigenazei 2 cu inhibarea producerii de prostaglandine implicate în ruperea pantei ovulare; tratamentul cu cortizon în doză mare inhibă axa hipotalo-hipofizo-ovariană; ciclofosfamida în doză cumulativă mai mare de 7g determină toxicitate ovariană), pe de altă parte de scăderea apetitului sexual datorită durerilor cronice, dispareuniei, senzației de uscăciune vaginală, iar pe de altă parte datorită temerii pacientelor de a procrea din cauza toxicității tratamentului, riscului de complicații, riscului de afectare a copilului – concept nou uzitat în literatura de specialitate ca "infertilitate voluntară"[1,5]. Comparativ cu populația generală pacientele cu boală autoimună inflamatorie cronică au o tendință de a amâna momentul sarcinii de cele mai multe ori din cauza instabilității bolii, sau a temerilor; pe de altă parte odată cu avansarea în vârstă scade însă și potențialul fertil [6]. Un alt aspect important este alterarea mediului uterin pe care aceste paciente îl pot asocia, astfel apariția unui mediu inflamator la nivelul endometrului

poate afecta negativ decidualizarea, implantarea și placentarea crescând riscul de avort, de preeclampsie, restricție de creștere intrauterină, de naștere prematură [7].

Consilierea preconcepțională interdisciplinară are ca scop evaluarea activității bolii cu minim 6 luni înainte de concepție (un scor de activitate mare se asociază cu apariția de complicații), dozarea de anticorpi specifici, evaluarea stării de sănătate completă pe aparate și sisteme, adaptarea protocolului terapeutic cu înlocuirea medicației cu potențial teratogen cu medicație compatibilă cu sarcina, instruirea și informarea pacientei asupra potențialelor complicații, unele amenințătoare de viață [5]. Implicarea hormonilor sexuali directă în modularea răspunsului imun și a reactivității autoimune se corelează cu debutul bolii și cu puseele de activitate ale acesteia. Estrogenii sunt promotorii răspunsului inflamator, iar androgenii au mai degrabă efecte antiinflamatoare. Progesteronul antagonizează efectele estrogenilor având efecte imunomodulatorii și antiinflamatorii, determinând un răspuns imun mediat de limfocitele TH2 și prin inhibarea căii de semnalizare a interleukinei 2 scade răspunsul imun de tip TH1 [8].

Așadar, având în vedere implicarea hormonală în generarea răspunsului imun, precum și faptul că sarcina se comportă ca o furtună hormonală și imunologică, cunoașterea și înțelegerea adaptărilor imunologice și fiziologice din sarcină sunt elementare pentru înțelegerea posibilelor complicații induse de boala autoimună de tip inflamator. Astfel, nivelurile hormonale crescute din sarcină pot duce la creșterea riscului de recădere a bolii pe parcursul sarcinii sau în lăuzie (exemplu reactivările bolii lupice, a bolilor inflamatorii intestinale); asupra unor boli în schimb, sarcina poate avea rol protectiv – în poliartrita reumatoidă în cele mai multe cazuri apare o ameliorare a simptomatologiei [2,9]. De asemenea, autoanticorpii specifici bolilor autoimune pot avea efecte asupra produsului de concepție prin traversarea barierei placentare: anticorpii antifosfolipidici sunt implicați direct în patogenia pierderii recurente de sarcină, a decesului fetal in utero, au implicare în patogenia preeclampsiei; anticorpii anti Ro și anti La pot avea efecte devastatoare asupra fătului prin afectarea nodulului atrioventricular și apariția de tulburări de conducere creând diverse grade de bloc atrioventricular, pot induce apariția lupusului neonatal sau hidropsului fetal și chiar a decesului fetal [9–14]. Statusul pro-coagulant indus de sarcină coroborat cu factorii mecanici protrombotici asociați sarcinii (compresia dată de uterul gravid, staza venoasă, reducerea activității fizice cu creșterea repausului în clinostatism) crește riscul tromboembolic la pacienta gravidă; în acest context și adăugând factorii protrombotici induși de bolile autoimune (sindrom nefrotic, prezența de anticorpi antifosfolipidici) se exacerbează acest risc. Totodată, nu trebuie scăpat din

vedere riscul de demineralizare osoasă și osteopenie care apare în sarcină și care supraadăugat unei osteoporoze deja instalate la o pacientă cu tratament cronic cu steroizi poate avea urmări grave ca fracturi osoase și tasări vertebrale.

Medicația nouă imunosupresoare își arată beneficiul în îmbunătățirea prognosticului materno-fetal și în controlul bolii [15]. Alegerea momentului oportun de concepție reprezintă referința de bază a abordării interdisciplinare a sarcinii la pacienta cu boală autoimună. Obținerea sarcinii după stabilizarea bolii și adaptarea medicației înlocuind din timp medicația teratogenă cu molecule permise în sarcină și alăptare conduce către un prognostic materno-fetal cvasinormal, similar populației generale[1,16,17]. Așadar, particularizarea planificării sarcinii și managementul multidisciplinar al pacientelor cu boală inflamatorie autoimună urmând recomandările formulate de experți la nivel internațional și monitorizarea strictă a sarcinii în centre cu experiență conduce la reducerea semnificativă a complicațiilor materno-fetale îmbunătățind totodată prognosticul vital.

Cu toate acestea sarcina la aceste paciente rămâne un subiect provocator grevat de posibile complicații materno-fetale precum: nașterea prematură, restricția de creștere intrauterină, preeclampsia, riscul de deces fetal in utero. Afectarea pe termen scurt și lung a nou-născuților proveniți din mame cu boli autoimune care urmează terapii imunosupresoare specifice reprezintă o temă de importanță deosebită pentru specialiștii în boli autoimune și pentru obstetricieni și neonatologi. In acest sens această lucrare își dorește sa realizeze pionieratul în acest domeniu aducând date noi, elocvente și punând bazele documentării românești a efectelor materno-fetale și a impactului neonatal a bolilor autoimune, corelând prognosticul materno-fetal și neonatal cu scorurile de activitate ale bolilor incluse în studiu.

Principalul obiectiv al acestei teze de doctorat este să identifice principalii factori risc pentru apariția de complicații materno-fetale și să coreleze statusul bolii materne cu evoluția și posibilele complicații ale nou-născutului. Principala ipoteză de lucru se bazează pe confirmarea datelor din literatura de specialitate cu privire la impactul bidirecțional dintre sarcină și boala autoimună.

Partea generală a prezentei teze de doctorat are la bază prezentarea stadiului cunoașterii la momentul actual al bolilor autoimune incluse; această parte este structurată într-o parte introductivă, cu informații generale și creionarea problematicii în domeniu și 7 capitole în care sunt descrise în parte patologii incluse din punct de vedere al datelor epidemiologice,

etiopatogenetice, al temei fertilității, al consilierii preconceptionale, al tabloulului clinic în sarcină, descrierea scorului de activitate, particularitățile tratamentului, evoluție și posibile complicații în sarcină.

PARTEA SPECIALĂ

Scopul și obiectivele studiului

Scopul prezentului studiu doctoral este evaluarea influențelor reciproce dintre patologiile autoimune și sarcină precum și constatarea impactului neonatal al acestora.

În vederea atingerii scopului propus, au fost formulate o serie de obiective specifice:

1. Realizarea lotului de studiu cu înregistrarea pacientelor într-o bază electronică de date care să includă toți parametrii necesari cercetării
2. Evaluarea impactului sarcinii asupra bolii autoimune
3. Evaluarea impactului bolii autoimune asupra sarcinii
4. Prelucrarea de Statistică descriptivă în lotul control și realizarea unor corelații evolutive cu lotul de studiu, identificând factori de risc ai afectării materne și neonatale
5. Realizarea unor corelații clinico-biologice utile în diagnostic și prelucrarea critică a datelor
6. Identificarea și sugerarea unor posibile modele evolutive ale bolii în sarcină, peripartum, postpartum, în lăuzie și alăptare
7. Corelarea activității bolii din perioada preconceptuală și din timpul sarcinii cu: frecvența apariției de complicații: nașteri premature, restricție creștere intrauterină, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie, diabet gestațional, deces fetal *in utero/peri-partum/intra-partum* și precum și cu complicații neonatale.

Metodologia generală

Lucrarea de față s-a bazat pe datele anamnestice, clinice și paraclinice identificate în foile de observație ale pacienților din cadrul Clinicii de Obstetrică Ginecologie și Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență ELIAS București, precum și pe analiza dosarelor medicale de sarcină ale pacientelor cu boli autoimune urmărite și tratate în mai multe Clinici de Reumatologie din București (Spitalul Clinic Sf. Maria, Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino”) și în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență ELIAS în perioada 2013-2019. Am totalizat astfel un număr de 70 de cazuri care vor fi analizate în prezenta lucrare.

Caracteristicile metodologice ale studiului pe baza cărora a fost stabilit designul cercetării au fost:

- *Unicentric:* în cadrul Clinicii de Obstetrică Ginecologie și Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență ELIAS, București
- *Retrospectiv:* datele au fost colectate în intervalul 2020-2021 pentru paciente care au fost urmărite în perioada 1 ianuarie 2013– 31 decembrie 2019
 - *Non-experimental:* nu a influențat nici managementul terapeutic al bolii autoimune, nici managementul sarcinii
 - *Descriptiv:* a descris lotul de studiu în concordanță cu obiectivele propuse
 - *Corelațional:* a determinat corelații între diverși parametri pe baza analizei statistice

Stabilirea lotului de studiu s-a realizat prin interogarea bazei de date a spitalului Universitar de Urgență ELIAS și identificarea pacienților care îndeplinesc cumulativ criteriile de eligibilitate, precum și prin implicarea colegilor din specialitatea Reumatologie de la următoarele spitale din București Spitalul Clinic Sf. Maria, Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino” și din specialitatea Gastroenterologie de la Spitalul Universitar de Urgență ELIAS cu punerea la dispoziție a dosarelor medicale complete a pacientelor ce îndeplineau criteriile de eligibilitate.

Pe lângă lotul de studiu care conține paciente diagnosticate anterior sarcinii cu boală autoimună reumatologică sau cu boală inflamatorie intestinală, a mai fost realizat un lot martor care conține 995 de paciente cu sarcină în evoluție, fără boală autoimună, paciente ce au fost monitorizate în cadrul departamentului de Medicină Materno-Fetală a Clinicii de Obstetrică Ginecologie și Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență ELIAS și care au îndeplinit

caractere similare cu lotul de studiu din punct de vedere demografic, antropometric, al comorbidităților asociate, al factorilor de risc și comportamentelor de risc.

Pe baza scopului propus și a obiectivelor specifice stabilite au fost identificate criteriile de eligibilitate:

- Paciente cu boală autoimună reumatologică sau boală inflamatorie intestinală diagnosticată anterior sarcinii conform ghidurilor naționale în vigoare
- Paciente urmărite în cadrul Clinicii de Obstetrică Ginecologie și Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență ELIAS pe toată durata sarcinii și a evoluției post-partum, sau paciente eligibile dar care nu au născut în maternitatea noastră, dar și-au manifestat dorința de a participa la acest studiu și au pus la dispoziție întregul dosar medical: al bolii de bază, de sarcină, biletele de externare din maternitate și de la neonatologie, precum și documentele medicale ale nou-născuților din primul lor an de viață
- Paciente urmărite din punct de vedere al evoluției bolii autoimune reumatologice sau inflamatorii intestinale pe tot parcursul sarcinii
- Prezența în foile de observație sau în dosarele medicale a tuturor informațiilor anamnestice, clinice și paraclinice necesare

În vederea respectării reglementărilor actuale privind confidențialitatea datelor cu caracter personal colectarea datelor, realizarea bazei de date și prezentarea rezultatelor s-a făcut în manieră anonimată.

Date colectate au inclus:

- CARACTERISTICE DEMOGRAFICE (vârstă, nivel de școlarizare, mediu de proveniență)
- ANTECEDENTE PERSONALE FIZIOLOGICE ȘI PATOLOGICE (menarhă, ciclul menstrual, comorbidități)
- COMPORTAMENTE DE RISC (fumat, consum de alcool)
- EXAMENUL CLINIC (indicatori antropometrici)
- CARACTERISTICILE BOLII AUTOIMUNE (diagnostic, evoluție, stadializare a acitivității bolii – a fost realizată de către medicul curant reumatolog sau gastroenterolog pe baza scorurilor de activitate specifice fiecărei patologii în parte și a fost codată în teza de doctorat după cum urmează: 0 – remisie, 1- activitate scăzută, 2- activitate moderată și 3- puseu de activitate crescută a bolii, întru-cât pentru sindromul antifosfolipidic nu există

un scor de activitate pacientele cu SAFL pur și sarcină în curs au fost asimilate scorului 0 de activitate presupunând controlul bolii; pacientele cu SAFL asociat altor patologii au fost clasate în scoruri de activitate specifice patologiei asociate; tratament)

- CARACTERISTICILE ȘI EVOLUȚIA SARCINII (aparitia complicațiilor: restricție de creștere fetală intrauterină, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie, diabet gestațional, oligohidramnios, suferință fetală, naștere prematură)
- REZULTATELE EVALUĂRII ECOGRAFICE DE SCREENING PENTRU ANOMALII DE SARCINĂ ÎN TRIMESTRUL I ȘI III
- DATE PRIVIND NAȘTEREA (vârsta de gestație la care s-a produs, calea nașterii, gradul de urgență, evoluția intrapartum și postpartum a mamei)
- DATE PRIVIND EVOLUȚIA NOU-NĂSCUTULUI (adaptarea imediată, admisia în terapia intensivă neonatală, necesitatea suportului ventilator, necesitatea antibioterapiei, durata medie de spitalizare, complicații neonatale)

Studiul a fost realizat prin respectarea normelor în vigoare privind cercetarea științifică valabile la nivel național (Legea 206/2004 actualizată), cât și la nivel european (The European Code Of Conduct For Research Integrity[18] precum și Declarația de la Helsinki[19]). Colectarea, manipularea, stocarea și analizarea datelor, precum și prezentarea rezultatelor au fost făcute cu respectarea tuturor reglementărilor privind utilizarea datelor cu caracter personal (Legea nr. 190/2018, General Data Protection Regulation). A fost obținut AVIZUL Comisiei Instituționale de Etică a Spitalului Universitar de Urgență ELIAS înregistrat cu numărul 4491/23.06.2021.

Analiza statistică ce a generat datele statistice, tabelele și figurile din secțiunea de rezultate s-a realizat cu ajutorul aplicațiilor JAPS versiunea 0.16.1 (JASP Team, 2021, <https://jasp-stats.org>), MedCalc versiunea 20.022 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) și IBM SPSS Statistics versiunea 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp, <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>).

Prezentarea rezultatelor

Având în vedere scopul și obiectivele cercetării, am considerat oportună împărțirea rezultatelor în două studii:

1. Prezentarea descriptivă a lotului de studiu cu urmărirea evoluției bolii autoimune de bază pe parcursul sarcinii precum și post-partum și crearea de corelații statistice între activitatea bolii autoimune în preconcepție și sarcină și prognosticul materno-fetal și neonatal
2. Evaluarea impactului bolii autoimune asupra riscului de complicații ale sarcinii și evoluției fătului și nou-născutului prin compararea lotului de studiu cu lotul martor din punct de vedere al datelor antropometrice, al comportamentelor de risc asociate, al evaluării screeningului de trimestrul I și III, din punct de vedere al evoluției sarcinii și al nou-născutului.

Un element central al analizei studiului de față a fost boala autoimună (reumatologică/inflamatorie intestinală) de bază, boală diagnosticată anterior sarcinii conform ghidurilor internaționale de diagnostic. Bolile autoimune incluse în studiu au fost: boală Crohn (7 cazuri – 10%), lupus eritematos sistemic (11 cazuri – 14,28%), poliartrită reumatoidă (25 de cazuri – 35,71%), sindrom Sjögren (6 cazuri – 8,57%), rectocolită ulcerohemoragică (9 cazuri – 12,85%), sindrom antifosfolipidic (2 cazuri – 2,86%), spondilită ankilozantă (8 cazuri – 11,43%), sindrom Sjögren secundar, asociat cu poliartrită reumatoidă (2 cazuri – 2,86%), sindrom antifosfolipidic secundar, asociat cu lupus eritematos sistemic (1 caz – 1,43%). Selecția bolilor incluse în studiu s-a bazat pe similitudini din punct de vedere al modelului evolutiv de boală, al tratamentului de bază și al impactului asupra sarcinii. Pentru a oferi un numitor comun evaluarea bolilor s-a efectuat în funcție de scorurile de activitate a fiecărei boli în parte și ulterior au fost translaționate într-un sistem comun de notare după cum urmează: scor de activitate 0 = remisie, scor de activitate 1= activitate scăzută, scor de activitate 2= activitate moderată, scor de activitate 3= activitate crescută, puseu de activitate. Întru-cât pentru sindromul antifosfolipidic nu există un scor de activitate, paciente cu SAFL pur și sarcină în curs au fost asimilate scorului de activitate 0, iar pacientele cu SAFL asociat altor patologii autoimune au fost notate în funcție de scorul de activitate al patologiei asociate.

Studiul 1

În cadrulul primul studiu s-a efectuat analiză descriptivă asupra lotului de studiu și s-a analizat impactul bidirecțional al sarcinii asupra bolii autoimune și viceversa. Datele analizate au fost: date demografice, antropometrice, comportamente de risc asociate, date legate de evoluția bolii autoimune și a tratamentului acesteia, date legate de evoluția sarcinii cu prezentarea analizelor de screening de trimestrul I și trimestrul III, prezentarea complicațiilor apărute, a modului de naștere, a evoluției nou-născutului.

Cu privire la vârsta diagnosticului bolii autoimune de bază, *Tabelul 1* și *Figura 1*, pun în evidență o vârstă a diagnosticului cuprinsă între 12 și 32 de ani cu o medie de 23.73 de ani și o deviație standard de 5.09 ani. La majoritatea pacienților, diagnosticul a fost pus după vârsta de 20 de ani, în plină perioadă fertilă, curba distribuției cazurilor fiind deviată la dreapta.

Tabel 1. Statistică descriptivă privind vârsta diagnosticului bolii autoimune de bază

Statistică descriptivă	
	Vârstă diagnostic
Valid	70
Lipsă	0
Medie	23.73
Mediană	25.00
Deviație standard	5.09
Minimum	12.00
Maximum	32.00

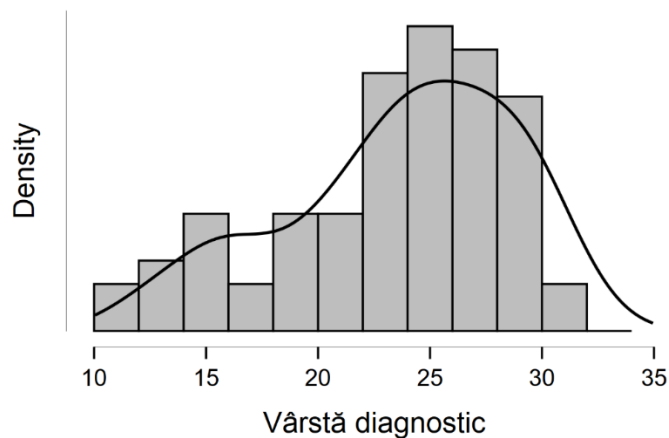


Figura 1. Distribuția pacienților în raport cu vârsta diagnosticului bolii autoimune de bază

La momentul nașterii, vârstele pacienților au fost cuprinse între 19 și 43 cu o mediană de 32 de ani. Numărul maxim de cazuri a fost în intervalul de vârstă 30-35 de ani cu un număr de 35 de cazuri (*Figura 2*).

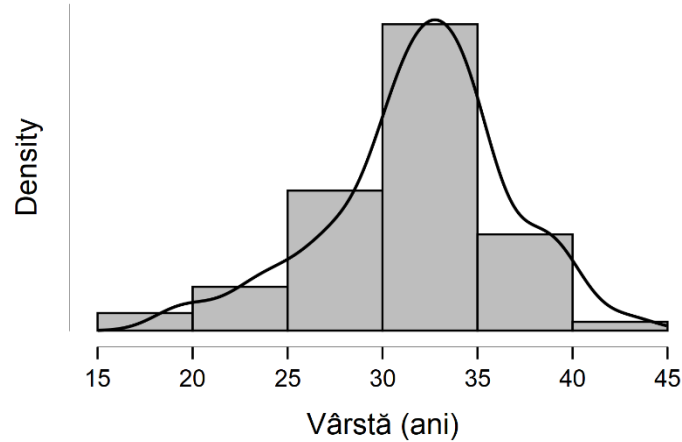


Figura 2. Distribuția cazurilor în funcție de vârstă

Majoritatea pacienților incluse în studiu au fost pacienți bine instruiți, cu un grad înalt de pregătire 6 pacienți au finalizat doar ciclul liceal, 39 de pacienți au finalizat studiile universitare și 25 de pacienți studii postuniversitare (*Figura 3*). Din punct de vedere al distribuției pacienților în raport cu IMC-ul s-a constatat un număr maxim de cazuri între valoarea IMC de 20-25 (41 de cazuri) (*Figura 4*).

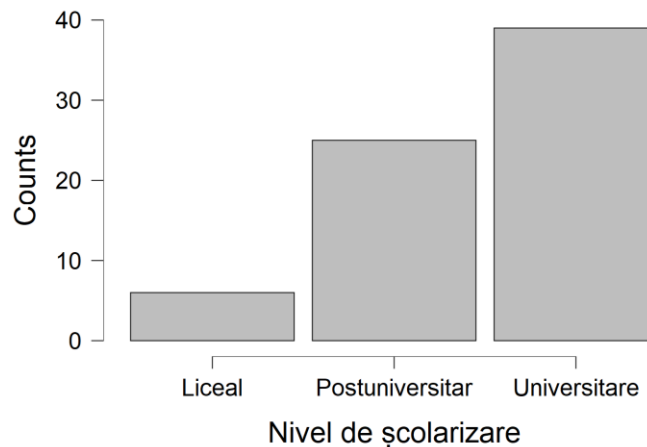


Figura 3. Distribuția cazurilor în funcție de nivelul de școlarizare

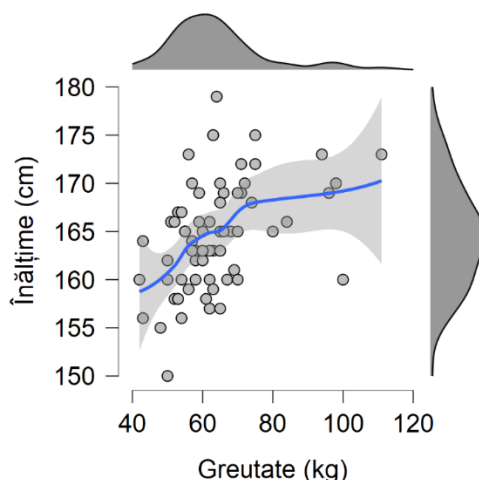


Figura 4. Distribuția pacienților în raport cu înălțimea (cm) și greutatea (kg)

Sarcina spontană în majoritatea cazurilor și anume în 68 din 70 (97,14%), în timp ce o mică proporție – 2 din 70, au apelat la tehnici de reproducere umană asistată.

Un alt element important al cercetării este momentul obținerii sarcinii, astfel din cele 70 de cazuri incluse în cercetare, în cazul a 54 de paciente reprezentând 77,14% sarcina a fost plănuită cu atenție într-un moment de acalmie al bolii.

Pe parcursul sarcinii, pacientele incluse în cercetare au avut un câștig ponderal cuprins între 5 și 30 kg, cu o valoare medie de 12.4 kg

Intervalul de timp de la momentul diagnosticului bolii autoimune (reumatologice/ boală inflamatorie intestinală) de bază până la momentul obținerii sarcinii a avut o valoare medie de 8.05 ani, cu un interval de valori de 1-19 ani, și o deviație standard de 4.84 ani. Din perspectiva timpului scurs de la ultima recidivă a bolii autoimune la momentul sarcinii, valoarea medie a fost de 13,84 luni cu o deviație standard de 13,49 luni și un interval de valori 0-84 luni (*Figura 5*).

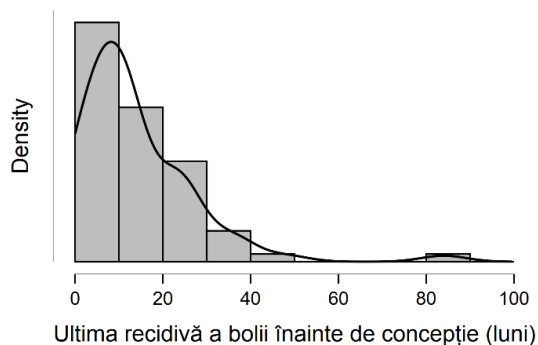


Figura 5. Distribuția pacienților în raport cu intervalul de timp de la ultima recidivă a bolii la sarcină

În ceea ce privește medicația folosită pentru controlul bolii la pacientele incluse în studiu se poate observa o tendință spre folosirea medicațiilor noi apărute, inovatoare, medicații ce au un profil ridicat de siguranță din punct de vedere al evoluției bolii dar, cel mai important, din punct de vedere al siguranței folosirii lor în preconcepție și pe durata sarcinii. Așadar pe lângă moleculele clasice antireumatice sintetice (DMARS) și corticosteroizi, folosirea terapiilor biologice este din ce în ce mai frecventă (*Tabel 2* și *Tabel 3*) atât în preconcepție cât și pe durata sarcinii. Descoperirea noilor molecule biologice cu caractere speciale, ce nu traversează bariera placentară asigură un bun control al bolii și în trimestrul III, până nu de mult, neexistând posibilitatea continuării tratamentului după jumătatea trimestrului II (*Tabel 4*).

Tabel 2. Distribuția cazurilor în funcție de medicația urmată

Medicație	Preconcepție	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III	Postpartum	Număr total de paciente
DMARS	34	23	22	24	10	70
Terapie Biologică	35	26	21	8	28	70
Corticoterapie	9	10	9	17	5	70
Terapie Anticoagulantă	4	6	6	6	5	70

Tabel 3. Tipurile de medicații DMARS folosite

DMARS	Preconcepție	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III	Postpartum
Plaquenil	15	16	15	15	7
Sulfasalazină	9	7	7	9	2
Metotrexat	7				1
Plaquenil+metotrexat	3				
Total	34/70	23/70	22/70	24/70	10/70

Tabel 4. Tipurile de medicații biologice folosite la pacientele din studiu

Terapie biologică	Preconcepție	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III	Postpartum
Etanercept	10	4	-	-	6
Adalimumab	7	7	8	1	7
Infliximab	7	7	6	1	6
Certolizumab pegol	6	8	7	6	8
Golimumab	1	-	-	-	-
Rituximab	2	-	-	-	1
Tocilizumab	2	-	-	-	-
Total	35/70	26/70	21/70	8/70	28/70

Pe parcursul sarcinii au fost identificate o serie de complicații specifice acestei perioade: Hipertensiune arterială indusă de sarcină (16/70 de cazuri reprezentând 22,85%) cu diagnostic între săptămâna 25 și 34 (*Tabelul 5 și 6*), Diabet zaharat gestațional (4/70 de cazuri reprezentând 5,71%) și Preeclampsie (4/70 de cazuri reprezentând 5,71%). Restricția de creștere intrauterină fetală a fost identificată la 21,42% dintre pacientele din studiu (*Tabelul 7 și 8*) 17,1% dintre cazuri dezvoltând restricție de creștere fetală tardivă diagnosticată după 32 de săptămâni de gestație (*Figura 6*), oligohidramnios au dezvoltat 6 paciente (8,57%).

Tabel 5. Distribuția cazurilor în funcție de asocierea hipertensiunii induse de sarcină

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	nu	54	77.1	77.1	77.1
	da	16	22.9	22.9	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

Tabel 6. Distribuția cazurilor în raport cu prezența hipertensiunii arteriale induse de sarcină și vârsta gestațională a diagnosticului - săptămâni

Nu	54	77.14%
25 săptămâni	4	5.71%
26 săptămâni	1	1.42%
28 săptămâni	6	8.57%
30 săptămâni	2	2.85%
32 săptămâni	1	1.42%
33 săptămâni	1	1.42%
34 săptămâni	1	1.42%
Total	70	100.0%

Tabel 7. Distribuția cazurilor în raport cu restricția de creștere intrauterină

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	nu	55	78.57	78.57	78.57
	da	15	21.42	21.42	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

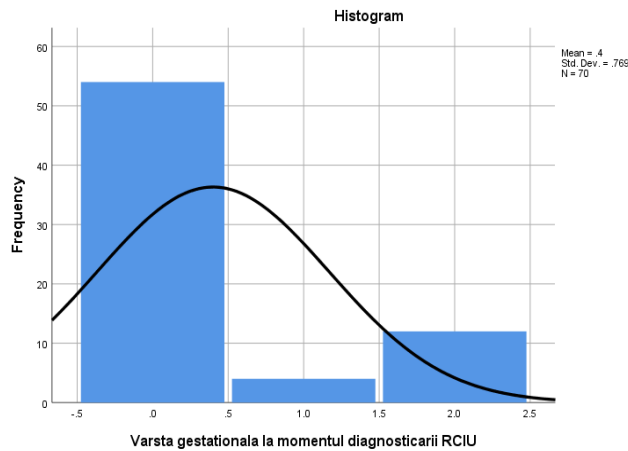


Figura 6. Reprezentare grafică a distribuției cazurilor de restricție de creștere fetală în funcție de momentul diagnosticului

Au fost identificate 23 de cazuri de recidivă a bolii de bază pe timpul sarcinii și *tabelul 8* prezintă distribuția procentuală a cazurilor în raport cu scorul de activitate al bolii de bază în 5 momente ale evoluției sarcinii: preconcepție, în cele 3 trimestre de sarcină, respectiv post-partum. Majoritatea pacientelor erau în remisie sau cu activitate scăzută a bolii la momentul concepției (64/70 de cazuri – reprezentând 91,42%) și în trimestrul I (65 de cazuri) pentru ca ulterior numărul acestora să scadă odată cu avansarea sarcinii sugerând reactivări ale bolii de bază: 57 de cazuri în trimestrul II, 53 de cazuri în trimestrul III, respectiv 36 de cazuri post-partum (*Tabel 9* și *Figura 7*).

Tabel 8. Distribuția cazurilor în funcție de recidiva bolii de bază în timpul sarcinii

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	nu	47	67.1	67.1	67.1
	da	23	32.9	32.9	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

Tabel 9. Distribuția cazurilor în raport cu scorul de activitate al bolii de bază

	Remisie	Scăzut	Moderat	Crescut
Preconcepție	40	24	5	1
T1	37	28	5	0
T2	35	22	11	2
T3	33	20	10	7
Lăuzie	19	17	20	14

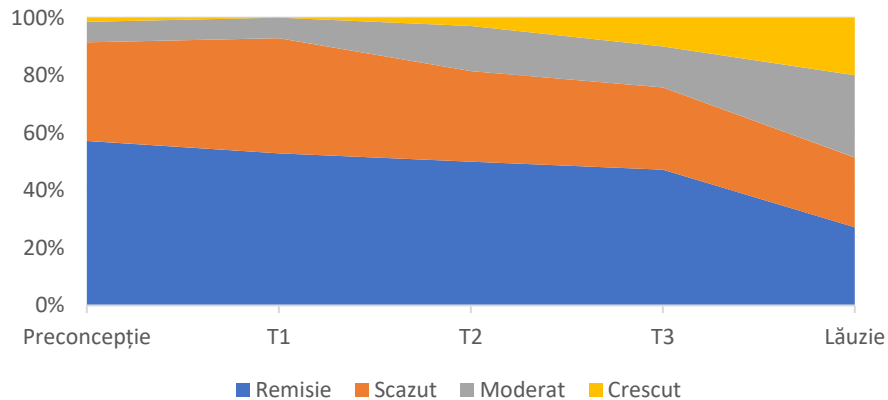


Figura 7. Agravarea bolii autoimune pe parcursul sarcinii

Corelând apariția suferinței fetale la naștere am observat că aceasta apare mai frecvent la cazurile în care boala autoimună de bază s-a agravat pe parcursul sarcinii (7/8 cazuri), doar un caz de suferință fetală apărând la o pacientă cu boala în remisie. În cazul pacientelor care au născut copii fără suferință fetală, un număr de 34/62 de cazuri au prezentat o agravare bolii autoimune de bază. Astfel, femeile ale căror copii care au prezentat suferință fetală la naștere, au avut un risc de

agravare a bolii de peste 5 ori mai mare, însă, semnificația statistică este modestă (OR 5,76, $p=0,111$) (Figura 8).

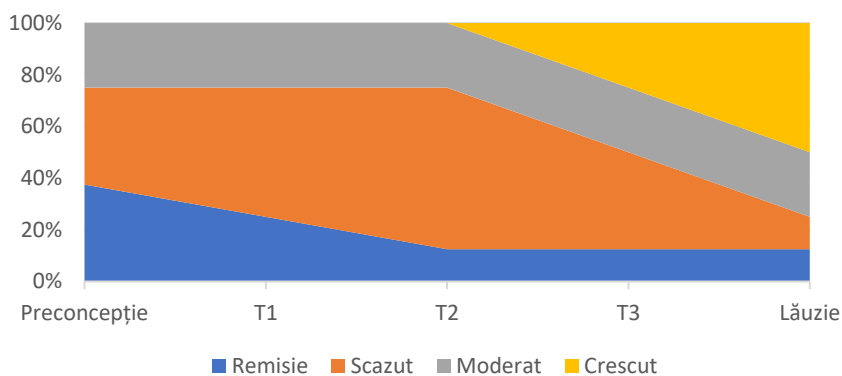


Figura 8. Distribuția procentuală în dinamică a cazurilor în raport cu scorului de activitate al bolii autoimune de bază la pacientele cu suferință fetală

Analizând cazurile din perspectiva vârstei de gestație la care s-a produs nașterea, putem observa asocierea nașterii premature, definită ca naștere înaintea de 37 de săptămâni complete de gestație, cu o agravare a bolii autoimune de bază la un număr de 6/9 cazuri (66,66%), pentru ca în lotul pacientelor care au născut la termen raportul pacientelor la care boala de bază a suferit o recădere pe durata sarcinii să fie de 27/61 de cazuri (44,26%). Astfel, femeile care au născut prematur, au prezentat un risc de agravare a bolii de peste 2,5 ori mai mare, însă, această observație nu are semnificație statistică (OR 2,51, $p=0,219$) (Figura 9).

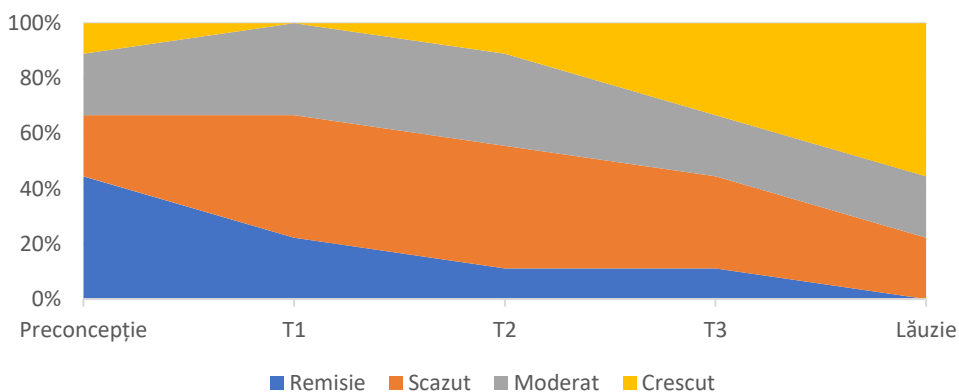


Figura 9. Distribuția procentuală în dinamică a cazurilor în raport cu scorului de activitate al bolii autoimune de bază la pacientele care au născut prematur

Totodată, analizând impactul bolii autoimune de bază contorizate prin scorul de activitate în preconcepție, cele 3 trimestre de sarcină și în postpartum am stabilit următoarele corelații statistice între activitatea bolii și recidivele ei din sarcină: un scor de boală > 1 în preconcepție crește riscul de recidivă al acesteia pe parcursul sarcinii de 2,967 ori (OR=12,778, CI95% = 1,395-117,074; RR= 2,967, CI95% = 2,829 – 3,105), în trimestrul II crește acest risc de 2,257 ori (OR=17,333, CI95% = 1,902-157,999; RR = 2,257, CI95%= 2,076 – 2,438), risc similar fiind identificat și pentru trimestrul III (OR=11,25, CI95%=2,004-63,168; RR=0.453, CI95%=2,013-2,403). Observăm, de asemenea, că un scor = 1 sau lipsa de activitate a bolii înainte de concepție are un rol benefic, protector, întru-cât aceste paciente nu vor înregistra recidivă în timpul sarcinii (RR = 4.313, 95%CI = 0,716 – 25.978). Un scor de activitate = 1 în timpul trimestrul II de sarcină se asociază cu absența recidivelor acute a bolilor autoimune în restul sarcinii (RR = 7,682, 95% CI = 1,132 – 2,131), gradul acestei acestei asocieri scăzând dacă scorul de activitate = 1 se înregistrează în timpul trimestrului 3 (RR = 5,100; 95% CI = 1,322 – 19,675). Pacientele cu scor de activitate > 1 față de cele cu scor de activitate = 1 în trimestrul II prezintă un risc de 2,257 (95% CI = 2,076 – 2,438) mai mare de recidivă a bolii în timpul sarcinii. Trecând la analiza impactului scorului de activitate la începutul trimestrului 3 al sarcinii asupra riscului de recidivă (OR = 11,250 95% CI = 2.004 - 63.168), o valoare a acestui scor egală cu 1 se asociază cu absența recidivelor (RR = 5,100 95% CI = 1,322 – 19,675) comparativ cu un scor > 1 . Însă scorul de activitate > 1 la începutul trimestrului 3 de sarcină este asociat cu un risc de recidivă în ultima parte a sarcinii (RR = 2,208 95% CI = 2,013 – 2,403).

Riscul de evenimente adverse din timpul sarcinii se corelează cu scorul de activitate al bolii înainte de concepție, în trimestrul I, trimestrul II și trimestrul III. Astfel o activitate în preconcepție cu un scor > 1 crește de aproape 6 ori riscul de complicații în sarcină (OR = 11,000 CI95% = 1,271-95,178; RR = 5,988, CI95% = 5.856 - 6.120), iar un scor ≤ 1 în această perioadă are un ușor rol protectiv pentru evenimentele adverse din timpul sarcinii (RR = 1,833 CI95% = 0,816 – 4,118). Un scor de activitate > 1 în trimestrul I va crește riscul de aproximativ 8 ori (OR = 19,500, CI95% = 1,964-193,639; RR = 8,403, CI95% = 8,310 – 8,496), în timp ce valori ≤ 1 ale acestui scor se asociază (RR = 2,321 CI95% = 0,790 – 6,825) cu absența unor evenimente adverse în timpul sarcinii. Începând cu trimestrul II valoarea de prag relevantă a scorului de activitate este 2. Valori ale scorului de activitate > 2 în trimestrul II se asociază (OR = 7,250 CI95% = 0,375 – 140,245) cu evenimente adverse în sarcină (RR = 4,132 CI95% = 3,936 – 4,328) existând în continuare o

asociere între scoruri ≤ 2 și absența unor astfel de evenimente, însă intensitatea acestei asocieri începe să se reducă ($RR = 1,758$ $CI_{95\%} = 0,437 - 7,068$). Asociere între scorul > 2 devine mai puternică ($OR = 10,500$ $CI_{95\%} = 1,321 - 83,490$) dacă asemenea scoruri sunt înregistrate în trimestrul III, atunci când riscul unor evenimente adverse crește ($RR = 6,410$ $CI_{95\%} = 6,286 - 6,534$), iar valoarea riscului asociat cu scoruri ≤ 2 scade ($RR = 1,633$ $CI_{95\%} = 0,854 - 3,124$).

Comparând din punct de vedere al activității bolii preconcepție, trimestrul I, 2 și 3 am identificat în lotul de studiu cel mai mare risc de naștere de urgență la pacientele care au o activitatea a bolii cu scor > 1 în trimestrul I, urmate de cele care au același scor în preconcepție ($OR=13,778$, $CI_{95\%}=1,635-116,122$; $RR=0,115$ versus $OR=5,464$, $CI_{95\%}=0,839-35,968$; $RR=0,214$); pacientele care au avut un scor de activitate > 2 în preconcepție au asociat un risc de 17,24 ori mai mare de naștere de urgență ($RR=0,058$) Un scor de activitate > 2 în trimestrul III crește riscul de naștere prematură și/sau naștere de urgență de 4,5 ori ($OR=13,250$, $CI_{95\%}=2,249-78,069$; $RR=0,222$, $CI_{95\%}= 0,106-0.464\%$).

Din cele 70 de paciente incluse în cercetare, 50 (71,43%) au născut prin operație cezariană, iar restul de 20 (28,57%) au născut natural pe cale vaginală (*Figura 10*). Din perspectiva vârstei de gestație, nașterea s-a produs pentru toate pacientele între săptămâna a 34-a și a 40-a, cu o valoare mediană de 38 de săptămâni. Dintre cele 15 cazuri de nașteri premature (sub 37 de săptămâni de gestație) 10 cazuri au fost nașteri premature iatrogene, nașterea fiind indicată de o indicație maternă (*Tabel 10*).

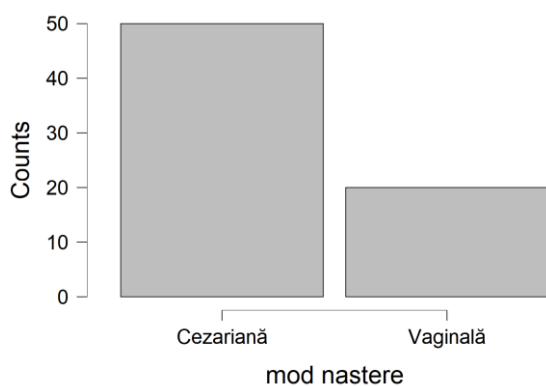


Figura 10. Modul de naștere

Tabel 10. Motivele nașterilor premature

		Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulativ
Valid	NA	55	78.6	78.6	78.6
	Legate de mamă	10	14.3	14.3	92.9
	Legate de făt	5	7.1	7.1	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

Evaluarea adaptării imediate la viața extrauterină a nou născuților s-a efectuat cu ajutorul Scorului Apgar care pus în evidență valori cuprinse între 6 și 10 puncte, cu un număr maxim de cazuri care au obținut Apgar 9 – 47 de cazuri (67,14%), urmate de cazurile care au obținut Apgar 10 – 14 cazuri (20%). Din totalul de 70 de cazuri, un număr de 8 cazuri, au prezentat suferință fetală la naștere reprezentând 11,4% notată ca Apgar ≤ 8 și un făt s-a născut mort constatându-se că decesul survenise în urmă cu câteva zile tegumentele fiind descumate, în acest caz Apgarul acordat a fost 0.

Scorul Apgar la naștere indicând adaptarea neonatală imediată la viața extrauterină s-a corelat în prezentul studiu cu activitatea bolii în preconcepție și trimestrul I. Astfel un scor > 1 în trimestrul I crește riscul de a obține un scor Apgar < 8 de 12,8 ori (OR=20,667, CI95% =2,121-201,410; RR=12,821, CI95% = 12.757 - 12.885), în timp ce un astfel de scor în preconcepție se asociază mai slab (OR=15,250, CI95%=1,680-138,408) cu un risc ușor diminuat față de precedentul; RR=10.526, CI95% = 10,447 – 10,605).

Un indicator obiectiv al evoluției nou-născuților a fost necesitatea admisieii în secția de terapie intensivă neonatală (TINN) și perioada de timp pe care au petrecut-o în acest serviciu. Astfel, din totalul de 69 de nou-născuți vii, 12 cazuri (17,39%) au necesitat internare în secția de TINN, dintre acestea 2 cazuri (2,89%) au necesitat intubare oro-traheală cu ventilație mecanică. Cei 2 nou-născuți au necesitat suport respirator pentru 3, respectiv 5 zile. Numărul de zile petrecute de nou-născuți în secția de TINN a variat între 1 și 11 zile, cu o medie de 2,58 zile, și un număr maxim cazuri – 9, care au petrecut doar o zi în TINN (Tabel 11).

Tabel 11. Distribuția cazurilor în raport cu perioada de internare în secție de terapie intensivă neonatologică

Zile TINN	Frecvență	Procent	Procent Valid	Procent cumulativ
0	57	82.61	82.61	82.61
1	9	13.04	13.04	95.65
4	1	1.45	1.45	97.10
7	1	1.45	1.45	98.55
11	1	1.45	1.45	100.00
Lipsă	0	0.00		
Total	69	100.00		

Admisia în terapia intensivă neonatală s-a corelat de asemenea cu activitatea bolii din trimestrul I și din preconcepție. Astfel un scor de activitate > 1 înainte de concepție se asociază (OR=13,750 CI95%=2,157-87,651) cu un risc de admisie în terapie intensivă neonatală pentru cel puțin 24 de ore (RR = 5.263 CI95% = 5,154 – 5,372). Astfel de scoruri înregistrate în trimestrul I cresc asocierea (OR=28,000 CI95%=2,771-282,970) cu riscul de admisie în terapie intensivă neonatală (RR = 6,410 CI95% = 6,325 – 6,495).

Din perspectiva numărului de zile de internare, majoritatea cazurilor - 34 din 69 (49,27%), au rămas internate 3 zile după naștere. Pe parcursul internării, un număr de 21 (30,44%) de nou-născuți au necesitat antibioterapie, pentru ca la restul de 48 de cazuri, administrarea de antibiotice să nu fie necesară (Figura 11).

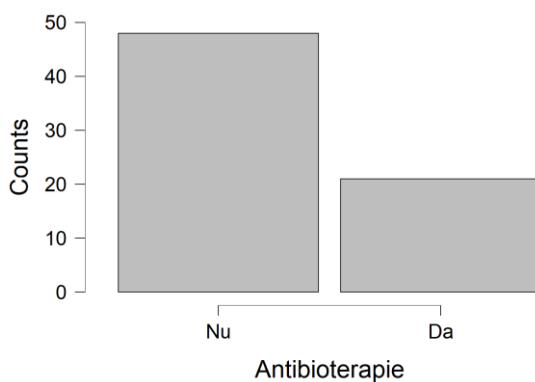


Figura 11. Distribuția cazurilor în raport cu administrarea de antibiotice în cursul internării

Au fost, de asemenea, identificate corelații statistice între scorul de activitate în trimestrul I și durata de spitalizare a nou născutului sau administrarea de antibiotice. Astfel, în trimestrul I (OR=11,059, CI95%=1,154-106,023), un scor de activitate > 1 se asociază cu administrarea de

antibiotice (RR = 3,012 CI95% = 2,863 – 3,161), iar un scor de activitate ≤ 1 se asociază cu neadministrarea de antibiotice la noul născut (RR = 3.672 CI95% = 0.632 – 21,326). Tot scoruri > 1 în trimestrul III se asociază (OR=4,900, CI95%=0,747-32,123) cu o durată de spitalizare > 5 zile (RR = 3,012 CI95% = 2,863 – 3,161).

Din totalul de 69 de nou-născuți vii, 8 (11,59%) au necesitat reinternare în primele 6 luni de viață 7 (10,14%) dintre ei pentru infecții de tract respirator (2 -2,89%) sau urinar (5-7,24%) și unul (1 -1,44%) pentru anemie. Din 7 sugari care au necesitat internare pentru diverse infecții în primele 6 luni postpartum, 6 (8,7%) au repetat infecțiile și au mai necesitat cel puțin o internare în primul lor an de viață (*Tabel 12*).

Tabel 12. Distribuția cazurilor în raport cu reinternarea pe parcursul primelor 6 luni

Internări în primele 6 luni	Frecvență	Procent	Procent Valid	Procent cumulativ
Nu	61	88.41	88.41	88.41
Da	8	11.59	11.59	100.00
Lipsă	0	0.00		
Total	69	100.00		

Distribuția cazurilor în funcție de curba de creștere a copiilor pune în evidență un număr de 4 cazuri (5,8%) cu o dezvoltare situată sub Percentila 50, restul cazurilor – 65 (94,20%), prezentând o dezvoltare normală în primele 6 luni (*Tabel 13*).

Tabel 13. Distribuția cazurilor în raport cu curba de creștere în primele 6 luni

Curba de creștere în primele 6 luni	Frecvență	Procent	Procent Valid	Procent cumulativ
Normal	65	94.20	94.20	94.20
Sub Percentila 50	4	5.8	5.8	100.00
Lipsă	0	0.00		
Total	69	100.00		

În cadrul studiului 1 au fost incluse, evaluate și descrise evaluările de screening pentru anomalii fetale de trimestrul I și III; acestea au fost ulterior folosite în studiul 2 pentru analiza comparativă cu lotul control.

Studiul 2

În cadrul studiului 2 s-a evaluat impactului bolii autoimune asupra sarcinii și evoluției fătului și nou-născutului prin compararea lotului de studiu cu lotul martor din punct de vedere al datelor antropometrice, al comportamentelor de risc asociate, al evaluării screeningului de trimestrul I și III, al complicațiilor sarcinii și al evoluției nou-născutului.

Analiza comparativă a celor două loturi din perspectiva vârstei pacientelor, pune în evidență valori asemănătoare ale mediilor – 31.02 ani în lotul martor, respectiv 31.95 ani în lotul de studiu, fără o diferență a mediilor cu semnificație statistică (*Figura 12*).

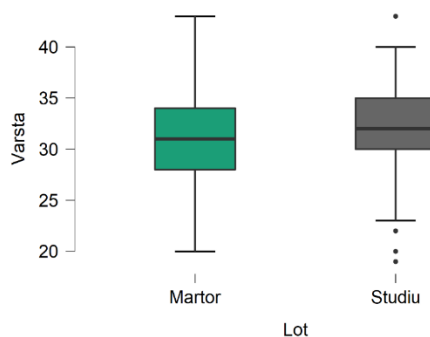


Figura 12. Statistică descriptivă comparativă privind vârsta în cele două loturi

Datele statistice pentru cele două loturi privind indicele de masă corporală, a pus în evidență valori similare în ceea ce privește media acestora (23,09, respectiv 23.50) fără semnificație statistică, cele două loturi fiind comparabile și din perspectiva distribuției cazurilor (*Figura 13*).

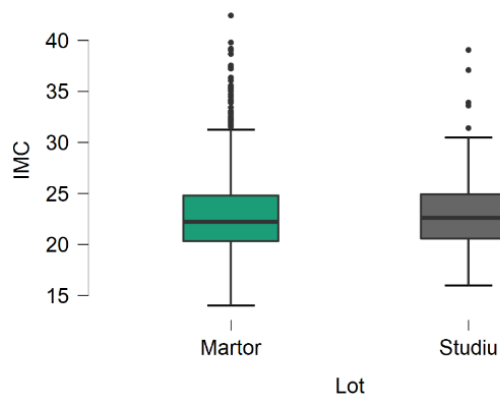


Figura 13. Statistică descriptivă comparative privind indicele de masa corporală în cele două loturi

Atât în lotul de studiu cât și în cel martor, a predominat concepția naturală că un procent de 97,14%, respectiv 94,87%, de asemenea fără semnificație statistică.

Tensiunea arterială medie, evaluată în primul trimestru de sarcină a prezentat valori comparabile în cele două loturi analizat, cu o medie de 86,13 mmHg, respectiv 87,24 mmHg, și o deviație standard de 7,05 mmHg, respectiv 7,27 mmHg, diferența fiind fără semnificație statistică, distribuția cazurilor în raport cu acest parametru dovedește o similitudine a celor două loturi (*Figura 14*).

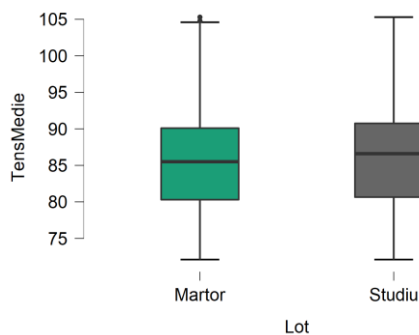


Figura 14. Statistică descriptivă comparativă privind indicele tensiunea arterială medie în cele două loturi

Evaluarea screeningului de trimestrul I s-a bazat pe screeningul combinat și a fost efectuat doar de ultrasonografiști cu competență în medicină materno-fetală. Riscul de dezvoltare a Trisomiei 13 (T13), calculat pe baza screening-ului combinat din primul trimestru, a prezentat o medie a valorilor cu 0.643 mai mare în cadrul lotului de studiu (0,723/10.000 față de 0,080/10.000), diferență semnificativă statistic – $p < 0.001$ (*Figura 15*).

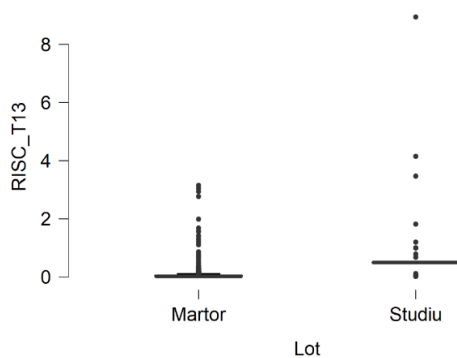


Figura 15. Statistică descriptivă privind riscul de apariție al trisomiei 13 în cele două loturi

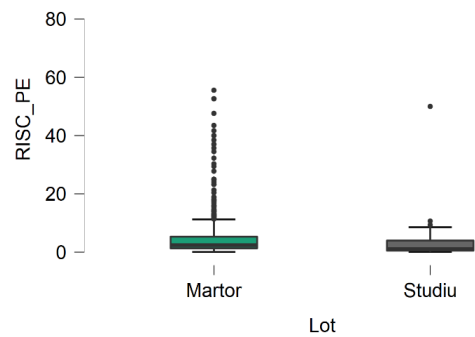


Figura 17. Statistică descriptivă privind riscul de preeclampsie în cele două loturi

Nici în ceea ce privește riscul de restricție de creștere intrauterină raportat la 1000 de cazuri nu au putut fi identificate date care să sugereze o probabilitate mai mare în cadrul lotului de studiu ce conține paciente cu boli autoimune reumatologice/inflamatorii intestinale – media în cadrul lotului martor 5,10/1000, față de 6,78/1000 ($p=0,38$) (Figura 18).

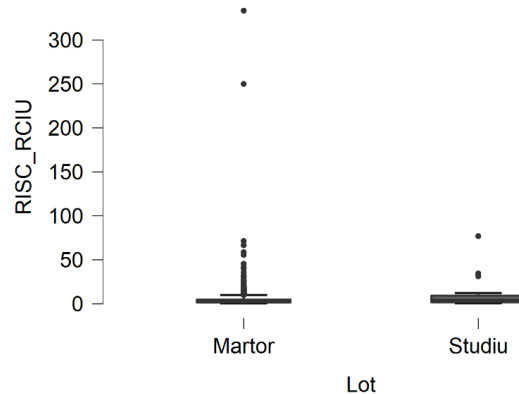


Figura 18. Statistică descriptivă privind riscul de restricție de creștere (/1000) pentru cele 2 loturi

Din punct de vedere al evaluării biometrice de trimestrul III nu au fost identificate diferențe notabile între cele două loturi de studiu. Greutatea fetală estimată ecografic în trimestrul al treilea a prezentat în lotul martor valori cuprinse în intervalul 1203-3151 g, cu o valoare medie de 1948,36 g și o distribuție standard de 285,004 g. În lotul de studiu, valorile au fost cuprinse între 1090 și 2611 g, cu o medie de 2089,257 g și o deviație standard de 312.210 g. Astfel, între mediile celor două loturi a fost observată o diferență de 140,897 g ($p<0.001$) (Figura 19). Datorită numărului

relativ mic de cazuri din lotul de studiu și distribuției neuniforme a acestora în raport cu acest parametru, nu pot fi formulate observații comparative relevante privind distribuția acestora.

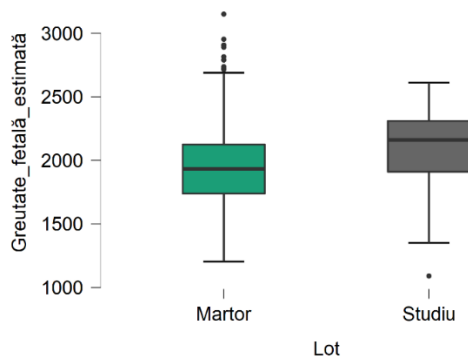


Figura 19. Statistică descriptivă privind greutatea fetală (g) în cele două loturi

Legat de compararea indicilor velocimetrice ai arterelor uterine, arterei ombilicale și cerebrale medii nu au fost identificate diferențe statistice în ceea ce privește distribuția cazurilor între cele două loturi studiate.

Tabelul 14 prezintă o sinteză a rezultatelor studiului comparativ al celor două loturi de studiu din punct de vedere al prognosticului materno-fetal și neonatal. Principalele diferențe validate statistic au fost constatate pentru oligohidramnios (OR=2,57) și pentru patologii hipertensive în sarcină (OR=3,09), restul rezultatelor arată o tendință ușor crescută în lotul de studiu pentru apariția de complicații materno-fetale și/sau neonatale, dar fără putere statistică. Acest fapt se datorează în principal faptului ca majoritatea pacientelor din lotul de studiu au obținut sarcină plănuț și într-un moment de acalmie, dovedit fiind și de alte studii de specialitate publicate[2,3,9,20–23] că obținerea sarcinii într-un moment oportun reduce semnificativ riscul de complicații materno-fetale și neonatale până la suprapunerea acestora cu riscurile populației generale.

Tabel 14. Evaluarea comparativă a outcome-ului materno-fetal și neonatal

Criteriu	Paciente cu boală autoimună n (%)	Paciente fără boală autoimună n (%)	Valoarea P
Nr.	70 (100%)	995 (100%)	
Vârsta – Mediană (Min-Max)	32 (19-43)	31 (20-43)	
Fumat			
DA	9 (12.85%)	149 (14.97%)	0.63
NU	61 (87.15%)	846 (85.03%)	
IMC (medie +/- DS)	23.09 +/- 3.97	23.50 +/- 4.40	0.40
Kg acumulate	12.46 +/- 4.74	13.04 +/- 4.89	0.33
Nașteri vii	69 (98.57%)	994 (99.89%)	0.06

Nașteri premature	9 (12.85%)	100 (10.05%)	0.45
Restricție de creștere intrauterină	15 (21.42%)	180 (18.09%)	0.48
<i>Oligohidramnios</i>	6 (8.57%)	35 (3.51%)	0.04; OR:2.57
Diabet gestațional	4 (5.71%)	61 (6.13%)	0.88
<i>Hipertensiune indusă de sarcină</i>	16 (22.85%)	87 (8.74%)	<0.001; OR:3.09
Naștere prin cezariană	50 (71.42%)	634 (63.71%)	0.19
Suferință fetală ^{*)}	5 (7.14%)	86 (8.64%)	0.66
FIV	2(2.85%)	51 (5.12%)	0.43
Tromboză venoasă profundă	1 (1.42%)	13(1.30%)	0.93
Infecții de plagă	1 (1.42%)	37 (3.71%)	0.33
Admisie în terapie intensivă neonatală	12 (17.14%)	119 (11.95%)	0.20
Greutate la naștere - SGA	15 (21.42%)	182 (18.30%)	0.51
Apgar <7	2 (2.85%)	34 (3.31%)	0.80
Ventilație mecanică neonatală	2 (2.85%)	27 (2.71%)	0.94
Antibioterapie neonatală	21 (30%)	285 (28.64%)	0.80
Durata medie de spitalizare a nou-născutului	4.68 +/- 2.77	4.5 +/- 2.13	0.07

DISCUȚII

Un element esențial în obținerea unui bun prognostic în sarcină îl constituie planificarea atentă a momentului concepției după stabilizarea bolii cu minimul 6 luni înainte și adaptarea terapiei[24,25]. Rata de îmbunătățire a scorului de activitate a bolii în sarcină în lotul nostru de studiu (25%) este sub valorile prezentate în alte studii de specialitate bazate pe loturi mai numeroase de paciente: astfel Hannah Jethwa și colaboratorii săi au realizat un sistematic review și metaanaliză în care au inclus un număr de 10 studii care au avut ca principal obiectiv măsurarea scorului de activitate a poliartritei reumatoide pe durata sarcinii și postpartum și au concluzionat că boala s-a ameliorat la 60% dintre paciente pe parcursul sarcinii[26]. Alți autori precum Atta [14] au raportat rata de ameliorare la 40,4%, de asemenea o rată de ameliorare mai mare semnificativ față de rata de ameliorare obținută în prezentul studiu (25%). În ceea ce privește riscul de recădere în postpartum (48%) acesta este similar cu cele prezentate în alte studii, metanaliza prezentată de Jethwa raportând o medie de 47% a recăderilor în lăuzie[26]. Dolhain [27] în studiul său pe de altă parte a prezentat un procent de doar 12,2% pentru recăderile după naștere în primele 6 luni. Van der Brandt [28] identifică un procent de 29% a reactivărilor bolii după naștere, procent pe care îl corelează cu stoparea medicației biologice (anti TNF α) în primul trimestru de sarcină. Sarcina la pacienta cu poliartrită reumatoidă rămâne o provocare pentru obstetricieni și reumatologi, necesită conlucrarea unei echipe multidisciplinare pentru îmbunătățirea prognosticului matern, fetal și neonatal[29,30]. Keeling [31] a identificat poliartrita reumatoidă ca un factor de risc suplimentar pentru nașterea prematură (13,5%), hipertensiune indusă de sarcină (10,5%), restricție de creștere intrauterină (15,6%), toate acestea procente fiind semnificativ statistic mai mari comparativ cu ratele obținute la populația generală. Într-un studiu pilot realizat în Olanda, studiul PARA, cercetătorii au demonstrat că activitatea bolii, pe care au evaluat-o folosind scorul de activitatea DAS28CRP se corelează cu prognosticul materno-fetal și totodată aceste constatări au completate de studiul PreCARA în anul 2020, când s-a concluzionat că o boală stabilă, bine controlată suprapune riscurile materno-fetale cu cele a populației generale [32,33]

J Buyon [34] în studiul prospectiv PROMISSE (Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus) a inclus 385 de paciente gravide și a evaluat complicații sarcinii induse de lupus identificând complicații la 19% dintre cazuri: moarte fetală în 4% din cazuri, decese neonatale la 1%, naștere prematură la

9%, nou născuți cu greutate mică la naștere în 10% din cazuri, recăderi ale bolii lupice în trimestrul II și III la 2,5% respectiv 3% din cazuri. Smyth [35] în metaanaliza sa prezentată în 2010 a raportat o incidență a recăderilor în sarcină de 26%, date asemănătoare cu cele obținute în studiul PROMISSE care estimează exacerbările în sarcină la 24%. În general exacerbările bolii lupice care apar în sarcină nu sunt severe, ele manifestându-se de obicei ca rash cutanat sau manifestări muscuolochelate, hematologice cu incidențe cuprinse între 10-40%[36]. Cel mai important predictor al flare-urilor de boală îl reprezintă activitatea bolii cu 6 luni înainte de concepție și se corelează de obicei cu oprirea medicației imunosupresoare [37]. Există dovezi că exacerbările sunt reduse de continuarea tratamentului cu hidroxiclorochină pe parcursul sarcinii – cohorta Hopkins[34,38,39]. Un studiu norvegian din 2018 arată boala lupică ca fiind factor de risc pentru nașterea prematură și greutatea mică la naștere, și boala activă ca factor potențator al preeclampsiei[40]. Clowse și colaboratorii săi au publicat o meta-analiză recentă (2022) în care au urmărit 668 de sarcini la paciente cu lupus eritematos sistemic dintre care 63% au continuat tratamentul cu hidroxiclorochină pe durata întregii sarcini și au conchis că folosirea hidroxiclorochinei se corelează cu stabilitatea bolii pe durata sarcinii și cu îmbunătățirea prognosticului materno-fetal[41]. Incidența preeclampsiei la pacientele cu lupus este de cca 5 ori mai mare iar factorii de risc sunt nefrita lupică, complementul seric scăzut, trombocitopenia[42].

Într-un studiu recent publicat în 2019 autorii relatează o incidență mai mare a preeclampsiei, rupturii de membrane premature și a nașterilor prin operație cezariană[43]. Upala și colaboratorii săi au publicat o meta-analiza a 7 studii și au concluzionat că nu există asociere între sindromul Sjögren și pierderile de sarcină și nașterile premature[44]. Legat de complicațiile fetale cele mai cunoscute sunt apariția blocului cardiac congenital și a lupusului neonatal. Nici una dintre pacientele din studiul doctoral nu au avut astfel de complicații la nou-născuți.

Studiile privind evoluția spondiloartropatiilor în sarcină arată rar o creștere a activității pe durata sarcinii, dar atunci când se întâmplă acest lucru maximul apare în trimestrul II de sarcină[45]. De asemenea este tendință spre o incidență crescută la aceste paciente pentru preeclampsie, restricție de creștere, naștere prin operație cezariană; constatările studiului doctoral suprapunându-se concluziilor meta-analizei publicate în 2020 de către Sinead Maguire[45].

. În 2021 Kim și colaboratorii săi au publicat un sistematic review și meta-analiză în care au inclus 28 de studii legate de bolile inflamatorii intestinale și complicațiile sarcinii și au concluzionat că boala activă crește riscul de complicații: de 3,8 ori pentru greutate mică la naștere, 2,42 ori pentru

nașterea prematură[46]. Date asemănătoare provin din studiul lui Kammerlander din 2017 legat de efectele pe care activitatea bolilor inflamatorii intestinale o are în sarcină: boala activă în sarcină crește riscul de greutate mică la naștere de 2,05 ori și de naștere prematură de 2,64 ori; iar atunci când boala are o activitate crescută riscul de naștere prematură crește până la de 3,6 ori[47]. Obținerea sarcinii într-o perioadă în care boala inflamatorie intestinală nu este stabilă duce la un risc mai mare de agravare a bolii pe durata sarcinii și post-partum[25].

În studiul doctoral am obținut următoarele corelații statistice similare datelor din literatură: un scor de activitate >1 în preconcepție crește riscul de recidivă al bolii de aproximativ 3 ori, iar obținerea sarcinii într-un moment de acalmie, de stabilitate și control al bolii cu scor <1 acționează ca factor de protecție pentru potențialele recăderi ale bolii pe durata sarcinii. Riscul de apariție al complicațiilor din sarcină (hipertensiune indusă de sarcină, restricție de creștere fetală intrauterină, avort spontan, diabet gestațional, naștere prematură) este de 6 ori mai mare la pacientele care au conceput fără ca boala să fie în remisie (scor de activitate >1). Pacientele cu scor de activitate al bolii >2 în trimestrul III au avut un risc de naștere prematură de 4,5 ori mai mare. Au fost identificate semnificații statistice de asemenea între scorul de activitate al bolii și scorul Apgar, admisia în terapia intensivă neonatală, durata medie de spitalizare a nou-născutului și necesitatea de antibioterapie postnatală la nou-născut.

Introducerea noilor molecule terapeutice în abordarea bolilor autoimune a dus la un mai bun control al bolilor și prin urmare la o scădere a ratei de complicații pe durata sarcinii[15,48–51]. În cadrul grupului de studiu prezentat folosirea terapiei biologice a fost metoda terapeutică de elecție pentru 50% dintre paciente în perioada de preconcepției, iar ulterior terapia a fost ajutată conform recomandărilor standard, majoritatea biologicilor fiind oprite la sfârșitul trimestrului II [51,52]. Apariția Certolizumab pegolului ca o moleculă de mare siguranță atât pe durata sarcinii și alăptării, întru-cât nu traversează bariera placentară, iar cantitate excretată în laptele matern este minimă , poate aduce beneficii importante [53–55]. Cunoscut fiind faptul că majoritatea recăderilor bolilor autoimune în sarcină se corelează cu stoparea medicației biologice de la finalul trimestrului II, folosirea Certolizumab pegolului poate aduce rezultate promițătoare[53]. . Cu toate că lotul de studiu este unul mic, putem asocia rezultate noastre cu cele din alte studii internaționale în ceea ce privește riscul de complicații infecțioase maternel și neonatale. Astfel nu am identificat un risc semnificativ mai mare de infecții de plagă la mamă, dar am oferit o grijă sporită potențialelor riscuri infecțioase la nou-născut, iar datele au fost similare cu cele prezentate de Nicole W Tsao și

colaboratorii săi pe un lot mai mare de paciente ce au urmat terapie biologică pe parcursul sarcinii [50].

Sousa și colaboratorii săi au inclus în studiul lor care s-a desfășurat prospectiv între martie 2006 și februarie 2011 un grup de 47 de paciente cu LES și o populație control de 45493 de paciente cu sarcini unice în evoluție care au fost evaluate folosind screening-ul combinat pentru anomalii fetale de trimestrul I între 11 săptămâni de gestație și 13 săptămâni și 6 zile de gestație la Centrul de Medicină Materno-Fetală Harris Birthright din cadrul Spitalului King College din Londra, Marea Britanie și au identificat o valoare MoM a free β HCG-ului mai mare în lotul de studiu (1.402, IQR 0.872-2.290 vs 0.994, IQR 0.676-1.508) și au concluzionat că valoarea free β HCG-ului trebuie ajustată în funcție de prezența LES pentru a evita rezultate fals pozitive și a limita necesarul de teste diagnostice invazive [56].

Un alt studiu recent publicat a fost condus de către Martínez-Sánchez [57], studiu ce s-a desfășurat prospectiv, observațional din ianuarie 2011 până în aprilie 2017 și care a urmărit 55 de paciente gravide cu anticorpi anti Ro și anti La prezenți, paciente pe care le-a comparat cu o cohortă de 12971 de paciente fără boli autoimune, analiza screening-ului de trimestrul I la aceste paciente a avut la bază de asemenea protocolul Fetal Medicine Foundation. Comparând cohorta lor cu pacientele din studiul nostru doctoral găsim o diferență în ceea ce privește vârsta medie, aceasta fiind mai mică la pacientele din studiul doctoral 32 vs 35,4 ani, dar similare din punct de vedere al IMC 23,09 vs 22,25 și al rasei – caucaziene. Autorii au identificat un nivel mai scăzut al PAPP-A asociat sarcinilor cu boală autoimună (22 lupus, 19 sindrom Sjögren, 13 purtători sănătoși ai anticorpilor anti Ro, anti La) rezultat pe care l-au corelat pe de o parte cu un risc mai mare de rezultate fals pozitive și pe de altă parte cu un risc indus de placentă anormală [57].

Așadar, datele din literatura de specialitate privind subiectul asocierii unui risc mai mare de aneuploidii la pacientele cu boli autoimune nu este pe deplin elucidat, studiile fiind limitate. Datele publicate în studii recente pe acest subiect identifică posibile riscuri de rezultate fals pozitive datorită riscului de interacționare a anticorpilor specifici cu free β HCG-ul sau PAPP-A și trebuie ajustate măsurătorile screeningului de trimestrul I pentru acest tip de paciente [56].

Comparând din punct de vedere al complicațiilor materne ce pot apărea pe durata sarcinii la gravida cu boală autoimună am identificat un risc mai mare de apariție a patologiilor hipertensive induse de sarcină (hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie, eclampsie și sindrom HELLP) cu o valoare semnificativ statistică mai mare în grupul de studiu comparat cu

grupul control:22,85% vs 8,74%, OR=3,09, $p<0,001$, un risc de aproximativ 2,5 ori mai mare de a dezvolta o oligohidramnios: 8,57% vs 3,51%, OR=2,57, $p=0,04$. Totodată am identificat riscuri mai mari pentru: naștere prematură 12,85% vs 10,05%, $p=0,45$, restricție de creștere intrauterină 21,42% vs 18,09%, $p=0,48$, naștere prin operație cezariană 71,42% vs 63,71%, $p=0,19$, precum și riscuri mai mici de apariția suferinței fetale acute cu necesitatea nașterii de urgență 7,14% vs 8,64% , $p=0,66$ și diabet gestațional 5,71% vs 6,13%, $p=0,88$, dar toate aceste constatări nu au avut semnificație statistică în loturile studiate. Majoritatea cazurilor de asocieri ale sarcinii cu hipertensiune tensiune arterială au apărut după 28 de săptămâni de gestație (11 din 16), și tot 11 cazuri din cele 16 cu tensiune indusă de sarcină au dezvoltat preeclampsie. Andrew Williams și colaboratorii săi[23] au publicat în 2019 un studiu similar despre prognosticul obstetrical și neonatal la pacientele cu boli autoimune în care au inclus paciente cu lupus eritematos sistemic, cu poliartrită reumatoidă, cu boală Chron, diabet zaharat tip I și scleroză multiplă pe care le-au comparat cu un grup control de 204384 de paciente fără boli autoimune. Ei au făcut comparații pe grupuri de boli și au obținut rezultate similare cu cele prezentate în lucrarea prezentă. Astfel, au identificat un risc de naștere prematură cumulată la pacientele cu lupus, poliartrită și boală Chron de 25% vs 11,10% la paciente fără boală autoimună, un risc de preeclampsie de 10,09% vs 4,64%, un risc de naștere prin operație cezariană de 38,07% vs 27,85%, identificând astfel prezența bolii autoimune ca factor de risc pentru prognosticul matern. Trebuie precizat faptul ca rezultate obținute în studiul lui Williams [23]au fost ajustate în funcție de vârsta maternă, rasă, IMC, fumat în sarcină, consum de alcool în sarcină, prezența altor boli cronice, iar rezultatele obținute au avut semnificație statistică $p<0,05$. Observăm o incidență mai mare a nașterilor premature în grupul lor de studiu comparativ cu lotul nostru, precum și o incidență mai mare în lotul nostru de studiu comparativ cu lotul lor pentru patologii hipertensive asociate sarcinii și naștere prin operație cezariană; cu toate acestea se menține un prag mai ridicat al acestor incidente la pacientele cu boli autoimune în ambele loturi studiate.

Comparând prognosticul neonatal Williams [23] a obținut următoarele date: admisia în terapia intensivă neonatală a fost de 22,41% vs 11,54% , $p<0,05$, risc dublu practic de admisie în terapia intensivă neonatală a copiilor proveniți din mame cu boli autoimune; sindrom de detresă respiratorie de 6,99% vs 3,11%, $p<0,05$, au identificat un număr de copii SGA de 15,77% vs 10,93%, $p<0,05$, iar mortalitatea perinatală de 0,85% vs 0,59%, $p<0,05$; toate aceste date sugerează faptul că prezența bolii autoimune materne se corelează statistic cu un prognostic neonatal mai

sever. În lotul nostru de studiu am identificat următoarele: admisie în terapie intensivă neonatală 17,14% vs 11,95%, sindrom de detresă respiratorie: 5,79% vs 3,4%, SGA 21,42% vs 18,30%. Observăm așadar o similitudine cu datele obținute în studii mult mai mari, pe populații mai bine reprezentate, și putem concluziona că boală autoimună maternă acționează ca un factor de risc suplimentar pentru prognosticul neonatal cu toate că pe lotul nostru de paciente, lot redus, nu am reușit să obținem rezultate semnificativ statistice, considerăm ca lucrarea aduce informații prețioase cu privire la managementul și riscurile acestor gravide.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

- Bolile autoimune afectează cu preponderență sexul feminin de vârstă fertilă; prin urmare sarcina și impactul pe care boala îl poate avea asupra produsului de concepție la aceste paciente reprezintă un subiect de o importanță majoră.
- Interacțiunea dintre sarcină și boala autoimună este una bidirecțională, atât sarcina influențând prognosticul bolii de bază, precum și boala autoimună exercitând efecte asupra fertilității, sarcinii și nou-născutului provenit de la aceste mame [58,59].
- Monitorizarea activității bolii autoimune cu minim 6 luni înainte de concepție și obținerea remisiunii sau stabilizarea bolii la o activitate scăzută sunt factori de prognostic pozitiv din punct de vedere al evoluției sarcinii, riscului de recidivă a bolii în sarcină și din punct de vedere al impactului neonatal; totodată un scor de activitate crescut al bolii de bază în preconcepție sau în timpul sarcinii crește riscul de complicații materno-fetale și complicații neonatale[59].
- Scorul de activitate al bolii în preconcepție >1 s-a corelat creșterea riscului de recidivă al bolii pe parcursul sarcinii de 3 ori (OR=12,778, CI95% =1,395-117,074; RR= 2,967, CI95% = 2,829 – 3,105), cu creșterea riscului de apariție a complicațiilor specifice sarcinii de 6 ori (OR=12,778, CI95% =1,395-117,074; RR= 2,967, CI95% = 2,829 – 3,105), cu creșterea riscului de a obține un scor Apgar <8 de 10,5 ori (OR=15,250, CI95%=1,680-138,408, RR=10.526, CI95% = 10,447 – 10,605), cu creșterea riscului de admisie în terapie intensivă neonatală de 5,2 ori (OR=13,750 CI95%=2,157-87,651,RR = 5,236, CI95% = 5,154 – 5,372)
- Scorul de activitate al bolii în preconcepție >2 a asociat un risc de 17,24 ori mai mare pentru nașterea de urgență, în timp ce un scor >2 în trimestrul III se asociază cu un risc de 4,5 ori mai mare pentru această complicație.
- Un scor de activitate al bolii > 1 în trimestrul III se asociază cu o durată a spitalizării nou-născutului mai mare de 5 zile (RR = 3,012 CI95% = 2,863 – 3,161).
- Am identificat ca principal factor protector pentru evoluția bolii pe parcursul sarcinii și pentru complicațiile de sarcină un scor de activitate al bolii sub 1 (remisie sau activitate scăzută).

- Obținerea sarcinii într-un moment de stabilitate și remisie a bolii, precum și control bolii pe durata sarcinii asigură un prognostic materno-fetal și neonatal similar populației generale.
- Medicația folosită în preconcepție și pe durata sarcinii se poate corela direct cu evoluția sarcinii și apariția de potențiale complicații – pe de o parte ca urmare a stabilizării bolii și pe de altă parte ca urmare a efectelor imunosupresoare pe care acestea le pot determina mamei și transmite fătului.
- Nu au fost identificate modificări ale funcției imunitare la nici unul dintre noi-născuții proveniți din mame care au urmat tratament imunosupresor; acești copii au fost monitorizați prin recoltarea de hemogramă la naștere, dozare serică a imunoglobulinelor specifice, hemograme seriate post-partum și monitorizarea profilului infecțios în primii 2 ani de viață. Diferențele dintre noi-născuții din mame cu boli autoimune și copii mamelor din grupul control sunt minime și fără semnificație statistică corelând astfel prognosticul lor mai bun comparativ cu alte studii prezentate în literatura internațională cu optimizarea momentului concepției și stabilizarea bolii, 91,42 % dintre paciente obținând sarcina într-o perioadă de acalmie (remisie+ activitate scăzută).
- Toți copii care proveneau din mame aflate sub tratament imunosupresor biologic pe parcursul sarcinii în trimestrul II și III au fost strict monitorizați și ca metodă de prevenție nu au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate (BCG) datorită potențialului risc de imunosupresie. Sunt necesare studii și analize suplimentare pentru a confirma impactul pe care aceste tratamente noi le pot avea asupra noi-născuților pe termen mediu și lung.
- Scopul principal rămâne pe de o parte adaptarea terapiei bolilor autoimune în perioada preconcepției astfel încât să se obțină controlul bolii folosind medicamente fără potențial teratogen, iar pe de altă parte crearea de protocoale terapeutice pe durata sarcinii care să poată controla bine boala și care să se asocieze cu mine complicații materno-fetale și neonatale
- În țările occidentale din Europa de Vest și America de Nord există centre speciale pentru îndrumarea și tratarea pacientelor de vârstă fertilă care își doresc o sarcină, a gravidelor cu boli autoimune și ulterior a nou-născuților proveniți din aceste mame. Din păcate până la acest moment în România nu există astfel de centre de îndrumare, nu există protocoale

specifice de tratament în sarcină, dar există bunăvoință și colaborare interdisciplinară care pot fi premisele creării unor astfel de centre și echipe înspre binele pacienților.

- Se dorește ca această teză de doctorat să fie un deschizător de drum pentru crearea de registre regionale și/sau naționale de monitorizare a gravidelor cu boli autoimune și a nou-născuților, iar ulterior de monitorizare pe termen lung a copiilor proveniți de la aceste mame și de aliniere în acest mod la standardele internaționale în domeniu.

Bibliografie selectivă

- [1] Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:795–810. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>.
- [2] Vengetesh P, Hebbar S, Rai L. Autoimmune diseases in pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 2015. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150202>.
- [3] Motta M, Rodriguez-Perez C, Tincani A, Lojacono A, Nacinovich R, Chirico G. Neonates born from mothers with autoimmune disorders. *Early Human Development* 2009;85. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.08.020>.
- [4] Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2003;2. [https://doi.org/10.1016/S1568-9972\(03\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00006-5).
- [5] Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: The management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care and Research* 2015;67:313–25. <https://doi.org/10.1002/acr.22516>.
- [6] Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *International Journal of Celiac Disease* 2015;3. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>.
- [7] Rambaldi MP, Weiner E, Mecacci F, Bar J, Petraglia F. Immunomodulation and preeclampsia. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2019;60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.06.005>.
- [8] Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nature Reviews Rheumatology* 2014;10. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.144>.
- [9] Oron G, Yogev Y, Shkolnik S, Hod M, Fraser G, Wiznitzer A, et al. Inflammatory bowel disease: Risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012;25. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.684176>.
- [10] Khizroeva JDK, Bitsadze VO, Makatsaria AD, Stulyova NS. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)* 2017. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.155-60>.
- [11] Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: A prospective study of infants born to mothers with anti-ro autoantibodies. *Journal of Pediatrics* 2003;142. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.233>.

- [12] Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Klimchenko NI, Dyomina AB, Dubinina T v. Maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2020;58. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-412-419>.
- [13] Getahun D, Fassett MJ, Longstreth GF, Koebnick C, Langer-Gould AM, Strickland D, et al. Association between maternal inflammatory bowel disease and adverse perinatal outcomes. *Journal of Perinatology* 2014;34. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.41>.
- [14] Atta DS, Girbash EF, Abdelwahab SM, Abdeldayem HM, Tharwat I, Ghonaim R. Maternal cytokines and disease severity influence pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2016;29. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1127342>.
- [15] Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: The story so far. *Rheumatology (United Kingdom)* 2014;53:1377–85. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket409>.
- [16] Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020;14:4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
- [17] Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020;14:155–68. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>.
- [18] ALLEA. The European code of conduct for research integrity. Promoting Research Integrity in a Global Environment 2017.
- [19] Barrios Osuna I, Anido Escobar V, Morera Pérez M. Helsinki declaration: Changes and interpretation. *Revista Cubana de Salud Publica* 2016;42.
- [20] Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: A prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005;14:145–51. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2072oa>.
- [21] Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. n.d.
- [22] Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001–2016. *Journal of Autoimmunity* 2017;79:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.02.009>.
- [23] Williams A, Grantz K, Seeni I, Robledo C, Li S, Ouidir M, et al. Obstetric and neonatal complications among women with autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity* 2019;103. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.015>.
- [24] Tatiana K, Ivanova O, Fedorova T, Vinogradova M, Rumiantseva E, Balakireva A. FRI0538 PREGNANCY IN WOMEN WITH RHEUMATIC DISEASES: MATERNAL AND FETAL COMPLICATIONS. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.2721>.

- [25] Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-Analysis: The impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013;38. <https://doi.org/10.1111/apt.12417>.
- [26] Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and metaanalysis. *Journal of Rheumatology* 2019;46. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180226>.
- [27] Ince-Askan H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Is disease activity in rheumatoid arthritis during pregnancy and after delivery predictive for disease activity in a subsequent pregnancy? *Journal of Rheumatology* 2016;43. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150565>.
- [28] van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Research and Therapy* 2017;19. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1269-1>.
- [29] Boiangiu A, Bobircă A, Bălănescu A, Popescu S, Nechita S, Zvanca M, et al. PREGNANCY IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE DISEASES – FETAL OUTCOMES. *Romanian Journal of Clinical Research* 2022;5.
- [30] Boiangiu A, Bobircă A, Bălănescu A, Popescu S, Nechita S, Zvanca M, et al. THE IMPACT OF RHEUMATIC AND GASTROINTESTINAL AUTOIMMUNE DISEASES ON PREGNANCY. *Romanian Journal of Clinical Research* 2021;4.
- [31] Keeling SO, Bowker SL, Savu A, Kaul P. A Population-level analysis of the differing effects of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis on peripartum outcomes. *Journal of Rheumatology* 2020;47. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181320>.
- [32] Smeele HTW, Röder E, Wintjes HM, Kranenburg-Van Koppen LJC, Hazes JMW, Dolhain RJ. Modern treatment approach results in low disease activity in 90% of pregnant rheumatoid arthritis patients: The PreCARA study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219547>.
- [33] de Man YA, Dolhain RJEM, Hazes JMW. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Current Opinion in Rheumatology* 2014;26. <https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000045>.
- [34] Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: Validation of PROMISSE study results. *Lupus Science and Medicine* 2016;3. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000131>.
- [35] Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5:2060–8. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240110>.

- [36] Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2015;163. <https://doi.org/10.7326/M14-2235>.
- [37] Palma dos Reis CR, Cardoso G, Carvalho C, Nogueira I, Borges A, Serrano F. Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2020;59. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08762-9>.
- [38] Davis-Porada J, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Low frequency of flares during pregnancy and post-partum in stable lupus patients. *Arthritis Research and Therapy* 2020;22. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2139-9>.
- [39] Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten Key Issues in Management. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2007;33:227–35. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.01.003>.
- [40] Skorpen CG, Lydersen S, Gilboe IM, Skomsvoll JF, Salvesen K, Palm Ø, et al. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: A populationbased study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211641>.
- [41] Clowse MEB, Eudy AM, Balevic S, Sanders-Schmidler G, Kosinski A, Fischer-Betz R, et al. Hydroxychloroquine in the pregnancies of women with lupus: a meta-analysis of individual participant data. *Lupus Science & Medicine* 2022;9. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000651>.
- [42] Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *International Journal of Women’s Health* 2022;14. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S282604>.
- [43] Elliott B, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Effect of Sjögren’s syndrome on maternal and neonatal outcomes of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* 2019;47. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0034>.
- [44] Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Association between primary Sjögren’s syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology* 2016;35. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3323-9>.
- [45] Maguire S, O’Dwyer T, Mockler D, O’Shea F, Wilson F. Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2020;50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.011>.
- [46] Kim MA, Kim YH, Chun J, Lee HS, Park SJ, Cheon JH, et al. The Influence of Disease Activity on Pregnancy Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Crohn’s and Colitis* 2021;15. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa225>.
- [47] Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Friedman S, Nørgård B. The Effect of Disease Activity on Birth Outcomes in a Nationwide Cohort of Women with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017;23. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001102>.

- [48] Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*, vol. 47 Suppl 3, 2008. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken168>.
- [49] Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.021>.
- [50] Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, de Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: A Canadian population-based cohort study. *BMJ Open* 2019;9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023714>.
- [51] Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2019;131. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1448-y>.
- [52] Krause ML, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: What the rheumatologist needs to know. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2014;6:169–84. <https://doi.org/10.1177/1759720X14551568>.
- [53] Clowse MEB, Wolf DC, Förger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *Journal of Rheumatology* 2015;42:2270–8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140189>.
- [54] Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis and Rheumatology* 2018;70. <https://doi.org/10.1002/art.40508>.
- [55] Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196>.
- [56] de Sousa MJR, Ribeiro R, Syngelaki A, Nicolaidis KH. First trimester combined screening in patients with systemic lupus erythematosus: impact of pre-analytical variables on risk assessment. *Clinical Rheumatology* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04525-1>.
- [57] Martínez-Sánchez N, Robles Marhuenda A, de la Calle Fernández-Miranda M, Bartha JL. First trimester combined screening test for aneuploidies in anti-Ro carriers pregnant women. *Clinical Rheumatology* 2021;40. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05616-8>.
- [58] Østensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2015;29. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.03.003>.
- [59] Perricone C, de Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problem. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2012;26. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.014>.

LISTĂ CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE:

I. Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Boiangiu, A.**, Bobircă, A., Bălănescu, A., Popescu, S., Nechita, S., Zvanca, M., Vlădăreanu, R., & Vlădăreanu, S. PREGNANCY IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE DISEASES – FETAL OUTCOMES. *Romanian Journal of Clinical Research*, Vol 5 No 1 (2022); <https://doi.org/10.33695/rjcr.v5i1.89>
2. **Boiangiu A**, Bobircă A, Bălănescu A, Popescu S, Nechita S, Zvanca M, Vlădăreanu R, Vlădăreanu S. THE IMPACT OF RHEUMATIC AND GASTROINTESTINAL AUTOIMMUNE DISEASES ON PREGNANCY *Romanian Journal of Clinical Research* Vol 4 No 2 (2021); <https://doi.org/10.33695/rjcr.v4i2.90>
3. **BOIANGIU Andreea Grațiana**, BĂLĂNESCU Andra, FILIPESCU George Alexandru, TĂTĂRUȘ Cristina Alina, VLĂDĂREANU Radu, VLĂDĂREANU Simona Fetal Congenital Heart Block Risk in Anti-Ro/SSA Antibodies Positive Pregnancy – How to Prevent PROCEEDINGS OF THE 8th Congress of the Romanian Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology SRUOG (Sibiu, Romania, 30 September-2 October 2020)
4. VLADAREANU Simona, **BOIANGIU Andreea**, FILIPESCU Alexandru, BALANESCU Andra, VLADAREANU Radu Obstetrical and Neonatal Concerns and Ethical Issues in Using Biological Drugs During Pregnancy and Lactation PROCEEDINGS OF THE 13th National Congress of Perinatal Medicine ©Filodiritto Editore – Proceedings ISBN 978-88-85813-65-6 2019
5. **Andreea Boiangiu**, Cristian Tioreanu, George Alexandru Filipescu, Cristina Maria Miron, Simona Vlădăreanu - Prognosticul materno-fetal și managementul bolilor inflamatorii intestinale în sarcină *Perinatologia* Vol II • Nr. 1/2018, DOI: 10.26416/Peri.2.1.2018.1654
6. **Andreea Boiangiu**, Andra Bălănescu, Radu Vlădăreanu - Utilizarea medicamentelor biologice pentru bolile autoimune în timpul sarcinii și lactației *Perinatologia* Vol I • Nr. 4/2017; DOI: 10.26416/Peri.1.4.2017.1427