

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT  
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA

**FACTORI ANGIOGENICI SI ANTIANGIOGENICI  
IN PREDICTIA PREECLAMPSIEI**

COORDONATOR:  
**PROF DR NICOLAE CERNEA**

DOCTORAND:  
**IOANA DRAGAN-DOROBANTU**

CRAIOVA 2019

# CUPRINS

|  |           |
|--|-----------|
| Mulțumiri  | 2         |
| Abrevieri  | 4         |
| <b>Capitolul 1: INTRODUCERE</b>  | <b>5</b>  |
| Prezentare generală  | 5         |
| Definiția preeclampsiei  | 6         |
| Implicațiile preeclampsiei   | 6         |
| Factori de risc ai preeclampsiei   | 10        |
| Patogeneza preeclampsiei   | 17        |
| Managementul preeclampsiei   | 32        |
| Predicția preeclampsiei  | 33        |
| Prevenția preeclampsiei premature  | 40        |
| Screening-ul preeclampsiei în al treilea trimestru de sarcina  | 42        |
| <b>OBIECTIVELE TEZEI</b>   | <b>45</b> |
| Context  | 45        |
| Obiective  | 45        |
| <b>Capitolul 2: MATERIALE, METODE ȘI REZULTATE</b>   | <b>47</b> |
| Prezentare generală  | 47        |
| Înregistrarea istoricului medical  | 52        |
| Măsurarea presiunii arteriale medii  | 53        |
| Măsurarea indexului de pulsilitate al arterelor uterine  | 54        |
| Măsurarea PLGF și sFLT-1 serice  | 56        |
| Analiza statistică   | 59        |
| Definiția preeclampsiei  | 62        |
| <b>Studiul 1:</b> Screeningul pentru preeclampsie prin intermediul raportului sFLT-1/PLGF cu valoarea cut-off de 38 între săptămânile 30-37 de gestație                                      | 63        |
| <b>Studiul 2:</b> Dezvoltarea preeclampsiei în interval de patru săptămâni de la identificarea unui raport sFLT/PLGF>38: Compararea performanței la 31-34 versus 35-37 săptămâni de gestație | 71        |
| <b>Studiul 3:</b> Managementul clinic al sarcinilor propus în urma screeningului combinat pentru preeclampsie la 30-34 săptămâni de gestație   | 78        |
| <b>Capitolul 3: CONCLUZII ȘI DISCUȚII</b>  | <b>92</b> |
| <b>Capitolul 4: BIBLIOGRAFIE</b>   | <b>94</b> |

## Cuvinte cheie:

preeclampsia, screening, sFLT, PIGF, screening in primul trimestru, screening in trimestrul trei, factori angiogenici, factori antiangiogenici, predictia preeclampsiei, preventia preeclampsiei.

## Informații generale

Preeclampsia (PE) este o complicație majoră a sarcinii, ce conduce la creșterea mortalității materne și perinatale și a riscului de boală cardiovasculară pe termen lung. Screeningul pentru PE la 11-13 săptămâni de gestație prin combinarea factorilor materni, presiunii arteriale medii (PAM), indexului de pulsilitate arterială uterină (IP-AUt) și a factorului seric de creștere placentară (PLGF) descoperă 75% dintre sarcinile care dezvoltă PE prematură și doar 40% din PE la termen. Administrarea profilactică de aspirină la grupul cu risc crescut, identificat prin screening în primul trimestru de sarcină previne 90% din PE <32 săptămâni și 62% din PE <37 săptămâni, însă nu are un efect semnificativ asupra incidenței PE la termen. Există dovezi că în sarcinile cu risc crescut este utilă calcularea raportului tirozin kinazei-1 solubile fms-like (sFLT-1) la PLGF pentru predicția PE în al treilea trimestru de sarcină.

## Obiective

Prezenta teză are trei obiective. În primul rând, aprecierea valorii raportului sFLT-1 la PLGF pentru screeningul PE din al treilea trimestru. Al doilea obiectiv este de a compara performanța raportului sFLT-1 la PLGF în screeningul pentru PE la 31-34 respectiv 35-37 săptămâni de gestație. A treia etapă își propune estimarea riscului pentru PE specific pacientului la 30-34 săptămâni de gestație prin combinarea caracteristicilor materne și a istoricului medical cu multiplii de mediană ai valorilor

pentru PAM, IP-AUt, PLGF și sFLT-1 și împărțirea gravidelor pentru management în grupuri cu risc crescut, intermediar și scăzut.

## Metode

Această teză este bazată pe date provenite din screeningul de rutină pentru PE în al treilea trimestru de sarcină și este împărțită în trei studii ce au ca scop îndeplinirea fiecăruia dintre cele trei obiective. În primul studiu am analizat 12,305 sarcini singulare la 30-37 săptămâni de gestație. În cel de-al doilea studiu am examinat 8,063 sarcini singulare la 31<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup> săptămâni de gestație și 3,703 la 35<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup> săptămâni. În cadrul acestor două studii am evaluat performanța sFLT-1/PLGF >38 pentru predicția nașterii cu PE la <1 săptămână, la <4 săptămâni și la ≥4 săptămâni de la evaluare.

În cel de-al treilea studiu am examinat 8,128 sarcini monofetale la 30-34 săptămâni de gestație. Au fost calculate riscul specific pacientului de naștere cu PE la <4 săptămâni de la evaluare și la <40 săptămâni de gestație, folosind modelul riscurilor competitive pentru a combina riscul precedent rezultat din caracteristicile materne și istoricul medical cu valorile MoM ale PAM, IP-Aut, PLGF și sFLT-1. Pe baza acestor riscuri populația a fost stratificată în grupuri cu risc crescut, intermediar și scăzut. S-au utilizat diferite valori de cut-off ale riscului pentru a varia proporția din populație împărțită în fiecare categorie și a fost estimată performanța screeningului pentru nașterea cu PE la <4 săptămâni și nașterea cu PE de la 4 săptămâni după evaluare până la 40 săptămâni de gestație (PE 4s-40SG).

## Rezultate

În primul studiu, rata de detecție (RD) și rata de falsă pozitivitate (RFP) a sFLT-1/PLGF >38 în predicția nașterii cu PE la <1 săptămână au fost 79% respectiv 4.5%; valorile pentru nașterea cu PE la <4 săptămâni au fost 77% respectiv 4.1% și pentru nașterea cu PE la ≥ 4 săptămâni au fost 21% și 4.3%.

În al doilea studiu am observat că în grupul fără PE, mediana sFLT-1/PLGF a crescut cu vârsta gestațională la screening și raportul de 38 s-a aflat chiar sub a 99-a percentilă la 32 săptămâni de gestație și sub a 90-a percentilă la 36 săptămâni. În cele două intervale gestaționale, RD pentru PE la <4 săptămâni a fost similară (76%, 95% IC 57, 90 versus 80%, 95% IC 64, 91), însă RFP a fost semnificativ mai scăzută la 31-34 săptămâni decât la 35-37 săptămâni (1.7% versus 9.6%). Numărul cazurilor cu PE la <1 săptămână a fost scăzut, dar la fel ca mai sus, RD în cele două intervale gestaționale a fost similară (80%, 95% IC 28, 100 vs. 86% IC 42, 100) însă RFP a fost semnificativ mai scăzută la 31-34 săptămâni decât la 35-37 săptămâni (1.9% vs. 10.2%).

În cel de-al treilea studiu, cu folosirea unui cut-off pentru riscul de PE la <4 săptămâni de 1 în 50 și pentru PE la <40 săptămâni de gestație de 1 în 150, proporția de populație împărțită în grupuri cu risc crescut, intermediar și scăzut a fost de aproximativ 3%, 26% respectiv 71%. Grupul cu risc crescut a conținut 90% din sarcinile cu PE la <4 săptămâni și 40% din cele cu PE la 4s-40SG. Grupul cu risc intermediar a conținut încă 49% din femeile cu PE la 4s-40SG. În grupul cu risc scăzut, niciuna dintre paciente nu a dezvoltat PE la < 4 săptămâni și doar 0.3% au dezvoltat PE la 4s-40SG.

## Concluzii

Primul studiu a demonstrat că în screeningul de rutină al sarcinilor monofetale la 30-37 de săptămâni de gestație, performanța raportului sFLT-1/PLGF>38 este modestă pentru prezicerea nașterii cu PE la <1 și <4 săptămâni și slabă pentru predicția PE la >4 săptămâni. O politică a spitalizării pacienților cu sFLT-1/PLGF>38 ar putea conduce la spitalizarea inutilă a 4.5% din sarcini și un raport <38 ar liniști în mod eronat o cincime dintre femeile care vor naște cu PE la mai puțin de o săptămână de la testare. Ca și metoda de screening, raportul sFLT-1/PLGF atât în cazul populației generale, cât și în sarcinile cu risc crescut, este atractiv datorită simplității lui. Totuși, un raport <38 nu exclude posibilitatea dezvoltării PE de-a lungul primei săptămâni, iar un raport >38 are doar performanțe modeste în identificarea femeilor care vor dezvolta PE în următoarele 4 săptămâni.

Al doilea studiu a demonstrat că performanța raportului sFLT-1/PLGF  $> 38$  în predicția nașterii cu PE la  $<1$  și  $<4$  săptămâni este semnificativ diferită când evaluarea are loc la 31-34 de săptămâni comparativ cu evaluarea la 35-37 de săptămâni. O condiție pentru utilizarea eficientă a unei valori fixe de cut-off ar fi ca distribuția valorilor atât în cazurile cu PE, cât și în cele neafectate de PE să nu se schimbe pe parcursul sarcinii; așa cum a fost demonstrat în acest studiu, acest lucru nu se aplică în cazul sarcinilor neafectate. În consecință, utilizarea raportului sFLT-1/PLGF  $>38$  cu scopul de a identifica grupul de risc înalt care va necesita monitorizare intensivă în următoarele 4 săptămâni, ar duce la falsa clasificare a unui număr de cinci ori mai mare de sarcini că având risc înalt atunci când screeningul este efectuat la 35-37 de săptămâni, decât în cazul efectuării acestuia la 31-34 de săptămâni.

Al treilea studiu oferă posibilitatea de stratificare a riscului de PE pe baza screeningului la 30-34 de săptămâni. Grupul de risc înalt poate fi monitorizat prin măsurarea tensiunii arteriale și analiza sumarului de urină cel puțin o dată pe săptămână, iar femeile aparținând acestui grup ar putea fi îndrumate să raporteze orice simptom asociat PE severe, cum ar fi tulburările vizuale și durerea epigastrică. În grupul de risc intermediar monitorizarea intensivă ar începe la patru săptămâni după evaluarea inițială, dar și aceste femei vor trebui îndrumate să raporteze orice simptome asociate cu PE severă. Grupul cu risc scăzut poate fi asigurat că dezvoltarea PE la  $<40$  săptămâni de gestație este improbabilă. În toate cazurile examinarea ultrasonografică de rutină efectuată la 30-34 de săptămâni va fi identificat deja orice dizabilitate de creștere fetală și în acest caz decizia asupra temporizării nașterii ar fi bazată pe patternul bătăilor inimii fetale și/sau pe modificările descoperite la examenul Doppler al arterei ombilicale, arterei cerebrale medii și a ductului venos.