



**UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
EXPLORAREA ȘI CONDUITA ÎN RETARDUL DE
CREȘTERE INTRAUTERINĂ**

Conducător științific

Prof. univ. dr. SOCOLOV Demetra Gabriela

Doctorand

SOLOMIȚCHI (căs. VIȘAN) Valeria

2020

Cuprins

Abrevieri	iii
Stadiul actual al cunoașterii – Starea de bine a fătului	1
Capitolul I. Creșterea fetală	2
I.1. Fiziologia creșterii fetale	2
I.2. Curbele de creștere fetală	3
Capitolul II. Suferința fetală cronică	5
II.1. Etiologia SFC	5
II.2. Fiziopatologia SFC	5
II.3. Retardul de Creștere Intrauterină	6
II.3.1. Definiție și clasificarea RCIU	6
II.3.2. Consecințe pe termen lung ale RCIU	8
a) Consecințe cardiovasculare	8
b) Consecințe neurologice	9
c) Consecințe renale	10
d) Consecințe metabolice	10
Capitolul III. Markerii predictivi pentru RCIU	11
III.1. Markerii serici predictivi precoce pentru Retardul de Creștere Intrauterină	11
III.1.1. Proteina plasmatică asociată sarcinii	11
III.1.2. Volumul trombocitar mediu	12
III.1.3. Volumul placentar și indicele de pulsilitate la nivelul arterei uterine	13
III.2. Markerii serici predictivi tardivi utilizați în detectarea cazurilor cu risc de PE și sau RCIU	13
III.2.1. Factorii proangiogeni și factorii antiangiogenici	13
III.2.2. Utilitatea clinică a raportului sFlt-1 și PlGF	18
III.3. Markerii Doppler predictivi	20
Capitolul IV. Diagnosticul RCIU	23
IV.1. Diagnosticul clinic	23
IV.2. Diagnosticul imagistic	23
Capitolul V. Explorarea stării de bine a fătului	28
V.1. Explorarea stării de bine a fătului	28
V.1.1. MFA percepute de către mamă	29
V.1.2. Profilul biofizic fetal	29
V.1.3. Cardiotocografia	31
V.1.4. Velocimetria Doppler	32
a. Doppler-ul arterei ombilicale	33
b. Doppler-ul arterei cerebrale medii	33
c. Indicele cerebro placentar	33
d. Doppler-ul circulației venoase fetale – ductul venos	35
V.1.5. RMN fetal	35
V.1.6. Markerii biochimici	36
Capitolul VI. Managementul în RCIU	37
Capitolul VII. Contribuții proprii	42
VII.1. Studiu retrospectiv caz-control efectuat la Maternitatea Necker – Enfants - Malades din Paris, care pune în evidență factorii de risc pentru RCIU.	42
VII.1.1. Obiectivele și motivația alegerii studiului	42
VII.1.2. Material și metode	42

VII.1.3. Metode statistice	44
VII.1.4. Rezultate	45
VII.1.5. Discuții	57
VII.1.6. Concluzii	64
VII.2. Studiu retrospectiv caz-control efectuat în cadrul Maternității Cuza Vodă, Iași de depistare a factorilor predictivi pentru RCIU ca urmare bilanțului clinic și a ecografiei de trimestrul I.	65
VII.2.1. Obiectivele și motivația studiului	65
VII.2.2. Material și metode	65
VII.2.3. Metode statistice	67
VII.2.4. Rezultate	67
VII.2.5. Discuții	81
VII.2.6. Concluzii	87
VII.3. Studiu prospectiv caz – control efectuat în vederea identificării posibilor factori predictivi pentru RCIU.	88
VII.3.1. Obiectivele și motivația studiului	88
VII.3.2. Material și metode	88
VII.3.3. Metode statistice	90
VII.3.4. Rezultate	90
VII.3.5. Discuții	95
VII.3.6. Concluzii	98
VII.4. Studiu prospectiv caz - control efectuat în trimestrul III de sarcină în care s-a verificat dacă raportul sFlt/PlGF poate prezice RCIU tardivă de cauză vasculară.	99
VII.4.1. Obiectivele și motivația studiului	99
VII.4.2. Material și metode	99
VII.4.3. Metode statistice	101
VII.4.4. Rezultate	101
VII.4.5. Discuții	107
VII.4.6. Concluzii.	110
Capitolul VIII. Aspecte histo-patologice ale placentei în RCIU.	111
VIII.1. Obiectivul și motivația studiului	111
VIII.2. Material și metode	111
VIII.3. Rezultate – prezentări de cazuri	112
VIII.4. Discuții	127
VIII.5. Concluzii	130
Capitolul IX. Utilitatea clinică a cercetării	131
IX.1. Screening-ul gravidelor cu risc	131
Capitolul X. Concluzii generale	134
Capitolul XI. Perspective deschise de cercetarea doctorală	135
Bibliografie	136

Teza de doctorat cuprinde:

- Partea generală, structurată în șase capitole, totalizând 41 de pagini;
- Partea personală, care cuprinde cinci capitole, totalizând 95 pagini;
- Bibliografia tezei cuprinde 234 referințe bibliografice;
- Lista de abrevieri
- 79 figuri, repartizate astfel: capitolul I – 1 figură, capitolul II – 1 figură, capitolul III – 4 figuri, capitolul IV – 2 figuri, capitolul V – 5, capitolul VI – 1 figură, subcapitolul VII.1
- 6 figuri, subcapitolul VII.2 – 12 figuri, subcapitolul VII.3 – 3 figuri, subcapitolul VII.4

- 3 figuri, subcapitolul VIII.1.- 39 figuri, capitolul IX – 2 figuri.
- 26 tabele după cum urmează: subcapitolul II.3 – 1 tabel, subcapitolul VII.1 - 8 tabele, subcapitolul VII.2 – 10 tabele, subcapitolul VII.3 – 3 tabele, subcapitolul VII.4 – 3 tabele, capitolul VIII – 1 tabel.
- Lista articolelor IS și BDI publicate în cadrul acestei cercetări.

În acest rezumat am redat selectiv bibliografia și iconografia, respectând cuprinsul și numerotarea din teză.

Cuvinte cheie: creșterea fetală, retardul de creștere intrauterină, starea de bine a fătului, suferință fetală cronică, markeri serici predictivi, PAPP-A1, volumul trombocitar mediu, sFlt/PlGF, Doppler artere uterine, Doppler arteră ombilicală, Doppler cerebral, RMN fetal, placenta în retardul de creștere intrauterină.

Abrevieri (selecție)

AGA	appropriate-for-gestational-age
ACM - PI	middle cerebral artery-pulsatility index
ACM	middle cerebral artery
AOP	antecedente obstetricale patologice
ASPRE	Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention
CST	cezariană segmento-transversală
DV-PI	ductus venosus-pulsatility index
EFW	estimated fetal weight
ICP	indice cerebro-placentar
LCC	lungimea cranio-caudală
MFIU	moartea fetală intrauterină
MPV	mean platelet volume
PAPP-A1	pregnancy-associated plasma protein – A1
PlGF	placental growth factor
PE	preeclampsie
PUM	prima zi a ultimei menstruații,,
PBF	profil biofizic fetal
PROGNOSIS	Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study
RCIU	retardul de creștere intrauterină
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SGA	small for gestational age
SA	săptămâni de amenoree
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase-1
s-Eng	soluble endoglin
TAM	tensiunea arterială medie
UA-PI	umbilical artery pulsatility index
UtA-PI	uterine artery pulsatility index
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Introducere

Starea de bine a fătului reprezintă totalitatea condițiilor adecvate, oferite fătului pentru o dezvoltare intrauterină armonioasă. Dezvoltarea armonioasă și creșterea fetală sunt procese complexe determinate genetic și dependente de inter-relația mamă – făt. Comunicarea materno-fetală include un schimb complex de metaboliți, hormoni, factori de creștere între mamă și făt, care, poate fi influențată negativ de factorii din mediul extern, de patologia maternă asociată sau preexistentă sarcinii, dar și de factorii fetali și anexiali – *ecosistem fetal* (1).

Potențialul de creștere al fătului poate fi perturbat prin alterarea unuia sau mai multor factori, care realizează acest *ecosistem fetal intrauterin*.

2. Stadiul actual al cunoașterii

Determinarea precoce a alterării stării de bine a fătului, dar mai ales determinarea unor markeri predictivi precoci, care pot evalua riscul de apariție a retardului de creștere intrauterin (RCIU), dar și a markerilor predictivi tardivi pentru diagnosticul RCIU tardivă de cauză vasculară, reprezintă astăzi provocări pentru obstetrica modernă.

O altă provocare este reprezentată de managementul gravidelor cu risc pentru RCIU, astfel încât, monitorizarea sarcinii să fie adecvată acestor cazuri, precum și nașterea să se desfășoare în momentul optim, atât ca și condiții intrauterine dar, și ca vârstă gestațională. Declanșarea iatrogenă a travaliului prematur va crește morbiditatea și mortalitatea peri și neonatală.

Expunerea prelungită a fătului la mediul intrauterin ostil afectează dezvoltarea fetală ce va determina apariția RCIU cu repercusiuni nefavorabile pentru dezvoltarea cardiovasculară (2), neurologică (3), renală (4), metabolică (5) a nou născutului și ulterior a adultului.

Insuficiența placentară, ca urmare invaziei trofoblastice inadecvate este responsabilă de apariția următoarelor patologii în sarcină: preeclampsie (PE), eclampsia (E), apoplexie utero-placentară (AUP), RCIU, moartea fetală intrauterină (MFIU).

Remodelarea vasculară deficitară apare ca urmare alterării echilibrului între factorii proangiogeni (factorul de creștere al fibroblastelor, VEGF- *vascular endothelial growth factor*, PlGF - *placental growth factor*) și factorii antiangiogeni (endoglina solubilă, tirozin kinaza 1 – sFlt-1), care vor determina în consecință un grad de insuficiență placentară cu repercusiuni asupra creșterii fetale (6,7). Proteinele cu rol antiangiogenic acționează prin mecanisme diferite care se pot combina la un moment dat determinând leziuni endoteliale severe cu PE severă (8,9).

Zeisler și colaboratorii au demonstrat că raportul sFlt/PlGF mai mic sau egal cu 38 poate fi folosit ca marker în predicția pe termen scurt (o săptămână) a PE, E, HELLP cu o valoare predictivă negativă de 99,3% (intervalul de încredere 95% [CI], 97,9% până la 99,9%), iar un raport sFlt-1/PlGF peste 38 prezice apariția sindromului PE, E și sindromul HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) cu debut de până la 4 săptămâni, cu o valoare predictivă pozitivă de 36,7%, sensibilitate 66,2% și specificitate (10).

Prin studiul ASPRE, cercetătorii au demonstrat că, la gravidele cu sarcină unică, la care au fost identificate prin screening-ul combinat (determinarea tensiunii arteriale medii (TAM), PAPP-A1 (*pregnancy-associated plasma protein – A1*), PlGF, UtA-IP (*uterine artery pulsatility index*), efectuat în primul trimestru de sarcină, factori de risc crescut pentru PE precoce, administrarea de 150 mg pe zi, seara, de la 11-14 SA până la 36 SA, reduce incidența PE precoce cu 62% (11–14).

Diferențierea între un făt sănătos dar mic constituțional și un făt cu RCIU reprezintă o altă provocare a obstetricii moderne. Ecografia Doppler reprezintă instrumentul de bază care face diferența între acești feți(15–18).

Din punct de vedere histopatologic, RCIU este expresia unei boli placentare complexe. Cele mai frecvente leziuni placentare sunt reprezentate de zone extinse de infarct placentar, tromboze interviloase, tromboze subcoriale, depuneri excesive de fibrină, deficit de dezvoltare a vilozităților coriale, (19,20). Vasculopatia trombotică fetală poate fi cauza paraliziei cerebrale neo-natale sau alte forme de insuficiență neurologică fetală, și este cu atât mai severă cu cât se suprapun și leziunile de hipoxie acută din timpul travaliului. 52-65% din nou născuții la termen prezintă fenomene de insuficiență neurologică, imediat postpartum sau în primii ani de viață. În situațiile de asfixie perinatală severă este important de cunoscut și leziunile placentare preexistente, întrucât aceste cazuri pot deveni cazuri medico-legale (21,22).

3. Contribuții personale

3.1 Studiu retrospectiv caz-control efectuat la Maternitatea Necker-Enfants-Malades din Paris, care pune în evidență factorii de risc pentru RCIU.

Obiectivele acestui studiului sunt:

- identificarea factorilor cu rol predictiv pentru feții SGA (*small for gestational age*) sau și RCIU, selectând gravidele cu risc prin:
 - efectuarea unui bilanț clinic minuțios al gravidei;
 - evaluarea clinică prin determinarea: TAM, indice de masă corporeală (IMC);
 - determinarea markerilor serici precoci între 11-13 SA;
 - evaluarea Doppler a fluxului sanghin la nivelul arterelor uterine.
- rolul administrării profilactice a Aspirinei la gravidele cu risc de PE sau și SGA.

Motivația studiului este de a elabora un protocol de screening al gravidelor cu risc, întrucât, este foarte importantă depistarea, monitorizarea, dar mai ales conduita la aceste cazuri, pentru un prognostic fetal și neo-natal bun.

Material și metode

Pentru realizarea obiectivelor propuse, am efectuat un studiu retrospectiv caz – control, realizat la Maternitatea Necker-Enfants-Malades din Paris, Centrul de Referință în Ecografia de Depistare și Diagnostic Prenatal. Acest studiu a fost posibil ca urmare obținerii unei burse de studiu, în cadrul proiectului desfășurat la Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași: *Program de excelență în cercetarea doctorală și postdoctorală multidisciplinară în bolile cronice*, cu numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/133377.

Am studiat din baza de date ASTRAIA, datele a 5546 de gravide cu sarcini monofetale din perioada 01.01.2010 – 01.09.2015, care au născut după săptămâna 24-a de amenoree. Cazurile au fost divizate în două loturi de studiu, în funcție de greutatea la naștere:

Lot I - 549 gravide cu greutatea fătului la naștere sub percentila a 10-a. (< 2670 g), considerat lot de studiu. Acest lot a fost subclasificat ulterior, în funcție de UtA-PI, evaluat la ecografia din I-ul trimestru de sarcină:

- feți SGA cu UtA-PI > de percentila 95 – 67 cazuri;
- feți SGA, cu UtA-PI < percentila 95 – 482 cazuri.

Conform datelor din literatură am considerat patologic UtA-PI > percentila 95, care corespunde unei valori medii a UtA-PI de 2,35, când este determinată pe cale transabdominală la 12 SG (23,24).

Lot II - 4997 gravide cu greutatea fătului la naștere situată între percentila 10 și percentila 90, considerat lot control.

Rezultate

În prima etapă a acestui studiu am identificat posibili markeri predictivi pentru RCIU ca urmare clasificării efectuate în funcție de greutatea fetală. Astfel am constatat diferențe semnificative între cele două loturi (SGA vs AGA) pentru următorii factori după cum urmează: **IMC** - $23,74 \pm 5,99 \text{ kg/m}^2$ vs $22,32 \pm 4,00 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,001$., **statusul de fumătoare** - 24,3 vs 19,9%, $p=0,016$., **valoarea medie a TAM** a prezentat diferențe semnificative statistic $82,82 \pm 7,83$ la lotul I, vs $81,62 \pm 8,16$ la lotul control, $p = 0,012$ și antecedente de sarcini cu RCIU - 2,6% vs 1,25%; $p = 0,018$.

Comparativ pe loturi de studiu, rasa a înregistrat diferențe procentuale semnificative din punct de vedere statistic. Astfel, predomină rasa europeană în ambele grupuri de studiu (75,8% vs 82,7%), însă, trebuie remarcată frecvența mai crescută a rasei africane la grupul cu nou născuți cu greutatea la naștere sub percentila 10, comparativ cu lotul control (15,8% vs 9,1%) ($p = 0,001$), (Fig.VII.16).

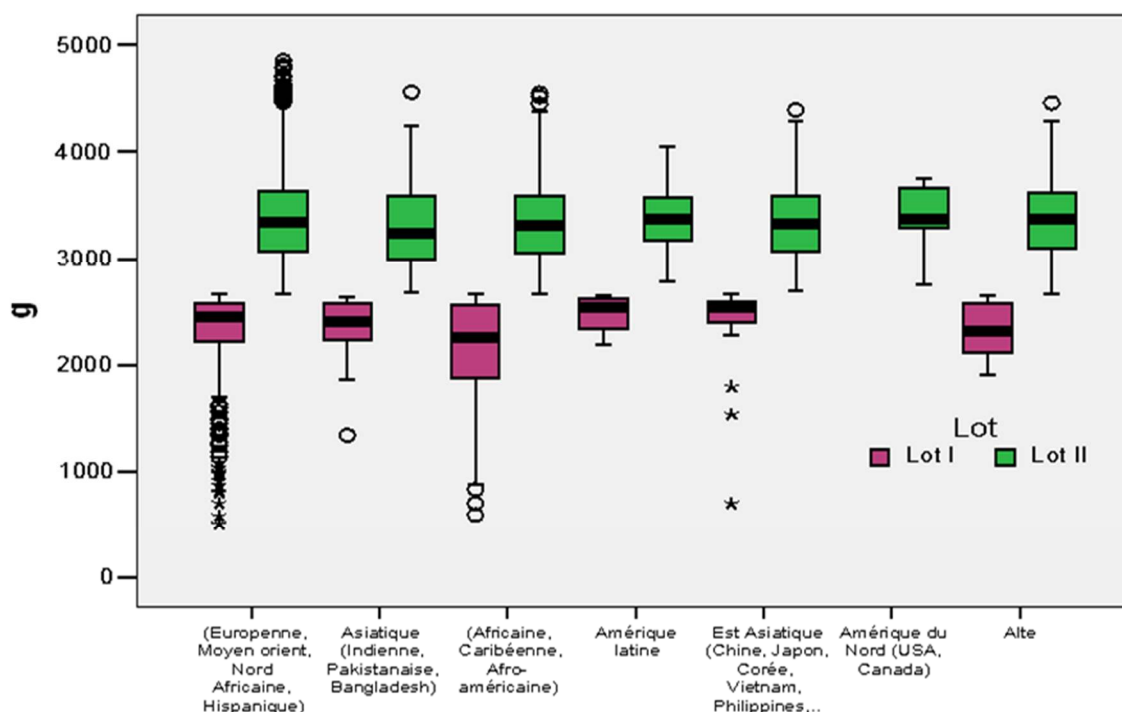


Fig.VII.16. Valori medii ale greutății la naștere în funcție de rasă comparativ pe loturi de studiu.

Markerii serici studiați în primul trimestru de sarcină cu variații semnificative au fost următorii: la lotul I, valoarea medie a **PAPP-A1** a fost de $1,04 \pm 0,68 \text{ MoM}$, iar la 17,1% dintre cazuri valoarea PAPP -A1, fiind sub 0,5 MoM, în timp ce la lotul II, valoarea medie a PAPP-A1 a fost de $1,19 \pm 1,20 \text{ MoM}$ și numai 8,4% din cazuri au avut PAPP-A1 sub pragul de 0,5 MoM; $p=0,014$); volumul trombocitar mediu (**MPV**): la lotul I, valoarea medie a MPV a variat de la 8,40 fL la 13,90 fL comparativ cu lotul II, unde valoarea medie a MPV a variat între 10,10 fL și 11,60 fL, nesemnificativ din punct de vedere statistic, $p=0,704$. La 7,7% din cazurile lotului I, valoarea MPV a fost peste 10 fL, în timp ce la lotul II, doar 2,9% dintre determinări au depășit pragul de 10 fL, $p=0,001$.

Întrucât determinând curba ROC pentru markerii fetalii monitorizați în primul trimestru de sarcină nu am identificat un bun predictor în determinismul greutateii fetale reduse am subclasificat lotul SGA în funcție de UtA-PI în 2 subgrupuri (fiind cunoscut faptul că modificările Doppler la nivelul arterei uterine apar ca urmare unui proces de placentă deficitară:

- lotul cu UtA-PI peste percentila 95
- lotul cu UtA-PI sub percentila 95

Diferențe semnificative nu s-au constatat între lotul SGA cu UtA > percentila 95 și lotul SGA cu UtA < percentila 95 sau și AGA privind următoarele variabile: vârsta gravidelor, diabet zaharat, boli autoimune, patologie digestivă, patologie ginecologică, patologie pulmonară, patologie hepatică, modalitatea de concepție dar nici AOP (HTA-IS, PE, E, HELLP, RCIU), dar s-au identificat variații semnificative statistic între lotul SGA cu UtA > percentila 95 vs lotul martor (**IMC**: $p = 0,001$, **HTA cronică**: $p = 0,020$, **rasa africană** cu $p = 0,001$, **TAM** cu $p = 0,027$, statusul de fumătoare $p = 0,049$).

Valoarea medie a **PAPP-A1**, la lotul SGA cu UtA-PI > percentila 95, a prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu lotul SGA cu UtA-PI < percentila 95: $0,87 \pm 0,48$ MoM vs $1,06 \pm 0,70$ MoM, $p = 0,029$. **MPV** > 10 fl a fost identificat la 11,9 % cazuri din lotul SGA cu UtA-PI > percentila 95 și la 7,1% cazuri din lotul SGA cu UtA-PI < percentila 95, diferențe procentuale nesemnificative din punct de vedere statistic, $p = 0,244$, dar semnificativ comparativ cu lotul AGA, $p = 0,001$. Valoarea medie a **βHCG** – lui nu a înregistrat diferențe semnificative statistic la loturile de studiu ($p = 0,727$).

35,8% din gravidele lotului cu Doppler-ul patologic au născut prin operație cezariană vs 28% lotul cu UtA-PI normal vs 24,5% la lotul AGA.

Dintre 5546 gravide, doar 50 gravide, care au avut cel puțin un factor de risc pentru PE conform studiului ASPRE (12,14), au urmat tratament profilactic cu Aspenter.

Discuții

RCIU are etiologie multifactorială și incomplet cunoscută. Diagnosticul ecografic al unui făt SGA, reprezintă o etapă tardivă în diagnosticul acestei patologii, astfel, importanța determinării unor factori de risc precoce pentru RCIU reprezintă o etapă importantă a obstetricii actuale.

Un rol important în screening-ul gravidelor cu SGA i se atribuie factorilor de risc depistați ca urmare unui bilanț etiologic minuțios efectuat gravidei (25), ideal de inclus în screening-ul primar al gravidelor, de la I-a consultație prenatală.

Screening-ul gravidelor din primul trimestru de sarcină, pentru riscul de RCIU, implică instituirea profilaxiei secundare cu Aspenter (studiul ASPRE) (12,14) și adaptarea atitudinii medicale adecvate, astfel încât morbiditatea și mortalitatea neo-natală să fie mult reduse.

Prin acest studiu retrospectiv am analizat influența factorilor externi și interni, adică patologia asociată sarcinii sau determinată de sarcină, asupra creșterii fetale, dar și monitorizarea ulterioară a acestora, cât și managementul lor. Astfel factorii studiați implicați în SGA au fost: IMC (26–28), patologia ginecologică (29), patologia medicală asociată sarcinii, rasa (30) statusul de fumătoare, patologia cardio-vasculară, AO: paritate, antecedente de RCIU, complicații ale HTA (PE, E, HELLP, AUP) (25,30).

IMC evaluat în studiul nostru a prezentat o variabilă semnificativă statistic, atât la lotul SGA: $23,74 \pm 5,99$ kg/m² cât și la lotul AGA $22,32 \pm 4,00$ kg/m², $p = 0,001$. În studiul nostru, ca și în literatură, obezitatea este asociată cu RCIU. Astfel, atunci când există un aport redus de nutrienți pe timpul sarcinii la femeile obeze (31), sau atunci când sunt asociate patologii cronice vasculare sau/și metabolice (sindromul X metabolic (32), DZ (28), HTA preexistentă (27),

creșterea fetală este afectată, dar și morbiditatea și mortalitatea perinatală este crescută prin complicațiile supraadăugate (33). Patogenia RCIU în aceste cazuri ține de o placentatie deficitară ca urmare patologiei vasculare cronice.

Rasa Dintre toate studiile personale efectuate, acesta este singurul studiu care include o populație multirasială. Celelalte capitole includ doar populația din România, aproape 100% caucaziană. Astfel, am constatat în acest studiu că, rasa africană prezintă risc crescut de SGA mai mare decât rasa caucaziană (30), chiar dacă predomină rasa europeană. S-a demonstrat o frecvență mai crescută a nou născuților cu greutatea la naștere sub percentila 10 (15,8% vs 9,1%) ($p=0,001$), la rasa africană din I-ul lot, comparativ cu cel de-al II-lea lot de studiu, (Fig.VII.16).

Statusul de fumătoare s-a dovedit o variabilă semnificativă statistic în studiul nostru, și anume: 24,3% la lotul I vs lotul II, de 19,9%, $p = 0,016$. Riscul relativ estimat de SGA a fost de 1,26 ori mai mare la lotul I, față de lotul II. Fumatul este considerat cel mai important factor de risc pentru SGA, care poate fi prevenit. Atât nicotina cât și celelalte produse care rezultă din arderea tutunului influențează creșterea fetală. Mecanismul de acțiune a acestor produși nu este pe deplin cunoscut, dar există studii care au demonstrat că atunci când se sistează consumul de țigări de la debutul sarcinii riscul de SGA se reduce foarte mult (34).

HTA cronică reprezintă, conform literaturii, factor de risc major pentru SGA (25,30). Astfel, în studiul nostru au fost identificate diferențe procentuale semnificative de gravide cu HTA cronică, comparativ cu grupul AGA: 1,5% vs 0,7%, $p = 0,064$.

TAM asociată cu markerii serici și biofizici reprezintă și în studiul nostru markeri de predicție pentru PE și sau SGA (35,36). TAM a fost utilizată în numeroase studii ca marker clinic de predicție a PE sau și SGA în asociere cu markerii biochimici (PAPP-A1, PlGF) și markerii Doppler (UtA-PI) (36,37).

Indicatori ai disfuncției placentare pentru PE și SGA.

O abordare modernă se bazează pe principiul screening-ului integrat, după modelul screening-ului pentru aneuploidii propus de Nicolaides. S-a constatat că screening-ul combinat care asociază factori de risc materni, deduși din anamneză (antecedente personale patologice (APP), antecedente obstetricale patologice (AOP), UtA-PI, TAM și markeri biochimici: PAPP-A1, PlGF poate identifica aproximativ 90% dintre femeile care vor dezvolta PE precoce, până în 32 SG, 75% dintre gravidele care vor dezvolta PE tardivă până la 37 SG, și 45% gravide care vor dezvolta PE tardivă după 37 SG, cu RFP de 10% (13,35–37). În studiul ASPRE s-a demonstrat că, gravidele identificate cu risc de PE precoce, prin screening-ul combinat, care au beneficiat de administrarea profilactică de Aspirină (150 mg/zi, de la 11-14 SG până la 36 SG), comparativ cu lotul placebo, au prezentat o reducere a incidenței PE precoce 89%, dar, nu a avut eficiență asupra incidenței PE tardive (14). Reducerea incidenței RCIU, legată de administrarea de aspirină, s-a datorat în principal incidenței sale scăzute, ca urmare scăderii incidenței sarcinilor cu PE. Astfel, pentru RCIU, incidența a fost de aproximativ 70% la nou-născuții sub 37 SG și 90% nou-născuți sub 32 SG. Astfel, s-a estimat că screening-ul din I-ul trimestru de sarcină efectuat pentru PE precoce și administrarea Aspirinei în grupul cu risc crescut ar putea reduce incidența de RCIU tardivă și precoce cu 20% și, respectiv 40% (38).

S-a demonstrat că nivelurile plasmatiche scăzute ale PAPP-A1 în I-ul trimestru de sarcină sunt asociate cu un risc crescut de RCIU, (39,40). Valori scăzute ale PAPP-A1 $< 0,5$ MoM, indică indirect perturbarea procesului de placentatie, deci o insuficiență placentară cu repercusiuni asupra creșterii fetale (41).

În studiul nostru am analizat relația între **PAPP-A1** și **SGA**. Astfel valorile PAPP-A1 au variat de la 0,07 la 6 MoM, la 17,1% dintre valori fiind sub 0,5 MoM la lotul I, gravide cu SGA, în timp ce la lotul II, la gravidele cu feții AGA, valorile PAPP-A1 au variat în intervalul 0,08-93 MoM, numai 8,4% fiind sub pragul de 0,5 MoM. Astfel, valoarea medie PAPP-A1 a fost

semnificativ mai redusă la lotul I, comparativ cu lotul II ($1,04 \pm 0,68$ vs $1,19 \pm 1,20$ MoM; $p = 0,014$).

Un alt posibil marker, pentru predicția RCIU pe care l-am studiat a fost **volumul trombocitar mediu (MPV)**. MPV reflectă activarea trombocitelor ca urmare unei placentării inadecvate. Kanat-Pektas și col. în 2014 au arătat că există o asocieră între valorile crescute ale MPV și greutatea mică la naștere (42).

Chiar dacă, conform literaturii, se remarcă o asocieră a greutății reduse la naștere, cu valori MPV peste 10 fL, valoarea medie a MPV din studiul nostru, nu s-a corelat semnificativ cu greutatea la naștere ($r = -0,004$; $p = 0,998$) deși, numărul gravidelor cu MPV peste 10fL este semnificativ crescut la lotul SGA 7,7% vs 2,9% în lotul AGA ($p = 0,001$).

Întrucât, din punct de vedere fiziopatologic, placentă deficitară stă la baza apariției diverselor patologii în sarcină, am încercat în studiul nostru să stabilim dacă există o corelație dintre PAPP-A1 și **modificările Doppler** de la nivelul arterelor uterine în I-ul trimestru de sarcină.

Khalil și col. au stabilit în urma studiilor efectuate că PAPP-A1 și UtA-PI, determinate la 11-13 SG pot fi utilizați ca și markeri de detecție precoce a cazurilor cu risc de RCIU. Astfel în grupul gravidelor cu SGA fără PE comparativ cu grupul control, UtA-PI a prezentat valori crescute ($1,10$ vs. $1,00$ MoM), dar PAPP-A1 a prezentat valori scăzute ($0,85$ vs $1,00$ MoM). La lotul gravidelor cu SGA și PE valorile UtA-PI au fost de asemenea crescute ($1,40$ vs. $1,00$) și PAPP-A1 scăzut ($0,72$ vs $1,00$ MoM). Acest studiu reflectă o placentă deficitară manifestă la 11-13 SG prin PAPP-A1 redus și UtA-PI crescut, care pe termen lung pot determina PE și sau RCIU (43).

Modificări ale parametrilor Doppler am evidențiat și noi în acest studiu, astfel utilizând criteriile Doppler am subclasificat lotul SGA după cum urmează:

- lotul SGA cu UtA-PI > percentila 95 – 67 cazuri, cu placentă defectuoasă, care pot fi puse în evidență din I-ul trimestru de sarcină și care au nevoie de tratament profilactic cu Asperter conform studiului ASPRE (14) ;
- lotul SGA cu UtA -PI < percentila 95 – 482 cazuri, care vor fi monitorizate conform protocolului de monitorizare a sarcinii fără risc.

Din punct de vedere statistic am constatat diferențe semnificative a următorilor parametri (IMC $p = 0,001$; rasa Afro-Americană – $p = 0,001$; statusul de fumătoare – $p = 0,049$, TAM – $p = 0,020$; HTA cronică – $p = 0,027$) la lotul SGA cu UtA-PI > percentila 95, vs SGA cu UtA -PI < percentila 95 vs lotul AGA.

Valoarea medie a PAPP-A1 este semnificativ mai redusă la lotul SGA cu UtA-PI > patologic ($0,87 \pm 0,48$ MoM), comparativ cu lotul SGA cu UtA-PI < percentila 95 ($1,06 \pm 0,70$ MoM) și lotul AGA ($1,19 \pm 1,20$ MoM), $p = 0,029$, dar nesemnificativ statistic între lotul SGA cu UtA-PI < percentila 95 și AGA: $p = 0,179$. Acest aspect ne confirmă ca și în literatură că PAPP-A1 poate fi utilizat ca și marker de screening, asociat markerilor biofizici în selecția cazurilor cu risc de RCIU (41,44–46).

Valoarea medie a MPV > 10fL a fost identificată la lotul SGA cu UtA-PI > percentila 95 în 11,9% cazuri vs lotul AGA - 2,9% cazuri cu $p = 0,001$, și nesemnificativ statistic între loturile SGA cu UtA-PI < percentila 95, la 7,1% cazuri vs AGA la 2,9% cazuri, $p = 0,244$.

Diferențierea feților cu greutate mică prin examinarea Doppler a UtA-PI, a reprezentat un punct important în revizuirea definiției RCIU și în diagnosticul ecografic a acestei patologii.

Utilizarea criteriilor Delphi în clasificarea feților SGA este importantă, întrucât separă cazurile cu RCIU, care prezintă risc crescut de morbiditate și mortalitate perinatală și care necesită monitorizare și management adecvat, de cazurile SGA, la care feții sunt mici constituțional, dar au un prognostic perinatal bun (47).

În studiul nostru am selectat gravide care au făcut tratament profilactic cu Asperter utilizând criteriile FMF (cu excepția PIGF, care nu a fost măsurat), și am studiat frecvența complicațiilor

apărute pe parcursul evoluției sarcinilor la pacientele tratate cu Aspenter vs celor netratate cu Aspenter. Astfel la grupul gravidelor care au efectuat tratament profilactic cu Aspenter am evidențiat următorii factori de risc (UtA-PI, TAM, PAPP-A1, HTA cronică, antecedente de PE, antecedente de RCIU, boli autoimune, IMC peste 30kg/m², vârsta gravidelor peste 40 ani) iar complicațiile apărute pe parcursul evoluției sarcinii au fost mult reduse. Eficiența tratamentului cu Aspenter se evidențiază și în studiul nostru, conform celui mai complex studiu efectuat în acest scop – studiul ASPRE (12,14).

Am constatat următoarele complicații apărute la gravidele care au urmat tratament cu Aspenter vs celor care nu au urmat tratament cu Aspenter (cu Doppler patologic și Doppler normal): HTA-IS: 0% vs 0,1% vs 0,1%, PE/E: 2% vs 1,3% vs 1,7%, MFIU: 0% vs 0,4% vs 0,4%, SGA: 14% vs 10,9% vs 8,5%, RCIU: 0% vs 1% vs 0,7%.

Complicațiile nou-născuților au prezentat și acestea diferențe semnificative și anume: scor Apgar sub 7 la 5 minute: 0% vs 2,1% vs 2,2%, hiperbilirubinemie 4% vs 1,2% vs 0,48%, p=0,015, hipoglicemie 6% vs 0,5% vs 0,36%, p=0,001, hipocalcemie: 4% vs 0,4% vs 0,46%, p=0,018 iar complicații mai severe au fost la nou născuții cu RCIU din lotul cu Doppler patologic și care nu au efectuat tratament cu Aspenter: enterocolită necrozantă în 5% din cazuri, hemoragie cerebrală în 0,7% din cazuri și detresă respiratorie în 1,5% din cazuri. Astfel am constatat ca și în literatură că administrarea a 150mg/zi de Aspenter, după efectuarea screening-ului combinat în I-ul trimestru de sarcină, până la 36 SG, reduce numărul cazurilor cu PE dar și a SGA, ameliorând și prognosticul nou născuților, reducând astfel, morbiditatea și mortalitatea neo-natală (14,38).

Concluzii

1. În acest studiu am identificat factorii materni anamnestici, care prezintă un risc crescut pentru RCIU: rasa africană, HTA cronică, obezitatea și statusul de fumătoare.
2. Scăderea PAPP-A1 < 0,5 MoM indică o funcție placentară deficitară, cauzată de insuficiența circulatorie utero-placentară, mecanism fiziopatologic cu repercusiuni asupra creșterii fetale.
3. Screening-ul efectuat în I-ul trimestru de sarcină prin evidențierea factorilor materni cu risc, a TAM, determinarea markerilor biochimici (PAPP-A1) și a markerilor biofizici (UtA-PI), reprezintă elementul esențial în evidențierea sarcinilor cu risc de PE sau și RCIU, și implică inițierea tratamentului profilactic cu Aspenter în vederea reducerii morbidității și mortalității fetale și neo-natale.
4. Perturbarea creșterii fetale poate fi depistată și la gravidele fără factori de risc materni deci, gravidele ar trebui selectate prin prisma prezenței factorilor de risc dar, și prin determinarea markerilor biochimici din primul trimestru de sarcină, a markerilor biofizici, capabili să identifice riscul crescut pentru a dezvolta RCIU.

3.2. Studiu retrospectiv caz-control efectuat în cadrul Maternității Cuza Vodă, Iași de depistare a factorilor predictivi pentru RCIU ca urmare bilanțului clinic și a ecografiei de trimestrul I

Obiectivele și motivația studiului

Obiectivul acestui studiu constă în identificarea gravidelor cu risc de RCIU, prin identificarea factorilor de risc materni, fetal și placentari, cât și managementul acestor cazuri pentru a îmbunătăți prognosticul neonatal.

Motivația studiului este ca și în studiul precedent, de a elabora un protocol de screening și de conduită adecvată a gravidelor cu risc de RCIU. Spre deosebire de studiul precedent, în acest

studiu am urmărit dacă există particularități legate de riscul gravidelor din România de a dezvolta RCIU, cât și particularități ale screening-ului pentru RCIU în România.

Material și metode

Pentru realizarea acestui obiectiv am efectuat un studiu retrospectiv caz – control care a inclus gravide care au fost internate > 24 SG în cadrul secției de Obstetrică – Ginecologie II, din cadrul Spitalului Clinic Universitar – Maternitatea Cuza Vodă, Iași, în perioada 01.01.2013 - 30.06.2015, pentru supravegherea stării de bine a fătului și asistența la naștere:

Lot I – 54 gravide cu greutatea fătului estimată sub percentila 10 -a (48,2%) feți SGA.

Cazurile estimate ecografic, la ecografia de trimestrul III < percentila 10 le-am subîmpărțit în funcție de criteriile Delphi (47) în trei sub-loturi: SGA depistat precoce < 32 SG, SGA depistat tardiv > 32 SG și SGA. La grupul SGA depistat precoce, aplicând criteriile Delphi pentru RCIU am obținut 5 cazuri cu RCIU precoce (< 32 SG):

La grupul SGA depistat tardiv > 32 SG, aplicând criteriile Delphi am obținut 27 cazuri cu RCIU tardivă (> 32 SG): Conform acestei clasificări am obținut 3 loturi:

- **RCIU precoce:** 5 cazuri;
- **RCIU tardivă:** 27 cazuri;
- **SGA:** 22 cazuri.

Lot II – lotul martor care include 58 gravide cu greutatea fătului estimată între percentila 10 - 90 (51,8%), feți AGA.

Greutatea fetală a fost estimată ecografic utilizând parametri biometrici pentru calcularea greutatei (DBP, HC, LF, CA). S-a evaluat morfologia fetală ecografic la 12 SG și la 22-24 SG. Vârsta sarcinii a fost calculată după prima zi a ultimei menstruații și confirmată sau datată prin determinarea ecografică a LCC în I-ul trimestru de sarcină.

Rezultate

Din multitudinea factorilor de risc materni evaluați, la cazuistica lotului I, s-au evidențiat semnificativi în determinismul RCIU precoce, în comparație cu RCIU tardivă: uterul malformat ($p = 0,001$), uterul fibromatos ($p = 0,021$), RCIU în antecedente ($p = 0,011$) și obezitatea ($p = 0,035$), iar față de SGA se mai adaugă HTA indusă de sarcină ($p = 0,048$).

Parametrii Doppler identificați care au stat la baza clasificării efectuate conform criteriilor Delphi sunt reprezentați în Tabelul VII.18.

Tabel VII.18. Aspecte patologice constatate în timpul monitorizării stării de bine a fătului

Aspecte Doppler, CTG patologice	RCIU precoce (n=5)		RCIU tardivă (n=27)		Chi2	P	OR	RR	IC95%
	n	%	n	%					
UA-PI > percentila 95	2	40,0	10	37,0	0,02	0,902	1,13	1,08	0,33-3,52
UA-ADEV/RDEV	3	60,0	0	0,0	11,51	0,001		-	-
ICP < percentila 5	0	0,0	14	51,9	2,74	0,098		-	-
UtA-PI > percentila 95	5	100,0	10	37,0	4,43	0,035	2,50	2,70	1,65-4,42
CTG	2	40,0	10	37,0	0,02	0,902	1,13	1,08	0,33-3,52

Postpartum am constatat următoarele aspecte: din cei 32 feți diagnosticați prenatal cu RCIU, 2 nou născuți au fost catalogați sănătoși cu greutate mică (SGA), adică nu au prezentat complicații și au avut o evoluție favorabilă postpartum, ceilalți nou născuți prezentând următoarele complicații: rectocolită necrozantă, hemoragie intraventriculară, detresă

respiratorie, hipoglicemie, hiperbilirubinemie. Feții SGA au avut o evoluție postnatală favorabilă neintervenind complicații ale RCIU.

La lotul II, din 58 feți diagnosticați prenatal AGA, 10 nou născuți au prezentat la naștere o greutate mai mică, deci au fost încadrați în grupul feților SGA, care au avut o evoluție postpartum favorabilă.

Dintre aspectele ecografice ale anexelor fetale am constatat că, la cazuistica lotului I, nu s-au evidențiat diferențe procentuale semnificative în determinismul RCIU precoce sau tardiv.

Comparativ cu lotul AGA (lot II), la lotul SGA am evidențiat că: hematumul decidual ($p=0,049$), gradul de maturitate al placentei crescut ($p = 0,050$) și oligoamniosul ($p=0,014$) au avut diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

Dintre aspectele patologice evidențiate în timpul evaluării stării de bine a fătului, prin ecografie Doppler și CTG, am constatat următoarele: UA-ADEV s-a identificat semnificativ din punct de vedere statistic numai la pacienții cu RCIU precoce ($p=0,001$), ICP sub percentila 5, semnificativ ($p = 0,098$), la gravidele cu RCIU tardivă, iar UtA-PI peste percentila 95 la gravidele cu RCIU precoce ($p = 0,035$).

Prin trasarea curbei ROC, la lotul I s-a constatat faptul că scorul Apgar la 1 minut a fost dependent de modificările CTG cu o sensibilitate de 60% și o specificitate de 60% ($AUC=0,627$; IC 95%: 0,353-0,918), (Fig.VII.29).

Riscul estimat de UtA-PI peste percentila 95 a fost de 2,70 ori mai crescut la pacienții cu RCIU precoce. Nu s-au evidențiat diferențe procentuale semnificative în funcție de RCIU precoce sau tardiv.

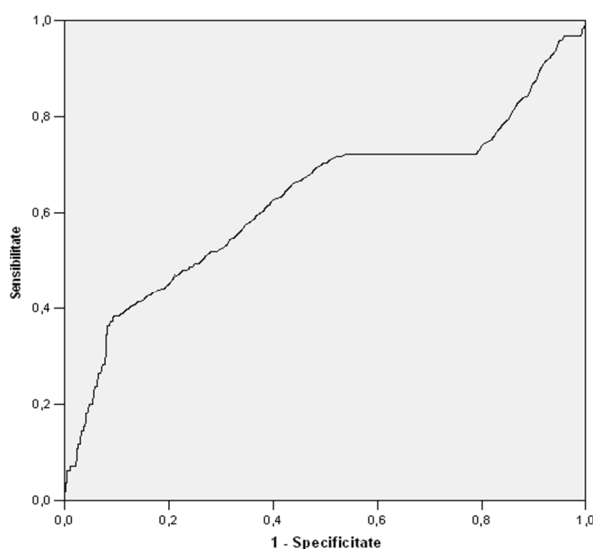


Fig.VII.29. Balanța sensibilitate/specificitate a traseului CTG în determinismul scorului Apgar la lotul cu greutatea fătului sub percentila 10

Discuții

Cauzele și factorii asociați, care pot afecta starea de bine a fătului și implicit, creșterea fetală sunt numeroase și incomplet cunoscute. Aceștia nu intervin separat, dar acționează prin diverse asocieri și în proporții variate. Prezența factorilor de risc, în absența unei biometrii anormale nu justifică adresabilitatea pacientei pentru o altă opinie (30,48). Dintre factorii demografici determinați (vârsta mamei, paritate, gestație) în acest studiu, nu am remarcat variații semnificative din punct de vedere statistic.

Dintre factorii comportamentali am reținut statusul de fumătoare, care s-a dovedit o variabilă semnificativă din punct de vedere statistic: 25,9% dintre gravidele din lotul I și numai 5,4 % din lotul II au fost fumătoare ($p=0,007$); riscul relativ de SGA fiind de aproximativ 4 ori mai mare ($RR=4,84$; $IC_{95\%}$: 1,47- 15,9) pentru gravidele din I-ul lot.

În urma unui studiu efectuat de Ong și colab. s-a constatat că mamele fumătoare au avut copii SGA la naștere ($p = 0,0005$), comparativ cu sugarii mamelor nefumătoare. Acești copii au fost supravegheați în primele 12 luni postpartum, când s-a constatat că au ajuns la greutatea adecvată vârstei (49).

În studiul nostru, la feții cu RCIU tardivă, valoarea medie a greutății la naștere a fost semnificativ mai redusă comparativ cu feții RCIU precoce, la mamele fumătoare, și anume: (1510g la nou născuții cu RCIU tardivă; $p = 0,001$ vs 1575g pentru nou născuții cu RCIU precoce; $p = 0,003$).

Există o asocieră între fumatul activ în sarcină și frecvența SGA cu un efect pronunțat la persoanele care fumează mai mult de 10 țigări pe zi. Încetarea expunerii la fumul de țigară a gravidelor, începând cu primele săptămâni de sarcină, se asociază cu reducerea până la dispariție a riscului de SGA (25).

Din patologia medicală asociată sau determinată de sarcină, HTA indusă de sarcină a fost semnificativ mai crescută la pacientele din lotul I de 29,6% comparativ cu lotul II de 8,6%; $p = 0,004$, pentru care riscul estimat de RCIU a fost de 1,83 ori mai crescut, $IC_{95\%}$: 1,30-2,57. Principalele complicații ale HTA în acest studiu au fost PE (50%) și sindromul HELLP (37,5%).

Ca urmare utilizării criteriilor Delphi în studiul nostru am remarcat prezența factorilor de risc pentru SGA comparativ cu lotul AGA pentru următorii factori: **fumatul** ($p = 0,007$), **antecedente de RCIU** ($p = 0,034$), **HTA - IS** ($p = 0,004$), **uter fibromatos** ($p = 0,032$) și **uter malformat** ($p = 0,046$), **obezitatea** s-a remarcat semnificativ ca și factor de risc pentru RCIU precoce comparativ cu RCIU tardivă ($p = 0,035$), dar și comparativ cu SGA ($p = 0,038$).

În comparație cu studiul efectuat în Franța, la care factorii materni nu au reprezentat variabile semnificative din punct de vedere statistic pentru riscul de RCIU, cu excepția: TAM, a statusului de fumătoare și a obezității, în studiul efectuat în România, am constatat că factorii de risc pentru RCIU semnificativi din punct de vedere statistic au fost: fumatul, obezitatea, HTA-IS, uterul fibromatos, uterul malformat și antecedente de RCIU, similar datelor din literatură (25,50).

În studiul nostru s-a înregistrat un număr redus de cazuri cu anemie feriprivă, diabet gestațional, trombofilie ereditară, boli pulmonare, CIHS, hepatite cronice, tiroidite autoimune asociate sarcinii, motiv pentru care nu au fost considerați factori de risc relevanți din punct de vedere statistic.

În acest studiu am remarcat modificări Doppler la nivelul UtA – PI, la 5 cazuri cu RCIU precoce și la 10 cazuri de feți cu RCIU tardivă cu un $p = 0,035$. Astfel UtA – PI peste percentila 95 reprezintă un marker Doppler important, utilizat în clasificarea feților cu RCIU conform criteriilor Delphi (47), care caracterizează RCIU precoce iar prezența lui va determina un risc de 2,7 ori mai mare pentru dezvoltarea RCIU precoce comparativ cu RCIU tardivă (Tabel VII.18).

Un studiu important este cel efectuat de Herraiz și colab. în care autorii au stabilit că, atunci când au asociat valorile PAPP-A1 cu UtA-PI la cazurile cu risc crescut pentru trisomia 21, au prezentat o corelație liniară negativă semnificativă între media UtA-PI și PAPP-A1 ($r=-0.331$; $P < 0.01$), iar rata fals pozitivă pentru trisomia 21 a scăzut de la 6,9% la 2,6% (51). Aceste determinări sunt foarte importante de efectuat, întrucât evită efectuarea unei prelevări (puncția de vilozități coriale pentru a infirma aneuploidia) în exces, și implică administrarea de Aspirină la gravidele detectate cu risc. În acest studiu, fiind un studiu retrospectiv nu am avut date complete în foaia de observație despre valoarea PAPP-A1, a MPV efectuate în I-ul trimestru de sarcină pentru a realiza această corelație.

Supravegherea stării de bine a fătului a fost evaluată în acest studiu retrospectiv, prin efectuarea CTG, determinarea ICP și evaluarea ecografică a anexelor fetale.

Un **traseu CTG reactiv** presupune un mediu intrauterin adecvat pentru dezvoltarea fetală, în schimb variabilitatea scăzută, apariția decelerațiilor sunt aspecte ce arată un mediu intrauterin ostil fătului (52).

În I-ul lot al studiului nostru s-au constatat 13% cazuri cu CTG areactiv, 5,6 % cazuri cu CTG, cu decelerații, comparativ cu lotul II, unde au fost 5,2% cazuri cu CTG areactiv și nu s-au constatat cazuri cu decelerații, aspecte semnificative din punct de vedere statistic ($p=0,049$). La lotul I, 40% dintre pacientele cu RCIU precoce și 11,1% dintre cele cu RCIU tardivă au prezentat CTG areactiv, (Fig.VII.25).

Un **traseu CTG areactiv**, cu decelerații ne sugerează un prognostic fetal rezervat, fapt demonstrat prin stabilirea corelației între CTG și scorul Apgar. Prin calcularea curbei ROC, am evidențiat faptul că scorul Apgar la 1 minut este dependent de modificările CTG având o sensibilitate de 60% și o specificitate de 60% (Fig.VII.29).

Flynn și col. au efectuat un studiu pe 301 gravide corelând reactivitatea ritmului cardiac fetal cu mișcările active fetale, corelarea traseului CTG reactiv sau areactiv cu scorul Apgar. Astfel au constatat că a existat o proporție semnificativă din punct de vedere statistic de cazuri cu scor Apgar < 6 , la grupul de feți cu CTG areactiv $p < 0,001$, fapt demonstrat și în studiul nostru, și că numărul de nașteri prin operație cezariană este crescut la grupul cu CTG areactiv (53).

În studiul nostru s-au identificat modificări Doppler precoce, care au stat la baza deciziei pentru naștere. Astfel la lotul gravidelor cu RCIU precoce au fost identificate 2 cazuri cu UA-PI peste percentila 95 iar la 3 cazuri cu flux inversat la nivelul arterei ombilicale, motiv pentru care s-a impus nașterea prin operație cezariană de urgență, după profilaxia bolii membranelor hialine cu dexametazonă și administrarea de sulfat de magneziu în scop neuroprotector (Tabel VII.18).

Modificările Doppler se manifestă secvențial, în cazurile cu RCIU precoce (< 32 SA), urmând o succesiune progresivă de modificări ca urmare persistenței hipoxiei. Ferrazzi și echipa sa au clasificat aceste modificări în: modificări precoce, care sunt puse în evidență la nivelul UA, ACM și modificări tardive, evidențiate prin alterarea fluxului sanguin la nivelul ductului venos și istmului aortic. Astfel, acești cercetători au demonstrat că la 50% dintre feții cu RCIU precoce, modificările Doppler precoce au apărut cu 15-16 zile înainte de decizia de naștere, în timp ce modificările Doppler tardive au apărut la 50% dintre feții cu RCIU precoce cu 4-5 zile înainte de decizia de naștere. Intervalul de timp de la apariția modificărilor precoce până la apariția modificărilor tardive ($p < 0,0001$), dar și modificările tardive, au fost semnificativ asociate cu moartea perinatală ($p < 0,01$) (54).

Rezultate asemănătoare au fost puse în evidență și în studiul nostru și anume, la lotul gravidelor cu feți RCIU tardivă au fost 14 cazuri cu ICP sub percentila 5 ($p = 0,098$), comparativ cu lotul gravidelor cu feți RCIU precoce unde nu s-au identificat modificări ale ICP (Tabel VII.18).

Oligoamniosul, care apare ca urmare fenomenului de centralizare a circulației datorită hipoxiei fetale, este unul din markerii ecografici (55) semnificativ statistic, depistați la evaluarea stării de bine a fătului, la feții din lotul I (52,9% cazuri) comparativ cu cei din lotul II (36,2% cazuri) ($p = 0,014$). Nu același lucru am remarcat, când am comparat subgrupurile RCIU precoce vs RCIU tardivă, RCIU precoce vs SGA și RCIU tardivă vs SGA.

Modificările ecografice ale placentei (patologii de inserție placentară, prezența zonelor anecogene, hematoame deciduale în I-ul trimestru de sarcină, decolare de placenta, grad de maturitate crescut comparativ cu VG, adică calcificări placentare), au fost puse în evidență și în studiile noastre. Cele mai frecvente modificări placentare, depistate ecografic din I-ul trimestru de sarcină, au fost evidențiate în acest studiu, la 81,5% cazuri la lotul I și 72,4% la

lotul II, $p=0,049$ iar placentă cu grad de maturitate crescut la 13% din cazuri din lotul I vs 6,9% cazuri din lotul II), $p=0,05$. Riscul estimat pentru RCIU la aceste paciente a fost de 1,3 ori mai mare. Aceste aspecte placentare, depistate ecografic, sugerează o placentatie deficitară începând cu trimestru I de sarcină (hematom decidual) dar și ulterior, în trimestrul II - III (grad placentar de maturitate crescut), fiind mai frecvente în lotul cu RCIU tardivă vs SGA și mai ales la gravidele cu oligoamnios .

Chen și colab. au efectuat un studiu, pe modificările ecografice placentare, și au constatat că prezența calcificărilor premature înainte de 32 SG s-au asociat cu complicații materne dar și neonatale: hemoragia postpartum, DPPNI, RCIU, MFIU. În contrast cu aceste constatări, placenta gradul III între 32-36 SG nu se asociază cu complicații materne și neonatale mai frecvente decât la lotul martor (56). Astfel, modificările placentare precoce reprezintă un factor de risc pentru efecte nefavorabile perinatale, chiar în absența altor factori de risc. Aceste constatări ecografice pot facilita identificarea gravidelor cu risc și includerea lor într-un program strict de monitorizare prenatală.

Un făt cu RCIU necesită monitorizare CTG continuă intrapartum dacă se decide ca urmare evaluării stării de bine a fătului și a circulației Doppler, că nașterea poate să se desfășoare pe cale naturală. Starea fătului cu RCIU se poate deteriora rapid în timpul travaliului, neputându-se adapta la stresul ce apare ca urmare contracțiilor uterine, motiv pentru care se indică nașterea prin operație cezariană de urgență (57).

În acest studiu au fost atât nașteri pe cale naturală, cât și prin operație cezariană: 81,5% dintre gravidele din lotul I și 70,7% din cele din lotul II au născut prin cezariană, nesemnificativ din punct de vedere statistic ($p=0,180$), întrucât au existat și alte indicații ale nașterii prin operație cezariană.

În acest studiu, comparativ cu studiul efectuat în Franța am pus în evidență riscul crescut al HTA-IS, al factorilor materni: fumatul, obezitatea, antecedente de RCIU, uterul malformat și uterul fibromatos, pentru RCIU. Ca urmare utilizării criteriilor Delphi, am diferențiat cazurile SGA de RCIU prenatal, dar și RCIU precoce de RCIU tardivă, și am analizat postnatal diferența în evoluția imediată (până la externare) a feților/nou născuților RCIU față de cei SGA și față de cei AGA.

Prin corelațiile descrise am demonstrat că monitorizarea stării de bine a fătului prin efectuarea ecografiei fetale, (determinarea indicelui amniotic, Doppler-ul circulației fetale, RCF, MFA, morfologia placentei) și a CTG pot ameliora prognosticul fetal printr-un management adecvat.

Concluzii

1. Bilanțul etiologic în RCIU implică ca și diagnosticarea sa, o atitudine sistematică și riguroasă.
2. Prognosticul fetal poate fi ameliorat prin determinarea în I-ul trimestru de sarcină a markerilor serici, evaluarea Doppler a circulației utero-placentare, evaluarea morfologică a placentei și instituirea profilaxiei cu Aspenter.
3. Evaluarea stării de bine a fătului prin determinarea: circulației Doppler în teritoriul fetal, a cantității de lichid amniotic, efectuarea CTG, reprezintă elemente cu rol important în managementul sarcinii cu RCIU.
4. Din punct de vedere practic, biometria fetală este utilă pentru diagnosticarea unui făt cu RCIU sau SGA, iar velocimetria Doppler și morfologia fetală permit de cele mai multe ori determinarea cauzei și evaluează prognosticul vital fetal.
5. Utilizarea criteriilor Delphi favorizează identificarea corectă a cazurilor cu risc și în consecință și managementul va fi adecvat fiecărei categorii de RCIU, astfel încât prognosticul fetal dar și neo-natal să fie ameliorat.

3.3 Studiu prospectiv caz – control efectuat în vederea identificării posibililor factori predictivi pentru RCIU.

Obiectivul și motivația studiului

Studiul are drept **obiectiv** determinarea: PAPP-A1, MPV, TAM, evidențierea modificărilor ecografice la nivelul placentei, evaluarea Doppler-ului la nivelul arterelor uterine, dar și o anamneză minuțioasă efectuată mamei, ca posibili factori predictivi în determinarea riscului de RCIU.

Motivația acestui studiu este de a îmbunătăți rata de morbiditate și mortalitate perinatală la gravidele cu risc de RCIU. Cercetările actuale se orientează pe determinarea factorilor și a markerilor serici predictivi precoce, care vor influența în mod pozitiv conduita profilactică și supravegherea cazurilor cu risc, prin administrarea de Aspenter 150 mg/zi până la 35 SA, ca metodă de profilaxie secundară a gravidelor cu risc de RCIU.

Material și metode

Studiul prospectiv, efectuat în perioada 1 august 2014 – 1 septembrie 2015, pe 70 gravide, care au fost incluse în studiu la vârsta gestațională (VG) 11 săptămâni 0 zile -13 săptămâni și 6 zile. Acest studiu a constatat în efectuarea unui bilanț clinic minuțios al gravidei, determinarea PAPP-A1, MPV, TAM, cu ocazia efectuării testului de screening pentru aneuploidii fetale, evaluarea ecografică a placentei în I-ul trimestru de sarcină prin menționarea dacă există sau nu, zone anecogene, a zonelor de decolare și determinarea UtA-PI, la cel puțin o arteră uterină. Gravidele incluse în studiu s-au adresat pentru monitorizarea sarcinii în ambulator, iar nașterea a avut loc în Secția de Obstetrică și Ginecologie a Maternității din cadrul Spitalului Județean de Urgențe Piatra Neamț.

Rezultate

Din caracteristicile gravidelor incluse în studiu nu s-au evidențiat elemente semnificative din punct de vedere statistic, între gravidele cu risc SGA și controale, în ceea ce privește: vârsta maternă, IMC, originea rasială, DZ, precum și modul de concepție, gestitate, paritate. Criteriile de departajare au fost factorii cu posibil risc de SGA sau și RCIU: statusul de fumătoare, HTA cronică, antecedente ginecologice, antecedente de HTA -IS, PE, E, HELLP, AUP, RCIU la sarcinile anterioare.

Astfel gravidele din lotul I, care au prezentat cel puțin un factor de risc major sau cel puțin doi factori de risc moderat pentru PE sau și SGA conform studiului ASPRE au urmat tratament profilactic cu Aspenter 150mg/zi. 11 gravide nu au efectuat tratamentul cu Aspenter din diverse motive (alergii, intoleranță). La gravidele care au avut indicația de tratament profilactic cu Aspenter ca urmare screening-ului efectuat în I-ul trimestru de sarcină, și nu au efectuat tratament profilactic, au rezultat 9 cazuri de RCIU tardivă de cauză vasculară și 2 cazuri de SGA. La pacientele care au urmat tratament cu Aspenter am avut un caz cu RCIU tardivă și 29 cazuri SGA, iar la lotul control, gravide fără factori de risc nu s-au înregistrat complicații pe parcursul evoluției sarcinilor.

La gravidele cu risc de SGA, valoarea **PAPP-A1** $< 0,5$ MoM a fost la 73,2% din cazuri la I-ul lot și la 37,9% cazuri - lotul control, semnificativ din punct de vedere statistic ($p=0,016$), (Fig.VII.34). **MPV** determinat în I-ul trimestru de sarcină a fost > 10 fL, la 73,2% din cazuri din I-ul lot și 27,6% cazuri la lotul martor, rezultate semnificative statistic ($p=0,001$), (Fig.VII.35). Greutatea fetală estimată în percentile la lotul I a fost de $6,1 \pm 3,21$, semnificativ mai redusă vs lotul martor: $45,6 \pm 25,3$, $p = 0,001$.

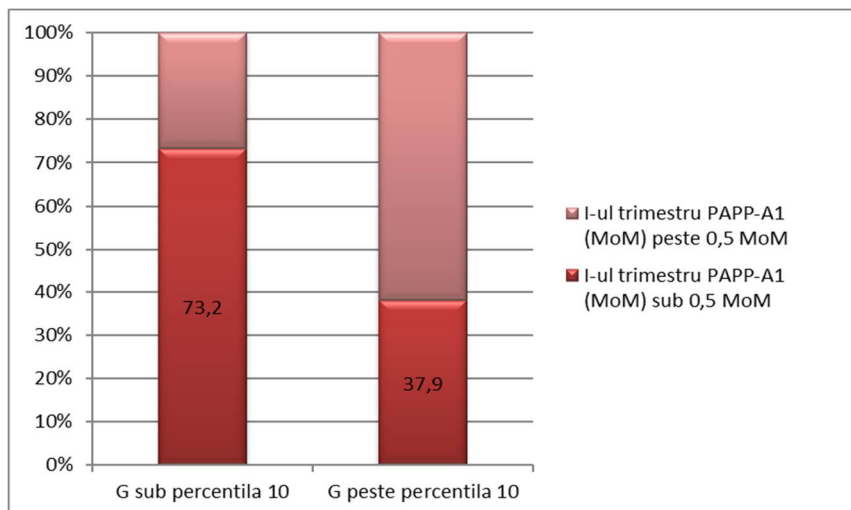


Fig. VII.34. Repartiția cazurilor în funcție de greutate și PAPP-A1

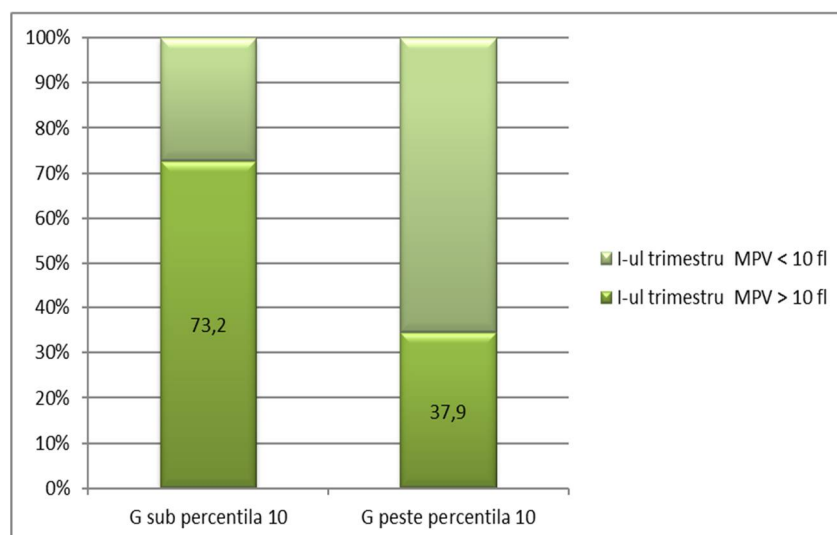


Fig. VII.35. Repartiția cazurilor în funcție de greutate și MPV

Discuții

Se știe că, fetești diagnosticați cu RCIU prezintă un risc crescut de morbiditate și mortalitate perinatală datorită complicațiilor care pot să apară. În acest context, determinarea unor markeri biochimici, care apar în circulația maternă la 12-13 SG, cu rol predictiv pentru RCIU, este esențială

În studiul nostru, din 41 de femei gravide cu SGA, 30 de gravide au avut niveluri **PAPP-A1** < 0,5MoM, sugerând o corelație statistic semnificativă între SGA și PAPP-A1 ($p = 0,016$), (Fig.VII.34).

Un alt marker determinat în acest studiu a fost **MPV**, factor predispozant pentru tromboză, aspect demonstrat din relația MPV și SGA. Valoarea crescută a MPV reflectă activarea

trombocitelor cauzată de insuficiența circulatorie utero-placentară. În acest studiu am constatat la 38 gravide MPV > 10 fl, iar la 30 de nou-născuți cu greutate mică la naștere s-a evidențiat o corelație între MPV > 10 fl, și greutatea nou-născuților la naștere cu $p = 0,001$, (Fig.VII.35), date compatibile cu literatura de specialitate(42,58,59). Un studiu realizat de M. Kanakt-Pektas arată că nivelul MPV > 10 fl, poate prezice RCIU cu o sensibilitate de 82,4% și o specificitate de 60% (42).

Dintre **factorii demografici determinați**: vârsta mamei, paritate, gestație nu am identificat variații semnificative statistic. Dintre **factorii comportamentali**: **statusul de fumătoare** a reprezentat un criteriu de selecție pentru lotul SGA, fiind considerat factor de risc pentru RCIU la fel ca și AOP (**RCIU la sarcinile anterioare, PE, E, HTA-IS**), APP (**HTA cronică, fibrom uterin**), (25,30). **TAM** determinată la I-a consultație prenatală a înregistrat valori mai crescute la lotul gravidelor SGA, comparativ cu lotul gravidelor de control (Tabel VII.20). Cercetarea efectuată în această teză, dar și studiile descrise în literatură, evidențiază faptul că determinarea PAPP-A1, TAM și UtA-PI în I-ul trimestru de sarcină, a factorilor anamnestici pot reprezenta markeri ai screening-ului gravidelor cu risc de RCIU și PE (36,60).

Un marker discutat și în studiile anterioare este **UtA-PI efectuat la ecografia de trimestrul I**. În acest studiu am determinat, la toate gravidele luate în studiu UtA-PI, cât și morfologia fluxului Doppler (persistența sau nu a incizurii proto-diastolice), elemente reprezentative ale primului val de invazie trofoblastică. Remodelarea inadecvată a arterelor spirale maternale duce la o circulație utero-placentară cu rezistență crescută, cu apariția de leziuni ischemice la nivel placentar. Atât PAPP-A1 scăzut (46) cât UtA-PI crescut la cel puțin o arteră uterină, reprezintă date importante despre invazia trofoblastică defectuoasă, cu repercusiuni negative pe termen lung asupra creșterii fetale dar și asupra patologiilor ce apar în sarcină: PE, AUP, MFIU (61).

30 gravide din I-ul lot au urmat tratament cu 150 mg/zi Aspirină, iar complicațiile apărute pe parcursul evoluției sarcinii la aceste gravide au înregistrat: 1 caz cu RCIU tardivă de cauză vasculară, restul gravidelor fiind SGA. Nu am avut complicații majore ca urmare tratamentului profilactic efectuat. 11 gravide din lotul gravidelor cu risc nu au urmat tratamentul recomandat cu Asperter din variate motive, iar complicațiile apărute în acest lot au fost următoarele: 9 cazuri cu RCIU tardivă de cauză vasculară (7 cazuri cu HTA-IS și 2 cazuri de PE) și 2 cazuri SGA.

Nașterea a avut loc prin operație cezariană ca urmare modificărilor constatate la examinarea Doppler dar și CTG. Nou născuții rezultați au prezentat Apgar sub 7 la 5 minute și au necesitat îngrijiri de terapie intensivă neonatală pentru: detresă respiratorie 2 cazuri, hipoglicemie 5 cazuri, hiperbilirubinemie 4 cazuri, enterocolită necrozantă 1 caz.

Modificări ecografice evidențiate la nivelul placentei (hematoame, zone anecogene) au fost puse în evidență și în acest studiu ca și în studiul anterior, aspecte care sugerează o placentă deficitară cu dezvoltare defectuoasă a vililor și implicit afectarea schimburilor materno-fetale cu repercusiuni asupra creșterii fetale (62).

Concluzii

1. Asocierea markerilor biochimici (PAPP-A1, MPV), TAM, Dopplerul la nivelul arterelor uterine și a parametrilor biofizici ai placentei, din primul trimestru de sarcină, dar și a factorilor anamnestici, constituie elemente promițătoare ce pot fi utilizate în detectarea riscului de RCIU;
2. Depistarea precoce a gravidelor cu risc de RCIU și /sau PE impune instituirea tratamentului profilactic cu Aspirină 150 mg/zi, monitorizarea minuțioasă a acestora pe parcursul sarcinii, dar și alegerea momentului optim al nașterii reducând astfel, morbiditatea și mortalitatea neonatală.

3.4. Studiu prospectiv caz - control efectuat în trimestrul III de sarcină în care s-a verificat dacă raportul sFlt/PlGF poate prezice RCIU tardivă de cauză vasculară.

Obiectivul acestui studiu este de a îmbunătăți prognosticul perinatal la gravidele cu risc de RCIU, prin determinarea raportului sFlt/PlGF, supranumit și fracția de PE, în vederea creșterii calității de monitorizare, reducând astfel morbiditatea și mortalitatea neonatală.

Scopul acestui studiu este de a confirma dacă raportul sFlt/PlGF, cunoscut ca și biomarker pentru PE, reduce rata fals pozitivă de detecție a cazurilor de RCIU tardivă, de cauză vasculară, suspicionată ca urmare examenului ecografic.

Material și metode.

Acesta este un studiu prospectiv caz-control, care a fost efectuat în perioada 01.10.2017 - 01.05.2018, la Maternitatea Cuza Vodă Iași. Acest studiu a inclus un număr de 68 cazuri divizate în două grupuri, în funcție de greutatea fetală estimată ecografic, la ecografia de trimestru III (28 SA + 0z și 34 SA +/- 6 z):

- Lot I - 34 cazuri de studiu, gravide cu greutatea fetală estimată sub percentila a 10 – a;
- Lot II - 34 cazuri control, gravide cu greutatea fetală estimată între percentilele 10 – 90.

Gravidele incluse în studiu s-au prezentat la Maternitatea Cuza Vodă pentru efectuarea ecografiei de trimestrul III de sarcină (între 28+0 săptămâni și 34+6 săptămâni).

Rezultate

Tabel VII.24. Date ultrasonografice, ale traseelor CTG și valori ai markerilor biochimici în momentul recrutării gravidelor în studiu

Caracteristici	Gravide cu RCIU, N=37	Grupul de control, N=37	Teste statistice aplicate	P
I-ul trimestru PAPP-A1 (MoM)	0.71±0.56	0.93±0.50	Testul t - Student	0.23
I-ul trimestru β HCG (MoM)	1.66±2.04	1.28±0.75	Testul t - Student	0.48
VG în momentul includerii în studiu	36.7 [32.4-37.2]	34.4 [33.7-36.7]	Testul Mann Whitney	0.60
VB în momentul includerii în studiu	32.4 [29-34.2]	34.7 [33.6-36.3]	Testul t - Student	<0.001
Greutatea fetală estimate în percentile la momentul includerii în studiu	6.4±3.36	46.7±21.58	Testul t - Student	<0.001
UtA-PI >1 la cel puțin o UtA	10/37 (66.6%)	5/37 (33.3%)	Testul Fisher	0.21
Prezența notch la cel puțin o UtA	9/37 (90%)	1/37 (10%)	Testul Fisher	0.04
UA-PI >1	22/37 (73.3%)	8/37 (26.7%)	Testul Chi-pătrat	<0.001
Absența sau inversarea diastolei la nivelul UA Absent/negativ=patologic	2/37 (51.6%)	0/37 (48.4%)	Testul Fisher	0.494
ACM-PI PI<1.5=patologic	19/30 (66%)	10/24 (44%)	Testul Chi-pătrat	0.113
ICP<1	10/37	0/37	Testul Fisher	0.28
AFI	15/37 (75%)	5/37 (25%)	Testul Fisher	<0.001
CTG în momentul nașterii-				

Caracteristici	Gravide cu RCIU, N=37	Grupul de control, N=37	Teste statistice aplicate	P
Variabilități anormale	7/37	0/37	Testul Fisher	0.011
Prezența decelerațiilor	4/37	0/37	Testul Fisher	0.11
Markeri serici				
PIGF (ng/mL)	86.6 [42.2-155.35]	459.3 [276.3-1387]	Testul Mann Whitney	<0.001
sFlt-1 (ng/mL)	6394 [3703.5-10187.5]	2402 [1491-3098]	Testul Mann Whitney	<0.001
sFlt-1/PIGF ratio	103.6 [29.2-194.2]	5.20 [1.54-9.34]	Mann Whitney test	<0.001

Nu s-au constatat diferențe semnificative între cazuri și controale privind: vârsta maternă, IMC matern, vârsta gestațională în momentul recrutării, originea rasială (toate gravidele fiind de origine caucaziană), fumatul și consumul de alcool, APP de HTA cronică, DZ, LES, APS precum și modul de concepție (spontană sau fertilizare in vitro), gestitate, paritate, HTA-IS sau PE și complicațiile acestea: E, sindromul HELLP și AUP.

Datele CTG care includ variabilitatea anormală și prezența decelerațiilor; valori ale markerilor biochimici din primul trimestru de sarcină (PAPP-A1 (MoM) și β HCG (MoM) (care au fost disponibile), dar și valorile markerilor angiogeni: **sFlt-1**, **PIGF** și raportul: **sFlt-1/PIGF** sunt prezentate în tabelul VII.24. Nivelul mediu al PIGF în rândul femeilor gravide cu RCIU a fost semnificativ mai mic decât cel al grupului martor (86,6 și 459,3, $p < 0,001$). Nivelurile medii sFlt1 la sarcini complicate cu RCIU au fost mai mari decât în cazul sarcinilor normale (6394 și 2402, $p < 0,001$). Raportul sFlt-1 / PIGF la cazurile RCIU comparativ cu sarcinile normale a fost (103,6 versus 5,20), semnificativ mai mare ($p < 0,001$), (Tabel VII.24).

Tabel VII.25. Rezultate perinatale și neonatale la grupul cu RCIU și la grupul control

Rezultate	Grupul cu RCIU; N=37	Grupul control; N=37	Teste statistice aplicate	P
VG la naștere	37 [33.5-38]	38[38-39]	Testul Mann Whitney	<0.001
Modalitatea de naștere (naturală sau cezariană)	31/37 (54.4%)	26/37(45.6%)	Testul Fisher	0.39
Categorii: SGA, AGA, LGA (SGA - patologic)	22/37	0/37	Testul Fisher	<0.001
Sex (Feminin)	20/37	20/37	Testul Chi-pătrat	0.09
scor APGAR<7, la 5 min	9/37 (75%)	3/37 (25%)	Testul Chi-pătrat	0.058
LA meconial	5/37 (55.6%)	4/37 (44.4%)	Testul Fisher	0.9
pH <7 din cordonul ombilical	1/37	0/37	Testul Fisher	0.99
Necesitatea terapiei intensive neonatale	11/37 (73.3%)	3/36**(26.7%)	Testul Chi-pătrat	0.37
Numărul de zile în terapie intensivă neonatală	32.55+/-26.546	11,5+/-7.141	Testul Fisher	0.40
Detresă respiratorie: severă/medie/ușoară	15/37	6/36**	Testul Fisher	0.03

Rezultate	Grupul cu RCIU; N=37	Grupul control; N=37	Teste statistice aplicate	P
Hemoragie intraventriculară	6/37	2/36	Testul Fisher	0.15
Enterocolită necrozantă	7/37	0/36	Testul Fisher	0.005
Hipoglicemie	4/37	2/36	Testul Fisher	0.61
Hiperbilirubinemie	12/37	10/36	Testul Fisher	0.02
Hipocalcemie	15/37	6/36	Testul Fisher	0.5
Persistența ductului arterial sau foramen ovale	8/37	3/36	Testul Fisher	0.09
MFIU antepartum	1/37	0/37		---
HTA – IS	6/36	1/36	Testul Fisher	0.10
PE, E, HELLP, AUP	1/37	0/36	Testul Fisher	0.49

*Indicele ponderal Rohrer a fost calculat folosind greutatea la naștere / talia nou născutului x100. Percentilele pe curbele de creștere ale lui Lubcenco și Fenton au fost evaluate pentru fiecare caz, permițând clasificarea cazurilor în SGA simetrice și asimetrice. (Fenton and Kim 2013; Lubchenco et al. 1963)

** Un făt din grupul control a murit in utero prin anemie hemolitică acută produsă de infecția cu parvovirus.

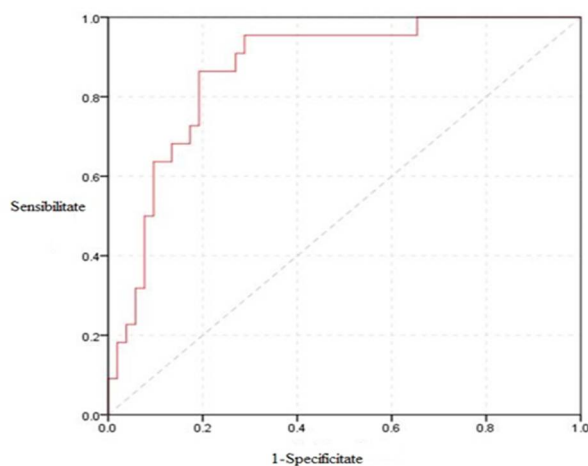


Fig. VII.36. Curba ROC și valoarea cutoff pentru raportul sFt/PIGF la toate cazurile incluse în studiu.

Ca variabilă am considerat raportul sFt-1 / PIGF. Am inclus, de data aceasta, toți pacienții înscrși (inclusiv cei care au dezvoltat PE și complicațiile sale în timpul actualei sarcini). Am constatat o valoare prag de 36.065 cu o sensibilitate de 86.4% și o specificitate de 80.8%, foarte apropiată de valoarea prag pentru PE găsită de Zeisler: 38, (Fig.VII.36).

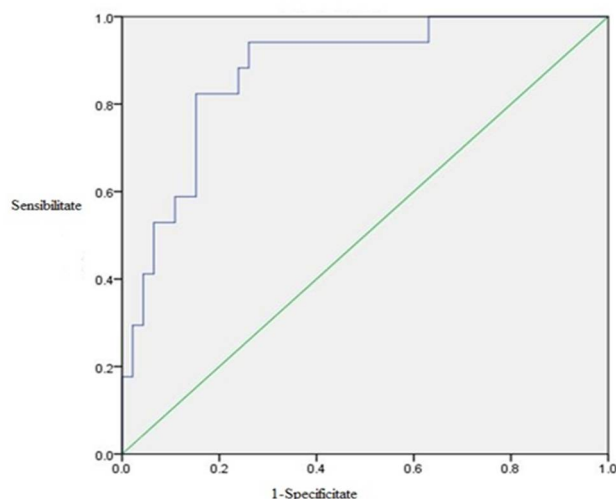


Fig. VII.37. Curba ROC și valoarea prag pentru raportul sFlt/PIGF în detectarea cazurilor cu RCIU la cazurile incluse în studiu exceptând cazurile care au dezvoltat PE, E, sindrom HELLP, AUP (n-5 cazuri au fost excluse)

Deoarece PE este asociată cu valori ridicate ale raportului sFlt1/PIGF, am recalculat curba ROC după excluderea pacienților care au dezvoltat HTA – IS și complicațiile sale (PE, HELLP, AUP). Noua curbă ROC este calculată (Fig.VII.37), după excluderea a 5 gravide, 4 cu PE și una cu AUP. În studiul nostru nu au fost înscrise cazuri cu E sau sindrom HELLP.

În acest caz, valoarea cutoff nu s-a schimbat (36.065), dar au fost înregistrate o sensibilitate mai scăzută (82.4%) și o specificitate mai mare (84.8%).

Când am folosit doar datele biometrice pentru estimarea greutateii fetale (EFW) <10-a percentilă, sensibilitatea a fost de 44,4%, cu o specificitate de 89% pentru o rată falsă pozitivă (FPR) de 10%. Când am combinat datele ecografice, EFW <10 percentile, cu raportul sFlt-1/PIGF > 38, sensibilitatea a devenit de 84,21%, cu o specificitate de 84,31% pentru un FPR de 10%.

Discuții

➤ *Ce se cunoaște deja despre acest subiect?*

O abordare promițătoare a fost aceea de a determina anumiți markeri serici, la cazurile suspecte de RCIU, ca urmare efectuării biometriei fetale în trimestru III de sarcină, care ar diferenția SGA de RCIU. După cum am văzut și în studiile personale anterioare descrise, cât și în literatură concentrațiile serice scăzute ale PAPP-A1 în primul sau al II-lea trimestru de sarcină sunt asociate cu risc crescut de RCIU (39,64).

Deoarece, placentă anormală este considerată a fi principala cauză a RCIU, o abordare actuală constă în combinarea biometriei fetale cu indicatori ai disfuncției placentare. Astfel, markerii determinați în trimestrul III de sarcină sunt factori angiogenici: PIGF, sFlt-1, raportul sFlt-1/PIGF, endoglina serică, PP13 și factorii hormonal: ADAM12, hPL și DLK (65). Motivul utilizării biomarkerilor angiogenici îl reprezintă insuficiența placentară, care este legată de afectarea angiogenezei. Pe acest principiu ne-am bazat și noi în acest studiu, evaluând rolul determinării raportului sFlt-1/PIGF în predicția RCIU tardivă de cauză vasculară.

Utilitatea practică a fracției angiogenice a fost deja demonstrată în studiul PE. Zeisler și colaboratorii, au arătat în studiul PROGNOSIS, valoarea predictivă pentru PE având o valoare prag de 38 (63).

În studiul nostru, am calculat nivelul mediu al PIGF în lotul gravidelor cu RCIU, care a fost semnificativ mai mic decât cel al grupului martor (86,6 vs 459,3, $p < 0,001$), (Tabel VII.24).

La același lot de gravide am calculat și nivelul mediu al sFlt1, care a fost mai mare decât în sarcinile normale (6394 vs 2402, $p < 0,001$), (Tabel VII.24). Rezultatele obținute sunt similare celor din literatură care arată diferențele de exprimare a factorilor angiogeni și antiangiogeni în condiții de hipoxie cronică. Angiogeneza defectuoasă este responsabilă de modificările acestor proteine, proces demonstrat de către Ahmed și echipa sa (66).

Raportul sFlt-1/PIGF, sau fracția PE calculată în studiul nostru, efectuat la gravidele cu RCIU comparativ cu lotul martor a fost (103,6 versus 5,20), semnificativ mai mare ($p < 0,001$), (Tabel VII.24).

Prin determinarea curbei ROC (Fig.VII.36), am constatat o valoare prag de 36.065 cu o sensibilitate de 86.4% și o specificitate de 80.8%, apropiată de valoarea prag pentru PE găsită și de echipa lui Zeisler - 38, (63). Recalculând curba ROC (Fig.VII.37.), prin excluderea gravidelor cu patologie vasculară determinată de sarcină (HTA – IS), care ar putea influența rezultatele, am constatat că valoarea prag nu s-a modificat, dar sensibilitatea a fost mai scăzută (82.4%) și specificitatea mai mare (84.8%).

Ca urmare acestui studiu, putem confirma rolul determinării fracției PE în detectarea gravidelor cu RCIU (67).

Există numeroase studii care confirmă rolul fracției angiogenice (raportul sFlt-1 / PIGF) în detectarea PE, unele dintre ele având aceeași valoare prag de 38 ca și în studiul nostru (68–70).

Mult mai puține studii au analizat rolul factorilor angiogenici placentari în prezicerea altor rezultate nefavorabile ale sarcinii datorate insuficienței placentare: AUP (70), RCIU (65,68,71–73), MFIU și naștere prematură (71).

Multe studii sugerează că adăugând biomarkerii angiogeni la evaluarea ecografică de rutină din trimestrul 3 și la analiza factorilor de risc materni, ar ameliora rata de detecție a SGA. Așa dar, Bakalis și colaboratorii, au efectuat un screening de rutină la nașterea feților SGA, combinând caracteristicile materne (istoric medical matern) și greutatea fetală estimată ecografic prin biometrie între 30 și 34 săptămâni. La o rată fals pozitivă de 10%, la feții născuți la mai puțin de 5 săptămâni de la evaluare, a găsit o sensibilitate de 80%, 87% și 92%, pentru greutatea la naștere sub percentila 10, 5 și respectiv 3. Când nașterea se producea la peste 5 săptămâni de la evaluarea ecografică, rata de detecție a fost , respectiv de 53%, 58% și 61%. Când a adăugat un biomarker angiogenic la screening-ul descris anterior, pentru aceeași rată de falsă pozitivitate de 10%, predicția a crescut la 85%, 93% și 92%, pentru nașterea în primele 5 săptămâni de la evaluarea ecografică, pentru greutatea la naștere de <105, sub 5% și sub 3%. Rata de detecție combinată cu acest marker la nașterea peste 5 săptămâni de la evaluarea ecografică, a fost respectiv de 57%, 64% și respectiv 71% (72,74).

Studiul nostru confirmă ideea, că prin adăugarea markerilor serici (raportul sFlt/PIGF) la biometria efectuată ecografic putem crește sensibilitatea screening-ului pentru detectarea RCIU tardive. Când am folosit numai biometria pentru estimarea greutății fetale sub percentila 10-a, sensibilitatea a fost de 44,4% cu o specificitate de 89% pentru o rată fals pozitivă de 10%. Ulterior am combinat datele ecografice, EFW <10 percentile, cu raportul sFLT-1 / PIGF > 38 și am obținut o sensibilitatea de 84,21% și o specificitate de 84,31% pentru un FPR de 10%, pentru detectarea cazurilor cu RCIU.

Multe studii efectuate, privind rolul raportului sFlt/PIGF în diagnosticul RCIU nu au exclus asocierea altor patologii legate de insuficiența placentară cum ar fi: PE, AUP, care pot influența rezultatele. Komwilaisak a publicat un studiu în care argumentează că aceste patologii sunt frecvent asociate cu RCIU și neexcluderea cazurilor cu aceste patologii reflectă realitatea, iar rezultatele pot fi generalizate (73).

Studiul nostru a demonstrat că raportul sFlt/PIGF este un marker biochimic util în identificarea cazurilor cu RCIU. Mai mult decât atât studiul nostru a calculat valoarea prag pentru aceasta 36,05, foarte aproape de valoarea prag – 38 determinat de Zeisler și echipa sa (63) pentru detectarea PE. Această valoare nu se modifică dacă luăm în considerare toate

cazurile de RCIU, inclusiv cele cu PE asociată, sau complicațiile acesteia la sarcina în curs de desfășurare, sau dacă excludem cazurile cu PE și complicațiile acesteia.

În acest studiu predomină nașterea prin operație cezariană la lotul I (54,4%), dar comparativ cu lotul II (45,6%), procentul este nesemnificativ din punct de vedere statistic ($p = 0,39$), (Tabel VII.25). Întrucât, au fost și alte indicații pentru nașterea prin cezariană (miopie forte, patologie de canal dur, de canal moale, uter cicatricial, prezentație pelviană, SFA), numărul nașterilor prin operație cezariană este crescut atât la loturile cu RCIU cât și la loturile control astfel încât aceste rezultate nu sunt semnificative din punct de vedere statistic.

Conform protocolului implementat de Figueras și colaboratorii, decizia de naștere dar și modalitatea de naștere se impune ca urmare a monitorizării stării de bine a fătului în funcție de VG prin CTG și Doppler materno-fetal (75).

Prognosticul feților cu RCIU din studiile noastre a fost favorabil și nu am avut MFIU sau mortalitate perinatală, întrucât vârsta medie de gestație la naștere a fost 36 SG, deci, complicațiile severe ale prematurității fetale nu s-au suprapus leziunilor ca urmare hipoxiei cronice (Tabel VII.25).

Efectele nefaste ale hipoxiei asupra fătului nu pot fi evitate în totalitate, chiar dacă intervin mecanismele compensatorii ale fătului, și anume, fenomenul de centralizare a circulației cu protecția organelor vitale (creier, cord, suprarenale). Feții cu RCIU sunt vulnerabili ca urmare hipoxiei cronice prelungite sau hipoxiei cronice acutizate și orice stress în plus va determina leziuni cerebrale cu repercusiuni nefaste și prognostic fetal rezervat (3,76).

Prognosticul fetal este cu atât mai rezervat cu cât VG este mai mică, întrucât se asociază și complicațiile prematurității fetale, aspect foarte important în luarea deciziei de naștere. Hemoragia intraventriculară este o complicație mult mai frecventă când se asociază și prematuritatea, complicație ce poate fi evitată ca și detresă respiratorie prin administrarea antenatală de steroizi (77). Deși se cunoaște că fătul prematur este capabil să tolereze un timp mai îndelungat perioadele de hipoxie-ischemie, aceasta nu reprezintă decât o perioadă critică în dezvoltarea creierului fetal, întrucât leziunile ulterioare survenite pot modifica traiectoria dezvoltării sistemului nervos și pot declanșa diverse leziuni (tulburări de conectivitate neuronală, declanșarea apoptozei celulare), care nu pot fi detectate imediat. Aceste modificări pot fi vizibile prin RMN fetal, la câteva săptămâni după naștere prin evidențierea reducerii substanței albe (78,79).

➤ **Care sunt implicațiile pentru practica de sănătate publică?**

Evaluarea stării de bine a fătului în trimestrul III de sarcină este foarte importantă pentru un prognostic fetal și neo-natal bun.

Obiectivul screening-ului pentru RCIU în trimestrul III de sarcină este de a identifica gravidele cu risc crescut, care necesită o monitorizare mai atentă, dirijarea cazurilor către o unitate spitalicească de nivel III pentru o evaluare mai bună a momentului nașterii dar și pentru îngrijirile acordate nou născuților în secția de terapie intensivă neo-natală.

Atunci când avem o valoare a raportului sFlt/PlGF > 38 , și o stare fetală bună la o sarcină cu RCIU, cât și circulația Doppler în teritoriul fetal în limite normale, prognosticul fetal va fi mai favorabil iar morbiditatea și mortalitatea fetală și neo-natală vor fi mai reduse.

Determinarea raportului sFlt/PlGF, este utilă și în monitorizarea mai atentă a cazurilor cu risc de PE evitând spitalizările prelungite și inutile, stresul și anxietatea gravidelor fără risc.

Concluzii

1. Utilizarea raportului sFlt/PlGF a intrat deja în practica curentă pentru diagnosticarea și gestionarea PE, dar, este de asemenea util și în alte patologii determinate de insuficiența placentară, una dintre ele fiind RCIU tardivă de cauză vasculară.

2. În urma acestui studiu putem confirma că raportul sFlt/PlGF poate fi utilizat în detectarea RCIU.
3. Pentru screening-ul RCIU, putem folosi aceeași valoare prag de 38 ca și în cazul PE, iar prezența unei PE asociate nu influențează rezultatele.
4. Prin acest studiu confirmăm ideea, că prin determinarea raportului sFlt/PlGF și a biometriei fetale, putem crește sensibilitatea screening-ului pentru detectarea RCIU tardive.

3.5. Aspecte histo-patologice ale placentei în RCIU.

Obiectivul și motivația studiului

Obiectivul studiului constă în evidențierea principalelor modificări placentare în RCIU.

Motivația alegerii acestui studiu a fost evaluarea modificărilor histo-patologice placentare care apar la cazurile cu RCIU de cauza vasculara sau placentara, întrucât se cunoaște că patologia placentară stă la baza majorității complicațiilor, care apar în sarcină (HTA-IS, PE, E, HELLP, AUP).

Material și metode utilizate

Pentru ilustrarea aspectelor histo - patologice ce apar în RCIU, am prezentat o serie de cazuri culese pe perioada cercetării doctorale. Au fost studiate histopatologic 25 de placentate de la gravidele cu RCIU, dintre care, câteva cazuri le voi prezenta în acest studiu.

Pentru a studia piesa din punct de vedere histo-patologic s-a respectat protocolul de prelucrare a piesei chirurgicale. Acesta a fost însoțit de foaia de observație cu datele pacientelor și diagnosticul prezumtiv. Preparatul histopatologic realizat astfel, a permis interpretarea corectă a leziunilor pentru stabilirea diagnosticului anatomo-patologic. Studiul histo-patologic al placentelor din lotul nostru, a fost efectuat de către echipa de medici anatomo – patologi ai Laboratorului de Anatomie Patologică, din cadrul Maternității Cuza Vodă, Iași.

De asemenea, am studiat articole de specialitate prin intermediul motorului de căutare *PubMed* utilizând termeni specifici, pentru a confirma rolul studiului anatomo-patologic al placentei în RCIU (restricția de creștere intrauterină, placenta, patologie placentară, leziuni vasculare placentare, vilite, infarctul placentar, arterele spiralate, invazia trofoblastică).

Rezultate

Prin examinarea celor 25 placentate a feților cu RCIU am constatat diversitatea leziunilor histo-patologice de la leziuni minime până la leziuni severe.

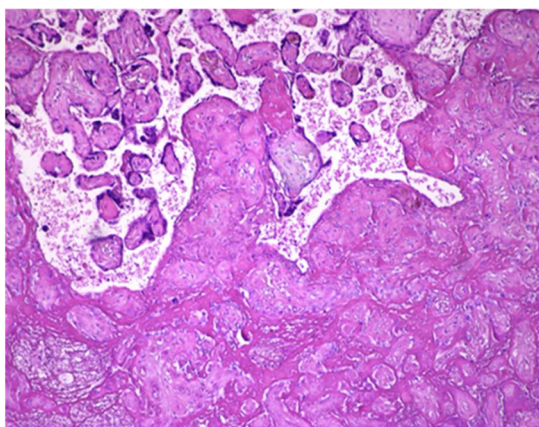


Fig. VIII.45. Infarct cronic pe fond de hipoplazie vilozitară distală (HEx10).

Fig. VIII.47. Plaje de fibrinoid în care sunt incluse celule ale TI, fibrinoid intravilozitar (HEx10)

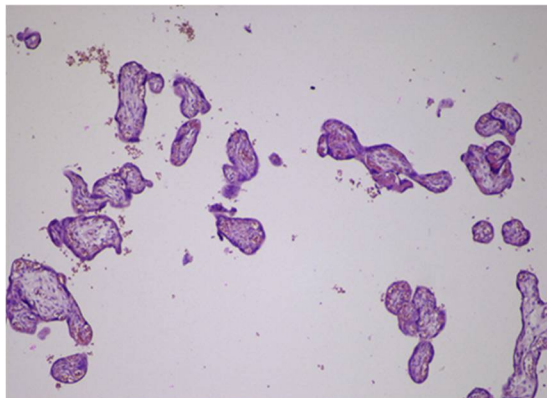
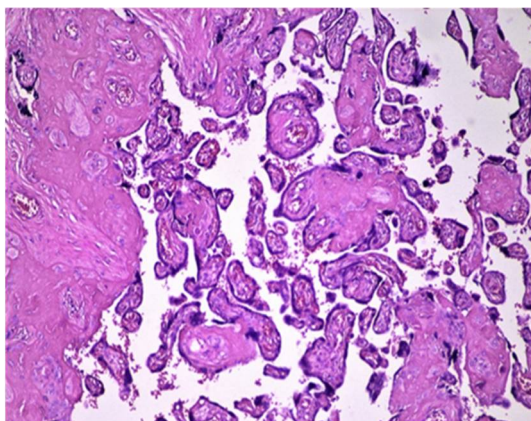
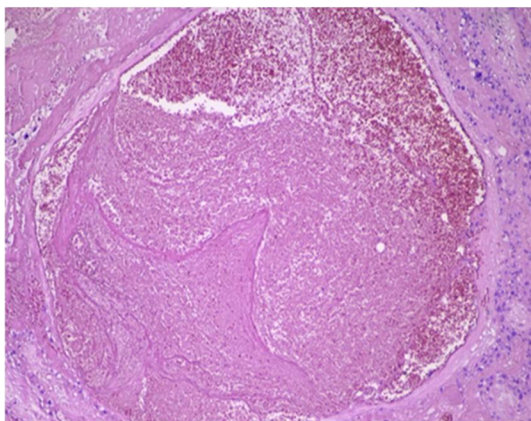


Fig. VIII.49. Hipoplazia vilozităților coriale distale (HEx10)

Fig. VIII.61. Tromboză vasculară parietală (HEx10)



Discuții

Placenta, înzestrată cu o vascularizație bogată, joacă un rol important în dezvoltarea RCIU. Ischemia placentară este cauza cea mai comună a RCIU, care determină insuficiența placentară prin deteriorarea perfuziei utero-placentare.

Caracteristicile clinice ale bolii ischemice placentare sunt puse în evidență pe parcursul celei de-a doua jumătăți a sarcinii, chiar dacă procesele fiziopatologice care inițiază boala apar din prima jumătate a sarcinii (80).

Modificările histopatologice pot oferi o explicație fiziopatologică specifică RCIU. La o placenta normală, din punct de vedere histopatologic, integritatea sincițiotrofoblastului este crucială pentru efectuarea schimburilor materno-fetale. Dacă există un defect de conectare la acest nivel, se produce o dispunere anormală a celulelor trofoblastice în jurul vilozităților îngroșând membrana feto-maternă. Aceste modificări determină hipoperfuzie și eventual ischemie. Ca urmare acestor modificări, apare un dezechilibru între procesul de proliferare și cel de apoptoză a celulelor sincițiotrofoblastului, rezultând acumulări de nuclei ale sincițiotrofoblastului degenerat, care formează noduri sincițiale. Iskender-Mazman a demonstrat că nodurile sincițiale sunt mai frecvente la placentele fetilor cu RCIU (81).

Întrucât, examenul histopatologic se efectuează după naștere, iar noi în timpul sarcinii constatăm consecințele leziunilor placentare prin studiul Doppler materno-fetal, examinarea histopatologică a placentei la sarcinile cu RCIU este importantă pentru elaborarea prognosticului sarcinilor ulterioare (22). Despre rata recidivelor nu apar cifre foarte exacte (20) în literatură, întrucât, leziunile placentare în sarcina cu RCIU sunt numeroase și nespecifice. Rata de recidivă nu este relevantă, întrucât, leziunile histopatologice nu au fost studiate și la avortonii din I-ul și al II-lea trimestru de sarcină la femeile supravegheate. Astfel, se citează în literatură o rată de recidivă de 17% (82) pentru leziuni de vilite de etiologie neprecizată, și 80% pentru intervilitate cronice histiocitare (83).

Din punct de vedere histo-patologic, placenta în sarcina normală la termen, poate prezenta zone de infarct sub 3 cm, localizate la periferia placentei, fără semnificație patologică. Contrar acestei constatări, o zonă de infarct mai mare de 3 cm, localizată în zona centrală sau infarcte multiple de mici dimensiuni, reprezintă leziuni patologice care reduc suprafața funcțională a placentei cu apariția în consecință a RCIU (20). Un studiu retrospectiv efectuat de Vinnars și colab. pe un număr de 157 cazuri cu PE, a demonstrat că la 39,7% cazuri cu PE severă, mai mult de 5% din suprafața placentei avea leziuni de infarct iar în PE moderată, leziunile de infarct s-au pus în evidență în 17,1% din cazuri (19).

Frecvența crescută a leziunilor de infarct a fost constatată și la placentele studiate în cazurile noastre (Fig.VIII.45). Caracterul extins și multifocal al leziunii poate fi asociat cu RCIU (20,84).

Leziunile severe de tromboză în circulația fetală au fost puse în evidență și în studiul nostru la fătul mort antepartum. La examinarea histo-patologică a placentei s-au constatat: infarcte placentare vechi, multiple; tromboze parietale a vaselor coriale (Fig.VIII.61); depuneri excesive de fibrinoid perivilozitar la nivelul plăcii coriale și bazale. Cordon ombilical normal conformat din două artere și o venă, dar incluse în matricea mixoidă edemațiată. Aceste zone de infarct multiple și vechi probabil au apărut în mod repetat de-a lungul evoluției sarcinii, în momente diferite excluzând din funcție porțiuni placentare funcționale și afectând astfel creșterea și starea de bine a fătului (85). Din aceste considerente se poate afirma că placenta reprezintă un *jurnal al vieții intrauterine a fătului*.

Acumulările de fibrinoid descrise la majoritatea cazurilor din studiul nostru sunt modificări histo-patologice asociate sarcinilor cu RCIU, aspecte descrise și în literatură. Aceste aspecte pot traduce un proces de adaptare a fătului la insuficiența placentară (81,86).

Vasculopatia trombotică fetală poate fi cauza paraliziei cerebrale neo-natale sau alte forme de insuficiență neurologică fetală, și este cu atât mai severă cu cât se suprapun și leziunile de hipoxie acută din timpul travaliului. 52-65% din nou născuții la termen prezintă fenomene de insuficiență neurologică, imediat postpartum sau în primii ani de viață (21). Prezența vasculopatiei trombotice fetale evidențiate la examinarea anatomo-patologică a placentei implică:

- monitorizarea mai atentă a nou născutului din punct de vedere neurologic;
- un nou născut la termen normal neurologic dar cu prezența de leziuni placentare severe implică monitorizarea pe termen lung a copilului din punct de vedere neurologic;

În situațiile de asfixie perinatală severă este important de cunoscut și leziunile placentare preexistente, întrucât aceste cazuri pot deveni cazuri medico-legale (21).

Examinarea anatomo-patologică a placentei este importantă și ar trebui să facă parte din bilanțul etiologic al RCIU. Întrucât această examinare se poate face doar ulterior, metodele imagistice sunt cele care pot pune în evidență, la sarcina în curs, consecințele modificărilor vasculare, ca urmare placentăției anormale.

Nu au fost descrise modificări histopatologice specifice sarcinii cu RCIU, dar se cunoaște că cele mai frecvente leziuni în sarcina cu RCIU sunt reprezentate de infarctul placentar, depunerile de calciu și acumulările de fibrinoid (56,81,86). Faptul că aceste leziuni se întâlnesc

și în sarcina normală la termen, ne arată că maturarea placentei este însoțită de diverse modificări histopatologice nespecifice, care nu pot pune în pericol creșterea fetală decât atunci când apar precoce și se extind pe o suprafață placentară mare.

Concluzii

1. RCIU apare ca urmare unei patologii placentare complexe.
2. Nu există o singură leziune specifică care poate determina RCIU.
3. Examenul anatomo-patologic al placentei poate stabili prognosticul de dezvoltare neurologică pe termen lung al nou-născutului cu RCIU, dar și prognosticul sarcinilor ulterioare.
4. Examenul anatomo-patologic al placentei poate reprezenta, în anumite condiții un act medico-legal foarte important pentru medicul curant în diverse spețe de moarte fetală intra sau peripartum.

Concluzii generale

- 1) Screening-ul efectuat în I-ul trimestru de sarcină prin evidențierea factorilor materni cu risc, a TAM, determinarea markerilor biochimici (PAPP-A1, MPV), și a markerilor biofizici (UtA-PI), reprezintă elementul esențial în evidențierea sarcinilor cu risc de PE sau și RCIU de cauză vasculară, și implică inițierea tratamentului profilactic cu Aspirin în vederea reducerii morbidității și mortalității fetale și neo-natale.
- 2) Valoarea raportului dintre sFlt-1 și PlGF poate fi folosită în screening-ul gravidelor cu risc de PE, apreciind și gradul de gravitate al PE, evaluând prognosticul pe termen scurt despre durata sarcinii și posibilul risc de naștere prematură.
- 3) Studiul nostru susține ideea că adăugarea biomarkerilor angiogenici (raportul sFlt1/PlGF) la biometria ecografică, poate crește sensibilitatea screening-ului pentru RCIU tardivă.
- 4) Utilizarea criteriilor Delphi pentru definirea RCIU este foarte importantă, întrucât recunoașterea în timp util a unui făt cu RCIU ameliorează atât managementul cât și rezultatele neonatale.
- 5) Utilizarea tuturor metodelor de diagnostic, dar și de evaluare a stării de bine a fătului cu RCIU, permite elucidarea situațiilor de diagnostic fals pozitiv, evitându-se astfel extragerea unui făt prematur sănătos, dar și menținerea prelungită, și riscantă a unui făt cu RCIU într-un mediu ostil hipoxic intrauterin.
- 6) Examinarea histo-patologică a placentei ne-a confirmat că leziunile placentare în sarcina cu RCIU nu sunt specifice și cuprind o gamă largă de leziuni, de la modificări minime până la leziuni vasculare severe, care afectează creșterea și starea de bine a fătului.

Îndeplinirea obiectivelor generale și specifice

Obiectivele generale ale tezei au fost îndeplinite – am evaluat cazuistica selectată din punct de vedere al datelor epidemiologice, al factorilor comportamentali, a patologiei medicale asociate sau determinate de sarcină, a elementelor de monitorizare a stării de bine a fătului identificând factorii de risc pentru RCIU și am stabilit managementul cazurilor cu risc. De asemenea am realizat diverse corelații între factorii de risc și apariția SGA sau RCIU.

Obiectivele specifice ale tezei le-am îndeplinit demonstrând că anamneza amănunțită efectuată în primul trimestru de sarcină precum și determinarea PAPP-A1, TAM și UtA-PI reprezintă markerii precoce pentru RCIU. Am demonstrat și rolul Aspirinei administrate din I-ul trimestru de sarcină în reducerea morbidității și mortalității fetale și neo-natale. De asemenea am demonstrat că raportul sFlt/PlGF poate fi utilizat ca marker de diagnostic pentru RCIU tardivă de cauză vasculară.

Bibliografie selectivă

1. Lupașcu Ivona. Evaluarea ecografică a stării de bine a fătului. In: Ecografia în obstetrică. Iași, Institutul European; 2003. p. 89–92.
2. Jaddoe VW V., de Jonge LL, Hofman A et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *Bmj*. 2014; 348:g14–g14.
3. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):398–404.
4. Ritz E, Amann K, Koleganova N, Benz K. Prenatal programming—effects on blood pressure and renal function. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(3):137–44.
5. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW. The intrauterine growth restriction phenotype: Fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(3):225–36.
6. Vieillefosse S, Guibourdenche J, Atallah A, Haddad B, Fournier T, Tsatsaris V, et al. Facteurs prédictifs et pronostiques de la prééclampsie : intérêt du dosage du PlGF et du sFLT-1. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* 2016; 45(9):999–1008.
7. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;141(1):5–13.
8. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; 350(12):672-83.
9. Scripcariu SI, Visan V, Socolov D et al. sFLT-1 / PlGF new biomarkers for multiple adverse pregnancy outcomes. *Med. Surg. J. – Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat* 2018; 122(3): 515–21.
10. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia Harald. *Obstet Gynecol Surv* . 2016; 374(1):13–21.
11. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clin*. 2005;60(5):407–14.
12. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(6):738–42.
13. Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):613–22.
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492–5.
15. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I et al. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(5):407–13.
16. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):191–5.
17. Meneses NV. Nuevos conceptos en el diagnóstico y manejo de la restricción de crecimiento intrauterino. *Rev Chil Ultrason*. 2013; 16(1):20-33.
18. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(1):5–15.
19. Vinnari MT, Nasiell J, Sam Ghaz I. The severity of clinical manifestations in preeclampsia correlates with the amount of placental infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90(1):19–25.
20. Marcorelles P. L'examen du placenta dans le retard de croissance intra-utérin. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2013; 42(8):996–1007.
21. Redline RW, O'Riordan AM. Placental Lesions Associated With Cerebral Palsy and Neurologic Impairment Following Term Birth. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124:1785-91.
22. Redline RW. Classification of placental lesions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2015; 213: S21–8.
23. Martin AM, Bindra R, Curcio P et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001

- ;18(6):583–6.
24. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):7–22.
 25. Salomon LJ, Malan V. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). *La Rev Sage-Femme.* 2014;13(2):99–110.
 26. Desai M, Ross M. Fetal Programming of Adipose Tissue: Effects of Intrauterine Growth Restriction and Maternal Obesity/High-Fat Diet. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(03):237–45.
 27. Gelson E, Curry R, Gatzoulis MA et al. Effect of Maternal Heart Disease on Fetal Growth. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):886–91.
 28. Spaan JJ, Sep SJS, van Balen VL et al. Metabolic syndrome as a risk factor for hypertension after preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(2):311–7.
 29. Moh W, Graham JM, Wadhawan I, Sanchez-Lara PA. Extrinsic Factors Influencing Fetal Deformations and Intrauterine Growth Restriction. *J Pregnancy.* 2012; 2012:1–11.
 30. Gaudineau A. Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-fœtale des troubles de la croissance fœtale. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod.* 2013; 42(8):895–910.
 31. Pasternak Y, Weintraub AY, Shoham-Vardi I et al. Obstetric and Perinatal Outcomes in Women with Eating Disorders. *J Women's Heal.* 2012; 21(1):61–5.
 32. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62–7.
 33. Alanis MC, Goodnight WH, Hill EG et al.. Maternal super-obesity (body mass index ≥ 50) and adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(7):924–30.
 34. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013; 120(4):456–62.
 35. O’Gorman N, Wright D, Poon LC et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(6):751–5.
 36. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1):103.e1-103.e12
 37. Tan MY, Wright D, Syngelaki A et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(6):743–50.
 38. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(1):52–9.
 39. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA et al.. Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4):1762–7.
 40. Khalil A, Soudre D, Syngelaki A et al. Maternal Hemodynamics at 11–13 Weeks of Gestation in Pregnancies Delivering Small for Gestational Age Neonates. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(4):231–8.
 41. Kwik MJ. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2003;43(6):438–42.
 42. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N et al. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(7):1840–5.
 43. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4):478–9.
 44. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R et al. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):724–9.
 45. Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for predicting

- intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(6):681–94.
46. Gentile M, Schifano M, Lunardi S et al. Maternal PAPP-A Levels at 11 - 13 Weeks of Gestation Predict Foetal and Neonatal Growth. *Open J Obstet Gynecol.* 2015; 05(06):365–72.
 47. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9.
 48. Salomon LJ, Alfievic Z, Berghella V et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1):116–26.
 49. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML. Size at Birth and Early Childhood Growth in Relation to Maternal Smoking, Parity and Infant Breast-Feeding: Longitudinal Birth Cohort Study and Analysis. *Pediatr Res.* 2002; 52(6):863–7.
 50. Allen VM, Joseph K, Murphy KE et al. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004; 4(1):17.
 51. Herraiz I, López-Jiménez EA, García-Burguillo A et al. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(5):518–23.
 52. Vinkesteijn ASM, Struijk PC, Ursem NTC et al. Fetal heart rate and umbilical artery flow velocity variability in intrauterine growth restriction: a matched controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 ;23(5):461–5.
 53. Flynn AM, Kelly J. Evaluation of fetal wellbeing by antepartum fetal heart monitoring. *BMJ* 1977; 1(6066):936–9.
 54. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(2):140–6.
 55. Magann EF, Chauhan SP, Whitworth NS et al. Subjective Versus Objective Evaluation of Amniotic Fluid Volume of Pregnancies of Less Than 24 Weeks' Gestation How Can We Be Accurate? *J Ultrasound Med.* 2001; 20:191–5.
 56. Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(3):328–34.
 57. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F et al. Intrauterine restriction (IUGR)*. *J Perinat Med .* 2008; 36:277–81.
 58. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C et al. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(5):443–8.
 59. Han L, Liu X, Li H et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: Changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9(12):1–14.
 60. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29(2):148–54.
 61. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2005; 46(5):826–31.
 62. Proctor LK, Toal M, Keating S et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(3):274–82.
 63. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia Harald. *N Engl J Med.* 2016; 374(1):13–22.
 64. Khalil A, Sodre D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal Hemodynamics at 11-13 Weeks of Gestation in Pregnancies Delivering Small for Gestational Age Neonates. 2012 [cited 2019 Feb 18]; Available from: www.karger.com
 65. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2):S725–37.
 66. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth

- factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen - A review. *Placenta*. 2000; 21(SUPPL.1):16–24.
67. Chang Y-S, Chen C-N, Jeng S-F et al. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58(6):529–33.
 68. Crispi F, Llurba E, Domínguez C et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(3):303–9.
 69. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 38 at 30–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(1):73–7.
 70. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* . 2018;43(2):81–9.
 71. Smith GC 1, Crossley JA, Aitken DA et al. Circulating Angiogenic Factors in Early Pregnancy and the Risk of Preeclampsia, Intrauterine Growth Restriction, Spontaneous Preterm Birth, and Stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(6):1316–24.
 72. Bakalis S, Gallo DM, Mendez O et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 ;46(2):208–15.
 73. Komwilaisak R, Tangkiratichai P. Maternal serum angiogenic growth factors in intrauterine growth restriction versus normal pregnancies. *J Med Assoc Thail*. 2017; 100(2):119–24.
 74. Bakalis S, Silva M, Akolekar R et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(5):551–8.
 75. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36(2):86–98.
 76. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK et al. Early Alteration of Structural and Functional Brain Development in Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction. *Pediatr Res*. 2004 ;56(1):132–8.
 77. Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM et al. Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction: What is the role of Doppler? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19(4):334–9.
 78. Bennet L, Van Den Heuvel L, M Dean J et al. Neural plasticity and the Kennard principle: does it work for the preterm brain? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013; 40(11):774–84.
 79. Galinsky R, Lear CA, Dean JM et al. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(2):126–33.
 80. Barut F, Barut A, Dogan Gun B et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn Pathol*. 2010; 5(1):24.
 81. İskender-Mazman D, Akçören Z, Yiğit Ş et al. Placental findings of IUGR and non-IUGR. *Turk J Pediatr*. 2014; 56:368–73.
 82. Aviram R, T BS, Kidron D. Placental aetiologies of foetal growth restriction: Clinical and pathological differences. *Early Hum Dev*. 2010;86(1):59–63.
 83. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: A systematic review. *Placenta*. 2010; 31(12):1106–10.
 84. Indagation A, Sujatha C, Lavanya G et al. Clinicomorphological Evaluation and Review of Placenta – In Intra Uterine Growth Retardation and Intra Uterine Fetal Death. *IOSR J Dent Med Sci*. 2019; 18(5):4–11.
 85. Wintermark P, Boyd T, Parast MM et al. Fetal placental thrombosis and neonatal implications. *Am J Perinatol*. 2010; 27(3):251–6.
 86. Novac VM, Niculescu M, Manolea M et al. Placental findings in pregnancies complicated with IUGR-histopathological and immunohistochemical analysis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):715–20.

