I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest ”Vasile Goldiș” din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

Doctorand: **Voicu Dașcău**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Maria Pușchița**

Arad, 2019

TEZĂ DE DOCTORAT

Screeningul pentru riscul de preeclampsie în primul trimestru de sarcină

Doctorand: **Voicu Dașcău**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Maria Pușchița**

PhD THESIS

First Trimester Screening for the Risk of Preeclampsia

PhD Student: **Voicu Daşcău**

Scientific supervisor: **Prof. Univ. Dr. Maria Puşchiţa**

CUPRINS

INTRODUCERE 1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAŞTERII 1
1. TEORII ETIOPATOGENETICE PENTRU PREECLAMPSIE 1
2. FRECVENŢĂ 1
3. FIZIOLOGIA PLACENTAŢIEI 2
4. FACTORI DE RISC PENTRU PREECLAMPSIE 2
5. ETIOPATOGENIE 2
6. LEZIUNI ORGANICE 2
7. DIAGNOSTIC 2
8. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL 2
9. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS 3
10. TRATAMENTUL NON-MEDICAMENTOS 3
11. COMPLICAŢII MATERNE 3
12. PREDICŢIE ÎN PRIMUL ŞI AL DOILEA TRIMESTRU DE SARCINĂ 3
13. PREVENŢIE 3
CONTRIBUŢIA PERSONALĂ 4
1. IPOTEZA DE LUCRU/SCOP/OBIECTIVE GENERALE 4
2. STUDIU STATISTIC ASUPRA INDICILOR DOPPLER LA NIVELUL ARTERELOR UTERINE ÎN INTERVALUL 11 SĂPTĂMÂNI+0 ZILE - 13 SĂPTĂMÂNI+6 ZILE VÂRSTĂ GESTAŢIONALĂ 4
2.1 Ipoteză de lucru, obiective 4
2.2 Material şi metodă 4
2.3 Rezultate 5
2.4 Discuţii 16
2.5 Concluzii 16
3. STUDIU STATISTIC ASUPRA VALORII ECOGRAFIEI DOPPLER LA NIVELUL ARTERELOR UTERINE ÎN INTERVALUL 11 SĂPTĂMÂNI+0 ZILE - 13 SĂPTĂMÂNI+6 ZILE VÂRSTĂ GESTAŢIONALĂ ÎN PREDICŢIA COMPLICAŢIILOR ASOCIATE SARCINII 17
3.1 Ipoteză de lucru, obiective 17
3.2 Material şi metodă 17
3.3 Rezultate 18
3.4 Discuţii 26
3.5 Concluzii 27
4. STUDIU STATISTIC ASUPRA VALORII ECOGRAFIEI DOPPLER LA NIVELUL ARTERELOR UTERINE ŞI DOZĂRII PLASMATICE A PAPP-A ÎN INTERVALUL 11 SĂPTĂMÂNI+0 ZILE - 13 SĂPTĂMÂNI+6 ZILE VÂRSTĂ GESTAŢIONALĂ ÎN PREDICŢIA COMPLICAŢIILOR ASOCIATE SARCINII 28
4.1 Ipoteză de lucru, obiective 28
4.2 Material şi metodă 28
4.3 Rezultate 29
4.4 Discuţii 40
4.5 Concluzii 42
CONCLUZII STUDII DE SCREENING 43
DISCUŢII GENERALE 44
CONCLUZII GENERALE 45
CONTRIBUŢII PERSONALE ŞI ELEMENTE DE NOUTATE 47
BIBLIOGRAFIE 48

INTRODUCERE

Preeclampsia (PE) este denumită şi boala teoriilor. Deşi este o entitate patologică individualizată şi cunoscută încă din Grecia antică, până în prezent nu a fost decelată etiologia acesteia, ci doar o serie de factori de risc, cât şi de factori (posibil) implicaţi în etiopatogenia, progresia, gravitatea şi recurenţa bolii. Aceste teorii implică invazia trofoblastică deficitară, factori vasculari, imunolgici, genetici, nutriţionali, endocrinologici sau de mediu.

Femeile tinere şi/sau nulipare au risc crescut de preeclampsie, în timp ce femeile mai în vârstă prezintă risc crescut de HTA (hipertensiune arterială) cronică cu preeclampsie supraadăugată.

Această temă pentru teza de doctorat a fost aleasă datorită importanţei foarte mari a complicaţiilor hipertensive ale sarcinii (HTAIS, preeclampsie) prin morbiditatea şi mortalitatea crescută maternă şi fetală ca urmare a complicaţiilor, multe cu potenţial fetal pentru gravidă şi făt (retard de creştere intrauterină, deces fetal, hematom retroplacentar, sindrom HELLP, eclampsie etc). Am dorit evaluarea valorii diagnostice şi predictive pentru aceste complicaţiia ale ecografiei Doppler la nivelul arterelor uterine în intervalul 11 săptămâni + 0 zile la 13 săptămâni + 6 zile atât per se, cât şi coroborat cu dozarea PAPP-A serice în acelaşi interval. De asemenea, în cadrul primului studiu, am intenţionat să stabilim valori de referinţă pentru indicii Doppler la nivelul arterelor uterine în intervalul de vârstă gestaţională menţionat.

STADIUL CUNOAȘTERII IN DOMENIU

1. TEORII ETIOPATOGENETICE PENTRU PREECLAMPSIE

Există o mulțime de teorii etiopatogenetice, niciuna nereușind să se impună până în prezent.

2. FRECVENȚĂ

HTA se manifestă la 10% dintre gravide; hipertensiunea arterială indusă de sarcină apare la 6-7% (după alte studii la 3-10% dintre primipare și în procent mai scăzut la multipare) dintre gravide, iar preeclampsia la 5-6%; frecvența eclampsiei este de 0,05% din sarcini. Între 3 și 5% dintre gravide prezintă HTA cronică. Într-un studiu, factorii ereditari au contribuit la apariția bolii în proporție de 54%, iar cei non-ereditari 46%.

PE contribuie la 70% din cazurile de HTA la gravide, restul de 30% fiind HTA cronică.

3. FIZIOLOGIA PLACENTAȚIEI

Implică invazia trofoblastică, cu o serie de etape spațio-temporale.

Sunt implicate enzime, markerii de proliferare, moleculele de adeziune, degradarea matricii extracelulare (MEC), tensiunea oxigenului, aspecte imunologice, insulin-like growth factor, fibroblaștii placentari și macrofagele placentare, factori vasoactivi și factori angiogenetici.

4. FACTORI DE RISC PENTRU PREECLAMPSIE

Factorii de risc sunt atât genetici, cât și antecedentele familiale și personale.

Riscul de apariție variază între 6 și 50% și depinde de fatori personali (inclusiv antecedente) și familiali.

5. ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia preeclampsiei implică factori genetici, vasospasmul și leziunile peretelui vascular, factori vasoactivi, factori imunologici și inflamatori, insulin-like growth factor, molecule de adeziune, degradarea matricii extracelulare (MEC), tensiunea oxigenului, fibroblaștii placentari, apoptoza, factori angiogenetici, factori nutriționali și de mediu și alți factori personali.

6. LEZIUNI ORGANICE

Include leziuni macroscopice (generale, cerebrale, hepatice, pulmonare, retiniene, edeme) și microscopice (aterozași alte leziuni arteriale).

Tromboza arterelor spirale poate duce la zone focale de ischemie şi infarcte placentare (normal <5%, valorile mari putând duce la scăderea capacităţii de difuzie placentară şi la "senescenţa" acesteia). Îngustarea arterelor spirale, ateroza şi infarctele sunt sunt mai frecvente la pacientele cu PE instalată înainte de 34 de săptămâni.

7. DIAGNOSTIC

Este clinic (măsurarea TA) şi paraclinic (determinarea proteinuriei/24 h, dozarea β-2 microglobulinei urinare, trombociţii şi testele de coagulare, transaminazele serice, acidul uric seric, creatinina serică, antitrombina III, proteinele C şi S şi alte dozări plasmatice.

8. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Dat fiind faptul că preeclampsia este o entitate clinică cu afectare pluriorganică si plurisistemică, riscul de confuzie cu alte afecţiuni ale gravidei sau cu boli din afara sarcinii este evident crescut, atât din punct de vedre clinic, cât şi paraclinic, boala aceasta fiind numită „un alt mare imitator".

9. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Acesta include labetalolul, metildopa, nifedipina, verapamilul, diltiazemul, hidralazina, diazoxidul, nitroprusiatul de sodiu şi profilaxia convulsiilor cu sulfat de magneziu şi implică anumite valori ţintă, în funtie de caracteristicile pacientei.

10. TRATAMENTUL NON-MEDICAMENTOS

Tratamentul curativ al preeclampsiei este naşterea. Vârsta gestaţională la care are loc naşterea şi calea de naştere depind de caracteristicile gravidei şi de starea fătului.

11. COMPLICAŢII

Complicaţiile materne includ clampsia, sindromul HELLP şi dezlipirea prematură de placentă normal inserată (DPPNI), iar cele fetale restricţia de creştere intrauterină.

12. PREDICŢIA ÎN PRIMUL ŞI AL DOILEA TRIMESTRU DE SARCINĂ

Predicţia presupune screening-ul clinic, ecografia şi screening-ul biochimic.

13. PREVENŢIE

Singura metodă care şi dovedit eficienţa este profilaxia cu acid acetilsalicilic 75-160 mg pe zi, începută înainte de 16 săptămâni.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. IPOTEZA DE LUCRU/SCOP/OBIECTIVE GENERALE

Scopul acestei teze de doctorat a fost de a stabili, în cadrul primului studiu, valori de referinţă pentru indicii ecografici Doppler la nivelul arterelor uterine în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestaţională (medie, deviaţie standard, mediană, percentilele 5, 10, 90 şi 95, valori extreme) şi frecvenţa notch-ului la acest nivel. În cadrul celui de-al doilea şi celui de-al treilea studiu, am avut ca scop şi obiective evaluarea valorii ecografiei (biometrie, viabilitate, indici ecografici Doppler la nivelul arterelor uterine) şi, respectiv, a asocierii ecografiei cu dozarea PAPP-A serice uterine în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestaţională în predicţia complicaţiilor hipertensive ale sarcinii (hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie uşoară şi severă), pornind de la ipoteza ca acestea au valoare ridicată, aceasta crescând prin asocierea dozării PAPP-A comparativ cu examinarea ecografică. În cadrul tuturor celor trei studii au fost urmăriţi şi factorii demografici ai gravidelor

2. STUDIU STATISTIC ASUPRA INDICILOR DOPPLER LA NIVELUL ARTERELOR UTERINE ÎN INTERVALUL 11 SĂPTĂMÂNI+0 ZILE - 13 SĂPTĂMÂNI+6 ZILE VÂRSTĂ GESTAŢIONALĂ

2.1 Ipoteză de lucru, obiective

Obiectivul acestui studiu a fost de a stabili valori de referinţa pentru indicii de ultrasonografie Doppler (indicele de pulsatilitate, indicele de rezistivitate şi raportul acestora) la nivelul arterelor uterine în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestaţională (medie, deviaţie standard, mediană, percentilele 5, 10, 90 şi 95, valori extreme) şi frecvenţa notch-ului la acest nivel. De asemenea, s-a dorit evaluarea indicilor Doppler în funcţie de vârsta gestaţională şi de prezenţa notch-ului, pornind de la ipoteza că aceştia diferă în funcţie de aceste elemente. Aceste valori de referinţă s-a intenţionat a fi determinate şi pentru caracteristicile demografice ale populaţiei studiate.

2.2 Material şi metodă

Au fost examinate ecografic, în cadrul unui studiu prospectiv, 374 de paciente gravide cu embrion unic în evoluţie, aflate în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestaţională (internări continue, internări de zi şi ambulator), cu aparate de ultrasonografie General Electric Logiq e şi SonoScape SSI 600 în perioada 2014-2018, în cadrul secţiei Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad (internări continue, internări de zi şi ambulator). Ecografiile au fost realizate pe cale abdominală. De asemenea, au fost consemnate şi prelucrate statistic şi caracteristicile demografice ale gravidelor din momentul efectuării ecografiei.

Studiul a fost efectuat cu respectarea confidenţialităţii datelor personale ale pacientelor şi a reglementărilor legale în vigoare.

Datele obţinute au fost prelucrate în Microsoft Office Excel şi MedCalc Statistical Software version 16.4.3, iar semnificaţia statistică a fost evaluată prin testele Student şi Chi-pătrat.

2.3 Rezultate

Grupul de paciente a cuprins 139 de gravide în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 11 săptămâni+6 zile (37,17%), 120 de gravide în intervalul 12 săptămâni+0 zile - 12 săptămâni+6 zile (32,09%) şi 115 gravide în intervalul 13 săptămâni+0 zile - 11 săptămâni+6 zile (30,75%). În ceea ce priveşte prezenţa notch-ului pe arterele uterine, 209 paciente (55,88%) au avut notch bilateral, 56 (14,97%, cu 29 de cazuri sau 51,79% pe artera uterină stângă) notch unilateral şi 109 (29,14%) notch absent.

Datele demografice ale grupului de paciente sunt detaliate în tabelul 1.

Indicii Doppler pentru întreg lotul de gravide şi pentru grupele de paciente în funcţie de vârsta gestaţională şi de prezenţa notch-ului sunt cuprinşi de tabelele 2-4, iar indicii totali de figurile 1-3; au fost calculaţi indicii per total, adică la nivelul celor 748 de artere uterine individuale

.

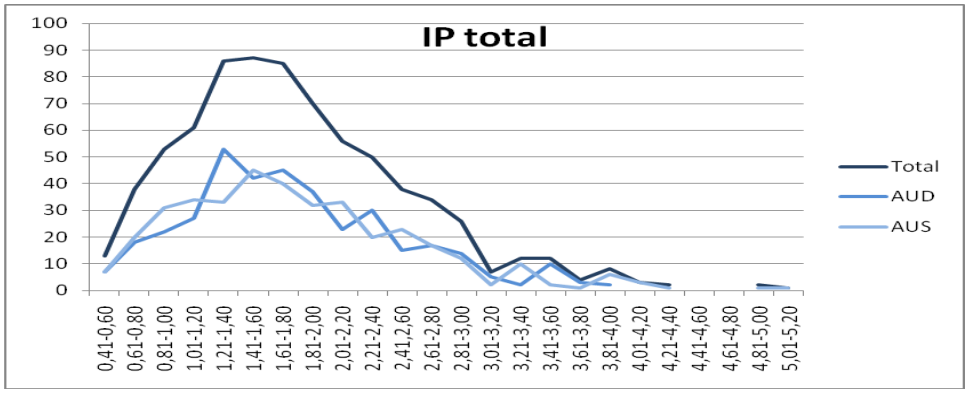

Figura 1 Distribuţia IP

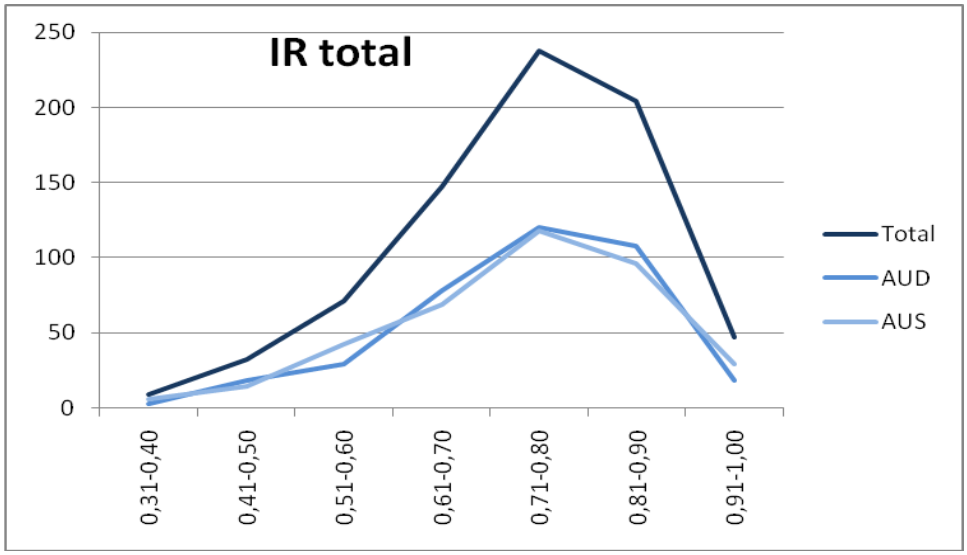

Figura 2 Distribuţia IR

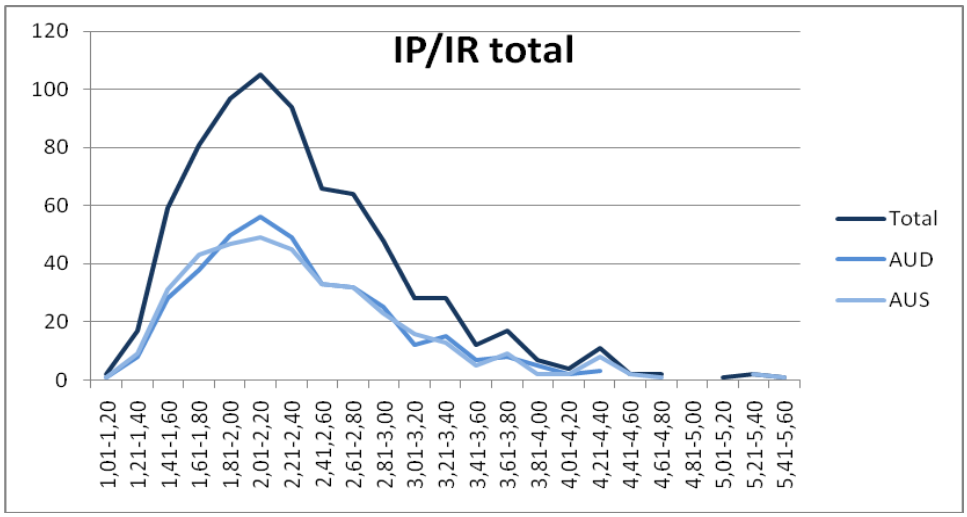

Figura 3 Distribuţia IP/IR

	Total (374 paciente)	Notch bilateral (209 paciente)	Notch unilateral (56 paciente)	Notch absent (109 paciente)	Notch unilateral şi absent (165 paciente)
Vârstă	26,62±5,46	26,03±5,36	25,80±5,18	28,17±5,53	27,37±5,52
Gesta	2,20±1,67	2,00±1,29	1,95±1,24	2,59±2,11	2,37±1,88
LCC	58,60±12,08	56,40±11,56	59,78±12,31	62,21±11,99	61,39±12,15
Para	0,79±1,19	0,71±1,04	0,57±0,76	1,07±1,54	0,90±1,34
IMC	24,49±4,77	23,99±4,88	26,18±4,89	24,58±4,30	25,13±4,56
IMC pregestational	23,73±4,65	23,31±4,73	25,13±5,04	23,76±4,10	24,27±4,51
Perimetru abdominal	89,08±12,52	88,51±12,35	91,96±11,88	88,569±13,07	89,60±12,77
TA sistolică	108,30±11,92	107,07±12,05	111,13±12,93	109,23±10,87	109,87±11,60
TA diastolică	66,95±8,65	66,53±8,70	69,50±8,89	66,46±8,27	67,67±8,02
TA medie	80,68±8,96	79,94±9,13	83,38±9,56	80,72±8,10	81,62±8,69
Primigestă	41,44% (155/374)	45,93% (96/209)	44,64% (25/56)	31,19% (34/109)	35,76% (59/165)
Nulipară	50,80% (190/374)	55,50% (116/209)	57,14% (32/56)	38,54% (42/109)	44,85% (74/165)
Primigestă+ nulipară	41,44% (155/374)	45,93% (96/209)	44,64% (25/56)	31,19% (34/109)	35,76% (59/165)
PE înantecedente	0,27% (1/374)	0	0	0,92% (1/109)	0,61% (1/165)
HTAIS in antecedente	0,27% (1/374)	0,48% (1/209)	0	0	0
HTA cronică	1,07% (4/374)	0,96% (2/209)	3,57% (2/56)	0	1,21% (2/165)
Istoric personal de HTA total	1,60% (6/374)	1,44% (3/209)	3,57% (2/56)	0,92% (1/109)	1,82% (3/165)
Fumat	23,26% (87/374)	22,01% (46/209)	25% (14/56)	24,77% (27/109)	24,85% (41/165)
Istoric familial de HTA	25,94% (97/374)	24,40% (51/209)	23,21% (13/56)	30,28% (33/109)	27,88% (46/165)
Istoric familial de DZ	19,25% (72/374)	15,79%(33/209)	35,71% (20/56)	17,43% (19/109)	23,64% (39/165)
IP	1,81±0,77	2,12±0,69	1,57±0,72	1,34±0,54	1,42±0,61
IR	0,74±0,13	0,79±0,09	0,70±0,14	0,66±0,13	0,68±0,14
IP/IR	2,36±0,70	2,63±0,68	2,15±0,65	1,96±0,48	2,02±0,55

Tabel 1 Caracteristicile demografice ale lotului

	IP								
Grup	Medie±SD	Mediană	5%	10%	90%	95%	Arie	25%	75%
Total (374 paciente)	1,81±0,77	1,69	0,75	0,91	2,81	3,29	0,44-5,13	1,27	2,27
11 săpt. + 0 zile la 11 săpt. + 6 zile (139 de paciente)	1,94±0,78	1,85	0,77	1,02	2,94	3,41	0,46-4,82	-	-
12 săpt. + 0 zile to 12 săpt. + 6 zile (120 paciente)	1,84±0,82	1,70	0,78	0,94	2,83	3,52	0,55-5,13	-	-
13 săpt. + 0 zile to 13 săpt. + 6 zile (115 paciente)	1,63±0,68	1,49	0,75	0,83	2,60	2,79	0,44-3,93	-	-
Notch bilateral (209 paciente)	2,12±0,69	1,98	1,13	1,30	3,10	3,56	0,72-5,13	-	-
Notch unilateral (56 de paciente)	1,57±0,72	1,44	0,64	0,76	2,36	2,59	0,44-4,82	-	-
Notch absent (109 paciente)	1,34±0,54	1,29	0,63	0,74	2,15	2,36	0,46-2,94	-	-
Notch unilateral+absent (165 de paciente)	1,42±0,61	1,33	0,63	0,75	2,28	2,57	0,44-4,82	-	-

Tabel 2 Valori de referinţă pentru IP

	IR								
Grup	Medie±SD	Mediană	5%	10%	90%	95%	Arie	25%	75%
Total (374 paciente)	0,74±0,13	0,75	0,50	0,56	0,89	0,91	0,36-1	0,66	0,83
11 săpt. + 0 zile la 11 săpt. + 6 zile (139 de paciente)	0,76±0,12	0,78	0,51	0,59	0,90	0,92	0,36-1	-	-
12 săpt. + 0 zile to 12 săpt. + 6 zile (120 paciente)	0,74±0,12	0,75	0,51	0,57	0,88	0,91	0,40-0,99	-	-
13 săpt. + 0 zile to 13 săpt. + 6 zile (115 paciente)	0,71±0,13	0,72	0,48	0,54	0,87	0,89	0,36-0,94	-	-
Notch bilateral (209 paciente)	0,79±0,09	0,79	0,63	0,67	0,90	0,92	0,46-1	-	-
Notch unilateral (56 de paciente)	0,70±0,14	0,71	0,45	0,50	0,86	0,89	0,36-0,96	-	-
Notch absent (109 paciente)	0,66±0,13	0,66	0,45	0,49	0,84	0,87	0,36-1	-	-
Notch unilateral+absent (165 de paciente)	0,68±0,14	0,69	0,45	0,50	0,84	0,88	0,36-1	-	-

Tabel 3 Valori de referinţă pentru IR

	IP/IR								
Grup	Medie±SD	Mediană	5%	10%	90%	95%	Arie	25%	75%
Total (374 paciente)	2,36±0,70	2,23	1,49	1,60	3,27	3,72	1,14-5,58	1,87	2,75
11 săpt. + 0 zile la 11 săpt. + 6 zile (139 de paciente)	2,47±0,71	2,32	1,49	1,67	3,41	3,76	1,20-5,02	-	-
12 săpt. + 0 zile to 12 săpt. + 6 zile (120 paciente)	2,39±0,73	2,27	1,50	1,63	3,29	3,89	1,34-5,58	-	-
13 săpt. + 0 zile to 13 săpt. + 6 zile (115 paciente)	2,22±0,62	2,11	1,43	1,53	3,04	3,23	1,14-5,35	-	-
Notch bilateral (209 paciente)	2,63±0,68	2,48	1,78	1,90	3,58	3,97	1,41-5,58	-	-
Notch unilateral (56 de paciente)	2,15±0,65	2,05	1,42	1,49	2,84	3,01	1,22-5,02	-	-
Notch absent (109 paciente)	1,96±0,48	1,88	1,35	1,46	2,70	2,83	1,14-4,29	-	-
Notch unilateral+absent (165 de paciente)	2,02±0,55	1,91	1,37	1,49	2,76	2,99	1,14-5,02	-	-

Tabel 4 Valori de referinţă pentru IP/IR

Frecvenţa diferitelor tipuri de notch în cadrul celor trei grupe de vârstă gestaţională a fost, de asemenea, determinată pentru a urmări evoluţia acesteia odată cu creşterea vârstei gestaţionale (tabel 5, figura 4).

Vârstă gestaţională	Notch	Bilateral	Unilateral	Absent
11 la 11+6	Număr	89	21	29
	%	64,03	15,11	20,86
12 la 12+6	Număr	70	16	34
	%	58,33	13,33	28,33
13 la 13+6	Număr	50	19	46
	%	43,48	16,52	40,00
Total	Număr	209	56	109
	%	55,88	14,97	29,14

Tabel 5 Frecvenţa notch-ului în funtie de vârsta gestaţională

Distribuţia diferitelor tipuri de notch pe cele trei grupe de vârstă gestaţională a fost calculată pentru a analiza procentele tipurilor de notch care aparţin fiecărei grupe de vârstă (tabel 6, figura 5).

Notch	Bilateral		Unilateral		Absent	
Vârstă gestaţională	Număr	%	Număr	%	Număr	%
11 la 11+6	89	42,58	21	37,50	29	26,61
12 la 12+6	70	33,49	16	28,57	34	31,19
13 la 13+6	50	23,92	19	33,93	46	42,20

Tabel 6 Distribuţia procentuală a cazurilor de notch

Distribuţia notch-ului în funcţie de anumite percentile şi de cvartilele indicilor Doppler sunt redate de tabele 7 şi 8 şi figurile 6 şi 7.

Percentilă		<5%	<10%	>90%	>95%
PI	Număr	1	3	72	36
	%	2,70	4,00	96,00	97,30
RI	Număr	1	6	65	32
	%	2,70	8,00	86,67	86,49
PI/RI	Număr	3	6	70	35
	%	8,11	8,00	93,33	94,59

Tabel 7 Frecvenţa notch-ului pentru anumite percentile ale indicilor ecografici

Cvartilă		I	II	III	IV
PI	Număr	48	109	149	169
	%	25,67	58,29	79,68	90,37
RI	Număr	50	117	148	159
	%	26,74	62,57	79,14	85,03
PI/RI	Număr	47	108	152	167
	%	25,13	57,75	81,28	89,30

Tabel 8 Frecvenţa notch-ului pentru pe cvartile ale indicilor ecografici

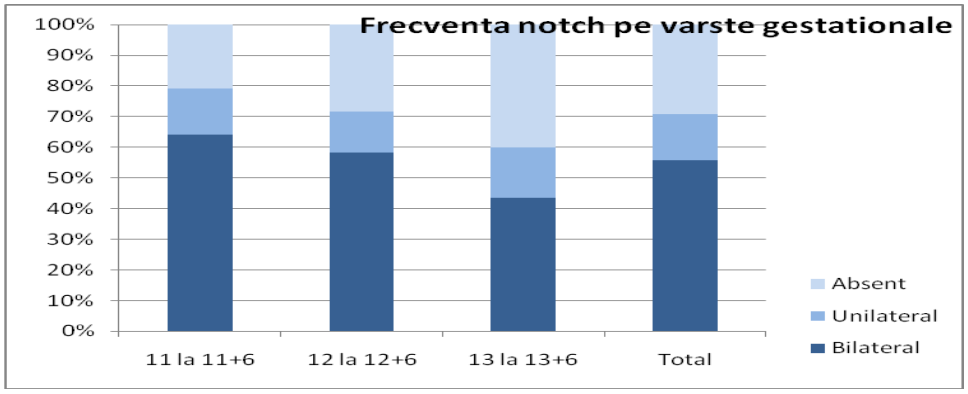

Figura 4 Frecvenţa notch-ului în funtie de vârsta gestaţională

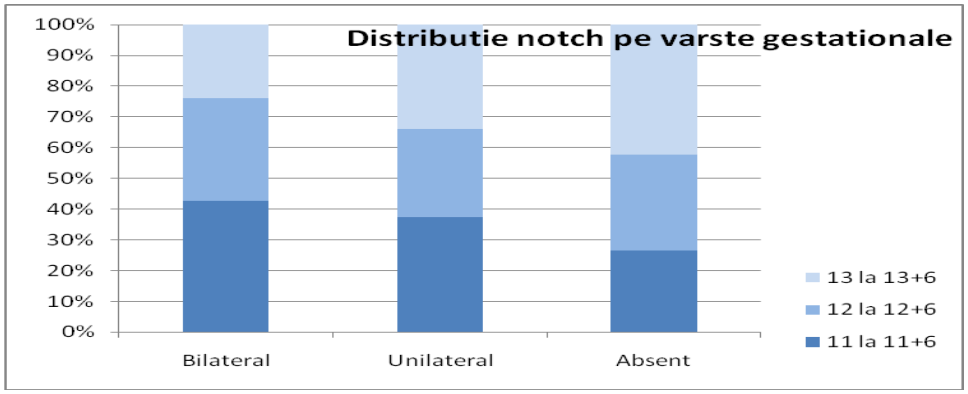

Figura 5 Distribuţia procentuală a cazurilor de notch

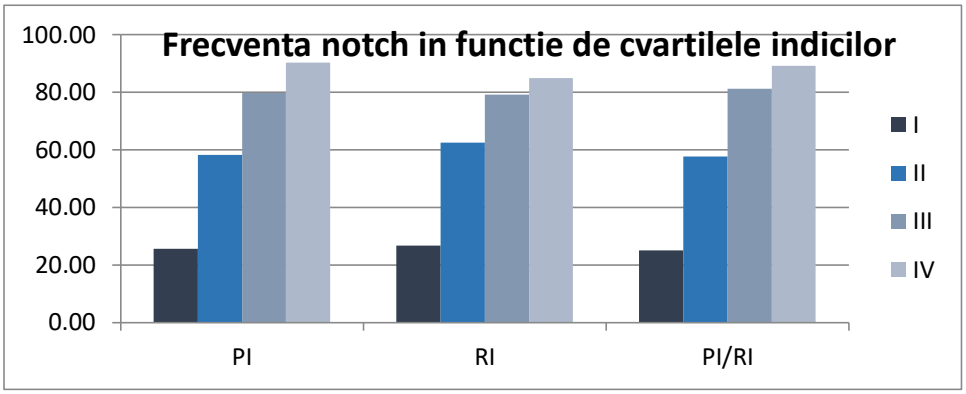

Figura 6 Frecvenţa notch-ului pentru anumite percentile ale indicilor ecografici

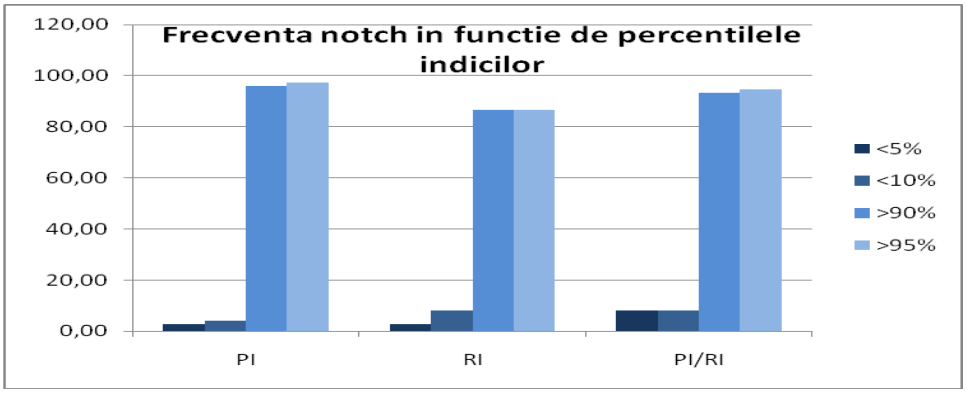

Figura 7 Frecvenţa notch-ului pe cvartile ale indicilor ecografici

Regresiile cu AUC cele mai mari pentru notch bilateral şi notch sunt redate de figurile 8 şi 9; factorii demografici utilizaţi au fost vârsta, gesta, para, TAS, TAD, TAM, perimetrul abdominal IMC şi IMC pregestaţional, iar cei ecografici IP, IR, IP/IR şi lungimea cranio-caudală a embrionului. Pentru antecedentele de HTA şi DZ şi pentru fumat s-au utilizat date binare (0 pentru absent, 1 pentru prezent, iar pentru antecedentele familiale detaliate câte un punct pentru fiecare membru de familie), iar pentru ceilalţi factori valorile numerice în cadrul calculării formulelor de regresie.

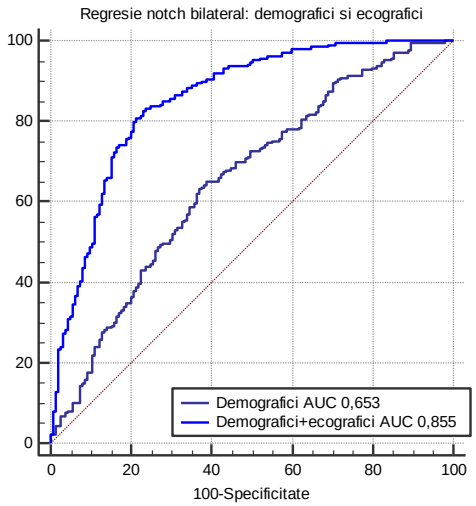

Figura 8 Regresie notch bilateral pentru factori demografici şi ecografici

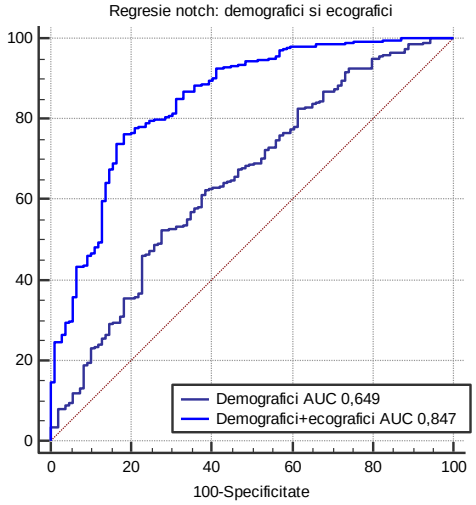

Figura 9 Regresie notch pentru factori demografici şi ecografici

Au fost obţinute următoarele formule de regresie pentru indicii Doppler în funcţie de vârsta gestaţională exprimată în zile:

PI mediu = -0,02284 x VG (zile) + 3,7873

RI mediu = -0,003671 x VG (zile) + 1,0582

PI/RI mediu = -0,01901 x VG (zile) + 4,0084

Au fost calculate următoarele formule de regresie pentru prezenţa notch-ului la nivelul arterei uterine în funcţie de indicii Doppler, valorile AUC pentru ROC fiind redate grafic de figurile 10-13:

PI: 2,11382 x PI - 2,93334

RI: 10,01972 x RI - 6,72702

PI/RI: 2,37291 x PI/RI - -4,70428

Total: -0,6251 x PI + 2,4687 x RI + 0,6681 x PI/RI - 1,6374

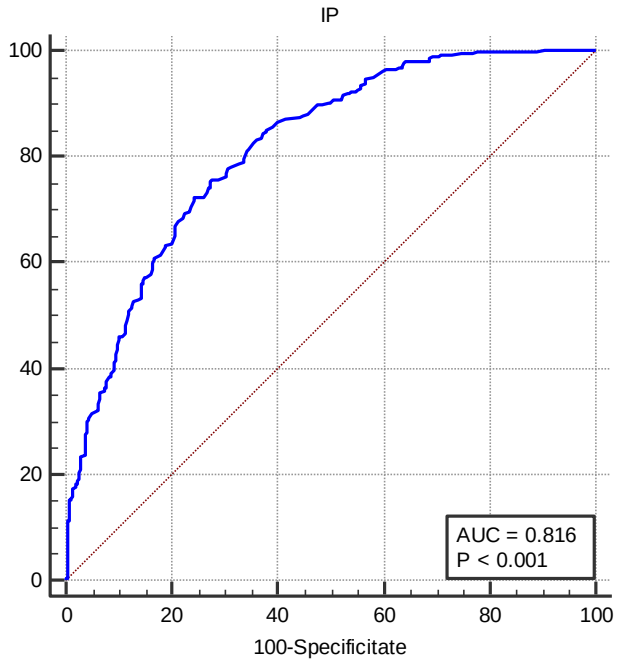

Figura 10 ROC IP pentru notch

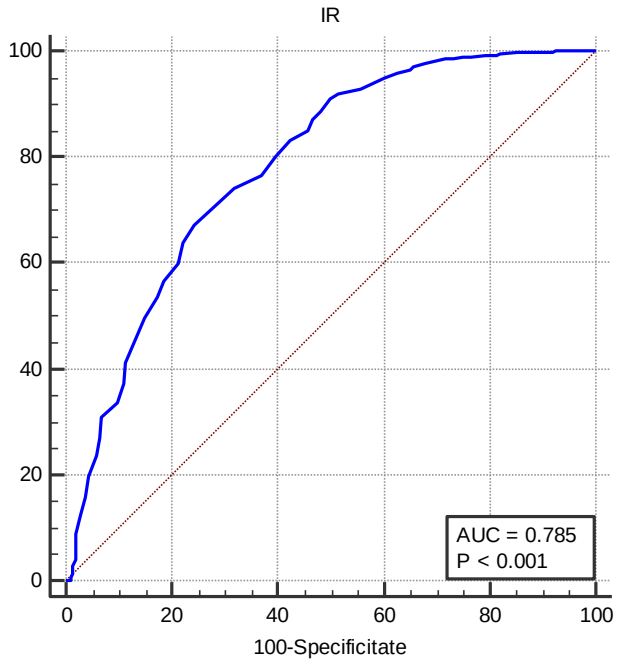

Figura 11 ROC IR pentru notch

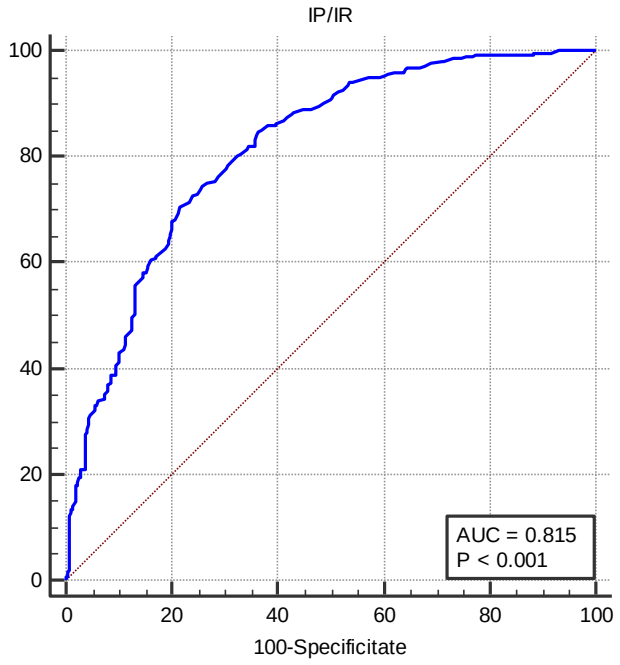

Figura 12 ROC IP/IR pentru notch

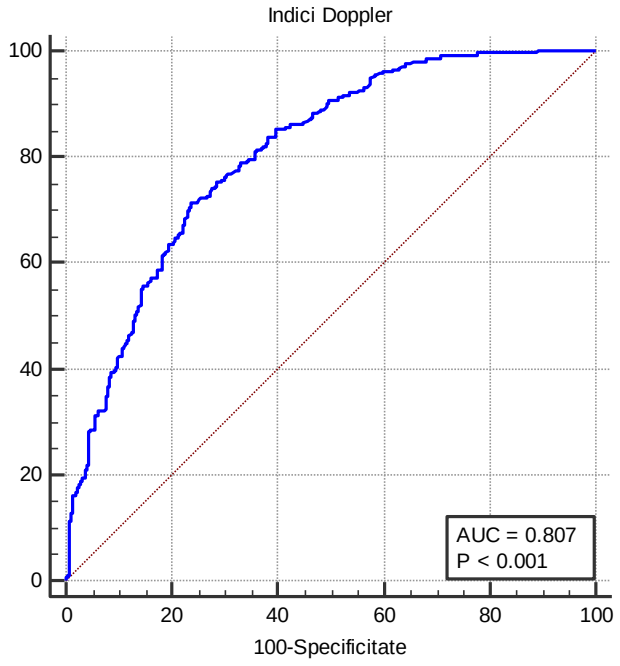

Figura 13 ROC indici Doppler pentru notch

Valorile AUC pentru regresiile calculate sunt centralizate în tabelul 9.

Regresie	Notch bilateral	Notch	Medie
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate + proprii HTA +fumat	0,547	0,538	0,543
Antecedente familiale HTA + DZ + proprii HTA +fumat	0,550	0,545	0,548
Demografici	0,653	0,649	0,651
Demografici + ecografici	**0,855**	**0,847**	**0,851**
Gesta+para	0,555	0,592	0,574
IMC + IMC pregestaţional + PA	0,602	0,574	0,588
Indici Doppler + LCC	0,506	0,534	0,520
Indici Doppler	*0,504*	0,534	*0,519*
Valori TA	0,530	0,549	0,540
Medie	0,589	0,596	***0,593***

Bold: maxima pe coloană; italic subliniat: mimima pa coloană; albastru: maxima pe linie

Tabel 9 AUC pentru regresii

Au fost determinate comparaţiile statistice între grupul gravidelor cu motch bilateral şi cel cu notch unilateral sau absent (testul Student, respectiv Chi-patrat) (tabelul 10).

	Notch bilateral (209 paciente)	Notch unilateral şi absent (165 paciente)	p
Vârstă	26,03±5,36	27,37±5,52	**0,0183 (Student)**
Gesta	2,00±1,29	2,37±1,88	**0,0249 (Student)**
Para	0,71±1,04	0,90±1,34	0,1235 (Student)
LCC	56,40±11,56	61,39±12,15	**0,0001 (Student)**
IMC	23,99±4,88	25,13±4,56	**0,0215 (Student)**
IMC pregestational	23,31±4,73	24,27±4,51	**0,0474 (Student)**
Perimetru abdominal	88,51±12,35	89,60±12,77	0,4043 (Student)
TA sistolică	107,07±12,05	109,87±11,60	**0,0239 (Student)**
TA diastolică	66,53±8,70	67,67±8,02	0,1937 (Student)
TA medie	79,94±9,13	81,62±8,69	0,0719 (Student)
Primigestă	45,93% (96/209)	35,76% (59/165)	**0,0476 (chi-pătrat)**
Nulipară	55,50% (116/209)	44,85% (74/165)	**0,041 (chi-pătrat)**
Primigestă+nulipară	45,93% (96/209)	35,76% (59/165)	**0,0476 (chi-pătrat)**
PE în antecedente	0	0,61% (1/165)	0,2604 (chi-pătrat)
HTAIS in antecedente	0,48% (1/209)	0	0,3743(chi-pătrat)
HTA cronică	0,96% (2/209)	1,21% (2/165)	0,8120 (chi-pătrat)
Istoric personal de HTA total	1,44% (3/209)	1,82% (3/165)	0,7702 (chi-pătrat)
Fumat	22,01% (46/209)	24,85% (41/165)	0,5193 (chi-pătrat)
Istoric familial de HTA	24,40% (51/209)	27,88% (46/165)	0,5147 (chi-pătrat)
Istoric familial de DZ	15,79%(33/209)	23,64% (39/165)	0,0563(chi-pătrat)
IP	2,12±0,69	1,42±0,61	**< 0,0001 (Student)**
IR	0,79±0,09	0,68±0,14	**< 0,0001 (Student)**
IP/IR	2,63±0,68	2,02±0,55	**< 0,0001 (Student)**

Tabel 10 Comparaţii statistice factori demografici şi ecografici

2.4 Discuţii

Indicii ecografici peste percentilele 90 şi 95 oferă sensibilitate mică spre medie (7,60-35,65%), specificitate (93,18-99,64%) şi valoare predictivă pozitivă (85,03-97,30%) înalte şi valoare predictivă negativă medie (38,26-45,63%) pentru detectarea notch-ului bilateral. Valorile OR sunt 3,77-22,43 pentru percentilele menţionate (mimim pentru IR>95%, maxim pentru IP>95%) şi 7,33-7,88 pentru cvartila a IV-a (mimim pentru IR, maxim pentru IP).

În ceea ce priveşte indicii demografici urmăriţi, sensibilitate a fost mică spre medie (1,44-55,50%), specificitatea (55,15-98,18%) medie spre înaltă, valoarea predictivă pozitivă (45,83-61,94%) medie şi valoare predictivă negativă medie (41,72-49,46%) pentru detectarea notch-ului bilateral. Valorile OR sunt 3,77-22,43 pentru percentilele menţionate (mimim pentru IR>95%, maxim pentru IP>95%) şi 7,33-7,88 pentru cvartila a IV-a (mimim pentru IR, maxim pentru IP).

Prin prelucrarea statistică a datelor obţinute în urma ecografiilor efectuate, s-a reuşit determinarea valorilor de referinţă propuse pentru indicii ecografici şi demografici.

Fumatul antecedentele personale de HTA şi antecedentele heredo-colaterale de HTA şi DZ au odds-ratio <1 pentru notch-ul bilateral pe arterele uterine, apărând a fi factori protectori, iar primigestele, nuliparele şi combinaţia celor două au odds-ratio >1, fiind factori de risc în prezentul studiu.

Diferente statistic semnificative între gravidele cu notch bilateral şi cele cu notch unilateral sau absent există între valorile vârstei, gestaţiei, IMC, IMC pregestaţional şi TAS, cât şi între frecvenţa HTAIS în antecedente, a HTA cronice, a antecedentelor personale şi familiale de HTA şi a fumatului.

În cazul regresiilor, AUC maximă este dată pentru ambele situaţii evaluate de combinarea factorilor demografici cu cei ecografici (0,855 pentru notch bilateral şi 0,847 pentru notch), iar cea minimă de regresia indicilor Doppler pentru notch bilateral si orice notch (0,504 pentru notch bilateral şi 0,534 pentru notch, cât şi de indicii Doppler+LCC pentru notch-ul total (0,534). Media maximă a AUC este cea pentru combinarea factorilor demografici cu cei ecografici (0,851), iar cea minimă pentru indicii Doppler (0,519). Media AUC pentr notch bilateral este mai mică decât cea pentru notch-ul total (0,589 faţă de 0,596). În 5 cazuri din cele 9 regresii urmărite (55,56%), valoarea mai mare a fost cea pentru notch-ul bilateral.

2.5 Concluzii

Indicii ultrasonografici Doppler scad odată cu creşterea vârstei gestaţionale şi odată cu dispariţia notch-ului. Indicele de pulsatilitate scade cu o rată mai mare decât cel de rezistivitate, fapt demonstrat de scăderea raportului IP/IR.

Frecvenţa notch-ului bilateral scade cu creşterea vârstei gestaţionale; de asemenea, cazurile de notch bilateral scad şi numeric cu creşterea vârstei gestaţionale, realizându-se astfel o dublă scadere, absolută şi relativă.

Dintre elementele ecografice, indicii Doppler peste percentilele 90 şi 95 sau aflaţi în cvartila IV (peste percentila 75) prezinta odds ratio >3 pentru prezenţa notch-ului la nivelul arterei uterine respective (artere evaluate individual). Sensibilitatea pentru detecţia notch-uluieste mică spre medie, specificitatea şi VPP sunt înalte, iar VPN este medie.

Primigestele, nuliparele şi asocierea acestora prezintă odds ratio >1 pentru prezenţa notch-ului bilateral. Fumatul, antecedentele personale şi familiale de HTA şi antecedentele familiale de DZ relevă odds ratio <1 pentru prezenţa notch-ului bilateral. Sensibilitatea pentru detecţia notch-uluieste mică spre medie, specificitatea este medie spre înaltă, VPP şi VPN sunt medii.

Combinarea factorilor demografici şi ecografici pentru formule de regresie oferă AUC mari (peste 0,840) atât pentru notch-ul bilateral, cât şi pentru cel total, celelate regresii oferind valori modeste ale AUC (între 0,504 şi 0,653).

Formulele de regresie pentru prezenţa notch-ului în funtie de indicii Doppler şi coeficienţii de corelaţie între indici oferă valori foarte înalte.

3. STUDIU STATISTIC ASUPRA VALORII ECOGRAFIEI DOPPLER LA NIVELUL ARTERELOR UTERINE ÎN INTERVALUL 11 SĂPTĂMÂNI+0 ZILE - 13 SĂPTĂMÂNI+6 ZILE VÂRSTĂ GESTAŢIONALĂ ÎN PREDICŢIA COMPLICAŢIILOR HIPERTENSIVE ASOCIATE SARCINII

3.1 Ipoteză de lucru, obiective

Obiectivul acestui studiu a fost de a stabili valoarea ultrasonografiei Doppler la nivelul arterelor uterine în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestaţională pentru predicţia complicaţiilor hipertensive ale sarcinii HTAIS, PE uşoară şi severă). Au fost urmărite şi caracteristicile demografice ale populaţiei studiate. S-a pornit de la premisa că notch-ul bilateral şi/sau indicii ecografici medii au valoare predictivă ridicată pentru complicaţiile studiate.

3.2 Material şi metodă

Au fost examinate ecografic 305 paciente gravide cu embrion unic în evoluţie, aflate în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestaţională, cu aparate de ultrasonografie General Electric Logiq e şi SonoScape SSI 600 în perioada 2014-2018, în cadrul secţiei Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad (internări continue, internări de zi şi

ambulator), pacientele fiind monitorizate în continuare până la finalizarea naşterii, fiind notat rezultatul acesteia. Ecografiile au fost realizate pe cale abdominală. Studiul a fost efectuat cu respectarea confidenţialităţii datelor personale ale pacientelor şi a reglementărilor legale în vigoare.

Datele obţinute au fost prelucrate în Microsoft Office Excel şi MedCalc Statistical Software version 16.4.3, iar semnificaţia statistică a fost evaluată prin testele Student şi Chi-pătrat.

3.3 Rezultate

Complicaţiile urmărite în cadrul studiului sunt prezentate în tabelul 11 şi figura 14. iar asocierile de complicaţii la gravidele din grup sunt detaliate de tabelul 12 şi figura 15.

Categorie	Număr	%
HTAIS	3	0,98
PE uşoară	12	3,93
PE severă	6	1,97
PE total	18	5,90
HTA total	21	6,89

Tabel 11 Complicaţiile studiate

Asocieri	Număr	%
PE severă + RCIU <5%	1	0,33
PE severă + deces fetal intrauterin	1	0,33
PE uşoară + suferinţă fetală acută	2	0,66

Tabel 12 Asocieri de complicaţii

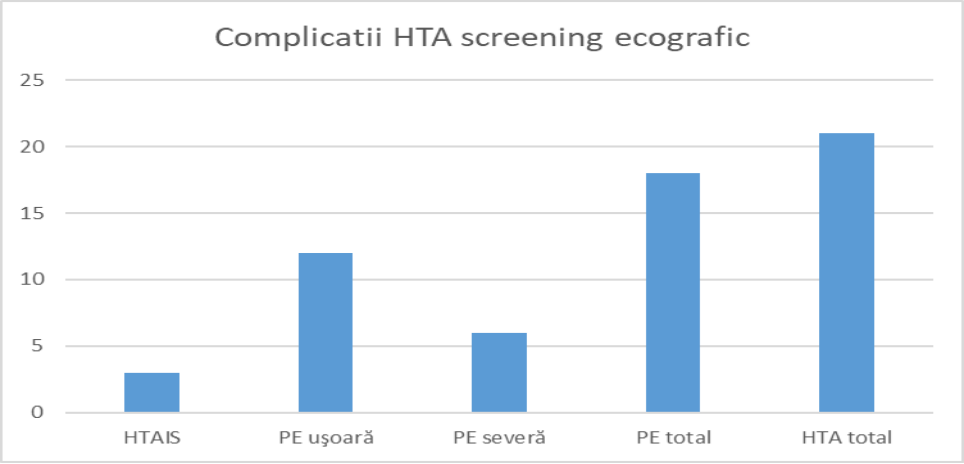

Figura 14 Complicaţiile studiate

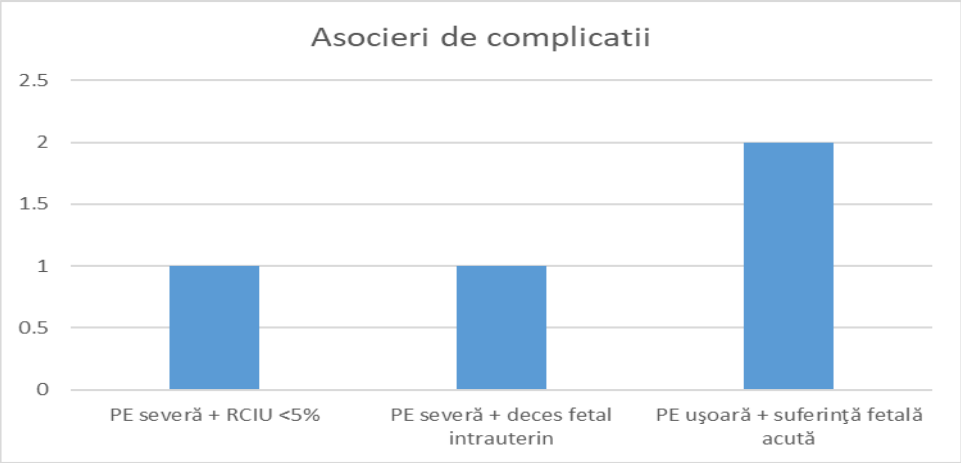

Figura 15 Asocieri de complicaţii

Caracteristicile demografice ale lotului studiat sunt redate de tabelul 13, iar semnificaţia statistică a comparaţiilor între gravidele cu şi fără complicaţii de tabelul 14.

	Total (305 paciente)	Complicaţii (21 de paciente)	Normal (284 de paciente)
Vârstă	26,95±5,35	29,24±6,35	26,79±5,22
Gesta	2,13±1,61	1,48±0,85	2,18±1,64
Para	0,75±1,11	0,33±0,64	0,78±1,13
IMC	24,55±4,66	27,16±5,50	24,36±4,52
IMC pregestational	23,80±4,58	25,87±5,48	23,65±4,46
Perimetru abdominal	89,16±12,35	92,10±18,19	88,94±11,76
TA sistolică	107,65±11,57	114,52±12,72	107,14±11,29
TA diastolică	66,91±8,31	70,95±9,71	66,62±8,10
TA medie	80,49±8,64	85,48±10,20	80,13±8,38
LCC	58,61±12,06	56,32±12,93	58,78±11,98
IP mediu	1,81±0,78	1,65±0,61	1,82±0,65
IR mediu	0,74±0,13	0,71±0,12	0,74±0,10
IP/IR mediu	2,37±0,71	2,22±0,55	2,38±0,59
Notch bilateral	54,75% (167/305)	42,86% (9/21)	55,63% (158/284)
Notch	70,49% (215/305)	57,14% (12/21)	71,48% (203/284)
Primigestă	43,61% (133/305)	71,43% (15/21)	41,55% (118/284)
Nulipară	52,13% (159/305)	76,19% (16/21)	50,35% (143/284)
Primigestă+nulipară	43,61% (133/305)	71,43% (15/21)	41,55% (118/284)
PE in antecedente	0,33% (1/305)	-	0,35% (1/284)
HTA cronică	1,64% (5/305)	19,05% (4/21)	0,35% (1/284)
Istoric personal de HTA total	1,97% (6/305)	19,05% (4/21)	0,70% (2/284)
Fumat	22,62% (69/305)	23,81% (5/21)	22,54% (64/284)
Istoric familial de HTA	26,89% (82/305)	42,86% (9/21)	25,70% (73/284)
Istoric familial de DZ	18,36%(56/305)	19,05% (4/21)	18,31% (52/284)
Vârstă gestaţională la naştere	38,70±1,80	37,83±1,65	38,77±1,79
Cezariană	73,44% (224/305)	90,48% (19/21)	72,18% (205/284)
Naştere vaginală	26,56% (81/305)	9,52% (2/21)	27,82% (79/284)

Tabel 13 Caracteristicile demografice ale gravidelor

	Complicații (21 de paciente)	Normal (284 de paciente)	p
Vârstă	29,24±6,35	26,79±5,22	0,0419 (Student)
Gesta	1,48±0,85	2,18±1,64	0,054 **(Student)**
Para	0,33±0,64	0,78±1,13	0,0726 **(Student)**
IMC	27,16±5,50	24,36±4,52	0,0074 (Student)
IMC pregestational	25,87±5,48	23,65±4,46	0,0312 (Student)
Perimetru abdominal	92,10±18,19	88,94±11,76	0,2564 (Student)
TA sistolică	114,52±12,72	107,14±11,29	0,0045 **(Student)**
TA diastolică	70,95±9,71	66,62±8,10	0,0204 (Student)
TA medie	85,48±10,20	80,13±8,38	0,0058 **(Student)**
LCC	56,32±12,93	58,78±11,98	0,3672 (Student)
IP mediu	1,65±0,61	1,82±0,65	0,2465 (Student)
IR mediu	0,71±0,12	0,74±0,10	0,1920 (Student)
IP/IR mediu	2,22±0,55	2,38±0,59	0,2294 (Student)
Notch bilateral	42,86% (9/21)	55,63% (158/284)	0,2571 (chi-pătrat)
Notch	57,14% (12/21)	71,48% (203/284)	0,1652 (chi-pătrat)
Primigestă	71,43% (15/21)	41,55% (118/284)	0,0078 (chi-pătrat)
Nulipară	76,19% (16/21)	50,35% (143/284)	0,0224 (chi-pătrat)
Primigestă+nulipară	71,43% (15/21)	41,55% (118/284)	0,0078 (chi-pătrat)
PE in antecedente	-	0,35% (1/284)	0,7857 (chi-pătrat)
HTA cronică	19,05% (4/21)	0,35% (1/284)	**0,0001(chi-pătrat)**
Istoric personal de HTA total	19,05% (4/21)	0,70% (2/284)	**0,0001 (chi-pătrat)**
Fumat	23,81% (5/21)	22,54% (64/284)	0,8930 **(chi-pătrat)**
Istoric familial de HTA	42,86% (9/21)	25,70% (73/284)	0,0876 (chi-pătrat)
Istoric familial de DZ	19,05% (4/21)	18,31% (52/284)	0,9330 (chi-pătrat)
Vârstă gestațională la naștere	37,83±1,65	38,77±1,79	0,0203 (Student)
Cezariană	90,48% (19/21)	72,18% (205/284)	0,0675 **(chi-pătrat)**
Naștere vaginală	9,52% (2/21)	27,82% (79/284)	0,0675 **(chi-pătrat)**

Tabel 14 Comparații statistice ale caracteristicilor demografice ale gravidelor

Percentilele 95 ale indicilor (luați separat pe 710 artere uterine, cât și medii) sunt prezentate de tabelul 15.

Indice	Percentila 95
IP	3,31
IR	0,91
IP/IR	3,73
IP mediu	3,11
IR mediu	0,89
IP/IR mediu	3,53

Tabel 15 Percentila 95 pentru indicii Doppler

Screeningul pentru riscul de preeclampsie în primul trimestru de sarcină

A fost determinată valoarea predictivă a factorilor demografici şi ecografici pentru complicaţiile studiate prin calcularea AUC pentru ROC, asocierile cu valori maxime fiind redate de figurile 16-20.

Pentru antecedentele de HTA şi DZ şi pentru fumat s-au utilizat date binare (0 pentru absent, 1 pentru prezent, iar pentru antecedentele familiale detaliate câte un punct pentru fiecare membru de familie), iar pentru ceilalţi factori valorile numerice în cadrul calculării formulelor de regresie.

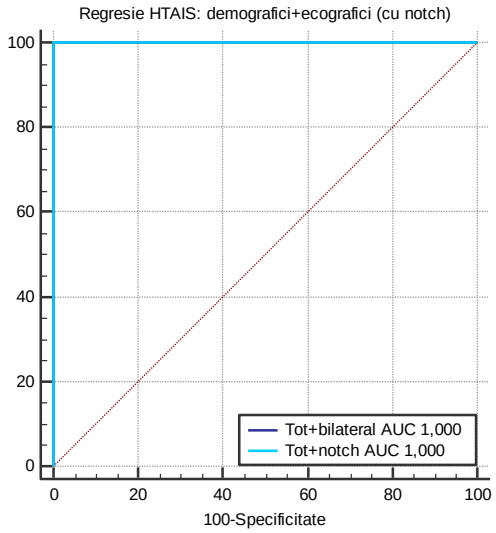

Figura 16 Regresie HTAIS: demografici+ecografici (cu notch)

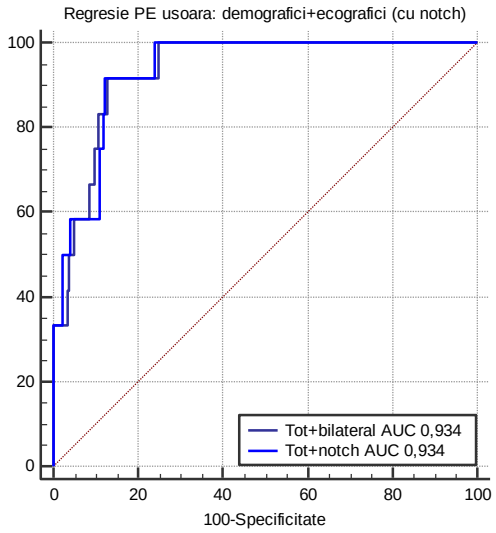

Figura 17 Regresie PE uşoară: demografici+ecografici (cu notch)

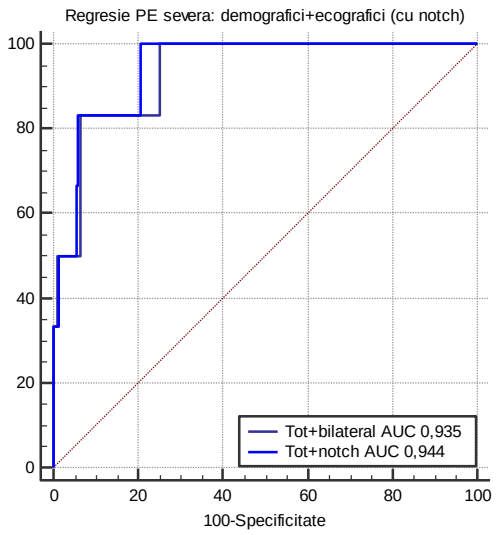

Figura 18 Regresie PE severă: demografici+ecografici (cu notch)

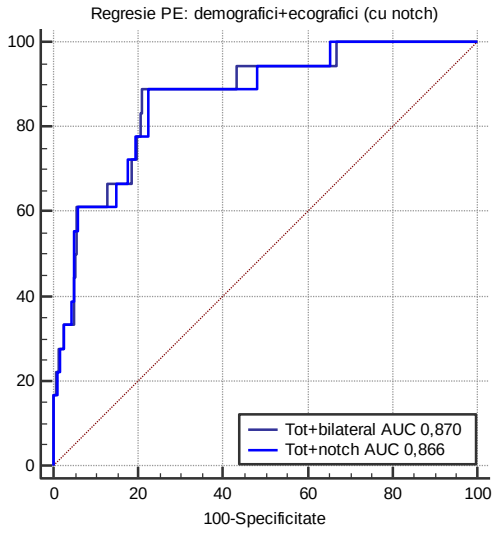

Figura 19 Regresie PE: demografici+ecografici (cu notch)

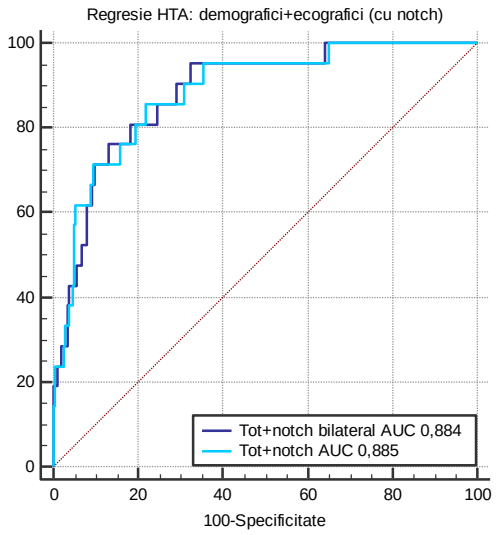

Figura 20 Regresie HTA: demografici+ecografici (cu notch)

Valorile AUC detaliate sunt redate de tabelul 16, iar extremele de tabelul 17.

	Ecografie					
	HTAIS	PE ușoară	PE severă	PE	HTA total	Medie
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate	0,801	*0,507*	0,603	*0,532*	0,568	0,602
Antecedente familiale HTA + DZ	0,781	0,557	0,617	0,548	0,607	0,622
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate + proprii HTA +fumat	0,809	0,649	0,731	0,625	0,648	0,692
Antecedente proprii HTA	*0,510*	0,620	0,575	0,608	0,592	0,581
Antecedente proprii HTA + fumat	0,726	0,666	0,645	0,614	0,619	0,654
Demografici	0,982	0,875	0,935	0,828	0,843	0,893
Demografici + ecografici (cu notch bilateral)	**1,000**	**0,934**	0,935	**0,870**	0,884	0,925
Demografici + ecografici (cu notch)	**1,000**	**0,934**	**0,944**	0,866	**0,885**	0,926
Demografici + notch	0,982	0,875	0,931	0,827	0,843	0,892
Demografici + notch bilateral	0,983	0,894	0,937	0,828	0,843	0,897
Fumat	0,722	0,574	0,555	*0,532*	*0,506*	0,578
Gesta	0,662	0,601	0,726	0,647	0,652	0,658
Gesta + para	0,669	0,615	0,726	0,644	0,648	0,660
IMC	*0,510*	0,703	0,595	0,671	0,647	0,625
IMC + IMC pregestațional	0,547	0,703	0,668	0,690	0,673	0,656
IMC + IMC pregestațional + PA	0,546	0,746	0,710	0,709	0,690	0,680
IMC pregestațional	0,536	0,700	0,515	0,630	0,609	0,598
Indici Doppler (combinația celor 3)	0,864	0,679	0,568	0,610	0,587	0,662
Indici Doppler + LCC	0,914	0,669	0,611	0,617	0,600	0,682
Indici Doppler + LCC + notch	0,904	0,709	0,648	0,644	0,646	0,710
Indici Doppler + LCC + notch bilateral	0,919	0,690	0,610	0,631	0,622	0,694
Indici Doppler + notch	0,859	0,716	0,613	0,629	0,606	0,685
Indici Doppler + notch bilateral	0,870	0,703	0,577	0,619	0,589	0,672
Indici Doppler + valori TA	0,916	0,774	0,756	0,690	0,681	0,763
Indici Doppler + valori TA + notch	0,932	0,814	0,764	0,697	0,698	0,781
Indici Doppler + valori TA + notch bilateral	0,900	0,793	0,753	0,691	0,686	0,765
IP	0,653	0,682	0,555	0,605	0,567	0,612
IP/IR	0,602	0,682	0,572	0,599	0,571	0,605
IR	0,768	0,684	*0,505*	0,627	0,570	0,631
Notch	0,519	0,650	0,565	0,579	0,572	0,577
Notch bilateral	0,560	0,655	0,561	0,584	0,564	0,585
Para	0,600	0,603	0,673	0,630	0,628	0,627
TAD	0,743	0,675	0,571	0,595	0,619	0,641
TAM	0,773	0,700	0,545	0,620	0,646	0,657
TAS	0,760	0,683	0,506	0,623	0,646	0,644
Valori TA (combinația celor 3)	0,775	0,695	0,778	0,624	0,654	0,705
Medie	0,767	0,706	0,669	0,655	0,653	***0,690***

Tabel 16Valori AUC regresii screening ecografic

Ecografie		
	AUC minim	AUC maxim
HTAIS	Antecedente proprii HTA 0,510 IMC 0,510	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 1,000 Demografici + ecografici (cu notch) 1,000
PE uşoară	Antecedente familiale HTA + DZ detaliate 0,507	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 0,934 Demografici + ecografici (cu notch) 0,934
PE severă	IR 0,505	Demografici + ecografici (cu notch) 0,944
PE	Antecedente familiale HTA + DZ detaliate 0,532	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 0,870
HTA total	Fumat 0,506	Demografici + ecografici (cu notch) 0,885

Tabel 17 Valori extreme AUC regresii screening ecografic

Sensibilitatea, specificitatea şi valorile predictive pozitivă şi negativă, odds ratio şi fals pozitivele pentru prezenţa notch-ului, pentru indicii Doppler peste percentila 95 şi pentru combinaţie notch bilateral + indice/indici peste percentila 95 sunt prezentate de tabelele 18-20.

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-66,67%	29,47-45,36%	0-1,20%	97,83-99,28%	0,163-1,661	15,89-70,53
PE uşoară	8,33-58,33%	29,01-45,05%	0,60-3,59%	92,03-95,65%	0,070-0,820	16,04-70,99
PE severă	16,67-50%	29,10-44,82%	0,60-1,40%	96,38-97,1-%	0,160-0,410	15,38-70,90
PE total	16,67-55,56%	28,57-44,25%	1,80-4,65%	89,13-92,03%	0,150-0,505	15,68-71,43
HTA total	14,29-57,14%	28,52-44,37%	1,80-5,58%	86,96-91,30%	0,122-0,598	15,85-71,48

Tabel 18 Valoare predictivă notch (bilateral, unilateral, total)

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-33,33%	95,03-95,36%	0-6,67%	98,97-99,31%	3,183-10,286	4,64-4,97
PE uşoară	0-8,33%	94,88-95,22%	0-6,67%	95,86-96,21%	0,835-1,812	4,78-5,12
PE severă	0%	94,98%	0%	97,93%	1,784	5,02
PE total	0-5,56%	94,77-95,12%	0-6,67%	93,79-94,14%	0,537-1,147	4,88-5,23
HTA total	0-9,52%	94,72-95,42%	0-13,33%	92,76-93,45%	0,453-2,194	4,58-5,28

Tabel 19 Valoare predictivă IP mediu, IR mediu, IP/IR mediu >95%

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-33,33%	95,36-99,67%	0-7,69%	98,97-99,32%	3,189-50,167	0,33-4,97
PE uşoară	0-8,33%	94,88-99,66%	0-7,69%	95,86-96,23%	0,772-12,167	0,34-5,12
PE severă	0%	94,98-99,67%	0%	93,81-98,03%	1,578-24,833	0,33-5,02
PE total	0-5,88%	94,77-99,65%	0-7,69%	93,79-94,18%	0,504-7,944	0,35-5,23
HTA total	0-9,52%	94,72-99,65%	0-15,38%	92,76-93,94%	0,427-6,738	0,35-5,28

Tabel 20 Valoare predictivă notch (bilateral, unilateral, total) + IP mediu, IR mediu, IP/IR mediu >95%

Tabelul 21 relevă valorile minime şi maxime, iar tabelul 22 centralizează valorile AUC pentru graficele de mai sus.

Ecografie		
	AUC minim	AUC maxim
HTAIS	Antecedente proprii HTA 0,510 IMC 0,510	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 1,000 Demografici + ecografici (cu notch) 1,000
PE uşoară	Antecedente familiale HTA + DZ detaliate 0,507	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 0,934 Demografici + ecografici (cu notch) 0,934
PE severă	IR 0,505	Demografici + ecografici (cu notch) 0,944
PE	Antecedente familiale HTA + DZ detaliate 0,532	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 0,870
HTA total	Fumat 0,506	Demografici + ecografici (cu notch) 0,885

Tabel 21 Valori extreme AUC regresii screening ecografic

	Ecografie					
	HTAIS	PE ușoară	PE severă	PE	HTA total	Medie
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate	0,801	*0,507*	0,603	*0,532*	0,568	0,602
Antecedente familiale HTA + DZ	0,781	0,557	0,617	0,548	0,607	0,622
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate + proprii HTA +fumat	0,809	0,649	0,731	0,625	0,648	0,692
Antecedente proprii HTA	*0,510*	0,620	0,575	0,608	0,592	*0,581*
Antecedente proprii HTA + fumat	0,726	0,666	0,645	0,614	0,619	0,654
Demografici	0,982	0,875	0,935	0,828	0,843	0,893
Demografici + ecografici (cu notch bilateral)	**1,000**	**0,934**	0,935	**0,870**	0,884	0,925
Demografici + ecografici (cu notch)	**1,000**	**0,934**	**0,944**	0,866	**0,885**	**0,926**
Demografici + notch	0,982	0,875	0,931	0,827	0,843	0,892
Demografici + notch bilateral	0,983	0,894	0,937	0,828	0,843	0,897
Fumat	0,722	0,574	0,555	*0,532*	*0,506*	0,578
Gesta	0,662	0,601	0,726	0,647	0,652	0,658
Gesta + para	0,669	0,615	0,726	0,644	0,648	0,660
IMC	*0,510*	0,703	0,595	0,671	0,647	0,625
IMC + IMC pregestațional	0,547	0,703	0,668	0,690	0,673	0,656
IMC + IMC pregestațional + PA	0,546	0,746	0,710	0,709	0,690	0,680
IMC pregestațional	0,536	0,700	0,515	0,630	0,609	0,598
Indici Doppler (combinația celor 3)	0,864	0,679	0,568	0,610	0,587	0,662
Indici Doppler + LCC	0,914	0,669	0,611	0,617	0,600	0,682
Indici Doppler + LCC + notch	0,904	0,709	0,648	0,644	0,646	0,710
Indici Doppler + LCC + notch bilateral	0,919	0,690	0,610	0,631	0,622	0,694
Indici Doppler + notch	0,859	0,716	0,613	0,629	0,606	0,685
Indici Doppler + notch bilateral	0,870	0,703	0,577	0,619	0,589	0,672
Indici Doppler + valori TA	0,916	0,774	0,756	0,690	0,681	0,763
Indici Doppler + valori TA + notch	0,932	0,814	0,764	0,697	0,698	0,781
Indici Doppler + valori TA + notch bilateral	0,900	0,793	0,753	0,691	0,686	0,765
IP	0,653	0,682	0,555	0,605	0,567	0,612
IP/IR	0,602	0,682	0,572	0,599	0,571	0,605
IR	0,768	0,684	*0,505*	0,627	0,570	0,631
Notch	0,519	0,650	0,565	0,579	0,572	0,577
Notch bilateral	0,560	0,655	0,561	0,584	0,564	0,585
Para	0,600	0,603	0,673	0,630	0,628	0,627
TAD	0,743	0,675	0,571	0,595	0,619	0,641
TAM	0,773	0,700	0,545	0,620	0,646	0,657
TAS	0,760	0,683	0,506	0,623	0,646	0,644
Valori TA (combinația celor 3)	0,775	0,695	0,778	0,624	0,654	0,705
Medie	0,767	0,706	0,669	0,655	0,653	***0,690***

Tabel 22 Valori AUC regresii screening ecografic; italic subliniat minima pe coloană

3.4 Discuții

Complicațiile hipertensive (HTAIS, preeclampsie ușoară și severă), au reprezentat 6,89%, preeclampsia ușoară fiind decelată la 3,93% dintre gravide, cea severă la 1,97%, preeclampsia la 5,90%, iar HTAIS la 0,98%.

Notch-ul prezintă sensibilitate mică și medie pentru complicațiile hipertensive (0-66,67%, cea mai mare din totalul studiului), specificitate medie (28,52-45,36%), valoare predictivă pozitivă

mică (0-5,58%), valoare predictivă negativă mare (86,96-99,28%), odds ratio 0,070-1,661 (cu o singura valoare peste 1) și rată fals pozitivă de 15,38-71,48%.

Indicii Doppler peste percentila 95 prezintă sensibilitate mică și medie (0-33,33%), specificitate mare (94,72-95,42%), valoare predictivă pozitivă mică (0-13,33%), valoare predictivă negativă mare (92,76-99,31%), odds ratio 0,453-10,286 (cu majoritatea valorilor peste 1) și rată fals pozitivă de 4,58-5,28%.

Indicii Doppler în combinaţie cu notch-ul peste percentila 95 prezintă sensibilitate mică și medie (0-33,33%), specificitate mare (94,72-99,67%, cea mai mare din totalul studiului), valoare predictivă pozitivă mică (0-15,38%, cea mai mare din totalul studiului), valoare predictivă negativă mare (92,76-99,32%, cea mai mare din totalul studiului), odds ratio 0,427-50,167 (cu majoritatea valorilor peste 1, cea mai mare din totalul studiului) și rată fals pozitivă de 0,33-5,28% (cea mai mică din totalul studiului).

Un studiu a relevat sensibilitate 66,7% și specificitate 99,5% pentru PE pentru IP peste percentila 95[620].

Antecedentele familiale HTA + DZ detaliate dau AUC minim pentru PE (ecografie, cu 0,532) și PE ușoară (ecografie cu 0,507), antecedentele proprii HTA și IMC pentru HTAIS (ecografie, cu 0,510), fumatul pentru PE și HTA total (ecografie, cu 0,532 și 0,506), IR pentru PE severă (ecografie, cu 0,505, aceasta fiind valoarea minimă a AUC per total).

AUC maxime dunt date de: pentru HTAIS de demografici + ecografici (cu notch bilateral, cu 1,000, aceasta fiind valoarea maximă a AUC per total) și demografici + ecografici (cu notch, cu 1,000) (ecografie), pentru PE ușoară de demografici + ecografici (cu notch bilateral) și demografici + ecografici (cu notch) (ecografie, cu 0,934), pentru PE severă de demografici + ecografici (cu notch) (ecografie, cu 0,944), pentru PE de demografici + ecografici (cu notch bilateral) (ecografie, cu 0,870), iar pentru HTA total de demografici + ecografici (cu notch) (ecografie, cu 0,885).

AUC maxime sunt date de: pentru HTAIS de demografici + ecografici (cu notch bilateral, cu 1,000, aceasta fiind valoarea maximă a AUC per total) și demografici + ecografici (cu notch, cu 1,000) (ecografie), pentru PE ușoară de demografici + ecografici (cu notch bilateral) și demografici + ecografici (cu notch) (ecografie, cu 0,934), pentru PE severă de demografici + ecografici (cu notch) (ecografie, cu 0,944), pentru PE de demografici + ecografici (cu notch bilateral) (ecografie, cu 0,870), iar pentru HTA total de demografici + ecografici (cu notch) (ecografie, cu 0,885).

O metaanaliză a 18 studii, cu peste 55000 de gravide incluse, a relevat o rată de detecţie de 47% pentru PE precoce și pentru 39,2% PE tardivă pentru IP peste percentila 90[542].

3.5 Concluzii

Sensibilitatea factorilor urmăriți pentru complicațiile hipertensive este mică spre medie (inclusiv 0% în unele cazuri), iar specificitatea este medie spre mare.

Valoare predictivă pozitivă este mică spre medie pentru notch și redusă în restul cazurilor (inclusiv 0% în unele cazuri), în timp ce valoarea predictivă negativă este ridicată.

Odds ratio a fost supraunitar într-un majoritatea cazurilor, iar rata de fals pozitive a fost mică spre mare (cea mai mică pentru notch + indici Doppler, cea mai mare pentru notch). Fals pozitivele sunt minime pentru asocierea notch + percentila 95 indici Doppler.

Valorile AUC pentru regresiile ecografice variază în limite largi (0,505-1,000), valorile minime (0,505-0,532) fiind date de antecedentele familiale de HTA și DZ, antecedentele proprii de HTA și fumat, iar într-un caz de IR, în timp ce valorile maxime sunt date în toate cazurile de asocierea tuturor factorilor ecografici și demografici cu notch-ul pe arterele uterine (0,870-1,000).

4. STUDIU STATISTIC ASUPRA VALORII ECOGRAFIEI DOPPLER LA NIVELUL ARTERELOR UTERINE ȘI DOZĂRII PLASMATICE A PAPP-A ÎN INTERVALUL 11 SĂPTĂMÂNI+0 ZILE - 13 SĂPTĂMÂNI+6 ZILE VÂRSTĂ GESTAȚIONALĂ ÎN PREDICȚIA COMPLICAȚIILOR ASOCIATE SARCINII

4.1 Ipoteză de lucru, obiective

Obiectivul acestui studiu a fost de a stabili valoarea ultrasonografiei Doppler coroborată cu dozarea PAPP-A la nivelul arterelor uterine în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestațională pentru predicția anumitor complicații ale sarcinii. Au fost urmărite și caracteristicile demografice ale populației studiate. S-a pornit de la premisa că dozarea PAPP-A, coroborata cu ecografia și elementele demografice, crește valoare predictivă a complicațiilor urmărite comparativ cu screening-ul strict ecografic.

4.2 Material și metodă

Au fost examinate ecografic 128 paciente gravide cu embrion unic în evoluție, aflate în intervalul 11 săptămâni+0 zile - 13 săptămâni+6 zile vârstă gestațională, cu aparate de ultrasonografie General Electric Logiq e și SonoScape SSI 600 în perioada 2014-2018, în cadrul secției Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad (internări continue, internări de zi și ambulator), cărora le-a fost dozată PAPP-A serică în momentul ecografiei, cu aparatul de dozare prin metoda ELISA Sunrise, produs de firma Tecan, Elveția, și reactiv și reactiv Pregnancy Associated Plasma Protein A, MBS026323, MyBioSource, Inc., SUA, pacientele fiind monitorizate

în continuare până la finalizarea sarcinii (naştere sau avort), fiind notat rezultatul acesteia. Ecografiile au fost realizate pe cale abdominală. Datele obţinute au fost prelucrate în Microsoft Office Excel şi MedCalc Statistical Softwar version 16.4.3, iar semnificaţia statistică a fost evaluată prin testele Student şi Chi-pătrat. Studiul a fost efectuat cu respectarea confidenţialităţii datelor personale ale pacientelor şi a reglementărilor legale în vigoare.

4.3 Rezultate

Tipurile şi procentele complicaţiilor şi ale asocierii acestora sunt redate în tabelele 23 şi 24, cât şi de figura 21, iar tabelul 25 relevă percentilele 95 ale diferiţilor indici ecografici (pentru arterele uterine luate individual şi pentru mediile celor 2 artere).

Elementele demografice şi analiza statistică a acestora sunt prezentate pe larg de tabelele 26 şi 29.

Categorie	Număr	%
HTAIS	3	2,34
PE uşoară	11	8,59
PE severă	2	1,56
PE total	13	11,15
HTA total	16	12,50

Tabel 23 Complicaţii urmărite

Asocieri	Număr	%
PE uşoară + suferinţă fetală acută	2	1,56

Tabel 24 Asocieri de complicaţii

Indice	Percentila 95
IP	3,10
IR	0,92
IP/IR	3,74
IP mediu	2,75
IR mediu	0,89
IP/IR mediu	3,40

Tabel 37 Percentilele 25 ale indicilor ecografici

	Total (128 de paciente)	Complicații (16 paciente)	Normal (112 paciente)
Vârstă	27,55±4,93	29,13±6,68	27,33±4,58
Gesta	2,27±1,90	1,50±0,87	2,38±1,98
Para	0,81±1,40	0,31±0,58	0,88±1,47
IMC	24,56±5,69	27,97±5,87	24,52±4,49
IMC pregestational	23,78±5,58	26,58±5,87	23,81±4,45
Perimetru abdominal	87,77±13,56	91,25±19,87	87,28±12,32
TA sistolică	109,69±11,89	117,81±12,62	108,53±11,31
TA diastolică	68,87±8,01	73,75±9,27	68,17±7,56
TA medie	81,20±13,28	88,44±8,74	81,62±8,08
LCC	58,42±13,15	57,46±12,60	58,56±13,02
MoM PAPP-A	0,831±0,52	0,80±0,53	0,84±0,52
IP mediu	1,72±0,64	1,67±0,62	1,73±0,64
IR mediu	0,71±0,14	0,71±0,12	0,72±0,11
IP/IR mediu	2,33±0,58	2,27±0,56	2,34±0,58
Primigestă	46,09% (59/128)	68,75% (11/16)	42,86% (48/112)
Nulipară	55,50% (71/128)	75% (12/16)	52,68% (59/112)
Primigestă+nulipară	45,93% (59/128)	68,75% (11/16)	42,86% (48/112)
HTAIS in antecedente	0,78% (1/128)	-	0,89% (1/112)
HTA cronică	3,91% (5/128)	25% (4/16)	0,89% (1/112)
Istoric personal de HTA total	4,69% (6/128)	25% (4/16)	1,79% (2/112)
Fumat	28,91% (37/128)	25% (4/16)	29,46% (33/112)
Istoric familial de HTA	42,19% (54/128)	43,75% (7/16)	41,96% (47/112)
Istoric familial de DZ	27,34%(35/128)	43,75% (7/16)	25% (28/112)

Tabel 26 Datele demografice

A fost calculată corelația dintre multiplii de medie ai valorilor PAPP-A și logaritmul zecimal al acestora cu diferite criterii demografice și ecografice (tabelele 27 și 28).

MoM PAPPA	Coeficient de corelație
Vârstă	-0,207
Vârstă gestațională	-0,472
LCC	-0,562
IP mediu	-0,011
IR mediu	-0,060
IP/IR mediu	-0,002
PA	-0,150
TAS	-0,119
TAD	-0,104
TAM	-0,120

Tabel 27 Coeficienți de corelație cu MoM PAPP-A

log $_{10}$ MoM PAPPA	Coeficient de corelaţie
Vârstă	-0,204
Vârstă gestaţională	-0,469
LCC	-0,573
IP mediu	-0,022
IR mediu	-0,062
IP/IR mediu	-0,011
PA	-0,121
TAS	-0,119
TAD	-0,104
TAM	-0,124

Tabel 28 Coeficienţi de corelaţie cu $\log_{10}$ MoM PAPP-A

	Complicaţii (16 paciente)	Normal (112 paciente)	p
Vârstă	29,13±6,68	27,33±4,58	0,1698 (Student)
Gesta	1,50±0,87	2,38±1,98	0,0827 (Student)
Para	0,31±0,58	0,88±1,47	0,1286 (Student)
IMC	27,97±5,87	24,52±4,49	0,0066 (Student)
IMC pregestational	26,58±5,87	23,81±4,45	0,0273 (Student)
Perimetru abdominal	91,25±19,87	87,28±12,32	0,2713 (Student)
TA sistolică	117,81±12,62	108,53±11,31	**0,0030 (Student)**
TA diastolică	73,75±9,27	68,17±7,56	**0,0083 (Student)**
TA medie	88,44±8,74	81,62±8,08	**0,0022 (Student)**
LCC	57,46±12,60	58,56±13,02	0,7515 (Student)
MoM PAPP-A	0,80±0,53	0,84±0,52	0,7745 (Student)
IP mediu	1,67±0,62	1,73±0,64	0,7254 (Student)
IR mediu	0,71±0,12	0,72±0,11	0,7372 (Student)
IP/IR mediu	2,27±0,56	2,34±0,58	0,6510 (Student)
Primigestă	68,75% (11/16)	42,86% (48/112)	0,0529 (chi-pătrat)
Nulipară	75% (12/16)	52,68% (59/112)	0,0942 (chi-pătrat)
Primigestă+nulipară	68,75% (11/16)	42,86% (48/112)	0,0529 (chi-pătrat)
HTAIS in antecedente	-	0,89% (1/112)	0,7055 (chi-pătrat)
HTA cronică	25% (4/16)	0,89% (1/112)	**0,0001 (chi-pătrat)**
Istoric personal de HTA total	25% (4/16)	1,79% (2/112)	**0,0001 (chi-pătrat)**
Fumat	25% (4/16)	29,46% (33/112)	0,8624 (chi-pătrat)
Istoric familial de HTA	43,75% (7/16)	41,96% (47/112)	0,6883 (chi-pătrat)
Istoric familial de DZ	43,75% (7/16)	25% (28/112)	0,1169 (chi-pătrat)

Tabel 29 Comparaţii statistice ale datelor demografice

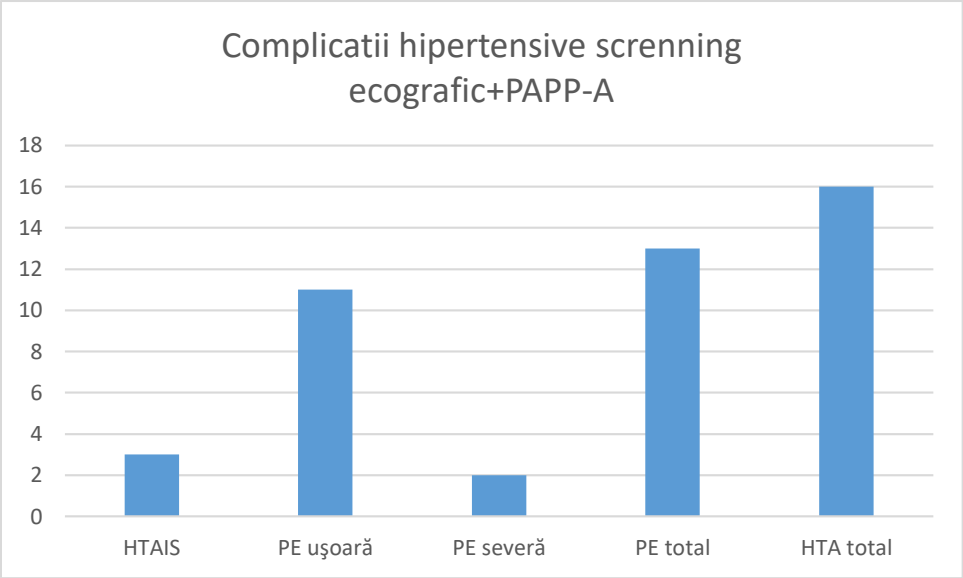

Figura 21 Complicaţii

În continuare sunt redate grafic MoM PAPP-A (figurile 22 şi 23).

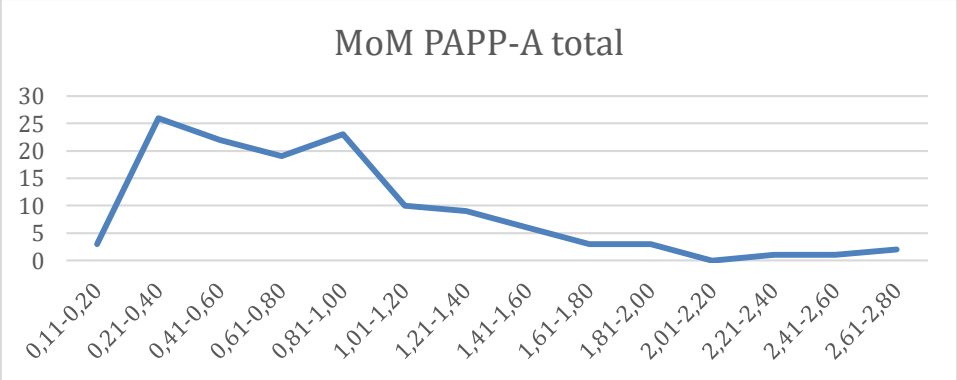

Figura 22 Distribuţia MoM PAPP-A

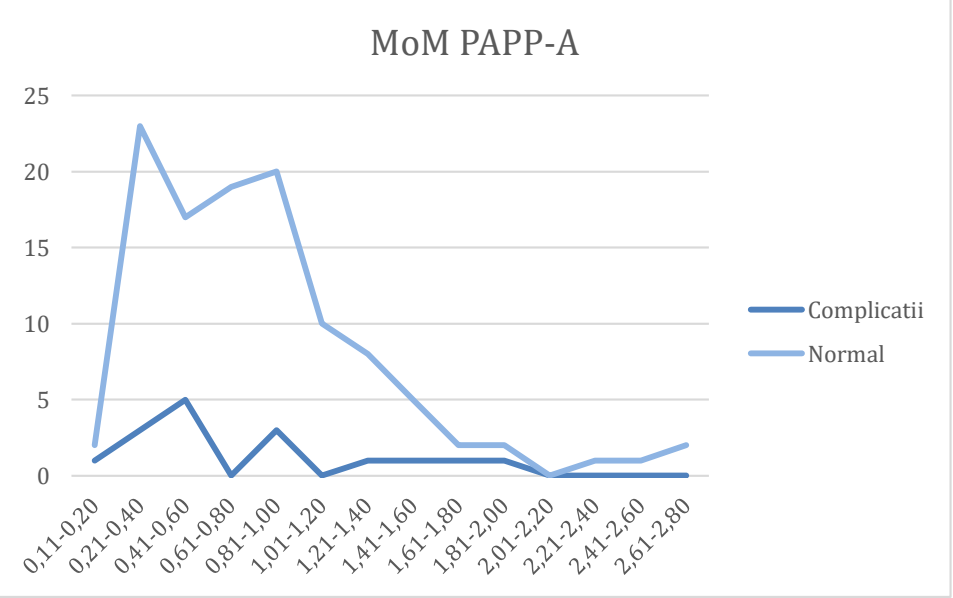

Figura 23 Distribuţia MoM PAPP-A în funcţie de complicaţii

Valoarea diagnostică maximă prin AUC prin analiza ROC sunt prezentate de graficele 24-28.

Factorii demografici: vârsta, gesta, para, IMC, IMC pregestaţional, PA, TAS, TAD, TAM

Factorii ecografici: IP, IR, IP/IR, LCC

Pentru antecedentele de HTA şi DZ şi pentru fumat s-au utilizat date binare (0 pentru absent, 1 pentru prezent, iar pentru antecedentele familiale detaliate câte un punct pentru fiecare membru de familie), iar pentru ceilalţi factori valorile numerice în cadrul calculării formulelor de regresie.

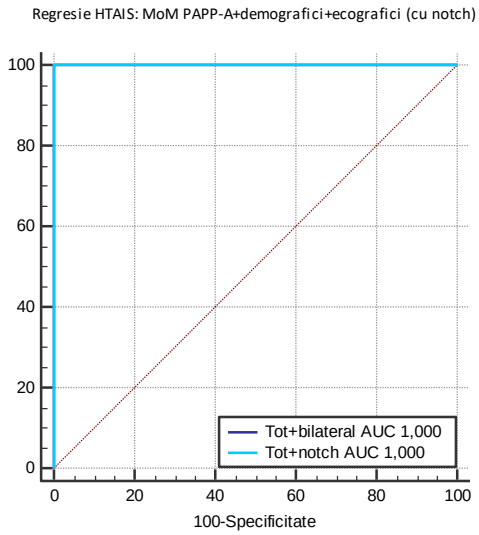

Figura 24 Regresie HTAIS: MoM PAPP-A+demografici+ecografici (cu notch)

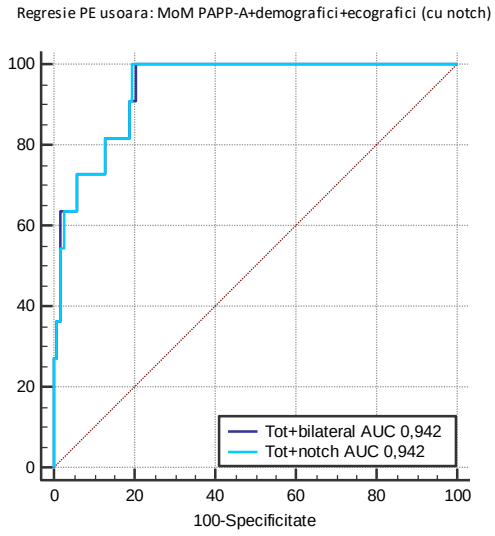

Figura 25 Regresie PE uşoară: MoM PAPP-A+demografici+ecografici (cu notch)

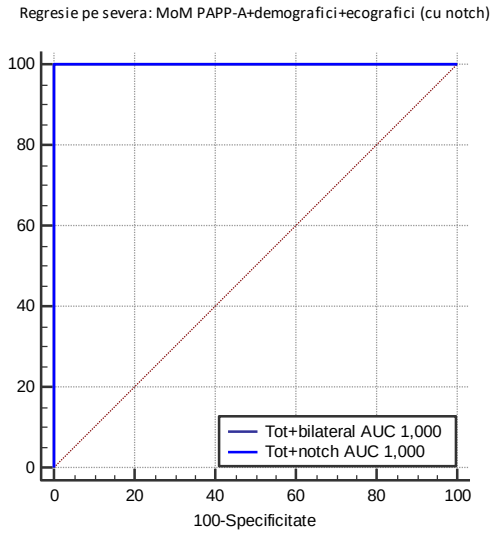

Figura 26 Regresie PE severă: MoM PAPP-A+demografici+ecografici (cu notch)

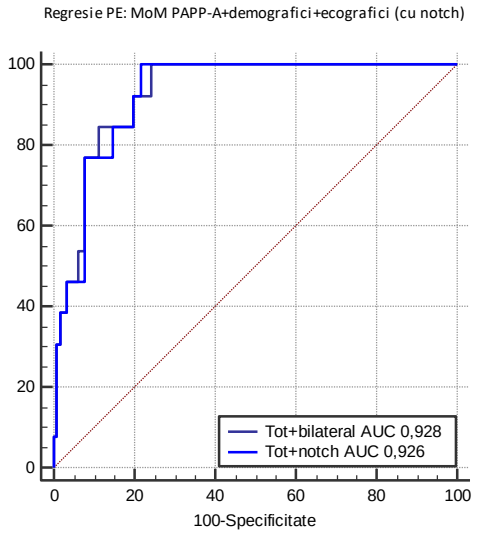

Figura 27 Regresie PE: MoM PAPP-A+demografici+ecografici (cu notch)

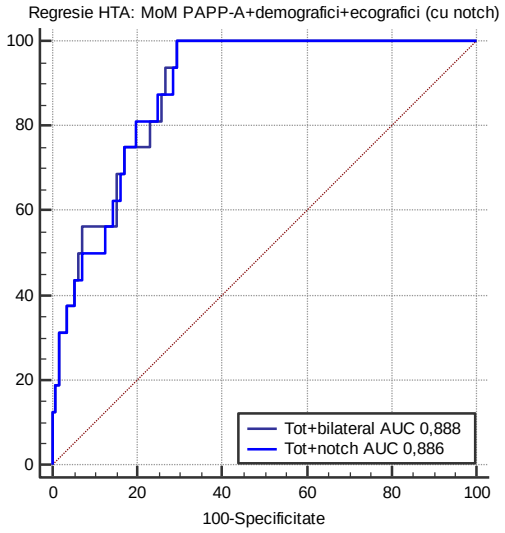

Figura 28 Regresie HTA: MoM PAPP-A+demografici+ecografici (cu notch)

Au fost determinate valorile AUC pentru regresii şi valorile extreme (tabelele 30 şi 31), cât şi valoarea diagnostică a MoM PAPP-A şi unor combinaţii dintre aceasta şi elemente ecografice (tabelele 32-37).

	Ecografie+MoM PAPP-A					**Medie**
	HTAIS	PE uşoară	PE severă	PE	HTA total	
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate	0,744	*0,554*	0,728	0,551	0,535	0,622
Antecedente familiale HTA + DZ	0,607	0,557	0,669	*0,535*	0,562	*0,586*
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate + proprii HTA +fumat	0,648	0,710	0,960	0,686	0,638	0,728
Antecedente proprii HTA	0,592	0,603	0,661	0,592	0,605	0,611
Antecedente proprii HTA + fumat	0,628	0,692	0,881	0,678	0,594	0,695
Demografici	**1,000**	0,910	**1,000**	0,908	0,864	0,936
Demografici + ecografici (cu notch bilateral)	**1,000**	**0,942**	**1,000**	**0,928**	**0,888**	**0,952**
Demografici + ecografici (cu notch)	**1,000**	**0,942**	**1,000**	0,926	0,886	0,951
Demografici + notch	**1,000**	0,910	**1,000**	0,908	0,864	0,936
Demografici + notch bilateral	**1,000**	0,904	**1,000**	0,907	0,869	0,936
Fumat	*0,506*	0,605	0,677	0,580	0,543	0,582
Gesta	0,668	0,665	0,627	0,657	0,655	0,654
Gesta + para	0,689	0,670	0,615	0,658	0,643	0,655
IMC	0,563	0,677	0,841	0,713	0,675	0,694
IMC + IMC pregestaţional	0,533	0,680	0,996	0,735	0,706	0,730
IMC + IMC pregestaţional + PA	0,547	0,754	1,000	0,779	0,731	0,762
IMC pregestaţional	0,547	0,682	*0,556*	0,661	0,626	0,614
Indici Doppler (combinaţia celor 3)	0,904	0,657	0,829	0,622	0,556	0,714
Indici Doppler + LCC	0,907	0,643	0,742	0,613	0,549	0,691
Indici Doppler + LCC + notch	0,912	0,645	0,885	0,612	0,547	0,720
Indici Doppler + LCC + notch bilateral	0,904	0,643	0,734	0,617	0,552	0,690
Indici Doppler + notch	0,907	0,648	0,921	0,622	0,547	0,729
Indici Doppler + notch bilateral	0,880	0,635	0,806	0,619	0,552	0,698
Indici Doppler + valori TA	0,917	0,740	0,960	0,746	0,717	0,816
Indici Doppler + valori TA + notch	0,928	0,756	0,885	0,756	0,732	0,811
Indici Doppler + valori TA + notch bilateral	0,917	0,746	0,968	0,755	0,725	0,822
IP	0,733	0,637	0,643	0,595	*0,526*	0,627
IP/IR	0,600	0,652	0,726	0,582	0,545	0,621
IR	0,816	0,617	0,560	0,613	0,534	0,628
Notch	0,536	0,622	0,722	0,587	0,561	0,606
Notch bilateral	0,603	0,609	0,560	0,591	0,527	0,578
Para	0,609	0,671	0,562	0,646	0,632	0,624
TAD	0,635	0,668	0,583	0,656	0,670	0,642
TAM	0,659	0,671	0,647	0,670	0,679	0,665
TAS	0,667	0,615	0,774	0,669	0,659	0,677
Valori TA (combinaţia celor 3)	0,627	0,713	0,925	0,712	0,691	0,734
Medie	0,748	0,696	**0,796**	0,686	*0,650*	***0,715***

Tabel 31 Valorile AUC pentru regresii screening ecografic + MoM PAPP-A; bold maxima pe coloana, italic subliniat minima pe coloană

Ecografie + MoM PAPP-A		
	AUC minim	AUC maxim
HTAIS	Fumat 0,506	Demografici 1,000 Demografici + notch 1,000 Demografici + notch bilateral 1,000 Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 1,000 Demografici + ecografici (cu notch) 1,000
PE uşoară	Antecedente familiale HTA + DZ detaliate 0,554	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 0,942 Demografici + ecografici (cu notch) 0,942
PE severă	IMC pregestaţional 0,556	Demografici 1,000 Demografici + notch 1,000 Demografici + notch bilateral 1,000 Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 1,000 Demografici + ecografici (cu notch) 1,000
PE	Antecedente familiale HTA + DZ 0,535	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 0,928
HTA total	IP 0,526	Demografici + ecografici (cu notch bilateral) 0,888

Tabel 31 Valorile extreme AUC pentru regresii screening ecografic + MoM PAPP-A

Tabelele 32-32 relevă sensibilitatea, specificitatea şi valorile predictive pozitivă şi negativă, odds ratio şi fals pozitivele pentru prezenţa notch-ului, pentru indicii Doppler peste percentila 95 în combinaţie cu valori ale MoM PAPP-A.

Centralizarea valorilor AUC din cele două studii de screening a permis o mai bună comparare statistică a lor (tabelele 38 şi 39).

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	66,67%	28,80-60,80%	2,20-3,92%	97,30-98,70%	0,809-3,102	39,20-71,20
PE uşoară	54,55-72,73%	29,06-61,54%	8,70-11,76%	91,53-93-51%	1,029-1,920	38,46-70,94
PE severă	50-100%	29,37-60,32%	1,45-2,20%	98,31-100%	0,853-1,640	39,68-70,63
PE total	53,85-76,92%	29,57-61,74%	10,14-13,73%	89,83-92,21%	0,997-1,883	38,26-70,43
HTA total	56,25-75%	29,46-62,50%	13,04-17.65%	88,14-90,91%	1,114-2,143	37,50-70,54

Tabel 32 Valoare predictivă MoM PAPP-A <1, <0,8 şi <0,6

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-33,33%	55,20-94,40%	0-4,35%	95,83-98,10%	0,636-2,810	5,60-44,80
PE uşoară	0-27,27%	52,14-95,65%	0-28,57%	84,72-91,01%	0,303-5,067	4,35-47,86
PE severă	0-50%	55,56-94,44%	0-5,56%	97,22-99,05%	0,764-5,333	5,56-44,44
PE total	0-30,77%	51,30-95-58%	0-28,57%	81,94-89,89%	0,565-4,073	4,42-8-70
HTA total	0-31,25%	50-95,45%	0-28,57%	77,78-87,64%	0,726-3,114	4,55-50

Tabel 33 Valoare predictivă MoM PAPP-A <1, <0,8 şi <0,6 + notch bilateral, unilaterla şi total

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-33,33%	96,80-99,20%	0-50%	97,58-98,41%	6,943-62,000	0,80-3,20
PE uşoară	0-9,09%	96,58-99,15%	0-50%	91,13-92,06%	1,544-11,600	0,85-3,42
PE severă	0%	96,83-98,41%	0%	98,39-98,41%	11,167-27,667	1,59-3,17
PE total	0-7,69%	96,52-99,13%	0-50%	89,52-90,48%	1,274-9,500	0,87-3,48
HTA total	0-12,50%	96,43-100%	0-100%	87,10-88,89%	1,000-31,857	0-3,57

Tabel 34 Valoare predictivă MoM PAPP-A <1, <0,8 şi <0,6 + IP mediu, IR mediu, IP/IR mediu >95%

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-33,33%	90-40-95,20%	0-7,69%	97,54-98-26%	4,345-4,708	4,80-9,60
PE uşoară	9,09%	89,74-95,73%	7,69-16,67%	91,30-91,80%	0,875-2,240	4,27-10,26
PE severă	0%	89,68-95,24%	0%	98,26-98,36%	3,027-7,303	4,76-10,32
PE total	0%	88,70-94,78%	0%	88,70-89,34%	0,328-0,796	4,35-10,43
HTA total	0%	88,39-94,64%	0%	86,09-86,89%	0,257-0,625	4,46-9,82

Tabel 35 Valoare predictivă MoM PAPP-A <percentila 5 şi <percentila 10

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-25%	94,35-100%	0-25%	97,50-97,66%	5,042-41,500	0-5,65
PE uşoară	0%	93,16-100%	0%	90,83-91,41%	0,619-10-591	0-6,84
PE severă	0%	93,65-100%	0%	98,33-98,44%	3,688-62,750	0-6,35
PE total	0%	93,04-100%	0%	89,17-89,84%	0,514-8,808	0-6,96
HTA total	0-6,25%	93,69-100%	0-25%	86,67-88%	0,844-6,969	0-6,31

Tabel 36 Valoare predictivă MoM PAPP-A <percentila 5 şi <percentila 10 + notch bilateral, unilaterla şi total

Complicaţie	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	OR (95% CI)	Fals pozitive (%)
HTAIS	0-25%	99,19-100%	0-50%	97,62-97,66%	20,667-125,000	0-0,81
PE uşoară	0%	99,15-100%	0%	91,34-91,41%	5,273-10,636	0-0,85
PE severă	0%	99,21-100%	0%	98,43-98,44%	20,333-63,000	0-0,79
PE total	0%	99,13-100%	0%	89,76-89,84%	4,385-8,846	0-0,87
HTA total	0-5,88%	99,10-100%	0-50%	87,30-87,50%	3,469-14,933	0-0,90

Tabel 37 Valoare predictivă MoM PAPP-A <percentila 5 şi <percentila 10 + IP mediu, IR mediu, IP/IR mediu >95%

	Ecografie					**Ecografie+MoM PAPP-A**					**Medie**
	HTAIS	PE ușoară	PE severă	PE	HTA total	HTAIS	PE ușoară	PE severă	PE	HTA total	
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate	0,801	*0,507*	0,603	*0,532*	0,568	0,744	*0,554*	0,728	0,551	0,535	0,612
Antecedente familiale HTA + DZ	0,781	0,557	0,617	0,548	0,607	0,607	0,557	0,669	*0,535*	0,562	0,604
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate + proprii HTA +fumat	0,809	0,649	0,731	0,625	0,648	0,648	0,710	0,960	0,686	0,638	0,710
Antecedente proprii HTA	*0,510*	0,620	0,575	0,608	0,592	0,592	0,603	0,661	0,592	0,605	0,596
Antecedente proprii HTA + fumat	0,726	0,666	0,645	0,614	0,619	0,628	0,692	0,881	0,678	0,594	0,674
Demografici	0,982	0,875	0,935	0,828	0,843	**1,000**	0,910	**1,000**	0,908	0,864	0,915
Demografici + ecografici (cu notch bilateral)	**1,000**	**0,934**	0,935	**0,870**	0,884	**1,000**	**0,942**	**1,000**	**0,928**	**0,888**	**0,938**
Demografici + ecografici (cu notch)	**1,000**	**0,934**	**0,944**	0,866	**0,885**	**1,000**	**0,942**	**1,000**	0,926	0,886	**0,938**
Demografici + notch	0,982	0,875	0,931	0,827	0,843	**1,000**	0,910	**1,000**	0,908	0,864	0,914
Demografici + notch bilateral	0,983	0,894	0,937	0,828	0,843	**1,000**	0,904	**1,000**	0,907	0,869	0,917
Fumat	0,722	0,574	0,555	*0,532*	*0,506*	*0,506*	0,605	0,677	0,580	0,543	*0,580*
Gesta	0,662	0,601	0,726	0,647	0,652	0,668	0,665	0,627	0,657	0,655	0,656
Gesta + para	0,669	0,615	0,726	0,644	0,648	0,689	0,670	0,615	0,658	0,643	0,658
IMC	*0,510*	0,703	0,595	0,671	0,647	0,563	0,677	0,841	0,713	0,675	0,660
IMC + IMC pregestațional	0,547	0,703	0,668	0,690	0,673	0,533	0,680	0,996	0,735	0,706	0,693
IMC + IMC pregestațional + PA	0,546	0,746	0,710	0,709	0,690	0,547	0,754	1,000	0,779	0,731	0,721
IMC pregestațional	0,536	0,700	0,515	0,630	0,609	0,547	0,682	*0,556*	0,661	0,626	0,606
Indici Doppler (combinația celor 3)	0,864	0,679	0,568	0,610	0,587	0,904	0,657	0,829	0,622	0,556	0,688
Indici Doppler + LCC	0,914	0,669	0,611	0,617	0,600	0,907	0,643	0,742	0,613	0,549	0,687
Indici Doppler + LCC + notch	0,904	0,709	0,648	0,644	0,646	0,912	0,645	0,885	0,612	0,547	0,715
Indici Doppler + LCC + notch bilateral	0,919	0,690	0,610	0,631	0,622	0,904	0,643	0,734	0,617	0,552	0,692
Indici Doppler + notch	0,859	0,716	0,613	0,629	0,606	0,907	0,648	0,921	0,622	0,547	0,707
Indici Doppler + notch bilateral	0,870	0,703	0,577	0,619	0,589	0,880	0,635	0,806	0,619	0,552	0,685
Indici Doppler + valori TA	0,916	0,774	0,756	0,690	0,681	0,917	0,740	0,960	0,746	0,717	0,790
Indici Doppler + valori TA + notch	0,932	0,814	0,764	0,697	0,698	0,928	0,756	0,885	0,756	0,732	0,796
Indici Doppler + valori TA + notch bilateral	0,900	0,793	0,753	0,691	0,686	0,917	0,746	0,968	0,755	0,725	0,793
IP	0,653	0,682	0,555	0,605	0,567	0,733	0,637	0,643	0,595	*0,526*	0,620
IP/IR	0,602	0,682	0,572	0,599	0,571	0,600	0,652	0,726	0,582	0,545	0,613
IR	0,768	0,684	*0,505*	0,627	0,570	0,816	0,617	0,560	0,613	0,534	0,629
Notch	0,519	0,650	0,565	0,579	0,572	0,536	0,622	0,722	0,587	0,561	0,591
Notch bilateral	0,560	0,655	0,561	0,584	0,564	0,603	0,609	0,560	0,591	0,527	0,581
Para	0,600	0,603	0,673	0,630	0,628	0,609	0,671	0,562	0,646	0,632	0,625
TAD	0,743	0,675	0,571	0,595	0,619	0,635	0,668	0,583	0,656	0,670	0,642
TAM	0,773	0,700	0,545	0,620	0,646	0,659	0,671	0,647	0,670	0,679	0,661
TAS	0,760	0,683	0,506	0,623	0,646	0,667	0,615	0,774	0,669	0,659	0,660
Valori TA (combinația celor 3)	0,775	0,695	0,778	0,624	0,654	0,627	0,713	0,925	0,712	0,691	0,719
Medie	0,767	0,706	0,669	0,655	0,653	0,748	0,696	**0,796**	0,686	*0,650*	***0,702***

Bold: maxima pe coloană; italic subliniat: minima pe coloană

Tabel 38 Centralizarea valorilor AUC

	HTAIS		PE uşoară		PE severă		PE		HTA total	
	Eco	PAPP-A	Eco	PAPP-A	Eco	PAPP-A	Eco	PAPP-A	Eco	PAPP-A
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate + proprii HTA +fumat	0,809	0,648	0,649	0,710	0,731	0,960	0,625	0,686	0,648	0,638
Antecedente familiale HTA + DZ	0,781	0,607	0,557	0,557	0,617	0,669	0,548	*0,535*	0,607	0,562
Antecedente familiale HTA + DZ detaliate	0,801	0,744	*0,507*	*0,554*	0,603	0,728	*0,532*	0,551	0,568	0,535
Antecedente proprii HTA	*0,510*	0,592	0,620	0,603	0,575	0,661	0,608	0,592	0,592	0,605
Antecedente proprii HTA + fumat	0,726	0,628	0,666	0,692	0,645	0,881	0,614	0,678	0,619	0,594
Demografici	0,982	**1,000**	0,875	0,910	0,935	**1,000**	0,828	0,908	0,843	0,864
Demografici + ecografici (cu notch bilateral)	**1,000**	**1,000**	**0,934**	**0,942**	0,935	**1,000**	**0,870**	**0,928**	0,884	**0,888**
Demografici + ecografici (cu notch)	**1,000**	**1,000**	**0,934**	**0,942**	**0,944**	**1,000**	0,866	0,926	**0,885**	0,886
Demografici + notch	0,982	**1,000**	0,875	0,910	0,931	**1,000**	0,827	0,908	0,843	0,864
Demografici + notch bilateral	0,983	**1,000**	0,894	0,904	0,937	**1,000**	0,828	0,907	0,843	0,869
Fumat	0,722	*0,506*	0,574	0,605	0,555	0,677	0,532	0,580	*0,506*	0,543
Gesta	0,662	0,668	0,601	0,665	0,726	0,627	0,647	0,657	0,652	0,655
Gesta + para	0,669	0,689	0,615	0,670	0,726	0,615	0,644	0,658	0,648	0,643
IMC	*0,510*	0,563	0,703	0,677	0,595	0,841	0,671	0,713	0,647	0,675
IMC + IMC pregestațional	0,547	0,533	0,703	0,680	0,668	0,996	0,690	0,735	0,673	0,706
IMC + IMC pregestațional + PA	0,546	0,547	0,746	0,754	0,710	**1,000**	0,709	0,779	0,690	0,731
IMC pregestațional	0,536	0,547	0,700	0,682	0,515	*0,556*	0,630	0,661	0,609	0,626
Indici Doppler	0,864	0,904	0,679	0,657	0,568	0,829	0,610	0,622	0,587	0,556
Indici Doppler + LCC	0,914	0,907	0,669	0,643	0,611	0,742	0,617	0,613	0,600	0,549
Indici Doppler + LCC + notch	0,904	0,912	0,709	0,645	0,648	0,885	0,644	0,612	0,646	0,547
Indici Doppler + LCC + notch bilateral	0,919	0,904	0,690	0,643	0,610	0,734	0,631	0,617	0,622	0,552
Indici Doppler + notch	0,859	0,907	0,716	0,648	0,613	0,921	0,629	0,622	0,606	0,547
Indici Doppler + notch bilateral	0,870	0,880	0,703	0,635	0,577	0,806	0,619	0,619	0,589	0,552
Indici Doppler + valori TA	0,916	0,917	0,774	0,740	0,756	0,960	0,690	0,746	0,681	0,717
Indici Doppler + valori TA + notch	0,932	0,928	0,814	0,756	0,764	0,885	0,697	0,756	0,698	0,732
Indici Doppler + valori TA + notch bilateral	0,900	0,917	0,793	0,746	0,753	0,968	0,691	0,755	0,686	0,725
IP	0,653	0,733	0,682	0,637	0,555	0,643	0,605	0,595	0,567	*0,526*
IP/IR	0,602	0,600	0,682	0,652	0,572	0,726	0,599	0,582	0,571	0,545
IR	0,768	0,816	0,684	0,617	*0,505*	0,560	0,627	0,613	0,570	0,534
Notch	0,519	0,536	0,650	0,622	0,565	0,722	0,579	0,587	0,572	0,561
Notch bilateral	0,560	0,603	0,655	0,609	0,561	0,560	0,584	0,591	0,564	0,527
Para	0,600	0,609	0,603	0,671	0,673	0,562	0,630	0,646	0,628	0,632
TAD	0,743	0,635	0,675	0,668	0,571	0,583	0,595	0,656	0,619	0,670
TAM	0,773	0,659	0,700	0,671	0,545	0,647	0,620	0,670	0,646	0,679
TAS	0,760	0,667	0,683	0,615	0,506	0,774	0,623	0,669	0,646	0,659
Valori TA	0,775	0,627	0,695	0,713	0,778	0,925	0,624	0,712	0,654	0,691
Număr	14	**22**	**21**	15	4	**32**	9	**27**	17	**19**
%	38,89	**61,11**	**58,33**	41,67	11,11	**88,89**	25	**75**	47,22	**52,78**

Bold: maxima pe coloană; italic subliniat: minima pe coloană; albastru: maxima pe linie; verde: mimina pe linie roșu: maxima între studii

Tabel 39 Compararea valorilor AUC

Pentru fiecare tip de complicație hipertensivă, comparația statistică prin testul Student a valorilor medii din cadrul celor două studii este relevată de tabelul 40.

	Regresiile ecografice	Regresiile ecografie+MoMPAPP-A	p	Total
HTAIS	**0,767±0,157**	0,748±0,167	0,6205	0,757±0,162
PE ușoară	0,706±0,099	**0,696±0,102**	0,6742	0,701±0,101
PE severă	0,669±0,131	**0,796±0,156**	**0,0004**	0,732±0,157
PE	0,655±0,086	**0,686±0,109**	0,1847	0,670±0,099
HTA total	**0,653±0,093**	0,650±0,111	0,9014	0,651±0,102
Total paciente	0,690±0,124	**0,715±0,141**	0,0749	0,702±0,134

Tabel 40 Comparații statistice valori medii AUC

4.4 Discuții

În cazul factorilor ecografici și demografici, diferențele statistic semnificative în cazul comparării pacientelor cu complicații cu cele cu evoluție normală, sunt doar cele între valorile TAS, TAD, TAM și a frecvenței antecedentelor personale HTAIS și HTA cronică, fapt datorat probabil și lotului scăzut de gravide.

Complicațiile hipertensive (HTAIS, preeclampsie ușoară și severă), au reprezentat 12,50%, preeclampsia ușoară fiind decelată la 8,59% dintre gravide, cea severă la 1,56%, preeclampsia la 11,15%, iar HTAIS la 2,34%.

Valorile cut-off pentru MoM PAPP-A prezintă sensibilitate medie și mare pentru complicațiile hipertensive (50-100%), specificitate medie (28,80-62,50%), valoare predictivă pozitivă mică (1,45-17,65%), valoare predictivă negativă mare (88,14-98,70%), odds ratio 0,809-3,102 (cu majoritatea valorilor peste 1) și rată fals pozitivă de 38,26-71,20%.

Valorile cut-off pentru MoM PAPP-A în combinație cu notch-ul prezintă sensibilitate mică și medie (0-80%), specificitate medie și mare (50-95,58%), valoare predictivă pozitivă mică (0-28,57%), valoare predictivă negativă mare (77,78-99,31%), odds ratio 0,031-5,333 (cu majoritatea valorilor peste 1) și rată fals pozitivă de 22,32-44%.

Valorile cut-off pentru MoM PAPP-A în combinație cu indicii Doppler peste percentila 95 prezintă sensibilitate mică și medie (0-33,33%), specificitate mare (96,43-100%), valoare predictivă pozitivă de la o extremă la alta (0-100%), valoare predictivă negativă mare (87,30-98,41%), odds ratio 1,000-62,000 și rată fals pozitivă de 0-3,57%.

Percentilele 5 și 10 pentru MoM PAPP-A prezintă sensibilitate mică și medie (0-33,33%), specificitate mare (88,39-95,73%), valoare predictivă pozitivă mică (0-16,67%), valoare

predictivă negativă mare (86,09-98,36%), odds ratio 0,257-7,303 (cu majoritatea valorilor peste 1) şi rată fals pozitivă de 4,27-10,43%.

Percentilele 5 şi 10 pentru MoM PAPP-A în combinaţie cu indicii Doppler peste percentila 95 prezintă sensibilitate mică (0-25%), specificitate mare (99,10-100%), valoare predictivă pozitivă mică şi medie (0-50%), valoare predictivă negativă mare (87,40-98,44%), odds ratio 3,469-63,000 (cu majoritatea valorilor peste 1) şi rată fals pozitivă de 0-0,89%.

Percentilele 5 şi 10 pentru MoM PAPP-A în combinaţie cu notch-ul prezintă sensibilitate mică şi medie (0-33,33%), specificitate mare (93,04-100%), valoare predictivă pozitivă mică (0-25%), valoare predictivă negativă mare (86,67-98,44%), odds ratio 0,514-62,750(cu majoritatea valorilor peste 1) şi rată fals pozitivă de 0-6,96%.

Indicii Doppler peste percentila 95 prezintă sensibilitate mică şi medie (0-33,33%), specificitate mare (94,72-95,42%), valoare predictivă pozitivă mică (0-13,33%), valoare predictivă negativă mare (92,76-99,31%), odds ratio 0,453-10,286 (cu majoritatea valorilor peste 1) şi rată fals pozitivă de 4,58-5,28%.

Indicii Doppler în combinaţie cu notch-ul peste percentila 95 prezintă sensibilitate mică şi medie (0-33,33%), specificitate mare (94,72-99,67%, cea mai mare din totalul studiului), valoare predictivă pozitivă mică (0-15,38%, cea mai mare din totalul studiului), valoare predictivă negativă mare (92,76-99,32%, cea mai mare din totalul studiului), odds ratio 0,427-50,167 (cu majoritatea valorilor peste 1, cea mai mare din totalul studiului) şi rată fals pozitivă de 0,33-5,28% (cea mai mică din totalul studiului).

Coeficienţii de corelaţie ai MoM PAPP-A şi $\log_{10}$ MoM PAPP-A cu factorii ecografici sunt scăzuţi sau foarte scăzuţi, cu excepţia vârstei gestaţionale (valoare >0,4) şi a LCC (valoare >0,5), ambele prezentând valorii medii.

Antecedentele familiale HTA + DZ detaliate dau AUC minim PE uşoară (ecografie+MoM PAPP-A, cu 0,554), antecedente familiale HTA + DZ pentr PE (ecografie+MoM PAPP-A, cu 0,535), şi HTAIS (ecografie+MoM PAPP-A, cu 0,506), IMC pregestaţional pentru PE severă (ecografie+MoM PAPP-A, cu 0,556), iar IP pentru HTA total (ecografie+MoM PAPP-A, cu 0,526).

AUC maxime sunt date de: pentru HTAIS de demografici + notch bilateral, demografici + notch, demografici, demografici + ecografici (cu notch bilateral) şi demografici + ecografici (cu notch) (ecografie+MoM PAPP-A, cu 1,000), pentru PE uşoară de demografici + ecografici (cu notch bilateral) şi demografici + ecografici (cu notch) (ecografie+MoM PAPP-A, cu 0,942), pentru PE severă de demografici + notch bilateral, demografici + notch, demografici, demografici + ecografici (cu notch bilateral) şi demografici + ecografici (cu notch) (ecografie+MoM PAPP-A, cu 1,000), pentru PE de demografici + ecografici (cu notch bilateral) (ecografie+MoM PAPP-A, cu

0,928), iar pentru HTA total de demografici + ecografici (cu notch bilateral) (ecografie+MoM PAPP-A, cu 0,888).

În cazul PE severe (cu un maxim de 88,89%), HTAIS (61,11%), PE (75%) și HTA total (52,78%), majoritatea valorilor mai mari ale AUC sunt date de regresiile ecografie+MoM PAPP-A, iar în cazul PE ușoară de regresiile ecografice (58,33%). Un total 67,22% dintre AUC au valoarea mai mare în cazul regresiilor ecografie+MoM PAPP-A comparativ cu regresiile ecografice.

AUC medie pentru regresiile ecografice este 0,690±0,124, iar pentru regresiile ecografie+MoM PAPP-A 0,715±0,141 (p=0,0749).

Defalcat, valorile maxime AUC sunt:

- pentru regresiile ecografice 0,767±0,157 pentru HTAIS
- pentru regresiile ecografie+MoMPAPP-A 0,796±0,156 pentru PE severă
- per total 0,757±0,162 pentru HTAIS

Valorile minime AUC sunt:

- pentru regresiile ecografice 0,653±0,093 pentru HTA total
- pentru regresiile ecografie+MoM PAPP-A 0,650±0,111 pentru HTA total
- per total 0,651±0,102 pentru HTA total.

Singura diferența statistic semnificativă între cele două categorii de regresii este pentru PE severă (p=0,0004**).**

În cazul HTAIS și totalul complicațiilor hipertensive, regresiile ecografice au oferit AUC mediu mai mare, iar în cazul numărului total de paciente, PE, PE ușoare și PE severe, valoarea medie mai mare a fost dată de regresiile tip ecografie+MoM PAPP-A.

În 13 cazuri (3,61%) din 360, maximul AUC de pe coloană tipul de complicație hipertensivă a corespuns cu maximul de pe linie (tipul de regresie), în toate cazurile valoarea fiind de 1,000, iar în 8 cazuri (2,22%) s-au suprapus minima de pe coloană cu cea de pe linie. La o categorie (0,28%), maximul de pe coloană a corespuns minimului de pe linie (regresie ecgrafie tip demografici + ecografici cu notch bilateral pentru PE).

4.5 Concluzii

Diferențele statistic semnificative sunt cele între componentele TA și antecedentele personale de HTA. Coeficienții de corelație între valorile MoM PAPP-A și factorii ecografici și demografici sunt scăzute.

Sensibilitatea și VPP pentru complicații scade odată cu asocierea criteriilor ecografice la valorile MoM PAPP-A, în timp ce specificitatea, VPN și OR cresc, odds ratio fiind supraunitar în toate cazurile pentru asocierea dintre MoM PAPP-A și indicii Doppler peste perecentila 95. Valorile cutoff ale MoM PAPP-A ofera sensibilitate și VPP maxime în studiu, dar cu fals pozitive medii spre

mari. Fals pozitivele minime sunt celer pentru asocierea percentilelor MoM PAPP-A cu notch sau percentile ale indicilor Doppler.

Deşi lotul de gravide a fost relativ mic, dozarea PAPP-A a crescut valoarea screening-ului comparativ cu grupul care a utilizat doar ecografia.

Valorile AUC pentru regresiile ecografice+MoM PAPP-A variază în limite largi (0,526-1,000), valorile minime (0,526-0,580) fiind date de antecedentele familiale de HTA şi DZ, antecedentele proprii de HTA şi fumat, într-un caz de IP şi într-unul de IMC pregestaţional, în timp ce valorile maxime sunt date în toate cazurile de diferite forme de asociere a tuturor factorilor ecografici şi demografici cu notch-ul pe arterele uterine, cât şi a factorilor demografici singuri sau cu notch (0,888-1,000).

CONCLUZII STUDII DE SCREENING

Valorile minime ale AUC sunt cele pentru toate gravidele cu complicaţii hipertensive în toate cele trei cazuri (regresie studiu ecografic, regresie studiu ecografic+MoM PAPP-A şi per total), iar valorile maxime cele pentru HTAIS (regresie studiu ecografic şi per total) şi pentru PE severă (regresie studiu ecografic+MoM PAPP-A).

În cadrul celor cinci categorii de complicaţii hipertensive studiate şi pe total, singura diferenţă semnificativă statistic între cele două tipuri de regresie apare în cazul PE severe (fapt explicabil cel mai probabil prin lotul redus de paciente).

Valoarea mai mare a AUC este dată de regresiile ecografice+MoM PAPP-A în cazul a patru categorii de complicaţii din cinci, excepţia fiind PE uşoară.

Sensibilitatea studiilor de screening a fost între cele două extreme, specificitatea medie spre mare, valoarea predictivă pozitivă mică, cea negativă mare, odds ratio supraunitar in majoritatea cazurilor, iar fals pozitivele de la 0% la peste 70%.

DISCUȚII GENERALE

Studiile au reușit ceea ce și-au propus, atât în ceea ce privește stabilirea unor valori de referință pentru indicii Doppler la nivelul arterelor uterine în intervalul de vârstă gestațională de la 11 săptămâni + 0 zile la 13 săptămâni + 6 zile, aducând ca element de noutate evaluarea raportului IP/IR, cât și în ceea ce privește evaluarea valorii de screening pentru complicațiile hipertensive ale sarcinii pentru ecografia Doppler la nivelul arterelor uterine în intervalul menționat și a asocierii acestei ecografii cu dozarea PAPP-A serice.

Principala limitare a celor trei studii efectuate a fost faptul că acestea au fost de mici dimensiuni, putând constitui o bază de pornire pentru studii mai ample.

CONCLUZII GENERALE

1. Indicii ultrasonografici Doppler scad odată cu creşterea vârstei gestaţionale şi odată cu dispariţia notch-ului; indicele de pulsatilitate scade cu o rată mai mare decât cel de rezistivitate, fapt demonstrat de scăderea raportului IP/IR.

2. Frecvenţa notch-ului bilateral la nivelul arterelor uterine scade cu creşterea vârstei gestaţionale; de asemenea, cazurile de notch bilateral scad şi numeric cu creşterea vârstei gestaţionale, realizându-se astfel o dublă scadere, absolută şi relativă.

3. Dintre elementele ecografice, indicii Doppler peste percentilele 90 şi 95 sau aflaţi în cvartila IV (peste percentila 75) prezinta odds ratio cel mai înalt pentru prezenţa notch-ului la nivelul arterei uterine respective (artere evaluate individual). Sensibilitatea pentru detecţia notch-ului este mică spre medie, specificitatea şi VPP sunt înalte, iar VPN este medie.

4. Formulele de regresie pentru prezenţa notch-ului în funtie de indicii Doppler şi coeficienţii de corelaţie între indici oferă valori foarte înalte.

5. Primigestele, nuliparele şi asocierea acestora prezintă odds ratio >1 pentru prezenţa notch-ului bilateral, iar fumatul, antecedentele personale şi familiale de HTA şi antecedentele familiale de DZ relevă odds ratio <1. Sensibilitatea pentru detecţia notch-ului este mică spre medie, specificitatea este medie spre înaltă, VPP şi VPN sunt medii pentru factorii studiaţi.

6. Combinarea factorilor demografici şi ecografici pentru formule de regresie oferă AUC mari (peste 0,840) atât pentru notch-ul bilateral, cât şi pentru cel total, celelate regresii oferind valori modeste ale AUC (între 0,504 şi 0,653).

7. Sensibilitatea studiilor de screening a fost între cele două extreme, specificitatea medie spre mare, valoarea predictivă pozitivă mică, cea negativă mare, odds ratio supraunitar in majoritatea cazurilor, iar fals pozitivele de la 0% la peste 70%.

8. Valorile AUC pentru regresiile ecografice pentru screening-ul ecografic al complicaţiilor hipertensive variază în limite largi (0,505-1,000), valorile minime (0,505-0,532) fiind date de antecedente, iar într-un caz de IR, în timp ce valorile maxime sunt date în toate cazurile de asocierea tuturor factorilor ecografici şi demografici cu notch-ul pe arterele uterine (0,870-1,000).

9. Diferenţele statistic semnificative în cadrul screening-ului combinat ecografic + MoM PAPP-A sunt cele între componentele TA şi antecedentele personale de HTA.

10. Coeficienţii de corelaţie între valorile MoM PAPP-A şi factorii ecografici şi demografici sunt scăzuţi.

11. În cadrul screening-ului combinat ecografic + MoM PAPP-A, sensibilitatea şi VPP pentru complicaţii scade odată cu asocierea criteriilor ecografice la valorile MoM PAPP-A, în timp ce

specificitatea, VPN şi OR cresc, odds ratio fiind supraunitar în toate cazurile pentru asocierea dintre MoM PAPP-A şi indicii Doppler peste perecential 95.

12. Deşi lotul de gravide a fost relativ mic în screening-ul combinat ecografic + MoM PAPP-A, dozarea PAPP-A a crescut valoarea screening-ului comparativ cu grupul care a utilizat doar ecografia.

13. Valorile AUC pentru regresiile ecografice+MoM PAPP-A variază în limite largi (0,526-1,000), valorile minime (0,526-0,580) fiind date de antecedentele familiale de HTA şi DZ, antecedentele proprii de HTA şi fumat, într-un caz de IP şi într-unul de IMC pregestaţional, în timp ce valorile maxime sunt date în toate cazurile de diferite forme de asociere a tuturor factorilor ecografici şi demografici cu notch-ul pe arterele uterine, cât şi a factorilor demografici singuri sau cu notch (0,888-1,000).

14. Valorile minime ale AUC sunt cele pentru toate gravidele cu complicaţii hipertensive în toate cele trei cazuri (regresie studiu ecografic, regresie studiu ecografic+MoM PAPP-A şi per total), iar valorile maxime cele pentru HTAIS (regresie studiu ecografic şi per total) şi pentru PE severă (regresie studiu ecografic+MoM PAPP-A).

15. În cadrul celor cinci categorii de complicaţii hipertensive studiate şi pe total, singura diferenţă semnificativă statistic între cele două tipuri de regresie (ecografie versus ecografie + MoM PAPP-A) apare în cazul PE severe (fapt explicabil cel mai probabil prin lotul redus de paciente).

16. Valoarea mai mare a AUC este dată de regresiile ecografice+MoM PAPP-A în cazul a patru categorii de complicaţii din cinci, excepţia fiind PE uşoară.

CONTRIBUŢII PERSONALE ŞI ELEMENTE DE NOUTATE

În cadrul tezei, contribuţia personală a doctorandului (elementele de noutate) constă în calcularea de formule de regresie pentru diferite combinaţii de factori demografici, ecografici şi PAPP-A şi a valorii AUC pentru acestea în cazul complicaţiilor hipertensive ale sarcinii, compararea valorii formulelor de regresie pentru aceste complicaţii fără şi cu adăugarea MoM PAPP-A, evaluarea raportului IP/IR, în plus faţă de cei doi indici evaluaţi separat (negăsit în literatură), stabilirea de formule de regresie pentru riscul notch-ului la nivelul arterelor uterine, calcularea sensibilităţii, specificităţii, VPP şi VPN pentru complicaţiile hipertensive pentru diferiţi factori ecografici, demografici şi/sau diferite valori la MoM PAPP-A. Toate acestea constituie puncte de pornire pentru potenţiale studii ulterioare (inclusiv postdoctorale ale candidatului), pe loturi mai mari de gravide pentru a creşte puterea statistică.

BIBLIOGRAFIE

1. Brosens IA (1977) Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* **77**, 573–93.

2. Chesley LC . A short history of eclampsia. *Obstet Gynecol* 1974 ; 43 : 599 – 602 .

3. Chesley LC . History and epidemiology of pre- eclampsia– eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984 ; 27 : 801 – 820 .

4. Lewis PJ , Shepherd GI , Ritter J . Prostacyclin and preeclampsia. *Lancet* 1981 ; i : 559 .

5. Dadek C , Kefalides A , Sinzinger H , Weber G . Reduced umbilical artery prostacyclin formation in complicated pregnancies . *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 144 : 792 – 795 .

6. Downing I , Shepherd GI , Lewis PJ . Kinetics of prostacyclin synthetase in umbilical artery microsomes from normal and preeclamptic pregnancies . *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 13 : 195 – 198 .

7. Friedman SA . Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988 ; 71 : 122 – 137 .

8. Sorensen JD , Olsen SF , Pederson AK , et al. Effects of fi sh oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production . *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 915 – 922 .

9. Balasch J , Mirapeix E , Borche L , et al. Further evidence against preeclampsia as an immune complex disease . *Obstet Gynecol* 1981 ; 58 : 435 .

10. Redman CWG . Immunologic factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Contrib Nephrol* 1981 ; 25 : 120 .

11. Rote NS , Caudle MR . Circulating immune complexes in pregnancy, preeclampsia, and auto - immune diseases: evaluation of Raji cell enzyme - linked immunosorbent assay and polyethylene glycol precipitation methods . *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 147 : 267 – 273 .

12. Massobrio M , Benedetto C , Bertini E , et al. Immune complexes in preeclampsia and normal pregnancy . *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 578 – 583 .

13. Robillard P , Hulsey TC , Perianin J , et al. Association of pregnancy - induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception . *Lancet* 1994 ; 344 : 973 – 975 .

...

Număr total de referinţe bibliografice : 635