

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT REZUMAT

Conducător de doctorat

Prof. Univ. Dr. LILIANA-ANA TUȚĂ

Student doctorand

LAMBRU (CICIU) ELENA

CONSTANȚA 2022

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

PARTICULARITĂȚILE PATOLOGIEI RENALE DIN SARCINĂ

Conducător de doctorat

Prof. Univ. Dr. LILIANA-ANA TUȚĂ

Student doctorand

LAMBRU (CICIU) ELENA

CONSTANȚA 2022

CUPRINS

INTRODUCERE.....	7
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	11
1. Modificări morfofuncționale reno-urinare induse de sarcină.....	12
1.1. Date introductive.....	12
1.2. Modificări anatomice.....	12
1.3. Modificări funcționale.....	15
1.3.1. Hemodinamica renală.....	15
1.3.2. Reglarea presiunii arteriale.....	16
1.3.3. Proteinuria.....	17
1.3.4. Modificările funcției tubulare.....	18
2. Infecțiile de tract urinar la gravide.....	20
2.1. Date introductive.....	20
2.2. Etiopatogenie.....	21
2.3. Diagnosticul formelor clinice ale infecțiilor de tract urinar.....	22
2.3.1. Infecția asimptomatică de tract urinar.....	23
2.3.2. Infecția simptomatică de tract urinar.....	24
2.4. Consecințele infecțiilor de tract urinar asupra sarcinii.....	25
2.5. Tratamentul infecțiilor de tract urinar la gravide.....	26
2.5.1. Tratamentul bacteriuriei asimptomatice și cistitei acute.....	28
2.5.2. Tratamentul pielonefritei acute.....	29
2.6. Infecțiile recurente de tract urinar.....	30
3. Hipertensiunea arterială și sarcina.....	31
3.1. Definiții și terminologie.....	31
3.2. Factori de risc ai preeclampsiei.....	33
3.3. Etiopatogenia preeclampsiei.....	34
3.3.1. Ischemia placentară.....	34
3.3.2. Factorii angiogenici și antiangiogenici.....	35
3.4. Tabloul clinic și biologic al preeclampsiei.....	36
3.4.1. Hipertensiunea arterială.....	36
3.4.2. Proteinuria.....	37
3.4.3. Edemul.....	37
3.4.4. Scăderea ratei de filtrare glomerulară.....	38
3.4.5. Acidul uric.....	38
3.5. Sindromul HELLP.....	38
3.5.1. Date generale.....	38
3.5.2. Triada clinică a Sindromul HELLP.....	39
3.6. Eclampsia.....	41

3.7. Prevenirea preeclampsiei.....	42
3.8. Tratamentul preeclampsiei.....	42
3.8.1. Întreruperea sarcinii.....	42
3.8.2. Managementul hipertensiunii arteriale.....	43
3.8.3 Profilaxia convulsiilor.....	45
3.8.4 Managementul sindromul HELLP.....	45
3.8.5. Noi terapii în Preeclampsie.....	46
4. Injuria renală acută și sarcina.....	46
4.1. Date generale.....	46
4.2. Forme particulare de injurie renală acută în sarcină.....	48
4.2.1. Necroza tubulară acută.....	48
4.2.2. Necroza corticală bilaterală acută.....	49
5. Boala cronică de rinichi și sarcina.....	50
5.1. Date introductive.....	50
5.2. Hipertensiunea arterială la gravidele cu boală cronică de rinichi.....	52
5.3. Particularități evolutive în funcție de boala renală primară.....	53
5.3.1 Sindromul nefrotic în sarcină.....	53
5.3.1.1. Nefropatia lupică	54
5.3.1.2. Nefropatia diabetică.....	56
5.3.2. Nefropatiile glomerulare în sarcină.....	57
5.3.3. Boala polichistică renală autosomal dominantă.....	58
5.4. Boala cronică de rinichi în stadiul final.....	59
5.5. Transplantul renal.....	60
 CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	 63
1. Obiective generale.....	64
2. Metodologia generală.....	66
3. Studiul 1: Particularitățile clinico-epidemiologice ale patologiei renale specifice sarcinii.....	67
3.1. Introducere.....	67
3.2. Obiective.....	68
3.3. Material si metodă.....	69
3.4. Rezultate.....	74
3.4.1. Caracteristici generale ale gravidelor cu patologie renală asociată.....	74
3.4.2. Patologia renală în lotul de studiu.....	78
3.4.3. Caracteristicile infecțiilor de tract urinar în sarcină.....	79
3.4.3.1. Caracteristicile generale ale infecțiilor de tract urinar.....	79
3.4.3.2. Manifestările clinice asociate infecțiilor de tract urinar.....	81
3.4.3.3 Etiologia infecțiilor de tract urinar în lotul studiat.....	85
3.4.3.4. Tratamentul administrat infecțiilor de tract urinar în lotul studiu.....	85

3.4.3.5. Evoluția infecțiilor de tract urinar în lotul de studiu.....	88
3.4.4. Diagnosticul precoce și managementul ureterohidronefrozei pe parcursul sarcinii.....	89
3.4.4.1. Caracteristicile generale ureterohidronefrozei.....	89
3.4.4.2. Asocierea ureterohidronefrozei cu vârsta gestațională.....	92
3.4.4.3. Asocierea ureterohidronefrozei cu paritatea gravidelor.....	95
3.4.4.4. Evaluarea durerii lombare.....	96
3.4.4.5. Evoluția și complicațiile ureterohidronefrozei în lotul de studiu.....	96
3.4.4.6. Tratamentul administrat ureterohidronefrozei în lotul de studiu.....	97
3.4.5. Caracteristicile bolii cronice de rinichi din sarcină.....	98
3.4.5.1. Frecvența bolii cronice de rinichi în lotul de studiu.....	98
3.4.5.2. Patologia renală de fond în lotul de studiu.....	98
3.4.5.3. Evoluția și tratamentul bolii cronice de rinichi în lotul de studiu.....	99
3.5. Discuții.....	102
3.6. Concluzii.....	122
4. Studiul 2: Utilizarea raportului sFtl-1/PIGF și albuminei serice în stabilirea hipoxiei placentare din preeclampsie.....	126
4.1. Introducere.....	126
4.2. Obiective.....	127
4.3. Material si metodă.....	127
4.4. Rezultate.....	131
4.4.1. Caracteristicile clinice generale în loturile de studiu.....	131
4.4.2. Caracteristicile paraclinice generale în loturile de studiu.....	134
4.4.3. Utilizarea raportului sFtl-1/PIGF în diagnosticul preeclampsiei.....	138
4.4.3.1. Valoarea raportului sFtl-1/PIGF în loturile studiate.....	138
4.4.3.2. Valoarea raportului sFtl-1/PIGF în funcție de vârsta gestațională la debutul preeclampsiei.....	139
4.4.3.3. Valoarea raportului sFtl-1/PIGF în funcție de vârsta gestațională la debut și severitatea preeclampsiei.....	141
4.4.4. Asocierea raportului sFtl-1/PIGF cu durata până la încheierea sarcinii de la testarea gravidei.....	146
4.4.4.1. Distribuția gravidelor și valoarea raportului sFtl-1/PIGF în funcție de durata până la încheierea sarcinii.....	146
4.4.4.2. Distribuția gravidelor și valoarea raportului sFtl-1/PIGF în funcție de durata până la încheierea sarcinii și severitatea preeclampsiei.....	147
4.4.4.3. Valoarea raportului sFtl-1/PIGF în funcție de durata până la încheierea sarcinii și debutul preeclampsiei.....	149
4.4.5. Rolul albuminei serice în severitatea preeclampsiei.....	150
4.4.5.1. Asocierea albuminei serice cu severitatea preeclampsiei.....	151
4.4.5.2. Curba ROC a albuminei serice în stabilirea diagnosticului preeclampsiei.....	151
4.4.5.3. Asocierea albuminei serice cu proteinuria/24 h în preeclampsie.....	152
4.4.5.4. Caracteristicile clinice și paraclinice ale preeclampsiei severe în funcție de albumina serică.....	153
4.4.6. Complicațiile materne și fetale în preeclampsie și corelația cu albumina serică.....	155
4.5. Discuții.....	158
4.6. Concluzii.....	168

5. Concluzii generale.....	171
6. Originalitatea și contribuția tezei.....	173

REFERINȚE.....	174
-----------------------	------------

ANEXE.....	214
-------------------	------------

Listă de publicații.....	219
---------------------------------	------------

Cuvinte cheie: sarcină, boli renale, infecție de tract urinar, ureterohidronefroză, boală renală cronică, injurie renală acută, preeclampsie, hipertensiune arterială gestațională, complicații fetale, complicații materne

INTRODUCERE

Înainte de anii ‘80 existau opinii divergente privind influența bolilor renale asupra sarcinii, dar și în ceea ce privește influența stării de graviditate asupra bolilor renale materne preexistente. Dacă studiile inițiale raportau o incidență crescută a morții fetale, dar nu precizau factorii determinanți ai prognosticului fetal și efectele negative ale sarcinii asupra funcției renale materne [1,2], cercetările ulterioare au comunicat rezultate deseori discordante, cu o rată mai mică a fatalității față de cele anterioare [3,4]. Aceste diferențe sunt determinate și de faptul că studiile inițiale au cuprins loturi limitate de paciente, raportările fiind anterioare utilizării metodelor moderne de diagnostic și tratament. Progresele medicinei din ultimile decenii au facilitat stabilirea unui diagnostic precoce, dar și îmbunătățirea conduitei terapeutice pe parcursul sarcinii, cu impact favorabil, atât asupra mamei, cât și fătului. Modificările fiziologice survenite în timpul sarcinii au implicații importante asupra structurii și funcțiilor renale, făcând dificilă uneori atât interpretarea examenelor biologice, cât și stabilirea rapidă a unui diagnostic corect. Printr-o monitorizare adecvată, majoritatea pacientelor cu afectare renală pot duce sarcina până la termen, în condiții optime, numai în anumite situații fiind indicată nașterea cezariană de necesitate, pentru siguranța maternă și fetală[5].

Lucrarea de față reprezintă o abordare aprofundată asupra întregii patologii renale asociate sarcinii, având ca scop urmărirea bolii renale pe măsura avansării în sarcină, precum și stabilirea atitudinii terapeutice în fața unei astfel de patologii complexe. Lucrarea este structurată în 2 studii:

- 1. Particularitățile clinico-epidemiologice ale patologiei renale specifice sarcinii**
- 2. Utilizarea sFtl-1/PIGF și a albuminei serice în stabilirea hipoxiei placentare din preeclampsie**

Studiul 1: Particularitățile clinico-epidemiologice ale patologiei renale specifice sarcinii

În cadrul acestui studiu am adunat datele necesare pentru analiza clinico-praclinică și epidemiologică a patologiei renale asociate sarcinii la pacientele monitorizate în echipă interdisciplinară în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. Având în vedere că informațiile existente în literatura de specialitate sunt relative puține, atât la nivel național, cât și internațional, o astfel de analiză este necesară, scopul studiului fiind de a realiza un profil clinic și epidemiologic al patologiilor renale ce pot evolua o dată cu sarcina.

Studiul 1 a fost împărțit în 4 subcapitole, menite să creioneze imaginea de ansamblu a patologiei renale la gravidele din Constanța:

- a. Caracteristicile generale ale gravidelor cu patologie renală asociată*
- b. Caracteristicile infecțiilor de tract urinar în sarcină*
- c. Diagnosticul precoce și managementul ureterohidronefrozei pe parcursul sarcinii*
- d. Caracteristicile bolii cronice de rinichi din sarcină*

Subcapitolul “*Caracteristicile generale ale gravidelor cu patologie renală asociată*” urmărește să încadreze într-un anumit profil epidemiologic gravidele din județul Constanța în funcție de vârsta acestora, vârsta gestațională, mediul de proveniență și paritate, dar și corelații între aceste date. Am considerat că aceste informații ar fi utile pentru regiunea noastră și nu numai, existând puține date epidemiologice publicate la nivel național.

Cu datele culese s-a urmărit stabilirea frecvenței fiecărui de tip de patologie renală asociată sarcinii, având ca scop analiza acestora, realizată în subcapitolele ulterioare. În centrul studiului s-au aflat gravidele cu patologie renală asociată, fiind analizate separate infecțiile de tract urinar, ureterohidronefroza fiziologică și patologică, bolile renale cronice, injuria renală acută și preeclampsia.

Subcapitolul “*Caracteristicile infecțiilor de tract urinar în sarcină*” a urmărit să realizeze un profil al manifestărilor clinice ale acestora, definirea tuturor condițiilor favorizante și spectrul etiologic, în încercarea de a căuta eventuale caracteristici specifice loco-regionale. S-a realizat asocierea formelor clinice de ITU cu trimestrul de sarcină și cu ureterohidronefroza maternă, cu scopul de a orienta personalul specializat în decizia terapeutică adecvată și definirea factorilor predictive ai unei sarcini încheiate cu succes.

Subcapitolul “*Diagnosticul precoce și managementul ureterohidronefrozei pe parcursul sarcinii*” a avut ca punct de plecare mecanismele apariției ureterohidronefrozei fiziologice (UHN) în sarcină, urmărind frecvența în funcție de vârsta gestațională, localizarea și gradul

acesteia. S-au realizat asocieri dintre gradul UHN dreaptă/stângă cu vârsta gestațională și paritatea gravidelor. Analiza gradului ureterohidronefrozei în orice moment al sarcinii a avut ca scop evaluarea impactului acesteia asupra gravidei, reprezentând o etapă esențială și definitorie în luarea deciziilor vizând terapia adoptată.

Subcapitolul “*Caracteristicile bolii cronice de rinichi din sarcină*” a urmărit descrierea diferitelor patologii renale cronice asociate sarcinii, analizându-se influența acestora asupra prognosticului matern și fetal. Nu a fost omisă monitorizarea impactului sarcinii asupra progresiei bolii renale cronice preexistente și abordarea terapeutică specifică în cazul acutizărilor, dar și a stadiilor avansate de boală. Alte aspecte importante urmărite au fost complicațiile materne sau fetale apărute pe parcursul evoluției sarcinii. Din acest motiv lucrarea de față este de mare interes în vederea abordării unui management adecvat, ce are drept obiectiv obținerea unei sarcini finalizate cu succes, cu scăderea potențialelor riscuri materne și fetale.

Injuria renală acută a avut o frecvență scăzută în lotul de studiu și a fost în fapt, deseori, o complicație a primelor 3 patologii enumerate mai sus, motiv pentru care a fost descrisă în subcapitolul corespondent patologiei renale asociate.

Gravidele cu *preeclampsie* au fost selectate și analizate în studiul numărul 2 al tezei de față, necesitând o abordare clinică, biologică și terapeutică aparte.

Studiul 2: Utilizarea sFtl-1/PIGF și albuminei în stabilirea hipoxiei placentare din preeclampsie

În cadrul acestui studiu a fost abordată nefropatia gravidică primară (preeclampsia), urmărind criteriile necesare diagnosticului de certitudine, precum și rolul SFtl-1/PIGF în stabilirea acesteia. De asemenea, am urmărit stabilirea unei eventuale corelații a nivelului albuminei serice cu severitatea preeclampsiei, dar și asocierea cu riscul apariției complicațiilor materne și fetale. Scopul este orientarea echipei multidisciplinare în luarea deciziilor terapeutice adecvate, deoarece sunt puține studii similare efectuate în literatura de specialitate, acesta fiind primul realizat și publicat la nivel național.

Studiul numărul 2 a fost centrat pe următoarele idei principale:

- a. Caracteristicile clinice și paraclinice ale loturilor studiate (Preeclampsie, Hipertensiune arterială gestațională, Lot martor)*
- b. Utilizarea raportului sFtl-1/PIGF în preeclampsie*
- c. Severitatea preeclampsiei și eventuala asociere a acesteia cu albumina serică.*

Prin colectarea și monitorizarea *caracteristicilor clinice și paraclinice* ale loturilor de studiu s-a urmărit crearea unui tablou general al preeclampsiei. Au fost analizate pentru fiecare lot de studiu: vârsta maternă, paritatea, mediul de apartenență, vârsta gestațională la debut, vârsta gestațională la naștere, greutatea nou născutului; de asemenea, au fost măsurate valorile proteinuriei/24h, creatininei serice, acidului uric, probelor hepatice (TGO, TGP), numărul de trombocite și nivelul albuminei serice, cu scopul de a fi stabilite diferențele clinice și biologice ale preeclampsiei, față de hipertensiunea arterială gestațională și gravidele normotensive.

Pornind de la etiologia preeclampsiei, având ca mecanism central, cel puțin până la momentul actual, apariția ischemiei placentare și dereglarea markerilor angiogenici (sFtl-1, PIGF), literatura de specialitate sugerează că modificările raportului dintre sFtl-1/PIGF ar fi în strânsă legătură cu apariția preeclampsiei. S-a stabilit pentru fiecare lot de studiu *valoarea specifică a raportului sFtl-1/PIGF*, ulterior au fost analizate aceste valori în funcție de vârsta gestațională la debut și severitatea nefropatiei gravidice primare. Scopul studiului a fost stabilirea unei utilități practice a raportului sus-menționat în cadrul diagnosticului de certitudine, al diagnosticului diferențial și al gradului de severitate al preeclampsiei. Un alt aspect important urmărit a fost asocierea valorilor ridicate ale raportului sFtl-1/PIGF cu intervalul de timp până la finalizarea sarcinii, cu scop predictiv în evoluția sarcinii complicate cu preeclampsie

S-a analizat asocierea albuminei serice cu severitatea preeclampsiei, având ca obiectiv includerea unei valori mai mici de 2 g/dL în criteriile de severitate ale acesteia. Nu au fost omise *complicații fetale și materne* ce pot apărea în evoluția sarcinii, demonstrând necesitatea stabilirii unui management adecvat, în vederea reducerii riscurilor materne și fetale, pentru finalizarea cu succes a sarcinii.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În capitolul “**Modificări morfofuncționale reno-urinare induse de sarcină**” sunt redate procesele adaptative necesare creșterii fătului. Datorită retenției hidrice specifice sarcinii, filtrarea glomerulară va crește, conducând astfel la progresia dimensiunilor renale. După creșterea în dimensiuni a rinichilor, hidronefroza este cea mai frecventă modificare anatomică renală întâlnită pe parcursul sarcinii, dar care poate apare și în context patologic [8]. Creșterea ratei de filtrare glomerulară și adaptarea funcției renale tubulare, determină o creștere a excreției tubulare a creatininei, ureei și acidului uric, cu scăderea consecutivă a nivelului seric

al acestora. Detalierea acestor modificări demonstrate de-a lungul timpului în literatura de specialitate au ca scop orchestrarea precisă a atitudinii terapeutice în vederea dezvoltării și menținerii unei sarcini de succes, atât pentru mamă, cât și pentru făt, dar și pentru echipa medicală implicată.

În capitolul „**Infecțiile de tract urinar la gravide**” sunt prezentate datele din literatură referitoare la particularitățile patologiei renale de natură infecțioasă ce poate surveni pe parcursul unei sarcini. Aproximativ 80% din femeile gravide prezintă stază urinară, ceea ce determină afectarea mecanismului fiziologic anti-reflux, favorizând dezvoltarea bacteriană și propagarea ascendentă a infecției. La acești factori predispozanți mai pot fi adăugați și modificările biochimice urinare specifice sarcinii [56]. Infecțiile urinare la femeile gravide sunt clasificate în 2 mari categorii: *bacteriurie asimptomatică* și *infecții simptomatice*. Acest capitolul prezintă pe larg diagnosticul, etiologia și strategia terapeutică pentru ITU apărute pe parcursul unei sarcini, așa cum sunt detaliate în literatura de specialitate. ITU joasă în sarcină este considerată *a priori* a fi o *infecție complicată*, ce prezintă anumite particularități în abordarea diagnosticului clinic și terapiei adecvate, în scopul scăderii riscului propagării infecției către parenchimul renal, cu progresie către pielonefrită acută și apariție a nașterii premature și retardului de creștere intrauterină [62].

În capitolul „**Hipertensiunea arterială și sarcina**” sunt prezentate în detaliu informațiile actuale existente în literatura de specialitate asupra impactului fiziopatologic al sarcinii asupra hipertensiunii arteriale preexistente, precum și etiopatogenia hipertensiunii arteriale (HTA) ce debutează pe parcursul sarcinii. Hipertensiunea arterială (HTA) este cea mai frecventă patologie întâlnită în timpul sarcinii, complicând până la 10% din sarcini. HTA apărută în timpul sarcinii poate fi împărțită în 4 categorii [106]: *HTA cronică*, *Preeclampsie-eclampsie*, *Preeclampsie suprapusă HTA pre-existente* și *HTA gestațională*. În subcapitolul „*Etiopatogenia preeclampsiei*” sunt detaliate diversele ipoteze existente în literatura de specialitate, implicate în dezvoltarea acestei patologii, subiect ce încă reprezintă o temă de cercetare de actualitate. Etapele fiziopatologice implicate ar fi ischemia placentară și eliberarea de factori angiogenici. Studiile recente sugerează că la baza etiologiei preeclampsiei s-ar afla dezechilibrul dintre *factorii angiogenici* (PlGF, VEGF) și cei *antiangiogenici* (sFlt, sEng) [132]. Următoarele subcapitole detaliază elementele cheie de diagnostic ale HTAg și Preeclampsiei, inclusiv ale complicațiilor ce pot surveni (Eclampsia, sindromul HELLP), ulterior se analizează strategia terapeutică necesară obținerii unei sarcini de succes, datele fiind preluate din literatura de specialitate și îmbunătățite cu studii de actualitate.

În capitolul „**Injuria renală acută și sarcina**” sunt prezentate cauzele principale ale IRA specifice sarcinii. Pe lângă cele aprofundate în capitolele anterioare (preeclampsia, sepsis), sunt detaliate necroza tubulară acută și necroză corticală acută, acestea reprezentând formele particulare de IRA specifice sarcinii. Un alt aspect abordat este reprezentat de definirea injuriei renale acute la femeia gravidă, fiind bine știut faptul că în sarcină se produce o creștere precoce a ratei de filtrare glomerulară și scăderea creatininei serice. Majoritatea autorilor definesc IRA în sarcină prin creșterea creatininei serice peste 1 mg/dL și/sau creșterea cu $\geq 0,3-0,5$ mg/dL față de nivelul anterior al creatininemiei în mai puțin de 48 ore. Incidența IRA a scăzut în ultimele decenii datorită îmbunătățirii îngrijirii prenatale, recunoașterii rapide a condiției patologice și a inițierii prompte a terapiei adecvate. În țările dezvoltate, rata IRA la gravide este pe o panta descendentă continuă [191].

În capitolul „**Boala cronică de rinichi și sarcina**” sunt prezentate inițial informații generale privind efectele sarcinii asupra funcției renale și a progresiei BCR, cât și aspectele legate de monitorizarea gravidei cu o astfel de patologie. Monitorizarea gravidei cu patologie renală ar trebui, în mod ideal, să includă o sarcină programată, după o evaluare globală a pacientei, ulterior vizite frecvente antenatale pentru monitorizarea presiunii arteriale, a creșterii în greutate, a tendinței evolutive a funcției renale, depistarea și tratarea precoce a unei eventuale infecții de tract urinar, chiar asimptomatice. Funcția renală trebuie evaluată lunar, prin urmărirea creatininei și ureei serice, a electroliților și a ratei de filtrare glomerulară [206]. În subcapitolul „**Particularitățile evolutive în funcție de boala renală primară**” sunt detaliate caracteristicile nefropatiilor glomerulare, tubulare și interstițiale ce stau la baza dezvoltării bolii renale cronice la pacientele gravide, datele fiind culese din studii de specialitate.

Îngrijorarea legată de riscul mortalității materno-fetale în contextul apariției insuficienței renale acute sau cronice severe a scăzut în ultimii ani, fiind cunoscut faptul că o sarcină asociată cu o scădere severă a funcției renale poate fi controlată prin inițierea unei terapii adecvate de substituție a funcțiilor renale.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

STUDIUL 1: Particularitățile clinico-epidemiologice ale patologiei renale specifice sarcinii

Obiective: Studiul de față a avut ca obiectiv principal efectuarea unui profil epidemiologic caracteristic gravidelor cu patologie renală internate în SCJU Constanța. Studiul nostru a avut următoarele obiective secundare:

- Stabilirea numărului total de sarcini ce asociază patologie renală în Spitalul Județean Constanța,
- Stabilirea grupurilor heterogene caracterizate de patologia renală suprapusă sarcinii, efectele asupra structurii și/sau funcției renale și determinarea efectelor bolii renale asupra organismului matern
- Evaluarea incidenței infecțiilor de tract urinar (ITU) și a factorilor de risc asociați în rândul gravidelor
- Realizarea unei proiecții cartografice asupra etiopatogeniei infecțiilor de tract urinar apărute pe parcursul sarcinii, cu dorința de a preveni sau modifica severitatea acestora, evaluând strategiile terapeutice folosite în vederea reducerii riscului matern și fetal
- Evaluarea modificărilor anatomice induse de sarcină și asocierea acestora cu vârsta gestațională
- Monitorizarea simptomatologiei date de ureterohidronefroză (UHN) și terapia optimă în cazul depistării acesteia
- Monitorizarea evoluției bolii cronice renale (BCR) asociate sarcinii și complicațiile materne sau fetale survenite în evoluția acesteia
- Distribuția patologiei renale în funcție de vârsta pacientei, vârsta sarcinii, trimestrul de sarcină, mediul de proveniență, paritate, complicații, tratamentele urmate

Material și metodă

Prezentul studiu a folosit un plan prospectiv și descriptiv, urmărindu-se analiza simultană a mai multor caracteristici specifice patologiei renale din sarcină (atât cele preexistente sarcinii, cât și cele survenite pe rinichi anterior indemn). Au fost centralizate datele demografice, precum și datele obținute din probe de sânge și urină sau prin examinarea ultrasonografică a lotului de 248 paciente, ce au fost spitalizate în perioada 01.05.2017-01.05.2021 în cele două Clinici de Obstetrică-Ginecologie ale SCJU din Constanța și monitorizate în Clinica de Nefrologie. Unele paciente au avut nevoie de mai multe reevaluări pe parcursul aceleiași internări, datorită evoluției grevate de complicații cu grade diferite de severitate. Toate informațiile au fost atent preluate și înregistrate în baza de date, acestea incluzând date clinico-biologice și imagistice (ultrasonografie), diagnosticul, vârsta sarcinii, vârsta pacientei, antecedentele personale patologice, complicațiile materne și fetale și terapia abordată. Rezultatele studiului au fost analizate cu programul IBM SPSS Statistics 23. Procedurile utilizate au fost statistica descriptivă, grafice și teste statistice neparametrice, pentru a confirma diverse ipoteze care, ulterior, au fost comparate cu datele din literatură.

Rezultate:

Patologia renală întâlnită în lotul de studiu a fost distribuită astfel: *patologie renală acută*- 224 de gravide (90,69%) și *patologie renală cronică*- 23 de gravide (9,31%).

ITU au fost prezente la 175 gravide (70,85%) din lotul de studiu, UHN la 138 gravide (55,87), BCR la 23 de gravide (9,31%) și Preeclampsia la 59 de gravide (23,9%).

IRA în lotul de studiu a fost prezentă la 25 de gravide (10,12%), dintre acestea:

- 23 de paciente au reprezentat IRA determinată de complicațiile infecțiilor de tract urinar înalt, ureterohidronefrozei și acutizările bolii renale pre-existente, cazurile fiind detaliate în cadrul fiecărei patologii în parte ;
- 1 gravidă cu IRA renală datorată nefrotoxicității la AINS și
- 1 gravidă cu IRA prerenală datorată șocului hemoragic survenit la naștere, soldat, din nefericire, cu deces matern și fetal.

Caracteristicile infecțiilor de tract urinar în sarcină

Din totalul de 247 paciente incluse în studiul de față, 175 (70,85%) au prezentat cel puțin un episod de ITU cu diferite forme clinice. Distribuția acestora în funcție de trimestrul de sarcină a fost astfel : 72 de gravide în primul trimestru (41,14%), 35 gravide în al II-lea trimestru (20,0%) și 68 de gravide în al III-lea trimestru (38,86%). 123 (70,29%) de gravide au prezentat factori de risc decelabili precum ureterohidronefroza, litiaza renală, boala polichistică renală, chisturile renale simple și condiții favorizante precum refluxul vezico-ureteral cu pielonefrită cronică și diabetul zaharat dezechilibrat, Manifestările clinice ale ITU în lotul studiat au fost distribuite astfel: 36 (20,57%) cu bacteriurie asimptomatică, 56 (32,0%) episod de cistită acută, 44 (25,14%) infecții de tract urinar joase recurente, și 39 (22,29%) de ITU înalte- pielonefrită acută.

Cea mai crescută frecvență a PNA a fost depistată la gravidele aflate în al III-lea trimestru de sarcină (71,8%, 28/39), fiind urmate de cele din primul trimestru (12,8%, 5/39) în al II-lea trimestru fiind procentul cel mai scăzut; respectiv 15,4% (6/39). Analizând corelația dintre dezvoltarea PNA cu trimestrul de sarcină, s-a constatat că ponderea celor aflate în al III-lea trimestru este dominantă (41,2%, 28/68), fiind diferită semnificativ ($p = 0.01 < 0.05$) față de cele din trimestrul al II-lea (14,3%, 5/35). Ponderile gravidelor cu PNA în primele două trimestre nu au fost diferite semnificativ (8,3%, 6/72, respectiv 14,3 5/35; $p = 0.535 > 0.05$. Analizând asocierea CA cu trimestrul de sarcină, ponderile gravidelor din primul și al II-lea trimestru au fost diferite semnificativ ($p < 0.001$), grupul din primul trimestru având o pondere mai mare față de cea din al II-lea trimestru (59,7%,43/72; respectiv 20,0%, 7/35), în schimb

ponderea CA în ultimilor două trimestre a fost scăzută, cele două grupuri nefiind diferite semnificativ statistic (20,0%, 7/35, respectiv 8,8%, 6/68, $p > 0.05$).

În funcție de etiologia infecțiilor urinare, germeni implicați în lotul studiat a avut următoarea distribuție: *Escherichia Coli* -73 (41,71%), *Klebsiella pneumoniae* -32 (18,29%), *Enterococcus faecalis* -22 (12,57%), *Proteus mirabilis* -12 (6,86%), *Staphylococcus aureus* -6 (3,43%) și germene neidentificat (urocultura sterilă), dar cu simptomatologie prezentă - 30 (17,14%). Terapia adoptată pentru gravidele din lotul de studiu a inclus terapie antibiotică, dar și cea adjuvantă și simptomatică, cu profil de siguranță demonstrat pe parcursul sarcinii. Antibioterapia administrată a fost reprezentată astfel : ampicilină (60 paciente- 34,29%), amoxicilină+acid clavulanic (18 cazuri-10,29%), cefalosporine (74 cazuri-42,29%), chinolone (11 cazuri-6,29%) și nitrofurantoin (12 cazuri-6,86%). Din cele 175 de gravide cu ITU au fost 10 paciente (5,71%) care au avut o evoluție nefavorabilă, fiind necesară asocierea Carbapenemelor (Meropenem). Rata de recidivă a fost de 22,28 % (39 din 175 gravide).

Complicațiile materne au fost reprezentate de 7 cazuri de PNA complicată cu IRA, din care unul s-a încheiat prin deces datorat șocului septic și 3 cazuri cu acutizare a bolii renale cronice, patologia renală de bază fiind pielonefrită cronică litiazică (la 1 caz s-a constatat progresia ireversibilă după tratament de la stadiul BCR inițial G2 la stadiul G3b) și diabetul zaharat. Toate cele 3 cazuri au dezvoltat stare septică, dintre care 2 s-au încheiat prin decesul matern. Restul gravidelor cu IRA au asociat litiază ureterală (3 cazuri), forma clinică implicată fiind PNA. *Complicațiile fetale* au fost reprezentate de 6,85% (12 cazuri) din numărul total de cazuri incluse în studiu. Raportându-ne la forma clinică implicată, din 39 gravide cu PNA, prematuritatea a fost prezentă la 20,5% (8/39 cazuri) și retardul de creștere intrauterină la 10,2% (4/39 cazuri). *Mortalitatea* în lotul de studiu cu ITU a fost reprezentată de 1,71 % (3 cazuri) prin șoc toxico-septic și coagulare intratravasculară diseminată.

Diagnosticul precoce și managementul ureterohidronefrozei materne pe parcursul sarcinii

Frecvența UHN din lotul de 247 gravide incluse în studiul de față a fost de 138 (55,87%) de paciente. În funcție de trimestrul de sarcină asociat UH, gravidele din lotul de studiu au fost distribuite astfel : 35 (25,36%) în al II-lea trimestru și 103 (74,64%) în al III-lea trimestru.

În funcție de localizarea UHN, lotul de studiu a fost împărțit astfel : UHN dreaptă 138 de gravide (100%), respectiv UHN stângă 94 de gravide (68,12%). În funcție de gradul UHN dreaptă, lotul a cuprins 50 de gravide (36,23%) cu UHN dreaptă gradul II și 88 de gravide cu UHN dreaptă gradul III (63,77%). Gradul IV al UHN dreaptă nu a fost prezentă la pacientele

incluse în studiu. În funcție de gradul UHN stângă, lotul studiat a cuprins 30,43% (42/138 gravide) cu UHN stângă gradul I și 37,68% (52/138 gravide) cu UHN stângă gradul II. Gradul III și IV al UHN pe partea stângă nu a fost prezentă la pacientele incluse în studiu. VG a pacientelor cu UHN incluse în studiu a fost cuprinsă între un minim de 23 de săptămâni și un maxim de 38 de săptămâni, cu o valoare medie de 30,98 și o abatere standard de 4,14.

Din analiza datelor s-a constatat că există o relație de dependență (o asociație, o legătură) între **vârsta gestațională** și **gradul UHN dreaptă**: $\chi^2_{\text{calc}} = 21.18$, $df = 3$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$

Tabelul X. Asocierea dintre gradul UHN dreaptă și VG (săptămâni) Crosstabulation

Gradul UHN dreaptă	VG (săptămâni)				Total
	22-26	27-31	32-36	37-41	
Gradul II (nr gravide)	18	14	13	5	50
% funcție de VG (săpt.)	78.3%	26,4%	28.9%	29,4%	36.2%
Gradul III (Nr. gravide)	5	39	32	12	88
% funcție de VG (săpt.)	21,7%	73,6%	71,1%	70,6%	63.8%
Total	23	53	45	17	138

Între VG (săptămâni) și gradul UHN stângi afirmăm că există o relație de dependență (o asociație, o legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 12,17$, $df = 2$, $p = 0.02 < \alpha = 0.05$.

Tabelul XI. Asocierea gravidelor Gradului UHN stângă și VG (VG, săptămâni)

Gradul UHN stângă	VG (săptămâni)			Total
	27-31	32-36	37-41	
Gradul I (nr gravide)	26	11	5	42
% funcție de VG	65.0%	26.8%	38.5%	44.7%
Gradul II (Nr. gravide)	14	30	8	52
% funcție de VG	35.0%	73.2%	61.5%	55.3%
Total	40	41	13	94

În ceea ce privește asocierea dintre gradul UHN și vârsta gestațională (VG), analizând datele din studiul nostru s-a observat că gradul maximal al UHN a avut ponderea dominantă după săptămâna 27 de sarcină pentru UHN dreaptă, respectiv după săptămâna 32 de sarcină pentru UHN stângă, acestea fiind diferite semnificativ față de săptămânile anterioare ($p < 0.001$); iar gradul cel mai mic al UHN a avut ponderea dominantă înainte de săptămâna 27 de sarcină pentru UHN dreaptă, respectiv înainte de săptămâna 32 de sarcină pentru UHN stângă, acestea fiind diferite semnificativ față de săptămânile următoare ($p < 0.001$).

Din totalul de 138 de gravide cu UHN, 73,19 % (101 paciente) au prezentat durere lombară de aceeași parte cu ureterohidronefroza, acest grup reprezentând gravidele cu UHN patologică. Intensitatea durerii lombare a fost stabilită conform scalei VAS, astfel frecvența intensității durerii lombare ușoare a fost de 16,67 % (23 gravide), respectiv intensitatea moderată de 36,23 % (50 de gravide) și intensitatea severă de 20,29%. UHN s-a complicat cu ITU la 92 de gravide (66,67%), formele clinice implicate fiind reprezentate de BA (15,22 % -14 cazuri), CA (14,13 % -13 gravide), ITU joasă recurentă (40,22 % - 37 gravide) și PNA (30,43 % - 28 gravide).

Din totalul de 138 de gravide, 16 paciente (11,59%) au prezentat calcul ureteral (figura 31) și IRA a debutat la 7,97% din lotul studiat (11 gravide/138). Tratamentul administrat a inclus analgetice (No-Spa, Algocalmin, Paracetamol), antibiotice (Cefalosporine/ Ampicilină / Nitrofurantoin/ Chinolone/ Amoxicilina), terapie adjuvantă (preparate pe bază de plante: Uractiv Mami, Urisan) și hidratare. Simptomatologia s-a ameliorat în 88,40% din cazuri (122/138 gravide). Din cele 16 cazuri complicate cu litiaza uretelă, 11 gravide ce au dezvoltat IRA recuperându-și funcția renală după inserarea stenturilor ureterale prin intervenție chirurgicală urologică, 3 gravide au răspuns favorabil la retragerea AINS și administrarea unor doze mici de corticosteroizi și ultimile 2 au necesitat încheierea sarcinii de urgență prin naștere cezariană. Stenturile inserate nu au asociat complicații și au fost înlăurate după încheierea sarcinii.

Caracteristicile bolii cronice de rinichi din sarcină

Frecvența bolii renale cronice (BCR) a fost de 9,31 % (23 gravide) din cele 247 paciente. În funcție de afectarea renală de fond și stadiul bolii renale la intrarea în studiul nostru, gravidele au putut fi repartizate astfel:

- 9 gravide cu nefropatie glomerulară:
 - 3 cazuri cu nefropatie lupică (2- BCR stadiul G3b, 1- BCR stadiul G4)
 - 2 NGLM (BCR stadiul G1)
 - 1 caz de GN membranoasă (BCR stadiul G1)
 - 1 caz cu nefropatie diabetică (BCR stadiul G5-predializa)
 - 1 caz cu Sd Alport (BCR stadiul G1)
 - 1 caz cu nefropatie Ig A (BCR stadiul G3a)
- 8 gravide cu boală renală polichistică (6 -BCR stadiul G1, 2- BCR stadiul G2)
- 4 gravide cu pielonefrită cronică (3-BCR stadiul G2, 1-BCR stadiul G3b)

- 2 gravide aflate în program HD la intrarea în studiu
- 1 gravidă cu nefropatie diabetică (BCR stadiul G5 predializă)

Având în vedere evoluția afecțiunii renale pe parcursul sarcinii, pacientele cu BCR incluse în studiu au putut fi împartite în 2 categorii astfel: 15 gravide cu BCR fără modificări pe parcursul sarcinii și: 8 gravide cu BCR a căror evoluție a inclus acutizarea bolii renale de bază. Acutizările din lotul studiat s-au datorat în 5 cazuri **sindromului nefrotic**, boala de fond fiind nefropatia lupică, nefropatia membranoasă, Sindrom Alport și 2 NLGM (nefropatie cu leziuni glomerulare minime); și în 3 cazuri **infecțiilor de tract urinar** ce s-au complicat cu șoc septic și CID survenite pe fondul pielonefrite cronice și a diabetului zaharat.

Tabelul XII. Evoluția nefropatiilor glomerulare

Nefropatia glomerulară	Debut (VG)	Acutizare/ Sindromul nefrotic	Tratament+Evoluție
Nefropatia lupică (3 gravide)	Tr. III	-1 gravidă- Proteinurie 5,6g/24h -2 gravide- BCR staționară	-creșterea dozelor de cortizon cu remiterea proteinuriei
Nefropatia Ig A	Staționară pe tot parcursul sarcinii, fără acutizări sau complicații		
Sindrom Alport	Tr. III	Proteinurie 13g/24h +hipoalbuminemie +valori TA ridicate	Naștere cezariană +Metilprednison (1mg/kgc/zi), ulterior Prednison po Proteinurie restantă la 3 luni (0,5- 1,2 g/24) cu PBR-Sd Alport
Nefropatia membranoasă	Tr. II	Proteinurie 5,3g/24h + hipoalbuminemie	Prednison (0,8 mg/kgc/zi-35 mg) =>Creșterea proteinuriei în Tr. III (7 g/24 h)+acid uric crescut+valori TA ridicate+convulsii în primele 24 h de la debut (Eclampsie) => naștere cezariană + Metilprednison (1 mg/kgc/zi), ulterior Prednison p.o. Proteinurie restantă la 3 luni (0,5- 1,2 g/24)cu PBR-NM
NGLM?? (2 gravide)	Tr. III	Proteinurie 3,9g/24h, respectiv Proteinurie 5,7g/24h	Corticoterapie p.o. cu remiterea totală a proteinuriei în ambele cazuri Fără necesar de PBR

Tabelul XIII. Complicațiile materne și fetale BCR din sarcină în lotul studiat

BCR	Complicații materne	Complicații fetale
------------	----------------------------	---------------------------

Pielonefrită cronică (4 gravide)	urosepsis +CID avansarea bolii renale (stadiul G2-> stadiul G3b)	Prematuritate Greutate scăzută la naștere
	urosepsis- șoc septic (deces)	-
	2 gravide cu ITU joasă	-
B. polichistică renală (6 gravide)	-ITU joasă	
Nefropatia diabetică	Urosepsis +CID (deces)	Moarte fetală intrauterină
Nefropatia lupică (2 gravide)	Progresia bolii renale (stadiul G3b-> stadiul G4)	-
	ITU joasă	-
NLGM ?? (2 gravide)	Preeclampsie	-
	Preeclampsie	Prematuritate
Glomerulonefrita membranoasă	Preeclampsie + Eclampsie Trombolism pulmonar la 1 lună de la naștere	Prematuritate
Hemodializă (2 gravide)	-	Avort spontan
	-	Prematuritate ,Hidrocefalie

Concluzia principală: Tratarea patologiilor renale în timpul sarcinii este o adevărată provocare pentru nefrologi având în vedere echilibrarea balanței dintre terapia adecvată și expunerea la riscurile materne sau fetale. Pacientele cu boli renale asociate subiacente, atribuite diferitelor contexte etiologice, ce trebuie monitorizate în evoluția sarcinii pentru siguranța maternă și fetală.

Concluzii generale:

1. Patologia renală este frecvent întâlnită în sarcină,
2. ITU are cea mai mare frecvență pe parcursul sarcinii din patologia renală.
3. BCR și IRA sunt rar întâlnite.
4. UHN este o modificare anatomică frecvent întâlnită.
5. Toate formele clinice ITU pot fi întâlnite în sarcină, cele mai frecvente fiind infecțiile de tract urinar joase, germele cel mai implicat fiind E. Coli.
6. UHN este un factor ce influențează ITU, fiind cea mai frecventă condiție favorizantă.
7. UHN este asociată cu vârsta gestațională, gradul UHN crescând proporțional cu aceasta. Primiparitatea este de asemenea asociată cu dezvoltarea UHN.
8. UHN patologică cedează în majoritatea cazurilor sub tratament conservator.

9. Sarcina poate accelera progresia BCR, putând ajunge până la inițierea terapiei de substituție renală.

10. Sindromul nefrotic diagnosticat în ultimul trimestru de sarcină ca preeclampsie are o evoluție favorabilă după încheierea sarcinii.

11. Riscurile fetale asociate patologiei renale sunt reprezentate de prematuritate și greutatea scăzută la naștere.

12. Este necesară o echipa multidisciplinară de medici specializați în nefrologie și ginecologie în vederea optimizării sarcinii cu succes, gravidele necesitând consiliere înaintea concepției și pe parcursul sarcinii.

STUDIUL 2: Utilizarea sFtl1/PIGF și albuminei serice în stabilirea hipoxiei placentare din preeclampsie

Obiective

Studiul de față a avut ca obiectiv principal efectuarea unui profil clinico-biologic al gravidelor cu nefropatie gravidică primară și evaluarea utilității raportului sFtl-1/PIGF în stabilirea diagnosticului de PE la gravidele din SCJU Constanța, având următoarele obiective secundare:

- Stabilirea numărului total de sarcini ce asociază PE în Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța
- Realizarea unei proiecții a tabloului biologic în nefropatia gravidică primară și asocierea acestuia cu valorile albuminei serice
- Stabilirea valorii raportului sFtl-1/PIGF specific PE, HTAg, gravidelor non-PE
- Evaluarea raportului sFtl-1/PIGF în funcție de severitatea PE și debutul acesteia
- Asocierea dintre raportul sFtl-1/PIGF cu predicția în încheierea sarcinii cu PE
- Evaluarea complicațiilor materne și fetale survenite în nefropatia gravidică primară și asocierea cu valorile albuminei serice.

Material si metodă

Prezentul studiu a folosit un plan prospectiv și descriptiv în care au fost stratificate un lot de gravide cu PE (59 de gravide) ce a fost comparat cu 2 loturi non-PE (HTA gestațională - 25 de gravide și Lot martor - 43 de gravide) în perioada 01.05 2017- 01.05. 2021, care s-au adresat SCJU Constanța în serviciul de internare continuă pe secția de Ginecologie și Nefrologie, cu controale periodice efectuate în serviciile de ambulator ale spitalului.

Variabilele clinice urmărite au fost: vârsta maternă, mediul de proveniență, paritatea, vârsta gestațională la debut, gradul de severitate, durata până la naștere de la testarea sFtl-1/PIGF, vârsta gestațională la naștere, greutatea fetală la naștere și valorile tensionale (TAS, TAD, TAM), complicații materne și fetale. Pentru completarea tabloului biologic al gravidei au fost necesare următoarele variabile: proteinuria/24h, albumina serică, **markeri PE (sFtl1, PIGF, raportul sFtl-1/IPGF)**, acidul uric, creatinina serică, hemograma (în special numărul de trombocite) și transaminazele (TGO, TGP). Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică *IBM SPSS Statistics 23 si MedCalc 14.8.1*. Procedurile utilizate au fost: *Statistici descriptive, Grafice , Teste statistice parametrice, Teste statistice neparametrice* adresate variabilelor categoriale, *Teste statistice neparametrice* pentru date ordinale sau adresate variabilelor numerice atunci când nu este satisfăcută condiția de normalitate, *Analiza ROC*

Rezultate

Caracteristicile clinice si paraclinice ale PE, HTAg, Lot martot

Studiul a inclus 59 (46,46%) de gravide cu PE, 25 (19,69%) de gravide cu HTAg și 43 (33,86%) de gravide lotul martor

Tabelul XVII. Caracteristicile clinice ale loturilor studiate

		PE	HTAg	Lot martor	<i>p</i>
Nr. gravide		59	25	43	
Vârstă (ani) *		29,51 ± 6,17	31,8 ±4,38	28,86 ±6,45	F = 2.2004, p = 0.139 ^a
Paritate	Multipară (Nr.gravide,%)	21 35,6%	5 20,0%	10 23,3%	$\chi^2_{\text{calc}} = 2.932$, df = 2, p = 0.231
	Primipară (Nr.gravide,%)	38 64,4%	20 80,0%	33 76,7%	
VG la debut (săpt.) *		32,44 ±3,11	32,40 ±2,10	30,51 ±3,75	F = 5.155, p = 0.007 ^a
VG la naștere (săpt.) *		34,15 ±3,25	37,16 ±1,28	37,93 ±1,68	F = 31.827, p < 0.001 ^a

Greutatea nou născutului (g) *		1864,86 ±549,05	3006,92 ±429,81	3114,67 ±382,03	F = 102.677,p <0.001 ^a
Mediul de apartenență	Rural (Nr. gravide,%)	37 (62,7%)	10 (40%)	24 (55,8%)	$\chi^2_{\text{calc}} = 3.675$, df = 2, p = 0.159
	Urban (Nr. gravide,%)	22 (37,3%)	15 (60%)	19 (44,2%)	

^a OneWay ANOVA Test; *valoarea medie+/- deviația standard, p < 0.05 semnificativ statistic în comparație cu celelalte loturi

Tabelul XVIII. Caracteristicile paraclinice ale loturilor studiate (* OneWay ANOVA Test)

		PE	HTAg	Lot martor	<i>p</i>
Nr. gravide		59	25	43	
Probe renale	Proteinuria/24h (g/24 h) *	3,61 ±2,65	0,18 ±0,09	0,18 ±0,14	F = 56.252, p < 0.001 ^a
	Creatinina serică (mg/dL) *	0,81 ±0,20	0,54 ±0,03	0,53 ±0,04	F = 67.022, p < 0.001 ^a
Acidul uric(mg/dL) *		4,99 ±0,74	3,31 ±0,32	3,16 ±0,36	F = 157.02, p < 0.001 ^a
Probe hepatice	TGO (U/L) *	62,53 ±24,43	22,24 ±4,49	18,79 ±3,73	F = 99.272, p < 0.001 ^a
	TGP(U/L) *	53.92 ±16,88	13,16 ±3,34	11,26 ±2,84	F =201.532, p < 0.001 ^a
Nr. trombocite (x10 ⁴ /uL) *		18,44 ±5,65	24,09 ±3,58	25,86 ±3,32	F = 35.413, p < 0.001 ^a
Albumină serică (mg/dL) *		2,06 ±0,54	3,78 ±0,41	4,26 ±0,43	F =284.758, p < 0.001 ^a

^a OneWay ANOVA Test; *valoarea medie+/- deviația standard; p < 0.05 semnificativ statistic

Utilizarea raportului sFtl-1/PIGF în diagnosticul PE

Valoarea medie a raportului sFtl-1/PIGF în grupul gravidelor cu PE (N = 59) este 209.2 pg/mL cu o deviație standard de 138.77 pg/mL, o valoare mediană de 251 pg/mL și un IQR

($P_{75}-P_{25}$) de 229 pg/mL; pentru grupul HTAg (N=25) este de 46,08 pg/mL, cu o deviație standard de 17,37 pg/mL, o valoare mediană de 43 pg/mL și un ($P_{75}-P_{25}$) de 29,5 pg/mL; iar pentru grupul Martor (N=43) este de 3,9 pg/mL cu o deviație standard de 0,20 pg/mL, o valoare mediană de 3,90 mg/mL și un ($P_{75}-P_{25}$) de 0,30 pg/mL.

Există diferențe semnificative statistic între **valorile mediane** ale Raportului sFtl-1/PIGF în cele trei grupuri ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul Medianeii), respectiv **distribuția** valorilor Raportului sFtl-1/PIGF este diferită în grupurile analizate ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul Kruskal Wallis pentru variabile independente).

Tabelul XIV. Valoarea sFtl-1/PIGF caracteristică fiecărui lot de studiu

	PE	HTAg	Lot martor	<i>p</i>
Nr. gravide	59	25	43	
Raport sFtl-1/PIGF (pg/mL) *	209 ±138,77	46,08 ±17,37	3,90 ±0,20	$p < 0.001 < \alpha = 0.05$

*valoarea medie+/- deviația standard; $p < 0.05$ semnificativ statistic

Aria de sub curba ROC (AUC) a fost estimată la 0.943 cu un interval de confidență de 95% cuprins între (0.870 - 0.982). Valoarea statistica a testului a fost $Z_{\text{statistic}} = 18.843$ iar probabilitatea asociată de $p < 0.0001 < \alpha = 0.05$, motiv pentru care aria de sub curba a fost considerată ca fiind diferită de 0.5. Indicele Youden a fost de 0.7844, iar valoarea raportului sFtl-1/PIGF care discerne grupul gravidelor cu PE de cel cu al gravidelor cu HTAg a fost >67 (pg/mL), cu o sensibilitate 86.44%, respectiv o specificitate de 92.00%

În funcție de VG la debutul preeclampsiei, loturile de studiu au fost împărțite în două grupuri: cu debut precoce(<34 de săptămâni) și cu debut tardiv (>34 de săptămâni). Există diferențe semnificative statistic între **valorile mediane** ale Raportului sFtl-1/PIGF din cele trei grupuri pentru pacientele cu debut **Precoc** ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul Medianeii), respectiv **distribuția** valorilor Raportului sFtl-1/PIGF pentru pacientele cu debut **Precoc** este diferită în grupurile analizate ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul Kruskal Wallis pentru variabile independente)

Există diferențe semnificative statistic între **valorile mediane** ale Raportului sFtl-1/PIGF ale celor trei grupuri pentru pacientele cu debut **tardiv** ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul Medianeii), în sensul că cel puțin două valori mediane diferă între ele, respectiv **distribuția** valorilor Raportului sFtl-1/PIGF pentru pacientele cu debut **tardiv** este diferită în grupurile analizate ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul Kruskal Wallis pentru variabile independente).Conform testul de

comparație Pairwise există diferențe semnificative între lotul gravidelor cu HTAg și Preeclampsiei tardive față de lotul martor ($p < 0.001$), dar nu există diferență semnificativă între lotul gravidelor cu Preeclampsie tardivă față de cel al gravidelor cu HTAg tardivă ($p = 0.102 > 0.05$).

Tabelul XV. Valorile raportul sFtl-1/PIGF(pg/mL) în funcție de VG la debut

	PE		HTAg		Lot martor	
	Precoce	Tardiv	Precoce	Tardiv	Precoce	Tardiv
Nr.gravide	35	24	17	8	32	11
Mediană	302.00	78.00	32.00	62.50	3.90	3.80
Minim	64.00	39.00	19.00	36.00	3.50	3.60
Maxim	424.00	414.00	62.00	86.00	4.30	4.10

Din punct de vedere al gradului de afectare din PE, lotul de studiu a cuprins 23 (38,98%) gravide cu PE ușoară și 36 (61,02%) gravide cu PE severă. Valoarea mediană a raportului sFtl-1/PIGF în grupul cu PE ușoară ($N = 23$) este 77 pg/mL cu minim de 39 pg/mL și un maxim de 98 pg/mL; pentru PE severă ($N=36$) este de 303 pg/mL, cu minim de 49 pg/mL și un maxim de 424 pg/mL.

Tabelul XVI. Valorile raportul sFtl-1/PIGF (pg/mL) în funcție de gradul de afectare al PE

	Gradul de afectare al PE	
	PE ușoară	PE severă
Nr. gravide	23	36
Mediana	77.00	303.00
Minim	39.00	49.00
Maxim	98.00	424.00

Există diferențe semnificative statistic între **valorile mediane** ale Raportului sFtl-1/PIGF la pacientele cu grad de afectare usoară și cele cu afectare severă ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul Mediane), respectiv **distribuția** valorilor Raportului sFtl-1/PIGF la pacientele cu grad de afectare usoara față de cele cu afectare severă este diferită ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$, Testul MannWhitney U pentru variabile independente).

Aria de sub curba ROC (AUC) a fost estimată la 0.940 cu un interval de confidență de 95% cuprins între (0.845 - 0.985). Valoarea statistica a testului a fost $z_{\text{statistic}} = 12.869$ iar probabilitatea asociată de $p < 0.0001 < \alpha = 0.05$, motiv pentru care aria de sub curba a fost considerată ca fiind diferită de 0.5. Indicele Youden a fost de 0.8454, iar valoarea raportului

sFtl-1/PIGF care discerne între cele două grupuri PE severă *versus* PE ușoară a fost >95 (pg/mL), cu o sensibilitate 88.89%, respectiv o specificitate de 95.65% (figura 49).

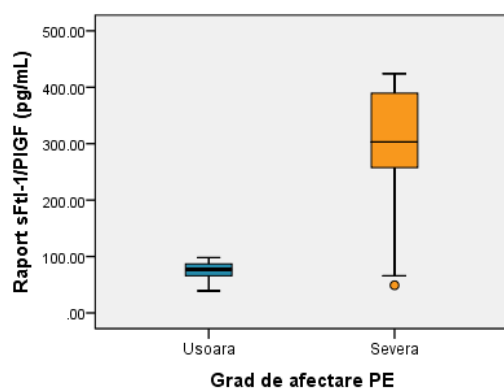


Figura 48. Reprezentare grafică Box Plot ale valorilor Raportului sFtl-1/PIGF în funcție de gradul de afectare PE.

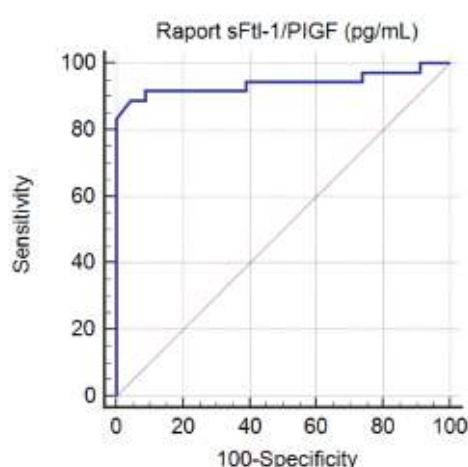


Figura 49. Curba ROC a raportului sFtl-1/PIGF în PE severă/ușoară

Riscul de a găsi **PE severă** la pacientele cu **debut precoce** este de 5.625 ori mai mare decât riscul de a găsi **PE severă** la pacientele cu **debut tardiv** (OR = 5.625, 95% CI for OR = 1.794–17.633).

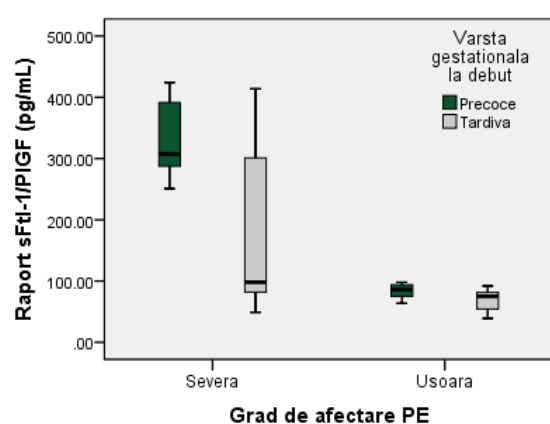


Figura 50. Reprezentare grafică Box Plot ale valorilor Raportului sFtl-1/PIGF în funcție de VG la debut și gradul de afectare PE.

Tabelul XVIII. Valorile sFtl-1/PIGF (pg/mL) în PE cu în funcție de gradul de severitate și debut

	Grad severitate al PE			
	Severă		Ușoară	
	Debut precoce	Debut tardiv	Debut precoce	Debut tardiv
Nr.	27	9	8	15
Med.	307.00	98.00	86.00	75.00
Min.	251.00	49.00	64.00	39.00
Max.	424.00	414.00	98.00	92.00

Gravidele cu PE și debut precoce (< 34 de săptămâni), raportul sFtl-1/PIGF a fost mai mare la cele cu formă severă față de cele cu formă ușoară, atingându-se semnificația statistică (307 pg/mL față de 86 pg/mL, $p = 0.011 < \alpha = 0.05$). Gravidele cu PE și debut tardiv (>34 de săptămâni) au avut valoarea medie a raportului sFtl-1/PIGF similare între formele severe și ușoare, dar atingându-se semnificația statistică (98 pg/mL față de 75 pg/mL, $p = 0.033 < \alpha = 0.05$). De asemenea se constată diferențe semnificative dintre valorile mediane ale raportului sFtl-1/PIGF la gravidele cu PE cu afectare severă în grupul celor cu debut precoce comparativ cu cele cu debut tardiv (307 pg/mL, respectiv 98 pg/mL, $p = 0.009 < \alpha = 0.05$) distribuția atingând semnificația statistică. În schimb la gravidele cu PE cu afectare ușoară nu s-a atins semnificația statistică în ceea ce privește valoarea mediană a raportului sFtl-1/PIGF din grupul cu debut precoce versus debut tardiv (86 pg/mL, respectiv 75 pg/mL, $p = 0.400 > \alpha = 0.05$)

Asocierea raportului sFtl-1/PIGF cu intervalul de timp de la testarea gravidei cu PE până la încheierea sarcinii

În funcție de durata până la încheierea sarcinii de la testarea sFtl-1/PIGF, lotul gravidelor cu PE a cuprins 41 (69,49%) gravide ce au născut în mai puțin de 7 zile și 18 (30,51%) ce au născut la mai mult de 7 zile de la testare. Valoarea mediană a Raportului sFtl-1/PIGF în grupul gravidelor cu PE ce au născut în mai puțin de 7 zile de testare (N = 41) este 289 pg/mL cu minim de 48 pg/mL și un maxim de 424 pg/mL și pentru grupul gravidelor cu PE ce au născut la mai mult de 7 zile de la testare (N=18) este de 85 pg/mL, cu minim de 39 pg/mL și un maxim de 307 pg/mL.

În ceea ce privește valoarea mediană a raportului sFtl-1/PIGF s-a constatat că în subgrupul cu termen mai mic de 7 zile a fost semnificativ mai mare decât în subgrupul cu termen mai mare de 7 zile (206,88 pg/mL versus 91,5 pg/mL, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$). A existat o asociere între durata până la încheierea sarcinii și gradul de severitate al PE, proporțiile PE severe cu durata până la încheierea sarcinii mai mică de 7 zile fiind semnificativ mai mari decât proporțiile PE ușoare cu durata până la naștere mai mică de 7 zile.

Analizând grupul cu PE severă, valorile raportului sFtl-1/PIGF pentru gravidele ce au născut în mai puțin de 7 zile au fost semnificativ mai mari decât cele care au născut în mai mult de 7 zile (306 pg/mL versus 98 pg/mL, $p = 0.012 < \alpha = 0.05$). De asemenea, s-a atins semnificația statistică și pentru grupul gravidelor cu PE cu debut precoce (306,5 pg/mL versus 88 pg/mL, $p = 0.042 < \alpha = 0.05$.) Nu au existat diferențe semnificative între cele două

subgrupuri la gravidele cu PE ușoară (76 pg/mL versus 77 pg/mL, $p = 0.998 > \alpha = 0.05$) sau PE cu debut tardiv (78 pg/mL versus 76 pg/mL, $p = 0.996 > \alpha = 0.05$).

Tabelul XXII. Valoarea raportului sFtl-1/PIGF (pg/mL) în funcție de debutul PE și durata până la încheierea sarcinii de la testarea gravidei

	Debut precoce		Debut tardiv	
	Durata până la încheierea sarcinii		Durata până la încheierea sarcinii	
	<7 zile	>7 zile	<7 zile	>7 zile
Nr. gravide	26	9	15	9
Mediana	306.50	88.00	78.00	76.00
Minim	251.00	64.00	48.00	39.00
Maxim	424.00	307.00	414.00	98.00

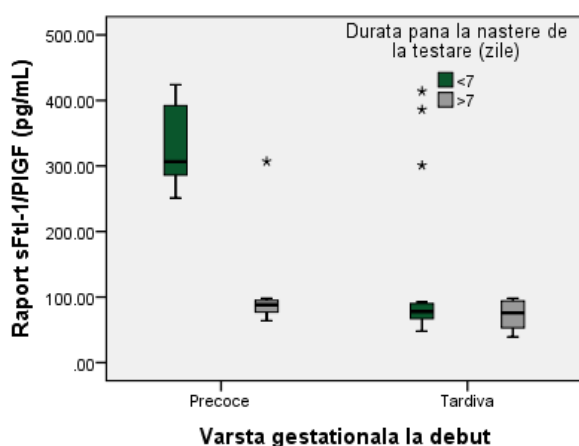


Figura 53. Reprezentarea Box-PLOT a valorii raportului sFtl-1/PIGF în funcție de debutul PE și durata până la încheierea sarcinii de la testarea gravidei sFtl-1/PIGF

Rolul albuminei serice în severitatea PE

Valorile albuminei serice prezintă diferențe semnificative între **PE severă** și **PE ușoară** ($2,44 \pm 0,36$, respectiv $1,82 \pm 0,50$). Pentru a determina importanța monitorizării albuminei serice în practica clinică, a fost construită curba ROC a valorii albuminei serice, stabilindu-se că un nivel de 2,3 g/dl reprezintă pragul dintre **PE severă** și **PE ușoară** (sensibilitate 88.89%, specificitate de 73.9%). Am observat o puternică asociere între albumina < 2 g/dL și proteinuria severă (> 3 g/24h) ($\chi^2_{\text{calc}} = 8.310, df = 1, p = 0.004 < \alpha = 0.05$). Proporția gravidelor cu albumină serică < 2 g/dL la care se asociază proteinuria > 3 g/24 h (64% din 25 de gravide) a fost diferită semnificativ față de proporția gravidelor cu albumină serică < 2 g/dL și proteinuria mai mică de 3 g/24 h (26,5 %, din 34 gravide) ($p < 0.001$).

Tabelul XXIII. Valoarea albuminei în funcție de gradul de afectare al PE

Gradul de afectare al PE	Albumina serică (g/dl)
PE ușoară	2,44±0,36
PE severă	1,82±0,50
testul t pentru eșantioane independente	t = -5.507, df = 56.381, p < 0.001
testul Levene pentru egalitatea varianțelor	F = 8.72, p < 0.001

Riscul de asociere a albuminei serice <2 g/dL la criteriile de severitate ale PE a fost egal cu riscul de asociere a albuminei serice > 2 g/dL.

Tabelul XXVI. Riscul de asociere nivelului albuminei serice cu alte date paraclinice

	Riscul asociat Albumina >2 g/dL versus Albuminei <2 g/dL	
Alterarea funcției renale	egal	OR = 1.061, 95% CI pt. OR = 0.255–4.412
Alterarea funcției hepatice	egal	OR = 0.556, 95% CI pt. OR = 0.140–2.200
Proteinurie/24 h severă	egal	OR = 0.227, 95% CI pt. OR = 0.047–0.062

Complicațiile materne și fetale ale loturilor de studiu

Conform datelor din tabelul XXVII există diferențe semnificative statistic ale valorilor VG la naștere și greutatea nou-născutului la naștere pentru cel puțin 2 din loturile analizate ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$) și există o asociere a loturilor de studiu cu complicațiile fetale, prematuritatea, respectiv greutatea scăzută la naștere ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$).

Conform datelor din tabelul XXVIII se constată faptul că nu există diferențe semnificative ale valorilor albuminei serice cu VG la naștere, greutatea nou născutului ($p > \alpha = 0.05$) și nu există o asociație a valorilor albuminei cu complicațiile fetale, prematuritatea și greutatea scăzută la naștere a nou născutului ($p > \alpha = 0.05$). Riscul de a fi întâlnite complicațiile fetale, prematuritatea și greutatea scăzută la naștere la gravidele cu albumina serică >2(g/dL) este considerat egal cu riscul de fi întâlnite complicațiile fetale, prematuritatea și greutatea scăzută la naștere la pacientele cu albumina serică <2(g/dL). Riscurile complicațiilor fetale asociate albuminei serice divizate în cele două subgrupuri sunt reprezentate în tabelul XXIX.

Tabelul XXVII. Complicațiile materne și fetale în loturile

	Loturile de studiu			<i>p</i>
	PE	HTAg	Lot martor	
Nr. gravide cu complicații fetale	46(78%)	7(28%)	6(14%)	$\chi^2_{\text{calc}} = 45.236$, df = 2, p < 0.001
VG la naștere (săpt.)[*]	34,5± 3,25	37,6± 1,28	37,93± 1,68	F = 31.827, p < 0.001 ^a
Prematuritate (nr. gravide)	40 (67,8%)	6 (24,0%)	6 (14,0%)	$\chi^2_{\text{calc}} = 33.517$, df = 2, p < 0.001
Greutatea nou născutului (g)*	1864,86± 549,05	3006,92± 429,81	3114,67± 382,03	F = 102.677, p < 0.001 ^a
Greutate scăzută la naștere	46 (78%)	5 (20%)	5 (11,6%)	$\chi^2_{\text{calc}} = 51.733$, df = 2, p < 0.001
Nr. gravide cu complicații fetale	4(6,8%)	0	0	-
Eclampsie	4(6,8%)	0	0	-
HELLP	1(1,7%)	0	0	-

(^a OneWay ANOVA; *valoarea medie+/- deviația standard, ; p < 0.05 semnificativ statistic)

Tabelul XXVIII. Complicații materne și fetale în PE severă în funcție de albumină

		Albumina serică (g/dL)		<i>p</i>
		>2	<2	
Nr. gravide cu complicații fetale		14 (87,5%)	19 (95,0%)	$\chi^2_{\text{calc}} = 0.655$, df = 1, p = 0.418
	VG la naștere (săpt.)[*]	32,63±2,5	31,20±2,42	t = 1.843, df = 34, p = 0.074 ^a F = 0.011, p = 0.915 ^b
	Prematuritate (nr. gravide, %)	13 (81,3%)	19 (95%)	$\chi^2_{\text{calc}} = 1.702$, df = 1, p = 0.192
	Greutate la naștere (g)[*]	1707,5±493,89	1482,6±437	t = 1.447, df = 34, p = 0.157 ^a F = 0.243, p = 0.625 ^b

	Greutate scăzută la naștere (g)	14 (87,5%)	19 (95%)	$\chi^2_{\text{calc}} = 0.655, df = 1, p = 0.418$
Nr. gravide cu complicații fetale		1 (6,3%)	3(15%)	?
	Eclampsie	1(6,3%)	3(15%)	?
	HELLP	0	1 (5%)	?

(^atestul t pentru eșantioane independente; ^btestul Levene pentru egalitatea varianțelor;

*valoarea medie+/- deviația standard, ; p < 0.05 semnificativ statistic)

Tabelul XXIX. Riscurile complicațiilor fetale asociate albuminei

	Riscul asociat Albumina >2 g/dL versus <2 g/dL	
Complicații fetale	egal	OR = 0.368, 95% CI pt. OR = 0.030–4.478).
Prematuritate	egal	OR = 0.228, 95% CI pt. OR = 0.021–2.441
Greutate scăzută la naștere	egal	OR = 0.368, 95% CI pt. OR = 0.030–4.478

Concluzia principală: Raportul sFtl-1/PIGF poate fi o metodă alternativă de diagnostic și clasificare a PE, putând aduce date despre precizia severității PE, cu scopul îmbunătățirii gestionării terapeutice adecvate a acestei patologii. Un nivel al albuminei serice sub 2 g/dL nu s-a dovedit a fi un marker independent al PE severe, prin urmare se pune la îndoială includerea albuminei plasmatice sub 2 g/dL în lista criteriilor de severitate ale PE. Complicațiile fetale cele mai întâlnite în PE sunt reprezentate de prematuritate și greutatea scăzută la naștere.

Concluzii generale:

1. Raportul sFtl-1/PIGF poate fi un marker serologic practic în diagnosticul de certitudine al PE și diferențial cu HTAg și gravidele normotensive., valoarea limită pozitivă stabilită pentru PE fiind peste 65 mg/dl.

2. Cea mai mare valoare a raportului sFtl-1/PIGF a fost decelată în lotul de gravide cu PE severă cu debut precoce (307), fiind urmată de loturile de gravide cu PE tardivă și HTAg cu valori similare (78, respectiv 62,5). Valoarea lotului martor a fost de 3,9mg/dL.

3. S-au stabilit pentru prima dată în rândul gravidelor valorile limite ale raportului în funcție de condiția patologică a gravidei (PE, HTAg, Lot martor).

4. Raportul sFtl1-/PIGF poate oferi o predicție asupra evoluției sarcinii ce asociază PE, putând orienta clinicianul asupra evoluției și momentului încheierii sarcinii, o valoare de 95 diferențiind PE severă de PE ușoară.

5. Albumina serică nu poate fi inclusă în criteriile de severitate ale PE.
6. Prematuritatea și greutatea scăzută la naștere se asociază frecvent cu PE.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [8] Beydoun SN. Morphologic Changes in the Renal Tract in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1985;28:249–56.
- [56] Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *European Journal of Clinical Investigation* 2008;38:50–7.
- [62] Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2012;162:24–7.
- [106] Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2015;35:1052–62.
- [132] Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney International* 2007;71:977–84.
- [191] Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *The Lancet* 2013;381:1747–55.
- [206] Prakash J, Pant P, Singh AK, Sriniwas S, Singh VP, Singh U. Renal cortical necrosis is a disappearing entity in obstetric acute kidney injury in developing countries: our three decade of experience from India. *Renal failure* 2015;37(7):1185–9.
- [295] Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România. *Ghiduri clinice de Obstetrică-Ginecologie*. Ministerul Sănătății 2019. <https://sogr.ro/ghiduri-clinice-2019-prezent/> (accesat 19 februarie 2022).
- [344] Mokube MN, Atashili J, Halle-Ekane GE, Ikomey GM, Ndumbe PM. Bacteriuria amongst Pregnant Women in the Buea Health District, Cameroon: Prevalence, Predictors, Antibiotic Susceptibility Patterns and Diagnosis. *PLoS ONE* 2013;8:e71086.
- [355] Briggs GG, Freeman Roger K, Towers Craig V, Forinash AB. *Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk*. 11th Edition, 2017

- [370] Angel JL, O'Brien WF, Finan MA, Morales WJ, Lake M, Knuppel RA. Acute pyelonephritis in pregnancy: a prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy. *Obstetrics and Gynecology* 1990;76:28–32.
- [377] The S, Chan L. OP21.05: Pelvicalyceal dilatation in maternal kidneys during normal pregnancy-an uncommon finding? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007;30:529–529.
- [382] Dawood S, Amin S, ShekhMuhammed S. Sonographic evaluation of maternal kidneys in normal pregnancy. *Zanco Journal of Medical Sciences* 2015; 19:880–5.
- [395] Stanifer JW, Turner EL, Egger JR, Thielman N, Karia F, Maro V, et al. Knowledge, attitudes, and practices associated with chronic kidney disease in northern Tanzania: A community-based study. *PLOS ONE* 2016;11.
- [408] Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases* 2019;73:119–30.
- [424] Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology* 2019;20:1–43.
- [451] Padma Y, Aparna VB, Kalpana B, Ritika V, Sudhakar PR. Renal markers in normal and hypertensive disorders of pregnancy in Indian women: a pilot study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2013;2:514–20.
- [474] Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2016;374:13–22.
- [484] Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2020;20:1–6.
- [487] Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Maternal Neonatal Med* 2009;21(1):9–23.
- [509] Seong WJ, Chong GO, Hong DG, Lee TH, Lee YS, Cho YL, et al. Clinical significance of serum albumin level in pregnancy-related hypertension. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:1165–73.

[510] Menzies J, Magee LA, MacNab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:447–62.

LISTA DE PUBLICAȚII

Lucrări publicate în extenso din cercetarea doctorală:

1.Elena Ciciu, Dragoș Fășie, Bogdan Cimpineanu, Liliana-Ana Tuță. Particular aspects of urinary tract infections during pregnancy. *5th International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM 2018*; 26 August - 01 September, 2018. 5 (3.3): 489-496.

Articol **BDI**

ISSN: 2367-5659. **ISBN:** 978-619-7408-55-3.

DOI:10.5593/sgemsocial2018/3.3/S12.064

<https://www.sgemsocial.org/index.php/elibrary?view=publication&task=show&id=743>

2. Elena Ciciu, Ana-Maria Pașatu-Cornea, Liliana-Ana Tuță. Alport syndrome: a challenging cause of nephrotic syndrome during late pregnancy. *6th SWS International Scientific Conference on Social Sciences 2019*; 26 August – 1 September, 2019; 6 (3): 383-392.

Articol **BDI**

ISSN:2682-9959. **ISBN:** 978-619-7408-93-5.

DOI: 10.5593/SWS.ISCSS.2019.3/S12.050

<https://sgemsocial.org/index.php/peer-review/jresearch?view=publication&task=show&id=4235>

3. Elena Ciciu, Ana-Maria Pașatu-Cornea, Magda Nuțu, Andreea Grosu, Liliana-Ana Tuță. Pregnancy and CKD: always a challenge. *8th SWS International Scientific Conference on Social Sciences ISCSC 2021*; 21-30 August, 2021; 8(1):791-804.

Articol **BDI**

ISSN: 2682-9959. **ISBN:**978-3-903438-00-2.

DOI:10.35603/sws.iscss.2021/s13.75.

<https://www.sgemsocial.org/index.php/elibrary?view=publication&task=show&id=4694>

Lucrări din cercetarea doctorală susținute oral și publicate în rezumat:

4.Elena Ciciu, Ana-Maria Pașatu-Cornea, Liliana-Ana Tuță. The impact of gestational age on anatomical and physiological changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2021; 36(1). „58th ERA-EDTA Congress”, 5-8 June, 2021, Berlin
FI WOS: 5,992

ISSN: 0931-0509

DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab107.006>

https://academic.oup.com/ndt/article/36/Supplement_1/gfab107.006/6288562

Lucrări din cercetarea doctorală publicate în extenso:

5.Elena Ciciu, Ana-Maria Pașatu-Cornea, Lucian Cristian Petcu, Liliana-Ana Tuță. Early diagnosis and management of maternal ureterohydronephrosis during pregnancy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2021; 23(1):27.

FI WOS: 2,447

Print ISSN: 1792-0981. **Online ISSN:** 1792-1015

DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10949>.

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10949>