

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 618.3+616.126-022.77-008

**STEPAN Ecaterina**

**ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC ÎN EVOLUȚIA  
SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE CU  
VALVULOPATII MITRALE REUMATISMALE**

**321.15 – Obstetrică și ginecologie**

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

**CHIȘINĂU 2014**

Lucrarea a fost îndeplinită în Laboratorul Științific Obstetrică al IMSP Institutul Mamei și Copilului.

**Conducător științific:**

**SERBENCO Anatolie**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Consultant științific:**

**GROȘU Aurel**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Referenți oficiali:**

**PALADI Gheorghe**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

**SZABO Bela**, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

**Componenta Consiliului Științific Specializat:**

**EȚCO Ludmila, președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

**PETROV Victor, secretar**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

**CERNEȚCHI Olga**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**MOȘIN Veaceslav**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**ONOFRIESCU Mircea**, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

**POCLITARU Maria**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**LÎȘÎ Dorin**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 16 decembrie 2014, ora 13.00 în cadrul ședinței Consiliului Științific Specializat D53.321.15-02 al IMSP Institutul Mamei și Copilului (MD 2062, Chișinău, str. Burebista, 93).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului (MD 2062, Chișinău, str. Burebista, 93) și la pagina Web a C.N.A.A. ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la „\_\_” noiembrie 2014.

**Secretar științific al Consiliului Științific Specializat**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

**PETROV Victor**

**Conducător științific**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**SERBENCO Anatolie**

**Consultant științific**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**GROȘU Aurel**

**Autor:**

**STEPAN Ecaterina**

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Sănătatea reproductivă este o problemă importantă a medicinei și ea capătă o valoare primordială în politica națională a statului. Este necesar de perfecționat calitativ sistemul de ocrotire a sănătății mamei și copilului în scopul ameliorării natalității. Însă, la etapa actuală de dezvoltare, o importanță deosebită are nu doar creșterea ratei de natalitate, dar și nașterea copiilor sănătoși.

Bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv valvulopatiile cardiace dobândite (VCD), reprezintă o cauză majoră a morbidității și mortalității materne și perinatale. Valvulopatiile mitrale reumatismale (VMR), fiind un grup de leziuni din multiplele BCV, afectează un număr mare de gravide, cresc riscurile matern și fetal ale sarcinii, necesită proceduri standardizate de diagnostic și o conduită terapeutică de durată [14].

Dereglările hemodinamicii centrale la mama cu VMR influențează negativ și hemodinamica circulației utero-placentare și feto-placentare [15]. BCV asociate cu afectarea statutului ginecologic și somatic servește drept substrat de aprofundare a factorilor de risc în dereglarea hemodinamicii centrale și drept cauză a dezvoltării unor patologii obstetricale și neonatale. Sarcina la aceste femei se complică frecvent cu gestoze tardive, insuficiență placentară, iminență de naștere prematură, hipoxie intrauterină, retard de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului. Complicațiile fetale și/sau neonatale sunt determinate în circa 20-30% din sarcini, iar riscurile evenimentelor materne și fetale sunt puternic asociate cu severitatea valvulopatiei și clasa funcțională a insuficienței cardiace, conform New York Heart Association (NYHA), de până la sarcină [17].

**Descrierea situației și identificarea problemelor în domeniul de cercetare.** Prognozarea și diagnosticul precoce al factorilor de risc în evoluția sarcinii și nașterii la femeile gravide cu VMR este una din principalele probleme ale obstetricii moderne, neonatologiei și perinatologiei, a cărei rezolvare va contribui la evitarea sau reducerea morbidității și mortalității materne, fetale și neonatale. Este necesară stratificarea riscului și examinarea frecvenței și predictorilor complicațiilor legate de sarcină la femeile cu VMR, astfel încât pacientele să poată beneficia de consiliere și îngrijire obstetricală corespunzătoare [17].

Conform datelor din literatura de specialitate, în absența factorilor de risc, doar 3% dintre paciente prezintă complicații cardiace, în prezența unui factor de risc - 30% din paciente și în prezența a doi sau mai mulți factori de risc - 66% din paciente [10].

Modificările în evoluția sarcinii și nașterii la gravidele cu VMR au un caracter polietologic, fapt confirmat de numărul mare de factori de risc care contribuie la acestea: vârsta mamei sub 17 ani și peste 35 de ani, obiceiuri nocive (fumat, consum de alcool, dependență de droguri), condiții sociale și de viață nefavorabile, efecte nocive ale factorilor fizici sau chimici în stadiile incipiente de gestație, focarele latente de infecție, patologia extragenitală (anemie, pielonefrită cronică, BCV, diabet zaharat etc.), anamneza obstetrical-ginecologică agravată și complicațiile actuale ale sarcinii (preeclampsie, amenințare îndelungată de întrerupere a sarcinii, localizarea anormală a placentei, sarcină multiplă, cicatrice pe uter) [11].

Insuficiența placentară este un sindrom clinic cauzat de modificări morfologice și funcționale produse în placentă cu dereglarea reacțiilor compensator-adaptive în sistemul mamă-placentă-făt, care se manifestă prin hipoxie, dereglarea creșterii și dezvoltării fătului [11]. La baza acestui sindrom stau modificări patologice în sistemele feto-placentar și utero-placentar, cu dereglarea mecanismelor compensator-adaptive la nivel molecular, celular și tisular. Drept rezultat, se dereglează funcțiile de transport, trofică, endocrină, metabolică și antitoxică ale placentei, modificări care duc la pierderea capacității de menținere și schimb adecvat de substanțe între mamă și făt și stau la baza patologiei fătului și nou-născutului: hipoxie intrauterină, RDIU al fătului, naștere prematură, greutate mică la naștere, creșterea morbidității și mortalității perinatale, tulburări în dezvoltarea postnatală a copiilor [7, 8, 11].

În pofida unor succese obținute în tactica de conduită și tratament a sarcinii și nașterii la pacientele cu VMR, această problemă rămâne actuală. Există puține publicații în literatura de specialitate disponibilă care estimează factorii de risc în evoluția sarcinii și nașterii, modificarea indicatorilor circulației utero-placentare și fetoplacentare, circulației cerebrale fetale și severității modificărilor morfologice ale țesutului placentar în funcție de severitatea VMR, perioada de gestație și complicațiile sarcinii. Este important de a elabora, în baza estimării factorilor de risc, criteriile de prognostic și diagnostic precoce, de depistare a complicațiilor sarcinii și nașterii la femeile gravide cu VMR.

Prezentul studiu al tacticii obstetricale la pacientele cu VMR este consacrat unei probleme științifice actuale a obstetricii contemporane, prezintă o inovație științifică și semnificație aplicativă.

**Scopul lucrării** constă în estimarea factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor materne și fetale în sarcină și naștere la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale, în baza studiului stării funcționale a hemodinamicii centrale și a peptidei natriuretice, în elaborarea unui algoritm de conduită direcționat spre diminuarea morbidității și mortalității materne și perinatale.

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective de explorare**:

1. Studiul particularităților evoluției clinice a sarcinii, travaliului, perioadelor postpartum și neonatală precoce la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale în funcție de clasa funcțională NYHA.
2. Estimarea factorilor de risc și determinarea criteriilor de prognostic în dezvoltarea complicațiilor materne și fetale în sarcină și naștere la pacientele cu valvulopatii mitrale reumatismale în funcție de gradul de insuficiență cardiacă.
3. Constatarea rezervelor funcționale ale sistemelor cardiovascular, utero-placentar și fetoplacentar în funcție de gradul insuficienței cardiace la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale.
4. Studiarea valorilor peptidei natriuretice cerebrale și a particularităților profilului hormonal placentar, proteinelor specifice "zonei de gestație" la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale în raport cu clasa funcțională NYHA.
5. Studiul modificărilor patomorfologice ale placentei și estimarea prognosticului insuficienței placentare la parturientele cu valvulopatii mitrale reumatismale în funcție cu clasa funcțională NYHA.
6. Elaborarea algoritmului privind riscul dezvoltării complicațiilor cardiace materne în sarcină la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale.

**Metodologia cercetării științifice** a fost elaborată în baza publicațiilor autorilor autohtoni [2, 4, 6] și de peste hotare [14]. Pentru cercetarea și soluționarea problemelor abordate în teză am utilizat metodele: istorică, analitică, de anchetare, statistică, matematică, de expertiză, monitorizare și evaluare, sociologică.

**Noutatea și originalitatea științifică.**

1. Au fost clinic determinați factorii de risc privind dezvoltarea complicațiilor în sarcină și naștere la gravidele cu VMR în raport cu clasa funcțională NYHA.
2. În practica clinică a fost introdusă metoda determinării precursorului peptidei natriuretice NT-proBNP, un instrument excelent pentru screeningul disfuncțiilor ventriculului stâng, pentru diagnosticul și stratificarea riscului în BCV, inclusiv la gravide.
3. Conform formulei electronice (Gardosi J., Francis A., 2009), au fost implementate criteriile de maturizare fetală.
4. Au fost evaluate modificările fluxului sangvin central și regional (utero-placentar, fetoplacentar și cerebral) în complexul mamă-placentă-făt la pacientele cu VMR în repaus, la efort fizic și în raport cu starea intrauterină a fătului.

5. A fost estimată corelația dintre modificările hemodinamicii centrale și regionale și conținutul de hormoni peptidici și steroizi în sistemul mamă-placentă-făt, precum și modificările morfologice produse în placentă.

**Problema științifică importantă soluționată în lucrare** constă în elaborarea, în baza studiului hemodinamicii centrale, a scorului Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG), a profilului proteinei natriuretice și a datelor insuficienței cardiace, a unui algoritm de diagnostic și conduită în sarcină și travaliu la pacientele cu VMR, care ar permite diminuarea morbidității și mortalității materne și perinatale.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului.** A fost elaborat și științific argumentat un algoritm de diagnostic și conduită a insuficienței cardiace și a complicațiilor materne și fetale la gravidele cu VMR. Implementarea acestui algoritm în practica medicală va permite reducerea complicațiilor materne în sarcină și naștere, a complicațiilor fătului și nou-născutului, diminuarea morbidității și mortalității materne și perinatale.

#### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.**

1. Conceperea unei sarcini pe fundalul unui statut somatic și ginecologic agravat se soldează cu o evoluție patologică a sarcinii, nașterii și perioadei de lăuzie, care depinde de severitatea insuficienței cardiace (clasa funcțională NYHA).
2. Nou-născuții mamelor cu valvulopatie mitrală reumatică prezintă frecvent retard de dezvoltare intrauterină al fătului care este mai sever la mamele cu o clasă funcțională avansată.
3. Dezvoltarea și manifestarea VMR la gravide sunt determinate de un complex de factori de risc sociali (fumatul, consumul de alcool, vârsta  $\geq 35$  ani) și medicali (tonzilite, maladii pediatrice, afecțiuni obstetrico-ginecologice, patologia extragenitală suportată).
4. Prognosticul evoluției sarcinii și dezvoltării intrauterine a fătului la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale poate fi stabilit prin monitorizarea tulburărilor circulatorii și discronismului de maturizare a corionului vilar - markeri ai dezvoltării insuficienței fetoplacentare. Riscul evenimentelor adverse materne, fetale sau neonatale crește concomitent cu agravarea insuficienței cardiace.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Obstetrică și Ginecologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) „Nicolae Testemițanu”, Centrul perinatologic de nivelul II Orhei, Centrul perinatologic de nivelul III al IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău.

**Aprobarea rezultatelor tezei.** Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința națională „Zilele Medicale Vasile Dobrovici”. Ediția a XI-a, Iași, 24-26 mai 2012.
- Региональный научный Форум Мать и Дитя, Москва, 26-28 июня 2012.
- Международная заочная научно-практическая конференция. Новосибирск, 04.06. 2012.
- Zilele Universității. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Editia XIII. Chișinău, 17-19 octombrie, 2012.
- Congresul XI de Medicină Perinatologică, Moscova, 19-23 iunie 2013.
- Congresul IX al Societății Române de Chirurgie Cardiovasculară, Iași, 26-29 septembrie 2013.
- Conferința a VII-a moldo-română “Zilele neonatologiei moldave”. Soroca, 30-31 mai 2014.

Teza a fost discutată și aprobată la Ședința comună a Laboratorului Științific Obstetrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului și Catedrei Obstetrică și Ginecologie FECMF a USMF „Nicolae Testemițanu” din 01.11.2013 (proces verbal nr. 19) și la Ședința Seminarului Științific de profil Obstetrică și Ginecologie din 03.06.2014 (proces verbal nr. 5).

**Publicații la tema tezei.** La subiectul tezei au fost publicate 16 lucrări științifice, inclusiv 3 publicații fără coautori, 9 articole în reviste naționale și 2 articole în culegeri internaționale.

**Volumul și structura tezei.** Lucrarea este expusă pe 128 de pagini de text dactilografiate, include 14 figuri, 18 tabele și 2 anexe. Constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 171 de referințe.

**Cuvinte-cheie:** gravide, valvulopatie mitrală reumatismală, factori de risc, complicații materne și fetale în sarcină și naștere, hemodinamică centrală, peptidă natriuretice.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. FACTORII DE RISC ÎN MALADIILE CARDIOVASCULARE, SISTEMUL MAMĂ-PLACENTĂ-FĂT LA GRAVIDELE CU VALVULOPATII MITRALE REUMATISMALE

În lumea occidentală riscul BCV la gravide a crescut din cauza afecțiunilor cardiace congenitale tratate, vârstei înaintate a primei sarcini și creșterii prevalenței factorilor de risc cardiovascular (diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și obezitatea). În țările non-occidentale, care încă se luptă cu FRA, predomină VCD. Bolile cardiovasculare la femeile gravide reprezintă circa 80% din toate cazurile de patologie extragenitală și constituie factori de risc major care determină nivelul mortalității perinatale și materne [16].

Conform rezultatelor unui studiu, în absența factorilor de risc, doar 3% dintre paciente prezintă complicații cardiace, în prezența unui factor de risc - 30% din paciente și în prezența a doi sau mai mulți factori de risc - 66% din paciente [10].

Sarcina la femeile cu VMR este asociată cu complicații semnificative materne, fetale și neonatale. Complicațiile fetale și/sau neonatale la acest grup de paciente sunt determinate în circa 20-30% din sarcini și rata lor crește concomitent cu severitatea valvulopatiei. Riscul evenimentelor materne și fetale (naștere prematură, RDIU al fătului, greutate mică la naștere, sindrom de detresă respiratorie, hemoragie intraventriculară și deces) este puternic asociat cu severitatea afecțiunii și clasa funcțională NYHA de până la sarcină [9, 17].

Insuficiența fetoplacentară, însoțită de dereglări metabolice și hemodinamice severe în sistemul funcțional mamă-placentă-făt, contribuie la dezvoltarea RDIU al fătului, una din cauzele principale ale morbidității și mortalității perinatale. Circa 4-7% din totalul nou-născuților sunt prematuri și circa 25% din copii se nasc cu greutatea sub 2500 g [17].

Determinarea NT-proBNP este un test simplu, rapid, care prezice fiabil prezența sau absența disfuncției ventriculului stâng, contribuie foarte mult în depistarea oportună a pacientului și în optimizarea tratamentului medicamentos.

Actualmente, sunt mai multe probleme nerezolvate privind elucidarea rezervelor pentru reducerea morbidității materne și perinatale, perfecționarea managementului clinic și obstetrical al gravidelor cu VMR. Complicațiile materne au fost determinate la 4% femei fără factori de risc, la 27% femei cu un factor de risc și la 62% femei cu doi sau mai mulți factori de risc.

Creșterea numărului de femei cu VMR, la care sarcina este frecvent complicată cu dezvoltarea și agravarea insuficienței cardiace, apariția tulburărilor hemodinamice, aritmiilor cardiace și altor complicații (preeclampsie, insuficiență placentară, amenințare de întrerupere a sarcinii, anemie), contribuie semnificativ la deteriorarea stării de sănătate a mamei și fătului, confirmă importanța prognosticului, diagnosticului și corecției dereglărilor în sistemul mamă-placentă-făt [11].

Rămâne neclară gena și afectarea circulației utero-placentare și fetoplacentare la gravide în funcție de severitatea VMR, clasa funcțională a insuficienței cardiace, diverse leziuni placentare, evaluarea cărora va contribui la elaborarea prognosticului și diagnosticului precoce al insuficienței placentare și patologiei perinatale.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

Prezentul studiu complex a fost efectuat pe un lot din 476 de gravide, inclusiv 238 (50,0±2,3%) de gravide practic sănătoase cu evoluție fiziologică a sarcinii, pentru determinarea factorilor de risc, din ele 81 (34,03±2,2%) de gravide au fost investigate paraclinic (lotul martor) și 238 (50,0±2,3%) de gravide cu VMR și insuficiență circulatorie NYHAI-II (lotul de bază). Lotul de bază a fost divizat în 2 subloturi: 118 (24,79±2,0%) gravide cu VMR și insuficiență circulatorie NYHA I (sublotul de bază 1) și 120 (25,21±2,0%) gravide cu VMR și insuficiență circulatorie NYHA II (sublotul de bază 2).

Toate femeile gravide s-au aflat la evidență în timpul sarcinii la medicul de familie, au fost consultate la medici specialiști (stomatolog, oculist, otorinolaringolog, reumatolog, obstetrician-ginecolog) și marea lor majoritate, de 1-3 ori pe parcursul sarcinii, au fost investigate și tratate în secția specializată de patologie cardiovasculară a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Sub supraveghere s-au aflat și 330 de nou-născuți, inclusiv 248 de copii din mame cu VMR (123 de nou-născuți în sublotul de bază 1 și 125 de nou-născuți în sublotul de bază 2) și 82 de nou-născuți din mame practic sănătoase din lotul martor.

Obiecte de studiu au servit femeile gravide, nou-născuților și probele biologice recoltate - sângele gravidelor, parturientelor, lăuzelor și nou-născuților, placenta. Investigațiile pe parcursul sarcinii la femeile gravide s-au efectuat: 1) la sfârșitul trimestrului II și debutul trimestrului III (28-29 săptămâni), când sistemul cardiovascular suportă un efort maxim suplimentar din cauza apariției, dezvoltării și funcționării intensive în sarcină a celui de-al III-lea sistem sangvin circulator materno-fetal, 2) la sfârșitul trimestrului III, care corespunde termenului de sarcină de 38-39 săptămâni și 3) la a V-a zi a perioadei de lăuzie.

În scopul confirmării diagnosticului s-au folosit metode clinice, biochimice și instrumentale, serologice și morfologice de investigație, consultațiile specialiștilor Catedrei obstetrică și ginecologie și ai Facultății de Perfecționare a Medicilor a USMF „Nicolae Testemițanu” precum și recomandările colaboratorilor Institutului Mamei și Copilului.

Femeile gravide din loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de vârstă. Valoarea medie a vârstei lor a constituit 25,68±0,6 ani în LM, 26,5±0,5 ani în sublotul de bază 1 și 26,8±0,5 ani în sublotul de bază 2 ( $p>0,05$ ).

Procesarea datelor primare a fost efectuată cu programul „Statistical Package for the Social Sciences” versiunea 20.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2011) prin procedee statistice descriptive și inferențiale. Am utilizat metoda  $\chi^2$  cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher pentru compararea variabilelor discrete, analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu, analiza de corelație pentru a determina relația dintre variabile, puterea și direcția acesteia. Analiza clusteriană (pe distanțe euclidiene și k-medii) am efectuat-o în programul StatSoft Statistica 7.0.61.0 En (2006). Statistic semnificative au fost acceptate diferențele cu valoarea  $p<0,05$ .

### 3. ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC ÎN EVOLUȚIA SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE CU VALVULOPATII MITRALE REUMATISMALE ÎN RAPORT DE CLASA FUNCȚIONALĂ NYHA

#### 3.1. Rolul factorilor de risc sociali, extragenitali și obstetricali în patologia cardiacă dobândită la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale

Conform datelor literaturii de specialitate, modificările în evoluția sarcinii și nașterii la gravidele cu VMR au un caracter polietologic, fapt confirmat de numărul mare de factori de risc care contribuie la acestea: vârsta mamei sub 17 ani și peste 35 de ani, obiceiuri nocive (fumat,

consum de alcool, dependență de droguri), condiții sociale și de viață nefavorabile, efecte nocive ale factorilor fizici sau chimici în stadiile incipiente de gestație, focarele latente de infecție, patologia extragenitală (anemie, pielonefrită cronică, BCV, diabet zaharat etc.), anamneza obstetrical-ginecologică agravată și complicațiile actuale ale sarcinii (preeclampsie, amenințare îndelungată de întrerupere a sarcinii, localizarea anormală a placentei, sarcină multiplă, cicatrice pe uter) [11].

Așadar, la dezvoltarea și manifestarea VMR la gravide contribuie un complex de factori de risc sociali și medicali. Dintre factorii de risc sociali unde riscul VMR este de 2,5 ori mai mare putem evidenția pacientele cu vârsta  $\geq 35$  ani (RR=2,58; ÎÎ [1,360-4,908];  $p < 0,002$ ; FA=50,8%), fumătoarele și consumatoarele de alcool (RR=2,52; ÎÎ [1,775-3,561];  $p < 0,0001$ ; FA=59,5%); statutul marital la femeile necăsătorite (RR=1,97; ÎÎ [1,317-2,937];  $p < 0,0007$ ); FA=48,0%) și sediul rural de trai (RR=1,17; ÎÎ [1,039-1,310];  $p < 0,009$ ), unde riscul VMR este de 2 ori și de 1,2 ori, respectiv, mai mare în comparație cu lotul martor.

Dintre factorii de risc medicali care pot influența VMR se pot evidenția pacientele cu tonzilită (RR=6,23; ÎÎ [4,432-8,767];  $p < 0,0001$ ; FA=83,5%), cu ciclul menstrual anormal (menarhe tardivă, menstrre neregulate) (RR=2,56; ÎÎ [1,528-4,275];  $p < 0,0001$ ; FA=57,9%) și maladiile pediatrice (RR=1,38; ÎÎ [1,259-1,508];  $p < 0,0001$ ); FA=27,4%), unde riscul dezvoltării patologiei cardiace este de 6 ori, 2,5 ori și 1,4 ori mai mare, în comparație cu lotul martor (figura 1).

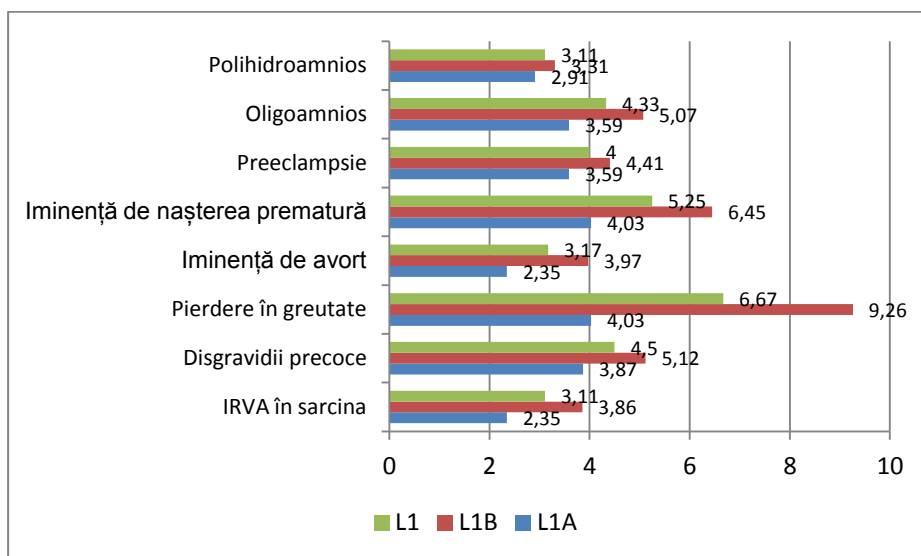


Figura 1. Influența maladii cardiace la gravidele cu VMR în raport cu clasa funcțională NYHA asupra patologiei suportate

Un anumit rol protector în privința patologiei cardiovasculare la gravide îl are mediul de trai urban (RR=0,68; ÎÎ [0,512-0,911];  $p < 0,009$ ) și statutul marital la gravidele căsătorite (RR=0,86; ÎÎ [0,785-0,934];  $p < 0,0004$ ).

Patologia extragenitală suportată influențează, în dependență de clasa funcțională NYHA, patologia cardiacă în timpul sarcinii. Riscul influenței patologiei cardiace în sublotul de bază 2 de către anemia feriprivă crește de 2,4 ori, în adaosul ponderal patologic în sarcină de 7,3 ori, în maladiile endocrine de 4,7 ori, în maladiile renale de 4,6 ori, în hipertensiunea arterială de 4,2 ori, comparativ cu lotul martor. În total riscul patologiei somatice de a influența patologia cardiacă crește de la (RR=1,57; ÎÎ [1,209-2,028];  $p < 0,0009$ ; FA=36,0%) în sublotul de bază 1 în anemia feriprivă până la (RR=7,27; ÎÎ [3,03-17,456];  $p < 0,0001$ ; FA=83,3%) în sublotul de bază 2 în adaosul ponderal patologic în sarcină.

Patologia cardiacă (VMR), la rândul său, influențează evoluția sarcinii, nașterii, dezvoltarea intrauterină a fătului și starea neonatală a nou-născutului.



La gravidele cu VMR riscul complicării sarcinii cu disgravidii este sporit de 4,5 ori (RR=4,5; ÎÎ [2,472-8,193]; p<0,0001; FA=78,3%), cu iminență de avort de 3,2 ori (RR=3,17; ÎÎ [1,924-5,213]; p<0,0001; FA=66,7%), cu preeclampsie de 4 ori (RR=4,0; ÎÎ [1,971-8,12]; p<0,002; FA=73,3%), cu oligoamnios de 4,3 ori (RR=4,33; ÎÎ [2,147-8,745]; p<0,0001; FA=75,0%) în comparație cu lotul martor.

Patologia cardiacă la rândul său influențează evoluția nașterii unde riscul complicațiilor cu anomalie de contracție este de 3,5 ori (RR=3,5; ÎÎ [1,891-6,479]; p<0,0001; FA =72,2%), de rupere prematură a membranelor amniotice de 1,7 ori (RR=1,73; ÎÎ [1,369-2,182]; p<0,0001; FA=41,2%), de naștere prematură de 3,1 ori mai mare în comparație cu lotul martor.

Patologia cardiacă servește ca factor de risc în aplicarea mai frecventă a manoperelor obstetricale de terminare a sarcinii prin operația cezariană de 2,6 ori (RR=2,6; ÎÎ [1,603-4,216]; p<0,0001; FA=59,1%), prin aplicarea vacuum extractorului de 4,1 ori (RR=4,11; ÎÎ [2,029-8,328]; p<0,0001; FA =75,0%) în comparație cu lotul martor.

VMR măresc riscul de naștere a unui copil hipotrof de 3,9 ori (RR=3,92; ÎÎ [2,133-7,193]; p<0,0001; FA=75,0%), în asfixie de 3 ori (RR=2,71; [1,702-4,33]; p<0,0001; FA= 62,5%) în comparație cu femeile gravide fără această patologie, ceea ce impune clasarea gravidelor cu patologie cardiovasculară în grupul de risc înalt al patologiei perinatale pentru făt și nou-născut.

### **3.2. Particularitățile evoluției sarcinii, travaliului, perioadelor puerperală și neonatală precoce la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale în funcție de clasa funcțională NYHA**

Toate gravidele cu VMR din lotul de bază acuzau dispnee de efort, fatigabilitate, palpitații. Concomitent cu acestea, unele gravide au prezentat și alte acuze: cardialgie - 179 (75,2±2,90%), cefalee - la 45 (18,91±2,53%), vertijuri - 46 (19,34±2,56%) și sincope - 9 (2,51±1,02%) gravide, indicatori care nu se deosebeau statistic semnificativ între subplotul de bază 1 și subplotul de bază 2.

Analiza datelor din literatura de specialitate a constatat o asociere frecventă a afecțiunilor cardiace cu dereglări ale statutului obstetrical-ginecologic și somatic la gravide [12]. Rezultatele obținute în studiul nostru confirmă aceste observații.

Analiza funcției menstruale la pacientele cu VMR a evidențiat dereglări la 147 (61,76±3,15%) de paciente, inclusiv la 57 (48,38±4,60%) în subplotul de bază 1 și la 90 (75,0±3,95%) în subplotul de bază 2, comparativ cu 18 (22,22±4,61%) gravide în lotul martor. Menstruații tardive au prezentat 26 (10,92±2,02%), menstruații neregulate - 20 (8,4±1,80%), hipermenoree - 28 (11,76±2,09%), algodismenoree - 33 (13,86±2,24%) și menarhe precoce - 40 (16,8±2,42%) de paciente (p<0,05-0,001).

Statutul ginecologic la gravidele cu VMR a fost agravat cu diverse maladii la 187 (78,57±2,66%) de paciente, inclusiv la 76 (64,41±4,41%) în subplotul de bază 1 și la 111 (92,5±2,4%) în subplotul de bază 2, comparativ cu 30 (37,45±5,38%) de gravide în lotul martor. Cele mai frecvente afecțiuni au fost colpita - depistată la 69 (28,99±2,94%), endocervicoza - la 58 (24,37±2,78%), salpingooforita - la 35 (14,7±2,95%) de paciente. De menționat că rata dereglărilor funcției menstruale și a incidenței maladiilor ginecologice depindea de gradul de severitate al insuficienței cardiace NYHA.

Anamneza a arătat că VMR au fost precedate de tonsilite la 187 (78,57±2,65%) de paciente în lotul de bază, inclusiv la 85 (72,03±4,13%) în subplotul de bază 1 și la 102 (85,0±3,26%) în subplotul de bază 2. Infecții pediatrice au suportat 226 (94,95±1,41%) de paciente în lotul de bază, inclusiv 108 (91,53±2,56%) în subplotul de bază 1 și 118 (98,33%±1,69%) în subplotul de bază 2, comparativ cu 56 (69,14±5,13%) de gravide în lotul martor. Pe parcursul vieții, maladii pulmonare (bronșite, pneumonii) au suportat 77

(32,35±3,03%) de femei, comparativ cu 10 (12,35±3,65%) în lotul martor. Maladii ale sistemului cardiovascular (HTA, hipotonie arterială, boală variceală, tromboflebită), concomitent cu patologia de bază, s-au depistat la 85 (35,71±3,09%) de paciente în lotul de bază, comparativ cu 8 (9,88±3,31%) în lotul martor. Alte maladii somatice ale sistemului digestiv (gastrită, colecistită, hepatită, pancreatită) au menționat 84 (35,29±3,1%) de paciente în lotul de bază, comparativ cu 11 (13,58±3,81%) în lotul martor. Maladii endocrine (obezitate, diabet zaharat, hipertireoză), maladii ale sistemului excretor s-au constatat la câte 56 (23,53±2,74%) de gravide din ambele subloturi, comparativ cu 5 (6,7±2,67%) și 6 (7,4±2,91%) femei în lotul martor ( $p<0,001$ ). Patologia extragenitală la gravidele cu VMR din lotul de bază era mai frecventă în sublotul de bază 2. Fiecare a treia gravidă în sublotul de bază 2 și fiecare a patra gravidă în lotul martor au suportat câte 1-3 maladii somatice.

Sarcina actuală la gravidele cu VMR a evoluat cu diverse complicații obstetricale. Iminență de întrerupere a sarcinii s-a depistat la 120 (50,42±2,81%) de gravide, inclusiv iminență de avort la 57 (23,95±2,77%) și naștere prematură la 63 (26,47±2,85%) de gravide, comparativ cu 6 (7,4±2,91%) și 4 (4,94±2,41%) gravide, respectiv, în lotul martor ( $p<0,001$ ).

Gestoza tardivă (preeclampsie) s-a constatat la 36 (15,13±2,32%) de gravide în lotul de bază, inclusiv la 16 (13,56±2,32%) în sublotul de bază 1 și la 20 (16,66±3,40%) în sublotul de bază 2, comparativ cu 3 (3,7±2,10%) gravide în lotul martor ( $p<0,001$ ).

În lotul de bază au fost depistate următoarele patologii ale lichidului amniotic: polihidramnios - la 28 (11,76±2,09%) de gravide, oligoamnios - la 32 (16,39±2,39%) de gravide, comparativ cu câte 3 (3,7±2,10%) gravide în lotul martor ( $p<0,01-0,001$ ).

Sarcina actuală s-a agravat cu anemie feriprivă la 145 (60,92±3,16%) de gravide în lotul de bază, inclusiv la 59 (50,0±4,60%) în sublotul de bază 1 și la 86 (71,67±4,11%) în sublotul de bază 2, comparativ cu 26 (32,1±5,19%) în lotul martor ( $p<0,01-0,001$ ). Infecții respiratorii virale acute în sarcină au suportat 56 (23,53±2,75%) de gravide în lotul de bază, inclusiv 21 (17,8±3,52%) în sublotul de bază 1 și 35 (29,17±4,15%) în sublotul de bază 2, comparativ cu 6 (7,41±2,91%) în lotul martor ( $p<0,001$ ).

Evaluarea funcției reproductive la gravidele cu VMR a constatat că în lotul de bază primipare au fost 126 (52,94±2,37%), bipare - 71 (29,83±2,96%) și multipare - 14 (17,23±2,44%). Sarcina s-a terminat cu naștere la termen în 204 (85,71±1,4%) cazuri, cu naștere prematură - în 28 (11,76±2,0%) de cazuri și naștere suprapurtată - în 6 (2,52±1,02%) cazuri.

Pe căile naturale au născut 186 (78,15±2,68%) de parturiente și prin operație cezariană - 52 (21,85±2,68%) de gravide din lotul de bază ( $p<0,001$ ). În prezentație pelviană au născut 16 (6,72±1,62%) parturiente, cu sarcină gemelară - 10 (4,2±1,3%) parturiente și cu făt macrosom - 11 (4,62±1,36%) parturiente din lotul de bază. În lotul de bază, pe cale vaginală au născut primipare 117 (62,9±3,13%), bipare - 69 (37,1±3,13%), comparativ cu 40 (54,05±5,54%) și 34 (45,99±5,54%), respectiv, în lotul martor. Primipare cu durata nașterii mai mică de 6 ore au fost 34 (18,2±2,50%) și durata mai mare de 14 ore - 9 (4,84±1,39%) gravide, comparativ cu 4 (4,56±2,32%) și 5 (6,9±2,82%), respectiv, în lotul martor. Bipare în lotul de bază cu durata nașterii mai mică de 4 ore au fost 44 (23,65±2,75%) ( $p<0,001$ ) și durata mai mare de 10 ore - 5 (2,67±1,04%) gravide, comparativ cu câte 3 (4,17±2,22%) în lotul martor.

Evoluția nașterii la pacientele cu VMR frecvent s-a complicat cu ruperea prenatală a membranelor la 121 (50,8±3,2%) de parturiente, comparativ cu 24 (29,63±5,07%) în lotul martor, anomaliiile forțelor de contracție - la 42 (17,65±2,47%) de parturiente, comparativ cu 4 (4,49±2,41%) în lotul martor ( $p<0,001$ ). Circulara de cordon ombilical s-a diagnosticat la 79 (33,19±3,06%) de parturiente, comparativ cu 17 (20,99±4,52%) în lotul martor ( $p<0,05$ ), hemoragia în naștere - la 22 (9,24±1,9%) de parturiente, comparativ cu 2 (2,47±1,72%) în lotul martor ( $p<0,01$ ). Astfel, severitatea complicațiilor obstetricale în sarcină și naștere la gravidele cu VMR este în creștere în funcție de gradul de insuficiență cardiacă NYHA (figura 2).

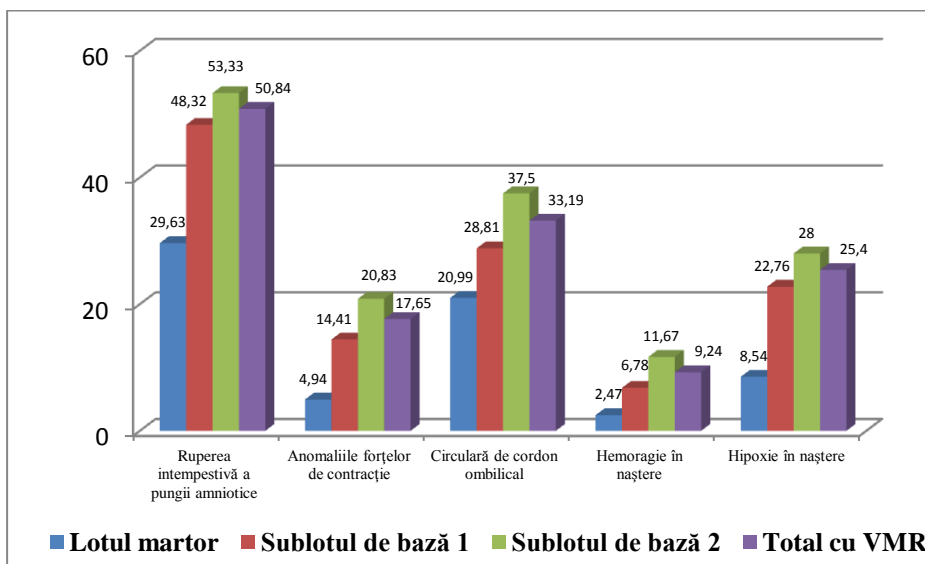


Figura 2. Complicațiile principale în naștere (%) la parturientele cu VMR

Vom menționa că evoluția patologică a nașterii se răsfrânge negativ și asupra traumatismului matern în naștere. În total, diverse forme de traumatism (rupturi de col uterin, de vagin, de perineu) au fost constatate la 120 (50,42±3,24%) de parturiente cu VMR, inclusiv la 47 (39,83±4,51%) în sublotul de bază 1 și la 73 (60,83±4,5%) în sublotul de bază 2, comparativ cu 22 (27,16±4,45%) de parturiente în lotul martor ( $p < 0,001$ ).

Pentru finalizarea nașterii la pacientele cu VMR, în naștere au fost utilizate următoarele manopere obstetricale: amniotomia la 68 (28,57±2,62%) de parturiente, comparativ cu 17 (20,99±4,52%) în lotul martor, perineo- și epiziotomia - la 54 (22,69±2,7%) de parturiente, comparativ cu 11 (13,58±3,31%) în lotul martor, decolarea manuală a placentei - la 17 (7,14±1,67%) parturiente, comparativ cu 2 (2,47±1,72%) în lotul martor ( $p < 0,05$ ).

Manopere de finalizare urgentă a nașterii în interesul fătului (vacuum-extracție, forceps obstetrical) s-au aplicat la 40 (16,81±2,42%) de parturiente din lotul de bază și la 4 (4,49±2,30%) parturiente din lotul martor ( $p < 0,001$ ).

Operația cezariană la pacientele cu VMR s-a efectuat la 52 (21,85±2,74%) de gravide, inclusiv la 18 (15,25±3,31%) în sublotul de bază 1 și la 34 (28,33±4,1%) în sublotul de bază 2, comparativ cu 7 (8,64±3,12%) în lotul martor ( $P < 0,05$ ). Indicațiile pentru operația cezariană, în ordine descrescândă, au fost: uterul cicatricial în 14 (5,88±1,52%) cazuri, anomalia forțelor de contracție în 10 (4,20±1,30%) cazuri, sarcina gemelară - 10 (4,20±1,30%) cazuri, prezența pelviană - 9 (3,78±1,24%) cazuri, suferința fetală și RDIU - 9 (3,78±1,24%) cazuri. Anestezia epidurală în operația cezariană la pacientele cu VMR s-a administrat în 47 (19,75%±2,58%) de cazuri și anestezia endotraheală - în 5 (2,1±0,91%) cazuri, comparativ cu 7 (8,63±3,12%) și 1 (1,23±1,22%) cazuri în lotul martor ( $p < 0,05$ ).

Evoluția patologică a perioadei de lăuzie s-a constatat la 182 (76,47±2,75%) lăuze în lotul de bază, inclusiv la 65 (55,1±4,58%) în sublotul de bază 1 și la 117 (97,5±1,42%) în sublotul de bază 2, comparativ cu 33 (40,7±5,46%) de lăuze în lotul martor ( $p < 0,05-0,001$ ). Complicații septico-purulente s-au constatat la 87 (36,55±3,0%) de lăuze în lotul de bază și la 11 (13,58±3,8%) lăuze în lotul martor ( $p < 0,001$ ).

Conform datelor din literatura de specialitate, în absența factorilor de risc, doar 3% dintre paciente prezintă complicații cardiace, în prezența unui factor de risc - 30% din paciente și în prezența a doi sau mai mulți factori de risc - 66% din paciente [10].

### 3.3. Caracteristica clinică a nou-născuților din mame cu valvulopatii mitrale reumatismale

În urma analizei stării generale a 248 de nou-născuți din 238 de gravide cu VMR s-au depistat dereglări considerabile și încetinirea adaptării la mulți copii. Pe cale vaginală s-au născut 186 (78,15±2,67%), prin operație cezariană - 62 (25,0±2,8%), din sarcină gemelară - 20 (8,1±1,8%), în prezentație fesieră și podalică - 16 (6,45±1,59%) copii.

După naștere, 185 (74,60±2,76%) de nou-născuți au fost apreciați cu 8-10 puncte după scorul Apgar la primul minut de viață. Dereglări ale stării generale s-au constatat la 63 (25,51±2,8%) de copii. Cu scorul Apgar 6-7 puncte în primul minut de viață s-au născut 57 (23,01±2,67%) de copii, inclusiv 26 (21,14±3,68%) de copii născuți de gravide cu insuficiență cardiacă NYHA I și 31 (24,80±3,86%) de copii din gravide cu insuficiență cardiacă NYHA II, comparativ cu 6 (7,32±2,88%) copii ai femeilor din lotul martor. Scor Apgar ≤ 5 puncte în primul minut de viață prezentau 6 (2,42±0,98%) copii din lotul de bază și 1 (1,22±1,21%) copil din lotul martor (figura 3).

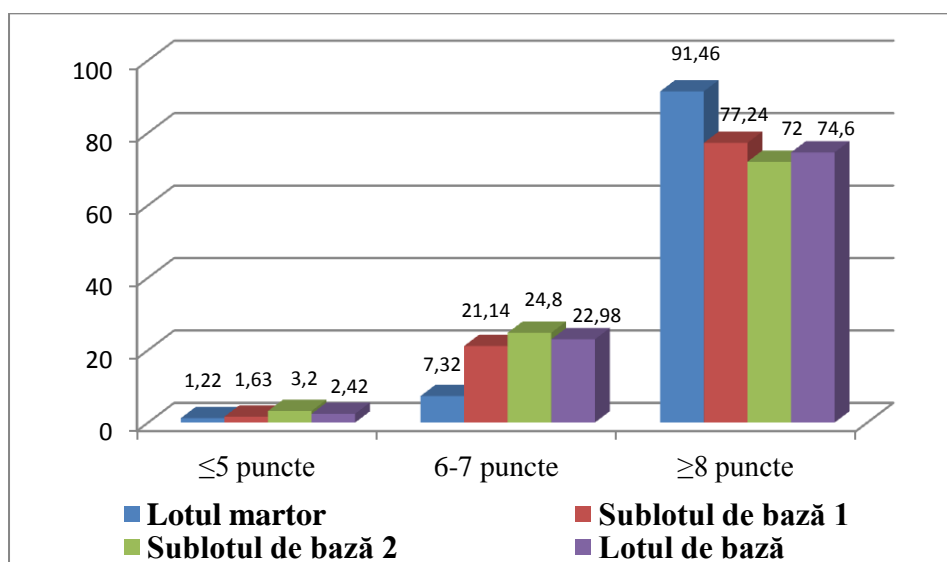


Figura 3. Scorul Apgar în primul minut de viață (%) la nou-născuții mamelor cu VMR

Datele antropometrice (masa, talia, CC, circumferința toracelui, indicele ponderal) la nou-născuții mamelor cu VMR, care caracterizează dezvoltarea fizică generală, sunt statistic semnificativ diminuate în dependență de gradul insuficienței circulatorii NYHA ( $p < 0,05-0,001$ ). Repartizarea nou-născuților din lotul de bază (248 copii) și lotul martor (82 copii) în funcție de masa corporală este următoarea. Copiii născuți cu greutatea sub 1000 g au constituit 0,8±0,79% în sublotul de bază 2, cu greutatea corporală în limitele 1000-1499 g - 0,81±0,8% în sublotul de bază 1 și 0,80±0,78% în sublotul de bază 2; 1501-1999 g - 0,81±0,8% în sublotul de bază 1 și 1,6±1,12% în sublotul de bază 2; 2000-2499 g - 1,22±1,21% în lotul martor, 4,88±1,94% în sublotul de bază 1 și 5,64±1,46% în sublotul de bază 2; 2500-2999 g - 6,1±2,64 g în lotul martor, 7,32±2,35% în sublotul de bază 1 și 14,4±3,14% în sublotul de bază 2; 3000-3499 g - 47,56±5,51% în lotul martor, 47,97±4,5% în sublotul de bază 1 și 44,8±4,45% în sublotul de bază 2; 3500-3999 g - 36,58±5,32% în lotul martor, 33,33±4,25% în sublotul de bază 1 și 28,8±4,05% în sublotul de bază 2; peste 4000 g - 8,54±3,09% în lotul martor, 4,88±1,94% în sublotul de bază 1 și 3,2±1,57% în sublotul de bază 2.

Prematur s-au născut 32 (12,90±2,13%) copii în lotul de bază, inclusiv 13 (10,57±2,77%) în subplotul de bază 1 și 19 (15,20±23,21%) în subplotul de bază 2, comparativ cu 4 (4,94±2,39%) în lotul martor.

Gradul de maturizare al nou-născuților a fost apreciat conform curbelor centilice individuale pentru fiecare nou-născut (Gardosi J., Francis A., 2009). Greutatea mai mică de 10 percentile și mai mare de 90 de percentile a fost determinată la 47 (18,95±2,48%) și 10 (4,05±1,25%) nou-născuți în lotul de bază, comparativ cu 4 (4,94±2,39%) și 9 (10,98±3,45%) nou-născuți în lotul martor (p<0,001). În subplotul de bază 1 greutate mai mică de 10 percentile a fost stabilită la 17 (13,82±3,11%), iar în subplotul 2 - la 30 (24,0±3,82%) de copii.

Forme severe (sub 3 percentile) de RDIU al fătului au fost înregistrate în lotul de bază - 19 (40,43±2,5%) cazuri: 8 (47,6±4,5%) cazuri în subplotul de bază 1 și 11 (36,67±4,3%) cazuri în subplotul de bază 2, comparativ cu 1 (25,0±5,2%) caz în lotul martor, fapt care confirmă legătura direct proporțională a patologiei fetale cu severitatea afecțiunii somatice materne, în cazul nostru cu VMR.

Morbiditatea generală la 1000 de nou-născuți vii a constituit 243,9‰ în lotul martor, 474,58‰ în subplotul de bază 1 și 841,67‰ în subplotul de bază 2. În lotul de bază în asfizie s-au născut 63 (25,48±2,77%) de copii, inclusiv 28 (22,76±3,78%) în subplotul de bază 1 și 35 (28,0±4,0%) în subplotul de bază 2, comparativ cu 7 (8,54±3,09%) în lotul martor (p<0,001).

Sindromul de detresă respiratorie s-a diagnosticat la 12 (4,84±1,35%) nou-născuți în lotul de bază, inclusiv la 5 (4,06±1,78%) în subplotul de bază 1 și la 7 (5,6±2,05%) în subplotul de bază 2, comparativ cu 1 (1,22±1,21%) copil în lotul martor (p<0,05). Aceste rezultate confirmă corelația strânsă dintre severitatea afecțiunilor materne și morbiditatea neonatală.

Incidența prin maladii infecțioase la nou-născuții din lotul de bază a constituit 12,1±2,07%, 16,0±3,28% în subplotul de bază 2, 81,3±2,46% în subplotul de bază 1 și 3,65±2,07% în lotul martor. Pe primul loc s-au plasat piodermiile și conjunctivitele - câte 9 (3,63±1,67%) cazuri, pneumoniile și omfalite - câte 6 (2,42±0,97%) cazuri.

Pierderea medie din greutatea primară a nou-născuților din lotul de bază a constituit 243±14,29 g, iar în lotul martor - 192±12,58 g (p<0,01).

Mortalitatea perinatală în lotul pacientelor cu VMR a constituit 1 (0,41±0,4%) caz.

Așadar, există o relație strânsă între gravitatea insuficienței cardiace la pacientele cu VMR și evoluția clinică a sarcinii, nașterii, perioadelor de lăuzie și neonatală precoce la nou-născuți. Evoluția sarcinii în acest lot de femei este însoțită, de regulă, de iminență de avort, iminență de naștere prematură, creșterea incidenței complicațiilor în naștere (ruperea intempestivă a pungii amniotice, anomalii ale forțelor de contracție, hemoragie, hipoxie intrauterină a fătului, asfizia nou-născutului), aplicarea mai frecventă a manoperelor obstetricale în stările de urgență în naștere, traumatism matern, complicații (endometrită, subinvoluția uterului, febră idiopatică, hipogalactie), creșterea incidenței RDIU al fătului, complicațiilor septice ale nou-născutului, sindromului de detresă respiratorie.

Severitatea acestor complicații depinde de gradul dereglărilor hemodinamicii centrale materne și hemodinamicii utero-materne, progresarea cărora determină creșterea numărului de complicații pe parcursul sarcinii, travaliului, perioadei de lăuzie și perioadei neonatale precoce.

#### **4. HEMODINAMICA CENTRALĂ ȘI CIRCULAȚIA MATERNO-FETALĂ LA GRAVIDELE CU VALVULOPATII MITRALE REUMATISMALE**

##### **4.1. Ecocardiografia în estimarea hemodinamicii centrale la mamă în a doua jumătate a sarcinii la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale în raport de clasa funcțională**

Studiul traseelor electrocardiografice la pacientele din loturile de studiu a evidențiat următoarele. Ritmul sinusal era statistic semnificativ mai frecvent la gravidele din lotul martor

(77,8±4,6%), comparativ cu gravidele lotului de bază 2 (38,5±4,4%; p<0,01). Acest indicator nu se deosebea semnificativ între lotul martor (77,8±4,6%) și lotul de bază 1 (50,0±4,6%; p>0,05), între lotul de bază 1 (50,0±4,65%) și lotul de bază 2 (38,5±4,4%; p>0,05). Tahicardia sinusală (18,5±4,45% în lotul martor, 39,8±4,5% în lotul de bază 1 și 49,2±4,6% în lotul de bază 2) și bradicardia sinusală (3,7±2,1% în lotul martor, 7,4±2,4% în lotul de bază 1 și 10,8±2,8% în lotul de bază 2) nu se deosebeau semnificativ în loturile de studiu, însă aveau o tendință de creștere în funcție de gravitatea clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace.

Alte dereglări de ritm (ritm ectopic, fibrilație atrială, flutter atrial) și de conductibilitate (blocaje, sindrom WPW) lipseau în lotul martor, dar s-au diagnosticat în lotul de bază 1 (2,8±1,5% și 6,1±2,2%, respectiv) și în lotul de bază 2 (1,5±1,1% și 18,4±3,5%).

Așadar, studiul nostru relevă o frecvență mai mare a dereglărilor de ritm și de conductibilitate în sublotul 1 de bază și sublotul 2 de bază comparativ cu lotul martor.

Rezultatele studiului nostru sunt similare cu datele literaturii de specialitate privind dezvoltarea și agravarea tulburărilor de ritm și de conductibilitate în funcție de durata și severitatea valvulopatiilor mitrale [3].

Astfel, ritm sinusal prezentau mai frecvent gravidele din lotul martor, iar dereglări de ritm și de conductibilitate - gravidele din lotul de bază 1 și lotul de bază 2. În pofida valorilor medii normale ale indicatorilor electrocardiografici la femeile gravide, acești parametri prevalează în lotul de bază 2, comparativ cu lotul de bază 1 și cu lotul martor, în lotul de bază 1, comparativ cu lotul martor.

Ecocardiografia este esențială în caracterizarea extinderii și efectelor BCV înainte, în timpul și după sarcină, ea fiind examinarea de bază în confirmarea, stabilirea severității și prognosticului valvulopatiei. Această investigație este indicată oricărui pacient cu suspiecții la o valvulopatie. Totodată, evaluarea ecocardiografică a structurilor și funcției cardiace la gravide necesită cunoașterea modificărilor fiziologice normale ale sarcinii.

Ecocardiografia în studiul nostru s-a efectuat în dinamica sarcinii la termenele de sarcină 28-29 și 37-38 săptămâni gestaționale la gravidele cu VMR. Au fost determinați diametrele și volumele cardiace, gradientele presionale valvulare, vitezele maxime valvulare la valva mitrală, valva pulmonară, valva tricuspida până la efort și după efort.

Conform datelor ecocardiografice, la 28-29 săptămâni de gestație valva mitrală era intactă la 100±0% gravide din lotul martor, la 66,7±4,4% gravide din sublotul de bază 1 și 28,6±4,1% gravide din sublotul de bază 2. Valva mitrală se prezintă indurată la 33,3±4,3% gravide din sublotul de bază 1 și la 71,±4,1% gravide din sublotul de bază 2.

Un șir de parametri ecocardiografici erau statistic semnificativ mai mari în lotul de bază 2, comparativ cu lotul de bază 1 și cu lotul martor, în lotul de bază 1, comparativ cu lotul martor: diametrul diastolic al ventriculului stâng (52,97±0,8 mm în lotul de bază 2 și 48,88±0,8 mm în lotul de bază 1, p<0,01; 52,97±0,8 mm în lotul de bază 2 și 46,00±0,3 mm în lotul martor, p<0,001; 48,88±0,8 mm în lotul de bază 1 și 46,00±0,3 mm în lotul martor, p<0,01); gradientul presional la valva mitrală (3,38±0,3 mm Hg în lotul de bază 2 și 2,25±0,2 mm Hg în lotul de bază 1, p<0,05; 3,38±0,3 mm Hg în lotul de bază 2 și 1,45±0,1 mm Hg în lotul martor, p<0,001; 2,25±0,2 mm Hg în lotul de bază 1 și 1,45±0,1 mm Hg în lotul martor, p<0,01), viteza maximă la valva mitrală (1,17±0,2 m/s în lotul de bază 2 și 1,07±0,3 m/s în lotul de bază 1, p<0,01; 1,17±0,2 m/s în lotul de bază 2 și 0,61±0,01 m/s în lotul martor, p<0,001; 1,07±0,3 m/s în lotul de bază 1 și 0,61±0,01 m/s în lotul martor, p<0,001) (tabelul 1).

Fracția de ejeecție era similară în toate loturile de studiu.

Așadar, în dinamică - la femeile gravide la 37-38 săptămâni de gestație - se constată o tendință de creștere a dimensiunilor și volumelor cardiace, care însă rămân în limitele normei, și o tendință de reducere a gradientelor presionale și vitezelor maxime la valvele cardiace. Totodată, se mențin valorile mai mari ale parametrilor ecocardiografici în lotul de bază 2, comparativ cu lotul de bază 1 și cu lotul martor, în lotul de bază 1, comparativ cu lotul martor.

Tabelul 1. Diametrele și volumele cardiace, determinate prin ecocardiografie (M±m), la gravidele cu VMR la 37-38 săptămâni de gestație

Parametrii ecocardiografici	Sublotul de bază 1 (1)	Sublotul de bază 2 (2)	Lotul martor (3)	p
Diametrul atrului stâng (mm)	34,76±1,0	37,85±1,0	31,75±0,56	1-2* 2-3***
Diametrul longitudinal al atrului drept (mm)	40,21±1,4	40,58±1,6	36,50±0,3	2-3*
Diametrul transversal al atrului drept (mm)	35,25±1,1	36,89±0,3	33,38±0,3	2-3***
Diametrul diastolic al ventriculului stâng (mm)	48,88±0,8	52,97±0,8	46,00±0,3	1-2**, 1-3** 2-3***
Diametrul sistolic al ventriculului stâng (mm)	29,49±0,9	32,16±0,5	27,25±0,3	1-2* 2-3***
Volumul diastolic al ventriculului stâng (ml)	111,33±5,8	135,37±4,9	97,57±1,7	1-2** 2-3***
Volumul sistolic al ventriculului stâng (ml)	33,62±2,3	42,37±1,7	27,75±1,0	1-2** 2-3***
Fracția de ejeție (%)	68,97±1,8	68,51±1,1	71,00±1,3	

Legendă: \* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001

#### 4.2. Peptida natriurică cerebrală (NT-proBNP) ca marker în determinarea precoce a insuficienței cardiace la pacientele cu valvulopatii mitrale reumatismale

Actualmente, concentrațiile plasmatice de peptide natriuretice sau de precursori ai acestora, în special BNP și NT-proBNP, sunt utile în diagnosticul insuficienței cardiace, cresc substanțial valoarea pozitivă a diagnosticului la pacienții oligosimptomatici și sunt incluse în toate ghidurile de insuficiență cardiacă [1].

Nivelul NT-proBNP a fost puternic influențat de insuficiența cardiacă. La termenul 28-29 săptămâni de gestație nivelul mediu al NT-proBNP la gravidele investigate constituia 107,4±11,6 pg/ml: 52,8±5,4 pg/ml în lotul martor, 95,0±5,4 pg/ml în lotul de bază 1 și 174,4±20,0 pg/ml în lotul de bază 2. Diferență statistic semnificativă s-a constatat între lotul martor și lotul de bază 1 (p<0,001), între lotul martor și lotul de bază 2 (p<0,001), între lotul de bază 1 și lotul de bază 2 (p<0,05) (figura 4).

La femeile însărcinate cu termenul 37-38 săptămâni de gestație, comparativ cu termenul 28-29 săptămâni de gestație, se determină o tendință de creștere a nivelului mediu de NT-proBNP în general (112,4±11,7 pg/ml) și în fiecare lot de studiu în parte: 57,8±6,1 pg/ml în lotul martor, 99,5±4,9 pg/ml în lotul de bază 1 și 180,1±20,1 pg/ml în lotul de bază 2. La a 5-a zi a perioadei de lăuzie, nivelul NT-proBNP are o tendință de reducere: 109,7±12,3 pg/ml în general, 53,4±6,7 pg/ml în lotul martor, 97,6±6,0 pg/ml în lotul de bază 1 și 178,1±22,4 pg/ml în lotul de bază 2. Diferențele statistice ale nivelului de NT-proBNP între loturile de studiu, determinate la gravide în perioada 28-29 săptămâni de gestație, se mențin și la etapele ulterioare: 37-38 săptămâni de gestație și a 5-a zi a perioadei de lăuzie.

Așadar, NT-proBNP persistă în serul sangvin al gravidelor sănătoase și crește în funcție de severitatea insuficienței cardiace. Nivelul peptidei NT-proBNP se majorează concomitent cu creșterea termenului de graviditate și se reduce după naștere, indiferent de prezența sau absența insuficienței cardiace. Aceste rezultate sugerează că scăderea funcției miocardice și agravarea fibrozei, dilatarea și hipertrofia miocardică pot contribui la creșterea nivelului de NT-proBNP.

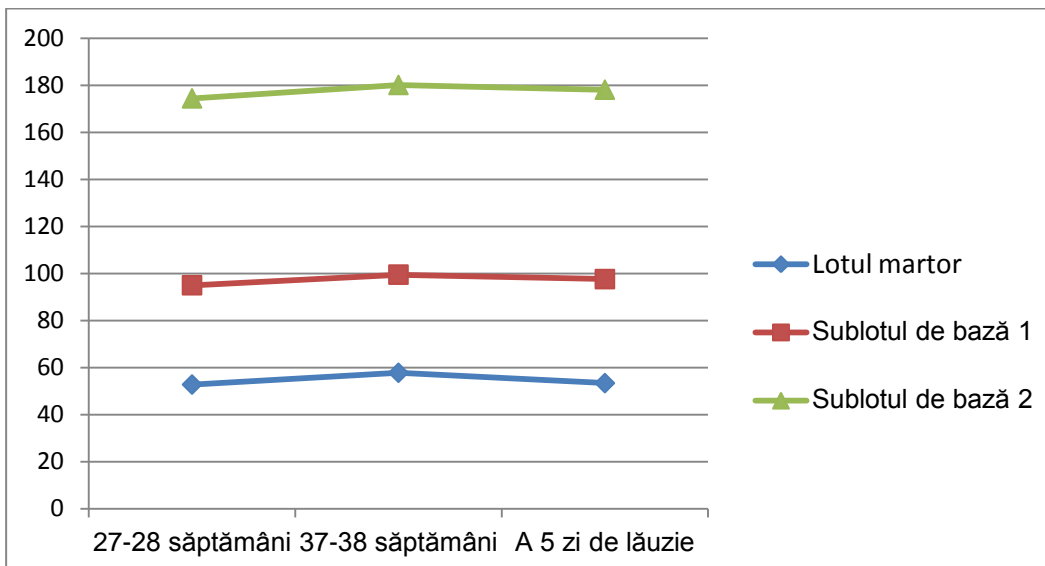


Figura 4. Dinamica nivelului mediu de NT-proBNP în serul sanguin al gravidelor cu VMR în diferite perioade ale sarcinii

### 4.3. Ultrasonografia fetală și velocimetria Doppler la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale în funcție de clasa funcțională NYHA

Parametrii ce definesc procesul de creștere intrauterină a fătului includ ponderea, talia, CC, circumferința toracică, CA, țesutul subcutanat și masa musculară. Estimarea DB, CC, CA, LF contribuie la stabilirea diagnosticului de RDIU al fătului [5].

Cel mai semnificativ criteriu, în baza căruia poate fi estimată dezvoltarea fătului în dinamică și care caracterizează în mod direct RDIU al fătului este MEF [5]. Acest indicator era statistic semnificativ mai mare în lotul martor, comparativ cu lotul de bază 1 ( $1556,54 \pm 22,1$  g și  $1461,92 \pm 15,1$  g;  $p < 0,01$ ) și cu lotul de bază 2 ( $1556,54 \pm 22,1$  g și  $1378,31 \pm 14,3$  g;  $p < 0,001$ ), în lotul de bază 1, comparativ cu lotul de bază 2 ( $1461,92 \pm 15,1$  g și  $1378,31 \pm 14,3$  g;  $p < 0,01$ ).

Procesele hemodinamice în sistemul mamă-placentă-făt constituie unul din factorii principali care asigură evoluția normală a sarcinii, creșterea și dezvoltarea intrauterină a fătului. Dereglarea circulației sangvine în acest sistem are un rol esențial în patogenia insuficienței fetoplacentare, care este una din cauzele foarte importante ale morbidității și mortalității perinatale sporite.

Circulația maternă (utero-placentară) este asigurată de arterele spiralate, ramuri ale arterei uterine. În studiul nostru, raportul sistolo-diastolic pe artera uterină dreaptă a crescut de la  $2,15 \pm 0,07$  în lotul martor la  $2,32 \pm 0,05$  în lotul de bază 1 și la  $2,53 \pm 0,04$  în lotul de bază 2 ( $p < 0,001$ ), iar în artera uterină stângă - de la  $2,14 \pm 0,07$  în lotul martor la  $2,35 \pm 0,06$  în lotul de bază 1 și la  $2,55 \pm 0,04$  în lotul de bază 2 ( $p < 0,001$ ). La 37-38 săptămâni de gestație toți acești indicatori se reduc, însă dependența de clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace persistă. De exemplu, raportul sistolo-diastolic în artera uterină dreaptă a crescut de la  $1,98 \pm 0,04$  în lotul martor la  $2,25 \pm 0,03$  în lotul de bază 1 și la  $2,30 \pm 0,03$  în lotul de bază 2 ( $p < 0,001$ ), iar în artera uterină stângă - de la  $1,80 \pm 0,05$  în lotul martor la  $2,27 \pm 0,04$  în lotul de bază 1 și la  $2,36 \pm 0,03$  în lotul de bază 2 ( $p < 0,001$ ). Indexul de rezistență și indexul de pulsilitate în artera uterină dreaptă și cea stângă, la ambele termene de gestație, de asemenea, cresc statistic semnificativ concomitent cu creșterea gradului de insuficiență cardiacă.

Evaluarea gravidelor din studiul nostru a evidențiat că, concomitent cu clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace, cresc toți indicii studiați ai velocimetriei Doppler. În sarcina fiziologică, în primul trimestru în arterele uterine se înregistrează o pulsilitate crescută, demonstrată de fluxul sistolic, urmat de un flux diastolic scăzut. În trimestrul al doilea scade



progresiv rezistența din arterele uterine, ca rezultat crește fluxul în diastolă, ceea ce denotă o rezistență scăzută în patul vascular placentar, în al treilea trimestru rezistența vasculară placentară rămâne stabilă până la termen [4].

Circulația feto-placentară, asigurată de cele două artere ombilicale și vena fetală, este caracterizată prin curbele de viteză ale fluxului sangvin și are tendințe similare cu indicatorii arterelor uterine. La 28-29 săptămâni de gestație, raportul sistolo-diastolic în artera ombilicală a crescut de la  $2,46 \pm 0,06$  în lotul martor la  $2,83 \pm 0,03$  în lotul de bază 1 și la  $3,26 \pm 0,07$  în lotul de bază 2 ( $p < 0,001$ ). La 37-38 săptămâni de gestație, acest indicator se reduce, însă dependența de clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace persistă: raportul sistolo-diastolic în artera ombilicală a crescut de la  $2,38 \pm 0,08$  în lotul martor la  $2,57 \pm 0,07$  în lotul de bază 1 și la  $2,88 \pm 0,10$  în lotul de bază 2 ( $p < 0,001$ ). Indexul de rezistență și indexul de pulsilitate în artera ombilicală, la ambele termene de gestație, de asemenea, cresc statistic semnificativ concomitent cu creșterea gradului de insuficiență cardiacă.

Așadar, atât la 28-29 săptămâni de gestație, cât și la 37-38 săptămâni de gestație raportul sistolo-diastolic este mărit. Curbele de viteză ale fluxului sangvin în arterele uterine și artera ombilicală la gravidele cu VMR și clasa funcțională NYHA I arată o ameliorare a fluxului utero-placentar și feto-placentar. La gravidele cu VMR și clasa funcțională NYHA II s-a constatat însă o agravare a acestora, dependentă de starea funcțională a cordului și vaselor.

Fluxul sangvin normal în vasele cerebrale și carotida fetală este scăzut în diastolă, iar raportul S/D este mai mare de 4 pe tot parcursul sarcinii. În comparație cu indicii raportați în artera ombilicală, cei de la nivelul arterelor intracerebrale sunt, la feții normali, în mod obișnuit mai mari [4].

Indexul de rezistență și indexul de pulsilitate ai circulației fetale, caracterizată de curbele de viteză ale fluxului sangvin în artera cerebrală medie, au tendințe similare cu indicatorii arterei ombilicale. Însă, raportul sistolo-diastolic se reduce concomitent cu clasa funcțională NYHA atât la 28-29 săptămâni de gestație (de la  $5,29 \pm 0,15$  în lotul martor la  $5,19 \pm 0,17$  în lotul de bază 1 și la  $4,58 \pm 0,10$  în lotul de bază 2;  $p < 0,01$ ), cât și la 37-38 săptămâni de gestație (de la  $4,55 \pm 0,14$  în lotul martor la  $4,10 \pm 0,08$  în lotul de bază 1 și la  $3,62 \pm 0,12$  în lotul de bază 2;  $p < 0,001$ ) (tabelul 2).

Așadar, investigația realizată la gravidele cu VMR a determinat o dependență a dereglărilor circulațiilor uterină, ombilicală și cerebrală de severitatea afecțiunii și gradul insuficienței cardiace. Determinarea precoce a tulburărilor hemodinamicii centrale și periferice permite prognozarea riscului complicațiilor perinatale. Încordarea maximă a proceselor de compensare-adaptare la nivelul circulației feto-placentare și utero-placentare, precum și a stării sistemului cardiovascular central matern poate servi, alături de factorii de risc, ca un semnal precoce de dezvoltare a insuficienței placentare la acest contingent de gravide și trebuie inclus în algoritmul de management al gravidelor cu VMR în scopul menținerii fătului în stare compensată.

## **5. STAREA SISTEMULUI MAMĂ-PLACENTĂ-FĂT LA GRAVIDELE CU VALVULOPATII MITRALE REUMATISMALE**

### **5.1. Concentrația hormonilor placentari (estriol, estradiol, progesteron, cortizol, lactogen placentar, prolactină) în serul sangvin la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale**

Modificările statutului hormonal în sistemul mamă-placentă-făt se manifestă înaintea celor ecografice. Țesuturile intrauterine sintetizează hormoni și citokine care au un rol decisiv în interacțiunile fiziologice din sistemul materno-fetal. Sinteza în exces sau insuficientă a unor hormoni placentari, în asociație cu maladia perioadei de gestație, poate reflecta diferențierea anormală a placentei, dereglarea metabolismului fetal și un răspuns adaptiv al unității feto-materne la condițiile adverse survenite [5].

Tabelul 2. Parametrii velocimetriei Doppler (M±m) la gravidele cu VMR la 37-38 săptămâni de gestație

Parametrii velocimetriei Doppler	Sublotul de bază 1 (1)	Sublotul de bază 2 (2)	Lotul martor (3)	p
PI pe artera ombilicală	0,84±0,02	1,01±0,03	0,77±0,04	1-2***, 1-3* 2-3***
RI pe artera ombilicală	0,60±0,01	0,69±0,01	0,54±0,02	1-2***, 1-3* 2-3***
S/D pe artera ombilicală	2,57±0,07	2,88±0,10	2,38±0,08	1-2*, 2-3***
PI pe artera uterină dreaptă	1,19±0,03	1,38±0,03	1,07±0,03	1-2***, 1-3* 2-3***
RI pe artera uterină dreaptă	0,45±0,01	0,59±0,01	0,43±0,01	1-2***, 2-3***
S/D pe artera uterină dreaptă	2,25±0,03	2,30±0,03	1,98±0,04	1-3***, 2-3***
PI pe artera uterină stângă	1,20±0,03	1,41±0,03	0,08±0,03	1-2***, 1-3* 2-3***
RI pe artera uterină stângă	0,49±0,02	0,59±0,02	0,40±0,01	1-2***, 1-3*** 2-3***
S/D pe artera uterină stângă	2,27±0,04	2,36±0,03	1,80±0,05	1-3***, 2-3***
PI pe artera cerebrală medie	1,85±0,04	2,12±0,04	1,55±0,04	1-2***, 2-3***
RI pe artera cerebrală medie	0,79±0,03	0,87±0,01	0,76±0,02	1-2*, 1-3* 2-3***
S/D pe artera cerebrală medie	4,10±0,08	3,62±0,12	4,55±0,14	1-2**, 1-3* 2-3***

Legendă: \* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001

La termenul de 28-29 săptămâni de gestație, în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor, erau statistic semnificativ mai mici nivelele serice de estradiol (66,48±4,6 pg/ml și 93,05±7,5 pg/ml, respectiv; p<0,05) și progesteron (105,48±9,4 nmol/l și 134,24±6,2 nmol/l, respectiv; p<0,05). Concentrația serică de cortizol, dimpotrivă, era statistic semnificativ mai mare în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor (1212,06±59,3 nmol/l și 973,03±39,2 nmol/l, respectiv; p<0,05). Nu s-au determinat diferențe statistic veridice între grupurile de studiu privind nivelul seric de estriol.

La termenul de 37-38 săptămâni de gestație nivelul seric de cortizol era statistic semnificativ mai mare în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor (2280,69±148,1 nmol/l și 1633,36±86,7 nmol/l, respectiv; p<0,01) și cu lotul de bază 1 (2280,69±148,1 nmol/l și 1608,30±156,0 nmol/l, respectiv; p<0,01). Erau statistic semnificativ mai mici în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor, nivelul seric de estriol (16,87±0,9 ng/ml și 21,67±0,9 ng/ml, respectiv; p<0,01) și estradiol (110,75±6,0 pg/ml și 139,09±6,8 pg/ml, respectiv; p<0,05). Lipseau diferențele statistice veridice între grupurile de studiu privind nivelul de progesteron.

Așadar, la 28-29 săptămâni de gestație, nivelele serice de estradiol și progesteron erau statistic semnificativ mai mici, iar concentrația serică de cortizol, dimpotrivă, era statistic semnificativ mai mare în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor. Nivelul seric de estriol era similar în toate grupurile de studiu. La termenul de 37-38 săptămâni de gestație, nivelul seric de cortizol era statistic semnificativ mai mare, iar concentrațiile serice de estriol și estradiol erau statistic semnificativ mai mici în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor. Nivelul seric de progesteron nu se deosebea veridic între grupurile de studiu.

În general, dinamica nivelelor serice ale hormonilor placentari și proteinelor „zonei de gestație” coincide cu datele literaturii [2, 4, 6, 13], iar gradul de modificare depinde de clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace.

Așadar, la 28-29 și 37-38 săptămâni de gestație, nivelele serice materne ale estradiolului, estriolului și progesteronului sunt statistic semnificativ mai mici la pacientele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA II, comparativ cu lotul martor, însă, la nou-născuți, acești indicatori sunt statistic semnificativ mai mari, comparativ cu lotul martor și cu lotul de bază 1.

Datele obținute privind modificările statutului hormonilor steroizi (diminuarea concentrației de estriol în trimestrul III în lotul de bază 2, micșorarea semnificativă a nivelului de estradiol în loturile de bază 1 și 2, majorarea nivelului de cortizol în lotul de bază 2, diminuarea concentrației de progesteron) reflectă disfuncția sistemului feto-placentar și lezarea sistemului enzimatic fetal, care participă activ la sinteza și metabolismul hormonilor placentari materni.

Ca dovadă servește și concentrația sangvină crescută pe parcursul sarcinii și micșorarea concentrației progesteronului, protectorului principal în menținerea sarcinii în trimestrul III.

Probabil, excesul hormonilor steroizi în serul sangvin al cordonului ombilical al nou-născuților din mame cu VMR este legat cu lezarea unor sisteme enzimatice importante fetale și modificările funcționale ale placentei, care duc la dereglarea funcției de transport și de sinteză în acest organ provizoriu principal.

Evaluarea hormonilor peptidici a arătat că la 28-29 săptămâni de gestație nivelul seric de LP era statistic semnificativ mai mic în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor (10,29±0,6 mg/l și 13,66±0,8 mg/l, respectiv; p<0,05). Nu s-au determinat diferențe statistice veridice între grupurile de studiu privind nivelul seric de prolactină.

La termenul de 37-38 săptămâni de gestație nivelul seric de LP era statistic semnificativ mai mic în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor (15,73±0,7 mg/l și 23,62±2,0 mg/l, respectiv; p<0,01) și cu lotul de bază 1 (15,73±0,7 mg/l și 18,80±0,9 mg/l, respectiv; p<0,05). Nivelul seric de prolactină era statistic semnificativ mai mic în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor (144,36±8,4 ng/ml și 209,11±15,8 ng/ml, respectiv; p<0,01).

Așadar, la 28-29 săptămâni de gestație, nivelul seric de LP era statistic semnificativ mai mic în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor, iar nivelul seric de prolactină era similar în toate grupurile de studiu. La termenul de 37-38 săptămâni de gestație, concentrația serică de LP era statistic semnificativ mai mică în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor și cu lotul de bază 1, iar nivelul seric de prolactină era statistic semnificativ mai mic în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor.

Rata de majorare a hormonilor peptidici este mai mică la gravidele cu VMR, îndeosebi la 37-38 săptămâni de gestație în lotul de bază 2. LP este responsabil pentru dezvoltarea proceselor metabolice în organismul matern, care au caracter adaptiv și sunt direcționate spre creșterea și dezvoltarea fătului. Secretarea insuficientă a LP are ca efect întârzierea dezvoltării intrauterine a fătului. Nivelul LP scade până la 50% în cazul insuficienței feto-placentare. În studiul nostru, nivelul LP era scăzut în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor, cu 25% la 28-29 săptămâni de gestație și cu 33,4% la 37-38 săptămâni de gestație. În plus, s-a constatat corelație directă între nivelul de LP în sângele matern și masa fătului [5].

## **5.2. Concentrația proteinelor specifice „zonei de gestație” ( $\beta$ 1-glicoproteida trofoblastică și $\alpha$ -fetoproteina) în serul sangvin la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale**

Deși rolul biologic al  $\alpha$ -fetoproteinei și  $\beta$ -globulinei trofoblastice nu este cunoscut definitiv, se consideră că  $\alpha$ -fetoproteina, care reprezintă circa 30% din proteinele plasmatice ale fătului, are funcție osmotică și de transport, participă la catabolismul proteic fetal, asigurarea protecției fătului de agresiunea imunologică a organismului matern.  $\beta$ -globulina trofoblastică

este implicată în reducerea reactivității imunitare materne față de ovulul fecundat, ce contribuie la păstrarea și dezvoltarea sarcinii [6].

La 28-29 săptămâni de gestație, nivelele serice de  $\alpha$ -fetoproteină și  $\beta$ 1-glicoproteidă trofoblastică erau similare în toate grupurile de studiu, iar la termenul de 37-38 săptămâni de gestație - erau statistic semnificativ mai mici în lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor.

La 37-38 săptămâni de gestație, nivelele serice materne de  $\alpha$ -fetoproteină și  $\beta$ 1-glicoproteidă trofoblastică sunt semnificativ mai mici la pacientele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA II, comparativ cu lotul martor și cu lotul de bază 1. Rata de creștere a acestor parametri în funcție de termenul de gestație este mai mare în lotul martor și se reduce continuu la pacientele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA I și pacientele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA II.

Studiul în dinamică a evidențiat o reducere mai semnificativă a hormonilor steroizi placentari (sexuali), LP și  $\alpha$ -FP la gravidele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA II. Aceste dereglări sunt corelate, probabil, cu modificările în complexul feto-placentar, care demonstrează că sistemul feto-placentar la gravidele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA II funcționează mai intensiv, dar cu o productivitate mai mică. Concentrația  $\alpha$ -FP este un marker precoce de formare a insuficienței feto-placentare.

Așadar, la 37-38 săptămâni de gestație, nivelele serice materne de  $\alpha$ -fetoproteină și  $\beta$ 1-glicoproteidă trofoblastică sunt semnificativ mai mici la pacientele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA II, comparativ cu lotul martor și cu lotul de bază 1. Rata de creștere a acestor parametri în funcție de termenul de gestație este mai mare în lotul martor și se reduce continuu la pacientele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA I și pacientele cu VMR și insuficiență cardiacă NYHA II.

În scopul determinării insuficienței feto-placentare și RDIU al fătului, la pacientele cu VMR, grup de paciente cu risc major, se indică aprecierea concomitentă, în al doilea trimestru de sarcină, a hormonilor (progesteron, lactogen placentar, estriol, cortizol și  $\alpha$ -fetoproteină) [5].

### **5.3. Particularitățile morfologice ale placentei la parturientele cu valvulopatii mitrale reumatismale**

Placenta rămâne o sursă ignorată de informare, deși în 30-64% din cazuri examinarea acesteia poate avea relevanță clinică și poate determina cauzele unei sarcini nefavorabile. Cercetarea morfopatologică a placentei furnizează informații privind cauzele prenatale de hipoxie fetală, dereglările neurologice, nașterea prematură, retardul de dezvoltare intrauterină, decesul a nou-născutului etc.

Macroscopic, placentele din loturile pacientelor cu insuficiență cardiacă NYHA I-II prezentau modificări ale formei (placentă rotundă, ovală, triunghiulară), placentă circumvallate, chisturi ale membranei coriale la nivelul inserției cordonului ombilical, cotiledoane accesorii, infarcte în focar, calcifieri.

Greutatea placentelor din lotul martor este statistic semnificativ mai mare ( $488,8 \pm 23,5$  g), comparativ cu lotul de bază 1 ( $431,9 \pm 38,0$  g;  $p < 0,05$ ) și lotul de bază 2 ( $342,5 \pm 44,0$  g;  $p < 0,05$ ). Indicatorii organometrici erau similari în toate loturile de studiu.

Dereglările circulatorii și discronismul de maturizare a corionului vilar au fost depistate statistic semnificativ mai frecvent în lotul de bază 1 (55% și 45%, respectiv) și lotul de bază 2 (63% și 56%, respectiv) de studiu, comparativ cu lotul martor (25% și 0%, respectiv;  $p < 0,05$ ).

Dereglările circulatorii acute și cronice în placentă provoacă modificări morfologice caracteristice: 1) tromboza spațiului intervilozitar, 2) infarct ischemic, 3) dilatarea varicoasă a unor vase spiralate, 4) microdecolarea precoce a placentei, exprimată prin microhematom epidecidual cu comprimare moderată și disjunctie ușoară a membranei bazale, 5) zone afuncționale cu depuneri de fibrinoid în spațiul intervilozitar, 6) procese de scleroză a stromei

vilare și 7) modificări vasculare - angiopatie hipertrofico-stenozantă idiopatică (figura 5). În 29% din cazuri au fost constatate procese inflamatorii, în 51% - tulburări circulatorii, în 40% - discronism de maturizare a corionului vilar și în 77% - modificări compensator-adaptive.

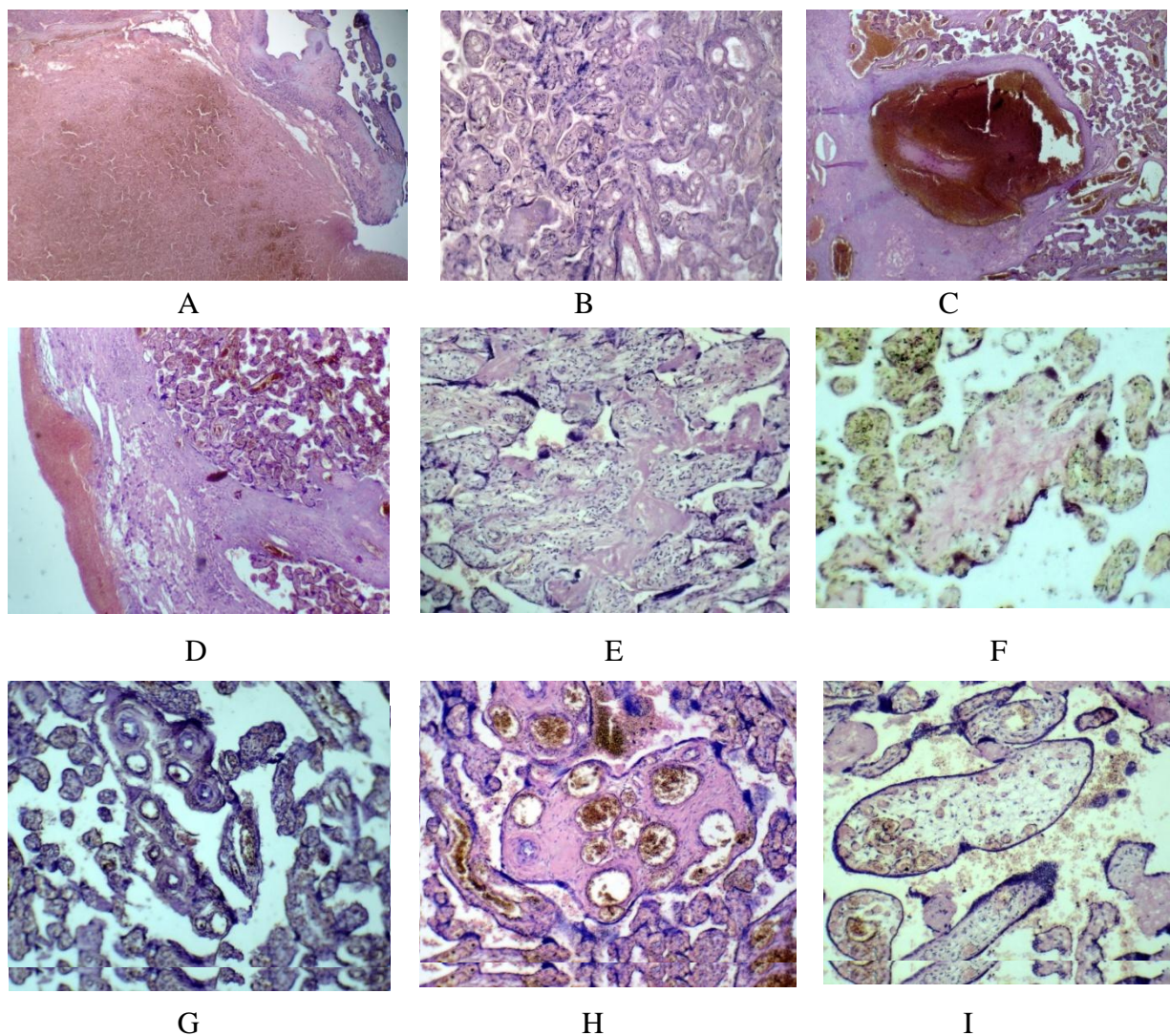


Figura 5. Modificări histopatologice în dereglările circulatorii acute și cronice în placenta: tromboza spațiului intervilar (A), infarct ischemic cu zona de proliferare compensatorie a sincițiului (B), dilatare varicoasă a vaselor spiralate (C), microhematom epidecidual cu comprimare moderată și disjuncție ușoară a membranei bazale (D), zonă afuncțională - conglomerate de vilozități cu o rețea anemizată, circumscrise și înglobate în fibrinoid (E), scleroza stromei vilare cu migrarea periferică a capilarelor și proliferare în muguri a sincițiului (F), vilozitate intermediară cu semne de angiopatie hipertrofico-stenozantă idiopatică (G), angiectazia rețelei venoase și dezvoltarea capilarelor colaterale (H), vilozități intermediare cu angiomatoză compensatorie cu fenomen de migrare a vaselor sangvine. Colorație HE, X10-40; Van Gieson, X20.

Așadar, cercetările morfopatologice au arătat că tulburările cardiovasculare la gravide induc diverse modificări lezionale în elementele structurale ale placentei. Cele mai importante modificări sunt tulburările circulatorii și discronismul de maturizare a corionului vilar de divers grad, care se intensifică statistic semnificativ concomitent cu creșterea gradului de insuficiență cardiacă.

#### 5.4. Prognosticul insuficienței reacțiilor compensator-adaptive la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale

Prognosticul, diagnosticul precoce și tratamentul, inclusiv la gravidele cu VMR, este o problemă importantă a obstetricii, neonatologiei și perinatologiei moderne. Structura și funcția placentei determină direcția de creștere a fătului. Mai multe studii arată că creșterea placentară anormală este asociată cu sarcini adverse. Soluționarea insuficienței placentare ar permite reducerea morbidității și mortalității perinatale și a pierderilor fetoinfantile.

Conform rezultatelor analizei statistice corelaționale și regresionale, cu cât tulburările circulatorii sunt mai pronunțate, cu atât este mai pronunțat discronismul de maturizare a corionului vilar ( $r=0,55$ ), de care depind grosimea placentei ( $r=0,54$ ) și greutatea nou-născutului ( $r=0,75$ ). Concomitent cu progresarea insuficienței cardiace materne scade greutatea nou-născutului ( $r=-0,52$ ). Cu cât grosimea placentei este mai mare, cu atât suferința fătului este mai mare, iar greutatea fătului mai mică ( $r=-0,47$ ). Aceste rezultate sunt explicate prin faptul că insuficiența cardiacă de grad avansat determină evoluția tulburărilor circulatorii în placentă, soldate cu stază sangvină și impact negativ asupra dezvoltării intrauterine a fătului.

Estimarea riscului cardiac matern conform scalei CARPREG a evidențiat un risc al evenimentelor adverse materne sub 5% statistic semnificativ mai mic la pacientele din lotul de bază 1, comparativ cu lotul martor (72,9% și 100,0%, respectiv;  $p<0,001$ ), și la pacientele din lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor (70,0% și 100,0%, respectiv;  $p<0,001$ ). Diferențe veridice ale acestui indicator între lotul de bază 1 și lotul de bază 2 nu s-au constatat (72,9% și 70,0%, respectiv;  $p>0,05$ ).

Rata riscului de 27% a evenimentelor adverse materne, de asemenea, era statistic semnificativ mai mare la pacientele din lotul de bază 1, comparativ cu lotul martor (27,1% și 0%, respectiv;  $p<0,01$ ), și la pacientele din lotul de bază 2, comparativ cu lotul martor (28,3% și 0%, respectiv;  $p<0,001$ ). Diferențe semnificative între lotul de bază 1 și lotul de bază 2 nu s-au constatat (27,1% și 28,3%, respectiv;  $p>0,05$ ). Risc  $>75\%$  s-a constatat doar la pacientele din lotul de bază 2 - 1,7%.

Frecvența riscului neonatal de 2% era statistic semnificativ mai mică la pacientele din lotul de bază 1, comparativ cu lotul martor (71,7% și 88,9%, respectiv;  $p<0,01$ ). Nu s-au constatat diferențe statistic semnificative ale acestui indicator între lotul de bază 1 și lotul martor (83,1% și 88,9%, respectiv;  $p>0,05$ ), între lotul de bază 1 și lotul bază 2 (83,1% și 71,7%, respectiv;  $p>0,05$ ). Rata riscului fetal sau neonatal de 4% era similară în toate grupurile studiate (16,9% în lotul de bază 1, 28,4% în lotul de bază 2 și 11,1% în lotul martor ( $p>0,05$ )).

Estimarea minuțioasă la pacientele cu VMR a factorilor de risc, a modificărilor hormonilor placentari steroizi, peptidici și a proteinelor specifice "zonei de gestație" (disfuncția placentară) pot servi drept marcheri sensibili precece în prognosticul dezvoltării insuficienței placentare la pacientele cu VMR. Acest fapt a fost confirmat post-partum prin studiul morfo-patologic - tulburările cardiovasculare la gravidele cu VMR induc diverse modificări lezionale în elementele structurale ale placentei. Cele mai marcante modificări sunt tulburările circulatorii și discronismul de maturizare a corionului vilar de divers grad, care sunt în corelație cu gradul de insuficiență cardiacă.

Prognosticul evoluției sarcinii și dezvoltării intrauterine a fătului din sarcini evaluate pe fundal de insuficiență cardiacă, cauzată de VMR, se poate stabili prin monitorizarea tulburărilor circulatorii și a discronismului de maturizare a corionului vilar - marcheri ai dezvoltării insuficienței fetoplacentare. Greutatea redusă a nou-născutului la aceste paciente este indusă de staza sangvină, ca rezultat al tulburărilor circulatorii, soldată cu creșterea grosimii placentare depistată ultrasonografic concomitent cu sporirea gradului de insuficiență cardiacă, care poate servi drept indiciu al suferinței intrauterine a fătului.

Așadar, importanța prognosticului evoluției sarcinii și dezvoltării intrauterine a fătului prin estimarea factorilor de risc, nivelului NT-proBNP, concentrației hormonilor steroizi placentari și proteinelor specifice „zonei de gestație”, particularităților morfologice ale placentei la gravidele cu VMR este primordială pentru exodul sarcinii, în special la femeile gestante cu insuficiență circulatorie de divers grad.

Conform algoritmului de estimare a factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor materne la gravidele cu VMR, elaborat de noi (figura 6), inițial se determină clasa funcțională NYHA a insuficienței circulatorii și se efectuează ecocardiografia. În cazul prezenței obstacolului mecanic la nivelul inimii stângi (aria VM <math><2\text{ cm}^2</math>, aria VAo <math><1,5\text{ cm}^2</math>, gradientul la ventriculul stâng >math>>30\text{ mm Hg}</math>) sau dacă fracția de ejeție a ventriculului stâng este <math><40\%</math> se determină nivelul peptidei natriuretice cerebrale - NT-proBNP. Riscul este minimal la gravidele cu nivel normal al NT-proBNP ( $\approx 52,8\text{ pg/ml}$ ), este mediu la gravidele cu nivelul NT-proBNP  $\geq 98$  și  $<178\text{ pg/ml}$ , și este înalt la gravidele cu nivelul NT-proBNP  $\geq 178\text{ pg/ml}$ .

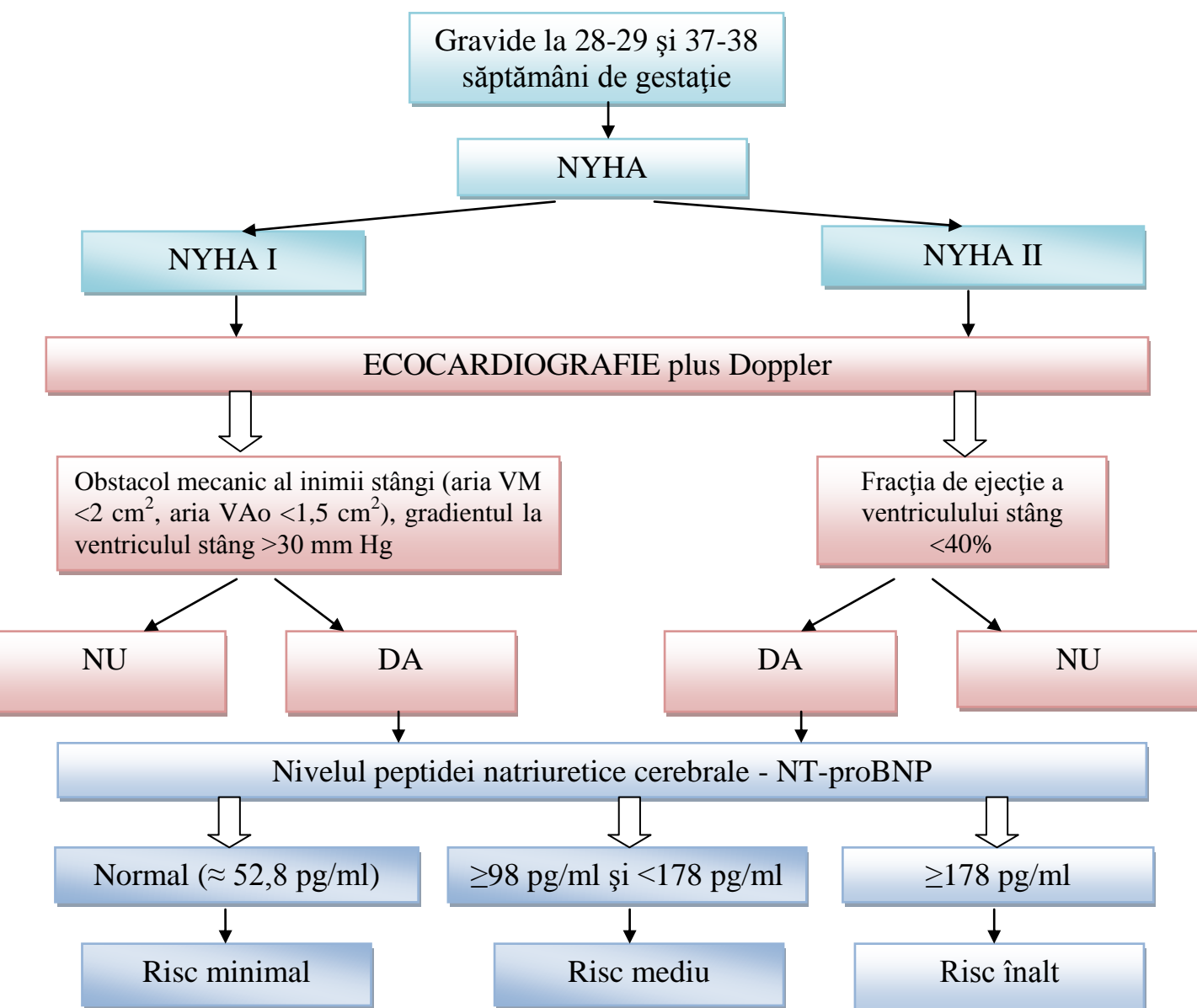


Figura 6. Algoritmul de estimare a factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor materne la gravidele cu VMR

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### CONCLUZII GENERALE

1. În cadrul cercetării s-a stabilit că conceperea sarcinii actuale pe fundalul unui statut somatic și ginecologic agravat contribuie la o evoluție patologică a sarcinii la 47,1% gravide, a nașterii la 50,8% parturiente, a perioadei de lăuzie la 42,7% lăuze, care depinde de severitatea insuficienței cardiace (clasa funcțională NYHA). La nou-născuții din mame cu VMR, RDIU al fătului se depistează în 18,95% cazuri și este mai avansat la mamele cu clasa funcțională NYHA II, perioada neonatală precoce evoluează patologic la 43,5% nou-născuți.
2. Rezultatele cercetării au relevat că dezvoltarea și manifestarea VMR la gravide este determinată de factori de risc socio-medicali. Dintre factorii de risc sociali fac parte fumatul, consumul de alcool și vârsta femeilor gravide mai mare de 35 de ani care prezintă un risc foarte mare (RR 2,52-2,58). Dintre factorii de risc medicali s-au evidențiat: prezența în anamneză a tonzilitelor cronice, dereglărilor ciclului menstrual, maladiilor pediatrice ce duc la dezvoltarea patologiei cardiace de 6,0, 2,5 și 1,4 ori mai frecvent, comparativ cu lotul martor. Riscul relativ al patologiei somatice de a influența patologia cardiacă crește de la 1,57 în subplotul de bază 1 în anemia feriprivă până la 7,27 în subplotul de bază 2 în adaosul ponderal patologic în sarcină.
3. S-a stabilit că, la gravidele cu VMR, riscul relativ de complicare a sarcinii cu disgraviddii este de 4,5 ori, cu iminență de avort de 3,2 ori, cu preeclampsie de 4 ori și cu oligoamnios de 4,3 ori mai mare; al nașterii cu anomalii ale forțelor de contracție este de 3,5 ori, de naștere prematură de 3,1 ori și de rupere prematură a membranelor amniotice de 1,7 ori mai mare; de aplicare a metodelor chirurgicale de terminare a sarcinii (aplicarea vacuum-extractorului de 4,1 ori și al operației cezariene de 2,6 ori (factori de risc major); măresc riscul de naștere a unui copil hipotrof de 3,9 ori, în asfixie de 3 ori (factori de risc major), comparativ cu lotul martor, fapt care impune clasarea gravidelor cu patologie cardiovasculară în grupul de risc înalt al patologiei perinatale pentru făt și nou-născut.
4. La gravidele cu VMR, frecvența dereglărilor hemodinamicii centrale materne în dinamica gestației depinde de severitatea afecțiunii și insuficienței cardiace materne. Valorile indicatorilor ecocardiografici în dinamică sunt la limitele superioare ale normei și depind de severitatea insuficienței cardiace. Nivelul NT-proBNP la femeile gravide cu patologie cardiacă este un predictor al insuficienței cardiace; creșterea lui permite prognozarea dezvoltării insuficienței placentare, dereglărilor de dezvoltare intrauterină a fătului și determinarea tacticii de management a gravidei cu VMR.
5. Circulația utero-placentară, feto-placentară și cerebrală medie la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale depind de severitatea afecțiunii și insuficienței cardiace. Indicatorii velocimetrici la acest grup de gravide sunt la limitele superioare ale normei, ceea ce ne vorbește despre o solicitare maximă a mecanismelor de adaptare-compensare. Totodată, la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale și clasa funcțională NYHA II se observă nivele serice reduse și o rată mai mică de majorare a hormonilor steroizi, lactogenului placentar și  $\alpha$ -fetoproteinei, modificări ce condiționează dereglări de maturizare a placentei și insuficiența placentară. Deci, acești indicatori pot fi utilizați în prognozarea și diagnosticul precoce al insuficienței placentare la gravidele cu valvulopatii mitrale.
6. Modificările biometrice și morfometrice ale placentei depind în mod direct de severitatea valvulopatiei mitrale reumatismale și de clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace materne. Rezultatele examinării microscopice a placentei la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale au demonstrat un grad sporit al dereglărilor circulatorii și al discronismului de maturizare al corionului vilar, dar și creșterea nivelului reacțiilor compensator-adaptive (77%).
7. Estimarea riscului cardiac matern conform scalei CAPREG a indicat o rată a riscului evenimentelor adverse materne sub 5% statistic semnificativ mai mică și de 27% statistic



semnificativ mai mare la pacientele din lotul de bază, comparativ cu lotul martor. Frecvența riscului neonatal de 2% era statistic semnificativ mai mică la pacientele din lotul de bază, comparativ cu lotul martor.

8. Prognosticul evoluției sarcinii și dezvoltării intrauterine a fătului la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale poate fi stabilit prin monitorizarea tulburărilor circulatorii și a discronismului de maturizare al corionului vilar - markeri ai dezvoltării insuficienței fetoplacentare. Riscul evenimentelor adverse materne, fetale sau neonatale crește concomitent cu agravarea insuficienței cardiace.
9. Problema științifică soluționată a constatat în elaborarea algoritmului de diagnostic în baza studiului hemodinamicii centrale, scorului CARPREG și a nivelului proteinei natriurice, care permite determinarea nivelului de risc în dezvoltarea complicațiilor materne la gravidele cu VMR, selectarea corectă a conduitei în sarcină și travaliu și contribuie la diminuarea morbidității și mortalității materne și perinatale.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru soluționarea problemelor evidențiate la femeile gravide cu VMR propunem următoarele recomandări pentru diferite nivele.

### La nivelul Ministerului Sănătății

1. Sarcina complicată cu VMR influențează negativ evoluția sarcinii și nașterii, dezvoltarea intrauterină a fătului și a nou-născutului. Aceste gravide trebuie să fie luate în evidență de către Secțiile Consultative ale Centrelor perinatologice de nivelul II. În cazul unor complicații gravidele cu VMR trebuie să fie direcționate pentru consultație spre Policlinica Consultativă de femei și tratament, naștere în Centrul perinatalogic de nivelul III al IMSP IMC.

### La nivelul medicilor de familie

1. Evidențierea precoce a factorilor de risc ce influențează patologia cardiacă la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale.
2. Aplicarea scorului CARPREG pentru evaluarea riscului cardiac matern în sarcină și a complicațiilor neonatale la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale.
3. Prognozarea și diagnosticul precoce al insuficienței cardiace la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale în baza determinării nivelului seric de NT-proBNP.

### La nivelul medicilor specialiști

1. Prognozarea și diagnosticul precoce al insuficienței placentare în baza velocimetriei Doppler și a nivelului de hormoni și proteine specifice „zonei de gestație”.
2. În baza examenului morfofuncțional al placentei, se va elabora pașaportul placentei pentru gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale, ceea ce va permite prognozarea stării de sănătate a nou-născutului și a copiilor de vârstă fragedă; luarea în evidența de dispensar de medicii neonatologi.

## BIBLIOGRAFIE

1. Babeș E., Babeș V., Lazăr A. ș.a. Utilitatea NT-proBNP în asistența medicală primară. În: Practica Medicală, 2009, vol. 4, no. 3, p. 143-148.
2. Etco L. Aprecierea variabilității ritmului cardiac la gravidele cu iminență de întrerupere a sarcinii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2014, no. 1, p. 63-67.
3. Gladun E., Ștemberg M., Stratulat P. ș.a. Complexul fetoplacentar (aspecte perinatale). Chișinău: tipografia „Reclama”, 2000, 188 p.

4. Paladi G., Cernetchi O. Bazele obstetricii fiziologice. Manual. Vol. I. Chişinău: Centrul Editorial-Poligrafic Medicină, 2006. 560 p.
5. Paladi G., Cernetchi O., Iliadi-Tulbure C. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului: Aspecte de diagnostic şi conduită. Chişinău: Tipografia Sirius, 2012. 160 p.
6. Serbenco A., Babencu-Stepan Ecaterina, Grosu A. Influenţa insuficienţei cardiace asupra nivelului sanguin al NT-proBNP (porţiune N-terminală a lanţurilor proBNP) într-un eşantion de gravide. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2012, nr. 4. p. 189-192.
7. Serbenco A., Gaţcan Şt., Stepan E. Morbiditatea neonatală la nou-născuţii din mame cu valvulopatii mitrale reumatismale. În: Buletin de perinatologie, 2014, nr. 2, p. 13-18.
8. Stepan Ecaterina. Rolul factorilor de risc socio-medicali şi extragenitali în patologia cardiacă dobândită la gravidele cu valvulopatie mitrală reumatismală. În: Info-Med, 2014, nr. 1, p. 74-79.
9. Stepan Ecaterina, Serbenco A., Petrov V. Influenţa valvulopatiilor mitrale reumatismale asupra evoluţiei sarcinii, naşterii şi a stării fătului. În: Buletin de perinatologie, 2014, nr. 2, p. 30-35.
10. Охапкин М.Б., Гурьев Д.Л., Хитров М.В. Ведение и родоразрешение беременных с заболеваниями сердца. Пособие для врачей и интернов. Ярославль, 2007. 61 с.
11. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. В: Русский Медицинский Журнал. Акушерство и гинекология. 2010, том 18, no. 4, с. 157-161.
12. Стрельцова В.Л., Маркина Л.Д., Лапир Л.А. и др. Многоводие - маркер низкого уровня здоровья беременной женщины. В: XIV Всероссийский научный форум Мать и Дитя. V съезд акушеров-гинекологов России. Материалы форума. Москва, 2013, с. 191-192.
13. Gennari-Moser C., Khankin E., Schuller S. et al. Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. In: Endocrinology, 2011, vol. 152, no. 1, p. 263-271.
14. Martinez-Diaz J.L. Valvular heart disease in pregnancy: a review of the literature. In: Bol. Asoc. Med. P. R., 2008, vol. 100, no. 4, p. 55-59.
15. Pieper P., Balci A., Aarnoudse J. et al. Uteroplacental Blood Flow, Cardiac Function and Pregnancy Outcome in Women with Congenital Heart Disease. In: Circulation, 2013, vol. 128, no. 23, p. 2478-2487.
16. Roeder H.A., Kuller J.A., Barker P.C. et al. Maternal valvular heart disease in pregnancy. In: Obstet. Gynecol. Surv., 2011, vol. 66, no. 9, p. 561-571.
17. Siu S., Sermer M., Harrison D. et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. In: Circulation, 1997, vol. 96, no. 9, p. 2789-2794.

## LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

### Articole în reviste de circulaţie naţională:

1. **Babencu Ecaterina**, Serbenco A., Grosu A. Sistemul mamă-placentă-făt la gravidele cu valvulopatii cardiace mitrale. În: Curierul medical, 2008, nr. 1, p. 42-45. Categoria B.
2. **Babencu Catherine**. Significance of Brain Natriuretic Peptide among Pacientes with Cardiac Dysfunction and in Pregnancy. În: Curierul medical, 2011, nr. 4, p. 52-56. Categoria B.
3. **Babencu Ecaterina**, Serbenco A., Sinişina Lilia, Vataman V. Particularităţile morfologice ale placentei la pacientele cu valvulopatii mitrale dobândite. În: Buletin de Perinatologie, 2012, nr. 3, p. 54-59. Categoria C.
4. Serbenco A., **Babencu-Stepan Ecaterina**. Operaţia cezariană la pacientele cu valvulopatii mitrale dobândite. În: Anale ştiinţifice a USMF „N. Testemitanu”. Ediţia XIII. Vol. 5. Probleme actuale ale sănătăţii mamei şi copilului. Chişinău, 2012, p. 113-119. Categoria C.
5. **Babencu-Stepan Ecaterina**, Sinişina Lilia, Serbenco A. Prognosticul şi diagnosticul precoce al insuficienţei placentare la gravide cu valvulopatie mitrală reumatismală. În: Anale ştiinţifice a USMF „N. Testemitanu”. Ediţia XIII. Vol. 5. Probleme actuale ale sănătăţii mamei şi copilului. Chişinău, 2012, p. 119-125. Categoria C.

6. Serbenco A., **Babencu-Stepan Ecaterina**, Grosu A. Influența insuficienței cardiace asupra nivelului sanguin al NT-proBNP (porțiune N-terminală a lanțurilor proBNP) într-un eșantion de gravide. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2012, nr. 4. p. 189-192. Categoria B.
7. **Stepan Ecaterina**. Rolul factorilor de risc socio-medicali și extragenitali în patologia cardiacă dobândită la gravidele cu valvulopatie mitrală reumatismală. În: Info-Med, 2014, nr.1 (23), p. 74-79. Categoria C.
8. Serbenco A., Gațcan Șt., **Stepan Ecaterina**. Morbiditatea neonatală la nou-născuții din mame cu valvulopatii mitrale reumatismale. În: Buletin de Perinatologie, 2014, nr. 2 (62), p. 13-18. Categoria B.
9. **Stepan Ecaterina**, Serbenco A., Petrov V. Influența valvulopatiilor mitrale reumatismale asupra evoluției sarcinii, nașterii și stării fătului. În: Buletin de Perinatologie, 2014, nr. 2 (62), p. 30-33. Categoria B.

#### Articole în culegeri internaționale:

10. **Бабенку-Степан Екатерина**, Сербенко А. Репродуктивная функция и течение беременности у женщин с приобретенными митральными пороками сердца. Материалы Регионального научного Форума Мать и Дитя. М.: МЕДИ Экспо, 2012, с. 11-13. ISBN 978-5-906484-01-7.
11. **Бабенку-Степан Екатерина**. Оперативные вмешательства в родах у беременных с приобретенными митральными пороками сердца. Актуальные вопросы и тенденции развития современной медицины. Материалы международной заочной научно-практической конференции (04 июня 2012). Новосибирск: «Сибирская ассоциация консультантов», 2012, с. 7-15. ISBN 978-5-4379-0101-4.

#### Teze ale comunicărilor științifice internaționale:

12. Serbenco A., **Babencu Ecaterina**. Statutul ginecologic și somatic la gravidele cu valvulopatii mitrale dobândite. În: Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași. Supliment dedicat Conferinței naționale Zilele Medicale “Vasile Dobrovici”, Ediția a XI-a, Iași, 24-26 mai 2012, Vol. 116, nr. 1, supl. 1, p. 12. ISSN: 0048-7848
13. **Babencu Ecaterina**, Serbenco A. Evoluția maturității fetale la gravidele cu valvulopatii mitrale dobândite. În: Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași. Supliment dedicat Conferinței naționale Zilele Medicale “Vasile Dobrovici”, Ediția a XI-a, Iași, 24-26 mai 2012, Vol. 116, nr. 1, supl. 1, p. 40. ISSN: 0048-7848.
14. Gațcan Șt., Serbenco A., **Babencu-Stepan Ecaterina**. Modificările hormonale în sistemul materno-fetal la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale. În: Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași. Al 9-lea Congres al Societății Române de Chirurgie Cardiovasculară. Simpozion Omagial “180 de ani ai Societății de Medici și Naturaliști din Iași”. Iași, 26-29 septembrie, 2013, vol. 117, nr. 3, supl. 1, p. 122-123. ISSN: 0048-7848.
15. Serbenco A., **Babencu-Stepan Ecaterina**, Belaia O., Atamanciuc I. Echocardiography in estimation of central hemodynamics in pregnant women with rheumatic mitral valvulopathy. Developmental origins adult disease. 11<sup>th</sup> World Congress of Perinatal Medicine. Moscow, June 19-23, 2013, No 1248. J. Perinat. Med. 41 (2013). Copyright © by Walter de Gruyter. Berlin. Boston. Doi 10.15.15/jpm-2013-2003. ISSN: 0300-5577. e-ISSN 1619-3997.
16. Serbenco A., Sinitsina L., **Babencu-Stepan Catherine**. Particularities of pathological changes in placenta in patients with rheumatic mitral valvulopathy. Developmental origins adult disease. 11<sup>th</sup> World Congress of Perinatal Medicine. Moscow, June 19-23, 2013, No 1249. J. Perinat. Med. 41 (2013). Copyright © by Walter de Gruyter. Berlin. Boston. Doi 10.15.15/jpm-2013-2003. ISSN: 0300-5577. e-ISSN 1619-3997.

## ADNOTARE

Stepan Ecaterina

### „Estimarea factorilor de risc în evoluția sarcinii și nașterii la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2014

**Structura tezei:** lucrarea este expusă pe 128 de pagini de text imprimat, constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 171 de referințe; include 14 figuri, 18 tabele și 2 anexe. Rezultatele obținute au fost publicate în 16 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori, 9 articole în reviste naționale și 2 articole în culegeri internaționale.

**Cuvinte-cheie:** gravide, valvulopatie mitrală reumatismală, factori de risc, complicații materne și fetale în sarcină și naștere, hemodinamică centrală, peptidă natriuretice.

**Domeniul de studiu:** medicina.

**Scopul lucrării** constă în estimarea factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor materne și fetale în sarcină și naștere la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale, în baza studiului stării funcționale a hemodinamicii centrale și a peptidului natriuretice, în elaborarea unui algoritm de conduită direcționat spre diminuarea morbidității și mortalității materne și perinatale.

**Obiectivele lucrării** au fost: studiul particularităților evoluției clinice a sarcinii, travaliului, perioadelor post-partum și neonatală precoce; estimarea factorilor de risc și determinarea criteriilor de prognostic în dezvoltarea complicațiilor materne și fetale în sarcină și naștere; constatarea rezervelor rezervelor funcționale ale sistemelor cardiovascular, utero-placentar și feto-placentar; studierea valorilor peptidului natriuretice cerebrale și a particularităților profilului hormonal placentar, proteinei specifice “zonei de gestație”; studiul modificărilor patomorfologice în placentă și estimare prognosticul insuficienței placentare; elaborarea algoritmului privind riscul dezvoltării complicațiilor cardiace materne în sarcină.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Au fost clinic determinați factorii de risc privind dezvoltarea complicațiilor în sarcină și naștere la gravidele cu VMR în raport de clasa funcțională NYHA. În practica clinică a fost introdusă metoda determinării precursorului peptidului natriuretice NT-proBNP, un instrument excelent pentru screeningul disfuncțiilor ventriculului stâng, pentru diagnosticul și stratificarea riscului în BCV, inclusiv la gravide. Conform formulei electronice (Gardosi J., Francis A., 2009), au fost implementate criteriile de maturizare fetală. Au fost evaluate modificările fluxului sangvin central și regional (utero-placentar, feto-placentar și cerebral) în complexul mamă-placentă-făt la pacientele cu VMR în repaus, la efort fizic și în raport cu starea intrauterină a fătului. A fost estimată corelația dintre modificările hemodinamicii centrale și regionale și conținutul de hormoni peptidici și steroizi în sistemul mamă-placentă-făt, precum și modificările morfologice ale placentei.

**Problema științifică importantă soluționată:** Elaborarea, în baza studiului hemodinamicii centrale, a scorului ”Cardiac Disease in Pregnancy” (CARPREG), a profilului proteinei natriuretice și a datelor insuficienței cardiace, a unui algoritm de diagnostic și conduită în sarcină și travaliu la pacientele cu VMR, care ar permite diminuarea morbidității și mortalității materne și perinatale.

**Semnificația teoretică:** A fost elaborat și științific argumentat un algoritm de diagnostic și conduită a insuficienței cardiace și a complicațiilor materne și fetale la gravidele cu VMR.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** Este semnificativă prin faptul că implementarea acestui algoritm în practica medicală va permite reducerea complicațiilor materne în sarcină și naștere, a complicațiilor dezvoltării fătului și nou-născutului, diminuarea morbidității și mortalității materne și perinatale.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, în lucrul curativ al Centrului perinatalogic de nivelul II (Orhei), Centrului perinatalogic de nivelul III (IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău).

## РЕЗЮМЕ

Степан Екатерина

### "Оценка факторов риска в развитии беременности и родов у женщин с ревматическими митральными пороками"

Диссертация на степень кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2014

**Структура диссертации:** работа представлена на 128 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, практических рекомендаций, резюме на румынском, русском и английском языках и библиографического указателя с 171 ссылками, в том числе 14 рисунков, 18 таблиц и 2 приложения. Полученные результаты были опубликованы в 16 научных работах, в том числе в 3 работах без соавторов, 9 статьях в национальных журналах и 2 статьях в международных сборниках.

**Ключевые слова:** беременные, ревматические митральные пороки (РМП), факторы риска, осложнения во время беременности и родов у матери и плода, центральная гемодинамика, натрийуретический пептид.

**Область исследования:** медицина.

**Цель исследования:** изучить факторы риска развития материнских и фетальных осложнений при беременности и родах у беременных с ревматическими митральными пороками на основании изучения функционального состояния показателей центральной гемодинамики, изменения натрийуретического пептида и составление алгоритма ведения направленных на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

**Задачи исследования:** изучить особенности клинического течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов; оценить факторы риска и определить прогностические критерии материнских и неонатальных осложнений во время беременности и родов; определить функциональные резервы сердечнососудистых, маточно-плацентарной и фето-плацентарных систем; изучить значение уровня натрийуретического пептида, особенностей гормонального профиля, специфических белков "зоны беременности"; изучить патоморфологические изменения в плаценте для прогнозирования плацентарной недостаточности; разработать алгоритм прогнозирования риска сердечных осложнений у матери во время беременности.

**Научная новизна и оригинальность:** Были определены факторы риска развития осложнений беременности и родов у женщин с РМП в зависимости от ФК NYHA. В качестве маркера сердечной недостаточности был предложен предшественник натрийуретического пептида NT-proBNP. По формуле Gardosi J., Francis A. (2009) были определены критерии созревания плода. Были оценены изменения центрального и регионального кровотока в комплексе мать-плацента-плод у пациенток с РМП в покое и при физической нагрузке и в зависимости от внутриутробного состояния плода. У беременных женщин с ревматическими митральными пороками было изучено функциональное состояние системы "мать-плацента-плод" посредством определения содержания плацентарных гормонов, специфических белков "зоны беременности" и морфологических изменений в плаценте в зависимости от ФК NYHA.

**Решенная научная задача:** Состоит в разработке на основании показателей центральной гемодинамики, данных "Cardiac Disease in Pregnancy" (CARPREG), уровня натрийуретического пептида и данных сердечной недостаточности алгоритма для диагностики и ведения беременности и родов у женщин с РМП, направленный на снижение уровня материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

**Теоретическая значимость:** Заключается в разработке и научном обосновании алгоритма диагностики и ведения беременности и родов у беременных с РМП сердца.

**Прикладное значение:** Является важным, так как применение данного алгоритма в медицинской практике позволит снизить уровень осложнений течения беременности и родов, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

**Внедрение научных результатов:** Основные результаты исследования используются в педагогическом процессе кафедры акушерства и гинекологии ГУМФ "Н. Тестемицану", в лечебной практике в Перинатальном Центре II уровня (г. Оргеев) и Перинатальном Центре III уровня (ПМСУ Институт Матери и Ребенка, г. Кишинёв).

## SUMMARY

Stepan Ecaterina

### “Estimating of risk factors in the evolution of pregnancy and birth in pregnant women with rheumatic mitral valvulopathies”

Thesis for the doctor of medicine, Chishinev, 2014

**Thesis structure:** the work is done in 128 pages of printed text, consists of Introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations, summary in Romanian, Russian, English and bibliographic index with 171 references, including 14 figures, 18 tables and 2 annexes. The results obtained were published in 16 scientific papers, including in 3 without co-authors, 9 articles in national journals and 2 articles in international proceedings.

**Key words:** pregnant women, rheumatic mitral valvulopathy, risk factors, maternal and fetal complications in pregnancy and childbirth, central hemodynamics, natriuretic peptide.

**Area of the study:** medicine.

**The aim of the thesis:** consists in assessing of risk factors in the development of maternal and fetal complications in pregnancy and delivery in gravidas with rheumatic mitral valvulopathies, based on a study of functional state of central haemodynamics and natriuretic peptide, in working out of an algorithm of behaviour directed to diminish the morbidity and maternal perinatal mortality.

**Objectives of the thesis were:** the study of clinical features evolutions of pregnancy, labour, post-partum periods and precocious neonatal; assessment of risk factors and determination of prognosis criteria in the development of maternal and fetal complications in pregnancy and delivery; in establishing of functional reserves of cardiovascular, utero-placental and feto-placental systems, of specific “gestation area” of protein; the study of pathomorphological changes of placenta and the assessment of placental insufficiency prognosis; working out of the algorithm concerning the risk of cardiac, maternal complications development in pregnancy.

**Scientific innovation and originality:** There were determined risk factors concerning the development of complications in pregnancy and childbirth in women with rheumatic mitral valvulopathy depending on NYHA functional class. It was introduced the determination of natriuretic peptide precursor NT-proBNP an excellent tool for the screening of the left ventricle disfunctions to diagnose and stratify the risk in DCV including the pregnant women. According to electronic formula (Gardosi J., Francis A., 2009), there were implemented the criteria of maturation of the foetus. There were evaluated the changes of the central and regional blood flux in mother-placenta-fetus complex in patients with VMR at rest physical effort and in relation with intrauterine condition of the fetus. There was estimated the relation between central and regional hemodynamic changes and the content of peptide hormones and the steroids within mother-placenta-fetus system and placental morphological changes.

**The scientific important problem solved:** Consists in working out of a “Cardiac Disease in Pregnancy” (CARPREG) score based on the central hemodynamic study and of a natriuretic protein profile, of an algorithm to diagnose and conduct in pregnancy and labor of cardiac insufficiency in patients with VMR, which would allow to reduce maternal and perinatal morbidity and mortality.

**Theoretical significance:** There was elaborated and reasoned scientifically the diagnosing algorithm and conduct of cardiac insufficiency and of maternal and foetal complications in pregnant women with VMR.

**The applied value of the work:** It is significant by the fact that the implementation of this algorithm in medical practice will allow to reduce maternal complications in pregnancy and childbirth of the fetus and of the new-born’s complications, the diminution of maternal and perinatal morbidity and mortality.

**The implementation of scientific results:** The main results of the study are applied in the teaching process of the Department of Obstetrics and Gynecology of the SMPhU „N. Testemitanu” in curative work of the perinatal Center of the II level (Orhei), and perinatal Center of the III level (the MSPI Mother and Child Health Institute).

**STEPAN Ecaterina**

**ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC ÎN EVOLUȚIA  
SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE CU  
VALVULOPATII MITRALE REUMATISMALE**

**321.15 – Obstetrică și ginecologie**

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

---

Aprobat spre tipar: 2014

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tirajul 50 ex.

Coli de tipar: 2,0

Comanda Nr. 406

---

Tipografia Logosprint, str. Ștefan cel Mare, 180