

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"**

Cu titlu de manuscris
CZU: 618.36-007.281-039.11-07

SAGAIAC IRINA

**ROLUL FACTORILOR ANGIOGENICI ÎN DECOLAREA
PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ**

321.15 - OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul

tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată la Catedra Obstetrică și ginecologie nr. 1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Friptu Valentin doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți științifici oficiali:

Rotaru Marin doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Șef Departament obstetrică și ginecologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Demetra Socolov doctor în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Medicină „Gr. T. Popa”, Iași, România

Componenta Consiliului Științific Specializat:

Paladi Gheorghe, președinte doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Marian-Pavlenco Angela, secretar doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Ețco Ludmila doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Serbenco Anatol doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Moșin Veaceslav doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Petrov Victor doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Hodorogea Stelian doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 06.07.2017, ora 14⁰⁰, în ședința Consiliului Științific Specializat D 50.321.15-02 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Adresa: bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova (et. 2, sala de conferințe, bir. 205).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 04.06.2017

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat,

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Marian-Pavlenco Angela

Conducător științific, doctor habilitat în științe medicale

Profesor universitar

Friptu Valentin

Autor

Sagaidac Irina

© Sagaidac Irina, 2017

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. În structura hemoragiilor obstetricale, care determină indicatorii înalți de mortalitate maternă, decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) ocupă locul doi după hemoragiile atonice și cele hipotonice ale uterului, constituind o pondere de 20-45% [6]. Prin *decolare prematură a placentei normal inserate sau apoplexie utero-placentară* se înțelege o dezlipire variabilă ca extindere a placentei normal inserate, după 22 de săptămâni de sarcină sau în timpul travaliului, având ca urmare un hematom placentar și un tablou clinic a cărui gravitate depinde de extinderea dezlipirii [5].

Hemoragia dezvoltată în timpul DPPNI are un impact negativ asupra stării mamei și a fătului și este urmată, adesea, de deces fetal, șoc hemoragic, insuficiență renală și respiratorie, anemie posthemoragică, sindromul CID, victimizarea pacientei prin înlăturarea organului reproductiv [1]. Astfel, dezlipirea prematură a placentei este însoțită de trei ori mai frecvent de dezvoltarea șocului hemoragic, de 1,5 ori – de moartea intrauterină a fătului, de 1,6 ori – de asfixia neonatală [4]. Prin impactul său nefavorabil asupra morbidității și a mortalității materne și perinatale a nou-născuților, DPPNI constituie o provocare a obstetricii contemporane și determină necesitatea studiilor aprofundate pentru elucidarea problemelor pe care le comportă.

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare. Majoritatea cercetărilor științifice consacrate DPPNI se axează pe studierea frecvenței, potențialilor factori clinici de risc, strategiilor de conduită obstetricală și complicațiilor majore, survenite în urma acestei patologii [1,5]. În ultimul deceniu, mai mulți cercetători au pus în evidență rolul major al dereglărilor de hemostază, care preced dezvoltarea DPPNI și trombofiliilor înnăscute sau dobândite în geneza dezlipirii premature de placentă [10].

Din punct de vedere patofiziologic, până în prezent au fost identificate patru mecanisme interdependente de dezvoltare a DPPNI. Primele două se bazează pe tulburările hemodinamice în zona utero-placentară în perioadele succesive de nidație, implantare și placentatie, combinate cu invazia patologică a citotrofoblastului și, prin urmare, remodelarea incompletă a arterelor spiralate. Alte particularități invocate ale decolării de placentă includ dereglările integrității vilozităților sincițului trofoblastului, cu diminuarea locală a mecanismelor de anticoagulare, și trombofiliile congenitale. Aceste procese patologice conduc la dezvoltarea tulburărilor morfologice în organul provizoriu – placentă, iar ca urmare provoacă instalarea dereglărilor circulatorii, cu dezvoltarea DPPNI [28].

În pofida progresului obținut în identificarea mecanismelor DPPNI, nu există încă un punct de vedere unic asupra patogeniei acestei maladii, care complică, în mare măsură, prevenirea și tratamentul ei. Nu întotdeauna este posibil de a identifica principalul factor patogen, din cauza că *abruptio placentae* se dezvoltă adesea pe fundalul preeclampsiei, bolilor autoimune sistemice,

infecției bacteriene ascendente ș.a. Prin urmare, și în studiul morfologic al placentei poate fi dificil de a diferenția schimbările structurale de fond de cele care nemijlocit provoacă dezlipirea placentei, cu formarea hematomului retroplacentar [27]. Totodată, transformarea vaselor în DPPNI rezultă din deteriorarea endoteliului prin apariția vasculopatiilor, apreciate prin modificările permeabilității vasculare, ce rezidă, în cele din urmă, într-o tulburare a integrității peretelui vascular [26].

Unii cercetători, în temeiul datelor examenului histologic al placentei, susțin teoria că dezlipirea ei prematură este rezultatul unui răspuns inflamator sistemic, care progresează ca urmare a insuficienței mecanismelor imune locale [14].

Rezultatele unor studii confirmă că placenta este un factor declanșator pentru deteriorarea celulelor endoteliale. Astfel, placenta ischemică produce o varietate de factori ce pot cauza deteriorarea celulelor endoteliale și conduce la un dezechilibru al factorilor de creștere vasculari, care contribuie la sporirea progresivă a severității insuficienței placentare [15]. În ultimii ani este elucidat rolul disfuncțiilor endoteliale, cu implicarea factorilor angiogenici, în dezvoltarea mai multor patologii obstetricale, precum hipertensiunea indusă de sarcină și preeclampsia [13], restricția de dezvoltare a fătului [12] ș.a. Se presupune că acest mecanism patologic ar putea sta și la baza dezvoltării DPPNI, deoarece este deja confirmată frecvența sporită a decolării de placentă pe fondul entităților sus-numite.

Pentru dezvoltarea și funcționarea normală a placentei, este important echilibrul dintre diversele mecanisme de angiogeneză, precum și cel dintre procesele de angiogeneză și apoptoză. Dereglarea echilibrului dintre factorii de creștere în celulele endoteliale vasculare stă la baza tulburărilor patologice ale placentății, a complicațiilor obstetricale pe parcursul sarcinii, precum și la baza nașterilor premature [7].

Prin urmare, studiul structural al factorilor angiogenici de creștere permite evaluarea în mod obiectiv a dereglărilor funcționale din placentă, care apar odată cu dezlipirea ei prematură, și pare a fi o direcție de cercetare promițătoare, deoarece factorii vasculari de creștere și substanțele biologice active provenite din polipeptidele celulare au proprietăți nu doar de a inhiba sau de a stimula diviziunea și diferențierea celulelor, cu dezvoltarea ulterioară a vaselor sangvine și a țesuturilor. Factorii de creștere mențin controlul asupra fenomenelor de invazie a citotrofoblastului și de adeziune a celulelor, reglementează hemostaza primară și cea secundară în condiții de inflamație, transmit semnale mitogenice celulelor deciduale, care iau parte la dezlipirea prematură a placentei normal inserate [29].

Toate lucrările de specialitate consacrate DPPNI contribuie, într-o mare măsură, la extinderea cunoștințelor despre patogenia și posibیلیi predictorii ai dezlipirii premature a placentei. Cu toate acestea, în mare parte, ele reprezintă rezultatul unor studii care demonstrează secvențial

mecanismele patogenetice și clinice ale acestei stări patologice de urgență majoră. Pentru o prezentare de ansamblu a acestei boli, este important de a lua în considerare toate aspectele legate de identificarea factorilor de risc, studierea particularităților clinice, biochimice și morfologice, cu stabilirea direcțiilor de prevenire și conduită a acestei maladii obstetricale.

Scopul studiului: evaluarea unor mecanisme etiopatogenetice, a aspectelor clinice, morfopatologice și a relevanței factorilor angiogenici în dezvoltarea decolării de placentă normal inserată.

Obiectivele studiului:

1. Studiul particularităților clinico-evolutive ale sarcinilor și nașterilor la pacientele cu decolare de placentă normal inserată.
2. Aprecierea factorilor de risc regionali și determinarea criteriilor de prognostic pentru dezvoltarea DPPNI.
3. Determinarea rolului factorilor proangiogenici (VEGF, PlGF), antiangiogenici (sFlt1, sEng) și al mediatorilor proinflamatori în DPPNI.
4. Evaluarea modificărilor morfologice la nivel de placentă și de lojă placentară, pentru identificarea factorilor structurali premorbizi în dezvoltarea DPPNI.
5. Elaborarea unui protocol clinic de conduită a gestantelor cu DPPNI în funcție de termenul de sarcină și gradul de gravitate a acestei complicații obstetricale.

Metodologia cercetării științifice. În prezenta cercetare au fost aplicate două tipuri de studiu: retrospectiv observațional analitic și prospectiv de cohortă. Datele colectate și rezultatele obținute în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2007 și au fost prelucrate la calculator personal cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007 și prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

Noutatea și originalitatea științifică. Pe un lot reprezentativ de paciente a fost realizat un studiu complex, care a permis elucidarea particularităților clinico-evolutive ale dezvoltării DPPNI. Prin studiul retrospectiv realizat au fost evaluate aspectele etiologice ale acestei maladii obstetricale, fiind cuantificați factorii de risc sporit pentru dezvoltarea DPPNI. A fost elucidat rolul disfuncțiilor endoteliale în veriga etiopatogenetică a declanșării DPPNI prin contribuția factorilor pro- (VEGF, PlGF) și antiangiogenici (sFlt1, sEng). În funcție de termenele de sarcină, a fost stabilită valoarea de diagnostic și de predicție a raportului sFlt-1/PlGF, ce permite identificarea gradului de dezechilibru endotelial, care are un rol important în dezvoltarea unor patologii obstetricale determinate de placentă defectuoasă, inclusiv DPPNI. A fost cercetată acțiunea mediatorilor imuni în DPPNI, care s-au remarcat printr-o activare a sintezei IL-8 și o inerție funcțională a IL-6, determinând fundalul premorbid în cadrul patologiei studiate. Au fost cercetate particularitățile morfostructurale ale complexelor placentare și ale lojei placentare uterine, cu

aprecierea substratului morfologic preexistent și evolutiv în tulburările vasculare, ca o condiție cu semnificație predictivă în declanșarea DPPNI.

Problema științifică importantă soluționată în teză. Au fost argumentate mecanismele patogenetice prin elucidarea rolului factorilor angiogenici care stau la baza procesului DPPNI, confirmate prin cercetarea morfologică și imunohistochimică a complexelor placentare. Au fost determinați factorii de risc în DPPNI și elaborat Protocolul clinic național de conduită a sarcinii și a nașterii complicate cu DPPNI, pentru ameliorarea indicatorilor de morbiditate maternă și perinatală.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării. Prin cercetarea efectuată au fost elucidate particularitățile manifestării și evoluției clinice a sarcinii și a nașterii complicate cu decolarea prematură de placentă normal inserată. A fost determinată ponderea factorilor de risc regionali, implicați în declanșarea DPPNI, evaluarea minuțioasă a căroră este necesară în perioada antenatală pentru elaborarea măsurilor de prevenire a entității obstetricale studiate. A fost argumentată importanța suplimentării examenului prenatal al gravidelor cu risc sporit de DPPNI cu determinarea serică a factorilor de creștere vasculară. Identificarea dezechilibrului factorilor angiogenici prin calcularea valorii raportului sFlt-1/PlGF poate fi recomandată ca un criteriu suplimentar de diagnostic timpuriu în aprecierea posibilității dezvoltării DPPNI și în conduita stărilor patologice obstetricale, care au la origine disfuncțiile endoteliale. Examinarea morfologică și imunohistochimică a complexului placentar permite confirmarea stărilor patologice premorbide, determinate de placentă vicioasă, precum și a celor dezvoltate pe parcursul sarcinii, în special de origine hipoxică, trombotică și inflamatorie. A fost elaborat Protocolul clinic ce va permite optimizarea, la nivel național, a conduitei sarcinii și a nașterii complicate cu DPPNI.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.

1. A fost confirmat faptul, că DPPNI este o maladie obstetricală polietiolgică, cu implicarea diversilor factori de risc major și moderat, determinați de patologiile obstetricale și extragenitale preexistente.

2. A fost determinat rolul disfuncțiilor endoteliale în dezvoltarea DPPNI, fiind exprimate prin dezechilibrul factorilor vasculari pro- și antiangiogenici. Valoarea raportului sFlt-1/PlGF poate fi recomandată ca un criteriu suplimentar de diagnostic timpuriu în aprecierea posibilității dezvoltării DPPNI.

3. În DPPNI este stabilit rolul decisiv al modificărilor morfopatologice, determinate atât de dezvoltarea inițială patologică a complexului placentar, cât și de asocierea pe parcursul sarcinii a tulburărilor hipoxice, trombotice și inflamatorii.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă, didactică și de cercetare a IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP SCM nr. 1 (or. Chișinău), USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la diferite foruri științifice naționale și internaționale: Conferințele științifice anuale ale USMF „N. Testemițanu” 2015, 2016; Conferința internațională „Zilele Neonatologiei Moldave”, ediția a IX „Asfizia nou-născutului. Infecția nosocomială la nou-născut”, 23-26 iunie 2016; Conferința națională Zilele Medicale „Vasile Dobrovici” (Iași, România), ediția a 13-a, 14-16 aprilie 2016; Congresul al 9-lea Internațional al Medicilor Polonezi (Varșovia, Polonia), 02-04 iunie 2016; Congresul Internațional al Studenților și Tinerilor Medici ”MedEspera”, ediția a V-a, 12-14 mai 2016.

Publicații la tema tezei. Materialele tezei au fost reflectate în 14 publicații, inclusiv 5 lucrări fără coautori, 8 articole în reviste naționale și 6 teze ale comunicărilor naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 131 de pagini tehnoredactate și include: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări, bibliografie din 231 de surse, 10 anexe, 51 de figuri și 29 de tabele.

Cuvinte-cheie: decolare prematură de placentă normal inserată, hemostază, disfuncție endotelială, factori angiogenici.

CONȚINUTUL TEZEI

În compartimentul „*Introducere*” este argumentată actualitatea și necesitatea cercetării științifice, sunt reflectate datele despre complicațiile și impactul decolării premature de placentă normal inserată asupra morbidității și mortalității materne și perinatale; sunt expuse mecanismele probabile de dezvoltare a acestei stări patologice. Sunt descrise scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă a tezei și aprobarea rezultatelor.

1. DECOLAREA PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ. ROLUL FACTORILOR ANGIOGENICI ÎN DEZVOLTAREA PATOLOGIEI PLACENTARE

Acest compartiment conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind conceptul modern al etiopatogeniei DPPNI și factorii predispozanți la dezvoltarea ei. În baza variatelor surse bibliografice autohtone și internaționale sunt prezentate datele epidemiologice și criteriile de clasificare a DPPNI. Sunt relevate particularitățile clinice ale acestei patologii și valoarea de diagnostic a unor metode de investigați, utilizate în practica obstetricală. Totodată, a fost evidențiat rolul disfuncției endoteliale în instalarea patologiei obstetricale asociate

de insuficiența fetoplacentară. Un compartiment aparte este consacrat semnificației factorilor angiogenici în dezvoltarea patologiei gestaționale.

2.MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

În prezenta cercetare au fost realizate 2 tipuri de studiu: caz-control și prospectiv de cohortă. Studiul analitic observațional de tipul caz-control a fost organizat și realizat pe două loturi: lotul de bază, care a cuprins 355 de femei cu termenul de gestație mai mare de 22 săptămâni, sarcina și nașterea cărora s-a complicat cu DPPNI, și lotul de comparație, format din 355 de cazuri de nașteri fără DPPNI, selectate în mod aleatoriu, după metoda loturilor-pereche (matched-pair groups), care a fost identic cu lotul de cercetare după vârstă, statutul social și mediul de trai ale pacientelor.

Pentru a determina rolul factorilor angiogenici, aspectele morfopatologice, prognosticul pentru sarcină și naștere la femeile gravide cu DPPNI, a fost planificat studiul prospectiv de cohortă, realizat pe un lot de cercetare, care a inclus 52 de femei gravide cu DPPNI. Principiul de includere a gestantelor în lotul de cercetare a fost dezvoltarea DPPNI după 22 săptămâni de sarcină, iar cel de excludere din studiu-dezvoltarea DPPNI până la 22 săptămâni și DPPNI pe fondul placentei praevia. Rezultatele obținute au fost raportate la cele din lotul de control, format din 52 gestante fără DPPNI.

În prezenta cercetare au fost utilizate metode biochimice și imunohistochimice. Cu scopul aprecierii stărilor structurale premorbide DPPNI a fost efectuată examinarea complexului placentar și bioptatului din loja placentar. Rezultatele obținute au fost supuse prelucrării statistice prin utilizarea metodelor de analiză variațională, corelațională, descriptivă, discriminantă și dispersională.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-ANAMNESTICE, EVOLUȚIA SARCINII, A NAȘTERII ȘI STABILIREA FACTORILOR DE RISC PENTRU DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATE

3.1. Particularitățile anamnestice și evolutiv-clinice ale gestantelor cu decolare prematură de placentă normal inserată. Pentru determinarea incidenței, a particularităților anamnestice, clinico-evolutive ale sarcinii și ale nașterii, a structurii morbidității materne și celei fetale la femeile cu DPPNI, a fost efectuat un studiu retrospectiv, care a cuprins anii 2010–2015. Pentru cercetarea observațională analitică de tip caz-control au fost create două loturi: lotul de bază, care a cuprins 355 de femei cu termenul de gestație mai mare de 22 de săptămâni, sarcina și nașterea cărora s-au complicat cu DPPNI, și lotul de comparație, format din 355 de cazuri de nașteri fără DPPNI. Studiul dat a fost realizat în IMSP Institutul Mamei și Copilului RM și în IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 (or. Chișinău), unde au loc circa o treime din numărul total de nașteri din

țară. Unul dintre obiectivele propuse ale acestui studiu a fost determinarea incidenței DPPNI în perioada de referință, care pe parcursul anilor 2010-2016 s-a înregistrat la nivelul 0,51 - 0,58 %.

Datele cercetării demonstrează că DPPNI, ca complicație obstetricală, se dezvoltă mai frecvent în limitele de vârstă 20-30 de ani sau la vârsta când femeile de obicei își realizează potențialul reproductiv. Atrage atenție faptul că această stare patologică se dezvoltă mai frecvent la primipare (54,4±2,64%). Aceasta înfirmă datele mai multor cercetări despre faptul că pluriparitatea este un factor de risc ce favorizează apariția DPPNI [1].

Analiza anamnezei ginecologice a permis de a elucidă faptul că un număr impunător de femei (6,2±1,27%) au fost diagnosticate cu malformații uterine anterior sarcinii complicate cu DPPNI. Anamneza obstetricală agravată a avut, de asemenea, un impact nefavorabil asupra inducerii dezlipirii de placentă. Astfel, avorturile spontane (23,5±2,25%), operația cezariană (9,3±1,54%), nașterile premature (2,8±0,88%), moartea antenatală a fătului (2,5±0,83%) și decolarea de placentă (1,4±0,62%) în anamneza gestantelor supuse studiului au contribuit semnificativ ($p<0,05$) la survenirea DPPNI. În rezultatul cercetării a fost determinat că un șir de maladii extragenitale au fost înregistrate cu o frecvență ($p<0,05$) semnificativ mai mare în lotul de studiu, decât în cel de control: HTA esențială (9,3±1,54%), obezitatea (5,4±1,20%) și anemia (9,6±1,56%).

Analiza evoluției sarcinii la femeile cu DPPNI a depistat anumite particularități importante. Astfel, la circa 115 femei pe parcursul sarcinii au fost prezente semne de diagnostic de întrerupere a sarcinii, ca iminența de avort spontan (25,0±2,3%), iminența de naștere prematură (19,7±2,11%) și sângerările vaginale pe parcursul sarcinii (5,6±1,2%). Aceasta denotă că sarcina curentă la pacientele care ulterior au dezvoltat DPPNI a evaluat patologic, cu un fundal nefavorabil, cauzele căruia urmează a fi determinate. Un număr semnificativ de gestante din lotul de bază au manifestat stări hipertensive asociate sarcinii: hipertensiune gestațională (25,1±1,86%), preeclampsie (8,5±1,48), eclampsie (0,8±0,15%).

La gestantele care au dezvoltat DPPNI, comparativ cu cele din lotul de control, a fost înregistrată și o stare intrauterină compromisă a fătului, determinată de patologii hipoxice cronice, ca restricția de creștere intrauterină și insuficiența circulatorie a fătului (9,0 ±1,8%), și de hipoxia acută a acestuia (11,8±1,7%), ($p<0,05$).

Atrage atenția și polimorfismul manifestărilor clinice în DPPNI, care determină frecvent un diagnostic neoportun, întârziat. Numai în 11,0±1,66% cazuri din numărul total de DPPNI s-au înregistrat toate simptomele caracteristice acestei complicații obstetricale, ca sângerarea vaginală, hipertonusul uterin și durerile abdominale. În studiul efectuat, sângerarea vaginală de diferită intensitate reprezintă cea mai frecventă manifestare clinică (62,1±2,57%).

Metoda de elecție de finalizare a sarcinii la gestantele cu DPPNI a fost operația cezariană. Una dintre complicațiile esențiale ale DPPNI este hemoragia, care a fost înregistrată în următoarele volume: până la 999 ml – 73,8±2,33% cazuri, între 1000 și 1499 ml – 79 (22,3±2,21%), în limitele 1500-1999 ml – 7 (2,0±0,74%) cazuri, iar în restul 7 cazuri a fost determinată o hemoragie peste 2000 ml.

Cele mai frecvente complicații înregistrate au fost: hemoragia hipotonică – 8 (2,47±0,86%) cazuri, șocul hemoragic – 6 (1,85±0,74%) cazuri, anemia severă posthemoragică – 9 (2,78±0,91%), sindromul CID – 2 (0,62±0,43%), uterul Couveler și hemoragia intraabdominală mai mare de 1 litru – câte un (0,31±0,30%) caz.

Analiza macroscopică a placentei a elucidat o suprafață neuniformă de DPPNI: cea parțială, până la ¼ din suprafața de decolare, a fost înregistrată în 61,5% cazuri, de circa 2/3 – în 34,5%, iar decolarea totală a avut loc în 15 (4,0%) cazuri.

Datele prezentului studiu demonstrează că DPPNI, prin complicațiile pe care le determină, induce o morbiditate și o mortalitate perinatale sporite, în special din contul mortalității antenatale, care a constituit 61,66‰ (23 cazuri). Așadar, rezultatele prezentei cercetări pun în evidență că DPPNI este o complicație obstetricală extrem de severă, cu impact asupra sănătății gestantei, cu înregistrarea unei morbidități materne și mortalități perinatale avansate.

3.2. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată. Unul dintre obiectivele studiului a fost identificarea factorilor de risc pentru dezvoltarea DPPNI în sarcină și în naștere. Cunoașterea lor ar permite includerea gravidelor într-un grup de risc separat pentru DPPNI pe parcursul supravegherii sarcinii, cu aplicarea oportună a măsurilor de prevenire și de tratament al complicațiilor gestaționale. Astfel, a fost efectuat calculul raporturilor de probabilitate (RP) pentru toți factorii de risc posibili. Factorii de risc identificați, valorile raporturilor de probabilitate și intervalele de încredere sunt prezentate în Tabelul 3.1. Factorii de risc identificați au fost grupați în factori de risc moderat (RP între 1,7 și 2,5) și factori de risc mare (RP >2,5), în funcție de valoarea RP obținută [19].

Cuantificarea factorilor de risc regionali pentru dezvoltarea DPPNI permite implementarea în asistența antenatală a unei metode de constituire a grupului de risc pentru această patologie. În cazurile pasibile de DPPNI va fi asigurată asistența antenatală adecvată a gravidelor, cu spitalizarea lor oportună și aplicarea metodelor corespunzătoare de finalizare a sarcinii până la dezvoltarea complicațiilor obstetricale.

Tabelul 3.1. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată

Factori de risc	Lot de bază, n ₁ =355	Lot-martor, n ₀ =355	Raport de probabilitate (RP)	95,0% ÎÎ, p	FA, %	Nivel de risc
Hipertensiune gestațională	89	4	29.360	10.6468-80.9640 p<0.0001	96.6	Risc mare
Moarte antenatală a fătului	23	1	23.138	3.1068-172.3297 p=0.0022	97.2	Risc mare
Dezlipire de placentă în sarcinile precedente	9	0	19,494	1,1302-336,2298 p=0.0409	94.9	Risc mare
HTA esențială	33	2	18.089	4.3060-75.9865 p=0.0001	94.5	Risc mare
Moarte antenatală a fătului în anamneză	10	1	10.261	1.3065-80.5875 p=0.0268	90.3	Risc mare
Sindrom antifosfolipidic	10	1	10.261	1.3065-80.5875 p=0.0268	90.3	Risc mare
Iminență de întrerupere a sarcinii prezente	95	18	6.712	3.9548-11.3905 p<0.0001	85.1	Risc mare
Obezitate	19	3	6.635	1.9455-22.6274 p=0.0025	84.9	Risc mare
Preeclampsie	30	5	6.462	2.4772-16.8542 p=0.0001	84.5	Risc mare
Naștere prematură în anamneză	10	2	5.116	1.1128-23.5189 p=0.0360	80.5	Risc mare
Malformații uterine	22	5	4.625	1.7312-12.3539 p=0.0023	78.4	Risc mare
Sângerări vaginale pe parcursul sarcinii prezente	20	6	3.473	1.3776-8.7537 p=0.0083	71.2	Risc mare
Restricție de dezvoltare intrauterină a fătului	21	7	3.126	1.3115-7.4496 p=0.0101	68.0	Risc mare
Polihidramnios	23	9	2.663	1.2145 -5.8403 p=0.0145	62.4	Risc mare
Avort spontan în anamneză	83	40	2.403	1.5937-3,6233 p<0.0001	58.4	Risc moderat
Anemie	34	18	1.983	1.0977-3.5825 p=0.0233	49.6	Risc moderat

4. DINAMICA FACTORILOR PRO- ȘI ANTIANGIOGENICI ȘI A CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN DECOLAREA PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ

4.1. Caracteristica clinică și rezultatele sarcinii și ale nașterii la pacientele cu decolare prematură de placentă. Pentru cercetarea prospectivă au fost create două loturi: lotul de bază, care a cuprins 52 de femei cu termenul de gestație mai mare de 22 de săptămâni, sarcina și nașterea cărora s-au complicat cu DPPNI, și lotul-martor din 52 de femei care au avut nașteri fără DPPNI. Analiza parității gravidelor arată că mai mult de o jumătate din cazuri de DPPNI ($53,9\% \pm 6,91\%$) au avut loc la primipare, $30,77\% \pm 6,4\%$ – la secundipare și $15,4\% \pm 5,0\%$ din cazuri – la multipare. Studiarea anamnezei obstetricale a gravidelor incluse în prezenta cercetare a elucidat că în 10 cazuri ($19,2\% \pm 5,46\%$), ($\hat{I}I_{95}$: 1.028- 2.279) ele au avut în antecedente avorturi medicale, în 6 cazuri ($11,5\% \pm 4,42\%$), ($\hat{I}I_{95}$: 0.997-2.458) – avorturi spontane, în 5 cazuri ($9,6\% \pm 4,08\%$), ($\hat{I}I_{95}$: 0.719-2.267) – operația cezariană în nașterile precedente. Anamneza obstetricală în lotul de bază a fost agravată cu câte 2 cazuri ($3,8\% \pm 2,65\%$), ($\hat{I}I_{95}$: 0,368- 2,717) de naștere prematură și decese perinatale.

Aproximativ $\frac{1}{4}$ dintre gestante au acuzat sângerări vaginale pe parcursul sarcinii – $28,0\% \pm 4,95\%$ ($\hat{I}I_{95}$: 1.692-2.938) din cazuri, în 11 cazuri sau $21,2\% \pm 5,66\%$ ($\hat{I}I_{95}$: 1.358-2.598) s-a înregistrat iminența de avort (vs $3,84\% \pm 2,66\%$ în lotul-martor); în 14 cazuri sau $26,9\% \pm 6,14\%$ ($\hat{I}I_{95}$: 1.659-1.659) s-a stabilit diagnosticul de iminență de naștere prematură, comparativ cu un caz sau $1,9\% \pm 1,89\%$ în lotul-martor. La 10 ($19,2\% \pm 5,46\%$) dintre pacientele cu iminență de avort spontan a fost diagnosticată ecografic prezența hematomului retroplacental.

În lotul de cercetare, diagnosticul de hipertensiune gestațională a fost stabilit în 12 cazuri sau $23,1\% \pm 5,84\%$ ($\hat{I}I_{95}$: 1.624-2.828), $p < 0,05$. În două cazuri ($3,8\% \pm 2,65\%$), sarcina s-a complicat cu preeclampsie. Este de menționat prezența RDIU în 4 ($7,6\% \pm 3,24\%$), ($\hat{I}I_{95}$: 1.150-2.626) cazuri în lotul de studiu. În 6 ($11,8\% \pm 4,47\%$), ($\hat{I}I_{95}$: 1.251-2.611) cazuri a fost stabilit diagnosticul de hipoxie acută a fătului, ceea ce a condus la finalizarea urgentă a nașterii prin operație cezariană, comparativ cu un caz în lotul-martor – $1,9\% \pm 1,89\%$, $p < 0,05$.

În lotul de studiu, în majoritatea cazurilor (51 sau $98,1\% \pm 1,89\%$), sarcina s-a finalizat prin operație cezariană, comparativ cu lotul-martor, în care cezariana a fost efectuată în doar 5 ($9,6\% \pm 4,08\%$) cazuri. În timpul intervenției chirurgicale s-a determinat că, în majoritatea cazurilor ($44,2\%$), placenta era localizată pe peretele posterior al uterului, în $32,7\%$ din cazuri – pe peretele anterior, iar în $9,6\%$ – pe peretele lateral stâng sau drept al uterului. În $13,5\%$ din cazuri, localizarea placentei a fost apreciată ca jos inserată.

În cadrul studiului a prezentat interes aprecierea volumului de sânge pierdut la pacientele care au suportat DPPNI. Astfel, în 36 ($69,2\% \pm 6,4\%$) cazuri volumul de sânge pierdut a fost sub

999 ml. În 13 cazuri, ceea ce reprezintă $25,0\% \pm 6,0\%$, volumul hemoragiei s-a încadrat în diapazonul 1000-1499 ml. Într-un sigur caz s-a înregistrat o pierdere de sânge de 1900 ml – $1,9\% \pm 1,89\%$, și în 2 cazuri – $3,8\% \pm 2,65\%$, volumul de sânge pierdut a fost de 3000 ml. În lotul-martor, în majoritatea cazurilor ($96,1\% \pm 2,68\%$) au fost înregistrate pierderi de sânge până la 1000 ml, iar în 2 cazuri, volumul sângelui pierdut a depășit 1000 ml. Prin urmare, la studierea acestui aspect au fost constatate diferențe statistic semnificative între loturi, $p < 0,01$. În două sau $3,8\% \pm 2,65\%$ cazuri, din cauza stabilirii intraoperatorii a diagnosticului de uter Couveler și a instalării sindromului CID, cu un volum de hemoragie estimată la 3000 ml, s-a decis efectuarea histerectomiei, cu scop de hemostază chirurgicală. În lotul-martor nu au fost înregistrate histerectomii.

4.2. Rolul factorilor angiogenici endoteliali în dezvoltarea dezlipirii premature a placentei. Formele solubile ale factorilor vasculari implicați în procesul de vasculogeneză și angiogeneză sunt mai disponibile pentru studiu în circulația sangvină maternă. Modificarea conținutului lor în serul sangvin matern reflectă, de asemenea, nivelul circulant al acestor factori în complexul utero-placentar. Prin urmare, studiul lor în circulația maternă este deosebit de important pentru înțelegerea proceselor de morfogeneză și dezvoltare histofiziologică a placentei, precum și pentru prognozarea dereglărilor posibile.

În scopul aprecierii biomarkerilor predictivi pentru dezvoltarea DPPNI ne-am propus să cercetăm următoarele aspecte:

- Dinamica factorilor angiogenici din serul matern (VEGF, PlGF, sFlt1, sEng) în sarcinile și nașterile necomplicate;
- Valoarea factorilor angiogenici din serul matern în sarcinile și în nașterile complicate cu DPPNI;
- Dinamica și valoarea prognostică a coeficientului angiogenic (sFlt-1/PlGF) în DPPNI;

Rezultatele recenteii cercetări denotă că în lotul de studiu, la pacientele cu DPPNI, valoarea VEGF crește odată cu avansarea termenului de sarcină, alcătuind 38.95 pg/ml la termenele de 22-29 săptămâni și 55.77 pg/ml în subgrupul 39-41 săptămâni de sarcină. Totodată, în lotul-martor am depistat o descreștere a valorilor factorului proangiogenic estimat pe parcursul sarcinii. Datele obținute sunt în concordanță cu cele din literatura de specialitate, care denotă că VEGF este o componentă esențială pentru menținerea proceselor de reproducere, pentru formarea și dezvoltarea embrionară și placentară [2]. Pentru manifestarea activității vitale a celulelor endoteliale și funcționarea corespunzătoare a acestora, este necesară menținerea unui nivel fiziologic al VEGF. Astfel, rezultatele noastre demonstrează că în cadrul DPPNI, când sunt pronunțate procesele de disfuncție endotelială și hipoxie, expresia VEGF este în creștere. Deci, această polipeptidă este un

stimulator puternic pentru angiogeneză, chiar și în condiții de ischemie tisulară, care se dezvoltă în DPPNI.

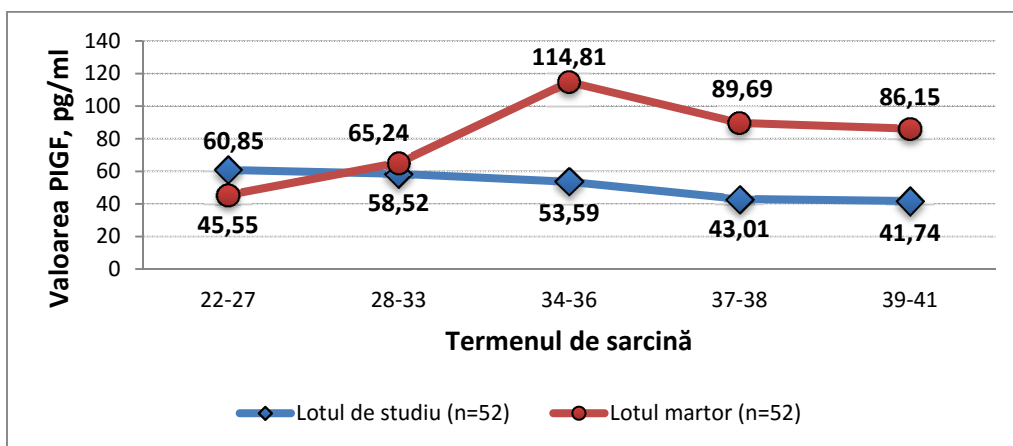


Fig. 4.1. Modificarea valorilor PIGF în funcție de termenul de sarcină (pg/ml)

De asemenea, au fost constatate valori scăzute ale factorului proangiogenic PIGF în lotul de studiu, comparativ cu lotul-martor – 48.39 versus 86.15 pg/ml, $p < 0.05$. Mai mult decât atât, valoarea serică medie a PIGF s-a redus în lotul de studiu de la 60.85 pg/ml la termenele de sarcină 22-27 săptămâni până la 41.74 pg/ml la 39-41 de săptămâni. În lotul-martor, valoarea PIGF are o tendință curbilinie, valorile serice fiind în creștere, până la termenul de 34 săptămâni, de la 45.55 pg/ml până la 114.81 pg/ml, iar la termenele de 39-41 săptămâni de gestație, nivelul PIGF a constituit 86.15 pg/ml (Fig.4.1).

Deja a fost demonstrat că celulele în condiții hipoxice au capacitatea de a spori sinteza VEGF și expresia receptorilor săi. Astfel, dacă expresia mRNA VEGF este crescută ca răspuns la hipoxie, exprimarea PIGF nu depinde de conținutul de oxigen [31]. Conținutul PIGF în sângele periferic reflectă starea proceselor de placentare, gradul și nivelul de vascularizare placentară și funcționarea sistemului fetoplacentar. Reducerea nivelului de PIGF la pacientele cu DPPNI, se pare, este determinată de hipoplazia placentei și micșorarea suprafeței sale, fapt confirmat prin examinarea morfologică a placentei, care a relevat o incidență ridicată a hipoplaziei placentare, cu valori în descreștere ale coeficientului fetoplacentar. Prin urmare, rezultatele studiului nostru confirmă faptul că pe fundalul descreșterii valorilor PIGF se instalează o stare de decompensare a angiogenezei și vascularizării placentare, ce rezultă în dezlipirea prematură de placentă.

În cadrul studiului am constatat și o creștere semnificativă, odată cu avansarea termenului de sarcină, a sEng – endoglinei solubile – la gravidele cu o evoluție fiziologică a perioadei de gestație. Aceeași tendință este caracteristică și pentru pacientele cu DPPNI. În lotul de cercetare, valoarea sEng a constituit 1946.21 pg/ml la 22-27 săptămâni de sarcină, atingând nivelul de 2425.92 pg/ml la termenele de gestație de 39-41 săptămâni, dar fiind semnificativ mai mare decât în lotul-martor (Fig.4.2).

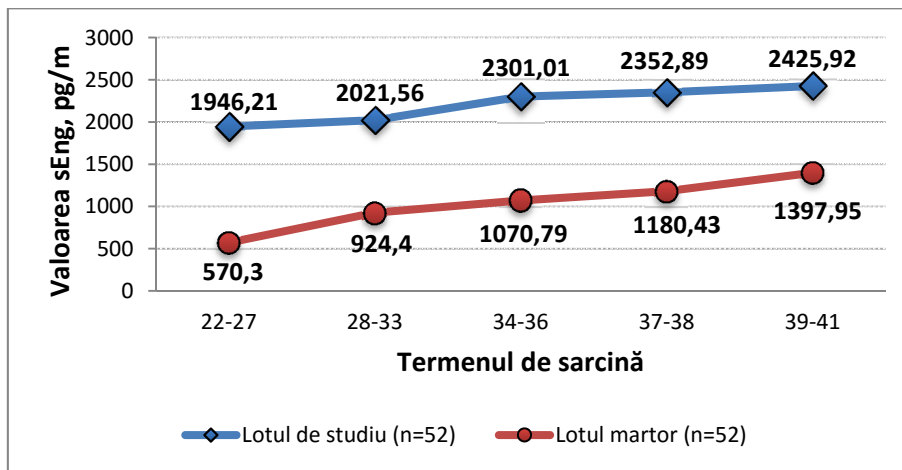


Fig. 4.2. Valorile sEng în funcție de termenul de sarcină (pg/ml).

Similară endoglinei solubile este și dinamica unui alt factor antiangiogenic sFlt1 – tirozin kinazei solubile 1 fms-like, care manifestă aceeași tendință de creștere pe parcursul sarcinii, fiind semnificativ mai mare în DPPNI. Astfel, cel mai mic nivel al sFlt1 s-a înregistrat la 22-27 săptămâni (3425.92 pg/ml), iar cel mai înalt nivel – la 39-41 săptămâni de sarcină (5590.74 pg/ml).

Pe parcursul evoluției unei sarcini fiziologice are loc o creștere a expresiei receptorilor VEGF (sFlt1, sEng), care derivă din necesitatea de asigurare a proceselor de creștere și dezvoltare a placentei. Dat fiind faptul că VEGF este responsabil pentru angiogeneza placentei, receptorii lui îi reglează activitatea prin menținerea echilibrului fiziologic, iar excesul concentrației de sFlt1 și sEng a fost determinat în sânge, placentă și lichidul amniotic în manifestările clinice ale preeclampsiei și ale RDIU [7].

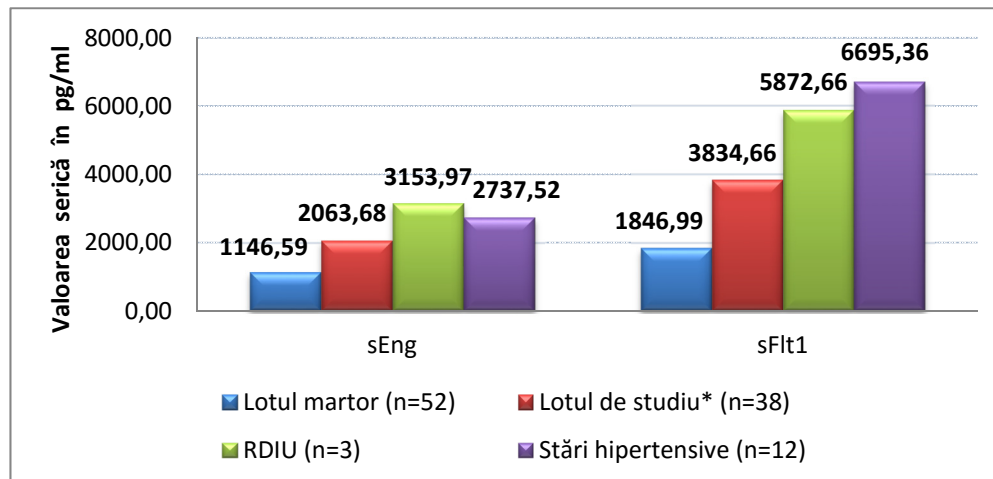


Fig. 4.3. Valorile factorilor antiangiogenici sEng și sFlt1 la gestantele cu patologii obstetricale și DPPNI (pg/ml).

O situație similară a fost înregistrată și în studiul realizat, care atestă, că valorile factorilor antiangiogenici sEng și sFlt1 sunt în creștere semnificativă la gestantele cu patologii obstetricale de origine vasculară ca stările gestaționale hipertensive, RDIU și DPPNI. Așadar, rezultatele

studiului nostru denotă că decolarea prematură de placentă normal inserată se dezvoltă pe fundalul afectării angiogenezei fetoplacentare, care se manifestă sub forma unui dezechilibru între factorii de creștere vasculară: sporirea valorilor VEGF și a receptorilor lui sFlt1 și sEng și reducerea nivelului PlGF.

În cadrul prezentei cercetări, analizând dinamica și valorile factorilor de creștere vasculară în DPPNI, a fost apreciată și valoarea coeficientului angiogenic sFlt1/PlGF, ce reflectă gradul tulburărilor vasculare și al dezechilibrului endotelial. Acest coeficient a fost determinat și în alte cercetări efectuate cu scopul identificării cauzelor apariției complicațiilor obstetricale, ca preeclampsia și RDIU [11]. Demonstrând rolul tulburărilor vascular-endoteliale în geneza DPPNI, am presupus că valoarea acestui coeficient ar putea servi ca marker de predicție a dezvoltării acestei stări patologice obstetricale.

Importanța coeficientului angiogenic sFlt1/PlGF în prognozarea dezlipirii premature a placentei poate fi apreciată prin determinarea parametrilor de sensibilitate (Se) și specificitate (Sp), dar și a valorilor rapoartelor de probabilitate a dezvoltării DPPNI. Evaluarea lor a fost realizată în două subgrupuri de paciente: cu termenele sarcinii de 22-33 și, respectiv, de 34-41 săptămâni. Ca praguri de referință ale coeficientului angiogenic au fost utilizate valorile coeficientului pentru stări hipertensive în sarcină [25].

Rezultatele înregistrate în lotul gestantelor cu termenul de 22-33 săptămâni de sarcină demonstrează că, deși Sp și Se testului sunt statistic semnificative, având valori egale de 69,23%, atât valorile raportului de probabilitate pozitiv, cât și ale celui negativ al coeficientului sFlt1/PlGF nu sunt statistic semnificative și, respectiv, nu pot fi recomandate pentru prognozarea DPPNI la termenele respective de gestație.

În subgrupul pacientelor cu termenele de gestație 34-41 săptămâni, valoarea predictivă pozitivă a coeficientului sFlt1/PlGF a constituit 87,18% (Î₉₅: 74,85%-93,95%), iar valoarea predictivă negativă – 79,49% (Î₉₅: 67,20%-87,99%), datele fiind statistic semnificative. Totodată, valoarea raportului de probabilitate pozitiv 5,83 (Î₉₅: 2,55–13,32) pentru acest subgrup de paciente indică o probabilitate moderată de apariție a DPPNI la gravidele cu testul pozitiv.

Datele literaturii de specialitate demonstrează că la o valoare a raportului sFlt1/PlGF >110 se dezvoltă o insuficiență placentară acută, determinată de prevalența factorilor antiangiogenici [25].

Tabelul 4.1. Valorile indicatorilor predictivi pentru sFlt1/PlGF >110 la pacientele din subgrupul cu 34-41 săptămâni de gestație

Indicator	Valoare	Î ₉₅
Sensibilitate (Se)	87,50%	67,64% – 97,34%
Specificitate (Sp)	66,67%	52,53% – 78,91%
Raport de probabilitate pozitiv (RP+)	2,62	1,75 – 3,94
Raport de probabilitate negativ (RP-)	0,19	0,06 – 0,55
Valoare predictivă pozitivă (VPP)	53,85%	43,75% – 63,66%
Valoare predictivă negativă (VPN)	92,31%	80,37% – 97,24%

În cadrul studiului (Tab.4.1), o valoare a coeficientului sFlt1/PlGF mai mare de 110 s-a înregistrat în 21 de cazuri de DPPNI în subgrupul cu 34-41 săptămâni de gestație sau în 40,3% din numărul total de paciente cu DPPNI incluse în studiu. Valoarea Se calculată arată că la gravidele cu termenul sarcinii de 34-41 săptămâni și cu valoarea coeficientului sFlt1/PlGF angiogenic >110, probabilitatea dezlipirii de placentă constituie 87,50%. Merită o deosebită atenție, în acest subgrup, și valoarea RP+, care constituie 2,62% (Î₉₅: 1,75–3,94). Ea demonstrează că probabilitatea DPPNI, în cazul testului pozitiv sFlt1/PlGF >110, se va majora de 2,62 ori. Rezultatele obținute atestă că valoarea coeficientului angiogenic bazat pe raportul dintre nivelul factorului antiangiogenic sFlt1 și factorului proangiogenic PlGF poate servi ca marker predictiv în aprecierea probabilității dezvoltării DPPNI la termenul de sarcină de 34-41 săptămâni.

4.3. Aprecierea valorilor citokinelor proinflamatorii în decolarea prematură de placentă. Dat fiind faptul că rezultatele mai multor cercetări demonstrează expresia sporită a citokinelor în sarcina patologică, ne-am propus să studiem valorile serice ale IL-6 și IL-8 la pacientele cu DPPNI (n=30) în comparație cu valorile obținute ale citokinelor vizate la gestantele din lotul-martor, fără DPPNI (n=30). Datele obținute arată o diferență semnificativă a valorilor IL-8 între loturile cercetate, p<0.05. Astfel, în lotul de studiu (femei cu DPPNI), valoarea medie IL-8 a constituit 1108.43 pg/ml, iar în lotul-martor ea a fost de circa 2,4 ori mai mică – 467,84 pg/ml. Rezultatele obținute confirmă datele prezentate de M. Javanovic et al. (2010), care au constatat disponibilitatea IL-8 pentru celulele endoteliale, influențând proliferarea, apoptoza și migrația lor. Sinteza IL-8 în timpul sarcinii este determinată de nivelul metaloproteazelor. Imposibilitatea de expresie adecvată a IL-8 a fost asociată cu micșorare în invazia redusă *in vitro* și cu o sporire cantitativă în stările patologice cu invazie trofoblastică afectată *in vivo*, cum ar fi preeclampsia și alte disfuncții endoteliale [9].

O tendință invers proporțională a fost determinată pentru IL-6. Astfel, la pacientele cu DPPNI, valoarea serică a IL-6 a fost de circa 1,7 ori mai mică și a constituit 624,31 pg/ml,

comparativ cu 1067,90 pg/ml în lotul-martor, $p < 0,05$. Nivelurile scăzute de citokine antiinflamatorii în sânge și menținerea trendului de micșorare sub nivelul optim este un indicator al eșecului răspunsului imun la stres, precum și un marker al tulburărilor proceselor reparative ale pacientei. Aceste simptome demonstrează prezența unui proces inflamator de durată, în curs de cronicizare. Totodată, pierderea de sânge sau hemoragia acută, care se dezvoltă la gestantele cu DPPNI, induce o stare de imunodeficiență secundară, manifestată și prin micșorarea nivelului de citokine IL-6.

5. PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE ALE COMPLEXULUI PLACENTAR ȘI ALE LOJEI PLACENTARE ÎN DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATE

Datele studiului atestă că, în cadrul examinării macroscopice a complexului placentar, în 65,4% cazuri au fost determinate semne ale unei placentopatii defectuoase, manifestate prin inserția patologică a cordonului ombilical, bride placento-ombilicale, forme anormale ale discului placentar. Semnificativ mai frecvent decât în lotul-martor ($p < 0,05$) au fost înregistrate așa forme morfologice ale placentei ca *placenta marginata* și *placenta circumvallata*. Examenul placentelor prelevate de la gestantele cu DPPNI a evidențiat prezența hematoamelor retroplacentare, ce ocupau o suprafață diversă – de la 3,0 cm până la 2/3 din partea maternă a suprafeței placentare (Fig.5.1).

Sub aspect microscopic, am identificat că HRP reprezintă trombusuri (Fig.5.2) care, în aspect evolutiv, pot fi divizate în patru categorii: HRP *acut*, cu predominarea componentei pur hematice; *subacut*, caracterizat prin apariția hemolizei, sedimentarea fibrinei cu aspect de stratificare; *în organizare*, determinat prin reacții tisular-celulare cu prezența limfocitelor, leucocitelor, siderofagiei, și *recurent*, caracterizat prin structură stratificată, cu sau fără prezența reacției tisular-celulare, și hematii integre recente.



Fig. 5.1. Complex placentar. Hematom retroplacentar ce ocupă 2/3 din discul placentar. Macrofoto.

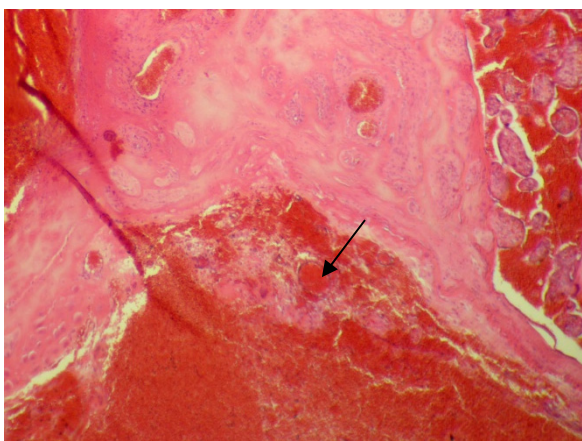


Fig. 5.2. Vase cu trombusuri eritrocitare recente, adiacente unui infarct placentar complicat cu HRP în stadiul de hematii. H&E. X 25.

Expresia insuficientă a endoglinei (CD105) în țesuturile placentare prelevate din nașterile cu DPPNI denotă o disfuncție endotelială, conjugată cu insuficiența activității proliferative a endoteliului vascular (Fig.5.3), sporirea nivelului factorilor de coagulare și a agenților antifibrinolitici, micșorarea rezistenței către procesele ischemice și chiar inducția apoptozei celulelor endoteliale. Efectele negative ale reducerii tisulare de CD 105 sporesc riscul de activare a trombogenezei, care are un impact nefavorabil asupra evoluției sarcinii. Anume aceste mecanisme stau la baza dezvoltării maladiilor obstetricale de origine vasculară, ca preeclampsia, RDIU și, în consecință, DPPNI.

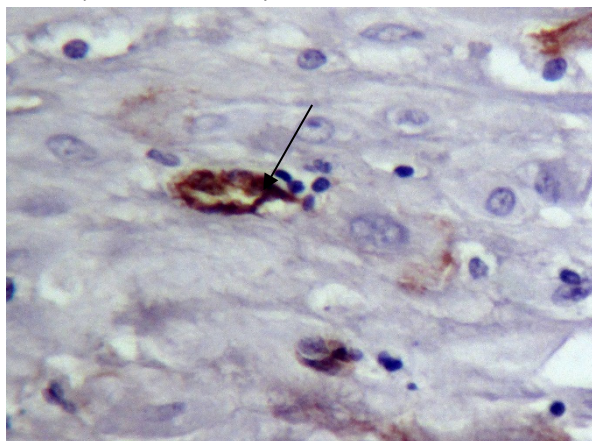


Fig. 5.3. Capilare solitare. Endoglina (CD 105) pozitivă. Reacție imunohistochimică. X 200.

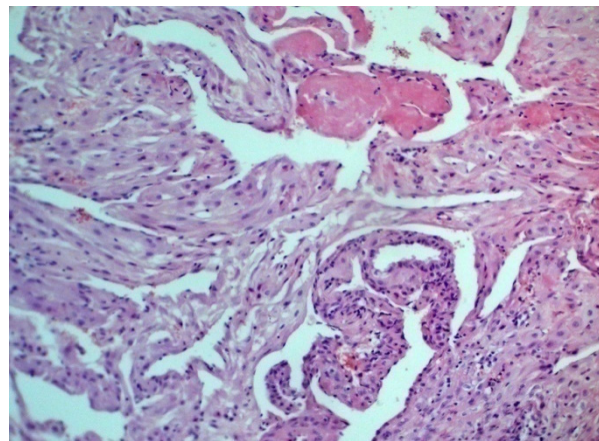


Fig. 5.4. Raclat la nivelul endometriului. Trombusuri de fibrină, aderente la peretele vascular. H&E. X 75.

Datele obținute în prezentul studiu demonstrează prezența disfuncțiilor endoteliale în placenta, care arbitrar pot confirma dereglările în capacitatea de regenerare a endoteliului, micșorarea toleranței endoteliului către stările hipoxice, tulburarea proceselor ce asigură remodelarea vaselor sangvine.

La examinarea bioptatului lojei placentare a uterului după DPPNI (Fig.5.3), în toate probele, în structura tisulară uterină au fost determinate procese patologice preexistente, care au provocat sau au contribuit la dezvoltarea DPPNI: angiopatii manifestate prin endotelioză prin proliferare și stenozare la diferite nivele structurale, procese trombotice și troboembolice locale cu evoluție diferită, proces inflamator de divers grad, cu implicarea endometriului.

Așadar, rezultatele studiului nostru complex, realizat pe un amplu material clinic, cu utilizarea metodelor contemporane de diagnostic biochimic, morfologic, imunohistochimic și statistic, atestă că dezlipirea prematură a placentei normal inserate – o complicație a sarcinii cu efecte secundare negative asupra stării mamei și a fătului – este rezultatul unui proces continuu de durată, ce implică mecanisme patologice declanșate în sistemul fetoplacentar, conjugat cu eșecul capacităților fiziologice de adaptare la nivelele tisular, vascular și endotelial. Cercetarea dată vine să completeze teoriile patogenetice ale DPPNI și să ofere posibilități de prevenire a dezvoltării ei.

CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele studiului actual demonstrează că DPPNI este o stare patologică obstetricală de urgență precedată de un șir de complicații apărute pe parcursul evoluției sarcinii, printre care ponderea cea mai înaltă revine iminenței de avort spontan și nașterii premature ($44,7 \pm 4,41\%$), hipertensiunii gestaționale ($25,1 \pm 1,86\%$) și preeclampsiei ($8,5 \pm 1,48\%$), fiind asociată cu hemoragie activă cu volum mai mare de 1 litru în $22,7\%$ din cazuri, șoc hemoragic ($1,85 \pm 0,74\%$), anemie severă posthemoragică ($2,78 \pm 0,91\%$), sindrom CID ($0,62 \pm 0,43\%$) și uterul Couveler ($0,31 \pm 0,30\%$) cazuri [16,19,20].

2. În urma studiului realizat au fost determinați factorii de risc major care atestă un fond nefavorabil premorbid pentru dezvoltarea DPPNI: hipertensiunea gestațională (RP=29,36), moartea antenatală a fătului în sarcina curentă (RP= 23,14) și în anamneza gravidei (RP=10,26), dezlipirea de placentă în sarcinile precedente (RP=19,49), HTA esențială (RP=18,08), sindromul antifosfolipidic (RP=10,2), iminența de întrerupere a sarcinii curente (RP=6,71), preeclampsia (RP=6,46), obezitatea (RP=6,63), NP în anamneză (RP=5,11), malformațiile uterului (RP=4,62), sângerările vaginale în trimestrele I și II de sarcină (RP=3,47) și polihidramniosul (RP=2,66) [19,21,22].

3. Evaluarea nivelurilor circulante ale factorilor de creștere vasculară poate fi concludentă în vederea predicției riscului de evoluție a sarcinii spre DPPNI, în special la termenele de gestație de 34-41 săptămâni. Astfel, la gestantele cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, se înregistrează o creștere semnificativă ($p < 0,05$) în conținutul sangvin a VEGF și a expresiei receptorilor VEGF (sFlt1, sEng), asociate cu reducerea nivelului PlGF ($p < 0,05$), ceea ce atestă un pronunțat dezechilibru endotelial și hipoxie tisulară. A fost înregistrată o creștere semnificativă (de circa 2,4 ori) a nivelului de IL-8 și o expresie redusă (de 1,7 ori) a nivelului circulant de IL-6 în sângele matern, ceea ce denotă o stare de imunodeficiență secundară, determinată de substratul inflamator și de complicațiile hemoragice ale dezlipirii de placentă [3,8,17].

4. Rezultatele studiului oferă noi opțiuni de diagnostic și de pronostic al DPPNI prin aprecierea coeficientului angiogenic sFlt1/PlGF, valoarea căruia derivă din corelația puternică negativă ($r_{xy} = -0,921$) dintre nivelele serice ale factorului antiangiogenic sFlt1 și ale celui angiogenic PlGF: valoarea coeficientului angiogenic >110 este predictiv concludentă privind dezvoltarea urgenței obstetricale vizate [8].

5. Evaluarea particularităților morfopatologice atestate în complexe placentare și în biopsiile tisulare placentare, prelevate după DPPNI, a stabilit rolul decisiv al modificărilor morfopatologice preexistente primare, determinate atât de dezvoltarea inițială patologică a complexului placentar, cât și de asocierea pe parcursul sarcinii a tulburărilor hipoxice, trombotice și inflamatorii. Reacția imunohistochimică aplicată cu markerul endoglinei (CD 105) a stabilit un

nivel redus al neogenezei vasculare compensatorii în zonele adiacente DPPNI și a confirmat prezența unei disfuncții endoteliale [18,23].

6. A fost elaborat Protocolul clinic național „Decolarea prematură de placentă normal inserată”, care a inclus rezultatele prezentei cercetări.

7. Problema științifică importantă soluționată în teză a constat în argumentarea mecanismelor etiopatogenetice prin elucidarea factorilor de risc și rolului factorilor angiogenici care stau la baza dezvoltării DPPNI, confirmate prin cercetarea morfologică și imunohistochimică a complexelor placentare.

RECOMANDĂRI PRACTICE

I. La nivel național

1. Implementarea Protocolului clinic național „Decolarea prematură de placentă normal inserată” în activitatea tuturor instituțiilor de asistență medicală primară, de urgență și specializată, care prestează servicii medicale mamei și copilului, pentru optimizarea conduitei entității obstetricale vizate.

2. Efectuarea anuală a auditului clinic și aprecierea tuturor cazurilor de DPPNI, în special a celor dezvoltate în cadrul staționarului obstetrical, drept cazuri de proximitate obstetricală cu impact nefavorabil asupra morbidității și mortalității materne și fetale, cu analiza lor ulterioară în cadrul conferințelor clinico-patomorfologice.

II. La nivel instituțional

1. În caz de prezență a factorilor de risc predictivi pentru DPPNI determinați în prezenta cercetare, gravidele vor fi atribuite în grupul de risc pentru dezvoltarea acestei complicații obstetricale, cu elaborarea ulterioară a unui program individualizat de monitorizare și de asistență antenatală.

2. La nivelul sectorului terțiar de asistență medicală perinatală este oportună testarea markerilor biochimici care vizează factorii de creștere vasculari, în special la gravidele cu predispunere la patologiile asociate cu disfuncții endoteliale: preeclampsie, RDIU, DPPNI.

3. Se recomandă suplinirea programului de examinare a gravidei cu risc pentru DPPNI cu determinarea serică a coeficientului angiogenic sFlt1/PlGF. Aprecierea valorilor lui în limitele 38-110 va permite includerea gravidelor în zona de risc pentru DPPNI, cu spitalizare obligatorie, cu monitorizarea strictă a stării gravidei și a fătului; valoarea coeficientului angiogenic >110 va facilita diagnosticul timpuriu al insuficienței placentare acute, cu aplicarea măsurilor de rezolvare oportună a sarcinii.

4. La investigația morfopatologică a complexelor placentare din nașterile cu DPPNI se recomandă de a utiliza protocolul de examinare elaborat în cadrul acestui studiu.

5. Aspectele cu referire la etiopatogenia DPPNI, ce rezultă din noutatea științifică a cercetării realizate, vor fi incluse în programele de studii pentru pregătirea specialiștilor în domeniul obstetricii și ginecologiei.

Bibliografie :

1. Ananth C., Keyes K. et al. An international contrast of rates of placental abruption: an age period cohort analysis. In: PLoS One, 2015 May 27, nr. 10(5), p. e0125246.
2. Andraweera P., Dekker G., Roberts C. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. In: Human Reproduction Update, 2012, nr. 18(4), p. 436-457.
3. Cernetchi Olga, Sagaidac Irina, Cauș Cătălin. Rolul factorilor vasculari în complicațiile sarcinii determinate de patologia placentară. În: Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016. 1(50), p. 318-321. ISSN 1857-0011.
4. Cheng W., Lin S. Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption. In: Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2008; nr. 43(8), p. 593-596.
5. Gârbovan O., Buicu F. Factorii predispozanți pentru dezlipirea prematură de placentă normal inserată. În: Acta Medica Transilvanica, Târgu-Mureș, septembrie 2011; nr. 2(3), p. 163-164.
6. Friptu V., Cernetchi O., Hodorogea S. Hemoragiile obstetricale. Chișinău, 2006, 63 p..
7. Herraiz I., Simón E., Gómez-Arriaga P., et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. In: Int. J. Mol. Sci., 2015 Aug. 13; nr. 16(8), p. 19009-26.
8. Iliadi-Tulbure Corina, Sagaidac Irina. Hemostaza în sarcină. Elaborare metodică. Chișinău, 2015, 45 p.
9. Javanović M., Stefanoska I., Radojčić L., et al. Interleukin-8 (CXCL8) stimulates trophoblast cell migration and invasion by increasing levels of matrix metalloproteinase (MMP)2 and MMP9 and integrins alpha5 and beta1. In: Reproduction, 2010 Apr.; nr. 139(4), p. 789-798.
10. Kinzler W., Prasad V., Ananth C. The effect of maternal thrombophilia on placental abruption: Histologic correlates. In: J. Matern Fetal Neonatal Med., 2009 Mar.; nr. 22(3), p. 243-248.
11. Kleinrouweler C. et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. In: BJOG, 2012 Jun, nr. 119(7), p. 778-787.
12. Kovo M., Schreiber L., Bar J. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications. In: Thromb Res., 2013 Jan., nr. 131, Suppl. 1, p. 8-21.
13. Perni U., Sison C. et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. In: Hypertension, 2012 Mar; nr. 59(3), p. 740-746.
14. Richard A. McPetersen, Matthew R. Pincus. Immunology and immunopathology. In: Henry's Clinical Diagnosis and Manag. by Laboratory Methods-Saunders Elsevier 21st-Ed 2007:862.
15. Roberts J. Pathophysiology of ischemic placental disease. In: Semin. Perinatol., 2014 Apr.; nr. 38(3), p. 139-145.
16. Sagaidac Irina, Cernetchi Olga. Sângerările din primul trimestru de sarcină ca factor potențial de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2016, 1(51), p. 44-47. Celsius Publishing House. ISSN 0041-6940.

17. Sagaidac Irina. Factori antiangiogenici – markeri biochimici ai decolării premature de placentă normal inserată (Revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, 1(46), p. 75-78. ISSN 1857-0011.
18. Sagaidac Irina, Sinițina Lilia. Particularitățile morfopatologice macroscopice ale complexului placentar în decolarea prematură a placentei normal inserate. În: Buletinul Academiei de Știință a Moldovei Chișinău. Științe Medicale. Chișinău, 2016, 1(50), p. 177-180. ISSN 1857-0011.
19. Sagaidac Irina, Friptu Valentin, Sarbu Zinaida. Factori de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Vol 10. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2016, nr.4, p 61-70. ISSN 2345-1467.
20. Sagaidac Irina, Friptu Valentin. Pregnancy complications in women with Abruptio Placentae. In: The 13th National Congress of Urogynecology. Proceedings of Urogyn. 2016, Editura Fillodiritto, p. 262-266.
21. Sagaidac Irina. Rolul entităților nozologice obstetricale în decolarea prematură de placentă normal inserată. Materialele conferinței naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”, ediția a 13-a, Iași, 14-17 aprilie 2016. În: Suplimentul revistei Ginecologi. 2016, p. 62. ISSN 24575666.
22. Sagaidac Irina. Role of obstetric conditions in abruptio placentae. In: IX Kongres Polonii Medycznej, II Światowy Zjazd Lekarzy Polskich. Streszczenia wystąpień, Warszawa 02-04 czerwca 2016 r. Wiadomości Lekarskie, 2016, tom LXIX, nr. 3 (cz. I) p. 411.
23. Sagaidac Irina, Sinitina Lilia. Characteristics of placental complex in abruptio placentae. The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors, 12- 14 mai 2016. In: Abstract book. Chisnau, 2016, p.163.
24. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: A review. In: Arch. Pathol. Lab. Med., 2013; nr. 137, p. 706-720.
25. Stepan H., Schaarschmidt W., Jank A. et al. Use of angiogenic factors (sFlt-1/ PlGF ratio) to confirm the diagnosis of preeclampsia in clinical routine: first experience. In: Z. Geburtshilfe Neonatol., 2010; nr. 214, p. 234-238.
26. Wadsack C., Desoye G., Hiden U. The fetoplacental endothelium in pregnancy pathologies. In: Wien Med. Wochenschr., 2012 May; nr. 162(9-10), p. 220-224.
27. Перетятко Л.П., Малышкина А.И., Стороженко Т.В. Клинические, структурные и функциональные аспекты острой плацентарной недостаточности при воспалении в последе. В: Таврический медико-биологический вестник, 2016, т. 19, № 2, с. 127-130.
28. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: Детская медицина Северо-Запада, 2011, т. 2, № 3, с. 63-75.
29. Стороженко Т.В. Морфология иммунного воспаления при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. В: Росс. иммун. жур., 2012, т. 6(14), № 2(1), с.163-164.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

- **Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS**

1. **Sagaidac Irina**, Cernețchi Olga. Sângerările din primul trimestru de sarcină ca factor potențial de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2016, 1(51), p. 44-47. Celsius Publishing House. ISSN 0041-6940.

- **Articole în reviste științifice din Registrul Național de profil, cu indicarea categoriei:**

Categoria B

2. **Sagaidac Irina**. Factori antiangiogenici – markeri biochimici ai decolării premature de placentă normal inserată (Revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, 1(46), p. 75-78. ISSN 1857-0011.
3. **Sagaidac Irina**. Aspecte contemporane ale patogeniei decolării premature a placentei normal inserate. În: Buletin de Perinatologie. 2015, 3 (67), p. 67-69. ISSN 1810-5289.
4. **Sagaidac Irina**, Sinițina Lilia. Particularitățile morfoopatologice macroscopice ale complexului placentar în decolarea prematură a placentei normal inserate. În: Buletinul Academiei de Știință a Moldovei Chișinău. Științe Medicale. Chișinău, 2016, 1(50), p. 177-180. ISSN 1857-0011.
5. Cernețchi Olga, **Sagaidac Irina**, Cauș Cătălin. Rolul factorilor vasculari în complicațiile sarcinii determinate de patologia placentară. În: Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016. 1(50), p. 318-321. ISSN 1857-0011.

Categoria C

6. Dragan Mariana, **Sagaidac Irina**, Ciobanu Victor. Abruptio placentae. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ediția XII-a, vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2011, p. 171-175. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.
7. **Sagaidac Irina**. Complicațiile sarcinii la pacientele cu sindrom antifosfolipidic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ediția XIV-a, vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2013, p. 171-173. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.
8. **Sagaidac Irina**, Friptu Valentin, Sarbu Zinaida. Factori de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Vol 10. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2016, nr.4, p 61-70. ISSN 2345-1467.

- **Materiale la manifestările științifice internaționale (peste hotare):**

9. **Sagaidac Irina**, Friptu Valentin. Pregnancy complications in women with Abruptio Placentae. In: The 13th National Congress of Urogynecology. Proceedings of Urogyn. 2016, Editura Fillodiritto, p. 262-266.

- **Teze la manifestările științifice internaționale (peste hotare)**

10. **Sagaidac Irina**. Rolul entităților nozologice obstetricale în decolarea prematură de placentă normal inserată. Materialele conferinței naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”, ediția a 13-a, Iași, 14-17 aprilie 2016. În: Suplimentul revistei Ginecologi. 2016, p. 62. ISSN 24575666.
11. **Sagaidac Irina**. Role of obstetric conditions in abruptio placentae. In: IX Kongres Polonii Medycznej, II Światowy Zjazd Lekarzy Polskich. Streszczenia wystąpień, Warszawa 02-04 czerwca 2016 r. Wiadomości Lekarskie, 2016, tom LXIX, nr. 3 (cz. I) p. 411.

- **Teze la manifestările științifice internaționale în republică**

12. **Sagaidac Irina**, Sinitina Lilia. Characteristics of placental complex in abruptio placentae. The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors, 12- 14 mai 2016. In: Abstract book. Chisnau, 2016, p.163.
- **Teze la manifestările științifice naționale**
13. **Sagaidac Irina**, Friptu Valentin. Factorii de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. Chișinău, 2015, p. 106. ISBN 978-9975-82-002-8.
- **Indicații/ îndrumări metodice**
14. Iliadi-Tulbure Corina, **Sagaidac Irina**. Hemostaza în sarcină. Elaborare metodică. Chișinău, 2015, 45 p.

LISTA ABREVIERILOR

AP	abruptio placentae
CID	coagulare intravasculară diseminată
DPPNI	decolare prematură de placentă normal inserată
H&E	hematoxină-eozină
HRP	hematom retroplacentar
HTA	hipertensiune arterială
IHCh	imunohistochimic
IL	interleukină
NP	naștere prematură
PIGF	factor de creștere placentară (<i>Placental Growth Factor</i>)
RP	raport de probabilitate
Se	sensibilitate
sEng	endoglină solubilă (<i>Soluble Endoglin</i>)
sFlt1	tirozin kinaza solubilă (<i>Soluble fms-like Tyrosinekinase-1</i>)
Sp	specificitate
VEGF	factor endotelial de creștere vasculară (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)

ADNOTARE

Sagaidac Irina. „Rolul factorilor angiogenici în decolarea prematură de placentă normal inserată”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2017.

Teza este expusă pe 131 de pagini și include: introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 231 de surse, 10 anexe, 51 de figuri și 29 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice, inclusiv 5 fără coautori.

Cuvinte-cheie: decolarea prematură de placentă normal inserată, hemostază, disfuncție endotelială, factori angiogenici

Domeniul de studiu: Medicină.

Scopul studiului. Evaluarea unor mecanisme etiopatogenetice, a aspectelor clinice, morfopatologice și a relevanței factorilor angiogenici în dezvoltarea decolării de placentă normal inserată (DPPNI).

Obiectivele studiului. Cercetarea particularităților clinico-evolutive ale sarcinilor și ale nașterilor la pacientele cu DPPNI; estimarea factorilor de risc regionali și determinarea criteriilor de prognostic pentru dezvoltarea DPPNI; determinarea rolului factorilor proangiogenici, antiangiogenici și al mediatorilor proinflamatorii în DPPNI; evaluarea modificărilor morfologice la nivel de placentă și de lojă placentară, pentru identificarea factorilor structurali premorbizi în dezvoltarea DPPNI; elaborarea unui protocol clinic de conduită în funcție de termenul de sarcină și gradul de gravitate a acestei urgențe obstetricale.

Noutatea și originalitatea științifică. Studiul realizat a elucidat particularitățile clinice ale sarcinii și ale nașterii complicate cu DPPNI. Au fost stabiliți factorii de risc pentru dezvoltarea acestei entități patologice. A fost evaluat rolul factorilor angiogenici și al citokinelor proinflamatorii, care au o acțiune patogenetică semnificativă în instalarea DPPNI. În temeiul studiului factorilor de creștere vasculară, au fost stabilite criterii pentru diagnosticul timpuriu al DPPNI.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în argumentarea mecanismelor etiopatogenetice prin elucidarea factorilor de risc și rolului factorilor angiogenici care stau la baza dezvoltării DPPNI, confirmate prin cercetarea morfologică și imunohistochimică a complexelor placentare.

Semnificația teoretică. Prin prezentul studiu, în baza investigațiilor clinice, biochimice, morfologice, imunohistochimice și statistice aplicate gestantelor cu DPPNI, a fost adusă o contribuție la determinarea unor noi aspecte patogenetice în dezvoltarea stării patologice vizate.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost determinată ponderea factorilor de risc regionali implicați în declanșarea DPPNI. Aprecierea valorii raportului sFlt-1/PlGF poate fi recomandată ca un criteriu suplimentar de diagnostic timpuriu al dezvoltării DPPNI. În baza studiului realizat a fost elaborat un protocol clinic național, care va permite optimizarea la nivel național a conduitei sarcinii și nașterii complicate cu DPPNI.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă, didactică și de cercetarea IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP SCM nr.1 (or. Chișinău), USMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Сагайдак Ирина. „Роль ангиогенных факторов в преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты”, на соискание научной степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2017. Диссертация изложена на 131 страницах, состоит из введения, 5 глав, синтеза полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, 51 рисунков и 29 таблиц. Библиография включает 231 источник. По теме диссертации опубликованы 14 научных работ.

Ключевые слова: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), гемостаз, эндотелиальная дисфункция, факторы сосудистого роста.

Область исследования: Медицина.

Цель исследования: Определение этиопатогенетических механизмов, клинических, морфопатологических аспектов и значимости сосудистых факторов роста в преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты .

Задачи исследования. Изучить особенности течения беременности и родов у беременных с ПОНРП; оценить региональные факторы риска и прогностические критерии для определения развития ПОНРП; определить роль ангиогенных факторов и противовоспалительных цитокинов при данной патологии; оценить морфологические изменения в плаценте и плацентарном ложе для выявления структурных факторов развития ПОНРП; разработать клинический протокол ведения данной неотложной акушерской патологии.

Научная новизна и оригинальность исследования. Были выявлены клинические особенности течения беременности и родов, осложненных ПОНРП. Установлены факторы риска развития данного патологического состояния. Была оценена роль ангиогенных факторов и противовоспалительных цитокинов, которые значительно определяют патогенез ПОНРП. Выявлены макро- и микроскопические структурные изменения плаценты при данной патологии.

Решенная научная проблема. В результате исследования были определены факторы риска и оценена роль ангиогенных факторов в развитии патологических механизмов ПОНРП, выявлены структурные морфологические изменения плацентарного комплекса.

Теоретическая значимость. Данная работа, на основании клинических, биохимических, морфологических, иммуногистохимических и статистических исследований, внесла научный вклад в определении новых патогенетических аспектов развития ПОНРП.

Практическая значимость. Была установлена значимость региональных факторов риска, участвующих в развитии ПОНРП. Определение коэффициента SFIt-1/PlGF может быть рекомендовано в качестве дополнительного диагностического критерия раннего развития ПОНРП. На основе проведенного исследования, разработан клинический протокол, внедрение которого позволит на национальном уровне оптимизировать ведение беременности и родов, осложненных ПОНРП.

Внедрение результатов исследования. Результаты данного исследования были внедрены в практическую деятельность Института Матери и Ребенка, 1 ГКБ мун. Кишинэу, а также в учебный процесс ГУМФ им.Н.Тестемицану (Республика Молдова).

SUMMARY

Sagaidac Irina. „The role of angiogenic factors in Abruptio Placentae”,

PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2017.

The present thesis is written on 131 pages and includes: introduction, 5 chapters, conclusions, recommendations, bibliography of 231 sources, 10 annexes, 51 figures and 29 tables. The achieved results are published in 14 scientific journals, including 5 articles without co-authors.

Keywords: abruptio placentae, hemostasis, endothelial dysfunction, angiogenic factors.

The research area: Medicine.

Study aim. Evaluation of the etiopathogenetic mechanisms, of clinical and morphopathological aspects and the relevance of angiogenic factors in the development of Abruptio placentae (AP).

Study objectives. Clinical study of pregnancies and births in patients with AP; estimation of regional risk factors and prognostic criteria for developing AP; determining the role of proangiogenic and anti-angiogenic factors and pro-inflammatory mediators of AP; assessment of morphological changes in the placenta and placental bed, in order to identify the pathological structural factors in the development of AP; developing a clinical protocol in AP, considering the term of pregnancy and the seriousness of this obstetric emergencies.

The novelty and the scientific originality. The conducted study has elucidated the clinical features of pregnancy and childbirth complicated with AP. Risk factors for developing AP were calculated. The role of proinflammatory cytokines and angiogenic factors, which have contributed significantly to the pathogeny of AP were assessed. The study of vascular growth factors has given the possibility to establish criteria for early diagnosis of AP.

The scientific solved problem. As a result, of the study risk factors for AP were determined and pathophysiological mechanisms involving angiogenic factors were assessed, underlying AP processes, confirmed by morphological and immunohistochemical study of placental complexes.

The theoretical significance. The present study – based on clinical, biochemical, morphological and immunohistochemical investigations and statistical methods used in the analysis of pregnancies with AP – has contributed to establishing new pathogenic aspects in the development of the pathological condition concerned.

The applicable value of this study. Regional share of the risk factors involved in triggering AP was determined. Evaluation of SFlt-1/PlGF ratio can be recommended as additional diagnostic criterion for early development of AP. Based on the conducted study a national clinical protocol has been developed that will allow optimization of care of AP complicated pregnancy and childbirth, at national level.

Implementation of scientific results. The study results were implemented in clinical work, teaching and research at IMSP Mother and Child Institute, IMSP Clinical Hospital No.1 (Chisinau), Medical University „Nicolae Testemitanu”.

SAGAIAC IRINA
ROLUL FACTORILOR ANGIOGENICI ÎN DECOLAREA
DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ

321.15 - OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 03.06.2017
Hârtie offset. Tipar digital.
Coli de tipar.:1,8

Formatul hârtiei 60x80 1/16
Tiraj 100 ex.
Comanda nr.7

Tipografia „Artpoligraf” SRL
mun. Chișinău, str. B. Bodoi 59
e-mail: office@copycenter.md
www.copycenter.md
tel: 0 799 11 036 / 022 221 190