

**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

SAGAI DAC IRINA

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

321.15- OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Valentin Friptu,

doctor habilitat în științe medicale,

profesor universitar

(321.15- obstetrică și ginecologie)

Autor:

Sagaidac Irina

CHIȘINĂU, 2017

© Sagaidac Irina, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (în limbile română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. DECOLAREA PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ. ROLUL FACTORILOR ANGIOGENICI ÎN DEZVOLTAREA PATOLOGIEI PLACENTARE	16
1.1. Definiție, date epidemiologice și criterii de clasificare a decolării de placentă normal inserată	16
1.2. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată	23
1.3. Conceptul modern al etiopatogeniei decolării de placentă normal inserată	28
1.4. Semnificația factorilor angiogenici în dezvoltarea patologiei gestaționale	36
1.5. Concluzii la capitolul 1	46
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	47
2.1. Caracteristica generală a studiului: loturi de cercetare, etapele și designul studiului	47
2.2. Metodele clinico-paraclinice de examinare și cercetare	51
2.3. Metodele de evaluare statistică pentru analizarea rezultatelor	54
2.4. Concluzii la capitolul 2	56
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-ANAMNESTICE, EVOLUȚIA SARCINII, A NAȘTERII ȘI STABILIREA FACTORILOR DE RISC PENTRU DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATE	57
3.1. Particularitățile anamnestice și clinico-evolutive ale gestantelor cu decolare prematură de placentă normal inserată	57
3.2. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată	73
3.3. Concluzii la capitolul 3	78
4. DINAMICA FACTORILOR PRO- ȘI ANTIANGIOGENICI ȘI A CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN DECOLAREA PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ	79
4.1. Caracteristica clinică și rezultatele sarcinii și ale nașterii la paciențele cu decolare prematură de placentă	79
4.2. Rolul factorilor angiogenici endoteliali în dezvoltarea dezlipirii premature a placentei	84
4.3. Aprecierea valorilor citokinelor proinflamatorii în decolarea prematură de placentă	96
4.4. Concluzii la capitolul 4	100

5. PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICEALE COMPLEXULUI PLACENTAR ȘI ALE LOJEI PLACENTARE ÎN DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATE.....	101
5.1. Particularitățile macroscopice ale complexului placentar	101
5.2. Particularitățile structurale histopatologice în placentopatiile cu DPPNI	106
5.3. Particularitățile histopatologice ale lojei placentare în decolarea prematură a placentei normal inserate.....	114
5.4. Concluzii la capitolul 5	118
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	120
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	130
BIBLIOGRAFIE	132
ANEXE	148
Anexa 1. Formular de chestionar pentru analiza fișelor obstetricale ale pacientelor din loturile de studiu	148
Anexa 2. Protocolul examinării morfopatologice a complexului placentar și a biopsatului lojei placentare	157
Anexa 3. Incidența DPPNI în Spitalul Clinic Municipal nr.1 și în Centrul Mamei și Copilului, în perioada 2010-2016	159
Anexa 4. Frecvența complicațiilor postoperatorii, înregistrate la pacientele din cele două loturi: studiu retrospectiv	160
Anexa 5. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată.....	161
Anexa 6. Morbiditatea perinatală a nou-născuților de la gestantele cu DPPNI	163
Anexa 7. Modificările macro- și microscopice ale complexului placentar în DPPNI	164
Anexa 8. Protocolul Clinic Național „Decolarea prematură de placentă normal inserată”	171
Anexa 9. Certificate de inovator	196
Anexa 10. Acte de implementare	197
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	203
CV-ul AUTORULUI	204

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” (certificate de implementare – Anexa 10).

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 SFlt-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” (Implementation certificate – Annex 10).

LISTA ABREVIERILOR

ALU	antigen leucocitar uman
AP	abruptio placentae
BCV	boli cardiovasculare
CID	coagulare intravasculară diseminată
CTG	cardiotocografie
DPPNI	decolare prematură de placentă normal inserată
FGF	factor de creștere fibroblastică(Fibroblast Growth Factor)
FNT	factor de necroză tumorală
H&E	hematoxină-eozină
HIV	hemoragie intraventriculară
HRP	hematom retroplacentar
HTA	hipertensiune arterială
IHCh	imunohistochimic
IL	interleukină
IP	insuficiență placentară
IRVA	infecție respiratorie virală acută
Me	mediană
MPM	metaloproteinaze matriceale
NP	naștere prematură
PLGF	factor de creștere placentară (Placental Growth Factor)
RCIU	restricție de creștere intrauterină
RMN	rezonanță magnetică nucleară
RP	raport de probabilitate
RPPA	ruperea prematură a pungii amniotice
SAF	sindrom antifosfolipidic
SDR	sindromul detresei respiratorii
Se	sensibilitate
sEng	endoglină solubilă (Soluble Endoglin)
sFlt1	tirozin kinaza solubilă (Soluble fms-like Tyrosinekinase-1)
Sp	specificitate
TC	tomografie computerizată
VEGF	factor endotelial de creștere vasculară (Vascular Endothelial Growth Factor)

INTRODUCERE

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% [8,9,29]. 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 [10,13].

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 [76,88,92]. 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 asfisia neonatală [97]. 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 unor studii aprofundate pentru elucidarea tuturor problemelor pe care le comportă.

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 [112,120,124,130,178]. Într-o serie de lucrări este apreciat rolul dereglărilor de hemostază, care preced dezvoltarea DPPNI [146,181]. În ultimul deceniu, mai mulți cercetători au pus în evidență rolul major al trombofiliilor înnăscute sau dobândite în geneza dezlipirii premature de placentă [51,131,231].

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 placentare, 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 sincițiale citotrofoblastului, cu diminuarea locală a mecanismelor de anticoagulare, și trombofiliile congenitale. Aceste procese patologice conduc la dezvoltarea tulburărilor morfologice în organul provizoriu – placenta, iar ca urmare provoacă instalarea dereglărilor circulatorii, cu dezvoltarea DPPNI [38,54,61].

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 patogenic, 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 [43]. 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 [225].

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 [55,58,175].

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 [176,204]. 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 [167], restricția de dezvoltare a fătului [135] 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 echilibrul dintre procesele de angiogeneză și apoptoză. Dereglarea echilibrului dintre factorii de creștere în celulele endoteliale vasculare stă la baza tulburărilor patologice ale placentăției, a complicațiilor obstetricale pe parcursul sarcinii, precum și la baza nașterilor premature [108,121].

Prin urmare, studiul structural al factorilor angiogenici de creștere va 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 [66,68,75].

Toate lucrările de specialitate consacrate DPPNI contribuie, într-o mare măsură, la extinderea cunoștințelor despre patogenia și posibili 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. Prin urmare, 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 obstetrice.

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

Obiectivele studiului:

1. Studiul particularităților clinico-evolutive ale sarcinilor și nașterilor la paciențele cu decolare de placenta normal inserată.
2. Aprecierea factorilor de risc regionali și determinarea criteriilor de prognostic pentru dezvoltarea DPPNI.
3. Determinarea rolului factorilor proangiogenici (VEGF – factor endotelial de creștere vasculară, PlGF – factor de creștere placentară), antiangiogenici (sFlt1- tirozin kinaza solubilă, sEng – endoglina solubilă) și al mediatorilor proinflamatori în DPPNI.
4. Evaluarea modificărilor morfologice la nivel de placenta și de loajă placentară, pentru identificarea factorilor structurali premorbiți 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 obstetrice.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

Pe un lot reprezentativ de paciente a fost realizat un studiu complex, clinic-paraclinic, retrospectiv-prospectiv, care a permis elucidarea particularităților clinico-evolutive ale dezvoltării DPPNI în sarcină și în naștere. Prin studiul retrospectiv realizat au fost evaluate aspectele etiologice ale acestei maladii obstetrice, fiind cuantificați factorii de risc sporiti pentru dezvoltarea DPPNI.

Prin rezultatele obținute în studiul dat 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 interleukinei 8 (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 soluționată în teză

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.

Importanța teoretică a tezei

Prin cercetarea efectuată au fost elucidate particularitățile manifestării și evoluției clinice a sarcinii și a nașterii complicate cu decolarea prematură de placenta normal inserată. În baza unui studiu amplu au fost stabiliți și calculați factorii de risc pentru dezvoltarea acestei entități patologice.

În cadrul cercetărilor efectuate a fost evaluat rolul factorilor angiogenici ca biomarkeri ce au un rol patogenetic semnificativ în instalarea DPPNI prin inducerea unui dezechilibru endotelial, cu dezvoltarea tulburărilor de vascularizare a placentei. A fost stabilit rolul citokinelor proinflamatorii în geneza stărilor obstetricale patologice, pe fundalul cărora s-a dezvoltat DPPNI.

Prin prezentul studiu, în baza investigațiilor morfologice și imunohistochimice a complexului placentar de la gestantele cu DPPNI, a fost adusă o contribuție la stabilirea unor noi aspecte patogenetice în dezvoltarea stării patologice vizate.

Valoarea aplicativă a lucrării

Importanța practică a prezentei cercetări științifice constă în determinarea ponderii factorilor de risc regionali, implicați în declanșarea DPPNI, evaluarea minuțioasă a cărora este necesară în perioada antenatală pentru elaborarea măsurilor de prevenire a entității obstetricale studiate.

În baza cercetărilor efectuate 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.

Rezultatele obținute demonstrează că 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.

În baza studiului realizat a fost elaborat un protocol clinic național ce va permite optimizarea, la nivel național, a conduitei sarcinii și a nașterii complicate cu DPPNI.

Aprobarea rezultatelor științifice.

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la:

1. Conferințele științifice anuale ale USMF „N. Testemițanu” 2015, 2016.
2. Conferința internațională „Zilele Neonatologiei Moldave”, ediția a IX-a, „Asfixia nou-născutului. Infecția nosocomială la nou-născut”, 23-26 iunie 2016.
3. Conferința națională Zilele Medicale „Vasile Dobrovici” (Iași, România), ediția a 13-a, 14-16 aprilie 2016.
4. Congresul al 9-lea Internațional al Medicilor Polonezi (Varșovia, Polonia), 02-04 iunie 2016.
5. Congresul Internațional al Studenților și Tinerilor Medici „MedEspera”, ediția a V-a, 12-14 mai 2016.

Rezultatele tezei au fost aprobate în cadrul:

- ședinței Catedrei Obstetrică și Ginecologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal № 9 din 10.03.2017);
- ședinței Seminarului științific de profil “Obstetrică și Ginecologie” al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal № 4 din 28.03.2017).

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.

Sumarul compartimentelor tezei

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.

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

În **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.

În **Capitolul 1 – „Decolarea prematură de placentă normal inserată. Rolul factorilor angiogenici în dezvoltarea patologiei placentare”** – sunt prezentate datele epidemiologice și criteriile de clasificare a DPPNI. Acest capitol conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind conceptul modern al etiopatogeniei DPPNI și factorii predispozanți la dezvoltarea ei. Au fost relevate particularitățile clinice ale acestei patologii și valoarea de diagnostic a unor metode de investigații, 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.

În **Capitolul 2 – „Material și metode de cercetare”** – este expusă descrierea detaliată a materialului clinic și constituirea loturilor de studiu (tipurile studiilor, numărul de pacienți, criteriile de includere și de excludere a pacienților în prezenta cercetare), precum și metodologia cercetării (examinările clinică, paraclinică, statistică). Sunt prezentate etapele cercetării, metodele de investigație utilizate și principiile de aplicare a testelor de laborator. Sunt descrise detaliat metodele de analiză statistică aplicate în studiu.

În **Capitolul 3 – „Particularitățile clinico-anamnestice, evoluția sarcinii, a nașterii și stabilirea factorilor de risc pentru decolarea prematură a placentei normal inserate”** – sunt redate rezultatele studiului retrospectiv de tipul caz-control. Acest compartiment conține expunerea cercetărilor proprii asupra particularităților clinico-evolutive ale DPPNI în funcție de termenul de sarcină, de severitatea procesului și de consecințele sale. Au fost prezentate rezultatele cercetării aspectelor de incidență a DPPNI și rezultatele morbidității materne și perinatale în cadrul acestei patologii. Pe un lot reprezentativ de pacienți, în temeiul prezentului studiu, prin aplicarea metodelor respective de analiză statistică au fost calculați factorii de risc pentru dezvoltarea acestei stări patologice.

În **Capitolul 4 – „Dinamica factorilor pro- și antiangiogenici și a citokinelor proinflamatorii în decolarea prematură de placentă normal inserată”** –, în temeiul unui studiu prospectiv de cohortă a 52 de cazuri de decolare de placentă normal inserată, au fost cercetate

valorile factorilor vasculari pro- (VEGF, PlGF) și antiangiogenici (sFlt-1, sEng) în funcție de termenele de sarcină și patologia obstetricală preexistentă (stări hipertensive în sarcină, restricția intrauterină a fătului). A fost stabilit că dezvoltarea DPPNI este precedată de o disfuncție endotelială, marcată de un dezechilibru pronunțat al factorilor vasculari studiați. În cadrul studiului a fost apreciată dinamica valorii raportului sFlt-1/PlGF, care are un rol predictiv important în stabilirea timpurie a placentăției vicioase, cu posibilitatea declanșării dezlipirii premature a placentei. Studiarea markerilor imuni IL-8 și IL-6 în DPPNI a pus în evidență expresia lor patologică, ce denotă existența unui fundal premorbid la gestante. Rezultatele obținute au fost comparate statistic cu datele caracteristice gravidelor fără DPPNI, incluse în lotul de control.

În **Capitolul 5 – “Particularitățile morfologice ale complexului placentar și ale lojei placentare uterine în decolarea prematură de placentă normal inserată”**– au fost totalizate rezultatele cercetărilor macro- și microscopice ale placentelor și anexelor fetale, prelevate după nașterile care s-au complicat cu DPPNI. Ca urmare, au fost identificate schimbările morfofuncționale și structurale ale placentei, care au condus la tulburări de vascularizare. Datele obținute au fost confirmate prin cercetările imunohistochimice ale endoglinei solubile (CD 105) în țesutul placentar. Investigarea lojei placentare a uterului a elucidat substratul morfologic al endometriului, care a condiționat apoplexia utero-placentară.

Sinteza rezultatelor obținute reprezintă un compartiment de analiză și deliberare argumentată asupra rezultatelor studiului propriu, confruntate cu abordările și evidențele referitoare la domeniul de cercetare, expuse în literatura de specialitate.

Rezultatele studiului și importanța lor sunt expuse în **Concluzii** și **Recomandări practice**.

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

1.1. Definiție, date epidemiologice și criterii de clasificare a decolării de placentă normal inserată

Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) reprezintă separarea placentei de la locul ei normal de implantare după 20 de săptămâni de amenoree și înainte de sau în naștere, fiind denumită variat: placental abruption, abruptio placentae (AP), ablatio placentae, hematom retroplacentar, hematom decidual bazal, apoplexie uteroplacentară și hemoragie accidentală (Marea Britanie).

Din punct de vedere istoric, medicul englez Edward Rigby, într-un eseu clasic scris în 1776, a evidențiat cele două tipuri principale de sângerare în al treilea trimestru de sarcină, rezultate din implantarea fie joasă, fie normală a placentei. Hemoragia atribuită unei implantări joase, sau *placenta praevia*, a fost considerată „inevitabilă”, iar separarea prematură a placentei normal inserate a fost apreciată ca „accidentală”. Din cauza elucidării neadecvate a simptomelor clinice, conceptul de entitate „separare prematură a placentei” a fost respins sau, în mare măsură, ignorat în anii următori. În 1861, Hicks a prezentat 23 de cazuri de hemoragie condiționată de DPPNI în fața Societății obstetricale din Londra, prin aceasta reînnoind interesul pentru subiect. De Lee Jb., în 1892, a apreciat DPPNI ca ruptură a elementelor vasculare, cu hemoragie uterină necontrolabilă. De numele acestui savant este legată și prima descriere a sindromului de coagulare intravasculară diseminată în asociere cu DPPNI, numit hemofilie „temporară”.

Alexandre Couvelaire (1873-1948), obstetrician notoriu francez, a efectuat cercetări originale ale anatomiei uterului gravid, hemoragiilor uterine și patologiei nou-născuților. În 1912 a publicat o lucrare despre DPPNI, în care a descris uterul cu extravazări de sânge în musculatura uterină și sub peritoneul uterin, fiind numit după numele lui [98,174]. W. Dieckmann, în 1936, primul a sugerat o relație de cauzalitate între nivelurile de fibrinogen scăzut și hemoragie în separarea prematură a placentei.

DPPNI complică 0,2-1% din numărul de sarcini, incidența având o tendință de creștere, posibil, din cauza sporirii numărului factorilor de risc pentru această stare patologică [76,163,178]. Frecvența DPPNI variază în funcție de vârsta gestațională la naștere, fiind de 10 ori mai mare în nașterile premature. Datele unui studiu recent indică o frecvență a DPPNI de 0,3% în sarcinile premature și de 5,4% în sarcinile la termen. Conform altor date, dela 40 până la 60% din cazurile de decolări au avut loc înainte de 37 de săptămâni de gestație, iar 14% au avut loc înainte de 32 de săptămâni [218].

M. Tikkanen et al. (2013) menționează că, deși se înregistrează o micșorare a numărului de DPPNI în țările economic dezvoltate, această patologie continuă să determine o mortalitate perinatală înaltă (119 cazuri de decese la 1000 de nou-născuți). DPPNI explică 7% din toate decesele perinatale. Dintre acestea, circa 77% au loc ante- sau intranatal. Mortalitatea perinatală în cazurile de DPPNI se înregistrează mai frecvent în sarcinile multiple, decât în cele monofetale (125 la 1000 *versus* 40 la 1000 de nou-născuți). Cercetătorii concluzionează că prematuritatea, masa mică la naștere, sexul masculin al fătului, tabagismul sunt factori independenți de risc pentru DPPNI [219].

În conformitate cu datele prezentate de C.V. Ananth et al. (2015), în temeiul unui studiu multicentric care a cuprins șapte țări – SUA, Canada, Suedia, Danemarca, Norvegia, Finlanda, Spania –, rata decolărilor de placentă în aceste țări variază de la 3 la 6 cazuri la 1000 de nașteri, fiind semnificativ mai mare în țările Americii de Nord (7-12 cazuri la 1000 de nașteri). Totodată, în țările europene dezvoltate se înregistrează un declin al ratei DPPNI.

Conform studiului, prevalența DPPNI este mai mică în țările europene, în special în cele nordice, decât în SUA, Canada și țările africane. Acest indicator reflectă diferențele în criteriile de diagnostic sau diversitatea populațiilor incluse în studiu. Astfel, populația din țările nordice este adesea mai omogenă, în comparație cu populația SUA. Complicațiile hipertensive, fumatul, utilizarea alcoolului și a cocainei sunt mai răspândite printre gravidele afroamericane. De asemenea, vârsta gestațională definită pentru DPPNI diferă de la un studiu la altul. De exemplu, în Finlanda, mortalitatea perinatală se calculează de la 22 de săptămâni de sarcină, în Suedia - de la 20, iar în Norvegia – de la 16 săptămâni gestaționale [76].

În practica obstetricală, inclusiv autohtonă, sunt utilizate câteva clasificări ale DPPNI, ceea ce determină abordarea neuniformă, iar uneori eronată a acestei entități patologice. Astfel, decolarea poate fi *totală*, implicând întreaga placentă, cu moartea frecventă a fătului, și *parțială*, cu dezlipirea doar a unei porțiuni de placentă.

Conform clasificării lui L. Sexton [194], în funcție de suprafața placentară afectată, DPPNI prezintă următoarele forme clinice:

- gradul 0 – diagnostic retrospectiv de DPPNI;
- gradul 1 – forma ușoară, decolarea afectează sub 1/6 din suprafața placentară;
- gradul 2 – forma moderată, decolarea afectează 1/6-1/2 din suprafața placentară;
- gradul 3 – forma severă, decolarea afectează peste 1/2 din suprafața placentară.

Clasificarea dată este dificilă în aplicare în practica curentă, dar este importantă pentru aprecierea riscului de morbiditate/mortalitate materno-fetală și pentru stabilirea conduitei obstetricale.

O altă clasificare, după G. Sher [196], prevede trei grade de gravitate a DPPNI, în funcție de volumul hematomului retroplacentar:

1. Hematom retroplacentar cu un volum de 150-500ml descoperit retrospectiv, după expulzia placentei; simptomatologie clinică discretă; făt viu.

2. Hematom retroplacentar cu un volum > 500ml; simptomatologie clinică evidentă; stare de șoc a gravidei; făt în majoritatea cazurilor viu, dar cu semne de suferință acută.

3. Hematomul retroplacentar ce sechestrează un volum important de sânge; se întâlnește în aproximativ 30% din totalul de DPPNI, cu tablou clinic impresionant prin „uter de lemn” (sindromul Couvelaire cu extensia leziunilor ischemice vasculare pe întreg miometrul, anexe, peritoneu și în alte organe abdominale), șoc hipovolemic sever, făt mort. Se descriu două subtipuri: a) fără coagulare intravasculară diseminată; b) cu coagulare intravasculară diseminată.

DPPNI constituie aproximativ o treime din toate cazurile de hemoragie antepartum. La majoritatea pacientelor, ea survine în al treilea trimestru de sarcină sau în timpul travaliului. Diagnosticul diferențial la pacientele cu hemoragie antepartum include: placenta previa, nașterea prematură, traumatismul organelor genitale, carcinomul de col uterin sau al vaginului, defectele de coagulare și cistita hemoragică.

Diagnosticul de DPPNI se bazează pe prezența unui tablou clinic tipic, cu un debut acut, durere localizată, uter hipertonic și sângerare vaginală [88,114].

Cea mai distinctivă manifestare clinică este sângerarea vaginală, care poate fi prezentă în circa 90% din cazuri. În acest caz, sângele se elimină printre membrane și deciduă, prin col, spre vagin. Sângerările în DPPNI pot fi subcorionice, retroplacentare sau preplacentare [81]. Hemoragiile subclinice, când sângele se acumulează posterior de placentă, fără sângerare externă, pot să apară în 10-20% din cazurile de DPPNI. Cele mai multe cazuri de hemoragii severe apar, de obicei, înainte de travaliu. Formele mai ușoare de DPPNI se dezvoltă, de regulă, în timpul travaliului, cu episoade intermitente de sângerare vaginală. Localizarea hematomului în porțiunea centrală a placentei, sub inserția cordonului ombilical, chiar la un volum mic al lui (50-100 ml), poate provoca moartea fătului [9,13,106].

Durerile abdominale pot fi prezente în circa 50% din cazuri și sunt, probabil, cauzate de contracțiile hipertonice ale uterului sau de extravazarea sângelui în miometru. Manifestarea clinică inițială poate fi o durere bruscă, severă, care persistă sau evoluează într-o durere surdă, slab localizată în zonele abdominale sau sacrale inferioare. Ea poate dispărea complet sau este urmată

de dureri asemănătoare crampelor intermitente, care corespund clinic contracțiilor uterine. Dezlipirea de placentă deseori este asociată cu contracții uterine cu o înaltă frecvență, o joasă amplitudine și o creștere a tonusului uterin. Din aceste motive, DPPNI, în mai mult de 60% din cazuri, este asociată cu travaliul prematur. Totodată, mai mult de 10% din nașterile premature idiopatice pot fi cauzate de decolările de placentă subclinice [122,140,144].

Un alt simptom important al DPPNI este colorarea cu sânge a lichidului amniotic, care se înregistrează cu o frecvență de circa 50% din cazuri. De regulă, acest simptom apare cu 1-24 de ore înainte de naștere. De asemenea, în 11% din cazuri, colorarea sangvină a lichidului amniotic a fost depistată la mai mult de 24 de ore înainte de naștere și în 24% din cazuri acest fenomen a apărut în mai puțin de o oră înaintea travaliului [226].

Pacientele cu DPPNI acuză adesea greață, vărsături, vertijuri sau cefalee. Însă, cu excepția unor crampe ușoare, unele paciente pot rămâne asimptomatice. Prezența sau absența oricărui dintre simptomele menționate anterior și gradul lor de severitate sunt direct proporționale cu amploarea decolării placentare. Este necesar de a menționa că semnele clinice nu sunt întotdeauna prezente, iar absența unor astfel de simptome nu exclude diagnosticul de DPPNI [52].

La examenul fizic, în cazurile severe, întreaga suprafață auterului prezintă o rigiditate sporită, fapt pentru care palparea părților fetale și auscultația bătailor cordului fetal sunt dificile. În cazurile mai puțin severe, zona de sensibilitate uterină variază și poate fi absentă sau limitată la o zonă care adesea corespunde locației placentare. Din punct de vedere clinic, palparea uterului poate determina diagnosticul de DPPNI prin intensificarea sindromului dolor. În cazul în care placenta este implantată posterior, sensibilitatea uterină poate lipsi, iar pacienta poate avea numai mici dureri de spate.

Suferința fetală este un simptom incontestabil al DPPNI. Colorarea cumeconiu a lichidului amniotic poate fi detectată în ruperea membranelor pungii amniotice sau la amniotomie. Dezlipirea a 50% sau mai mult din suprafața totală efectivă de placentă, de obicei, este incompatibilă cu supraviețuirea fătului [223].

Utilizarea pe larg a ultrasonografiei în practica obstetricală a permis identificarea câtorva semne ecografice specifice pentru decolarea de placentă normal inserată, cum ar fi prezența cheagurilor de sânge retroplacentare (de multe ori cu ecogenitate slabă), a zonelor intraplacentare izolate anecogenice, separarea și rotunjirea marginii placentare, îngroșarea placentei peste 5,5 cm, îngroșarea miometrului retroplacentar (de obicei, ar trebui să fie de 1-2 mm, dacă nu există o contractare focalizată a miometrului), întreruperi în circulația retroplacentară, ecogenitate sporită a spațiului intraamniotic din cauza hemoragiei, depistarea sângelui în stomacul fetal, cheaguri de sânge intermembranoase în sarcinile multiple [193]. Hematomul retroplacentar poate fi identificat

în doar 2-25% din toate DPPNI. Ecogenitatea hematoamelor depinde de vechimea lor. Hematoamele acute, care apar concomitent cu dezvoltarea simptomelor de DPPNI, sînt, de regulă, hiperecogene sau isoecogene, comparativ cu țesutul placentar adiacent. Fiindcă hematumul este, de obicei, isoecogenic față de placentă, el poate fi confundat cu îngroșarea ei focalizată. O ecografie „normală” nu exclude o decolare de placentă normal inserată, în special atunci când sângele este eliminat prin vagin în cazul hemoragiei externe.

Studierea variației presiunii în arterele uterine denotă că un indice ridicat de rezistență a arterelor uterine la 11-14 și 20-24 de săptămâni de sarcină poate prezice DPPNI, dar acești markeri nu au fost încă validați în mod corespunzător în practica clinică. În baza unor studii clinice care au vizat gestantele cu DPPNI, a fost determinată relația dintre starea hemodinamicii în sistemul fetoplacentar și posibilitatea dezvoltării decolării de placentă. A fost stabilit că semnele dereglării circulației utero-placentare nu sunt specifice pentru dezlipirea de placentă și reflectă numai prezența insuficienței placentare acute sau cronice și gradul de severitate a acesteia. În DPPNI este caracteristică o creștere semnificativă ($p < 0,01$) a indicilor de rezistență vasculară în arterele spiralate, care corelează cu modificările fluxului sangvin la nivelul arterelor uterine și cu modificările patului placentar, identificate morfologic [69].

Datele publicate de R. Giordano et al. (2010) privind valoarea de prognostic a testului Doppler pentru predicția complicațiilor obstetricale, inclusiv dezlipirea prematură a placentei, atestă că această metodă nu este eficientă pentru populația de gravide cu risc scăzut. Prin urmare, nu se recomandă studiul Doppler convențional al arterelor uterine pentru screeningul de rutină a gravidelor cu un risc scăzut. Screeningul Doppler al arterei uterine pentru gestantele cu risc crescut (de exemplu, cu antecedente de hipertensiune arterială cronică sau preeclampsie, cu restricția creșterii fetale sau nașterea unui făt mort, dezlipire de placentă) poate conduce la îmbunătățirea rezultatelor clinice [113].

Deocamdată nu există studii importante privind utilizarea rezonanței magnetice nucleare (RMN) pentru diagnosticul decolării de placentă normal inserată. Un mic studiu pe un lot de 60 de paciente cu suspectare de DPPNI a demonstrat o sensibilitate și o specificitate de 100% pentru detectarea acestei entități. Aceasta a fost posibil grație contrastului adecvat al țesutului moale, precum și unui câmp de vizibilitate mai mare. Costul înalt al RMN împiedică deocamdată utilizarea pe larg a acestei metode de diagnostic în DPPNI, dar ar fi oportun să se ia în considerare dacă rezultatele ecografiei sunt negative, iar diagnosticul de dezlipire a placentei rămâne încă incert [145].

În pofida riscului pentru făt a scanării prin tomografie computerizată (TC), aceasta poate fi indicată clinic pentru a evalua prejudiciul de sănătate al gravidei în urma traumei suportate.

Metodă dată poate fi utilizată pentru determinarea gradului de decolare placentară. A fost dovedită o exactitate mare a diagnosticului de DPPNI prin metoda TC. Depistarea prin TC a unei decolări mai mici de 25% ar putea servi drept indicație suplimentară pentru efectuarea operației cezariene, chiar dacă cardiotocografia fetală nu indică o suferință acută a fătului [134].

Monitorizarea continuă a ritmului cardiac fetal și a activității uterine prin cardiotocografie (CTG) contribuie la evaluarea gradului de severitate a DPPNI. Chiar dacă contracțiile uterine sunt neregulate, amplitudinea lor depășește frecvent nivelul normal. Monitorizarea ritmului cardiac fetal poate evidenția diverse complicații, inclusiv tahicardie, pierderea de variabilitate a ritmului bazal, instalarea modelului sinusoidal sau pseudosinusoidal al activității cardiace fetale, înregistrarea decelerațiilor tardive. În același timp, chiar și o cardiotocogramă normală în prezența semnelor de DPPNI nu poate exclude acest diagnostic. Decolarea de placenta, de regulă, este succedată de o instalare rapidă a suferinței fetale și necesită o acțiune promptă de finalizare a sarcinii [105].

În unele surse de literatură se estimează rolul testului Kleihauer-Betke, care evaluează prezența sângelui fetal în circulația maternă și este adesea folosit atunci când se suspectează abruptio placentae. Un studiu retrospectiv recent a evaluat toate cazurile de decolare de placenta care au avut loc într-un centru terțiar. Din cele 68 de cazuri de DPPNI confirmate, doar în trei cazuri testul a fost pozitiv, oferind o sensibilitate de doar 4,4%. Astfel, în majoritatea covârșitoare a cazurilor confirmate de abruptio placentae, testul Kleihauer-Betke a fost negativ. Aceasta denotă că testul dat are o sensibilitate slabă pentru decolarea de placenta și nu poate fi utilizat în detectarea patologiei vizate [80].

DPPNI pune în pericol viața și sănătatea gravidei prin complicațiile care survin și necesită acțiuni prompte. Reprezentând o stare de urgență majoră, această patologie determină riscuri sporite cauzate de hemoragii, necesitatea histerectomiilor, dezvoltarea sindromului CID, a insuficienței poliorganice, necroza organului distant și chiar letalitate. După cum menționează M. Tikkanen et al. (2010), rata mortalității materne asociate cu decolarea de placenta este de șapte ori mai mare decât rata mortalității materne în ansamblu [218].

Hemoragiile cauzate de dezlipirea placentei conduc nemijlocit la un șoc hipovolemic. După cum a fost menționat anterior, pierderea de sânge poate fi subestimată în DPPNI, deoarece hemoragia ascunsă în miometru este greu de cuantificat. Când gradul de decolare placentară este suficient de mare și poate provoca moartea fătului, riscul dezvoltării sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID) este crescut. DPPNI este asociată de asemenea cu insuficiența renală acută, care rezultă din hipovolemie sau CID. În studiul realizat de C. Bodelon et al. (2009), dintre 867 de histerectomii de urgență, 71 (8%) au fost asociate cu DPPNI [87].

În DPPNI, frecvența nașterilor prin operație cezariană este de patru ori mai mare decât a nașterilor pe cale vaginală. Aplicarea tacticii active prin operație cezariană justifică rezultatele favorabile atât pentru făt, cât și pentru mamă prin prevenirea dezvoltării uterului Couvelaire și a șocului hemoragic decompensat [44].

Patologia vizată are un impact negativ asupra stării reproductive ulterioare. Astfel, S. Rasmussen et al. (2009) susțin că, după o DPPNI, probabilitatea survenirii unei sarcini cu naștere fiziologică este mai mică. După o DPPNI în anamneză cu nou-născut ce a supraviețuit, numai 59% din femei au avut o naștere ulterioară, în comparație cu 71% fără decolare de placentă. Ratele pierderilor perinatale au fost de 83% și 85% corespunzător. Aceste date reflectă anxietatea și suferința cauzate de DPPNI ca eșec al sarcinii [172].

Unii cercetători descriu DPPNI ca o complicație majoră posibilă a restricției de creștere intrauterină a fătului, subliniind că dezlipirea placentei, în majoritatea cazurilor, este evenimentul final al unui proces patologic de lungă durată. Rezultatele neonatale depind, în mare măsură, de severitatea procesului de decolare. Astfel, mortalitatea și morbiditatea perinatale asociate cu entitatea descrisă pot fi cauzate de faptul că procesele hipoxico-ischemice debutează încă intrauterin, sunt determinate de o întrerupere a fluxului sangvin placentar și de multe ori se extind în perioada de recuperare după resuscitare [118].

Într-un studiu recent a fost comparată rata de mortalitate perinatală la pacientele cu DPPNI cu și fără hemoragie antepartum. La pacientele fără hemoragie antepartum a fost înregistrată o mortinatalitate mai mare, precum și un scor Apgar foarte redus. Autorii presupun că sângerările vaginale pot fi un factor predictiv de dezlipire a placentei, asigurând și o intervenție timpurie promptă [126].

La nou-născuții din nașteri cu DPPNI se înregistrează o frecvență înaltă a paraliziei cerebrale, detresei respiratorii, asfixiei perinatale, hemoragiilor intraventriculare, leucomalaciei periventriculare, hemoragiilor periventriculare extinse și a altor patologii ale sistemului nervos central. Totodată, acestea pot fi, de asemenea, determinate de nașterea prematură însoțită de DPPNI [163].

În urma unei cercetări a fost atestat că rezultatele perinatale în DPPNI depind de suprafața zonei de dezlipire a placentei, timpul (începutul desprinderii – extragerea fătului), vârsta gestațională, precum și de capacitatea de adaptare a fătului înainte de naștere. Autorii au înregistrat o mortalitate perinatală de până la 34% în dezlipirea de placentă. În urma studiului efectuat, autorii au emis concluzia că identificarea și corectarea oportună a proceselor patologice, prognozarea timpurie vor preveni sau vor reduce probabilitatea de eșec a adaptării nou-născuților și transformarea stărilor tranzitorii în sindroame patologice [133].

Tradițional, conduita unei paciente cu decolare de placentă include câteva obiective majore: monitorizarea parametrilor vitali ai gravidei, analgezia adecvată, finalizarea rapidă a sarcinii, restabilirea volumului de sânge circulant, monitorizarea și aprecierea stării fătului [1].

O serie de cercetări au relevat faptul că în abruptio placentae întotdeauna este înregistrată creșterea activității de fibrinoliză, care determină necesitatea de aplicare a antifibrinoliticele, în particular, a acidului tranexamic. În urma aplicării acidului tranexamic nu s-au observat cazuri de sporire a trombozei și complicații determinate de acțiunea preparatului. Prin aplicarea unui hemoviscozimetru piezoelectric de frecvență joasă se poate efectua o evaluare complexă a potențialului hemostatic al sângelui, pentru a estima rapid cinetica trombogeneză și fibrinolizei și a aplica un regim de corecție a tulburărilor de hemostază [47].

Având în vedere patogeneza hemoragiei coagulopatie, realizarea prin eliberarea de substanțe vasoactive în fluxul sangvin matern, cu dezvoltarea fibrinolizei severe, algoritmul de asistență medicală în DPPNI severă ar trebui să includă și prevenirea reacției de tip anafilactic, cu efectuarea devascularizării uterine și aplicarea terapiei antifibrinolitice (plasmă proaspăt congelată, acid tranexamic). Dat fiind faptul că DPPNI poate provoca hemoragii masive, în permanență sunt efectuate studii asupra măsurilor de profilaxie a lor. Astfel, utilizarea asociată a carbetocinei și terlipresinei în timpul operației cezariene la gestantele cu DPPNI a redus substanțial (cu mai mult de 110 ml) pierderea de sânge, necesitatea de aplicare a uterotonicele și a masajului uterin extern, pentru a evita histerectomiile și a îmbunătăți evoluția uterului [29,114,116].

Astfel se realizează nu numai reducerea incidenței mortalității materne cu utilizarea unor abordări inovatoare, ci și menținerea „calității vieții” femeii prin păstrarea uterului după DPPNI [56].

1.2. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată

În prezent sunt publicate tot mai multe date despre factorii materni ce favorizează patogeneza DPPNI. Printre aceștia pot fi menționate: sarcina și nașterea la femeile cu vârsta peste 35 de ani, nașterile premature, prezența vasculopatiilor, a anomaliilor cordonului ombilical, diabetul zaharat. Un rol important le revine unor factori cum sunt traumele abdominale în timpul sarcinii, tabagismul, disfuncțiile miometrului și prezența hematoamelor subcoriale în anamneză [42, 188, 210]. Unii savanți apreciază ca factori de risc pentru dezvoltarea DPPNI corioamnionita, avorturile multiple, pierderile recurente de sarcină, patologiele autoimune și ruperea prematură a pungii amniotice. Ca factori determinanți ai DPPNI sunt descrise așa stări patologice ca preeclampsia, adenomioza patului placentar, endometrita cronică. DPPNI se dezvoltă mai frecvent pe fundalul bolii hipertentice, incompatibilității Rh, sarcinilor gemelare, mortalității antenatale a fătului [79, 83, 101, 126].

Vârsta maternă prea mică și cea peste 30 de ani sunt factori de risc majori, asociați cu DPPNI. Atât factorii sociali, cât și cei biologici sunt susceptibili în formarea grupelor de risc pentru DPPNI în asociere cu vârsta mamei. Pe de o parte, riscul înalt de dezlipire a placentei în rândul femeilor tinere este, probabil, influențat de factori socioeconomiici, precum nivelul de educație scăzut, condițiile de viață și alimentarea nesatisfăcătoare, care periclitează sănătatea. Totodată, acești factori afectează de asemenea sarcina, sporind astfel riscul de decolare placentară. Pe de altă parte, asocierea puternică dintre vârsta crescută a mamei și DPPNI este adânc înrădăcinată în procesele biologice ale organismului. Subperfuzia placentară și ischemia utero-placentară reprezintă cauze majore pentru DPPNI și sunt frecvent determinate la femeile cu vârstă avansată [185]. Mai mulți cercetători asociază acest factor cu o anamneză obstetricală agravată, cu creșterea complicațiilor obstetricale secundare, cu micșorarea rezervelor cardiovasculare și cu o capacitate redusă de a se adapta la un stres fizic odată cu înaintarea în vârstă [127,139].

C.V. Ananth et al. (2015), examinând legătura dintre DPPNI și *paternitate*, precum și *intervalul dintre nașteri*, nu au identificat influența acestor factori asupra dezlipirii placentei normal inserate [76].

Gravidele care au avut *decolare de placentă în anamneza* obstetricală sunt supuse unui risc sporit de DPPNI în sarcinile ulterioare. După două decolări consecutive, riscul pentru a treia DPPNI crește până la 20-25% [26,172]. Riscul DPPNI recurente este înregistrat în limitele de 5-15%, comparativ cu incidența acestei patologii în populația generală, care alcătuiește 0.4-1.3% [77].

Rezultatele cercetărilor realizate de H.S. Ghaneh et al. (2013) arată că *operația cezariană în anamneză* sporește de 2-5 ori riscul dezvoltării DPPNI [112]. Totodată, M. Metgud et al. (2010) menționează că operația cezariană în anamneză mărește cu 10% riscul dezvoltării placentei praevia, dar nu și a DPPNI [153].

Conform studiului efectuat de I.H. Veerbeek et al. (2013), la pacientele cu decolare de placentă în anamneză se înregistrează mai frecvent un *indice sporit al masei corpului*, asociat cu un nivel mărit al glucozei în sânge, al proteinei C reactive, al colesterolului și al tensiunii arteriale sistolice. Autorii sugerează că prezența acestor factori va conduce în viitor la dezvoltarea patologiei cardiovasculare și la dezlipiri de placentă recurente în sarcinile ulterioare [224].

T. Becker et al. (2007) au demonstrat prevalența preeclampsiei și decolării de placentă la gravidele insulin-rezistente, care *suferă de diabet zaharat sau de sindrom metabolic*, entități de origine vasculară [83]. Este înregistrată o creștere mică a riscului DPPNI la femeile cu *astm bronșic* (RP=1.22, 95% ÎI = 1.09-1.36) [172]. Prezența anticorpilor tiroidperoxidazei crescuți și a hipotiroidismului a fost asociată cu DPPNI. Un studiu a raportat că dezlipirea de placentă a fost

prezentă mai frecvent la femeile cu hipotiroidism subclinic, comparativ cu lotul-martor, constituit din femei eutiroidiene. Autorii menționează că aceste diagnostice nu sunt foarte predictive pentru DPPNI și nu există nicio dovadă că tratamentul pacientelor asimptomatice va reduce riscul decolării de placentă [89].

DPPNI se înregistrează tot mai frecvent în *sarcina multiplă* sau în *sarcinile gemelare*, al căror număr a crescut considerabil în ultimul deceniu ca urmare a implementării noilor tehnologii reproductive, precum fertilizarea in vitro și transferul embrionar. Rata dezlipirilor de placentă este mai mare printre sarcinile gemelare, este observată mai ales la primipare sau în hipertensiunea indusă de sarcină [173].

O serie de cercetări au fost consacrate rolului *misoprostolului* în dezvoltarea DPPNI, preparat utilizat cu scopul pregătirii colului uterin către naștere. Rezultatele studiilor sunt însă controversate. Pe de o parte, G. Mamour et al. (2015), efectuând un studiu pe un lot de 1136 de gravide cărora le-a fost indus travaliul cu misoprostol, au concluzionat că administrarea intravaginală a acestei prostaglandine sintetice a sporit frecvența de abrupcio placentae până la 1,5%, a înregistrat un scor Apgar mic la al 5-lea minut de viață a nou-născutului, iar rata mortalității intranatale a constituit 2,1% și a celei neonatale timpurii – 2,0%. Cele mai nefavorabile rezultate au fost înregistrate la gestantele cu preeclampsie [142]. Pe de altă parte, B.M. Tejada et al. (2010) consideră că „îngrijorările cu privire la utilizarea misoprostolului în cazul preeclampsiei nu sunt justificate” [213].

Rezultatele unor studii observaționale denotă că *deficitul de micronutrienți* – ca vitaminele și zincul – provoacă mai multe complicații ale sarcinii, inclusiv DPPNI. A fost depistat că nivelul de vitamina A, β -carotină și vitamina E în sângele venos periferic este mult mai mic la pacientele cu dezlipire de placentă, comparativ cu o sarcină normală [157]. Un șir de autori atribuie o frecvență crescută de DPPNI *anemiei* sau deficiențelor de acid folic și calciu. Aceste deficiențe, probabil, reflectă subnutriția femeilor din grupurile socialmente vulnerabile sau din țările cu economie precară, care sunt mai predispuse la această complicație. Au fost stabilite corelații între deficitul de acid folic, hiperhomocisteinemie și dezlipirea de placentă [162].

Deși mecanismul care leagă *tabagismul* de dezvoltarea DPPNI este încă neclar, mai multe studii au calificat fumatul ca un factor de risc pentru decolarea placentei. Riscul relativ pentru DPPNI sporește proporțional odată cu creșterea numărului de țigări fumate pe zi. Astfel, fumatul a 10 țigări pe zi mărește de două ori riscul decolării placentei [218].

Au fost propuse mai multe mecanisme potențiale prin care fumatul induce dezvoltarea abrupcio placentae. Astfel, nicotina provoacă vasoconstricția arterelor uterine și ombilicale, în paralel cu creșterea concentrației de carboxihemoglobină, care interferează cu oxigenul. Aceasta

conduce la dezvoltarea microinfarctelor, a focarelor de necroză și, ulterior, la dezlipirea placentei. Pe baza examenului patologic, L. Kaminsky et al. (2007) sugerează că fumatul condiționează o hipoxie cronică, prin care scade capacitatea de perfuzie a uterului și sporește riscul de DPPNI, determinând anumite tulburări în sinteza substanțelor vasoactive, ca prostaciclina și oxidul nitric, sau deteriorând celulele endoteliale [129]. Alte studii indică asupra faptului că fumatul poate induce schimbări endoteliale, care ulterior provoacă vasoconstricția și rigiditatea pereților arteriolari, rezultând în tulburări de perfuzie placentară. Aceasta, la rândul său, poate conduce la ischemia membranei deciduale bazale, cu o eventuală necroză și hemoragie [202].

Fumătoarele cu preeclampsie severă au un risc de DPPNI de 5,9 ori mai mare decât persoanele normotensive. Și mai mare – de circa 7,8 ori – este riscul de decolare de placentă la gravidele cu hipertensiune arterială cronică [189]. Rezultatele unui studiu denotă o influență a abuzului de alcool asupra probabilității dezvoltării DPPNI [104].

Prezintă interes cercetările care asociază DPPNI cu prezența la gravide a cefaleei, a acceselor de migrenă [190] și chiar a pseudotumorilor craniene [227].

Începând cu anii '80 ai sec. XX, sunt raportate tot mai multe cazuri de asociere a decolării de placentă cu *utilizarea de droguri*, în special cocaină. La gravidele utilizatoare de cocaină se dezvoltă episoade de hipertensiune acută, care conduc la dezvoltarea DPPNI. Pe fundalul abuzului de droguri, în decolarea de placentă se înregistrează o rată înaltă de mortalitate. Mecanismul de acțiune a cocainei la gravide constă în blocarea recaptării presinaptice a neurotransmițătorilor noradrenalinei și dopaminei. În consecință, excesul de neurotransmițători provoacă activarea sistemului nervos simpatic, tahicardie, creșterea bruscă a tensiunii arteriale, predispoziție la aritmii ventriculare, vasoconstricția vaselor placentare și, respectiv, scăderea fluxului sangvin la nivelul uter-placentă-făt. Hipertensiunea și vasoconstricția, probabil, sunt responsabile pentru decolarea placentei, care se dezvoltă la femei la scurt timp după consumul de cocaină [148].

Traumatismul matern, suferit în timpul unui accident sau abuz fizic, este raportat ca o cauză semnificativă pentru decolarea de placentă. Deoarece uterul este constituit din țesut elastic, acesta poate reacționa la forțele externe prin schimbarea formei sale. Totodată, placenta nu conține țesut elastic, deci nu se poate extinde și nici contracta. Diferența de presiune formată în urma unei traume abdominale poate cauza dezlipirea placentei de la peretele uterin. Abruptio placentae complică 1-5% din leziunile minore și 40%-50% din cele majore (amenințătoare de viață) [150]. Totodată, dezvoltarea DPPNI nu poate fi presupusă numai în baza gravității traumatismului abdominal. Decolările de placentă au avut loc și după leziuni materne aparent minore. Astfel, se consideră că o traumă ușoară poate produce o decolare ușoară, care poate progresa până la una severă pe parcursul a 24 de ore. Prin urmare, toate gravidele care au suferit traumatism abdominal

trebuie monitorizate pentru semnele clinice de decolare a placentei și semnele vitale ale fătului. Recomandările includ monitorizarea continuă pentru cel puțin 24 de ore și chiar până la 48 de ore, din cauza unei posibile decolări întârziate (înregistrate până la 5 zile după traumatism) [96].

Alte entități etiologice ale DPPNI, care se încadrează în traumatismul matern, sunt decolarea de placenta după nașterea primului copil dintr-o sarcină multiplă, cauzată de o decompresiune uterină, versiunile externe ale fătului, scurgerea de lichid amniotic la gravidele cu polihidramnios. *Cordonul ombilical scurt* (< 20 cm) al fătului de asemenea poate favoriza DPPNI în timpul nașterii [111].

Ruperea prematură apungii amniotice apare în 3% din sarcini și este responsabilă pentru o treime din toate nașterile premature. La aproximativ 4-12% din pacientele cu ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) se dezvoltă dezlipirea de placenta [73]. Riscul acestei complicații crește odată cu micșorarea vârstei gestaționale la momentul ruperii membranelor amniotice. Gravidele cu o perioadă alichidiană prelungită au un risc crescut de DPPNI, dacă intervalul de timp dintre momentul ruperii membranelor și naștere depășește 24 de ore.

Când RPPA este însoțită de o infecție intrauterină, riscul de dezlipire de placenta este de nouă ori mai mare, în comparație cu femeile care au membranele intacte și nu au nicio infecție [73]. Deși ruperea prematură a pungii amniotice frecvent precede DPPNI, uneori și decolarea de placenta poate conduce la RPPA. Infectarea lichidului amniotic favorizează infiltrarea marcată de neutrofile în membrana deciduă, care sunt o sursă bogată de proteaze și pot provoca degradarea matricei extracelulare, iar în consecință – RPPA [177]. De aceea, este dificil de a stabili dacă infiltrarea neutrofilelor în deciduu este secundară perturbării vasculare sau dacă aceasta este cauza principală a DPPNI [160]. La unele gravide, odată cu scurgerea lichidului amniotic, are loc reducerea bruscă a volumului uterin, care poate conduce la dezlipirea placentei [74].

Există și unele studii care au demonstrat o asocieră între decolarea de placenta și *malformațiile uterine congenitale*. Printre acestea pot fi menționate anomaliile de dezvoltare a vaselor ductului Mullerian. Se presupune că malformațiile uterine provoacă decidualizarea și placentarea imperfectă, iar ca urmare are loc decolarea de placenta. De asemenea, contractibilitatea uterului malformat poate fi perturbată, crescând riscul pentru DPPNI [216].

Dezlipirea de placenta se poate dezvolta ca o reacție alergică la administrarea tratamentului pentru substituirea volumului de sânge circulant cu plasmă congelată, preparate de sânge, dextrane și soluții proteice [41].

1.3. Conceptul modern al etiopatogeniei decolării de placenta normal inserată

În pofida progresului în studierea mecanismului DPPNI, nu există încă un punct de vedere unic privind esența ei, ceea ce complică mult prevenirea și tratamentul acestei patologii.

Decolarea placentei normal inserate pare a fi o stare patologică de origine multifactorială. Г. Савицкий (2011), în lucrarea sa consacrată patologiei placentare, evidențiază minimum două aspecte ale patogeniei DPPNI. Primul aspect ține de așa-numitul „factor dominant al decolării”, care este același în toate cazurile, și anume mărirea presiunii sangvine în sistemul vascular utero-placentar, cu ruptura ulterioară a vaselor membranei decidue și formarea hematomului retroplacentar. La rândul său, declanșarea „factorului dominant” este posibilă numai în condițiile unor patologii placentare preexistente, determinate de: distociile uterine, iminența de întrerupere a sarcinii pe tot parcursul ei, cu prezența sângerărilor vaginale; ruperea prematură a pungii amniotice; diverse tipuri de hipertensiune de origine centrală sau renală, trombofilii. În patogeneza dezlipirii de placentă, rolul major îi revine disfuncției hipertensive a miometrului, cauza principală a căreia este insuficiența morfologică și funcțională a sistemului vascular utero-placentar. Apariția markerilor specifici pentru trombogeneză în sistemul vascular utero-placentar și în spațiul intervilozitar trebuie luată în considerare ca semnal de disponibilitate în lansarea DPPNI [61].

În calitate de organ imun-endocrin, placenta joacă un rol important în medierea creșterii fetale. Acest fenomen este susținut de mitocondriile placentare – structuri celulare care asigură, în cea mai mare parte, producerea de energie în celule, controlul unui număr important de procese celulare (de exemplu, metabolismul grăsimilor, sinteza steroizilor și apoptoza) și sunt susceptibile de a juca un rol central în implantarea, creșterea și dezvoltarea placentară [181]. Pornind de la faptul că defectele mitocondriilor trofoblastice pot fi inițiatoare ale cascadei fiziopatologice a preeclampsiei, un șir de cercetători au demonstrat că numărul de copii ADNmt în sângele matern al femeilor cu preeclampsie corelează cu numărul de copii mitocondriale la femeile cu DPPNI [110, 228].

Din punctul de vedere al aspectelor hemodinamice și biomecanice, în teoria de dezvoltare a DPPNI pot fi identificate două variante patogenetice principal diferite ale acestei patologii. Prima ține de forma *hipotonică* a dezlipirii de placentă, care este determinată de pierderea totală a controlului miometral asupra intensității fluxului de sânge în spațiul intervilozitar în condițiile tulburării progresive a capacității de drenare venoase a uterului. Varianta hipotonică a DPPNI se dezvoltă la următoarele categorii de gravide: cu poziție îndelungată în decubit dorsal, când sunt prezente condițiile de compresie a *v.cava inferior* ca fătul macrosom, polihidramnionul, nodulii miomatoși pe peretele posterior al uterului, utilizarea timp îndelungat a uteroliticeilor (β -adrenomimetice, antagoniști de calciu etc.). Este vorba despre așa-numitele „situații iatrogene” de DPPNI, de care trebuie să se țină cont în practica obstetricală și care pot fi evitate.

Dezvoltarea formei *hipertonică* a decolării de placentă este consecința subdezvoltării sinusului venos al segmentului inferior al uterului și lipsei transformării cavernoase a colului

uterin. În aceste condiții se înregistrează un tonus cronic sporit al miometrului, care este determinat de insuficiența modificărilor gestaționale ale porțiunii miometrale a arterelor utero-placentare. Tonusul permanent sporit al musculaturii uterine reprezintă un potențial factor declanșator al DPPNI.

Ca mecanisme-cheie ce provoacă decolarea de placentă sunt descrise și placentă defectuoasă, insuficiența placentară și utero-placentară, hipoxia intrauterină a fătului [192,204].

Spasmul acut al vaselor placentare mici poate precede decolarea placentei. De asemenea, sunt adesea prezente tromboze deciduale, asociate cu necroza deciduală și hemoragia venoasă. În unele cazuri, traumele uterine sau decompresiunea rapidă a uterului (uter prea dilatat) pot cauza decolarea, dar în majoritatea cazurilor ea pare a fi consecința unui proces de lungă durată, probabil, din primul trimestru de sarcină [90,165].

Unii cercetători consideră că DPPNI este precedată de un proces de coagulare intravasculară utero-placentară [214]. În arterele spiralate pot apărea o varietate de condiții patologice: formarea cheagurilor sangvine, depunerea de fibrină în spațiul intervilozitar, accidentele ischemice și hemoragice. S-a observat o legătură directă între leziunile arterelor spiralate și dezvoltarea preeclampsiei. Ca urmare a deteriorării vaselor și a septurilor intervilozitare, pereții arterelor spiralate își pierd elasticitatea și devin foarte fragili chiar la cele mai mici modificări de presiune în vasele uterine sau în punga amniotică. Lezarea arterelor spiralate duce la o perturbare a fluxului sangvin și la formarea hematomului retroplacentar [143].

Datele unor cercetări sugerează că trombina are un rol-cheie în patogeneza și consecințele clinice ale DPPNI. Sunt descrise două căi de formare a trombinei. În unele cazuri, sângerarea deciduală induce eliberarea factorului tisular (tromboplastinei) din celulele deciduale, care generează trombina [141]. În alte cazuri, hipoxia deciduală stimulează sinteza factorului endotelial de creștere vasculară, care acționează direct asupra celulelor endoteliale deciduale prin dereglarea exprimării factorului tisular, care ulterior generează trombină. Formarea trombinei, care este apreciată ca un utero-tonic puternic, poate conduce la așa sechele clinice ca hipertonusul uterin [136].

Sub acțiunea trombinei are loc expresia sporită a metaloproteinazelor matriceale, subreglementarea genelor implicate în apoptoză și expresia indusă de citokinele proinflamatorii (predominant interleukina8), ceea ce conduce la necroza tisulară și la degradarea matricei extracelulare [136,197]. Aceste fenomene adesea induc travaliul, ruperea membranelor amniotice sau DPPNI. La femeile cu ruptură prematură de membrane, riscul de dezlipire a placentei crește latent, ceea ce sugerează că inflamația, iar ulterior ruptura membranelor amniotice, pot induce cascada de evenimente care provoacă separarea placentei [209].

În cazul în care este eliberată o cantitate masivă de factor tisular (tromboplastină), în scurt timp se generează și intră în circulația maternă o cantitate mare de trombină. Aceasta blochează mecanismele hemostatice de control, fără a oferi suficient timp de recuperare a mecanismelor compensatorii. Drept consecință clinică, se dezvoltă o profundă diateză hemoragică sistemică și, ca urmare a depunerilor intravasculare de fibrină, se induce ischemia țesuturilor, anemia hemolitică microangiopatică și sindromul CID. C.J. Lockwood et al. (2012) au determinat că sub acțiunea trombinei are loc reducerea expresiei receptorilor de progesteron în celulele deciduale, care inițiază sau contribuie la contractibilitatea uterină. Se presupune că dezlipirea placentei este asociată cu sinteza crescută de produși ai stresului oxidativ, cu activarea vasculară și a coagulării, cum ar fi IL-8, care are o mare afinitate către neutrofile și contribuie, în consecință, la infiltrarea neutrofilelor în membrana deciduă [138].

În conformitate cu concepțiile patofiziologice moderne, evoluția DPPNI este graduală. Ea debutează cu un spasm vascular precapilar la nivelul circulației utero-placentare, care este urmat de vasodilatație cu stază. Pe fundalul hipoxiei, crește permeabilitatea capilară, cu extravazarea plasmiei și a hematiilor. Faza secundară, de decolare propriu-zisă a placentei, se dezvoltă prin reducerea rezervelor de acid adenozintrifosforic, cauzată de anoxie, cu apariția clinică a hipertonusului uterin, care trece rapid într-o contractură uterină permanentă, numită și „uter de lemn”. Mai târziu, hipertonusul se micșorează prin tulburări citoplasmice ireversibile ale fibrelor musculare. În cele din urmă, se instalează starea de șoc, cu apariția dereglărilor de coagulare [9,12,13].

Șocul este indus de hipovolemie și de dereglările hidroelectrolitice survenite. La debutul lui, tensiunea arterială crește reflector, pentru a se prăbuși odată cu dezvoltarea colapsului. Foarte rapid, în șocul după DPPNI se dezvoltă coagulopatia de consum, care este condiționată de pătrunderea în circulația maternă a tromboplastinei din membrana deciduă și placentă, declanșarea coagulării intravasculare, transformarea fibrinogenului în fibrină, cu depunerea ei ulterioară în spațiul intravascular și retroplacentar. Din punct de vedere hematologic, se înregistrează hipofibrinogenemia, micșorarea nivelului factorilor de coagulare și sporirea cantitativă a produsului de degradare a fibrinei [11]. În aceste condiții se activează sistemul fibrinolitic, cu dezvoltarea proceselor de defibrinizare și microembolizare. În cazurile grave de DPPNI, când tratamentul hipovolemiei este efectuat cu întârziere sau este suboptimal, se dezvoltă insuficiența poliorganică, primordial hepatică și renală, uneori chiar cu necroză hipofizară. Sistemul renal reacționează primul la instalarea șocului prin vasospasm intens, micșorarea perfuziei renale prin centralizarea circulației sangvine și spasmul arteriolar, instalat după eliberarea de renină. Iar acestea pot conduce la necroza organului, mai întâi la nivel tubular, apoi și la nivel cortical [23].

Defectele imunologice pot fi o cauză importantă a dezlipirii de placentă. Aceste defecte declanșează un răspuns inflamator matern excesiv, cu eliberare crescută de citokine, și inițiază un lanț de evenimente, inclusiv o invazie superficială de trofoblast, remodelare defectuoasă a arterelor spiralate, infarcte placentare și tromboză. Activarea excesivă a sistemului imun poate sugera o expunere în trecut la antigeni majori [175].

Imunitatea mediată celular este suprimată, iar răspunsul imun umoral este controlat în sarcina normală, dar nu și în dezlipirea de placentă. Aceste mecanisme pot conduce apoi la respingerea fătului de către sistemul imun al mamei, la activarea monocitelor fetale și eliberarea de agenți inflamatori. Celulele trofoblastice interacționează în deciduă cu celulele-killer sau cu receptorii ce recunosc combinațiile de antigeni leucocitari umani.

Rezultatele unor studii demonstrează că nivelurile de antigen leucocitar uman (ALU) reprezintă un factor decisiv pentru evitarea respingerii fătului, acestea fiind diminuate considerabil la femeile cu dezlipire de placentă. Nivelul de antigeni leucocitari solubili trebuie să fie crescut, pentru a schimba profilul citokinelor către răspunsul celulelor Thelper2. Interacțiunea defectuoasă a celulelor trofoblastice cu celulele-killer va provoca dereglări ale invaziei trofoblastului și remodelarea defectuoasă a arterelor spiralate în termene mici de sarcină. Aceasta poate conduce la o stare disfuncțională, hipoxică a placentei, la infarct placentar și tromboză și, în cele din urmă, la inflamație generalizată, în care disfuncția endotelială sistemică este o componentă esențială [207]. Astfel, dezlipirea de placentă poate rezulta din insuficiența placentăriei, cauzată de răspunsul imun matern eronat către antigenii paternali. O activare excesivă a sistemului imun în dezlipirea de placentă poate sugera și o expunere în trecut la supraantigeni puternici.

În ultimii ani au fost efectuate numeroase studii care subliniază importanța răspunsului inflamator sistemic în dezvoltarea complicațiilor sarcinii, cum ar fi pierderea recurentă a sarcinii, nașterea prematură, DPPNI, sindromul insuficienței placentare, preeclampsia [153]. Factori care provoacă un răspuns inflamator sistemic sunt citokinele proinflamatorii, produsele de stres oxidativ, lipidele, neutrofilele și trombocitele. Rolul protector al citokinelor proinflamatorii se manifestă local în focarul de inflamație. Totodată, sinteza lor generalizată provoacă deteriorări la nivel de țesut și de organ. Se presupune că această activare reprezintă o etapa inițială în patogeniza leziunilor endoteliale, în sinteza de anticorpi antifosfolipidici și molecule de adeziune, cu dezvoltarea ulterioară a trombofiliei și a insuficienței placentare în timpul sarcinii, inclusiv dezlipirea prematură a placentei normal inserate [55].

Desprinderea de placentă poate fi o manifestare și a unui proces inflamator acut sau cronic. Infecțiile și leziunile tisulare determină o eliberare rapidă de diferiți mediatori bioactivi la interfața materno-fetală. Ca urmare, în placentele femeilor cu DPPNI se înregistrează un număr sporit de

neutrofile și macrofage, comparativ cu grupul de control [65]. Stresul oxidativ și produsele ce apar ca rezultat al activării vasculare și al coagulării, cum ar fi trombina, pot avea efecte similare [146]. Dezlipirea de placentă este asociată și cu sporirea sintezei de interleukină (IL) 8, determinată de creșterea nivelului de trombină, ceea ce conduce la o infiltrare marcantă a neutrofilelor deciduale [141].

În urma unor cercetări a fost demonstrat faptul că sinteza crescută de citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală (FNT) și IL, poate stimula producția metaloproteinazelor matriceale (MPM) de către trofoblaști și alte tipuri de celule. La rândul său, sinteza prematură crescută de MPM participă la distrugerea matricei extracelulare și la interacțiunile intracelulare, care conduc la dezlipirea prematură a placentei. Astfel, MPM pare să joace un rol important în DPPNI. În experiment, activitatea redusă a MPM a fost asociată cu resturi placentare la animale [73, 192].

Rezultatele studiului realizat de C.V. Ananth et al. (2011) arată că 51% din femeile cu dezlipire de placentă înainte de termen (<37 de săptămâni) și 44% din cele cu dezlipire la termen (peste 37 de săptămâni) au avut o condiție clinică asociată cu inflamația acută sau o stare asociată cu un proces clinic cronic, comparativ cu 37% din femeile din grupul de control cu naștere prematură (NP) și 25% de femei din grupul de control cu naștere la termen [74].

Rolul infecției extrauterine în dezvoltarea DPPNI este mai puțin studiat. În experiment a fost demonstrat că febra suportată în timpul travaliului poate fi cauza dezlipirii placentei. În lipsa altor factori de risc, septicemia sau o infecție acută, provocată de *H.influenzae*, poate provoca avortul spontan sau decolarea de placentă [93].

Activarea excesivă a sistemului imunitar la femeile cu dezlipire prematură a placentei poate fi, de asemenea, asociată cu expunerea lui la niște antigeni puternici. Astfel, *Chlamydia pneumoniae* și *Chlamydia trachomatis*, în calitate de superantigeni, au fost testate în termene timpurii ale sarcinii la femeile care au dezvoltat ulterior DPPNI. Cu toate acestea, identificarea anticorpilor la acești superantigeni generali nu a putut prezice decolarea prematură a placentei [218].

A fost demonstrat rolul reacțiilor inflamatorii la femeile gravide cu risc de dezlipire prematură a placentei normal inserate. La lăuzele cu DPPNI a fost înregistrată expresarea interleukinelor IL-1 β , IL-6 și TNF- α în serul sangvin pe fundalul tendinței de micșorare a nivelului de IL-10. În baza datelor obținute a fost trasă concluzia că modificările din conținutul de citokine depind de severitatea dezlipirii de placentă [113].

Datorită modificărilor fiziologice care apar în timpul sarcinii, riscul pentru tromboză este crescut în perioada de sarcină și postpartum. Modificările de ordin anatomic de asemenea conduc

la dereglarea circulației și a perfuziei în bazinul mic, din cauza creșterii presiunii uterului gravid asupra venelor pelviene și a fluxului sangvin diminuat către membrele inferioare. Nivelul factorilor de coagulare, inclusiv factorul VII, factorul VIII, factorul X, factorul von Willebrand și fibrinogenul, este mărit ca urmare a modificărilor hormonale. În același timp, rezistența la proteina Cactivată crește în trimestrele doi și trei de sarcină, iar activitatea proteinei S este scăzută, din cauza schimbărilor nivelului total de antigen la proteina S. De asemenea, există o creștere a unui număr de inhibitori ai fibrinolizei, cum ar fi inhibitorul de activare fibrinolică și inhibitorii 1 și 2 ai activatorului de plasminogen [11].

Bolile concomitente, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau siclemia, precum și alți factori de risc, inclusiv obezitatea, mobilitatea scăzută și fumatul, măresc riscul de tromboză. Astfel, s-a stabilit că femeile însărcinate cu vârsta peste 35 de ani au un risc de 1,38 ori mai mare pentru a dezvolta un eveniment de coagulare în timpul perioadei peripartum. Femeile care au suportat episoade de hipercoagulare în trecut au un risc crescut de a dezvolta un alt episod de tromboză, cu o rată de recurență estimată la 10,9% în timpul sarcinii următoare [28].

Datele actuale privind patogenia DPPNI denotă apariția ei în tulburările genetice determinate de hemostază, cum sunt mutația factorului V Leiden, deficitul proteinei C și al protrombinei, sindromul antifosfolipidic și alte trombofilii [40, 231]. Un rol aparte în dezvoltarea DPPNI le revine hiperhomocisteiniei și altor trombofilii congenitale. Hiperhomocisteinemia provoacă deteriorarea celulelor endoteliale și disfuncția lor, inducând procese de arterioscleroză prematură și tromboembolism [54]. Nivelul sporit al homocisteinei induce deteriorarea endoteliului vascular și conduce la vasculopatii placentare. Rolul hiperhomocisteiniei moderate în dezvoltarea mai multor complicații ale sarcinii a fost demonstrat în mai multe studii. Astfel, rezultatele cercetării efectuate de M. Zeinulina indică faptul că hiperhomocistinemia și alte trombofilii congenitale pot fi cauze ale dezvoltării DPPNI [39]. În studiul realizat, hiperhomocisteinemia a fost înregistrată la 29% din femeile cu decolare de placentă inexplicabilă. O cercetare recentă a arătat că mutațiile MTHFR C677T și A1298C erau prezente la 22,2% din cazurile de DPPNI. Aceasta denotă faptul că cele două mutații pot reprezenta un marker genetic pentru decolarea placentei. În plus, combinația hiperhomocisteiniei și a altor factori trombotici, cum ar fi rezistența la proteina Cactivată, proteina C, proteina S, antitrombina III și mutația factorului V Leiden, sporește riscul de dezlipire de placentă [70].

Deoarece rezistența la proteina Cactivată și mutația factorului V Leiden au fost depistate frecvent (25–30%) la pacientele cu decolare de placentă, unii autori sugerează că, la dezvoltarea acestei complicații, femeile trebuie investigate pentru excluderea trombofiliilor congenitale. Astfel, gravidele cu sindrom antifosfolipidic (SAF), care implică două tipuri de anticorpi – lupus

anticoagulant și anticardiolipinici – ce provoacă tromboza, pot prezenta risc nu numai pentru pierderea sarcinii recurente, preeclampsie și restricția de creștere intrauterină a fătului, ci și pentru DPPNI. La paciențele cu decolare de placentă este raportată o prevalență de 13% de anticorpi anticardiolipinici (față de 4% în populația generală) [51,54].

Frecvența SAF, care satisface criteriile moderne de diagnostic, la gravidele cu antecedente de tromboze și/sau antecedente obstetricale este de circa 2,7%. Într-un studiu prospectiv de cohorte al femeilor cu SAF, dezlipirea prematură a placentei în trimestrele II și III de sarcină a apărut în 1,6% din cazuri și nu diferă de cifra înregistrată în populația de femei fără SAF. Totodată, circulația anticorpilor antifosfolipidici, cu sau fără unele criterii complete, a fost detectată la 23,3% din gravidele incluse în studiu. De asemenea, acest studiu demonstrează că instalarea unei sau altei patologii obstetricale este posibilă, preponderent, prin asocierea bolilor extragenitale. Pentru dezlipirea prematură a placentei, aceste maladii ar fi: reactivarea infecției virale cronice, hipotiroidismul, antecedentele familiale de tromboză [30].

Conform unui studiu prospectiv de cohorte, realizat pe 150 de femei, niciuna dintre paciențele deținătoare de anticorpi antifosfolipidici circulanți nu a dezvoltat abruptio placentae la termene tardive de sarcină [70]. În pofida faptului că a fost demonstrată valoarea SAF în dezvoltarea dezlipirii premature a placentei, nu întotdeauna tabloul histologic are o corelație pozitivă cu presupusele verigi patogenetice ale acestei boli [131]. Caracterul complex al bolii sugerează că trombofiliile dobândite nu joacă un rol primordial în patogeneza dezlipirii premature a placentei [28].

Examinarea microscopică a placentei după DPPNI a depistat schimbări structurale variabile în decidua basalis, musculatura uterină, platoul corionic și arhitectura spațiului intravilozitar. La paciențele cu decolare de placentă se înregistrează modificări patologice ale patului vascular placentar, exprimate prin anomalii vasculare ale arterelor utero-placentare. Aceasta implică perfuzia placentară scăzută și o disfuncționalitate endotelială [34]. Totodată, dezvoltarea acestor vase placentare anormale poate predispute la ischemie și ruptură de vase implicate, cauzând astfel dezlipirea placentară. În placentă, după DPPNI, pot fi depistate unul sau mai multe semne de vasculopatie, cum ar fi prezența hematoamelor deciduale, ateroza, îngustarea, necroza și tromboza vaselor placentare. Deseori este prezentă și congestia capilarelor din vilozitățile corionice [215].

DPPNI se dezvoltă adesea simultan cu infarctul placentar, care crește, de asemenea, semnificativ riscul pentru moartea fetală sau neonatală. Infarctul placentar este cauzat mai ales de ocluzia arterelor spiralate ale miometrului și este detectat în cazurile de decolare cronică a placentei. Rezultatele unui studiu în care au fost examinate histologic placentele după DPPNI,

sugerează că catastrofa clinică vizată este un proces pe termen lung, frecvent precedat de sângerări vaginale pe parcursul sarcinii și depuneri de hemosiderină [169].

Studiul morfologic, realizat prin cercetarea imunohistochimică a 15 preparate ale uterelor amputate după hemoragiile masive legate de DPPNI, care a avut scopul de a confrunța datele anamnezei obstetricale cu cele ale cercetării țintite a țesutului uterin, denotă că patologia DPPNI poate fi reprezentată printr-un dezechilibru constant în creștere în sistemul mamă – placentă (lojă placentară) – făt. Autorii consideră că dezlipirea de placentă nu poate fi considerată o maladie acută bruscă sau o catastrofă coagulopatică, așa cum este adesea tratată de obstetricieni, accentuând că DPPNI este rezultatul interacțiunii de lungă durată a factorilor patologici de fond și a celor nou-dezvoltați. Ei au depistat elemente ce confirmă prezența gestozelor tardive, patologiei extragenitale, endometritei, focarelor de scleroză și adenomioză, care în complex rețin unda a doua a invadării citotrofoblastice [53]. Restructurarea parțială a segmentelor miometrului contribuie la reducerea fluxului de sânge matern către spațiul intravilos al placentei, cu dezvoltarea insuficienței placentare cronice, precum și la malnutriția fetală emergentă [43].

Rezultatele unui studiu multicentric recent indică asupra faptului că femeile cu DPPNI în prima sarcină sau în cele ulterioare au un risc de 1,8 ori mai mare de mortalitate prin diverse patologii cardiovasculare pe parcursul vieții. Amploarea asociației este similară cu cea a fumatului curent și perspectiva mortalității prin boli cardiovasculare (BCV) la femei. Acest studiu completează dovezile în creștere că și complicațiile sarcinii pot prezice dezvoltarea bolilor cardiovasculare ulterioare, iar femeile cu patologii date trebuie să fie mereu în atenția asistenței medicale primare. Nu este clar dacă tulburările metabolice, inflamatorii și cele hemodinamice ale sarcinii explică sensibilitatea fenotipică ce stă la baza BCV, exprimate prin complicații ale sarcinii, sau dacă însăși sarcina complicată induce dereglări vasculare sau ale răspunsului inflamator, ce cresc riscul de BCV [100]. American Heart Association a încorporat recent antecedentele de preeclampsie, diabet gestațional și hipertensiune indusă de sarcină în liniile sale directoare de evaluare a riscului BCV pentru femei, sugerând că DPPNI ar trebui să fie luată în considerare, pentru a fi inclusă ca un factor de risc suplimentar [156].

1.4. Semnificația factorilor angiogenici în dezvoltarea patologiei gestaționale

Placenta este un organ multifuncțional care asigură transportul de oxigen, nutrienți și produse reziduale între mamă și făt. Pe lângă aceasta, ea are funcții metabolice, endocrine și imunologice. Placenta asigură menținerea sarcinii și este vitală pentru creșterea și dezvoltarea fetală normală. Pe parcursul dezvoltării vilozităților placentare are loc și remodelarea arhitectonică a sistemului uterin de vascularizare, astfel constituind un circuit închis de vascularizare materno-

fetal. Totodată, și trofoblastul îndeplinește funcții esențiale în schimbul materno-fetale, precum și secretă o mare varietate de hormoni și factori de creștere.

Dezvoltarea normală a placentei depinde direct de procesele de angiogeneză și vasculogeneză. Vasculogeneza constă în formarea și dezvoltarea vaselor de sânge de novo din celule mezodermice precursoare, iar angiogeneza reprezintă crearea unor noi vase de sânge de la structurile vasculare deja existente. Angiogeneza în timpul sarcinii reflectă secvențial formarea sistemului vascular al embrionului și al placentei. Ambele procese sunt cruciale, deoarece ele determină transportul eficient de oxigen, de nutrienți și eliminarea deșeurilor metabolice [95]. Vasculogeneza și angiogeneza reprezintă procese complexe, care sunt reglementate de o varietate de molecule de semnalizare: citokine, factori de creștere, precum și de natura interacțiunii celulelor endoteliale, componentele matricei extracelulare și micromediului celular, cum ar fi macrofagele, celulele musculare netede, fibroblastele și celulele mastocitare. Inițierea, dezvoltarea și finalizarea angiogenezei placentare depinde de echilibrul de factori proangiogenici și antiangiogenici în micromediul celulelor endoteliale [45]. De o importanță deosebită pentru dezvoltarea placentei și funcționarea ei normală sunt factorii care stimulează proliferarea și vitalitatea celulelor endoteliale. Totodată, și apoptoza celulelor endoteliale este un proces fiziologic necesar pentru dezvoltarea normală a vasculogenezei și angiogenezei prin remodelarea vasculară placentară [22, 62, 166].

Astfel, în sarcina fiziologică, invazia trofoblastică a arterelor spiralate ale uterului determină o placentă normală, în care trofoblastul și fibrina înlocuiesc structurile arteriale slab rezistente, realizând un debit sporit al circulației utero-placentare [49]. Anomaliile structurale sau funcționale ale placentei conduc la reducerea alimentării sangvine și la dezvoltarea stresului oxidativ, rezultat într-un spectru de complicații ale sarcinii, inclusiv boli hipertensive ale sarcinii, restricție de creștere fetală, decolare prematură de placenta [57].

Mai mulți cercetători subliniază faptul că la baza dezvoltării DPPNI stă o placentă defectuoasă, determinată de așa-numita insuficiență placentară. Insuficiența placentară reprezintă un sindrom clinic cauzat de modificările morfofiziologice în placenta și de tulburarea mecanismelor compensatorii, care asigură buna funcționare a organului. Ea este rezultatul unei reacții complexe a fătului și a placentei la diferite stări patologice ale organismului matern și se manifestă prin dereglări evidente ale funcțiilor complexe trofice, de transport, metabolice și endocrine ale placentei, care stau la baza patologiei fătului și nou-născutului. Ca rezultat al IP, se dezvoltă restricție de creștere intrauterină a fătului (RCIU) la făt în circa 50-60% din cazuri sau survine suferința fetală și moartea antenatală a fătului [50, 59, 68].

Dereglările apărute în formarea și funcționarea placentei sunt determinate de maladiile cardiovasculare ale gravidei, de patologia renală, hepatică, pulmonară, sangvină, precum și de

bolile sistemului neuroendocrin (diabetul zaharat, hipo- sau hipertiroidismul, patologia hipotalamusului și a glandelor suprarenale), de patologia obstetricală și ginecologică, de factorii sociali etc. [120,130, 155].

Printre complicațiile sarcinii ce conduc mai fervent la dezvoltarea IP, locul de frunte îi aparține preeclampsiei [143]. Frecvența insuficienței placentare cronice în preeclampsie constituie 30-51,5%, RCIU – 23-44%, suferința fetală – 28-50% cazuri [203]. În apariția complicațiilor gestaționale ce conduc la IP, iminența persistentă de întrerupere a sarcinii are o frecvență semnificativă. De asemenea, incidența crescută a insuficienței placentare este caracteristică anomaliilor de inserare a placentei (inserare joasă sau placenta praevia), sarcinii multiple [147,195]. Un loc aparte printre cauzele insuficienței placentare îl ocupă uterul cicatrizat după operațiile cezariene sau reconstructiv-plastice precedente.

În pofida caracterului multifactorial al IP, este aproape imposibil de a identifica o singură cauză a acestei complicații. Este clar că stările patologice enumerate nu influențează în egală măsură dezvoltarea insuficienței placentare. Deseori, dezvoltarea acestei patologii implică mai mulți factori etiologici, dintre care unul poate fi dominant. Ca urmare a impactului factorilor nocivi, se declanșează mecanismele patogenice, care conduc în consecință la formarea IP, iar în final – la suferința și malnutriția fetală [135].

Unul dintre cei mai importanți factori patogenici care contribuie la dezvoltarea IP este insuficiența invaziei citotrofoblastului. În cazul în care, către finele primului trimestru de sarcină, nu este pe deplin realizată prima etapă a invaziei lui, se va înregistra un debit redus de sânge matern la placenta chiar de la termenele timpurii de sarcină [42]. În caz de insuficiență următorului val de invazie a citotrofoblastului în segmentele miometrale ale arterelor spiralate, ultimele vor păstra endoteliul și membranele elastice. Lumenul îngust al arterelor spiralate, rezistența și sensibilitatea lor împiedică circuitul sangvin normal, fapt care nu asigură o menținere adecvată a circulației utero-placentare și, în cele din urmă, conduce la o diminuare a alimentării cu sânge a vilozităților placentare și la ischemia țesutului. Dereglările fluxului sangvin în arterele spiralate sunt însoțite de hemoragii în spațiul intervilo-zitar [82].

Patologia arterelor spiralate poate conduce la decolarea prematură a placentei și la ischemierea ei. La fel de importantă în patogeniza insuficienței placentare (IP) este și starea arborelui vilozitar, care definește funcția de transport a placentei. Este cunoscut faptul că diferite tipuri de vilozități au diferențe semnificative în capacitatea de a transporta oxigen și substanțe nutritive. Deci, o tulburare a formării arborelui vilozitar poate fi însoțită de astfel de manifestări ale IP ca suferința fetală și RCIU [35]. Cea mai gravă formă a IP se dezvoltă în cazul unei combinații de tulburare a fluxului sangvin matern și imaturitatea arborelui vilozitar, dar rolul

mecanismelor patogene în apariția insuficienței placentare este determinat de factorul etiologic [48].

Substratul histologic al IP primare este o tulburare a angiogenezei, a ramificării și maturizării vilozităților coriale. Insuficiența placentară secundară apare în a doua jumătate a sarcinii sub influența factorilor exogeni. Ca substrat morfologic al IP secundare apar dereglările fluxului sangvin utero-placentar și fetoplacentar, asociate cu modificările involutiv-degenerative ale vilozităților coriale, urmate de dezvoltarea reacțiilor celulare și tisulare adaptive compensatorii ale placentei [50].

Unele cercetări au avut scopul de a determina gradul de corelare dintre stresul oxidativ, activitatea fermenților lizosomal și patologia vaselor placentare. Astfel, a fost lansată ipoteza că, în patologia DPPNI, rolul primar revine insuficienței lojei placentare. Aceasta se confirmă prin lipsa schimbărilor în sinteza proteinelor placentare în cazurile de dezlipire a placentei la femeile fără preeclampsie [59]. Reducerea activității structurale și celei funcționale ale membranelor biologice conduce la o inhibare severă a proceselor metabolice în celule. Aceste modificări sunt înregistrate în bolile extragenitale ale gravidelor, în special în anemiile de diverse origini [176].

Printre provocările obstetricii contemporane se numără și identificarea unor predictorii serologici care ar permite anticiparea insuficienței placentare, inclusiv a decolării premature de placenta normal inserată.

Pe parcursul sarcinii, inițierea și dezvoltarea angiogenezei placentare depind de echilibrul factorilor proangiogenici și antiangiogenici în celulele endoteliale. Pentru dezvoltarea vascularizației placentei și funcționarea ei normală, au o importanță deosebită factorii angiogenezei: inductorii (VEGF – vascular endothelial growth factor, FGF – fibroblast growth factor, angiopoietina) și inhibitorii (interferonul alfa, endostatina, angiostatina și proteazele distrugătoare de matrice extracelulară). Astfel, angiogeneza este strict controlată de acest „echilibru angiogen”, un echilibru fiziologic între semnalele stimulatoare și cele inhibitoare pentru creșterea vaselor de sânge [176].

Formarea noilor vase sangvine se produce în timpul regenerării plăgilor și organelor, iar în sistemul de reproducere feminin – în timpul ovulației, menstruației și formării placentei. De asemenea, angiogeneza este un factor important în multe procese patologice, cum ar fi creșterea tumorilor, artrita reumatoidă, retinopatia diabetică și psoriazisul. Conform rezultatelor unor studii, remodelarea vasculară în timpul placentăției are loc sub influența factorilor proangiogenici, cum ar fi PlGF (factorul de creștere placentară) și VEGF (factorul endotelial de creștere vasculară), și a factorilor antiangiogenici: endoglina solubilă (sEng) și tirozinkinaza solubilă (sFlt1) [225]. Așa-zisa ”placentăție normală” are loc în condițiile în care se menține echilibrul dintre factorii pro- și

antiangiogenici, nivelul seric al factorilor proangiogenici (VEGF, PlGF) fiind mai înalt decât cel al factorilor antiangiogenici (sEng, SFlt1) [36].

Cercetările consacrate placentăției patologice au scopul să identifice particularitățile de expresie a factorilor antiangiogenici, condițiile și termenele de sarcină, care pot modifica nivelul lor. În etapele tardive ale angiogenezei, macrofagele, fibroblastele și celulele musculare netede secretă factori angiogenici care inhibă migrarea și proliferarea celulelor endoteliale, fără a afecta viabilitatea lor. Sinteza factorilor antiangiogenici constituie o parte integrantă a angiogenezei normale. În procesul de vascularizare, sinteza inhibitorilor servește drept factor de protecție pentru invazia excesivă a celulelor trofoblastice, precum și drept obstacol în calea dezvoltării ulterioare a modificărilor patologice în patul vascular. Factorii antiangiogenici posedă o mare afinitate la endoteliu [31].

Angiogeneza, fiind un proces foarte complex, poate fi indusă prin acțiunea factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF) și poate fi inhibată eficient prin neutralizarea anticorpilor către VEGF sau a receptorilor lui. VEGF este unic în calitatea sa de factor angiogenic, datorită faptului că cei 2 receptori cunoscuți la moment, VEGF receptor – 1 (VEGFR-1) și VEGF receptor – 2 (VEGFR-2), sunt exprimați doar pe celule endoteliale și, în mod excepțional, pe celulele trofoblastice umane. Acești receptori ai tirozinkinazei sunt prezenți în țesutul placentar chiar din primul trimestru de sarcină.

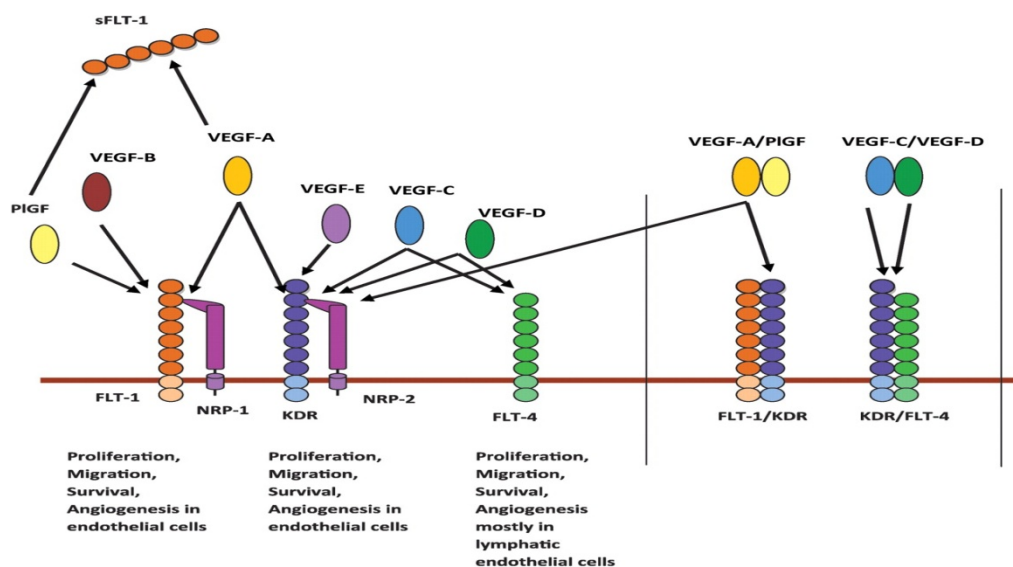


Fig. 1.1. Interacțiunea și funcțiile factorilor angiogenici de creștere și ale receptorilor lor
Sursă. Andraweera P. et al., 2012 [78].

VEGF a fost apreciat ca un mitogen specific endotelial și inductor al angiogenezei. El s-a dovedit a fi identic cu factorul descris anterior – cel al permeabilității vasculare. Funcția lui principală constă în stimularea supraviețuirii celulelor endoteliale în vasele de sânge nou-formate. VEGF (numit și VEGF-A) se întâlnește sub diferite izoforme, care sunt codificate prin variante ARN – îmbinate, derivate dintr-o singură genă. Au fost descrise cel puțin cinci izoforme umane: VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ și VEGF₂₀₆. Ele diferă prin capacitatea de legare a heparinei, care ar putea afecta ratele de difuzie în spațiul extracelular [63]. Totodată, VEGF este „membru fondator” al unei familii în dezvoltare de factori de creștere, cuprinzând cel puțin șase proteine diferite, care se leagă la diferiți membri ai familiei de receptori VEGF. S-a demonstrat că, în placenta umană, VEGF este localizat în trofoblastul vilos, în macrofagele situate atât pe partea fetală, cât și pe cea maternă [37].

Funcția VEGF / sistem receptor VEGF nu se limitează la etapa de dezvoltare vasculară timpurie, deoarece se manifestă în toate organele în curs de dezvoltare. Receptorii factorului A endotelial de creștere vasculară (VEGF-A) cu afinitate înaltă sunt localizați preponderent în vasele sangvine în dezvoltare, pe când VEGF-A este secretat de celulele adiacente. A fost demonstrat că VEGF-A este un stimulator puternic al proliferării celulelor endoteliale, migrării și producerii de activatori ai plasminogenului, necesar degradării proteolitice a matricei extracelulare. Toate cele menționate reprezintă niște markeri ai activității angiogenice. Astfel, VEGF-A stimulează creșterea și supraviețuirea vaselor sangvine în organele în creștere/dezvoltare într-un mod paracrin.

Este cunoscută și o altă proprietate a VEGF-A de a induce hipoxia. Astfel, creșterea valorii VEGF-A poate fi considerată un mecanism important, prin care în țesutul hipoxic este inițiată formarea compensatorie a vaselor de sânge. Creșterea transcripției ARN m a VEGF-A, survenită ca răspuns la hipoxie, este atribuită în mare măsură activității factorilor inductibili ai hipoxiei, cum ar fi HIF-1 și HIF-2. Mecanismele de reglare prin creșterea valorii factorului VEGF-A ca răspuns la hipoxie au fost inițial implicate în controlul angiogenezei patologice, dar ele pot fi, de asemenea, activate atât în angiogeneza de dezvoltare, cât și în angiogeneza fiziologică pe parcursul vieții [33].

În afară de VEGF, singura și unica proteină angiogenică care influențează în mod direct celulele endoteliale este factorul de creștere placentar (PlGF) care, după structură, în 50% este omolog cu VEGF și se leagă la-VEGFR-1. În placenta umană, PlGF este expresat atât în sincițiul trofoblastic vilos, cât și în pereții vaselor sangvine de calibru mare [31].

Factorul de creștere placentar a fost determinat atât în lichidul amniotic, cât și în sângele din cordonul ombilical. Acest fenomen a condus la concluzia că acestea reprezintă materia primă pentru sinteza PlGF. Concentrația factorului de creștere placentar progresa odată cu creșterea termenului de gestație: până la sfârșitul trimestrului al II-lea, ea se mărește de aproximativ patru

ori, în comparație cu trimestrul I. Acest fapt corelează cu mecanismele de sporire agreutății placentei și, respectiv, scădere a volumului de sânge placentar circulant [60].

PlGF este puternic exprimat în placenta, având un rol bine definit în angiogeneza placentară. Se consideră că PlGF acționează, în primul rând, asupra celulelor trofoblastice care exprimă VEGFR-1, ce are un impact negativ asupra participării angioblastelor în vasculogeneză. S-a demonstrat că PlGF este un stimulator foarte slab al chemotaxiei celulelor endoteliale și al proliferării. Aceste efecte diferite pot fi explicate prin faptul că VEGF se leagă atât de VEGFR-1, cât și de VEGFR-2, rezultând într-o angiogeneză ramificată, în timp ce PlGF formează legături cu VEGFR-1, dar nu și cu VEGFR-2, rezultând în angiogeneza fără ramificare [64, 71].

Astfel, factorii VEGF și PlGF au un rol important în dezvoltarea embrionară și creșterea placentei. Corelațiile acestor factori de creștere, efectele lor și tiparele lor de exprimare pe tot parcursul gestației, cu dezvoltarea arhitecturii vilozităților, sugerează că VEGF și VEGFR-2 sunt implicați, în primele două trimestre de sarcină, în dezvoltarea patului capilar bogat ramificat al vilozităților mezenchimului și celulelor imature, intermediare. Totodată, PlGF și VEGFR-1 cu o probabilitate mai mare participă în formarea capilarelor slab ramificate, lungi, în formă de bucle, în al treilea trimestru de sarcină. Deoarece nivelul VEGF scade de-a lungul gestației, se sugerează un posibil mecanism de regresie a rețelei de capilare în timpul formării vilozităților stem [68].

Există studii care au determinat că PlGF și VEGF reacționează primii prin diminuare în cazurile de invazie trofoblastică anormală, de exemplu, în preeclampsii și RCIU. Într-un studiu care a inclus 192 de gravide cu preeclampsie, au fost determinate nivele diminuate ale factorilor proangiogenici PlGF și VEGF cu câteva săptămâni înainte de apariția preeclampsiei și un nivel crescut al formei solubile a endoglinei în trimestrul II de sarcină [46, 158].

Un șir de cercetători au studiat valorile absolute ale PlGF la gravidele cu sindrom metabolic. A fost demonstrat că gestantele cu acest sindrom au un risc crescut de a dezvolta preeclampsie și DPPNI. Determinarea PlGF (sensibilitate 71%, specificitate 63%) poate servi ca test de pronostic pentru dezvoltarea acestor complicații. Autorii concluzionează că cu cât este mai scăzut nivelul de PlGF în trimestrul I de sarcină, cu atât mai devreme este necesar de a aplica un șir de măsuri pentru prevenirea complicațiilor severe gestaționale, în special, administrarea de preparate angioprotectoare [149].

Odată cu dezvoltarea trofoblastului placentar în condiții hipoxice, se mărește fluxul factorilor antiangiogenici (sEng, SFlt1) în sângele matern. Concentrația lor crescută inhibă diferențierea citotrofoblastului placentar și interferează cu invazia lui, care are un rol direct în patogeneza placentăriei anormale, asociate cu dezvoltarea insuficienței placentare și a restricției de creștere fetală [67, 99].

Endogлина, unul dintre factorii antiangiogenici, este o glicoproteină codificată de gena ENG, localizată la suprafața celulelor, în special a arterelor în dezvoltare. Această proteină face parte dintr-un complex de proteine „TGF beta receptor complex”, care asigură formarea ulterioară a vaselor sangvine, cu diferențierea lor în artere și vene. Glicoproteina dată are un rol crucial în angiogeneză, de aceea studierea ei este relevantă inclusiv în creșterea tumorală și în metastazarea celulelor canceroase [132].

Conform unor cercetători, endogлина solubilă (sEng) este rezultatul clivării proteolitice a metaloproteinazei MMP-14 în spațiul extracelular, fiind identificată în celulele endoteliale ale macrofagilor și monocitelor activate, celulele musculaturii netede [201]. Totodată, alte cercetări denotă că endogлина reprezintă unul dintre coreceptorii membranei celulare a diverșilor factori de creștere, produsă de endoteliu și sincițiul trofoblastului, fiind unul dintre cei mai importanți factori angiogenici. sEng inhibă formarea tuburilor capilare in vitro și crește permeabilitatea vasculară, inducând hipertensiunea [132].

C. Signore et al., în 2006, și-au propus într-un studiu cercetarea relevanței sEng în DPPNI, testând nivelul sEng la un lot de 3631 de gravide, în trei perioade ale sarcinii: până la 20 săptămâni, în perioada 21-32 săptămâni și după 33 de săptămâni. La 29 din ele, sarcina și nașterea s-a complicat cu DPPNI. Astfel, comparând nivelul sEng la pacientele cu DPPNI și nivelul sEng la pacientele din grupul de control, s-a determinat un nivel mediu mai mare a sEng în toate cele trei perioade de testare, la diferite termene de sarcină, în grupul pacientelor cu DPPNI. Și gravidele cu hipertensiune arterială și/sau preeclampsie, la care sarcina s-a complicat cu DPPNI, au avut un nivel crescut al factorului antiangiogenic sEng, identificat în perioada sarcinii de la 21 la 32 de săptămâni. Prin urmare, sEng joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției endoteliale și în patogeneza insuficienței placentare [200].

Totodată, rezultatele unui alt studiu, ce a avut drept scop cercetarea concentrației endoglinei solubile la femeile care ulterior au dezvoltat DPPNI, indică la lipsa unei legături între nivelul sEng în trimestrul II și dezvoltarea ulterioară a DPPNI [217].

Cel de-al doilea factor antiangiogenic cu impact deosebit în creșterea endotelială vasculară la nivel de placentă este tirozinkinaza solubilă (sFlt1), având rolul de receptor pentru VEGF și PlGF. Proteina sFlt-1 se cuplează cu factorii proangiogenici, îi dezactivează, iar nivelul lor scade, ceea ce împiedică creșterea endotelială vasculară. Prin urmare, sFlt-1 reduce efectele benefice ale factorilor proangiogenici asupra endoteliului matern, ceea ce duce la diminuarea factorilor VEGF și PlGF. Importanța acestui factor constă în faptul că nivelul lui crește înainte de apariția semnelor clinice. Modificările în concentrațiile plasmatice materne ale sEng și PlGF,

inclusiv ale raporturilor sFlt1/PlGF, între primul și al doilea trimestru de sarcină conferă un risc crescut pentru dezvoltarea preeclampsiei și nașterea copiilor cu masa mică [170].

În prezent, factorii antiangiogenici sEng și sFlt1 sunt studiați mai frecvent prin prisma angiogenezei în dezlipirile de placentă și preeclampsie, considerându-se că patologiile date au același substrat morfopatologic [206]. Rezultatele unui alt studiu au definit o relație de reglementare între creșterea producției de VEGF la nivel decidual și creșterea expresiei sFlt1 în trofoblast, adiacent, la interfața materno-fetală. Rezultatul de bază al cercetării constă în faptul că sporirea nivelului de sFlt1 în celulele placentare poate fi un răspuns la creșterea concentrațiilor locale de VEGF produs în celulele deciduale materno. S-a constatat că sFlt1 joacă un rol critic local, chiar și în sarcinile normale, prin prevenirea tulburării circulației la nivel de placentă și de făt, care ar putea fi cauzată de excesul de VEGF [66]. În experiment, șoarecii cu nivel înalt de VEGF au manifestat eliminări vaginale sangvinolente, de pe interfața materno-fetală, iar feți înăscuți la termen, care au supraviețuit, au avut masa mai mică. Placentele cântăreau în medie cu 15% mai puțin. Cei cu nivele crescute de VEGF, dar cu nivelul sFlt1 scăzut au prezentat modificări histologice semnificative la nivel de trofoblast și deciduă prin congestie severă a sinusurilor venoase materno în deciduă și în labirintul vaselor fetale, precum și extravazarea extensivă a fibrinei. Astfel, a fost determinat că supraexpresia sFlt1 are un rol protectiv pentru placentă și făt prin faptul că nu permite hipercoagularea la nivel de placentă, cu toate că micșorarea expresiei VEGF prin excesul de sFlt1 la nivel local conduce la apariția semnelor clinice de preeclampsie [10].

Raportul dintre sFlt-1 și PlGF mai este numit *index de angiogeneză*. Un șir de cercetători au demonstrat că raportul dat este mai obiectiv în prognozarea preeclampsiei decât aprecierea valorii fiecăruia dintre cei doi biomarkeri separat. Valoarea raportului dintre sFlt-1 și PlGF poate fi asociată cu gradul de gravitate al preeclampsiei și oferă o prognoză pe termen scurt despre durata sarcinii și posibilul risc de naștere prematură. De rând cu tabloul clinic, raportul dintre cei doi parametri reprezintă un instrument obiectiv pentru confirmarea diagnosticului de preeclampsie [3].

Conform opiniei/declarației de consens a Societății Internaționale de Ultrasonografie în obstetrică și ginecologie, drept praguri pentru raportul sFlt1/PlGF au fost determinate următoarele valori:

1. Raportul sFlt1/PlGF sub 38 exclude o patologie hipertensivă (preeclampsia);
2. Raportul sFlt1/PlGF între 38 și 85 (22-34 săptămâni de sarcină) și 38-110 (>de 34 săptămâni) este sugestiv pentru preeclampsie, care poate debuta până la 4 săptămâni din momentul testării;

3. Raportul sFlt1/PlGF mai mare de 85 și, respectiv, 110 denotă un risc înalt pentru dezvoltarea preeclampsiei [3].

Având în vedere atât riscul de apariție a convulsiilor eclamptice, cât și necesitatea operației cezariene urgente la paciențele cu preeclampsie, a fost analizat nivelul acestor markeri în lichidul cefalorahidian și corelația dintre aceste niveluri și cele plasmatice, precum și corelația cu severitatea preeclampsiei, respectiv cu nivelurile indicatorilor de gravitate a preeclampsiei (tensiune arterială, proteinurie, diureză etc.). Aceste modificări la nivelul lichidului cefalorahidian pot duce la disfuncții endoteliale și la creșterea permeabilității vasculare a barierei hematoencefalice. Ele pot provoca apariția encefalopatiei hipertensive, denumită și "sindrom reversibil de encefalopatie posterioară" [109]. Rezultatele studiului confirmă scăderea PlGF seric la paciențele cu preeclampsie, în contrast cu creșterea valorilor sale în lichidul cefalorahidian [6].

L. Dugoff et al. (2004) au determinat că nivelul scăzut de PAPP-A a fost asociat cu un risc crescut de deslipire prematură a placentei [103].

Un studiu realizat de cercetătorii autohtoni a avut scopul de a investiga corelația dintre nivelul citokinelor în lichidul amniotic fetal și în sângele matern în trimestrul II de sarcină la gestantele cu vârsta peste 35 de ani, la care ulterior s-a dezvoltat decolarea prematură a placentei. S-a constatat că declanșarea DPPNI este precedată de creșterea semnificativă a IL-12 și VEGF în lichidul amniotic și a IL-6 în sângele matern [4].

În cadrul unui studiu recent au fost supuse analizei rezultatele sarcinilor monofetale la 80 de femei, care au dat naștere la copii cu encefalopatie hipoxic-ischemică. La 18-22 și respectiv 30-34 de săptămâni de gestație, au fost examinate valorile factorului de creștere endotelial vascular, factorului de creștere placentar și receptorilor solubili pentru factorul de creștere endotelial vascular în sângele femeilor gravide. Prevalența statutului antiangiogen și un nivel ridicat de endotelină 1 ($>1,8$ pg/ml) în sângele matern în trimestrul II denotă o insuficiență placentară și disfuncții endoteliale, care se manifestă în trimestrul III de sarcină cu complicații gestaționale și perinatale ulterioare. O abordare de perspectivă pentru eficientizarea tratamentului acestor complicații ar fi administrarea în doze mici a didrogesteronului și a aspirinei în trimestrele I–II ale sarcinii [68]. Așadar, mai mulți cercetători consideră că placenta este un factor declanșator pentru deteriorarea celulelor endoteliale. Placenta ischemică produce o varietate de factori ce pot provoca deteriorarea celulelor endoteliale și conduce la un dezechilibru al factorilor de creștere vasculari, care favorizează creșterea ulterioară progresivă a severității insuficienței placentare [32].

Astfel, cercetând sursele bibliografice la tema studiului, am determinat că decolarea prematură de placenta normal inserată este o entitate nosologică ce, în fond, reprezintă o

complicație obstetricală majoră. Deși în plan cantitativ ea este determinată de o incidență relativ moderată, totodată are un impact nefavorabil asupra indicatorilor de morbiditate și mortalitate maternă și perinatală. În ultimii ani, tot mai multe lucrări științifice sunt consacrate temei studiate, dar rezultatele obținute apar ca secvențiale, iar unele momente sunt neelucidate sau contradictorii. Cele relatate ne-au determinat să inițiem prezentul studiu, consacrat DPPNI.

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

Pentru realizarea scopului propus, am trasat următoarele obiective:

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 proinflamatorii 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 obstetrice.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. DPPNI reprezintă un sindrom gestațional anatomoclinic acut, paroxistic, care vizează dezlipirea placentei pe o suprafață variabilă la nivelul sinusului ei de implantare, înaintea nașterii fătului, cu formarea unui hematom retroplacentar. Dat fiind faptul că DPPNI condiționează o morbiditate și o mortalitate perinatală și maternă înalte, interesul științific față de această stare patologică este în continuă creștere.

2. Deși există numeroase lucrări științifice consacrate, direct sau tangențial, elucidării diverselor aspecte ale DPPNI, până în prezent nu este cunoscută etiologia și nu sunt definite clar verigile etiopatogeniei acestei maladii. Studiarea lor va permite prognozarea dezvoltării DPPNI și aplicarea măsurilor de prevenire prin diagnosticul și tratamentul oportun al stărilor morbide de fond.

3. Literatura de specialitate în domeniu nu conține un punct de vedere unic asupra ponderii și rolului factorilor de risc pentru dezvoltarea decolării de placentă, datele fiind destul de controversate. Estimarea lor în prezenta cercetare va permite identificarea anumitor repere, în baza cărora vor fi formate grupele de risc pentru apariția DPPNI.

4. Numărul studiilor cu referire la rolul factorilor pro-și antiangiogenici în dezvoltarea patologiei gestaționale este în continuă creștere. Ele vizează rolul acestor factori în hipertensiunile induse de sarcină, restricțiile de creștere a fătului, sarcina oprită în evoluție. Suportul științific existent denotă că la originea acestor afecțiuni sunt disfuncțiile endoteliale vasculare. În acest context, este necesar de a elucida rolul factorilor angiogenici în perspectiva dezvoltării DPPNI.

2.MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Pornind de la ipoteza de cercetare, în temeiul realizării obiectivelor tezei, pentru a estima impactul factorilor angiogenici în geneza unei patologii obstetricale acute ca decolarea prematură de placentă normal inserată, am proiectat să efectuăm, în perioada 2010-2016, un studiu prin care urma să apreciem tendințele epidemiologice, factorii de risc, dinamica markerilor biochimici în dezvoltarea acestei stări patologice cu impact nefavorabil asupra morbidității și mortalității materne și perinatale. În acest scop au fost folosite metode de cercetare aplicate în epidemiologie și biostatistică, cu înregistrarea fenomenelor prezente în studiu, a dinamicii acestor fenomene, cu determinarea tendințelor și a corelării lor cu alți factori.

2.1. Caracteristica generală a studiului: grupul de cercetare, etapele și designul studiului

Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 5 din 19.12.2013).

Studiul dat a fost realizat în IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 (or. Chișinău), unde au loc circa o treime din numărul total de nașteri din Republica Moldova. **Obiecte de studiu** au fost femeile gravide, nou-născuții, foile de observație și probele biologice recoltate – sângele gravidelor, placenta și anexele ei. Prezenta cercetare a cuprins anii 2010-2016 și a fost realizată în patru etape:

Etapa I. Definirea problemei și elaborarea planului de cercetare.

1. Studiarea situației existente în domeniu prin analiza literaturii științifice și metodico-didactice la tema vizată în cercetare.
2. Aprecierea scopului și a obiectivelor cercetării.
3. Determinarea volumului și a perioadei de studiu.

Etapa II. Observarea statistică și acumularea materialului de cercetare.

1. Elaborarea chestionarului și a instrumentelor de colectare a materialului de studiu.
2. Înregistrarea caracteristicilor fenomenelor prin extragerea informației din fișele de observație și completarea datelor în chestionare.

Etapa III. Evaluarea în dinamică a parametrilor clinici, biochimici și morfologici ai pacienților incluse în studiu.

Etapa IV. Analiza statistică și sinteza rezultatelor obținute.

Prezenta cercetare a fost realizată prin intermediul a două tipuri de studii:

- *retrospectiv*, ce reprezintă o analiză medico-socială a pacientelor internate cu diagnosticul de decolare prematură a placentei normal inserate în instituțiile medico-sanitare publice, în perioada 2010–2015;
- *prospectiv*, în cadrul căruia au fost supuse studiului cazurile de decolare prematură de placenta normal inserată pe parcursul anului 2015.

Pentru a realiza obiectivele cercetării, au fost planificate studiile de tip transversal și de cohortă.

Studiul transversal

Algoritmul studiului analitic observațional de tip caz-control a fost organizat și realizat conform designului prezentat în figura 2.1.

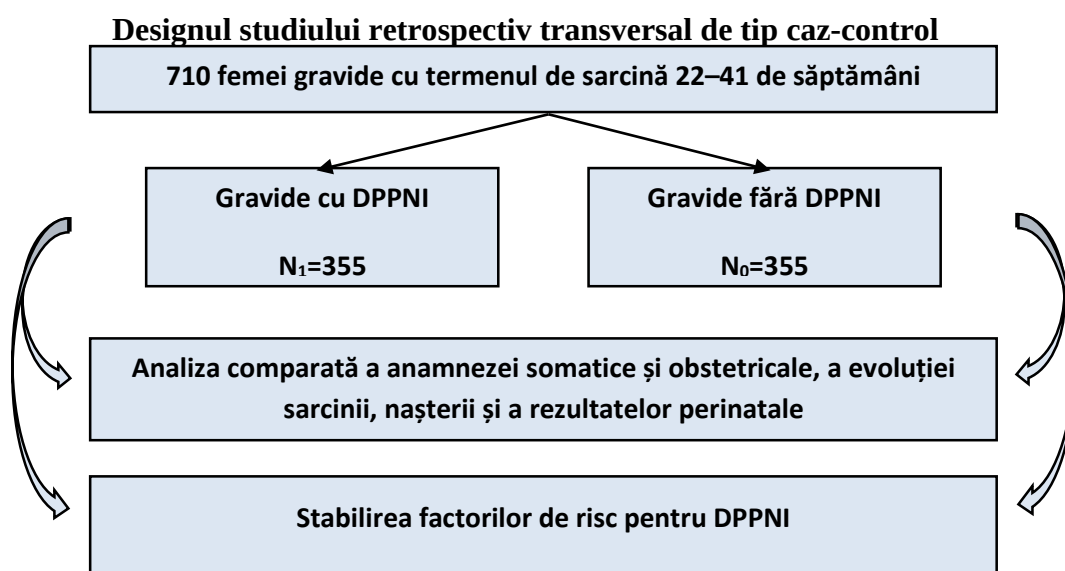


Fig. 2.1. Designul studiului retrospectiv transversal de tip caz-control.

Numărul necesar de unități de cercetare a fost determinat după formula respectivă, în baza căreia a fost calculat volumul eșantionului reprezentativ:

$$n = P (1 - P) (Z_{\alpha}/d)^2, \quad (2.1)$$

unde: **d** – distanța sau toleranța – indică cât de aproape de proporția care ne interesează trebuie să fie valoarea estimată ($d=0.01$);

(1 - P) – intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor obținute, coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$;

P– conform datelor bibliografice, fenomenul DPPNI se întâlnește de la 0,5 până 1,0%, în medie 0,75% de cazuri ($P=0,0075$) [210,218].

Introducând datele în formulă, a fost obținut următorul rezultat:

$$n = 0.0075 \times 0.9925 (1.96/0.01)^2 = 286.$$

Astfel, lotul de cercetare transversal trebuie să includă nu mai puțin de 286 de femei gravide cu decolarea prematură de placentă normal inserată.

În scopul sporirii reprezentativității cercetării, pentru studiul retrospectiv 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 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.

Studiul de cohortă

Pentru a determina rolul factorilor angiogenici, aspectele morfopatologice, prognosticul pentru sarcină și naștere la femeile gravide cu decolare prematură de placentă normal inserată, a fost planificat studiul prospectiv de cohortă, designul căruia este prezentat în figura 2.2.

Designul studiului prospectiv de cohortă

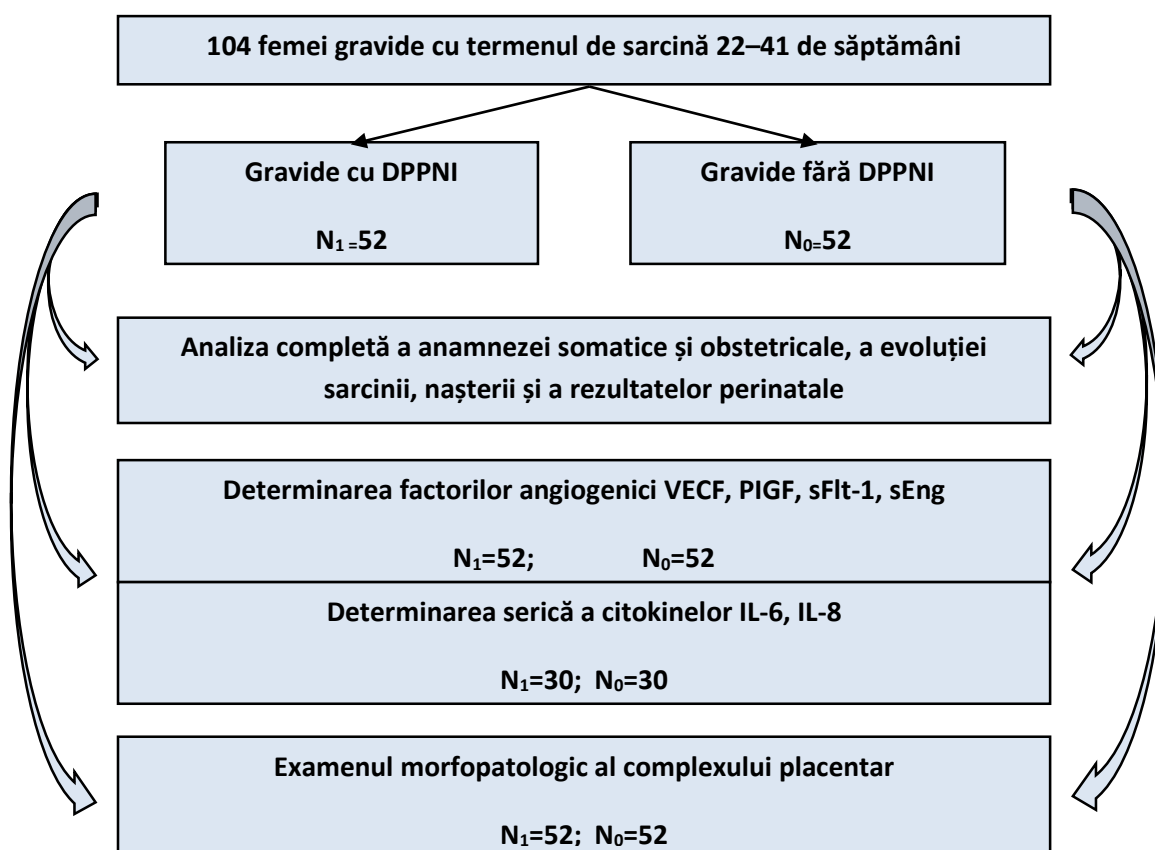


Fig. 2.2.Designul studiului prospectiv de cohortă.

Volumul eșantionului a fost calculat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \quad (2.2)$$

unde: P_0 = proporția femeilor gravide cu decolarea placentei. Conform datelor bibliografice, cota factorilor care determină acest fenomen este în medie de 45,0% ($P_0=0,45$) [10,88].

P_1 = proporția femeilor gravide cu decolarea placentei în lotul de cercetare. Presupunem că cota acestora va constitui 0,80 ($P_1=0,80$);

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,625$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație – este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației – este de 10,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$;

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.625 \times 0.375}{(0.45-0.80)^2} = 45;$$

Pentru cercetarea prospectivă au fost create două loturi:

- Lotul de cercetare L_1 , care a inclus 52 de femei gravide cu DPPNI;
- Lotul de control L_0 , care a inclus 52 de femei gravide fără DPPNI.

Criteriile de includere a pacientelor în lotul de cercetare au fost:

- gestantele care au dezvoltat DPPNI după 22 săptămâni de sarcină.

Criteriile de excludere a pacientelor din lotul de cercetare au fost:

- gravidele cu DPPNI până la 22 de săptămâni de sarcină;
- DPPNI pe fondul placentei praevia.

Studiul retrospectiv a fost realizat în baza unui chestionar, aplicabil atât lotului de bază, cât și celui de comparație, care a inclus opt compartimente ce conțineau 161 de întrebări (Anexa1): date generale, anamneza somatică, anamneza ginecologică, anamneza obstetricală, evoluția și conduita sarcinii prezente, în care a survenit DPPNI, complicațiile apărute, evoluția perioadei postnatale (postoperatorii), date despre starea intrauterină a fătului și starea nou-născutului. Rezultatele obținute în cadrul studiului retrospectiv au stat la baza determinării factorilor de risc pentru dezvoltarea fenomenului de decolare prematură a placentei normal inserate.

2.2. Metodele clinico-paraclinice de examinare și cercetare

Pentru atingerea obiectivelor trasate în prezentul studiu, au fost efectuate cercetări conform protocolului de investigare clinică, care cuprinde colectarea și interpretarea datelor: anamnestice, ale examenului clinic obiectiv și rezultatele examinărilor paraclinice și de laborator.

Am utilizat următoarele metode de colectare a datelor: interviuarea pacientelor conform chestionarului special elaborat, analiza documentației medicale pentru completarea datelor, aprecierea rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice, evaluarea în dinamică a manifestărilor clinice. De asemenea, au fost apreciate metodele și durata stabilirii diagnosticului de DPPNI de la momentul internării gravidelor în staționarul obstetrical, metodele de finalizare a sarcinii și a nașterii, volumul hemoragiilor, complicațiile apărute.

Studiul prospectiv a fost realizat în baza unui acord informat, încheiat cu fiecare pacientă inclusă în studiu (se păstrează în fișele de observație a gestantelor).

Examenul ecografic a fost efectuat la aparate cu sonde convexe, cu frecvența de 3,3-6,6 MHz, prin metoda transabdominală, folosind programul obstetrical ce funcționează în regim real și posedă funcția Doppler duplex. În cadrul examenului ecografic al sarcinii a fost efectuat studiul morfologiei fetale, au fost determinate datele antropometrice ale fătului, fiind apreciate rezultatele analizei curbelor velocimetrice Doppler, cantitatea lichidului amniotic, starea placentei, prezența hematomului retroplacentar sau a altor semne de decolare a placentei.

În scopul evaluării stării funcționale a fătului, a fost utilizată metoda cardiocografiei fetale (CTG), bazate pe înregistrarea unor indicatori specifici, cum ar fi ritmul bazal, variabilitatea, nivelul de accelerații și decelerații în funcție de starea de repaus sau contractibilitatea uterină.

Examinarea stării nou-născuților de la gestantele cu DPPNI a inclus aprecierea scorului Apgar la primul și al 5-lea minut de viață, a masei fătului la naștere, a gradului de prematuritate; necesitatea de îngrijire în secția de terapie intensivă și reanimare, durata suportului respirator, mortalitatea și morbiditatea prin așa patologii ca sindromul detresei respiratorii (SDR), pneumonie, hemoragie intraventriculară (HIV) etc.

Toți biomarkerii (factorii angiogenici) și citokinele plasmatice au fost determinate în Laboratorul Biochimic al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (șef Laborator –dl Valentin Gudumac, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale).

Pentru testarea nivelului seric al markerilor angiogenici, de la gestantele cu DPPNI și de la cel incluse în lotul de control au fost prelevate câte 10 ml de sânge venos, care ulterior a fost centrifugat. Serul obținut a servit ca material de cercetare pentru determinarea următorilor biomarkeri:

- VEGF – o proteină-semnal de importanță crescută, implicată atât în vasculogeneză (formarea *de novo* a sistemului circulator al embrionului), cât și în angiogeneză (formarea de noi vase din cele preexistente). Factorul VEGF crește permeabilitatea microvascularizării, fiind numit uneori „factor de permeabilitate vasculară” [154].
- PlGF (factorul de creștere placentar) – o proteină codificată de gena cu același nume, moleculă-cheie în angiogeneză, inclusiv în timpul sarcinii [132].
- sFlt-1 (sVEGFR-1) (tirozinakinaza solubilă) – o proteină care dezactivează proteinele ce determină creșterea vaselor de sânge și are rolul de a inhiba angiogeneza prin legarea de formele libere ale VEGF și PlGF, reducând efectele factorilor angiogenici asupra endoteliului matern și ducând la dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale și a proteinuriei [207].
- sEng (endoglina solubilă) – o proteină antiangiogenică, nivelul căreia crește în patologiile placentei, determinate de insuficiența utero-placentară [201].

Pentru determinarea rolului procesului inflamator în decolarea prematură a placentei normal inserate a fost apreciat nivelul seric de interleukina 6 și interleukina 8. Interleukina 6 (IL-6) este produsă ca răspuns la infecțiile bacteriene și virale, inflamații sau traumatisme, ajungând rapid la nivele plasmatiche detectabile. Interleukina 8 (IL-8) este secretată ca peptid mic, în special de celulele endoteliale, și are un rol major de a induce acumularea neutrofilelor în regiunile lezate în cadrul răspunsului inflamator al organismului [128, 221].

Determinarea factorilor de creștere vasculari și a citokinelor a fost efectuată cu ajutorul kiturilor de analize ELISA-sandwich ale firmei Wuhan Fine Biological Technology Co.Ltd. (China) conform instrucțiunilor anexate la setul de reactive.

Principiul metodelor de determinarea citokinelor și a factorilor de creștere prin procedeul ELISA-sandwich (Figura 2.3) se bazează pe utilizarea anticorpilor anticitokinici și a anticorpilor anti-factori de creștere de înaltă purificare, denumiți și ”anticorpi de captare” („capture antibodies”), care sunt adsorbiți necovalent pe microplăci cu 96 godeuri și servesc pentru capturarea specifică a proteinei-țintă – *target protein*. În cazul dat, aceasta se referă la citokinele și factorii de creștere prezenți în proba biologică și în diluțiile consecutive ale soluției-standard (aceasta conține citokina sau factorul de creștere ce urmează a fi determinat).

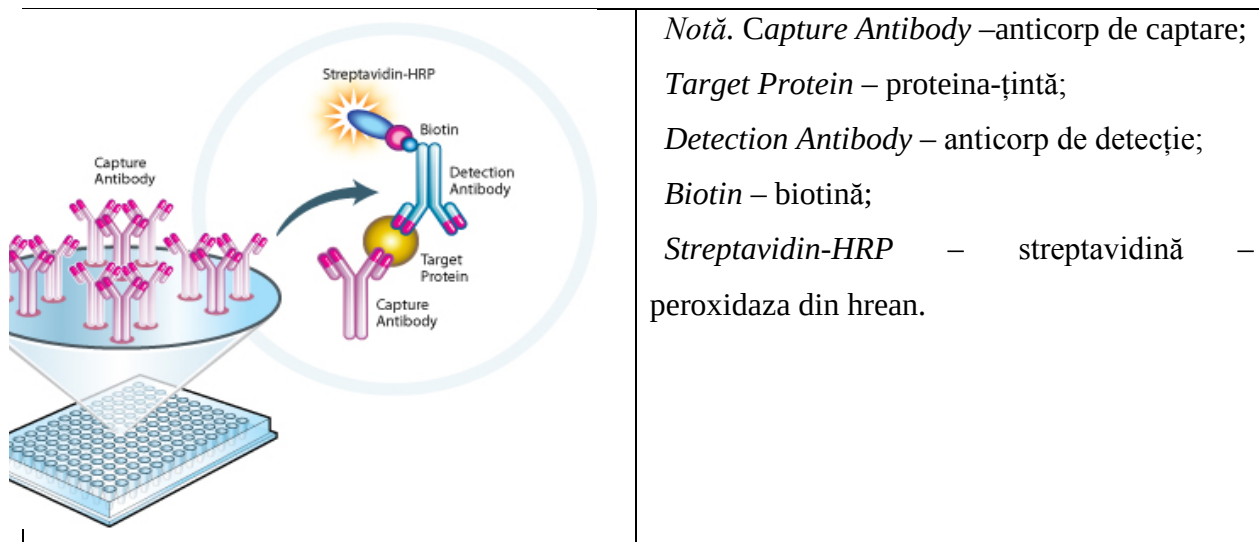


Fig. 2.3. Schema procedurii ELISA-sandwich.

Sursă: Halim N. et al., 2010 [115].

După înlăturarea materialului neatașat cu soluția tampon de spălare, factorii de creștere și citokinele fixate pe microplacă reacționează cantitativ cu anticorpii anticitokinici și anticorpii anti-factori de creștere conjugați cu biotina, denumiți în general *anticorpi de detecție* (detection antibodies). În continuare, se adaugă conjugatul enzimatic (conține streptavidină marcată cu peroxidaza din hrean – *Streptavidin-HRP Conjugate*, care se leagă cu biotina, formând un ”sandvici” din mai multe straturi: *anticorpi de capturare* – *proteina-țintă* (*citokine sau factori de creștere*) – *anticorpi de detecție* – *conjugat enzimatic* (*Streptavidin-HRP*).

Conjugatul enzimatic liber, care nu a reacționat, se înlătură prin spălări repetate, apoi se adaugă substratul cromogenic (conține tetrametil-benzidină și H_2O_2), iar reacția enzimatică, catalizată de peroxidaza din hrean, ulterior se stopează cu o soluție de acid sulfuric. Intensitatea produsului colorat este direct proporțională cu concentrația citokinei sau a factorului de creștere, prezent în proba biologică, și se determină prin spectrofotometrie la riderul spectrofotometric cu microplăci PowerWave HT (BioTek, SUA).

Rezultatele au fost calculate după curba de calibrare, construită în baza diluțiilor consecutive ale soluției-standard, care conține citokina sau factorul de creștere determinat.

În cadrul prezentului studiu au fost cercetate particularitățile morfostructurale ale complexelor placentare și ale lojei placentare în decolarea prematură a placentei normal inserate. Drept material pentru realizarea studiului au servit complexe placentare (nefixate și fixate în prealabil în sol. Formol 10%) și bioplatele lojei placentare a uterului din nașterile care au avut loc în secțiile de obstetrică ale IMSP SCM și IMSP IMC în anul 2015. În paralel, au fost studiate și

particularitățile zonei endometriale uterine în două preparate ale uterelor extirpate prin histerectomie, din cauza complicațiilor hemoragice ale DPPNI.

Explorărilor morfologice au fost supuse 104 complexe placentare la diverse termene gestaționale, fiind divizate în două loturi, în conformitate cu obiectivele trasate:

➤ I – *lotul de studiu*:

- complexe placentare (n=52);
- complexe placentare examinate prin metoda imunohistochimică (n=4);
- biotătele lojei placentare (n=26) în DPPNI;
- utere postpartum (n=2).

➤ II – *lotul-martor*: complexe placentare din nașteri normale (n=52).

Examinările morfopatologice s-au desfășurat conform unui protocol complex elaborat, bazat pe datele de morfometrie (macrometrie, organometrie), cu aprecierea aspectelor de formă a discului placentar (Anexa 2). Au fost investigate: modificările suprafețelor fetale și materne ale placentei, forma și locul inserției cordonului ombilical, aspectele de transparență și intransparență a corioamniionului membrano-placentar. Au fost prelevate câte 8 probe tisulare pentru examinarea histologică, după cum urmează: cordonul ombilical – 1, membranele extraplacentare – 2, discul placentar – 5. Semnificația cercetării placentei constă în evaluarea particularităților histopatologice ale structurii parenchimului placentar și ale membranei decidue din zonele adiacente hematomului retroplacentar (HRP) și la diversă distanță de la HRP. În prealabil, probele au fost fixate în sol. Formol 10%, apoi fiind prelucrate, conform standardului histopatologic, până la piese histologice cu utilizarea metodei convenționale de colorație *hematoxilină-eozină* (H&E) și, selectiv, histochemice cu picrofuxină *van Gieson*. Într-o evaluare a unor particularități ale angiogenezei, s-a utilizat metoda imunohistochimică cu anticorpii endoglină (CD 105). Examinarea histologică a biotătelor lojei placentare a fost efectuată postpartum în limitele de până la 1-1,5 ore.

Investigațiile morfopatologice ale complexelor placentare s-au desfășurat în Departamentul de Morfopatologie al IMSP IMC, în Laboratorul Științific de Morfopatologie sub auspiciile șefului de laborator, dna Lilia Sinițina, dr. med., conf.cercet.

2.3. Metodele de evaluare statistică pentru analizarea rezultatelor

Media aritmetică este un indicator cuprins între valoarea cea mai mare și valoarea cea mai mică ale colectivității statistice; reprezintă un nivel numeric mediu calculat, neutralizând abaterile atipice, și demonstrează acea valoare care ar putea fi obținută, dacă toți factorii ar avea o influență constantă asupra tuturor unităților înregistrate.

Eroarea-standard (ES) este precizie care aproximează media calculată din valorile unei serii statistice, supuse studiului.

Testul Student (t) este utilizat pentru compararea mediei unui factor statistic în limitele a una-două populații studiate, cum ar fi: mediile aritmetice a două loturi diferite, media unui factor statistic, calculat pentru o populație cu o medie teoretică dată, mediile a două loturi diferite de cercetare cu dispersiile egale sau diferite, mediile obținute prin calculul pe așa-numitele „loturi-pereche”.

Coeficientul de corelație Pearson (rxy) reprezintă un indicator al asocierii liniare dintre două variabile, este cuprins între valorile -1 și +1, având semnificația de asociere pozitivă/negativă.

Riscul relativ (RR) reprezintă o măsură a legăturii dintre o maladie și prezența unui factor de risc, presupus a influența apariția ei. Riscul relativ este raportul dintre riscul la cei expuși și riscul la cei neexpuși (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.1. Tabelul de contingență 2 x 2 pentru un studiu „caz-martor”

		Boala		
		+ prezentă	- absentă	Total
Factor de risc	Expuși +	a	b	a+b
	Neexpuși -	c	d	c+d
	Total	a+c	b+d	N=a+b+c+d

Riscul la cei expuși: $Re = a/(a+b)$; Riscul la cei neexpuși: $Rn = c/(c+d)$;

Riscul relativ $RR = Re/Rn$, sau $R = (a \cdot (c+d)) / (c \cdot (a+b))$.

Riscul relativ indică de câte ori este mai mare probabilitatea de a contracta boala când persoana este expusă, decât atunci când nu este expusă. În general, valorile riscului relative, apropiate de 1, indică aceeași probabilitate de a lua boala atât la expuși, cât și la neexpuși, sau factorul de risc respectiv nu are o influență reală asupra apariției bolii. Dacă riscul relativ are valori mult mai mari ca 1, este o indicație că între factorul de risc și boală există o legătură de corelație care, de obicei, este interpretată ca fiind *cauzală*. Când riscul relativ are valori subunitare (mai mici ca 1), cazul este apreciat cu un factor *protector*. Deoarece în cazul studiilor de tip caz-control riscul relativ nu poate fi calculat direct, fiindcă proporția de cazuri din eșantionul studiat nu corespunde cu proporția de cazuri din populație, se calculează **Raportul de probabilitate (RP)** – „raportul cotelor”, ce reprezintă raportul dintre cota de îmbolnăviri la cei expuși și cota de îmbolnăviri la cei neexpuși. Valoarea RP este întotdeauna mai mare decât cea a RR.

Sensibilitatea (Se): probabilitatea testului pozitiv la pacienții cu boala dată. O sensibilitate foarte înaltă, în condițiile testului negativ, exclude prezența bolii.

Specificitatea (Sp): probabilitatea testului negativ la pacienții fără boala dată. Un test foarte specific (cu specificitate înaltă), atunci când este pozitiv, confirmă prezența bolii.

Raportul de probabilitate pozitiv (RP+) indică de câte ori se majorează probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv. $RP+ = \text{probabilitatea bolii la un individ cu testul pozitiv} / \text{probabilitatea lipsei bolii la un individ cu testul pozitiv}$.

Raportul de probabilitate negativ (RP-) indică în ce măsură se micșorează probabilitatea bolii în cazul testului negativ. $RP- = \text{probabilitatea bolii la un individ cu testul negativ} / \text{probabilitatea lipsei bolii la un individ cu testul negativ}$.

$RP+ = \text{sensibilitatea} / (1 - \text{specificitatea})$.

$RP- = (1 - \text{sensibilitatea}) / \text{specificitatea}$.

Analiza Box-Plot permite reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime / minime, a mediei aritmetice și a deviației-standard pentru fiecare variabilă.

2.4 Concluzii la capitolul 2

1. Prezentul studiu științific a fost efectuat în baza unei metodologii liniare, etapizate: argumentarea actualității problemei, cu formularea scopului și a obiectivelor de cercetare – stabilirea protocolului de cercetare – identificarea și definitivarea eșantionului de studiu – elaborarea chestionarelor – colectarea datelor – analiza și sinteza rezultatelor – formularea concluziilor și a recomandărilor practice.

2. Cercetarea particularităților evolutiv-clinice ale DPPNI și calcularea factorilor de risc pentru această urgență obstetricală au fost efectuate în baza unui studiu retrospectiv de tip caz-control, care a cuprins 355 de femei cu termenul de gestație mai mare de 22 săptămâni, sarcina și nașterea cărora s-au complicat cu DPPNI, *versus* lotul de comparație, format din 355 de femei gravide cu nașteri fără DPPNI.

3. În cadrul studiului prospectiv de cohortă au fost cercetați markerii angiogenici, citokinele proinflamatorii, aspectele morfopatologice ale complexului placentar și ale biopsatelor lojei placentare la femeile cu decolarea prematură de placentă normal inserată.

4. Pentru sistematizarea și argumentarea matematică a datelor obținute, precum și pentru formularea unor concluzii și recomandări practice obiective, au fost utilizate variate metode de prelucrare și analiză statistică.

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

Reieșind din scopul stabilit în recentul studiu, identificarea factorilor de risc și a gradului lor de interacțiune poate oferi instrumentul potențial pentru evaluarea riscului de dezvoltare al DPPNI, cu realizarea unor posibilități de diagnostic și tratament precoce. Deoarece DPPNI este o stare patologică, care afectează starea mamei și a fătului, cu dezvoltarea în scurt timp a multiplelor complicații, unele dintre ele vitale, cu necesitatea intervențiilor chirurgicale și chiar invalidizarea femeilor de vârstă reproductivă, am încercat de a face o analiză a evoluției clinico-paraclinice a cazurilor de decolare de placenta pentru a contura anumiți markeri predictivi de diagnostic și prognostic în dezvoltarea maladiei. Rezultatele obținute vor permite de a aprecia complexitatea acestei afecțiuni, cât și confirmarea ipotezei că ea are la bază asocierea cu o serie de maladii obstetricale și extragenitale, o evoluție de durată în timp și un potențial de a dezvolta complicații grave.

3.1.Particularitățile anamnestice și evolutiv-clinice ale gestantelor cu decolare prematură de placenta 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.

Astfel, pentru cercetarea retrospectivă 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. Lotul de comparație a fost selectat în mod aleatoriu, după metoda loturilor-pereche (matched-pair groups) și a fost identic cu lotul de cercetare după vârstă și statutul social al pacientelor. Studiul dat a fost realizat în IMSP Institutul Mamei și Copilului și în IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 (or. Chișinău), unde au loc circa o treime din numărul total de nașteri din republică.

Unul dintre obiectivele propuse ale acestui studiu a fost determinarea incidenței DPPNI la 1000 de nașteri în perioada de referință. Astfel, în SCM nr.1, în perioada 2010–2016, au avut loc 58626 de nașteri, dintre care 245 de cazuri au fost înregistrate cu DPPNI. Incidența patologiei date este de 0,42%, iar rata nașterilor complicate cu DPPNI în perioada analizată a variat de la 2,3 la 6,1 la 1000 de nașteri. În Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2010–2016 au avut loc 41487 de nașteri, dintre care 310 de cazuri s-au complicat cu DPPNI. Incidența calculată de DPPNI este de

0,75%, iar rata nașterilor asociate cu DPPNI a variat între 5,38 și 9,40 la 1000 de nașteri în perioada vizată (Anexa 3).

Datele studiului denotă că, în cele două instituții vizate, incidența DPPNI a avut un caracter curbiliniu, de la 0,51% în 2010 a crescut până la 0,64% în anii 2012-2013, micșorându-se până la 0,58% în 2016. În medie, în perioada dată, în Institutul Mamei și Copilului au avut loc 7,47 cazuri de dezlipire de placentă la 1000 de nașteri, incidența fiind considerabil mai mare decât la IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1, unde au fost înregistrate în medie 4,18 cazuri de DPPNI la 1000 de nașteri. Acest fapt se explică prin profilul cu risc sporit pentru naștere al gravidelor direcționate la instituția de nivel terțiar.

Datele despre structura de vârstă a pacientelor incluse în studiu sunt prezentate în Tabelul 3.1. Repartizarea cazurilor incluse în studiu pe grupele de vârstă nu diferă semnificativ statistic – $\chi^2=0,11$, $p>0,05$.

Tabelul 3.1. Repartizarea cazurilor cu DPPNI conform grupelor de vârstă (abs.,%)

Grupele de vârstă, ani	Lotul de bază, $n_1=355$		Lotul-martor, $n_0=355$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
sub 20 de ani	13	$3,7 \pm 1,0$	13	$3,7 \pm 1,0$	0,00	$p>0,05$
20-24 de ani	84	$23,7 \pm 2,26$	85	$23,9 \pm 2,26$	0,06	$p>0,05$
25-29 de ani	113	$31,8 \pm 2,47$	114	$31,8 \pm 2,47$	0,00	$p>0,05$
30-34 de ani	85	$23,9 \pm 2,26$	87	$24,5 \pm 2,28$	0,19	$p>0,05$
peste 35 de ani	60	$16,9 \pm 1,99$	57	$16,1 \pm 1,95$	0,29	$p>0,05$

Notă. $\chi^2=0,11$, $p>0,05$.

Vârsta medie a femeilor cu sarcină și naștere complicate cu DPPNI este de $28,6 \pm 2,2$ ani. Rezultatele studiului denotă că DPPNI s-a dezvoltat mai frecvent la vârsta de peste 30 de ani, constituind circa 40,8%. O incidență sporită – de $31,8 \pm 2,47\%$ – a decolării premature de placentă a fost înregistrată și în grup de vârstă de 25-29 de ani. Totodată, atrage atenția faptul că 13 ($3,7 \pm 1,0\%$) cazuri de DPPNI s-au dezvoltat până la vârsta de 20 de ani, când potențialul reproductiv al femeii nu este încă realizat și, deci, anamneza obstetricală nu poate influența dezvoltarea cazului.

Repartizarea pacienților cu DPPNI conform criteriului de paritate este prezentată în Figura 3.1. În lotul de cercetare ponderea primiparelor constituie 54,4 ($54,4 \pm 2,64\%$), fiind mai mare decât numărul de femei multipare – 162 ($45,6 \pm 2,3$) de cazuri ($p < 0,05$).

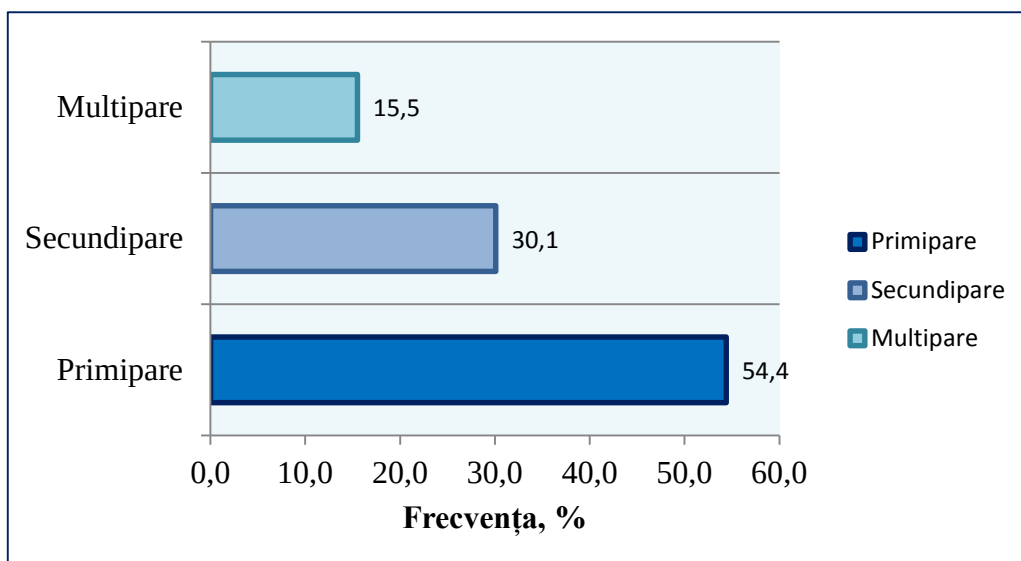


Fig.3.1. Repartizarea pacienților cu decolare de placenta conform criteriului de paritate (%).

Analiza corelațională, efectuată în scopul determinării unei relații dintre paritate și frecvența DPPNI, a stabilit o corelație indirectă puternică ($r_{xy} = -0.8956$). Valoarea coeficientului de determinare 0,8021 (R^2) indică o asociere de 80% a apariției DPPNI cu paritatea, deci cu cât mai mică este paritatea, cu atât mai puternică este această asociere.

Rezultatele cercetării indică și faptul că, în grupa de vârstă peste 35 de ani a femeilor care au dezvoltat DPPNI, primiparele alcătuiesc 4,2%. Aceasta coincide cu datele expuse de unii autori, care accentuează faptul că femeile primipare cu vârsta peste 35 de ani fac parte din grupul de risc pentru DPPNI [139].

Din numărul total de paciente cu DPPNI incluse în studiu, numai 50,0% au fost încadrate în câmpul muncii, 44,0% fiind casnice, iar 6,0% – studente.

Analiza anamnezei ginecologice a pacienților incluse în studiu a pus în evidență faptul că în lotul de bază s-au înregistrat 8 ($2,25 \pm 0,79\%$) cazuri de intervenții chirurgicale la organele bazinului mic sub formă de metroplastii, miomectomii conservatoare, iar în lotul de comparație – 2 ($0,56 \pm 0,40\%$) cazuri, $p > 0,05$. În Tabelul 3.2 este prezentată frecvența patologiei organelor genitale la gravidele a căror sarcină s-a complicat cu DPPNI. Este necesar de a evidenția faptul că în lotul cu DPPNI, în 22 ($6,2 \pm 1,28\%$) de cazuri gestantele au fost diagnosticate anterior cu malformații ale uterului (uter bicorn, uter rudimentar, uter septat), comparativ cu 5 ($1,4 \pm 0,62\%$) cazuri în lotul-martor, datele fiind statistic semnificative, $p < 0,001$.

Tabelul 3.2. Patologia organelor genitale la pacientele incluse în studiu (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, n ₁ =355		Lotul-martor, n ₀ =355		t	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₀ ±ES ₀ (%)		
Malformații ale uterului	22	6,2±1,28	5	1,4± 0,62	3,37	p<0,001
Miom uterin	5	1,4±0,62	4	1,1± 0,55	0,36	p>0,05
Afecțiuni ginecologice tubar-peritoneale	8	2,1± 0,76	6	1,7±0,69	0,39	p>0,05
Intervenții ginecologice pe uter	8	2,25±0,79	2	0,56± 0,40	1,92	p>0,05

Notă. $\chi^2=4,23$, p>0,05.

Studiul retrospectiv și-a propus studierea datelor ce țin de anamneza obstetricală a pacientelor cu DPPNI prin stabilirea numărului de avorturi medicale și spontane, a frecvenței sarcinilor oprite în evoluție, a operațiilor cezariene, nașterilor premature și a prezenței dezlipirii premature de placenta în anamneză. Datele obținute au fost incluse în Tabelul 3.3.

În ceea ce privește avorturile medicale, nu au fost identificate diferențe statistic semnificative între loturile cercetate. Astfel, 57 de femei în anamneză au suportat cel puțin un avort medical, ceea ce reprezintă 16,1%, comparativ cu 14,9% din lotul de control. Totodată, avorturile spontane s-au înregistrat în 83 de cazuri în lotul de cercetare, ceea ce reprezintă 23,5%, comparativ cu 40 de cazuri înregistrate în grupul de control – 11,3%.

Tabelul 3.3. Anamneza obstetricală a gravidelor incluse în cercetare (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, n ₁ =355		Lotul-martor, n ₀ =355		t	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₀ ±ES ₀ (%)		
Avort medical	57	16,1±1,95	53	14,9± 1,89	0,44	p>0,05
Avort spontan	83	23,5±2,25	40	11,3± 1,68	4,34	p<0,001
Sarcină oprită în evoluție	12	3,4± 0,96	8	2,36± 0,81	0,83	p>0,05
Operație cezariană în anamneză	33	9,3± 1,54	19	5,4± 1,19	2,0	p<0,05
Naștere prematură	10	2,8± 0,88	2	0,6± 0,41	2,27	p<0,05
Decese perinatale în anamneză	9	2,5± 0,83	2	0,8± 0,47	1,78	p<0,05
DPPNI în anamneză	5	1,4±0,62	0	0	2,25	p<0,05

Analizând datele obținute, am constatat că sarcina oprită în evoluție la gravidele incluse în studiu a avut loc în 12 ($3,4 \pm 0,96\%$) cazuri în lotul de cercetare *versus* 8 cazuri sau $2,36 \pm 0,80\%$ ($p > 0,05$) în lotul-martor.

Cicatricea pe uter după operația cezariană în anamneză a fost înregistrată în lotul de cercetare în 33 ($9,3 \pm 1,54\%$) cazuri, iar în lotul de comparație – în doar 19 ($5,4 \pm 1,19\%$) cazuri, $p < 0,05$. Analiza frecvenței nașterilor premature în anamneza pacientelor cu DPPNI denotă că în lotul de cercetare nașterea prematură în anamneză a avut loc de 5 ori mai frecvent decât în lotul de comparație – $2,8 \pm 0,88\%$ vs $0,6 \pm 0,41\%$ ($p < 0,05$). Atrage atenția faptul că în lotul de cercetare s-au înregistrat 9 ($2,5 \pm 0,83\%$) cazuri de DPPNI în sarcinile anterioare.

Au fost studiate și cazurile de deces ante-, intra- și neonatal timpuriu în anamneza gravidelor secundipare și multipare din lotul de cercetare. Astfel, în lotul de bază s-au înregistrat cifre mai înalte în ceea ce privește decesele perinatale în anamneză – 9 ($2,5 \pm 0,83\%$) cazuri, comparativ cu 2 cazuri în lotul-martor – $0,8 \pm 0,47\%$ ($p < 0,05$).

Studierea patologiei extragenitale la femeile cu DPPNI (Tabelul 3.4) a demonstrat că, în lotul de cercetare, rata HTA esențială este de 15,5 ori mai mare decât în cel de comparație – $9,3 \pm 1,54\%$ vs $0,6 \pm 0,41\%$ ($p < 0,001$). Obezitatea de gr.I-III s-a înregistrat de circa 6,5 ori mai frecvent în lotul de cercetare – $5,4 \pm 1,20\%$ vs $0,8 \pm 0,47\%$ în lotul de comparație ($p < 0,01$).

Tabelul 3.4. Prezența patologiei extragenitale la gravidele incluse în studiu (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, $n_1=355$		Lotul-martor, $n_0=355$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
HTA esențială	33	$9,3 \pm 1,54$	2	$0,6 \pm 0,41$	5,45	$p < 0,001$
Obezitate	19	$5,4 \pm 1,2$	3	$0,8 \pm 0,47$	3,6	$p < 0,001$
Boală varicoasă	6	$1,7 \pm 0,69$	8	$2,3 \pm 0,80$	0,57	$p > 0,05$
Miopie	3	$0,8 \pm 0,47$	4	$1,1 \pm 0,55$	0,41	$p > 0,05$
Anemie	34	$9,6 \pm 1,56$	18	$5,1 \pm 1,17$	2,30	$p < 0,05$
Epilepsie	2	$0,6 \pm 0,41$	1	$0,3 \pm 0,29$	0,6	$p > 0,05$
Patologie cardiacă	6	$1,7 \pm 0,69$	3	$0,8 \pm 0,47$	1,08	$p > 0,05$
Patologia tiroidei	3	$0,8 \pm 0,47$	0	0	1,69	$p > 0,05$
Pielonefrită cronică	18	$5,1 \pm 1,17$	10	$2,8 \pm 0,88$	1,58	$p > 0,05$
Patologie oculară	2	$0,6 \pm 0,41$	1	$0,3 \pm 0,29$	0,6	$p > 0,05$
Diabet zaharat	1	$0,3 \pm 0,29$	0	0	1,03	$p > 0,05$
Hepatită	7	$2,0 \pm 0,74$	3	$0,8 \pm 0,47$	1,36	$p > 0,05$

Studierea evoluției sarcinii la gestantele cu DPPNI a permis identificarea unor complicații semnalate pe parcursul sarcinii cu implicarea factorului infecțios (patologie renală, afecțiuni respiratorii acute), dezvoltarea stărilor hipertensive (hipertensiune gestațională, preeclampsie), acutizarea factorului trombotic (sindromul antifosfolipidic). De asemenea, au fost cercetate și complicațiile ce țin nemijlocit de sarcină, precum polihidramniosul, iminența de avort spontan/naștere prematură, patologia fetală reprezentată de restricția de creștere intrauterină, insuficiența fetoplacentară, suferința fetală (Tabelul 3.5).

Ne-am propus să analizăm modul în care a evoluat sarcina curentă la pacientele cu DPPNI, din perspectiva apariției sângerărilor vaginale și iminenței de avort spontan pe parcursul sarcinii. Astfel, s-a constatat că la fiecare a 4-a gravidă s-a diagnosticat iminență de avort spontan – $25,0 \pm 2,30\%$ vs $2,1 \pm 0,76\%$, $p < 0,001$. În 5,6% din cazuri s-au atestat eliminări sangvinolente semnificative pe parcursul sarcinii, care, în majoritatea cazurilor, au determinat internarea în staționar pentru tratamentul de păstrare a sarcinii la $5,6 \pm 1,22\%$ vs $1,7 \pm 0,69\%$ din numărul total de paciente incluse în studiu, $p < 0,001$.

Tabelul 3.5. Evoluția sarcinii la gravidele cu DPPNI (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, $n_1=355$		Lotul-martor, $n_0=355$		t	p
	Nr.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
Iminență de avort spontan	25	$25,0 \pm 2,30$	6	$2,1 \pm 0,76$	9,46	$p < 0,001$
Sângerări vaginale pe parcursul sarcinii	20	$5,6 \pm 1,22$	6	$1,7 \pm 0,69$	2,79	$p < 0,01$
Iminență de naștere prematură	70	$19,7 \pm 2,11$	12	$3,4 \pm 0,96$	7,02	$p < 0,001$
Ruperea prematură a pungii amniotice	66	$18,6 \pm 2,07$	50	$14,1 \pm 1,85$	1,62	$p > 0,05$
Polihidramnios	23	$6,5 \pm 1,31$	9	$2,5 \pm 0,83$	2,58	$p < 0,01$
Oligoamnios	6	$1,7 \pm 0,69$	5	$1,4 \pm 0,62$	0,32	$p > 0,05$
Hipertensiune gestațională	89	$25,1 \pm 2,3$	4	$1,1 \pm 0,55$	10,14	$p < 0,001$
Preeclampsie	30	$8,5 \pm 1,48$	5	$1,4 \pm 0,62$	4,42	$p < 0,001$
Eclampsie	3	$0,8 \pm 0,47$	0	0	0,53	$p > 0,05$
Sindrom HELLP	1	$0,3 \pm 0,29$	0	0	1,03	$p > 0,05$
Sindrom antifosfolipidic	10	$2,8 \pm 0,88$	1	$0,3 \pm 0,29$	2,71	$p < 0,01$
Colpită	9	$2,5 \pm 0,83$	4	$1,1 \pm 0,55$	1,40	$p > 0,05$

Diagnosticul iminenței de naștere prematură a fost stabilit în $19,7 \pm 2,11\%$ vs $3,4 \pm 0,96\%$ din cazuri, $p < 0,001$. Concomitent, este necesar de a preciza și faptul că circa jumătate din numărul de nașteri din lotul de cercetare au avut loc înainte de termen, constituind $177(49,9 \pm 2,65\%)$ de cazuri.

Patologia lichidului amniotic a fost identificată în 29 de cazuri, dintre care 23 sub formă de polihidramnios – $6,5 \pm 1,31\%$ vs $2,5 \pm 0,83\%$, $p < 0,01$.

Stări hipertensive diagnosticate pe parcursul sarcinii au fost înregistrate la 34,4% din femeile din lotul de cercetare. Astfel, hipertensiunea gestațională s-a întâlnit în 89 ($25,1 \pm 1,86\%$ vs $1,1 \pm 0,55\%$, $p < 0,001$) de cazuri, preeclampsia – în 30 ($8,5 \pm 1,48\%$ vs $1,4 \pm 0,62\%$, $p < 0,001$), iar eclampsia – în 3 ($0,8 \pm 0,47\%$ vs 0%) cazuri. Într-un singur caz ($0,3 \pm 0,29\%$), dezvoltarea DPPNI a fost precedată de sindromul HELLP.

În total, în lotul de studiu, diagnosticul de ruperea pungii amniotice a fost stabilit în 66 ($18,6 \pm 2,07\%$) de cazuri, comparativ cu lotul-martor cu 50 ($14,1 \pm 1,85\%$) de cazuri, $p > 0,05$. Astfel, între cele două loturi nu a fost stabilită o diferență statistic semnificativă.

O atenție deosebită a fost acordată cazurilor diagnosticate cu sindrom antifosfolipidic, care în lotul de cercetare s-au înregistrat în $2,8 \pm 0,88\%$ vs $0,3 \pm 0,29\%$ cazuri, $p < 0,01$. Considerăm că, deoarece diagnosticarea acestei patologii necesită investigații de laborator în afara Programului unic de asigurare, probabil, în unele cazuri acest diagnostic nu a fost stabilit, deși în lotul de cercetare au fost femei care au avut în anamneză mai mult de trei avorturi spontane, inclusiv la termene tardive.

Tabelul 3.6. Starea intrauterină a fătului la gravidele incluse în studiu(abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, $n_1=355$		Lotul-martor, $n_0=355$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
Restricție de creștere intrauterină a fătului	21	$5,9 \pm 1,25$	7	$2,0 \pm 0,74$	2,68	$p < 0,01$
Dereglări ale fluxului sangvin pe artera ombilicală	11	$3,1 \pm 0,92$	1	$0,3 \pm 0,29$	2,9	$p < 0,01$
Suferință fetală	42	$11,8 \pm 1,71$	7	$2,0 \pm 0,74$	5,25	$p < 0,001$

Datele privind starea intrauterină a fătului la momentul internării în staționar pentru rezolvarea sarcinii sunt prezentate în Tabelul 3.6. Restricția de creștere intrauterină a fătului a fost înregistrată în $5,9 \pm 1,25\%$ vs $2,0 \pm 0,74\%$ cazuri, $p < 0,01$. Dereglările fluxului sanguin pe artera

ombilicală de diferit grad au fost confirmate prin examenul ecografic în $3,1 \pm 0,92\%$ vs $0,3 \pm 0,29\%$ cazuri, $p < 0,01$. Diagnosticul de suferință fetală a fost pus în $11,8 \pm 1,71\%$ vs $2,0 \pm 0,74\%$ din cazuri, $p < 0,001$, fiind stabilit mai frecvent în momentul diagnosticării DPPNI.

În lotul de cercetare au fost incluse 355 de cazuri de DPPNI, care au survenit la diferite termene de gestație (Tabelul 3.7). Astfel, cele mai multe cazuri de DPPNI s-au înregistrat la termenul de gestație de 37-41 de săptămâni ($43,9 \pm 2,63\%$ vs $88,3 \pm 2,02\%$ cazuri), $p < 0,05$. Datele studiului au demonstrat că DPPNI a avut loc în 50,1% din cazuri în sarcina la termen (37-42 de săptămâni), iar în 49,9% – la termenul de gestație sub 37 de săptămâni (Tabelul 3.7).

Pentru stabilirea unei posibile legături între termenul sarcinii și apariția DPPNI, a fost calculat coeficientul de corelație linear Pearson – $r_{xy} = 0,658$, care denotă că între fenomene există o asocieră substanțială, direct dependentă. A fost apreciată valoarea coeficientului de determinare $0,433 (R^2)$, astfel, în 43% din cazuri, variația apariției DPPNI este determinată de variația termenului de sarcină la care s-a produs nașterea.

Tabelul 3.7. Repartizarea cazurilor clinice cu DPPNI conform termenului de gestație (abs.,%)

Termenul sarcinii	Lotul de bază, $n_1=355$		Lotul-martor, $n_0=355$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
22-27 de săptămâni	27	$25,0 \pm 2,30$	5	$2,1 \pm 0,76$	9,45	$p < 0,001$
28-31 de săptămâni	39	$5,6 \pm 1,22$	4	$1,7 \pm 0,69$	2,79	$p < 0,01$
32-36 de săptămâni	111	$19,7 \pm 2,11$	15	$3,4 \pm 0,96$	7,02	$p < 0,001$
37-40 de săptămâni	156	$6,5 \pm 1,31$	292	$2,5 \pm 0,83$	2,58	$p < 0,01$
41-42 de săptămâni	22	$1,7 \pm 0,69$	39	$1,4 \pm 0,62$	0,32	$p > 0,05$

Notă. $\chi^2=162,8$, $p < 0,001$.

Atrage atenția faptul că, din numărul total de cazuri cu DPPNI, în 229 (64,5%) de cazuri semnele clinice ale patologiei au debutat la domiciliu, cu adresarea ulterioară a femeilor pentru asistență medicală, iar în 126 (35,5%) de cazuri, DPPNI a survenit la gravidele internate în staționar cu un alt diagnostic. Dintre cele 229 de paciente internate în mod urgent în staționar, în 65,0% din cazuri a fost pus diagnosticul de DPPNI; în celelalte 35,0% acest diagnostic a fost stabilit ulterior, pe parcursul supravegherii stării pacientei. La internare în staționar, pacientele au fost supuse triajului conform stării generale; astfel, în 58,3% din cazuri pacientele au avut o stare

”satisfăcătoare”, în 36,5% cazuri starea lor a fost apreciată cu „gravitate medie”, iar în 5,1% din cazuri starea gravidelor internate era gravă și necesita asistență medicală de urgență.

Polimorfismul semnelor clinice a determinat dificultatea stabilirii diagnosticului prompt de DPPNI la momentul examinării pacientei. Astfel, în $62,1 \pm 2,57\%$ (222) din cazuri, semnul de debut a fost numai sângerarea vaginală, în $18,6 \pm 2,06\%$ (65) cazuri gravidele acuzau dureri pronunțate în regiunea abdominală, în $9,0 \pm 1,51\%$ (32 de cazuri) acuzau un hipertonus pronunțat al uterului. Este necesar de a menționa că triada clasică – sângerări vaginale, hipertonus uterin și dureri abdominale – s-a înregistrat în doar 36 ($11,0 \pm 1,66\%$) de cazuri din numărul total de gravide cu DPPNI (Figura 3.2).

Examenul obiectiv a demonstrat că fiecare a 4-a pacientă cu DPPNI, constituind în total 87 ($24,5 \pm 1,51\%$ din numărul total) de cazuri, avea TA sistolică mai mare de 140 mmHG, determinată de hipertensiunea arterială cronică sau de o stare hipertensivă, dezvoltată pe parcursul sarcinii curente. Tonusul normal al uterului a fost apreciat în 60 ($17,0 \pm 1,51\%$) de cazuri, în 188 ($53,0 \pm 1,51\%$) de cazuri erau prezente contracțiile uterine cu perioade de relaxare, iar în 106 ($30,0 \pm 1,51\%$) uterul era contractat fără perioade de relaxare.

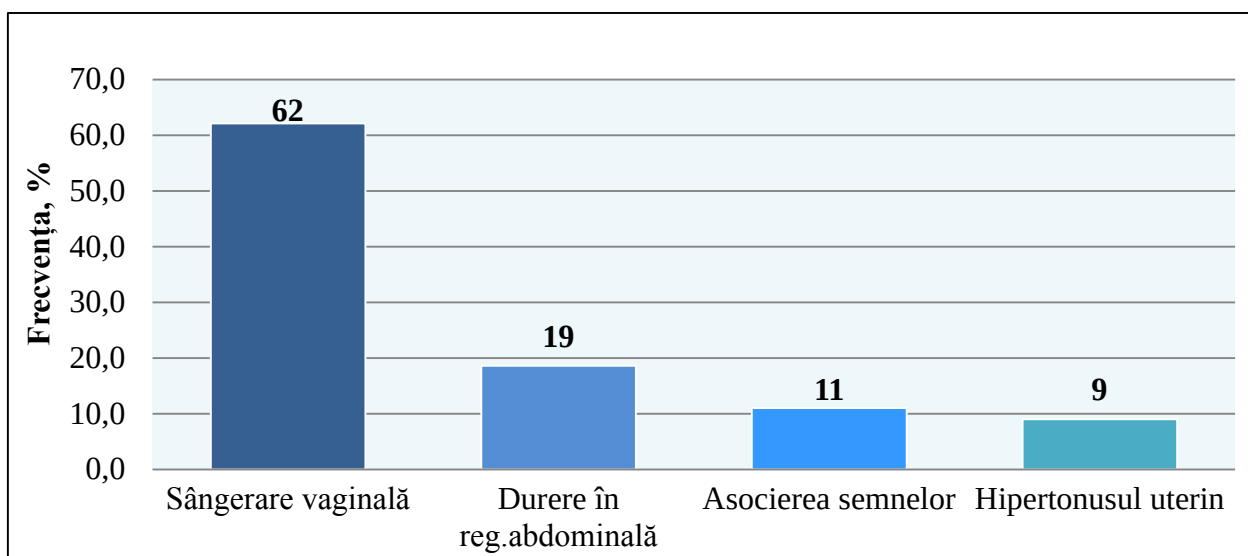


Fig. 3.2.Frecvența semnelor clinice de debut ale decolării premature de placentă normal înserate (%).

Așa factori ca traumatismul, raportul sexual, stresul psihoemoțional au fost înregistrați ca declanșatori pentru DPPNI în câte un caz fiecare ($0,2 \pm 0,84\%$), fiind ne semnificativi pentru acest studiu.

Pacientele la care diagnosticul de DPPNI a fost stabilit în staționar au fost internate, din diverse motive, de la 0 zile până la 23 de zile în secția de patologie a sarcinii, până la apariția semnelor de DPPNI. O atenție sporită a fost acordată cazurilor de rupere prematură a membranelor pungi amniotice la pacientele cu DPPNI. Din cele 126 (35,5%) de cazuri, 43 (12,2%) au fost

internate și supravegheate din cauza ruperii înainte de termena membranei amniotice. În total în lotul de studiu, diagnosticul de rupere prematură a pungii amniotice a fost stabilit în 66 ($18,6 \pm 2,07\%$) de cazuri, comparativ cu lotul-martor – 50 ($14,1 \pm 1,85\%$) de cazuri, $p > 0.05$.

La suspectarea DPPNI la internare, în 62,5% din cazuri gravidelor le-a fost efectuată ultrasonografia în mod urgent. Examenul ecografic a confirmat DPPNI numai la 1/3 din aceste gravide, iar în celelalte cazuri, semne ecografice de DPPNI nu au fost stabilite.

În cazurile de DPPNI confirmate ecografic au prevalat următoarele semne: în 60% din cazuri a fost stabilită prezența cheagurilor de sânge retroplacentare, în 18% – zone intraplacentare izolate anecogenice, în 15% – separarea și rotunjirea marginii placentare, în 5% din cazuri – îngroșarea placentei peste 5,5 cm, în 7% – îngroșarea miometrului retroplacentar, iar în 7% din cazuri a fost stabilită ecogenitatea sporită a spațiului intraamniotic, din cauza hemoragiei. Alte semne descrise în literatură, precum depistarea sângelui în stomacul fetal, întreruperile în circulația retroplacentară și cheagurile de sânge intermembranoase în sarcinile multiple, nu au fost depistate.

În lotul de cercetare, modul finalizării sarcinii în toate cazurile a fost stabilit în urma aprecierii stării generale a femeii, a volumului hemoragiei active, a gravității suferinței fetale și a gradului de pregătire a căilor de naștere. Scorul Bishop a fost apreciat în 299 (84,3%) de cazuri, iar în celelalte 56 (15,7 %), starea gravidei la internare era gravă, cu hemoragie vaginală activă și necesita rezolvarea sarcinii cât mai rapid. Din cele 299 de cazuri, în 26% scorul Bishop a fost calculat între 0 și 5 puncte, în 58% – între 6 și 8 puncte, iar în 16% din cazuri scorul era mai mare de 9 puncte.

Rezolvarea sarcinii în mod urgent în lotul de cercetare a fost dictată de faptul că în 80 (22,4%) de cazuri a fost stabilit diagnosticul de suferință fetală. În 68,6% din cazuri, chiar dacă starea intrauterină a fătului a fost apreciată ca satisfăcătoare după rezultatele cardiotocografiei, însuși diagnosticul de DPPNI a fost suficient pentru finalizarea sarcinii în mod urgent.

Nașterea la pacientele cu DPPNI a avut loc prin operație cezariană în 323 ($91,0 \pm 1,52\%$) din cazuri, comparativ cu 73 ($20,6 \pm 2,15\%$) în lotul-martor ($\chi^2 = 356.9, p < 0,001$), (Tabelul 3.8). Aceasta se explică prin faptul că DPPNI reprezintă o urgență obstetricală majoră, care implică finalizarea sarcinii cât mai rapid, atât în interes fetal, cât și matern.

La pacientele cu DPPNI, prezintă un interes deosebit rezolvarea sarcinii pe cale naturală (per vias naturalis), care a avut loc în 32 ($9,0 \pm 1,52\%$) de cazuri. Conform termenului de gestație, acestea s-au repartizat uniform: în 50% (16) cazurinașterea a avut loc înainte de termen și în alte 50% a avut loc între 37 și 41 de săptămâni. În 7 (1,97%) cazuri s-a luat decizia de a finaliza sarcina prin căile naturale, deoarece a fost stabilit diagnosticul de moarte antenatală a fătului. În 16 (4,5%) cazuri, diagnosticul de apoplexie utero-placentară a fost stabilit în etapa dilatării complete a colului

uterin. Este necesar de menționat că, în prezența unei stări intrauterine satisfăcătoare a fătului, nașterea s-a finalizat pe cale naturală. În 5 (1,4%) cazuri, diagnosticul de DPPNI a fost stabilit în perioada de expulzie a fătului, iar nașterea s-a finalizat de urgență prin vacuum-extracția fătului sau prin aplicarea forcepsului cavitat.

Tabelul 3.8. Modul de finalizare a sarcinii la gestantele incluse în studiu (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, n ₁ =355		Lotul-martor, n ₀ =355		t	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₀ ±ES ₀ (%)		
Operație cezariană	323	91,0±1,52	73	20,6±2,15	26,77	p<0.001
Pe cale naturală	32	9,0±1,52	282	79,4±2,15	26,77	p<0.001

Notă. $\chi^2=356.9$, p<0,001.

Decolarea prematură de placentă normal inserată este asociată, de obicei, de o hemoragie activă de divers grad. Astfel, în lotul de bază au fost înregistrate hemoragii până la 999 ml în 262(73,8±2,33%) de cazuri. Volumul hemoragiei cuprins în limitele de 1000-1499 ml s-a înregistrat în 79 (22,3±2,21%) de cazuri în lotul de studiu.

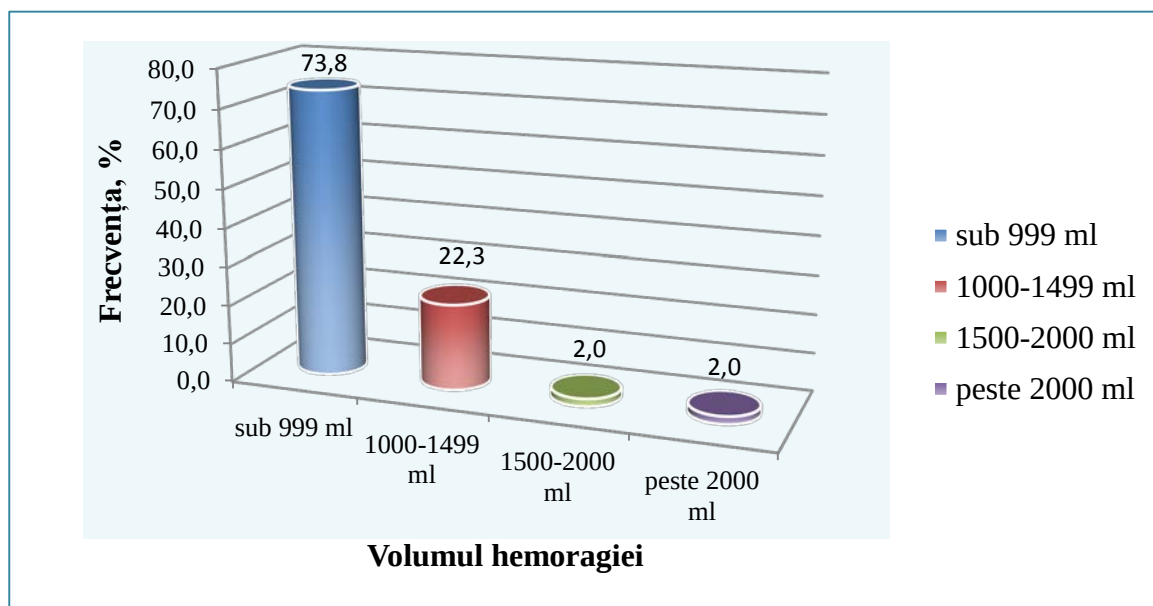


Fig. 3.3. Volumul hemoragiilor la pacientele cu decolare prematură de placentă normal inserată (ml).

Hemoragii cuprinse între 1500 și 1999 ml au avut loc în 7 (2,0±0,74%) cazuri, iar hemoragii peste 2000 ml s-au înregistrat în 7 (2,0±0,74%) cazuri în lotul de studiu. Volumul maxim al pierderii sangvine a constituit 4000 ml (1 caz) și 5000 ml (1caz), conform fișelor

obstetricale. Cazurile date au necesitat transfuzii de produse sangvine și s-au finalizat cu înlăturarea uterului prin histerectomie (Figura 3.3).

În urma analizei protocoalelor intervențiilor chirurgicale din fișele obstetricale ale pacientelor la care sarcina și nașterea s-au complicat cu DPPNI, s-a stabilit că suprafața de decolare a placentei a fost estimată după cum urmează: până la $\frac{1}{4}$ din suprafața de decolare în 61,5% din cazuri, de la $\frac{1}{4}$ la $\frac{2}{3}$ din suprafața de decolare – 34,5%, iar decolarea totală a placentei s-a înregistrat în 4,0% din cazuri (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Analiza macroscopică a placentei și a anexelor decolate prematur (abs.,%)

Categorie	Clasificare	Nr. abs.	%	$\hat{I}_{95}$
Suprafața de decolare a placentei	• până la $\frac{1}{4}$ din suprafața de decolare	218	61,5	54.69-67.99
	• de la $\frac{1}{4}$ la $\frac{2}{3}$ din suprafața de decolare	122	34,5	26.13-43.64
	• decolare totală a placentei	15	4,0	2.26-6.51
Patologia placentei	• semne de infarct placentar (hematom)	110	31,0	26.35-35.95
	• imbibiție hemoragică	78	22,0	17.91-26.54
	• calcinate	7	2,0	0.84-3.98
	• fără semne macroscopice	106	30,0	25.40-34.92
Patologia cordonului ombilical	• circulară cervicală	56	15,78	12.26-19.89
	• circulară cervicală dublă sau triplă	11	3,09	1.59-5.40
	• nod veridic	4	1,13	0.32-2.80
	• inserție vilamentoasă	1	0,28	0.01-1.50
	• inserție marginală	1	0,28	0.01-1.50

Concomitent, s-a acordat o atenție deosebită patologiei placentei, descrise în protocolul intervenției chirurgicale. Astfel, semne de infarct placentar (hematom) s-au înregistrat în 31,0% ($\hat{I}_{95}$:26.35-35.95) din cazuri, imbibiție hemoragică – în 22,0% ($\hat{I}_{95}$:17.91-26.54), calcinate – în 2,0% ($\hat{I}_{95}$:0.84-3.98). În celelalte cazuri nu au fost înregistrate semne macroscopice de DPPNI.

Analiza patologiei cordonului ombilical la pacientele cu DPPNI denotă o incidență a circulației cervicale de 56 (15,78%), ($\hat{I}_{95}$:12.26-19.89) de cazuri. Circulara cervicală dublă sau triplă a fost depistată în 11 (3,09%), ($\hat{I}_{95}$:1.59-5.40) cazuri, nodul veridic – în 4 (1,13%), iar inserția vilamentoasă și cea marginală – în câte un caz (0,28%).

Dat fiind faptul că DPPNI reprezintă o urgență obstetricală majoră, determinată de hemoragii și tulburări de coagulare, a prezentat interes analiza complicațiilor materne asociate cu

această entitate nosologică. Dintre cele 32 de nașteri per vias naturalis, în timpul cărora s-a dezvoltat DPPNI, 2 ($6,3 \pm 1,29\%$) cazuri s-au complicat cu hemoragii hipotonice postpartum vs $2,3 \pm 0,80\%$ cazuri în lotul-martor, $p < 0,05$. În celelalte 323 de cazuri de DPPNI, finalizate prin operație cezariană, complicațiile s-au înregistrat în 27 ($8,4 \pm 1,54\%$) de cazuri. Datele cercetării, prezentate în Figura 3.4, indică structura și frecvența complicațiilor apărute la această categorie de pacienți.

Cele mai frecvente complicații înregistrate au fost: hemoragie hipotonică – 8 ($2,47 \pm 0,86\%$) cazuri, șoc hemoragic – 6 ($1,85 \pm 0,74\%$) cazuri, anemie severă posthemoragică – 9 ($2,78 \pm 0,91\%$), sindromul CID – 2 ($0,62 \pm 0,43\%$), uter Couveler și hemoragie intraabdominală mai mare de 1 litru – câte un ($0,31 \pm 0,30\%$) caz (Anexa 4).

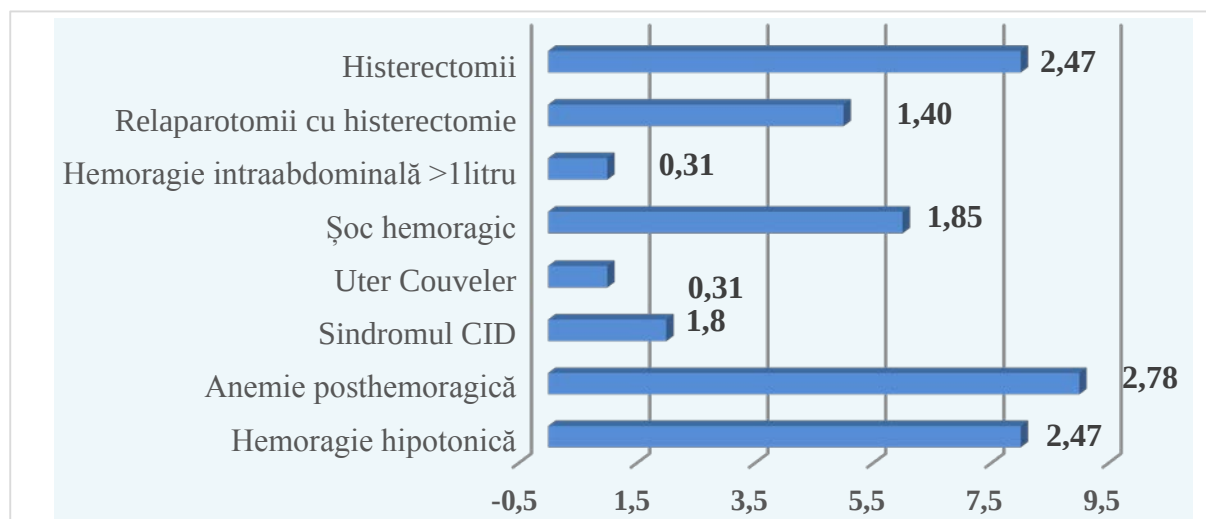


Fig. 3.4. Frecvența complicațiilor înregistrate la paciențele din lotul de studiu (%).

În 3 ($0,93 \pm 0,15\%$) cazuri din lotul de studiu, operația cezariană s-a finalizat cu histerectomie, ca urmare a uneia din complicațiile survenite, precum șocul hemoragic, uterul Couveler sau hipotonia uterului cu hemoragie continuă. În 11% din cazurile din lotul de studiu, după operația cezariană a fost efectuată drenarea cavității abdominale. Trebuie de menționat că complicațiile hemoragice apărute au dictat necesitatea aplicării relaparotomiei, cu histerectomie în 5 ($1,54 \pm 0,68\%$) cazuri din lotul de bază.

Rata mare de complicații la paciențele cu DPPNI a implicat necesitatea sporită a transfuziilor de componenți sangvini. Astfel, în lotul de studiu, transfuziile au avut loc în 55 ($9,9 \pm 1,59\%$) de cazuri, iar în lotul-martor – în 2 cazuri, ceea ce reprezintă $0,6 \pm 0,41\%$, $p < 0,001$.

Deși morbiditatea în lotul pacientelor cu DPPNI este mult mai mare, iar complicațiile înregistrate prezintă un risc sporit pentru viața parturientei, nu a fost înregistrat niciun caz de deces matern determinat de această patologie sau de complicațiile ei în perioada de referință.

Din numărul total de 355 de cazuri incluse în lotul de bază, 337 de sarcini au fost monofetale, iar în 18 cazuri s-au înregistrat sarcini gemelare (Tabelul 3.10). Astfel, în urma lor s-au născut 373 de copii.

Tabelul 3.10. Tipul sarcinii la femeile incluse în studiu (abs.,%)

Sarcini	Lotul de bază, $n_1=355$		Lotul-martor, $n_0=355$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
Monofetale	337	94,92 $\pm$ 1,17	347	97,74 $\pm$ 0,79	2,00	p<0,05
Gemelare	18	5,07 $\pm$ 1,16	8	2,25 $\pm$ 0,79	2,00	p<0,05

Notă. $\chi^2=3,99$, p<0,05.

În Tabelul 3.11 sunt prezentate datele despre starea fătului la naștere prin aprecierea scorului Apgar.

Tabelul 3.11. Aprecierea scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute de viață a nou-ăscutului (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, $n_1=373$		Lotul-martor, $n_0=363$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
Scor Apgar la 1 minut:						
7-10p.	195	52,27 $\pm$ 2,59	344	94,7 $\pm$ 1,17	14,93	p<0,001
4-6p.	123	32,97 $\pm$ 2,43	14	3,8 $\pm$ 1,0	11,08	p<0,001
0-3p.	55	14,74 $\pm$ 1,84	5	1,4 $\pm$ 0,62	6,89	p<0,001
Scor Apgar la 5 minute:						
7-10p.	273	73,19 $\pm$ 2,29	354	97,5 $\pm$ 0,82	9,98	p<0,001
4-6p.	63	16,89 $\pm$ 1,94	5	1,4 $\pm$ 0,62	7,61	p<0,001
0-3p.	37	9,91 $\pm$ 1,55	4	1,1 $\pm$ 0,55	5,37	p<0,001

Notă. $\chi^2=169,5$, p<0,001. Scorul Apgar la 1 minut; $\chi^2=86,4$, p<0,001. Scorul Apgar la 5 minute.

Astfel, la un minut de viață, scorul Apgar a fost apreciat cu 7-10 puncte în 52,27 $\pm$ 2,59% vs 94,7 $\pm$ 1,17% din cazuri; un scor de 4-6 puncte a fost înregistrat în 32,97 $\pm$ 2,43% vs 3,8 $\pm$ 1,0%; scorul 0-3 puncte – în 14,74 $\pm$ 1,84% vs 1,4 $\pm$ 0,62% din cazuri. La 5 minute, un scor Apgar de 7-10 puncte a fost înregistrat în 73,19 $\pm$ 2,29% vs 97,5 $\pm$ 0,82% din cazuri; scorul de 4-6 puncte – în 16,89 $\pm$ 1,94% vs 1,4 $\pm$ 0,62% și scorul de 0-3 puncte – în 9,91 $\pm$ 1,55% vs 1,1 $\pm$ 0,55% din cazuri, p<0,001, în toate subgrupurile. Aceste date demonstrează că copiii născuți de mame cu sarcină și

naștere complicate cu DPPNI, mai frecvent s-au născut în stare de hipoxie de divers grad și au fost apreciați cu un punctaj Apgar semnificativ mai mic decât copiii din lotul-martor ($p<0,001$).

Analiza masei corpului nou-născuților denotă că în lotul cu DPPNI au fost de circa 5 ori mai mulți copii cu masa corpului de 1000-2499g decât în lotul de control ($39,41\pm2,53\%$ vs $8,26\pm1,44\%$), $p<0,001$. Aceeași tendință este caracteristică și pentru masala naștere de 500-999g, care a fost înregistrată de circa 9 ori mai frecvent în lotul de bază ($p<0,001$), $\chi^2=141,2$ (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12.Repartizarea nou-născuților conform masei corpului la naștere (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, $n_1=373$		Lotul-martor, $n_0=363$		t	p
	Nr. abs.	$P_1\pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0\pm ES_0$ (%)		
Peste 4000g	16	$4,28\pm1,04$	33	$9,09\pm1,50$	2,61	$p<0,01$
3500-3999g	34	$9,57\pm1,52$	102	$28,09\pm2,35$	6,59	$p<0,001$
2500-3499g	150	$40,21\pm2,53$	195	$53,71\pm2,61$	3,70	$p<0,001$
1000-2499g	147	$39,41\pm2,53$	30	$8,26\pm1,44$	10,69	$p<0,001$
500-999g	26	$6,97\pm1,31$	3	$0,82\pm0,47$	4,39	$p<0,001$

Notă. $\chi^2=141,2$, $p<0,001$.

Deoarece în literatura de specialitate este emisă ipoteză că DPPNI se dezvoltă mai frecvent la gravidele purtătoare de copii de sexmasculin, a prezentat interes studierea acestui aspect [218]. Datele studiului nostru demonstrează că, din cei 373 de copii născuți în lotul de studiu, 196 (52,5%) au fost băieței. Aceeași situație este caracteristică pentru lotul-martor, în care au fost 184 (50,7%) copii de sex masculin, datele nefiind statistic semnificative ($p>0,05$).

În cadrul analizei morbidității și a mortalității perinatale în lotul de bază și în cel de control, s-a constatat că în lotul cu DPPNI numai $91,7\pm1,46\%$ din copii s-au născut vii, comparativ cu $99,4\pm0,41\%$ în lotul-martor. Mortinatalitatea a fost semnificativ mai mare în lotul cu DPPNI – 25 ($6,80\pm1,30\%$) de cazuri vs 2 ($0,55\pm0,38\%$) în lotul-martor, $p<0,001$.

Astfel, mortalitatea perinatală a constituit $75,06\%$ în lotul de studiu, comparativ cu $8,25\%$ în lotul-martor, atingând cele mai înalte cifre în etapa antenatală – 23 ($61,66\%$) de cazuri (Tabelul 3.13).

Studiul morbidității copiilor născuți de la mame cu DPPNI indică un nivel înalt de prematuritate de gr.I-III, acesta constituind 104 ($27,8\%$) cazuri, dintre care 28 de cazuri de prematuritate extremă ($7,5\%$). Printre acești copii au fost înregistrate 33 ($8,84\%$) cazuri de asfixie, 18 ($4,82\%$) cazuri de SDR de diferit grad, 6 ($1,6\%$) – atelectazii pulmonare, 6 ($1,6\%$) cazuri de

sepsis, 20 (5,36%)–HIV gr. I-IV, câte 4 (1,07%) cazuri de hemoragie pulmonară și intestinală, anomalii de dezvoltare a fătului, 3(0,80%) cazuri – pareză intestinală, sindrom convulsiv, acidoză, hipoglicemie, boala membranelor hialine.

Tabelul 3.13. Indicatorii mortalității perinatale a copiilor născuți de la gravidele incluse în studiu (abs., ‰)

Mortalitatea	Lotul de bază, n ₁ =373		Lotul-martor, n ₀ =363		t	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (‰)	Nr. abs.	P ₀ ±ES ₀ (‰)		
Antenatală	23	61,66±12,45	1	2,75±0,99	4,7166	<0.001
Intranatală	2	5,36±3,78	1	2,75±0,99	1,4142	>0.05
Neonatală timpurie	3	8,04±4.62	1	2,75±0,99	1,1450	>0.05
Total	28	75,06±13,64	3	8,25±4.75	4,6235	<0.001

Analiza rezultatelor perinatale ale copiilor născuți de gravidele incluse în studiu (Tabelul 3.14) denotă o repercusiune negativă, statistic semnificativă ($\chi^2=167$), a DPPNI asupra acestora prin morbiditate înaltă. Pondereanou-născuților care au necesitat îngrijiri în etapa a II-a au constituit 145(38,87±2,52%) de cazuri vs 14 (3,85±1,00%) cazuri în lotul de control, p<0,001.

Tabelul 3.14. Rezultatele perinatale ale copiilor născuți de gravidele incluse în studiu (abs., ‰)

Variabile	Lotul de bază, n ₁ =373		Lotul-martor, n ₀ =363		t	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₀ ±ES ₀ (%)		
Decedați în perioada neonatală	28	7,50±1,36%	3	0,82±0,47%	4,62	p<0,001
Externați la domiciliu	200	53,61±2,58%	346	95,31±1,10%	14,83	p<0,001
Transferați în etapa a II-a de îngrijire	145	38,87±2,52%	14	3,85±1,00%	12,88	p<0,001

Notă. $\chi^2=167$, p<0,001.

Așadar, analiza particularităților anamnestice și evolutiv-clinice ale sarcinii și ale nașterii la pacientele cu DPPNI, comparativ cu gestantele fără această patologie, denotă că dezlipirea de placentă normal inserată reprezintă o maladie obstetricală de urgență, cu morbiditate înaltă și repercusiuni grave asupra stării mamei, fătului și nou-născutului. Pentru prevenirea dezvoltării acestei stări patologice, este necesar de a calcula factorii de risc cu impact major în apariția DPPNI și a aplica un management eficient în supravegherea și conduita sarcinii și a nașterii.

3.2. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată

Unul dintre obiectivele studiului nostru 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, prezentat în tabelul din Anexa 5, conform metodologiei expuse în Capitolul 2. Factorii de risc identificați, valorile raporturilor de probabilitate și intervalele de încredere sunt prezentate în Tabelul 3.15.

Factorii de risc identificați au fost grupați în factori de risc *moderat* (RP între 1,7 și 2,5) și factori de risc *foarte înalt* (RP >2,5), în funcție de valoarea RP obținută. Totodată, au fost analizate și intervalele de încredere obținute, iar în cazul în care intervalul de încredere include „1”, asocierea posibilului factor de risc cu DPPNI a fost considerată nesemnificativă.

Astfel, avortul spontan în anamneză RP=2,403 ($\hat{I}95:1,59-3,62$, $p<0.0001$), FA=58.4%, și anemia până la decolarea de placentă RP=1,98 ($\hat{I}95:1,09-3,58$, $p=0.0233$), FA=49.6%, au fost identificate ca factori de risc moderat pentru DPPNI.

Factorii de risc major pentru DPPNI, ce țin fie de anamneza gravidei, fie de patologia extragenitală, au fost identificați după cum urmează: HTA esențială RP=18,08 ($\hat{I}95:4,30-75,98$, $p=0.0001$), moartea antenatală a fătului în anamneză RP=10,261 ($\hat{I}95:1,3065-80,5875$, $p=0.0268$), obezitatea RP=6,63 ($\hat{I}95:1,94-22,62$, $p=0.0025$), nașterea prematură în anamneză RP=5,11 ($\hat{I}95:1,11-23,51$, $p=0.0360$) și anomaliiile uterului RP=4,62 ($\hat{I}95:1,73-12,35$, $p=0.0023$).

Factorii de risc major pentru DPPNI au fost ierarhizați conform valorii fracției atribuibile, care demonstrează în valoare procentuală efectul fiecărui factor în grupul expus. Astfel, factorii ce pot fi identificați pe parcursul sarcinii sunt prezentați în ordine descrescătoare a FA: hipertensiunea gestațională RP=29,36 ($\hat{I}95:10,64-80,96$, $p<0.0001$), FA=96.6%, moartea antenatală a fătului în sarcina prezentă RP=23,138 ($\hat{I}95:3,1068-172,3297$, $p=0.0022$), FA=97.2%, dezlipirea de placentă în sarcinile precedente RP=19,49 ($\hat{I}95:1,13-336,22$, $p=0.0409$), FA=94.9%, sindromul antifosfolipidic RP=10,26 ($\hat{I}95:1,30-80,58$, $p=0.0268$), FA=90.3%, moartea antenatală a fătului RP=10,26 ($\hat{I}95:1,30-80,58$, $p=0.0268$), FA=90.3%, iminența de întrerupere a sarcinii prezente RP=6,71 ($\hat{I}95:3,95-11,39$, $p<0.0001$), FA=85.1%, preeclampsia RP=6,46 ($\hat{I}95:2,47-16,85$, $p=0.0001$), FA=84.5%, sângerările vaginale în primul și al II-lea trimestru de sarcină, RP=3,47 ($\hat{I}95:1,37-8,75$, $p=0.0083$), FA=71.2%, polihidramniosul RP=2,66 ($\hat{I}95:1,21-5,84$, $p=0.0145$), FA=62.4%, restricția de dezvoltare intrauterină a fătului RP=3,12 ($\hat{I}95:1,31-7,44$, $p=0.0101$), FA=68.0%.

Tabelul 3.15. 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% ÎI _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

Unul dintre cei mai importanți factori de risc calculați pentru dezvoltarea DPPNI este hipertensiunea gestațională RP=29,36 (ÎI₉₅:10,64-80,96, p<0.0001), FA=96.6%. Datele obținute

corelează cu rezultatele studiilor relatate în literatura internațională de specialitate, care atestă că acest factor de risc este caracteristic pentru toate regiunile geografice cu divers nivel și calitate de asistență medicală [218]. O situație similară este înregistrată și pentru alt factor de risc major calculat, cum ar fi *hipertensiunea esențială*– $RP=18,08$ ($\hat{I}_{95}:4,30-75,98$, $p=0.0001$), având un factor atribuibil de 94.5%. Unii cercetători demonstrează că această stare hipertensivă prin vasculopatie are origine comună cu patologia placentară, estimând un risc înalt ($RP=2,38$) pentru dezvoltarea DPPNI în sarcinile monofetale [130]. În această ordine de idei, și M. Kupferminc et al. (2011) precizează în lucrarea lor că *preeclampsia* reprezintă o complicație severă survenită în timpul sarcinii, care, datorită modificărilor la nivelul vaselor sangvine placentare, poate conduce la dezlipirea placentei de la peretele uterin [137]. Această ipoteză este confirmată prin rezultatele studiului nostru, care demonstrează că probabilitatea apariției DPPNI la gravidele cu preeclampsie este de 6 ori mai mare ($RP=6,46$).

Dezlipirea placentei în anamneză este un factor de risc major $RP=19,49$ ($\hat{I}_{95}:1,13-336,22$, $p=0.0409$), $FA=94.9\%$, care merită o atenție deosebită, fiind identificat și calculat de mai mulți autori drept factor de risc pentru o DPPNI în viitor. Astfel, datele studiului nostru coincid cu datele lui M. Tikkanen et al. (2010), ($RP=4,5$; $\hat{I}_{95}:1,1-18$) și H. Ghaheh et al. (2013), ($RP=12,07$; $\hat{I}_{95}:4,17-32,91$), care menționează DPPNI în anamneză drept unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru patologia vizată [112, 218].

Rezultatele unor cercetări științifice efectuate atestă probabilitatea dezvoltării DPPNI la femeile cu *sindrom antifosfolipidic* [28,39,70]. Totodată, datele cercetării noastre denotă că șansele de a dezvolta DPPNI la o gravidă cu sindrom antifosfolipidic sunt de 10 ori mai mari decât la una sănătoasă $RP=10,26$ ($\hat{I}_{95}:1,30-80,58$, $p=0.0268$), $FA=90.3\%$.

Unul dintre factorii de risc major calculați în cercetarea de față este *moartea antenatală a fătului* ($RP=10,261$), susținut prin studiul lui A. Faiz et al. (2012), care au obținut un risc aproape de 4 ori mai mare pentru DPPNI la gravidele diagnosticate cu decesul antenatal al fătului ($RP=40,2$; $\hat{I}_{95}:36,9-43,9$) [107]. Rezultatele cercetării noastre atestă că moartea antenatală a fătului, atât în sarcina prezentă ($RP=23.14$), cât și în anamneza gestantei ($RP=10,26$), prezintă un risc major predictiv pentru DPPNI în sarcină și în naștere.

În studiul nostru, *obezitatea* a fost identificată drept un factor de risc cu $RP=6,63$, datele fiind probate și de I.H. Veerbeek et al. (2013), care au demonstrat o asociere a decolării de placenta cu indicele sporit al masei corpului, sugerând că aceasta ar putea conduce la dezvoltarea patologiei cardiovasculare și la dezlipiri recurente de placenta în sarcinile ulterioare [224].

În temeiul unui studiu asupra evoluției a 11777 de sarcini, dintre care 0,87% s-au complicat cu DPPNI, a fost demonstrat că riscul acestei maladii obstetricale este de 3,58 ori mai mare

($RP=1,74-7,39$; $p<0.01$) la femeile cu ruperea prematură a membranelor pungi amniotice (2,29%) vs cele cu membranele intacte (0,86%) [73]. Totodată, rezultatele studiului prezent indică un risc minim, de supraveghere a acestui fenomen, în dezvoltarea DPPNI. Datele obținute sunt susținute și de rezultatele studiului efectuat de V. Wills et al. (2015), ($RP=0,29$; $Î_{95}:0,03-2,34$) [229].

Polihidramniosul este determinat de unii cercetători ca factor de risc major pentru dezlipirea prematură de placentă. Astfel, studiul realizat de T. Hung (2007) demonstrează aceasta prin conferirea factorului dat a $RP=3,3$; $Î_{95}:1,4-7,7$ [124]. Totodată, rezultatele unui studiu denotă că polihidramniosul nu are un impact asupra riscului potențial de dezvoltare a DPPNI [97]. În studiul nostru, acestui factor i-a fost atribuit un risc înalt de inducerea decolării placentare – $RP=2,66$ ($Î_{95}:1,21-5,84$, $p=0.0145$), $FA=62.4\%$.

În baza unei analize retrospective a 198 de cazuri de DPPNI, un grup de cercetători au identificat câțiva factori preconcepționali independenți cu risc major pentru dezvoltarea acestei entități patologice, cum ar fi *malformațiile uterine* ($RP=8,1$; $Î_{95}:1,7-40$), *decolarea de placentă în sarcinile precedente* ($RP=4.5$; $Î_{95}:1.1-18$), iar *operația cezariană în anamneză* a fost estimată ca factor de risc moderat ($RP=1,7$; $Î_{95}:1,1-2,8$) [216]. Datele studiului prezent confirmă această tendință, care pare importantă în realizarea măsurilor de prevenire a dezvoltării DPPNI. Astfel, DPPNI în anamneză și malformațiile uterine au fost apreciate drept factori de risc major pentru dezlipirea de placentă în sarcină și în naștere $RP=4,62$ ($Î_{95}:1,73-12,35$, $p=0.0023$), $FA=78.4\%$, iar operația cezariană în anamneză nu a fost identificată drept factor de risc, conform datelor studiului nostru.

Un factor declanșator al DPPNI cu rol important sunt *sângerările vaginale pe parcursul sarcinii*, în special în trimestrele I și II de sarcină. G. Salam (2015) descrie impactul acestui factor în dezlipirea de placentă normal inserată ($RP=2,8$, $Î_{95}:2,0-3,7$) [187]. Aceste date de referință au găsit confirmare și în studiul nostru prin calculul raportului probabilității $RP=3,47$ ($Î_{95}:1,37-8,75$, $p=0.0083$), $FA=71.2\%$.

În cercetarea realizată de J. Hasegawa et al. (2014) au fost determinați doi factori importanți cu risc înalt pentru DPPNI – *restricția de dezvoltare intrauterină a fătului* ($RP=5,39$) și *iminența de naștere prematură pe parcursul sarcinii curente* ($RP=5,96$) [119]. În studiul realizat de noi, atât iminența de naștere prematură în sarcina curentă $RP=6,71$ ($Î_{95}:3,95-11,39$, $p<0.0001$), $FA=85.1\%$, cât și restricția de dezvoltare intrauterină a fătului $RP=3,12$ ($Î_{95}:1,31-7,44$, $p=0.0101$), $FA=68.0\%$, au fost apreciate ca factori de risc major pentru dezlipirea de placentă.

Printre factorii de risc moderați pentru dezvoltarea DPPNI calculați în studiul de față se regăsește și *prezența avorturilor spontane în anamneză* – $RP=2,403$ ($Î_{95}:1,59-3,62$, $p<0.0001$), $FA=58.4\%$. Aceste date sunt confirmate și de rezultatele studiului efectuat de H. Ghaneh et

al.(2013), care estimează că avorturile spontane în anamneză comportă un risc moderat pentru abrupsioplacentae în sarcinile următoare (RP=2,71, $p<0,01$)[112].

S. Bibi et al. (2009), în temeiul unui studiu retrospectiv pe un lot de 106 paciente cu dezlipire de placentă, au identificat *anemia* ca factor de risc comun pentru 84 (79%) din ele [86]. Calcularea raportului de probabilitate pentru acest factor și determinarea intervalului de încredere a permis de a include anemia în grupul de risc moderat RP=1,98 ($\hat{I}_{95}$:1,09-3,58, $p=0.0233$), FA=49.6%.

O serie de factori precum tabagismul, utilizarea drogurilor, traumatismele nu au fost identificați drept factori de risc, din cauza particularităților regionale.

3.3. Concluzii la capitolul 3

1. Rezultatele studiului actual demonstrează că DPPNI este o stare patologică obstetricală de urgență, frecvența căreia are o tendință de creștere, pe parcursul ultimilor ani, în medie de la 0,51% în anul 2010 până la 0,75% în 2016 în instituțiile medicale de nivelele II și III de asistență medicală perinatală.

2. Dezvoltarea DPPNI este precedată de un șir de complicații apărute pe parcursul evoluției sarcinii, printre care ponderea cea mai înaltă le revine iminenței de avort spontan și nașterii premature (44,7±4,41%), hipertensiunii gestaționale (25,1±1,86%), preeclampsiei (8,5±1,48%), polihidramniosului (6,5±1,31%) ș.a.

3. Decolarea prematură de placentă normal inserată a fost asociată, de obicei, cu o hemoragie activă de grad divers, care a constituit în 22,7% din cazuri un volum mai mare de 1 litru. 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%) cazuri, uterul Couveler și hemoragia intraabdominală mai mare de 1 litru – câte 1 (0,31±0,30%) caz.

4. Rezultatele actualului studiu denotă o mortinatalitate (67,2‰) și o mortalitate neonatală timpurie (8,04‰) înalte la gestantele cu DPPNI, ceea ce indică o acțiune negativă a acestei urgențe obstetricale asupra stării fătului și nou-născutului, și viceversa, moartea antenatală a fătului, prin verigile patogenetice complexe, poate duce la dezvoltarea ei pe parcursul sarcinii și a travaliului.

5. Pentru identificarea factorilor de risc cu contribuție sporită la dezvoltarea DPPNI a fost efectuat calculul raportului de probabilitate și al intervalului de încredere pentru toți factorii de risc posibili, incidența cărora a fost apreciată anterior în prezenta cercetare. Au fost identificați factorii de risc *moderat* pentru DPPNI: avortul spontan în anamneză și anemia până la decolarea de placentă; factorii de risc *major* pentru DPPNI: hipertensiunea gestațională, moartea antenatală a

fătului în sarcina curentă,dezlipirea de placentă în sarcinile precedente, HTA esențială, sindromul antifosfolipidic, moartea antenatală a fătului în anamneză, iminența de întrerupere a sarcinii curente, preeclampsia, obezitatea, nașterea prematură în anamneză, malformațiile uterului, sângerările vaginale în trimestrele I și II de sarcină și polihidramniosul.

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

Rezultatele, obținute în urma prezentului studiu, și descrise în capitolele anterioare, au pus în evidență faptul dezvoltării frecvente a DPPNI pe fundalul unor maladii obstetrice și extragenitale de origine vasculară, care au la bază un șir de disfuncții endoteliale și tulburări marcante ale proceselor hemodinamice. Pornind de la ipoteza unui rol important al factorilor angiogenici, care au un impact profund în dezvoltarea lor, am considerat necesar de a evalua dinamica acestor factori în DPPNI în funcție de termenul de gestație, evoluția și rezultatele perinatale ale sarcinii curente.

4.1. Caracteristica clinică și rezultatele sarcinii și ale nașterii la paciențele cu decolare prematură de placentă

Având în vedere obiectivele prezentului studiu și pentru a elucida rolul factorilor angiogenici și al dinamicii citokinelor proinflamatorii în patogeniza decolării premature de placentă normal inserată, am efectuat un studiu prospectival cazurilor de DPPNI ce a cuprins perioada anului 2015.

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.

În prima etapă a studiului prospectiv ne-am propus să analizăm cazurile de DPPNI prin evidențierea anamnezei reproductive și a stărilor comorbide extragenitale, a evoluției sarcinii și nașterii, a complicațiilor obstetrice și a rezultatelor perinatale înregistrate.

Rezultatele studiului prospectiv denotă că DPPNI s-a înregistrat mai frecvent la gravidele cu vârsta cuprinsă între 25 și 29 de ani ($28,8\% \pm 6,28\%$) și în grupa de vârstă 30-34 de ani ($28,8\% \pm 6,28\%$). Datele obținute sunt similare cu datele respective din lotul-martor ($p > 0,05$). 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, datele fiind analoge cu cele obținute în cadrul studiului retrospectiv.

Cercetarea caracterului patologiei preexistente a organelor genitale la paciențele incluse în studiu a pus în evidență în lotul de bază 3 ($5,8\% \pm 3,24\%$), ($\hat{I}_{95}: 1.009-2.643$) cazuri de malformații ale uterului, 2 ($3,8\% \pm 2,65\%$), ($\hat{I}_{95}: 0.840-2.789$) cazuri de afecțiuni ginecologice tubar-peritoneale și câte un caz ($1,9\% \pm 1,89\%$), ($\hat{I}_{95}: 0.247-4.053$) de miom uterin și de miomectomie conservatoare în anamneza unei paciente cu infertilitate, $p > 0,05$.

Studierea anamnezei obstetricale a gravidelor incluse în prezenta cercetare a elucidat că în 10 cazuri (19,2%±5,46%), ($\hat{I}_{95}$: 1.028- 2.279) ele au avut în antecedente avorturi medicale, în 6 cazuri (11,5%±4,42%), ($\hat{I}_{95}$: 0.997-2.458) – avorturi spontane, în 5 cazuri (9,6%±4,08%), ($\hat{I}_{95}$: 0.719-2.267) – operația cezariană în nașterile precedente. Anamneza obstetricală în lotul de bază a fost agravată cu câte 2 cazuri (3,8%±2,65%),($\hat{I}_{95}$: 0,368- 2,717) de naștere prematură și decese perinatale.

Analiza structurii patologiei extragenitale la pacientele care au dezvoltat DPPNI a depistat că în 9 cazuri (17.3%±5,24%), ($\hat{I}_{95}$: 1.241-2.522) pacientele au fost diagnosticate cu anemie până la dezvoltarea dezlipirii de placentă vs 2(3.8%±2,65%) cazuri în lotul-martor, $p<0,05$. La gestantele cu DPPNI, în 6 cazuri (11.5%±4,42%),($\hat{I}_{95}$: 0.997- 2.458) a fost înregistrată patologia renală, în 3 cazuri (5.8%±3,24%), ($\hat{I}_{95}$: 0.840-2.789) – patologia oculară și obezitatea în 2 cazuri (3.8%±2,65%), ($\hat{I}_{95}$: 0.591-3.070). De asemenea, a fost consemnat câte un caz de hipertensiune arterială (HTA) esențială, boală varicoasă și patologie cardiacă – 1.9%±1,89%. Este de menționat că datele cu privire la patologia extragenitală obținute sunt similare în cele două loturi de studiu, $p>0,05$.

Tabelul 4.1. Evoluția sarcinii la gravidele cu DPPNI(abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, $n_1=52$		Lotul-martor, $n_0=52$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
Sângerări pe parcursul sarcinii	15	28,0±6,22	0	0	4,49	$p<0,001$
Iminență de avort spontan	11	21,2±5,66	2	3,84±2,66	2,77	$p<0,01$
Iminență de naștere prematură	14	26,9±6,14	1	1,9±1,89	3,88	$p<0,001$
HRP pe parcursul sarcinii	10	19,2±5,46	0	0	3,51	$p<0,001$
Hipertensiune gestațională	12	23,1±5,84	0	0	3,95	$p<0,001$
Preeclampsie	2	3,8±2,65	0	0	1,43	$p>0,05$
Ruperea prematură a pungii amniotice	9	17,3±5,24	13	25,0±6,00	0,96	$p>0,05$
Polihidramnios	5	9,6±4,08	0	0	2,34	$p<0,05$
Colpită	3	5,8±3,24	2	3,8±2,65	0,47	$p>0,05$
Diabet gestațional	2	3,8±2,65	0	0	1,43	$p>0,05$
Infecție respiratorie virală acută (IRVA)	1	1,9±1,89	0	0	1,00	$p>0,05$

Astfel, datele cu privire la evoluția sarcinii curente la gravidele cu DPPNI (Tabelul 4.1)denotă că aproximativ $\frac{1}{4}$ dintre gestante au avut sângerări vaginale pe parcursul sarcinii –

28,0%±4,95% ($\hat{I}_{95}$: 1.692-2.938) din cazuri, în 11 cazuri sau 21.2%±5,66% ($\hat{I}_{95}$: 1.358-2.598) s-a înregistrat iminența de avort (vs 3,84%±2,66% în lotul-martor); în 14 cazuri sau 26.9%±6,14% ($\hat{I}_{95}$: 1.659-1.659) s-a stabilit diagnosticul de iminență de naștere prematură, comparativ cu un caz sau 1.9%±1,89% în lotul-martor, gravidele fiind internate în staționar pe parcursul sarcinii pentru tratament. Datele prezentate sunt statistic semnificative, $p < 0,01$. Prezintă un interes sporit faptul că în lotul de studiu, la 10 (19.2%±5,46%) dintre pacientele cu iminență de avort spontană a fost diagnosticată ecografic prezența hematomului retroplacental.

În lotul de cercetare, diagnosticul de hipertensiune gestațională a fost stabilit în 12 cazuri sau 23,1%±5,84% ($\hat{I}_{95}$: 1.624- 2.828), $p < 0,05$. În două cazuri (3,8%±2,65%), sarcina s-a complicat cu preeclampsie. La gravidele din lotul-martor, stări hipertensive nu s-au înregistrat. Diagnosticul de RPPA s-a stabilit în 9 cazuri –17,3%±5,2% ($\hat{I}_{95}$: 0.453-1.343), $p > 0,05$. Polihidramniosul s-a înregistrat în 5 cazuri sau 9,6%±4,08% ($\hat{I}_{95}$: 1.251-2.611), $p < 0,05$. În lotul de cercetare, două gravide au suferit de diabet gestațional – 3,8%±2,65% ($\hat{I}_{95}$: 0.840- 2.789) vs zero cazuri în lotul-martor.

Cu referire la starea intrauterină a fătului, este de menționat prezența RCIU în 4 (7.6%±3,24%), ($\hat{I}_{95}$: 1.150-2.626) cazuri în lotul de studiu. În 6 (11.8%±4,47%), ($\hat{I}_{95}$: 1.251-2.611) cazuri a fost stabilit diagnosticul de suferință fetală, ceea ce a condus la finalizarea urgentă a nașterii prin operație cezariană, comparativ cu un caz în lotul-martor – 1,9%±1,89%, $p < 0,05$. În lotul-martor, diagnosticul de suferință fetală a fost stabilit în perioada a II-a a nașterii, ea fiind finalizată prin aplicarea ventuzei obstetrice.

Repartizarea cazurilor clinice cu DPPNI conform termenului de gestație (Tabelul 4.2) indică la faptul, că în lotul de studiu, 22 cazuri de DPPNI sau 42,3% au fost înregistrate pretermen. În 30 cazuri (57,7%), termenul de sarcină la care s-a produs dezlipirea de placenta a fost mai mare de 37 de săptămâni. Variația termenelor de sarcină în loturile de studiu nu a înregistrat diferențe statistic semnificative ($\chi^2=0,933$, $p > 0,05$).

Tabelul 4.2. Repartizarea cazurilor clinice cu DPPNI conform termenului de gestație(abs.,%)

Termenul sarcinii	Lotul de bază, $n_1=52$		Lotul-martor, $n_0=52$		p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)	
22-27 de săptămâni	4	7,7±3,69	2	3,8±2,65	> 0,05
28-33 de săptămâni	9	17,3±5,25	11	21,2±5,67	> 0,05
34-36 de săptămâni	9	17,3±5,25	9	17,3±5,25	> 0,05
37-38 de săptămâni	14	26,9±6,15	15	28,8±6,28	> 0,05
39-42 de săptămâni	16	30,8±6,4	15	28,8±6,28	> 0,05
Total	52		52		

Notă. $\chi^2=0,933$, $p > 0,05$.

Analiza semnelor clinice pe care le-au prezentat gravidele cu diagnosticul de DPPNI denotă că sângerarea vaginală a fost cel mai frecvent simptom înregistrat ($88,0\% \pm 4,51\%$ cazuri), fiind urmat în $52,0\% \pm 6,93\%$ din cazuri de hipertonusul uterin, în $38,0\% \pm 6,73\%$ cazuri – de dureri în regiunea abdominală, iar în $61,0\% \pm 6,76\%$ cazuri au fost prezente 2 sau 3 semne asociate. În 36 ($69,2\%$) cazuri, gravidele cu DPPNI nu erau în travaliu, ceea ce demonstrează că semnele de debut al dezlipirii de placentă nu au apărut odată cu debutul nașterii. În 16 ($30,8\%$) cazuri din lotul de bază, parturientele erau în travaliu, fiind evaluate contracțiile uterine și dilatarea colului uterin.

Cu scopul confirmării DPPNI, în 27 ($51,9\%$) de cazuri a fost efectuat examenul ultrasonografic. Din ele, în doar 12 ($44,4\%$) s-a confirmat diagnosticul prin vizualizarea unui hematom retroplacentar, iar în celelalte cazuri diagnosticul nu a putut fi confirmat prin ecografia de rutină. Conform datelor obținute, în 47 ($90,4\%$) cazuri din lotul cu DPPNI s-a depistat prezența craniană a fătului, în 3 ($5,8\%$) cazuri – așezarea transversă și în câte un caz ($1,9\%$) s-au înregistrat prezența fetală pelviană și podalică. Datele sunt similare cu cele obținute în lotul-martor, $p > 0,05$.

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 inserată jos.

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 singur 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. În 10 cazuri ($19,2 \pm 5,46\%$) vs zero cazuri în lotul-martor ($p < 0,001$), volumul circulant al sângelui pierdut a fost restabilit prin administrarea de plasmă proaspăt congelată, concentrat eritrocitar, crioprecipitat. Reacții adverse în urma transfuziilor nu s-au înregistrat.

Durata medie de spitalizare în lotul de studiu a constituit 5,1 zile, comparativ cu 3,8 zile în lotul-martor. Totodată, în 14 (26,9%) cazuri, externarea lăuzelor care au suportat DPPNI a avut loc în a 5-a – a 6-a zi de lăuzie, iar în 7 (13,5%) cazuri – peste 7 zile.

Analiza rezultatelor perinatale în cadrul cercetării prospective denotă că în lotul de bază s-au înregistrat 51 de sarcini monofetale sau 98,1% și o sarcină gemelară – 1,9%. Starea nou-născuților la naștere a fost apreciată conform scorului Apgar la un minut și la 5 minute de viață (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Aprecierea stării nou-născuților după scorul Apgar la 1 minut și la 5 minute de viață (abs.,%)

Variabile	Lotul de bază, $n_1=53$		Lotul-martor, $n_0=52$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
Scor Apgar la 1 minut:						
7-10p.	30	$57,7 \pm 6,85$	48	$92,3 \pm 3,69$	4,44	$p < 0,001$
4-6p.	19	$36,5 \pm 6,67$	4	$7,7 \pm 3,69$	3,77	$p < 0,001$
0-3p.	3	$5,8 \pm 3,23$	0	0	1,78	$p > 0,05$
Scor Apgar la 5 minute:						
7-10p.	44	$84,6 \pm 5,00$	50	$96,2 \pm 2,65$	2,05	$p < 0,05$
4-6p.	6	$11,6 \pm 4,44$	2	$3,8 \pm 2,65$	1,51	$p > 0,05$
0-3p.	2	$3,8 \pm 2,65$	0	0	1,43	$p > 0,05$

Astfel, la un minut de la naștere, numai 30 ($57,7\% \pm 6,85\%$) nou-născuți de la mamele cu DPPNI au fost apreciați cu 7-10 puncte, comparativ cu 48 ($92,3\% \pm 3,69\%$) cazuri în lotul-martor, diferența fiind statistic semnificativă, $p < 0,001$. Cu 4-6 puncte după scorul Apgar au fost apreciați 19 ($36,5\% \pm 6,67\%$) nou-născuți din lotul de studiu, comparativ cu $7,7\% \pm 3,69\%$ din lotul-martor. În lotul de paciente cu DPPNI, $3(5,8\% \pm 3,23\%)$ nou-născuți au fost apreciați cu scorul de 0-3 puncte (vs 0 în lotul-martor). O situație similară este atestată și în aprecierea, conform scorului Apgar, a stării nou-născuților la 5 minute de viață.

Repartizarea nou-născuților din ambele loturi de cercetare conform masei corpului la naștere este prezentată în tabelul 4.4.

Rezultatele obținute denotă că în lotul de studiu cu DPPNI, circa 41% de nou-născuți au avut masa corpului sub 2500 grame.

Tabelul 4.4. Repartizarea nou-născuților conform masei corpului la naștere (abs.,%)

Masa	Lotul de bază, $n_1=52$		Lotul-martor, $n_0=52$		t	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_0 \pm ES_0$ (%)		
Peste 4000g	1	$1,9 \pm 1,88$	3	$5,8 \pm 3,24$	1,04	$p > 0,05$
3500-3999g	9	$17,0 \pm 5,16$	14	$26,9 \pm 6,15$	1,23	$p > 0,05$
2500-3499g	21	$39,6 \pm 6,71$	19	$36,5 \pm 6,67$	0,33	$p > 0,05$
1000-2499g	21	$39,6 \pm 6,71$	15	$28,9 \pm 6,28$	1,16	$p > 0,05$
500-999g	1	$1,9 \pm 1,88$	1	$1,9 \pm 1,88$	0	$p > 0,05$

Analiza cazurilor de morbiditate și mortalitate perinatală a pus în evidență 2 cazuri de deces antenatal în lotul cu DPPNI. De asemenea, în primele 7 zile de viață au decedat 2 ($3,92\% \pm 2,71\%$) nou-născuți. În lotul-martor nu au fost înregistrate cazuri de mortalitate perinatală.

Numai 20 ($39,2\% \pm 6,77\%$) de copii din lotul de studiu au fost externați la domiciliu odată cu mamele, comparativ cu 38 ($73,1\% \pm 6,15\%$) în lotul-martor, $p < 0,001$. Majoritatea copiilor din lotul de studiu 29 ($56,9\% \pm 6,87\%$) au necesitat îngrijiri suplimentare în secția de reanimare a nou-născuților, ulterior fiind transferați în etapa a II-a de îngrijire (vs $23,1\% \pm 5,84\%$ în lotul-martor), $p < 0,001$. Merită atenție faptul că 4 copii au fost diagnosticați cu ischemie cerebrală, 3 copii – cu enterocolită posthipoxică, 2 – cu sepsis neonatal. În același timp, 10 copii din cei 49 din lotul de studiu au fost incluși în programul follow-up, care presupune urmărirea dezvoltării copiilor cu greutate mică la naștere, pneumonii severe, prematuritate de diferit grad, sechele neurologice.

Analiza cazurilor de DPPNI a demonstrat că această complicație obstetricală s-a dezvoltat la gravidele cu anamneza reproductivă compromisă, pe un fundal asociat cu maladii extragenitale, și are un impact nefavorabil asupra stării mamei, fătului și nou-născutului.

4.2. Rolul factorilor angiogenici endoteliali în dezvoltarea dezlipirii premature a placentei

DPPNI rămâne a fi o patologie fără o cauză etiologică bine stabilită, iar cercetările curente tind să identifice factori de predicție a acestei patologii. Conform datelor din literatură, marea majoritate a stărilor patologice obstetricale este condiționată de placentă defectuoasă, apariția insuficienței fetoplacentare și dezvoltarea, ca urmare, a preeclampsiei, restricției de dezvoltare a fătului, dereglărilor de flux sanguin pe artera ombilicală etc. Este deja demonstrat rolul factorilor angiogenici în apariția acestor entități patologice. C. Signore et al. (2006) au presupus că DPPNI, care are la bază apoplexia utero-placentară, de asemenea este o consecință a dezechilibrului factorilor endoteliali pro- și antiangiogenici [200].

Astfel, unul dintre obiectivele studiului prezent a fost de a identifica rolul factorilor pro- și antiangiogenici ca verigă patogenetică în procesul de dezvoltare a DPPNI. Studiul prospectiv a fost realizat un pe un lot din 52 de gravide cu DPPNI la termenul de sarcină de 22-41 săptămâni, iar rezultatele obținute au fost comparate cu nivelele serice ale acestor markeri la gestantele din lotul-martor (n=52), sarcina și nașterea cărora nu s-a complicat cu DPPNI. În prezentul studiu au fost determinați și analizați următorii factori angiogenici:

Factorii proangiogenici:

1. PlGF – factorul de creștere placentară;
2. VEGF – factorul de creștere endotelial vascular.

Factori antiangiogenici:

1. sFlt1 – tirozin kinaza solubilă 1 fms-like
2. sEng – endoglina solubilă.

Datele ce reflectă valoarea serică medie a factorilor pro- și antiangiogenici obținuți în studiul de față sunt expuse în Tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Valorile serice ale factorilor pro- și antiangiogenici la gestantele incluse în studiu (abs.,%)

Markeri	DPPNI (n=52)	Mediana	Fără DPPNI (n=52)	Mediana	P
VEGF	50,02	33,8	29,83	22,93	p<0.001
PlGF	48,39	39,3	86,15	94,70	p<0.001
sFlt1	4587,67	5138,49	1846,99	1237	p<0.001
sEng	2277,75	2357,85	1146,59	956,95	p<0.001

În urma analizei efectuate, am determinat că în lotul de studiu nivelul VEGF a constituit în medie 50.02 pg/ml, fiind de 1,7 ori mai mare decât media aceluiași factor în lotul-martor – 29.83 pg/ml. Astfel, datele studiului nostru au demonstrat o creștere semnificativă a valorilor VEGF în lotul de bază, comparativ cu martorul (p<0.001). Rezultatele obținute indică faptul că expresia proteinei VEGF este în creștere la gestantele cu semne clinice și histopatologice de DPPNI. Posibil, acest fenomen este condiționat de dereglările de vascularizare, de apariția modificărilor morfofuncționale în placentă, cu dezvoltarea proceselor ischemice în țesutul placentar.

Factorul de creștere placentară – PlGF – aparține subfamiliei VEGF, este unul dintre factorii ce controlează creșterea placentară și deține proprietăți angiogenice pronunțate. PlGF asigură proliferarea trofoblastului și, în același timp, nu afectează procesele lui de migrație și invazie. În baza analizei efectuate a fost constatat că valoarea serică a PlGF este de 1,8 ori mai mică în lotul de studiu, constituind 48.39 pg/ml, comparativ cu 86.15 pg/ml în lotul-martor, datele

fiind statistic semnificative ($p < 0.001$). Rezultatele obținute demonstrează că o vascularizare sau o remodelare vasculară deficientă a sistemului placentar, însoțită de diminuarea semnificativă a nivelului factorului proangiogenic de creștere placentară, poate conduce la dezvoltarea DPPNI.

Tirozin kinaza solubilă 1 fms-like (sFlt-1) reprezintă o izoformă solubilă a Flt-1, care este un receptor transmembranar al VEGF. Tirozin kinaza solubilă interacționează cu factorii proangiogenici VEGF și PlGF prin receptorii lor și, astfel, nu permite ca factorii de creștere endotelială să formeze legături cu alți receptori transmembranari. În prezenta cercetare, valoarea serică obținută a sFlt1 este de 4587.67 pg/ml în lotul de studiu, comparativ cu 1846.99 pg/ml în lotul-martor ($p < 0.001$). Prin urmare, în lotul de studiu, nivelul acestui factor a fost în medie de 2,5 ori mai mare decât în lotul-martor, ceea ce semnifică o expresie sporită cantitativ a factorilor antiangiogenici, care induc modificări la nivelul endoteliului, contribuind la apariția DPPNI.

Deoarece endoglină solubilă – sEng – are un rol crucial în procesele de disfuncție placentară, a prezentat interes determinarea valorilor ei la gestantele cu decolarea prematură a placentei. Datele cercetării demonstrează o creștere sporită a acestui factor în lotul de studiu - 2277.75 pg/ml vs lotul-martor – 1146.59 pg/ml, rezultatele fiind statistic semnificative, $p < 0.001$.

Odată apreciate valorile semnificativ crescute ale VEGF în lotul de studiu, comparativ cu lotul-martor, valoarea serică a VEGF a fost analizată și din perspectiva modificării cantitative pe parcursul sarcinii (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Valorile serice ale VEGF la gestantele incluse în studiu în funcție de termenul de sarcină(abs.,%)

Termenul sarcinii (săptămâni)	DPPNI (n=52)		Fără DPPNI (n=52)		P
	n	VEGF	n	VEGF	
22-27	4	38.95±13.18	2	68.44±17.02	$p > 0.05$
28-33	9	54.97±18.83	11	37.14±5.64	$p > 0.05$
34-36	9	51.18±7.50	9	30.65±5.04	$p < 0.05$
37-38	14	42.69±7.37	15	23.69±3.40	$p < 0.05$
39-41	16	55.77±10.88	15	23.95±2.53	$p < 0.01$

Astfel, s-a constatat că, în lotul de studiu, valoarea VEGF crește odată cu avansarea termenului de sarcină, alcătuind 38,95 pg/ml la termenul de 22-27 săptămâni și 55.77 pg/ml în subgrupul cu 39-41 săptămâni de sarcină. Totodată, în lotul-martor am depistat o descreștere a valorilor factorului proangiogenic, estimată pe parcursul sarcinii. Cele mai înalte valori ale VEGF – 68.44 pg/ml – în lotul-martor au fost înregistrate la termenele de 22-27 săptămâni de sarcină, atunci când procesele de remodelare vasculară sunt active, manifestându-se prin creșterea placentară, formarea de vase noi etc. Spre sfârșitul trimestrului III, valorile VEGF sunt în descreștere, stabilizându-se în jur de 24 pg/ml la termenele de sarcină 37-41 săptămâni.

Având în vedere rezultatele obținute în lotul de bază, putem concluziona că stimulatori puternici ai expresiei VEGF sunt disfuncția endotelială, ischemia tisulară și hipoxia, care sunt caracteristice pentru procesul patologic de DPPNI. Astfel, în condiții de hipoxie, celulele endoteliale au capacitatea de a spori sinteza VEGF și expresia receptorilor lui.

În Figura 4.1 sunt reflectate datele privind valorile serice ale PlGF la gestantele incluse în studiu, în funcție de termenul de sarcină.

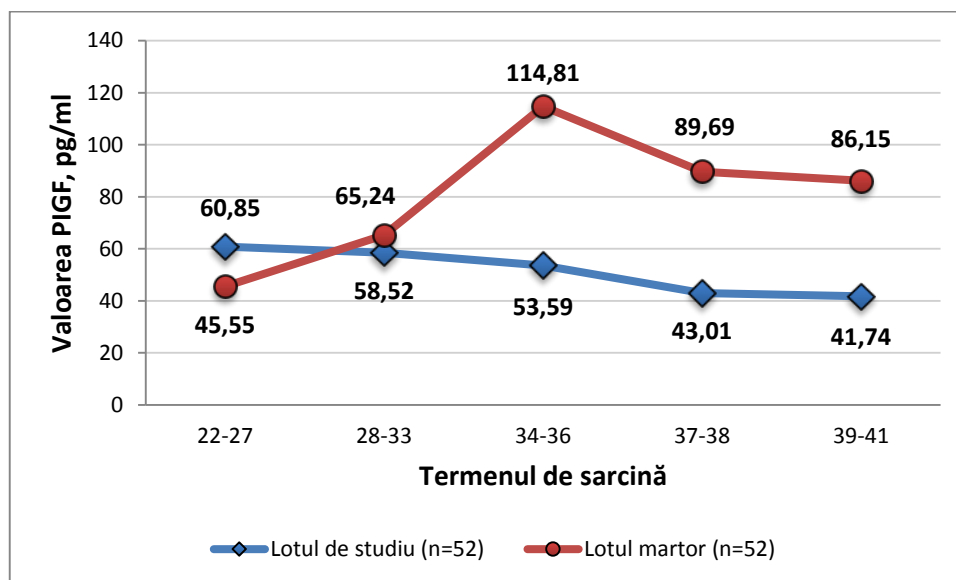


Fig. 4.1. Valorile PlGF la gestantele incluse în studiu, în funcție de termenul de sarcină (pg/ml).

PlGF, fiind un factor proangiogenic, este puternic implicat în procesele de angieneză și de invazie trofoblastică a arterelor spiralate materne. Datele studiului nostru au identificat valori scăzute ale factorului proangiogenic PlGF în lotul de studiu, comparativ cu lotul-martor – 48.37 pg/ml vs 86.15 pg/ml, $p < 0.001$. Astfel, valoarea serică medie a PlGF s-a micșorat în lotul de studiu de la 60.85 pg/ml la termenele de sarcină de 22-27 săptămâni până la 41.74 pg/ml în termenele de gestație de 39-41 săptămâni. Aceasta denotă nu numai o reducere a valorii factorului studiat pe parcursul sarcinii fiziologice, ci și o diminuare a acțiunii proangiogenice a factorului PlGF în caz de insuficiență placentară, manifestată prin DPPNI. Prezintă interes faptul că diferența cea mai mare dintre valorile medii ale factorului de creștere placentară pe loturi a fost constatată în subgrupul de 34-36 săptămâni de gestație, valoarea medie a PlGF în lotul de studiu fiind de 2,15 ori mai mică. Datele obținute demonstrează că, la acest termen de sarcină, expresia factorilor proangiogenici a fost diminuată la femeile care au dezvoltat DPPNI.

În lotul-martor, valoarea PlGF are o tendință curbilinie, valorile serice fiind în creștere până la termenul de 34 săptămâni – de la 45.55 pg/ml la 114.81 pg/ml. La termenele de 39-41 săptămâni de gestație, nivelul PlGF a constituit 86.15 pg/ml. În ceea ce privește rezultatele obținute în lotul-martor, datele noastre sunt similare cu cele ale lui C. Kleinrouweler et al. (2012), care au

determinat o evoluție curbilinie a valorii serice a PlGF în sarcina fiziologică, cu o valoare de vârf a markerului studiat la termenul de 32 săptămâni de sarcină [132].

În Figura 4.2 sunt prezentate valorile serice ale endoglinei solubile la gravidele incluse în studiu, în funcție de termenul de sarcină.

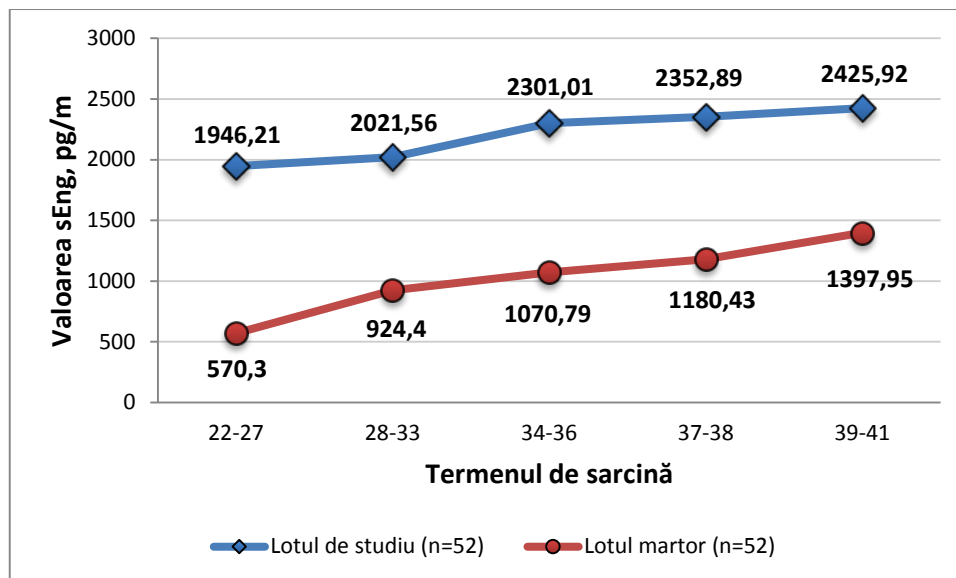


Fig. 4.2. Valorile sEng în funcție de termenul de sarcină (pg/ml).

Rezultatele cercetării arată că atât în lotul de studiu, cât și în lotul-martor se menține aceeași tendință de creștere a valorilor markerului studiat pe parcursul sarcinii. 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 39-41 de săptămâni.

Astfel, în lotul de bază, care include pacientele cu DPPNI, nivelul sEng a crescut progresiv cu circa 20%. În lotul-martor, valorile endoglinei solubile au sporit de la 570.3 pg/ml la 1397.95 pg/ml în termenele similare de sarcină, diferența dintre valoarea minimă și cea maximă atingând circa 41%. Deși în ambele loturi a fost constatată aceeași tendință de creștere a valorii sEng odată cu avansarea termenului de sarcină, în toate subgrupurile din lotul de studiu valoarea sEng a fost mai mare decât în lotul-martor, invocând o expresie sporită a factorilor antiangiogenici la pacientele care au dezvoltat DPPNI.

Un alt factor antiangiogenic valoarea căruia a fost studiată în cercetarea efectuată este sFlt1 – tirozin kinaza solubilă 1 fms-like (Tabelul 4.7). Datele din tabel prezintă valorile serice ale sFlt1 obținute la pacientele din cele 5 subgrupuri, distribuite conform termenului de sarcină, atât în lotul de bază, cât și în cel de control. Astfel, valorile serice ale sFlt1 în lotul de studiu au fost semnificativ mai mari decât în lotul-martor (Me 5148.39 în lotul de bază vs 1234.56 în lotul-martor), ceea ce denotă faptul că valoarea factorilor antiangiogenici în DPPNI este în creștere, iar procesele de remodelare vasculară și de angiogeneză sunt insuficiente în dezvoltarea de placentă.

Tabelul 4.7. Valorile sFlt1 în funcție de termenul de sarcină (abs.,%)

Termenul sarcinii (săptămâni)	DPPNI (n=52)		Fără DPPNI (n=52)	
	n	sFlt1	n	sFlt1
22-27	4	3854.38	2	907.75
28-33	9	4089.16	11	1917.33
34-36	9	4153.05	9	2130.96
37-38	14	4254.57	15	2307.15
39-41	16	5590.74	15	1290.11

Analiza valorilor serice ale tirozinkinazei solubile în lotul de studiu certifică o creștere a lor odată cu avansarea termenului sarcinii. Astfel, cel mai mic nivel de sFlt1 s-a înregistrat la 22-27 de săptămâni (3854,38 pg/ml), iar cel mai înalt nivel – la 39-41 de săptămâni de sarcină (5590,74 pg/ml). Totodată, în subgrupurile 34-36 și 37-38 săptămâni de gestație, nivelele serice ale sFlt1 sunt practic identice, constituind 4153,05 și 4254,57 pg/ml, respectiv. În lotul-martor, la gravidele fără DPPNI, nivelul sFlt1 a fost în creștere de la 22 la 38 de săptămâni, cu valori serice de la 907.75 pg/ml la 2307.15 pg/ml, iar la termenul de sarcină de 39-41 săptămâni a fost consemnată o reducere până la valoarea mediede 1290.11 pg/ml. Prezintă interes faptul că în subgrupul de 39-41 săptămâni a fost constatată o diferență semnificativă de 2,4 ori mai mare ($p<0.001$) între valoarea medie a sFlt1 din lotul de studiu vs cea din lotul de control. Diferența dată denotă, la acest termen de sarcină, expresia factorilor antiangiogenici este sporită la femeile care au dezvoltat DPPNI.

Luând în considerație faptul că rezultatele studiului nostru au demonstrat o expresie sporită a factorilor antiangiogenici sEng și sFlt1 la pacientele cu DPPNI, ne-am propus să analizăm valoarea lor serică la femeile sarcina cărora s-a complicat cu stări hipertensive ale sarcinii (hipertensiune gestațională, preeclampsie) sau RCIU, cu dezvoltarea ulterioară a DPPNI (Figura 4.3).

Datele obținute denotă o creștere statistic semnificativă a valorii medii a sEng în subgrupul femeilor cu stări hipertensive – 2737.52 pg/ml vs 1146.59 pg/ml în lotul-martor ($p<0.001$). Concomitent se constată o majorare a nivelului acestui factor în subgrupul femeilor cu restricție de dezvoltare a fătului – 3153.97 pg/ml vs 1146.59 pg/ml în lotul-martor ($p<0.001$).

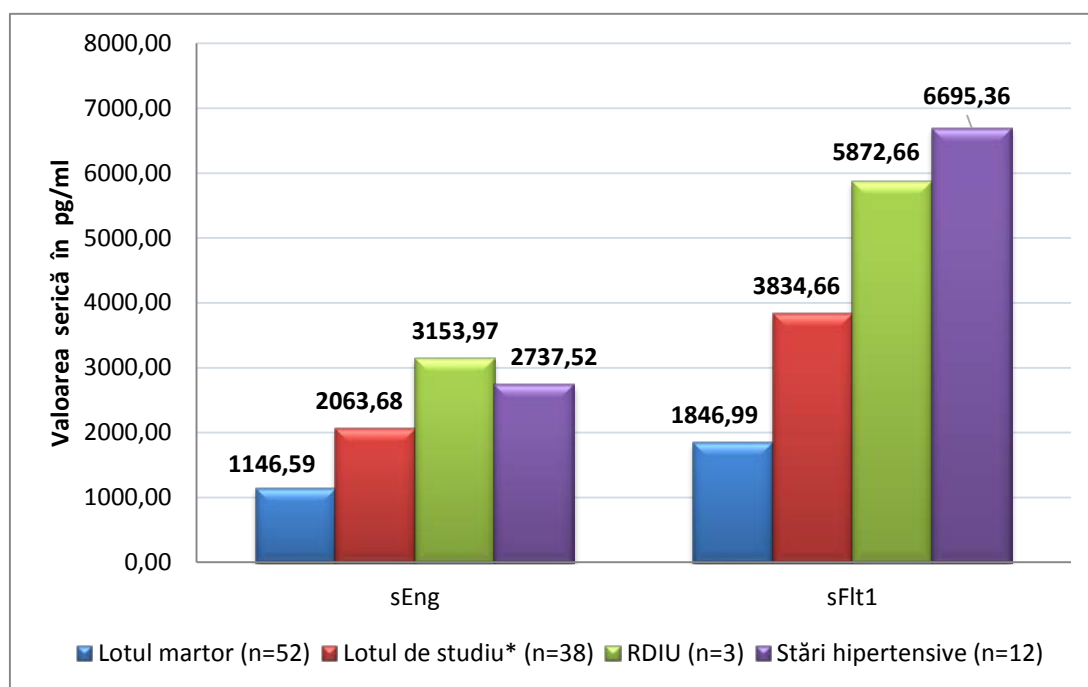


Fig. 4.3. Valorile factorilor antiangiogenici sEng și sFlt1 la gestantele cu patologii obstetricale și decolare prematură de placentă normal inserată (pg/ml).

Fiind cunoscut faptul că stările hipertensive provoacă o expresie amplificată a factorilor antiangiogenici [170], a prezentat un interes sporit analiza cazurilor de DPPNI care nu s-a dezvoltat pe fundalul HTA, PE, RCIU, pentru a determina rolul acestor entități patologice în apoplexia utero-placentară. Datele sunt comparate cu cele ale pacientelor din lotul de studiu fără HTA, PE, RCIU (n=38). Astfel, în subgrupul femeilor cu DPPNI fără stări hipertensive (n=38), valoarea sEng a constituit 2063.68 pg/ml vs 1146.59 pg/ml în lotul-martor, ceea ce înseamnă că endoglina solubilă este în creștere de aproape două ori la femeile cu DPPNI, chiar dacă ele nu au prezentat o stare hipertensivă.

Aceeași tendință se observă și la analiza datelor ce reflectă dinamica sFlt1. Datele din Figura 4.3 demonstrează că tirozinkinaza solubilă are valori serice crescute în subgrupul femeilor cu RCIU – 5872.66 pg/ml ($p < 0.001$), în subgrupul femeilor cu stări hipertensive – 6699.36 pg/ml ($p < 0.001$) și în subgrupul femeilor cu DPPNI, dar fără asocierea cu complicațiile sarcinii menționate mai sus – 3834.66 pg/ml ($p < 0.001$). Datele obținute demonstrează o creștere sporită a valorilor factorilor antiangiogenici la toate gestantele din lotul de studiu, comparativ cu lotul-martor, și nu doar pe contul gravidelor cu stări hipertensive și RCIU.

Luând în considerație faptul că nivelul seric al sFlt1 crește considerabil la pacientele care prezintă dereglări de angiogeneză pe parcursul sarcinii (iminență de avort spontan, sarcină stagnată, avort spontan, HTA, preeclampsie), iar nivelul seric al PIGF este în scădere la acest grup de paciente, raportul sFlt1/PIGF a fost propus drept un indicator al dezechilibrului angiogenic

[206]. În cadrul studiului nostru a fost analizată valoarea raportului angiogenic atât în funcție de loturile de studiu, cât și în funcție de termenul de sarcină (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Raportul sFlt-1/PlGF la gestantele incluse în studiu în funcție de termenul de sarcină (abs.,%)

Termenul sarcinii (săptămâni)	DPPNI (n=52)		Fără DPPNI (n=52)		P
	n	sFlt-1/PlGF	n	sFlt-1/PlGF	
22-27	4	77,5±25,9	2	19,67±2,89	<0,05
28-33	9	93,22±30,27	11	30,34±5,1	<0,05
34-36	9	91,73±16,7	9	26,32±8,49	<0,001
37-38	14	127,44±28,1	15	59,97±21,45	>0,05
39-41	16	149,7±20,16	15	19,87±3,51	<0,001

Odată cu avansarea termenului de sarcină, în lotul de cercetare s-a constatat creșterea valorilor medii ale raportului sFlt1/PlGF – de la 77.50 pg/ml la 149.7pg/ml. În lotul-martor, datele au fost diferite față de lotul de bază, crescând până la 37-38 săptămâni de sarcină (59.97 pg/ml), apoi diminuându-se semnificativ până la 19.87pg/ml. Mediana (Me) raportului sFlt1/PlGF în lotul de baza a constituit 91.78, comparativ cu 45.45 în lotul-martor, ceea ce denotă o creștere semnificativă a dezechilibrului angiogenic la gestantele care au dezvoltat DPPNI ($p<0,05$). Având în vedere rezultatele obținute, ne-am propus să analizăm valorile raportului sFlt1/PlGF din perspectiva identificării unui posibil factor de predicție a DPPNI. Dat fiind faptul că în declarația de consens a Societății Internaționale a Ultrasonografiei în obstetrică și ginecologie se recomandă de a aprecia valorile raportului sFlt1/PlGF separat până la 34 și după 34 de săptămâni de sarcină [3], am divizat cazurile din lotul de studiu ($n=52$) în două subgrupuri conform termenelor de sarcină 22-33 și 34-41 de săptămâni (Figura 4.4).

După repartizarea statistică, datele raportului sFlt1/PlGF se prezintă sub forma unui nor ce cuprinde valori de la 20.12 la 250.07 în subgrupul cu termenele de sarcină de 22-34 săptămâni. Astfel, în 4 cazuri au fost calculate valori ale raportului sub 38; în 5 cazuri, valoarea raportului angiogenic a fost cuprinsă între 38 și 85, iar în 4 cazuri, valoarea a depășit pragul de 85. Rezultatele obținute denotă că valoarea raportului de dezechilibru nu ar fi fost un factor predictiv în 4 cazuri (sub 38), cea cuprinsă între 38 și 85 permite includerea pacientei în grupul de risc pentru dezlipirea de placentă – 5 cazuri, iar în alte 4 cazuri, valoarea raportului poate fi sugestivă pentru dezvoltarea DPPNI.

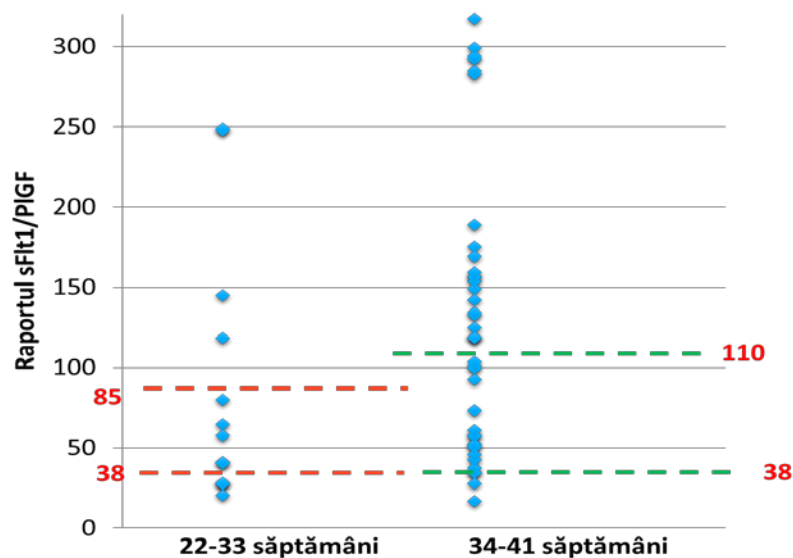


Fig. 4.4. Raportul sFlt-1/PlGF la la gestantele cu decolare prematură de placentă normal inserată în funcție de termenul de sarcină.

În grupul pacientelor care au dezvoltat DPPNI în termenele de 34–41 săptămâni de gestație, a fost observată o corelație pozitivă între prezența patologiei și valoarea raportului sFlt1/PlGF peste 110. Astfel, în doar 5 cazuri, valoarea raportului a fost sub 38; în 13 cazuri, valoarea raportului a fost situată între 38 și 110, iar în 21 cazuri de DPPNI, raportul sFlt1/PlGF, care înseamnă dezechilibru angiogenic, a confirmat prezența unei insuficiențe placentare acute, apărute pe fondul prevalenței factorilor antiangiogenici.

În cadrul studiului realizat ne-am propus să calculăm sensibilitatea (Se) și specificitatea (Sp) coeficientului angiogenic sFlt1/PlGF, dar și valorile rapoartelor de probabilitate ale dezvoltării DPPNI. Determinarea acestor parametri predictivi a fost realizată în două subgrupuri de paciente: cu termenele sarcinii de 22-33 și 34-41 de săptămâni. Subgrupul cu termenul de sarcină 22-33 săptămâni a fost analizat prin prisma valorilor raportului de dezechilibru mai mici sau mai mari de 38, cu și fără DPPNI. Datele sunt prezentate în Tabelul 4.9. Cu scopul identificării cotei pacientelor cu DPPNI în cazurile cu valoarea raportului pozitivă, am calculat specificitatea testului sFlt1/PlGF. Astfel, în lotul pacientelor cu termenele de sarcină cuprinse între 22 și 33 de săptămâni, a fost înregistrată o sensibilitate înaltă a coeficientului angiogenic, Se constituind 69.23% ($\hat{I}_{95}$:38,57%-90,91%). Specificitatea coeficientului angiogenic, calculată pentru acest subgrup de paciente, denotă faptul că în 69.23% ($\hat{I}_{95}$:38,57%-90,91%) din cazuri valoarea raportului sFlt1/PlGF a fost negativă (sub 38) la gestantele fără DPPNI.

În subgrupul cu 22-33 săptămâni de sarcină cu valoarea coeficientului sFlt1/PlGF >38, raportul de probabilitate pozitiv (RP+) a constituit 2.25, astfel, probabilitatea DPPNI în cazul

testului pozitiv este mică și nesemnificativă ($\hat{I}_{95}:0,92-5,49$). Totodată, probabilitatea lipsei DPPNI la o gravidă cu coeficientul sub 38 este și mai mică – 0,44, nefiind semnificativă ($\hat{I}_{95}:0,18-1,08$).

Astfel, în lotul gestantelor în termenul de 22-33 săptămâni de sarcină, cu toate că Sp și Se testului sunt statistic semnificative, având valori egale de 69,23%, atât valorile raportului de probabilitate pozitiv, cât și ale celui negativ ale coeficientului sFlt1/PlGF nu sunt statistic semnificative.

Tabelul 4.9. Valorile indicatorilor predictivi pentru sFlt1/PlGF>38 la pacientele din subgrupul cu 22-33 săptămâni de gestație (%)

Indicator	Valoare	$\hat{I}_{95}$
Sensibilitate (Se)	69,23%	38,57% – 90,91%
Specificitate (Sp)	69,23%	38,57% – 90,91%
Raport de probabilitate pozitiv (RP+)	2,25	0,92 – 5,49
Raport de probabilitate negativ (RP-)	0,44	0,18 – 1,08
Valoare predictivă pozitivă (VPP)	69,23%	47,97% – 84,60%
Valoare predictivă negativă (VPN)	69,23%	47,97% – 84,60%

Datele cu referire la indicatorii predictivi ai coeficientului sFlt1/PlGF pentru pacientele cu termenele de gestație 34-41 de săptămâni, cu și fără DPPNI, sunt prezentate în Tabelul 4.10. Ca și în subgrupul precedent, valorile raportului de dezechilibru au fost mai mici sau mai mari de 38 (prag patologic). Rezultatele studiului arată că sensibilitatea raportului sFlt1/PlGF este mai mare în subgrupul cu 34-41 săptămâni și constituie 80,95% ($\hat{I}_{95}:65,88\%-91,40\%$) vs 69,23% ($\hat{I}_{95}:38,57\%-90,91\%$) în subgrupul de 22-33 săptămâni de sarcină, ceea ce demonstrează că testul respectiv a fost pozitiv la 80,95 femei cu DPPNI. În acest subgrup, testul are și o specificitate mai mare – 86,11% ($\hat{I}_{95}:70,50\%-95,33\%$) vs 69,23% ($\hat{I}_{95}:38,57\%-90,91\%$) în subgrupul 22-33 săptămâni de sarcină, ceea ce demonstrează că prin aprecierea raportului sFlt1/PlGF s-a reușit de a prognoza prin test negativ lipsa DPPNI la 86,11% gravide.

Aceste date sunt argumentate și de valorile predictive obținute. Astfel, în subgrupul pacientelor cu termenele de gestație de 34-41 săptămâni, valoarea predictivă pozitivă a coeficientului sFlt1/PlGF constituie 87,18% ($\hat{I}_{95}:74,85\%-93,95\%$), iar valoarea predictivă negativă – 79,49% ($\hat{I}_{95}:67,20\%-87,99\%$), datele fiind statistic semnificative. Totodată, valoarea raportului de probabilitate pozitiv 5,83 ($\hat{I}_{95}:2,55-13,32$) pentru acest subgrup de paciente indică o probabilitate moderată de apariție a DPPNI la gravidele cu testul pozitiv.

Tabelul 4.10. Valorile indicatorilor predictivi pentru sFlt1/PlGF>38 la pacientele din subgrupul cu 34-41 săptămâni de gestație (%)

Indicator	Valoare	$\hat{I}_{95}$
Sensibilitate (Se)	80,95%	65,88% - 91,40%
Specificitate (Sp)	86,11%	70,50% - 95,33%
Raport de probabilitate pozitiv (RP+)	5,83	2,55 – 13,32
Raport de probabilitate negativ (RP-)	0,22	0,12 – 0,42
Valoare predictivă pozitivă (VPP)	87,18%	74,85% - 93,95%
Valoare predictivă negativă (VPN)	79,49%	67,20% -87,99%

Deja este demonstrat faptul că la o valoarea raportului sFlt1/PlGF>110 se dezvoltă o insuficiență placentară acută, apărută pe fondul prevalenței factorilor antiangiogenici [206]. În cadrul cercetării de față, valoarea coeficientului sFlt1/PlGF mai mare de 110 s-a înregistrat în 21 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 (Tabelul 4.11).

Astfel, sensibilitatea coeficientului în acest subgrup constituie 87,50% ($\hat{I}_{95}$:67,64%-97,34%), fiind mai mare decât sensibilitatea lui în celelalte două subgrupuri analizate. Valoarea Se calculată indică că la gravidele cu termenul sarcinii de 34-41 săptămâni și valoarea coeficientului sFlt1/PlGF angiogenic >11, probabilitatea dezlipirii de placentă constituie 87,50%. Specificitatea testului sFlt1/PlGF constituie 66,67% ($\hat{I}_{95}$:52,53%-78,91%) și este mai mică, comparativ cu Se raportului sFlt1/PlGF>38, la aceleași termene de gestație: 34-41 de săptămâni.

Tabelul 4.11. Valorile indicatorilor predictivi pentru sFlt1/PlGF>110 la pacientele din subgrupul cu 34-41 săptămâni de gestație (%)

Indicator	Valoare	$\hat{I}_{95}$
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 acest subgrup, o atenție deosebită merită valoarea predictivă negativă a raportului sFlt1/PlGF > 110 egală cu 92,31% (ÎI95:80,37%-7,24%), ceea ce înseamnă că aprecierea raportului de dezechilibru în 92,31% cazuri va identifica cu certitudine lipsa dezlipirii de placentă. Merită să fie evidențiată în acest subgrup și valoarea RP+, care constituie 2,62% (ÎI95:1,75–3,94) și demonstrează că probabilitatea DPPNI, în cazul testului pozitiv sFlt1/PlGF > 110, se va majora de 2,62 ori.

Analiza comparativă a valorii medii a raportului sFlt-1/PlGF la pacientele din lotul de studiu și din lotul-martor a constatat că la femeile cu DPPNI acest indicator este de circa 2,5 ori mai mare, constituind respectiv 102.24 și 34.76 pg/ml (Figura 4.5). În cadrul studiului prezent, o mare atenție a fost acordată și cazurilor de DPPNI, ce s-au dezvoltat pe fondul HTA gestaționale și al preeclampsiei. Analizând valoarea raportului de dezechilibru angiogenic la pacientele cu stări hipertensive, am depistat o creștere de 5,8 ori a raportului sFlt1/sEng în lotul pacientelor cu stări hipertensive – 199.44 pg/ml – vs cel înregistrat la pacientele din lotul-martor – 34.76 pg/ml.

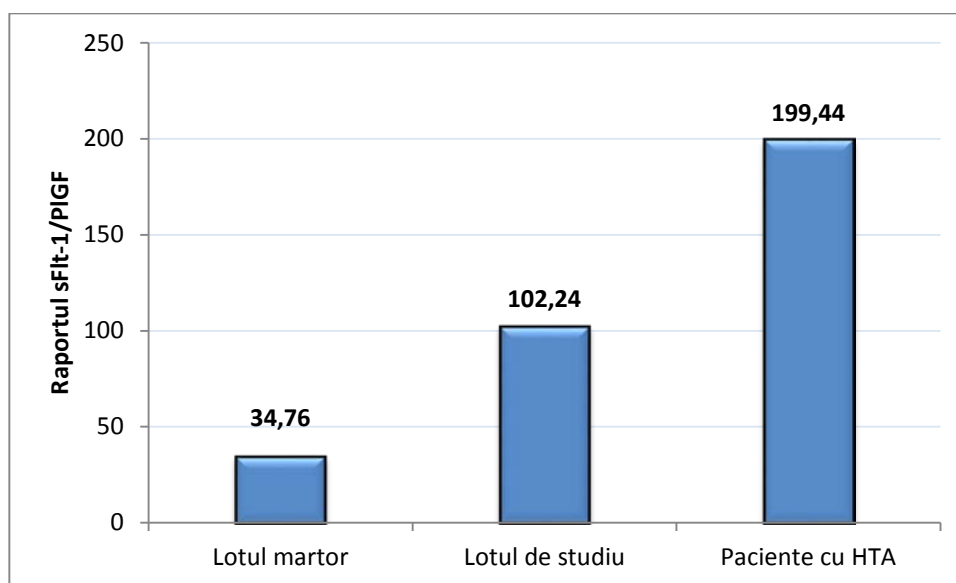


Fig. 4.5. Valoarea raportului sFlt-1/PlGF la gestantele cu stări hipertensive, incluse în lotul de studiu (pg/ml).

A prezentat interes și determinarea legăturilor existente între fenomenul de iminență de întrerupere a sarcinii și valoarea raportului sFlt-1/PlGF la pacientele care au dezvoltat DPPNI. Datele respective sunt prezentate în Figura 4.6.

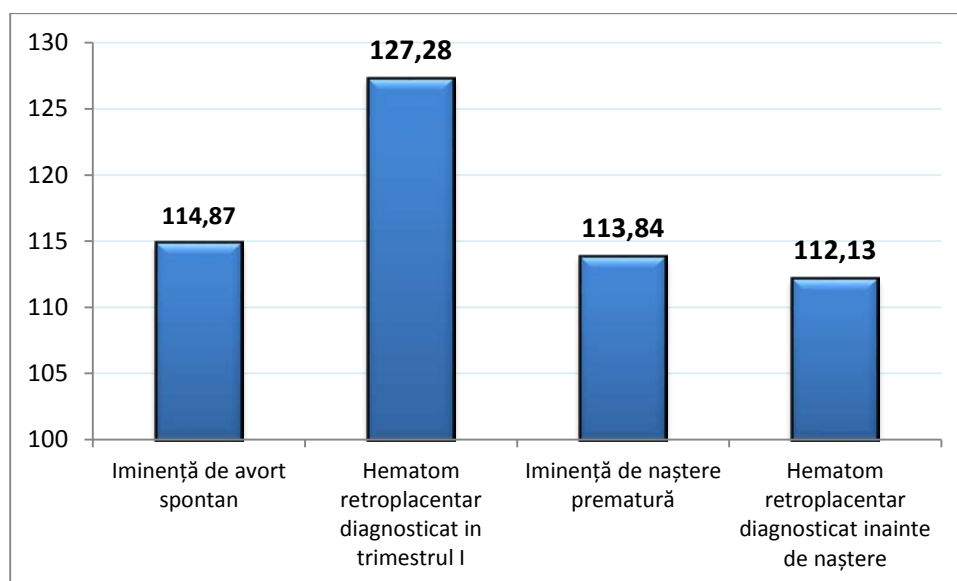


Fig. 4.6. Valoarea raportului sFlt1/sEng la gestantele cu iminență de întrerupere a sarcinii și decolare prematură de placenta normal inserată (pg/ml).

Este de menționat că pentru toate cazurile cu evoluție patologică a trimestrelor I și II de sarcină înregistrată la gestantele din lotul de bază, valorile medii ale raportului sFlt-1/PlGF au depășit pragul convențional de 110. Astfel, în subgrupul femeilor care au prezentat iminență de avort spontan în I trimestru (21,1%), valoarea medie sFlt-1/PlGF a constituit 114.87 pg/ml; la pacientele cu hematom retroplacentar diagnosticat ecografic în I trimestru al sarcinii (19,2%), raportul a constituit 127.28 pg/ml, fapt ce demonstrează o creștere a expresiei factorilor antiangiogenici și, respectiv, prezența unor deficiențe de placentatie în I trimestru al sarcinii. În ceea ce privește evoluția sarcinii în trimestrel II și III, raportul angiogenic a constituit în medie 113.84 pg/ml la femeile cu iminență de naștere prematură (26,92%). Pentru toate gravidele cărora DPPNI le-a fost confirmată ecografic până la finalizarea sarcinii prin prezența unui hematom retroplacentar (15,3%), valoarea medie a raportului sFlt-1/PlGF a fost de 112.13pg/ml, ceea ce denotă instalarea unui dezechilibru angiogenic în cadrul patologiei obstetricale studiate.

4.3. Aprecierea valorilor citokinelor proinflamatorii în decolarea prematură de placenta

Unii cercetători consideră că la baza mecanismului de declanșare a DPPNI stă un conflict imunologic între organismul mamei și țesuturile placentare ale fătului, ca rezultat urmând un proces de rejectare, care se poate manifesta clinic diferit la anumite termene de sarcină [207]. În procesele de lezare a miometrului, un rol important în timpul sarcinii le revine factorilor umorali și reacțiilor de tipul hipersensibilității imediate. În aceste cazuri are loc inhibarea producerii de citokine de tip Th1 (IL-1 beta, TNF- α , IFN- γ), pe când sinteza de citokine Th2 (IL-4, IL-6, IL-10)

este crescută. Această transformare în profilul citokinelor, la rândul ei, modifică și direcția răspunsului imun local spre antigenii fătului, contribuind la dezvoltarea placentei. Totodată, dezechilibrul raportului Th1/Th2 poate cauza dezvoltarea stărilor patologice în sarcină, cum ar fi preeclampsia, nașterea prematură și chiar decesele perinatale [175].

În această ordine de idei, interleukina 8 contribuie la inducerea acumulării neutrofililor în regiunile lezate în cadrul răspunsului inflamator al organismului. Totodată, interleukina 6 are un rol dual, fiind atât o citokină proinflamatorie, cât și o miokină antiinflamatorie. Datele unui studiu recent demonstrează că expresia IL-6, IL-8 și a receptorilor lor sunt alterate la nivelul patului placentar la femeile cu avorturi spontane [168]. Astfel, interleukinele menționate au fost detectate la nivelul stromei miometrului, epiteliului glandular, celulelor interstițiale trofoblastice extraviloase, celulelor musculare netede vasculare și celulelor endoteliale.

Luând în considerație rezultatele studiilor despre expresia citokinelor în sarcină, ne-am propus să cercetăm valorile serice ale IL-6 și IL-8 la pacientele cu DPPNI (n=30), în comparație cu valorile citokinelor vizate obținute la gestantele din lotul-martor fără DPPNI (n= 30).

Citokina chemoatractantă (sau IL-8) aparține familiei de chemokine α (CXCL8). Această chemokină este produsă de macrofage și de alte tipuri de celule, cum ar fi celulele epiteliale ale căilor respiratorii, celulele musculare netede și cele endoteliale [197]. Celulele endoteliale stochează IL-8 în veziculele de depozitare ale acestora. IL-8, cunoscută și sub denumirea de *factor chemotactic neutrofil*, induce chemotaxia în celulele-țintă, în special către neutrofile, dar și alte granulocite, determinând migrația lor și fagocitoza în focarul de infecție. IL-8 este cunoscută de asemenea ca un promotor puternic al angiogenezei. Datele ce reflectă valorile IL-8 la gestantele cu și fără DPPNI sunt prezentate în Figura 4.7.

Rezultatele studiului denotă o diferență semnificativă a valorilor IL-8 între loturile de studiu – $p < 0.05$. Astfel, în lotul de studiu, valoarea medie a IL-8 a constituit 1108.43pg/ml, iar în lotul-martor ea a fost de circa 2,4 ori mai mică – 467,84 pg/ml. Datele obținute demonstrează că în lotul de studiu a avut loc o expresie crescută de IL-8 la nivelul celulelor endoteliale din vecinătatea situsului inflamator. Fiind o proteină solubilă, IL-8 formează un gradient chemotactic în interiorul țesuturilor, ceea ce induce procesul de orientare a leucocitelor activate extravazate către zonele inflamate [175]. Aceste date sunt confirmate și de rezultatele studiului histologic al placentei, realizat în prezenta cercetare, care denotă prezența componentei inflamatorii în mecanismul dezvoltării DPPNI.

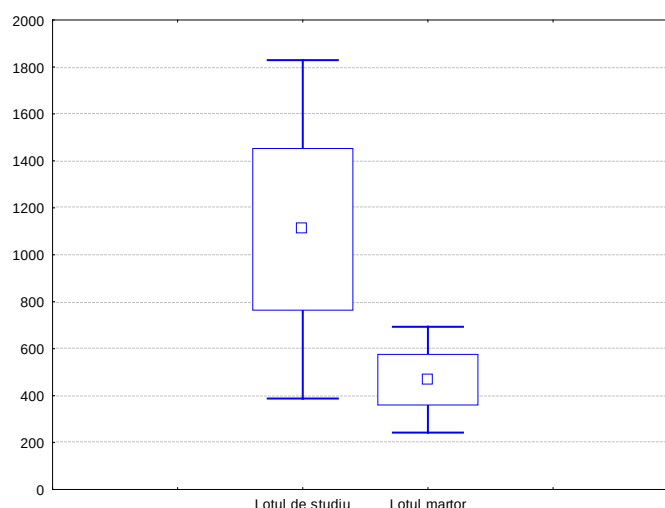


Fig. 4.7. Valorile medii ale IL-8 la pacientele incluse în studiu (pg/ml).

Prezintă interes cercetarea factorilor ce ar putea influența rezultatele obținute. În literatura de specialitate, acești factori sunt numiți “de confuzie”: obezitatea, prezența psoriazisului și/sau fibroza chistică. În ce privește obezitatea, în studiul nostru numai câte două paciente din ambele loturi au avut un indice de masă corporală mai mare de 30 kg/m^2 , ceea ce semnifică că obezitatea nu influențează creșterea valorilor citokinelor în lotul de studiu.

Având în vedere faptul că unii cercetători au prezentat valori crescute ale citokinelor la gravidele care erau în debut de travaliu cu scorul Bishop apreciat sub 6 puncte [114], în prezentul studiu au fost calculate valorile medii ale interleukinelor 8 la pacientele fără debut de travaliu. Astfel, în lotul de studiu, la pacientele cu DPPNI a fost înregistrată o valoare medie serică IL-8 de 912,23 pg/ml, care este semnificativ mai mare decât valoarea medie serică a IL-8 la femeile din lotul martor care au născut pe cale naturală – 624,15 pg/ml. Aceasta denotă că valoarea serică a IL-8 nu este influențată de debutul travaliului.

IL-6 este o citokină multifuncțională cu rol-cheie în asigurarea răspunsului inflamator și în orientarea diferențierii celulelor T în imunitatea adaptivă. IL-6 este pe larg expresată în tractul reproductiv feminin și în țesuturile oului fetal, contribuie la implantarea embrionului, la dezvoltarea placentară și la adaptarea sistemului imun de a tolera sarcina. Datele literaturii privind expresia IL-6 în țesutul uterin, deciduă și placentă arată valori crescute ale acestuia în caz de infertilitate inexplicabilă, avort habitual, preeclampsie și naștere prematură [171].

În Figura 4.8 sunt prezentate rezultatele analizei statistice a valorilor serice medii ale IL-6 din ambele loturi de cercetare. Datele studiului nostru demonstrează că la pacientele cu DPPNI, valoarea serică a IL-6 a fost de cca 1,7 ori mai mică și a constituit 624,31 pg/ml, comparativ cu 1067,90 pg/ml în lotul-martor, $p < 0,05$. Acest fenomen poate fi explicat fie prin faptul că la

gravidele cu DPPNI valoarea serică a IL-6 este diminuată, fie prin sporirea valorilor acestor interleukine la gravidele din lotul-martor, care se aflau în travaliu pe o durată de câteva ore.

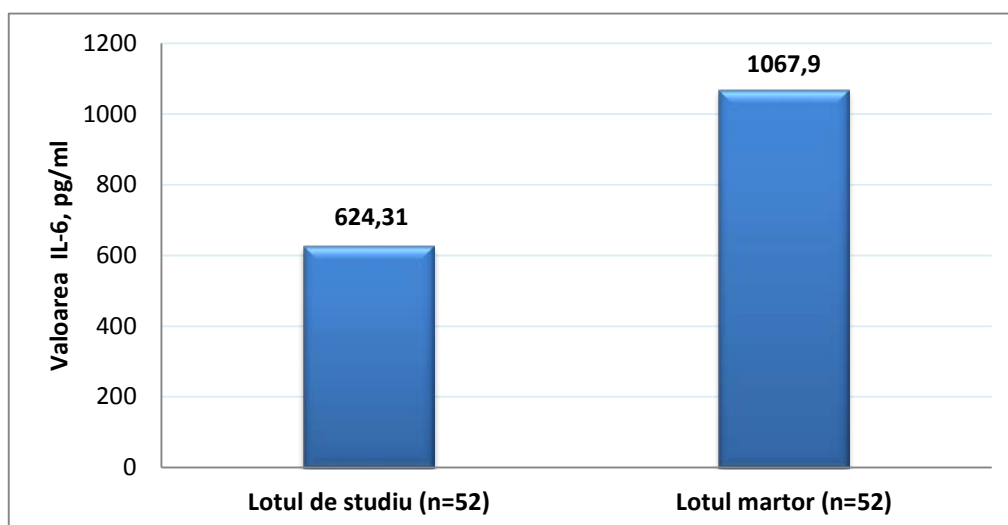
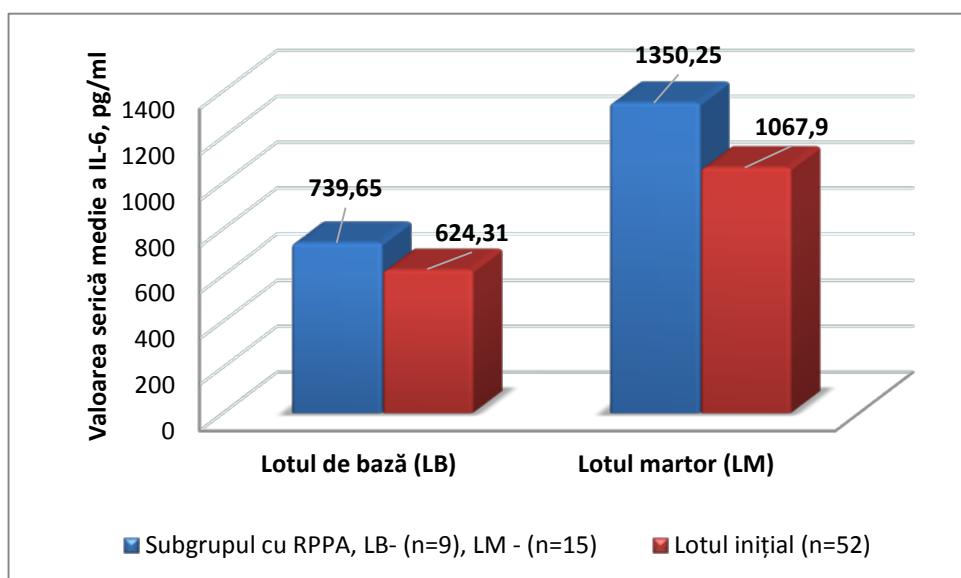


Fig. 4.8. Valoarea IL-6 la gravidele din cele două loturi de studiu (pg/ml).

Dat fiind faptul că în unele studii a fost atestată creșterea valorilor serice ale IL-6 prelevate din colul uterin al pacientelor cu ruperea prematură a pungii amniotice[128], am analizat valorile IL-6 numai prin prisma pacientelor la care s-a stabilit diagnosticul de RPPA (Figura 4.9). Analiza a 9 cazuri din lotul de studiu cu RPPA care a precedat DPPNI denotă că valoarea medie serică a IL-6 a constituit 739.65 pg/ml, fiind semnificativ mai mică decât valoarea serică în lotul-martor – 1350.25 pg/ml, totodată ambele valori citate fiind mai mari decât media pe loturile inițiale (n=52).

Fig. 4.9. Valoarea medie serică a IL-6 la gravidele cu ruperea prematură a pungii amniotice



(pg/ml).

Aceste date confirmă ipotezele altor cercetători, precum că expresia IL-6 la pacientele cu ruperea prematură a pungii amniotice este în creștere. Rezultatele noastre arată că ruperea prematură a membranelor amniotice nu influențează semnificativ dezvoltarea ulterioară a DPPNI.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Rezultatele cercetării prospective, prin care a fost realizată analiza cazurilor de DPPNI, confirmă că această stare patologică este o entitate obstetricală primejdioasă, cu antecedente de anamneză somatică și reproductivă agravate, cu asocierea altor complicații ale sarcinii și nașterii, care determină o morbiditate maternă și perinatală înaltă.

2. La gestantele cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, se înregistrează o creștere semnificativă ($p < 0.05$) a conținutului sangvin al VEGF și a expresiei receptorilor VEGF (sFlt1, sEng), care atestă un grad înalt de hipoxie tisulară. Sporirea valorilor factorilor vasculari vizati este mai semnificativă la pacientele care au dezvoltat DPPNI pe fondul preeclampsiei și RCIU.

3. Rezultatele studiului nostru au identificat valori scăzute ale factorului proangiogenic PlGF în lotul cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, 48.39 vs 86.15 pg/ml, $p < 0.05$. PlGF, ceea ce înseamnă o diminuarea acțiunii proangiogenice a factorului PlGF în caz de insuficiență placentară, manifestată prin DPPNI.

4. Studiarea profilului citokinic în dezvoltarea DPPNI a pus în evidență o creștere semnificativă a nivelului IL-8 (de 2,4 ori), pe fondul reducerii IL-6 (de 1,7 ori), comparativ cu lotul-martor, $p < 0.05$, oferind un gradient proinflamator stării patologice vizate.

5. Valoarea coeficientului de dezechilibru angiogenic sFlt1/PlGF a fost semnificativ mai mare în lotul cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, demonstrând expresia crescută a factorilor antiangiogenici în dezlipirea de placentă. În același timp, stabilirea pragurilor (până la 38, 38-110, peste 110) pentru valoarea raportului sFlt1/PlGF s-a dovedit a fi semnificativă în subgrupul pacientelor cu termenul de sarcină peste 34 de săptămâni, fiind un bun factor predictiv pentru insuficiența placentară acută, inclusiv DPPNI.

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

Examinarea morfologică a complexelor placentare după DPPNI este una dintre cele mai sigure metode de diagnostic a proceselor patologice, care preced realizarea acestei maladii obstetricale. Descrierea morfologică detaliată a placentei și anexelor ei face posibilă obiectivizarea informațiilor semnificative din punct de vedere clinic. Evaluarea substratului morfologic al tulburărilor placentare asociată cu studiile clinice și biochimice în DPPNI va permite de a identifica formele de organizare structurală și funcțională, în baza cărora este posibil să se efectueze o analiză calificată a etiopatogeniei bolii.

Prin prisma acestor supoziții, scopul studiului nostru a constat în elucidarea particularităților morfostructurale ale complexelor placentare în decolarea prematură a placentei normal inserate, precum și ale lojei placentare uterine, cu aprecierea unor markeri morfologici preexistenți și evolutivi în tulburările vascular-sangvine ca factori cu semnificație predictivă în declanșarea DPPNI.

5.1. Particularitățile macroscopice ale complexului placentar

Scopul studiului constă în elucidarea particularităților morfostructurale ale complexelor placentare în decolarea prematură a placentei normal inserate (DPPNI), precum și ale lojei placentare uterine, cu aprecierea unor markeri morfologici preexistenți și evolutivi în tulburările vascular-sangvine ca factori cu semnificație predictivă în declanșarea DPPNI.

Pentru studiul morfologic au fost prelevate complexe placentare de la paciențele cu diagnosticul de DPPNI stabilit clinic, în următoarele termene de sarcină: 4 – la termenele de 22-27 de săptămâni de gestație, câte 9 – la termenele de sarcină de 28-33 și 34-36 săptămâni, 14 – la 37-38 săptămâni și 16 – la 39-41 de săptămâni. În lotul de control am inclus 52 de complexe placentare, prelevate de la paciențele fără DPPNI. În conformitate cu termenul de sarcină, loturile erau comparabile între ele, $p > 0.05$.

În cadrul studiului dat ne-am propus să analizăm complexe placentare din punct de vedere organometric. Datele cu referire la masa placentelor sunt prezentate în tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Aprecierea valorilor organometrice ale complexelor placentare

Termenul sarcinii (săptămâni)	Lotul de studiu, paciente cu DPPNI (n=52)		Lotul-martor, paciente fără DPPNI (n=52)		p
	n	Masa placentei, g	n	Masa placentei, g	
22-27	4	286.25±60.60	2	288.0±18.0	p>0.05
28-33	9	365.00±26.56	11	342.5±17.5	p>0.05
34-36	9	433.67±41.43	9	397.5±17.5	p>0.05
37-38	14	520.71±33.68	15	450±17.0	p>0.05
39-41	16	488.65±29.85	15	490±10.0	p>0.05

Astfel, în majoritatea subgrupurilor corespunzătoare termenului de gestație, placentele au avut o masă mai mare în lotul de studiu, comparativ cu lotul-martor, $p>0,05$. Acest fapt poate fi cauzat de greutatea suplimentară pe care o imprimă hematoma retroplacentar și/sau, în unele cazuri, edemul țesutului placentar.

În tabelul 5.2 sunt prezentate valorile medii ale indicelui fetoplacentar în funcție de termenul de sarcină. Deși, în rezultatul evaluării datelor, între loturile studiate nu s-a observat o diferență statistic semnificativă ($p>0.05$), totuși se observă o tendință de reducere a indicelui fetoplacentar în lotul de studiu, comparativ cu lotul-martor. O diferență semnificativă a indicelui fetoplacentar s-a înregistrat numai la termenul de gestație de 22-27 săptămâni, constituind 0.23 ± 0.01 vs 0.43 ± 0.1 , $p<0.001$.

Tabelul 5.2. Evaluarea indicelui feto-placentar în funcție de termenul de gestație

Termenul sarcinii (săptămâni)	Lotul de studiu, paciente cu DPPNI (n=52)		Lotul-martor, paciente fără DPPNI (n=52)		p
	n	Indice fetoplacentar	n	Indice fetoplacentar	
22-27	4	0.23±0.01	2	0.43±0.1	p<0.001
28-33	9	0.20±0.01	11	0.22±0.01	p>0.05
34-36	9	0.18±0.01	9	0.21±0.02	p>0.05
37-38	14	0.17±0.01	15	0.2±0.04	p>0.05
39-41	16	0.15±0.009	15	0.16±0.001	p>0.05

Investigația macroscopică a complexului placentar din lotul de studiu a stabilit diverse particularități morfologice macroscopice cu aspecte de patologie în discul placentar, corioamniosul membrano-placentar și cordonul ombilical.

Una dintre particularitățile atestate în complexele placentare din DPPNI este inserția patologică a cordonului ombilical. Astfel, inserția marginală și cea periferică au fost atestate în 32 (61,5%) cazuri (Figura 5.1). Printre formațiunile macroscopice care uneori însoțeau inserția patologică a cordonului ombilical, destul de frecvent s-a depistat prezența chisturilor seroase corioamniotice, bridelor placento-ombilicale, varicozităților și/sau a cordonului ombilical răsucit.

În cadrul examinării macroscopice, în marea majoritate a cazurilor din lotul de bază, am determinat forma discului placentar cu unele deviații malformative, ca placenta triunghiulară, pătrată și festonată (Figura 5.2). De asemenea, cu o frecvență de 11,5% (6) cazuri s-a întâlnit *placenta marginata* și doar în 3,8% (2) cazuri – *placenta circumvallata* și *placenta bilobată* (Figurile A7.1, A7.2). Într-un caz (1,9%) am investigat o placentă monocorială biamniotică, prematur decolată în nașterea cu duplex.

Corioamniosul membrano-placentar era cu predilecție semitransparent, cu o rețea vasculară radiaară, de densitate variabilă, cu aspecte congestiv-dilatative segmentare sau focale. În paralel, s-au atestat infarcte subcorioamniotice, inclusiv cu implicarea plăcii corioamniotice placentare.

Deregările atestate în baza datelor de macroscopie ale complexelor placentare din lotul de bază, ca inserția patologică a cordonului ombilical, bridele placento-ombilicale, formele patologice ale discului placentar, dar și *placenta marginata* și *placenta circumvallata*, sunt manifestări morfologice care indică prezența placentopatiei vicioase și constituie 65,4% cazuri. Comparativ cu lotul de studiu, în lotul-martor deviațiile malformative s-au atestat în doar 15,4% din cazuri ($p < 0,05$).

Este de remarcat că, indiferent de aspectele atestate ale suprafeței fetale, suprafața maternă (uterină) a discului placentar din lotul de studiu, comparativ cu lotul-martor, prezenta frecvent acumulări de coaguli sangvini pe arii variate. Astfel, au fost determinați coaguli cu aspect de insule cu dimensiuni situate în limitele de 3,0-8,0 cm și până la platouri sangvine extinse pe zone vaste, care constituiau uneori $\frac{1}{2}$ sau $\frac{3}{4}$ din suprafața maternă placentară.

La încercările de a-i detașa, unii coaguli se înlăturau cu ușurință, pe când în alte cazuri, în special al coagulilor situați în platouri, aceștia se înlăturau cu greu. După detașarea coagulilor, pe suprafața placentară se observau adâncituri crateriforme de profunzime variată. Coagulii atestați epidecidual au fost apreciați ca hematoame retroplacentare, care și reprezintă manifestările DPPNI.

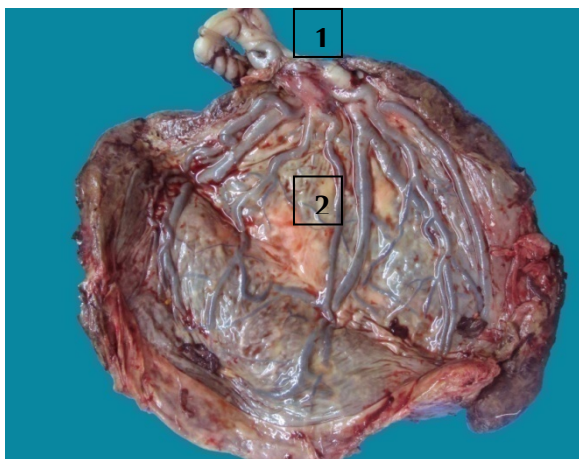


Fig. 5.1. Complex placentar. Insertie marginală a cordonului ombilical, infarcte ischemice ale regiunii fetale (1), congestia rețelei vasculare (2). Macrofoto.

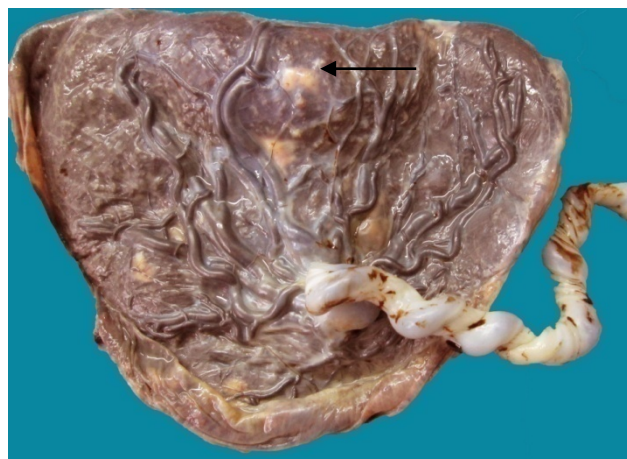


Fig. 5.2. Complex placentar. Formă vicioasă triunghiulară a discului placentar, infarcte ischemice ale regiunii fetale ←.

În funcție de localizare pe suprafața maternă, am determinat cu predilecție hematom retroplacentar (HRP) central numai în 10 (19,3%) cazuri, iar HRP marginal-excentric a constituit 42 (80,7%) cazuri (Figurile 5.3, 5.4).

În cazuri solitare, s-au atestat arii subtotale de decolare, ce ocupau până la 2/3 din placentă, făcând anevoioasă aprecierea locului de debut al decolării placentare, toată această zonă fiind craterul hemoragiei retroplacentare (Figura 5.5).

Secționarea în serie, la distanța de 1 cm între secțiuni, a scos în evidență profunzimea și răspândirea hematoamelor retroplacentare, dar și diverse modificări structurale ale discului placentar. În acest sens, o particularitate macroscopică detectată pe secțiune este prezența unor caverne anevrismale intracotiledonale, adiacente suprafeței de decolare, cu sau fără trombusuri intraanevrismale, însoțite adesea de infarcte ischemice în zonele adiacente (Figurile 5.5, 5.6).

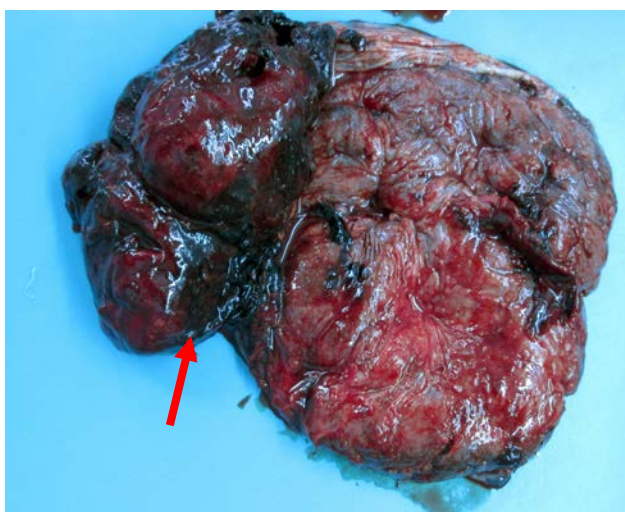


Fig. 5.3. Complex placentar. Hematom retroplacentar marginal. Macrofoto.

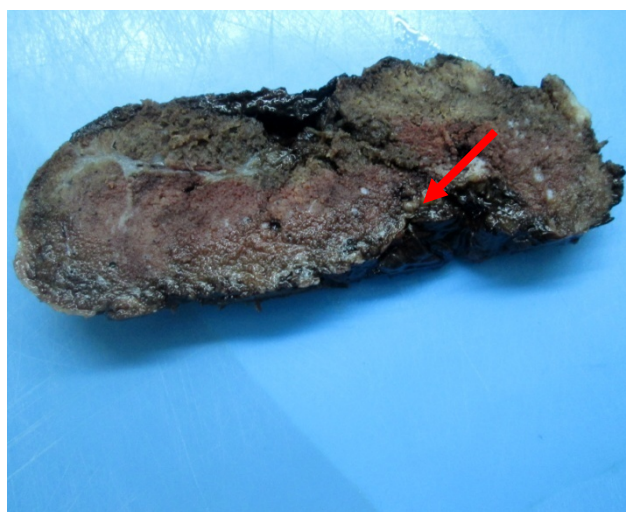


Fig. 5.4. Complex placentar în secțiune. Hematom retroplacentar central. Macrofoto.

Totodată, au fost atestate infarcte ischemice de diverse dimensiuni (1,0-3,5 cm), localizate atât la nivelul suprafeței fetale și intramural, cât și la nivelul suprafeței materne. Comparativ cu lotul de studiu, în lotul-martor s-au atestat și caverne anevrismale, însă la un nivel mult mai redus – 46,1% și 16,0% ($p < 0,05$), respectiv.

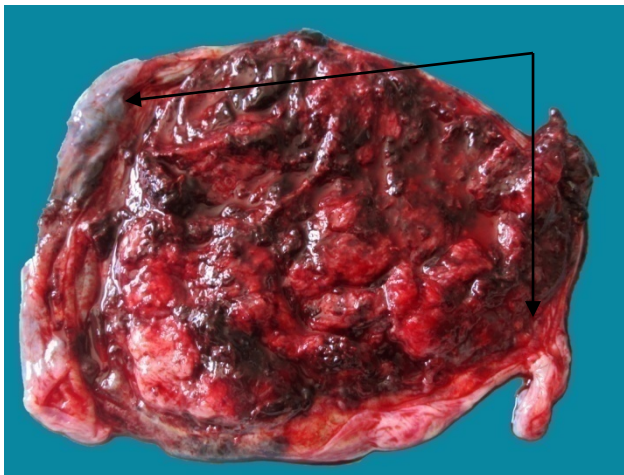


Fig. 5.5. Complex placentar. Hematom retroplacentar ce ocupă 2/3 din discul placentar. Macrofoto.



Fig. 5.6. Complex placentar în secțiune. Hematom retroplacentar ce ocupă 2/3 din discul placentar adiacent unor caverne intracotiledonale. Macrofoto.

La examinarea membranelor extraplacentare, în marea majoritate a cazurilor am constatat că ele erau semitransparente și lucioase. În 3 (5,8%) cazuri ele apăreau îngroșate, tulburi și opace sau cu focare de culoare albicioasă, localizate, de regulă, în zonele adiacente discului placentar (Figura 5.8).

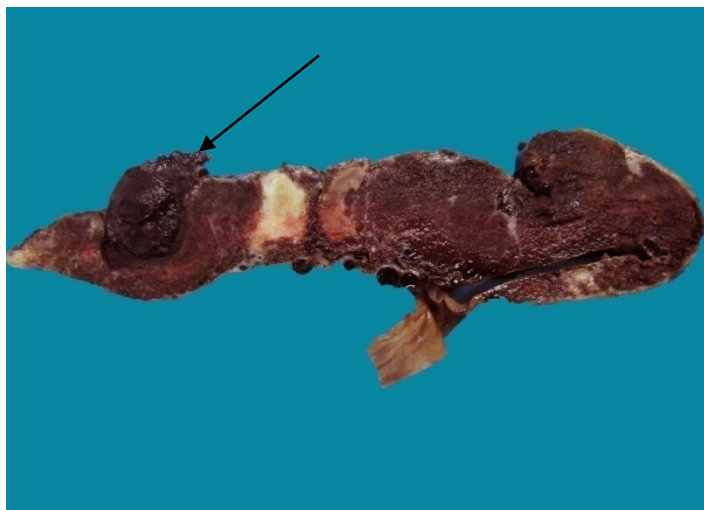


Fig. 5.7. Complex placentar în secțiune. Cavernă anevrismală intracotiledonală cu tromb intraanevrismal, hematom retroplacentar și infarcte ischemice adiacente. Macrofoto.

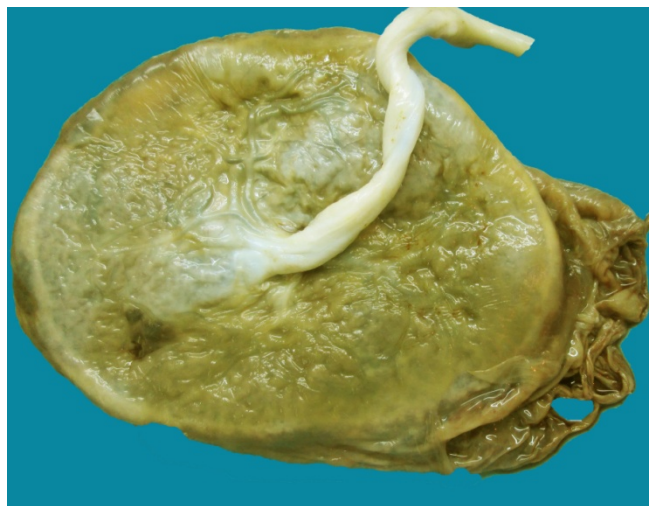


Fig. 5.8. Complex placentar. Placenta *marginata* cu membrane explacentare tulburi, opace. Rețea vasculară redusă. Macrofoto.

Așadar, evaluarea particularităților macroscopice atestate la nivelul suprafeței materne în lotul de studiu a stabilit că leziunile ce induc DPPNI, în special formarea hematomului retroplacentar, reprezintă tulburări circulatorii la nivelul utero-placentar, manifestate prin prezența infarctelor, cavernelor congestiv-trombotice cu dereglări ale densității parenchimului vilar. Atât HRP centrale, cât și cele HRP marginal-excentrice au fost însoțite de tablouri macroscopice de placentopatie vicioasă preexistentă, manifestată prin inserția patologică a cordonului ombilical, bride placento-ombilicale, forme patologice ale discului placentar, *placenta marginata* și *placenta circumvallata*, dar și de prezența cavernelor anevrismale intracotiledonale, urmate de infarcte ischemice în zonele adiacente, ce reflectă morfologia macroscopică a dereglărilor hemostazei la nivel utero-placentar.

5.2. Particularitățile structurale histopatologice în placentopatiile cu DPPNI

Obiectivele studiului microscopic au constat în evaluarea gradului de maturizare a vilozităților (corespunderea cu vârsta gestațională), aprecierea modificărilor involutiv-degenerative (scleroza vilozităților terminale, calcifiere), reacțiilor compensatorii (vascularizarea vilozităților, mugurii sincițiali), stării arterelor spiralate (restructurarea gestațională, lumenul arterelor spiralate), examinarea celulelor citotrofoblastului interstițial și endovascular, infiltrarea inflamatorie.

În cadrul explorărilor histologice, hematoamele retroplacentare atestate macroscopic s-au prezentat ca depozități sangvine epideciduale, acestea fiind o consecință a hemoragiilor per continuitatem din membrana deciduală. Ea, la rândul său, avea un aspect congestiv-hemoragic intervilos de diversă intensitate. La nivelul membranei deciduale s-au atestat micro-/macrofocare de hematii cu aspecte de confluere (Figurile 5.9, 5.10). De asemenea, erau prezente procesele distrofice neuniforme atât perifocale, cât și localizate la distanță, de diversă intensitate, realizate în formă de modificări difuze sau focale. În aria unor hemoragii vaste puteau fi atestate vasculite și perivasculite discrete sau moderate, infiltrate discrete sau moderate polimorfocelulare. Modificările distrofice înregistrau, de asemenea, aspecte de necroză fibrinoidă în fâșii, uneori ocupând arii vaste, calcifiere focală sau, uneori, focare de distrofie vacuolară (Figura A7.3).

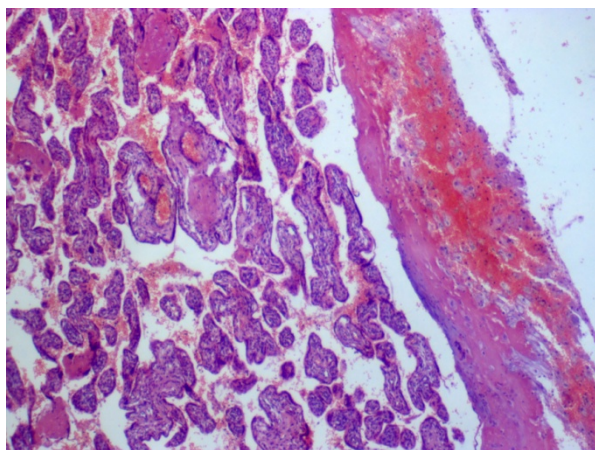


Fig. 5.9. Hemoragii focale cu modificări distrofice difuze în membrana bazală. H&E. X 25.

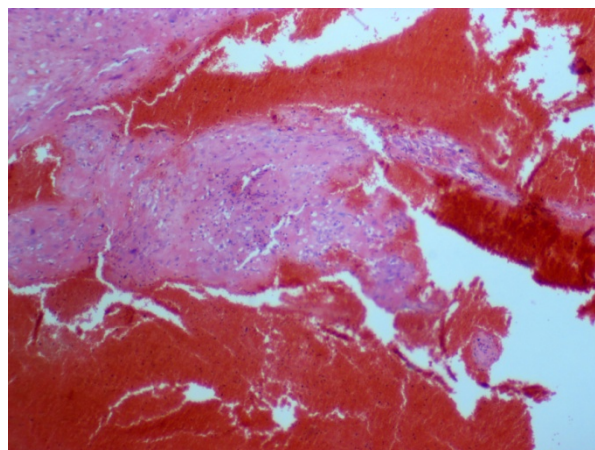


Fig. 5.10. Hemoragii confluențe organizate în platouri cu aspect de hemoliză în prezența vasculitelor. H&E. X 25.

La examinarea membranei bazale deciduale am constatat că, în HRP de dimensiuni medii și mari, ea prezenta modificări disjuncționale, care aveau o răspândire diversă și o intensitate variabilă. În paralel, atât în placentele din nașteri premature, cât și în cele din nașteri la termen, se atestau leziuni focale intradeciduale sau disjuncții vaste transdeciduale cu modificări necrotico-hemoragice (Figura 5.11). În hemoragiile intradeciduale cu prezența hemolizei s-a depistat o componentă eritrocitar-fibrinoasă, precum și reacția celulară perifocală, intradeciduală polimorfocelulară, fapt ce demonstrează aspecte de fracționare a componentei sangvine și reflectă o evoluție de durată, comparativ cu hematoamele caracterizate prin prezența hematiilor fără hemoliză și reacții celulare (Figura 5.12).

Remarcăm că depozitățile sangvine ce determină HRP s-au manifestat mai ales în formă de agregate masive eritrocitare, cu sau fără hemoliza eritrocitelor. De regulă, aceste leziuni erau însoțite de inundarea sau obliterarea spațiului intervilos, având un aspect de agregate eritrocitare asociate cu necroză ischemică a vilozităților coriale de diversă intensitate. În unele cazuri, HRP se manifesta prin trombusuri eritrocitari sau micști transdeciduali (Figura A7.4). Ținem să menționăm că în 7 (13,5%) cazuri, HRP avea o structură variată, cu aspect mixt, caracterizat prin prezența hematiilor în amestec cu mase fibrinoase în organizare, asociate cu hemosideroză. Uneori componentele prezente erau stratificate haotic sau în cascadă.

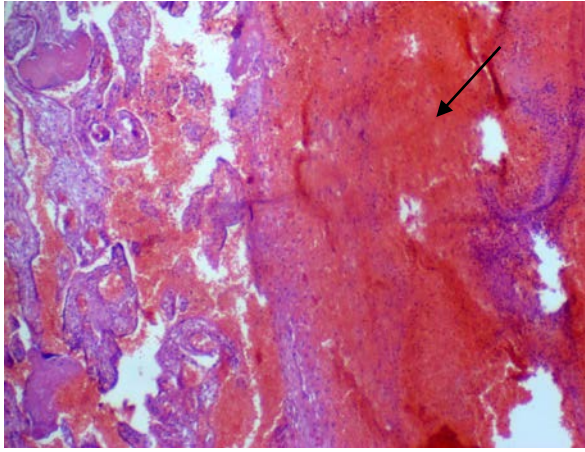


Fig. 5.11. Hemoragie de tip hematom intra-epididymal cu disjuncția membranei bazale și hemoragie de stază în spațiul intervilos. H&E. X 50.

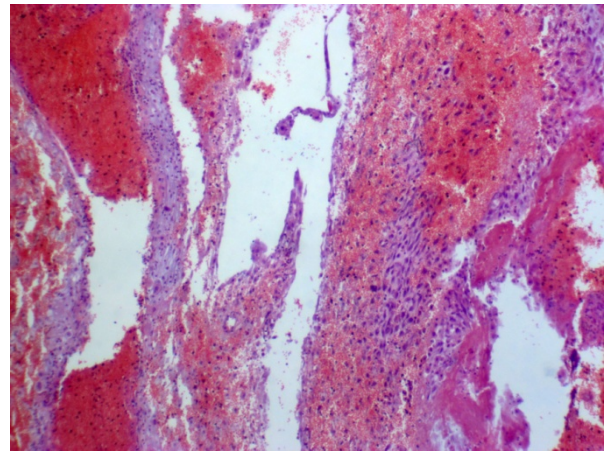


Fig. 5.12. Hemoragie intradeciduală cu hematii și agregatii, disjuncția membranei bazale și prezența infiltrației inflamatorii limfo-histiocitare perifocale, cu prezența hemosiderofagelor. H&E. X 100.

Evaluarea particularităților vasculare sangvine din zona membranei bazale deciduale, în limita posibilităților de atestare, cu predilecție adiacent hemoragiilor, a relevat o vascularizare variată, ce devia de la zone hipervascularizate la zone cu vascularizare redusă. Acest fenomen era caracteristic atât vaselor componente deciduale, cât și celor spiralate. În zonele cu vascularizare redusă a componente deciduale s-au atestat tromboza vaselor de calibrul mediu, asociată cu hemoragii perifocale și HRP în stadiul de hematii (Figura 5.13).

Modificările trombotice formate din masele eritrocitare, asociate cu hemoragii focale sau în aspecte liniare, s-au atestat și în rețeaua vaselor spiralate. În unele cazuri, la nivelul vilozităților de ancoră s-au depistat microcalcifieri, iar spațiile interviloase prezentau mici aspecte cavernoase hipertensive (Figura A7.5). Remarcăm faptul că rețeaua vasculară spiralată, atestată la nivelul membranei deciduale bazale din zonele adiacente hemoragiilor, releva reducerea cantitativă a vaselor, acestea având aspecte ectaziate, cu efilarea pereților (Figura A7.6). În 5 (9,6 %) cazuri a fost atestată necroza fibrinoidă în prezența infiltrației dispersate limfoide, edem și distrofie celular-deciduală (Figura 5.14). Aceste modificări au fost observate în cazurile de DPPNI asociate cu preeclampsie.

În paralel cu predominarea componente eritrocitare, după cum s-a menționat mai sus, o particularitate a depozităților sangvine constă în structura lor mixtă, determinată de asocierea cu mase de fibrină în diverse coraport și densitate (Figura A7.7).

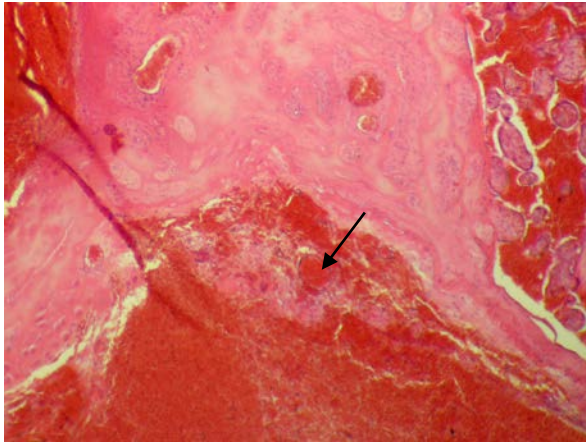


Fig. 5.13. Vase cu trombusuri eritrocitare recente, adiacente unui infarct placentar complicat cu HRP în stadiul de hematii. H&E. X 25.

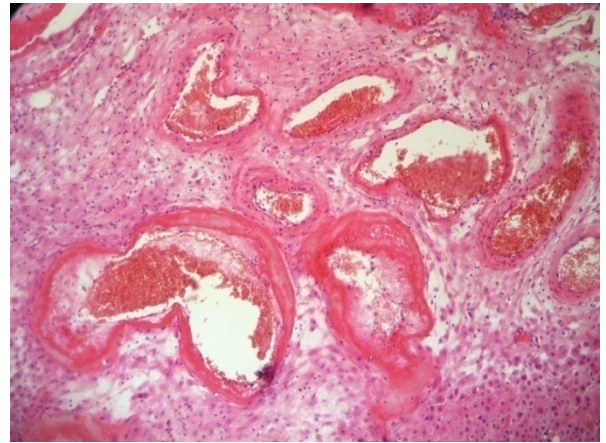


Fig. 5.14. Conglomerat de vase spiralate ectaziate, cu necroză fibrinoidă a pereților, reacție celulară discretă. H&E. X 25.

În contextul evaluării componentei vasculare a membranei bazale deciduale, am efectuat analiza imunohistochimică cu markerul endoglinei (CD 105). Reacția imunohistochimică (IHCh) folosită a stabilit un nivel redus al neoformării vasculare compensatorii în zonele adiacente decolării placentare, manifestându-se prin prezența unor celule dispersate de origine endotelială și microcapilare solitare cu marcaj pozitiv al endoglinei (Figurile 5.15, 5.16).

În prezent, endoglina (CD 105) este considerată markerul molecular al celulelor endoteliale și celor mezenchimale [225]. În primul trimestru de sarcină este caracteristic un nivel redus de expresare a endoglinei în agregările de celule mezenchimale în pulmonii fetalii. La mijlocul sarcinii, acest antigen a fost depistat în celulele pericanaliculare și peritubulare ale endoteliului vaselor sangvine fetale. Totodată, în sarcina fiziologică, placenta este organul care expresează masiv endoglina pe întreaga perioadă de gestație. Endoglina poate fi apreciată pe membranele trofoblastice sincitiale și extravilozitare. Expresia endoglinei poate fi redusă în caz de hipoxie tisulară [91].

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

În zonele cu prezența hemolizei eritrocitare accentuate, componenta fibrinoasă a hematoamelor s-a manifestat ca restructurizată în fire fine de fibrină. Ele atribuiam un caracter lax depozitărilor sangvine epideciduale, având o stratificare de tip cascadă (Figura A7.8). Astfel, din punct de vedere morfologic, structura depozitelor se caracteriza prin mase eritrocitare libere

– hematii, agregate eritrocitare, sedimente eritrocitar-fibrinoase cu aspect pseudostratificat sau stratificat și cu diverse particularități de organizare.

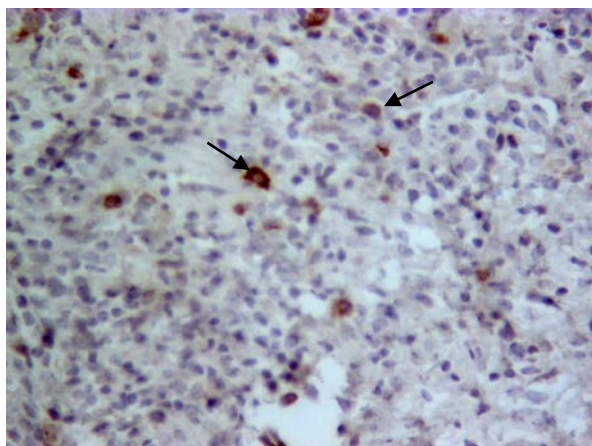


Fig. 5.15. Celule de origine endotelială și microcapilare dispersate. Endoglina (CD 105) pozitivă în membrana bazală decidu- ală. Reacție imunohistochimică. X 100.

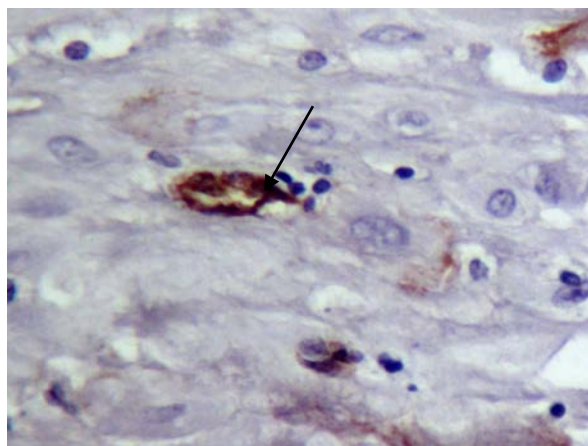


Fig. 5.16. Capilare solitare. Endoglina (CD 105) pozitivă. Reacție imunohistochimică. X 200.

Evaluarea histologică a zonei bazale de asemenea a relevat o gamă largă de modificări cu implicarea corionului vilozitar și a spațiilor interviloase atât adiacent, cât și la distanță. Acestea se caracterizau prin depozite imense de fibrinoid intervilos, în special în prezența componentei fibrinoase epideciduale cu aspecte de resorbție și organizare, cu divers grad de impregnare coloră a fibrinei, și focare ischemico-necrotice în colorația cu H&E. Intensitatea de impregnație coloră a fibrinei la nivelul HRP de asemenea denotă, sub aspect evolutiv, un proces mai îndelungat în timp (Figura A7.9)

De asemenea, aspectul evolutiv în timp, cu particularități caracteristice procesului acut, subacut sau de organizare a HRP, precum și al celor repetate, este constituit și din modificările circulatorii la nivelul spațiilor interviloase. În cadrul HRP, în stadiul de hematii libere sau cu o agregatie eritocitară incipientă, componenta coriovilară avea un aspect de tasare, cu reducerea spațiilor interviloase de la ușor la moderat. În spațiile interviloase am depistat prezența hematiilor libere, ce relevă persistarea fluxului sangvin intervilos în HRP respectiv (Figura 5.17).

În cazurile cu HRP masive, în platouri sau cu prezența amprentelor crateriforme, spațiile interviloase perifocale sau adiacente HRP se manifestau fie ca niște plaje congestive, fie ca o indurație sangvină cu diverse aspecte de agregatie și distanțiere a vilozităților (Figura A7.10). Uneori, spațiile interviloase puteau fi caracterizate ca plaje sangvine vaste, cu aspect de hematoame retroplacentar-interviloase. Vilozitățile erau comprimate, cu distrofie mucoidă sau

hidropică. În segmentele intermediare și tronculare, la acest nivel erau prezente trombusuri lipsite de flux sangvin în baza agregatelor eritrocitare (Figura 5.18).

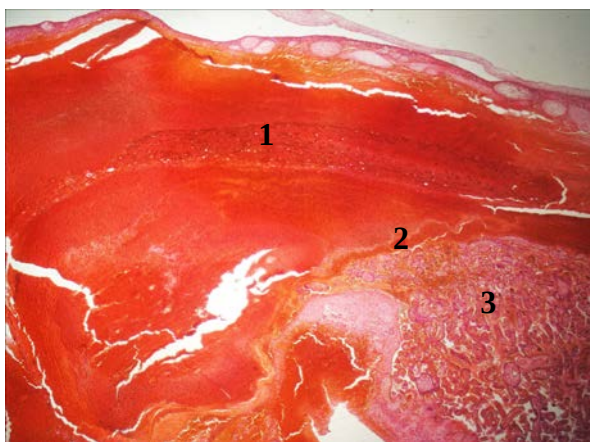


Fig. 5.17. Aspect de ansamblu în hematomul retroplacental marginal-membranic acut. 1 – HRP eritrocitar masiv cu hemoliză focală; 2 – fracționarea fibrinei la periferia hematomului; 3 – tasarea corionului vilar adiacent. H&E. X 25.

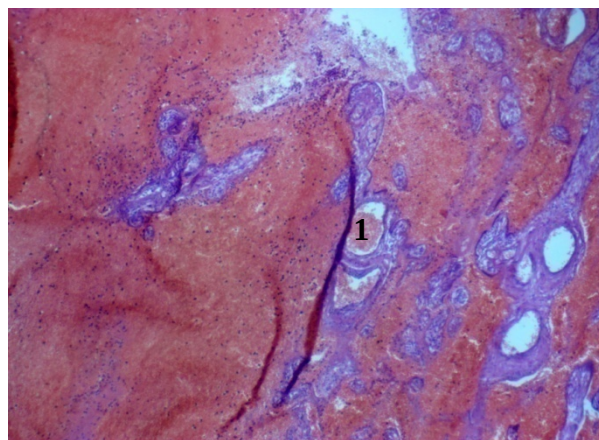


Fig. 5.18. Inundarea cu sânge a spațiului intervilos, cu formarea hematomului intervilos și necroza hemoragică a vilozităților terminale. H&E. X 5.

La nivelul membranei bazale, preponderent în placentele din naștere la termen cu DPPNI, puteau fi atestate tulburări circulatorii cronice focale sau răspândite, adiacent zonei HRP, manifestate prin infarcte ischemice de diverse dimensiuni, care erau mai exprimate în prezența transformării cavernoase a spațiilor interviloase. Infarctele ischemice uneori erau asociate cu calcifieri focale sau răspândite pe arii vaste în nemijlocita apropiere de membrana bazală deciduală, implicată în HRP (Figurile A7.11, A7.12).

Este de remarcat că, în DPPNI, corionul vilar adesea prezenta aspecte de dismaturație a vilozităților, inclusiv în placentele complicate cu HRP la termenele de 39-40 săptămâni de gestație (Figurile 5.19, 5.20). Dacă pentru placentele recoltate din nașterile premature cu DPPNI acesta este un fenomen firesc, în cazul nașterilor la termen, el reprezintă o manifestare a unei stări patologice, avansate în timp (Figurile A7.13, A7.14).

O altă particularitate atestată cu predilecție în HRP eritrocitar-fibrilar stratificat sunt procesele compensator-adaptative pronunțate, caracterizate prin prezența mugurilor sincițiali (Figura 5.21), precum și a migrației capilarelor spre periferia vilozităților. În câteva cazuri a fost determinată stroma ușor sau moderat hiper celularizată pe contul infiltrației limfocitare. Acest fenomen a fost observat în prezența infiltrației inflamatorii în membrana bazală deciduală (Figura 5.22).

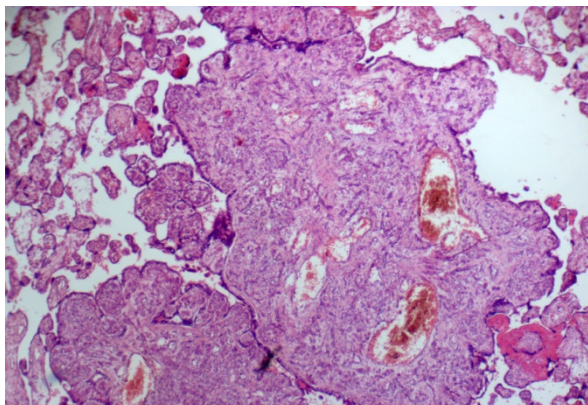


Fig. 5.19. Discronism de maturizare a corionului vilar troncular în placentele din sarcini premature. H&E. X 25.

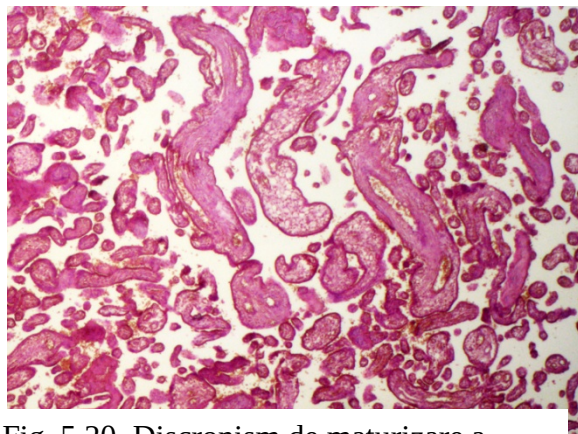


Fig. 5.20. Discronism de maturizare a corionului intermediar în placentele din sarcini la termen. H&E. X 25.

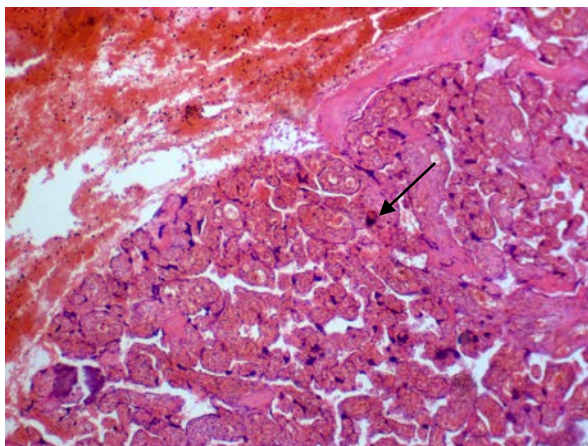


Fig. 5.21. Discronism de maturizare a corionului vilar în prezența hematomului retroplacentar eritrocitar-fibrinos lax, cu activarea proceselor compensator-adaptive. H&E. X 25.

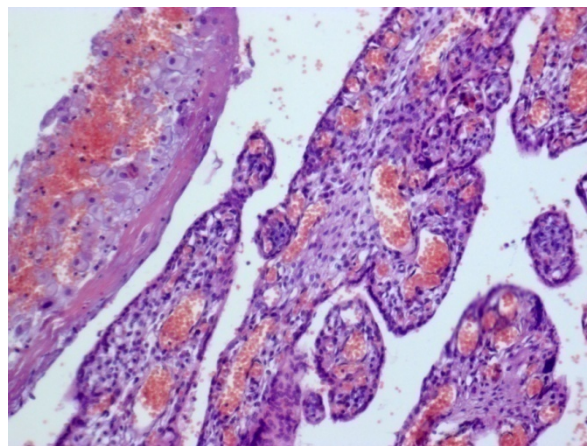


Fig. 5.22. Vilită productivă a vilozităților intermediare însoțite de hiperemie și migrația vaselor fetale la periferie. H&E. X 25.

La examinarea corionului vilar subdecidual a fost stabilită prezența procesului inflamator cronic în formă de vilită productivă a vilozităților de ancoră, uneori cu microeroziuni ale epiteiului sincițial vilar (Figura A7.15). Am atestat dispersat și trombusuri organizate, fibrilare-vasculare la nivelul vilozităților intermediare, însoțite de exprimarea colateralelor periferice subepiteliale (Figurile 5.23, A7.16).

De asemenea, la nivelul spațiilor interviloase am determinat prezența componentei sangvine eritrocitar-fibrinoase cu hemoliză și hemosiderofagie, care erau separate de vilozități prin lumene fistuloase labirintice, ceea ce relevă formarea trombusurilor interviloase cu persistarea fluxului sangvin (Figurile A7.16, A7.17). O cazuistică, în prezentul studiu, este prezența chisturilor la nivel de septuri placentare, cu prezența elementelor sincițiale și a calcifierilor (Figura A7.17).

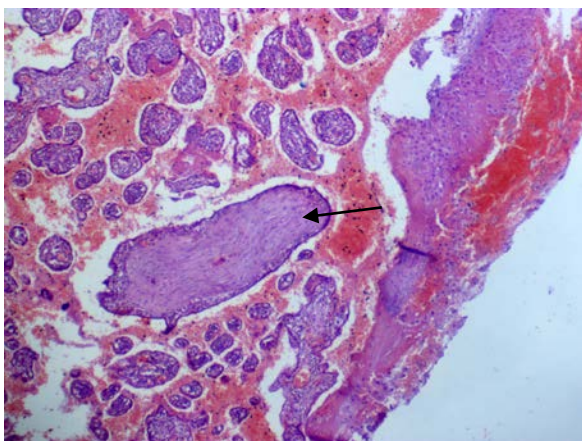


Fig. 5.23. Vilozitate corială intermediară cu trombusuri organizate și accentuarea subepitelială a circulației colaterale. H&E. X 25.

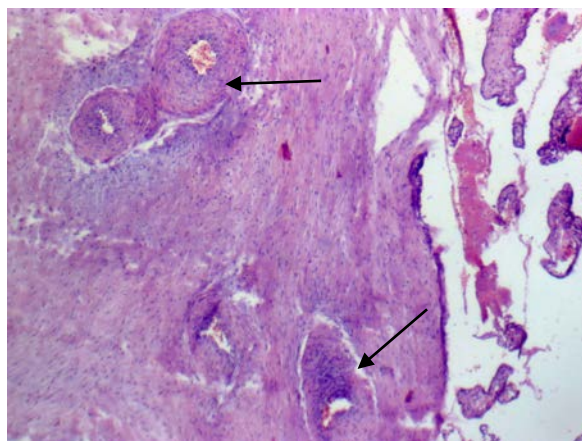


Fig. 5.24. Angiopatie arterială hipertrofico-stenozantă în vilozitate tronculară. H&E. X 25.

O altă particularitate atestată la nivelul vilozităților tronculare și al unora intermediare este prezența angiopatiei hipertrofico-stenozante a rețelei arteriale (Figurile A7.18, A7.19). Ea a avut o frecvență de 11,5% (6) cazuri și a fost detectată cu predilecție în anomaliile de inserție a cordonului ombilical.

Astfel, examinările efectuate la nivelul parenchimului placentar au pus în evidență unele particularități predispozante în dereglarea hemodinamicii la nivelul spațiilor interviloase bazale și al corionului vilar, care evoluau concomitent cu cele din zona membranei bazale deciduale, dar puteau fi și preexistente. Din punct de vedere morfologic, cele concomitente, evolute în timp, s-au caracterizat prin fenomene de stază, cu persistarea fluxului sangvin la nivelul spațiilor interviloase, caracteristice pentru HRP acut, precum și de evoluția acestuia în timp. HRP acut se manifesta prin depozite de hematii cu agregatii eritrocitare și fenomene de indurație sangvină sau în formă de mase eritrocitar-fibrinoase laxe, stratificate, cu aspect de trombusuri, cu restructurarea spațiilor în fisuri labirintice, cu persistarea fluxului sangvin.

Printre particularitățile preexistente s-au înscris leziunile cu o evoluție cronică, manifestate prin calcifieri, restructurare cavernoasă, hipertensivă a spațiilor interviloase cu persistarea fluxului sangvin sau stoparea acestuia prin instalarea infarctelor ischemice perifocale, ceea ce induce un risc major și decisiv în decolarea spontană a placentei. De asemenea, printre acești factori s-au înscris și prezența procesului inflamator cronic, cu implicarea vilozităților de ancoră și a membranei deciduale, uneori și a unor vase spiralate, soldată cu evoluția trombusurilor (Figura A7.7). Este de menționat prezența frecventă a infarctelor ischemice, în special a celor cu modificări degenerescente, cu reacții inflamatorii.

În opinia noastră, în paralel cu cele menționate, un alt factor predictiv preexistent este prezența angiopatiilor hipertrofico-stenozante arteriale, preexistente, vicioase sau idiopatice,

asociate cu fenomene de stază în vilozitățile terminale, având contribuție directă în inducerea tulburărilor de coagulare la nivelul utero-placentar. Fenomenele de dismaturatie și/sau cele adaptativ-compensatorii, în special migrarea rețelei capilare spre periferia vilozităților în cazurile de HRP, pot fi un indicator al prezenței tulburărilor hemodinamice și de coagulare la acest nivel.

Astfel, HRP este caracterizat de componenta hemoragică eritrocitară în formă de hematii, cu sau fără prezența hemolizei, și eritrocitar-fibrinoasă, care prezintă disjunții ale membranei bazale deciduale și de penetrare sau formare concomitentă a acestora în spațiile interviloase. Hematomul de origine eritrocitar-fibrinos prezintă manifestări de realizare dezordonată sau în mozaic, în coraport cu parenchimul placentar. Parenchimul placentar este arena tulburărilor hemodinamice și de coagulare, realizate concomitent zonal sau difuz. Diversitatea tisular-celulară și compoziția atestată atât la nivelul HRP, cât și în spațiile interviloase, ne demonstrează realizarea acestora în timp, ceea ce ne permite să concluzionăm că, după structura lor, HRP sunt trombusuri, care în aspect evolutiv puteau fi divizate în patru categorii: *HRP trombotic acut*, caracterizat de predominarea componentei pur hematice, *HRP trombotic subacut*, caracterizat prin apariția hemolizei, sedimentarea fibrinei cu aspect de stratificare, *HRP trombotic în organizare*, caracterizat prin reacții tisular-celulare cu prezența limfocitelor, leucocitelor, siderofagiei, și *HRP trombotic recurent*, caracterizat prin structură stratificată, cu sau fără prezența reacției tisular-celulare și hematii integre recente.

Așadar, în evoluția DPPNI, rolul principal le revine factorilor predispozanți cu risc major, ce induc tulburări hemodinamice și de coagulare la nivel utero-placentar, provocând evoluția hemoragiilor vascular-deciduale și interviloase, cu realizare în hematoame, care în timp pot evolua în decolarea acută a placentei. Un rol important le revine particularităților morfopatologice preexistente primare, determinate atât de dezvoltarea primară patologică a complexului placentar, cât și a celor secundare, apărute în sistemul mamă-placentă-făt pe parcursul sarcinii, cum ar fi infarctele, vascularizarea defectuoasă a corionului vilar, precum și cele cu impact major – procesele inflamatorii, provocate, de regulă, de suportarea unor agresiuni infecțioase sau metabolice.

5.3. Particularitățile histopatologice ale lojei placentare în decolarea prematură a placentei normal inserate

Cu scopul analizei particularităților histopatologice ale lojei placentare în decolarea prematură a placentei normal inserate, au fost examinate 26 de bioptate uterine prelevate din loja placentară în timpul operației cezariene de la pacientele cu DPPNI, imediat după decolarea placentei, și din 2 utere post-partum, obținute în urma histerectomiilor.

Examinarea histologică a biopsatelor uterine postpartum a stabilit, în marea lor majoritate, o componentă deciduală, endometrială bazală, cu prezența structurilor vasculare și placarde endometriale, de regulă fiind secondate de componenta hemoragică. În divers raport au fost detectate și trombusuri intravasculare.

La nivelul stratului decidual, inclusiv în zona endometrială bazală, de rând cu hemoragii recente sau în divers stadiu de hemoliză, o particularitate atestată în 11,5% din cazuri au constituit-o trombusurile din fibrină densă și hemosiderofagele localizate atât dispersat în aria țesutului, cât și în focare (Figurile 5.25, 5.26). Este de menționat că în cadrul reacției de hemosiderofagie, pe unele arii s-a atestat microcalcinoză dispersă.

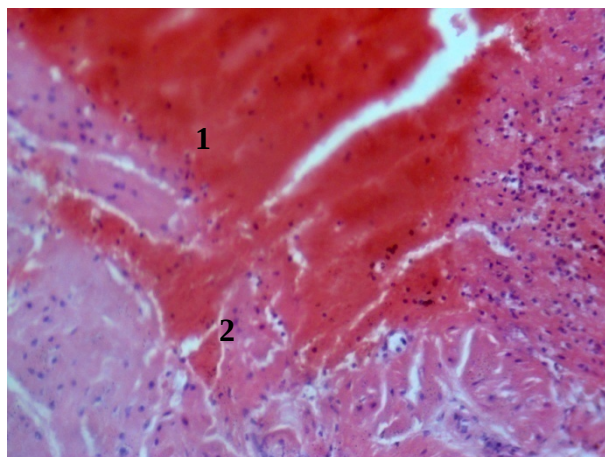


Fig. 5.25. Raclat la nivelul stratului decidual. 1 – hemoragie în stadiu de hemoliză; 2 – trombus din fibrină densă. H&E. X 25.

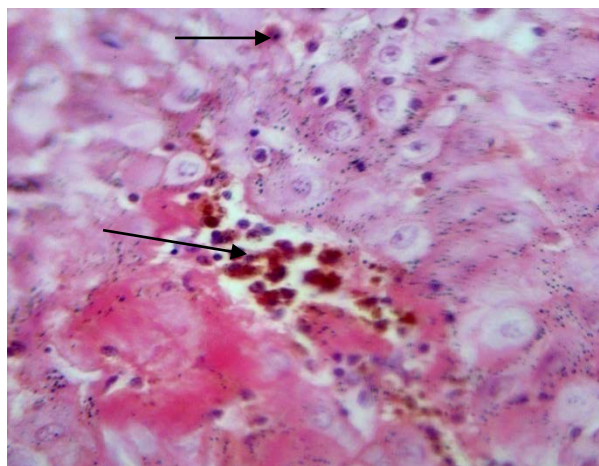


Fig. 5.26. Arie de țesut decidual cu prezența hemosiderofagelor (→) în aglomerări și dispersat. H&E. X 150.

Aspectele depistate ne conduc la supoziția că în cadrul DPPNI are loc o evoluție latentă a hemoragiilor, cu microdecolări ale placentei organizate temporal. Acest fapt este confirmat și de particularitățile detectate la nivel de placenta prin prezența unor trombusuri interviloase stratificate și în organizare. Componenta trombotică vasculară a fost atestată și în placardele raclate de la nivelul zonei endometriale (Figurile A7.20, A7.21), având o structură cu predilecție fibrinoidă, cu tendință spre hialinizare și organizare (Figura A7.21), fiind caracterizați și prin obliterarea parțială a lumenului vaselor spiralate. De asemenea, remarcăm faptul că aspectele trombotice erau mai frecvent întâlnite în zonele de invadare a frontierei endometriale de celulele trofoblastice. Ultimele, în divers raport, puteau fi apreciate până la linia miometrială raclată.

În 15,4% din cazurile examinate, vasele spiralate erau extrem de dilatate, fiind prezente trombusuri de fibrină sau mixte, aderente la peretele vascular (Figura 5.27), iar unii proeminau în lumen sub formă de tromboemboli (Figura 5.28).

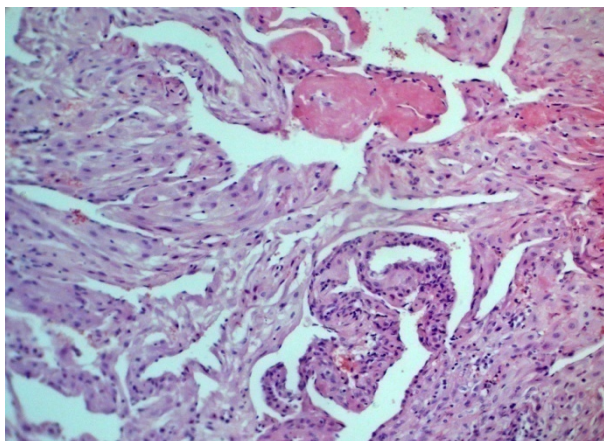


Fig. 5.27. Raclat la nivelul endometrietal. Trombusuri de fibrină, aderente la peretele vascular. H&E. X 75.

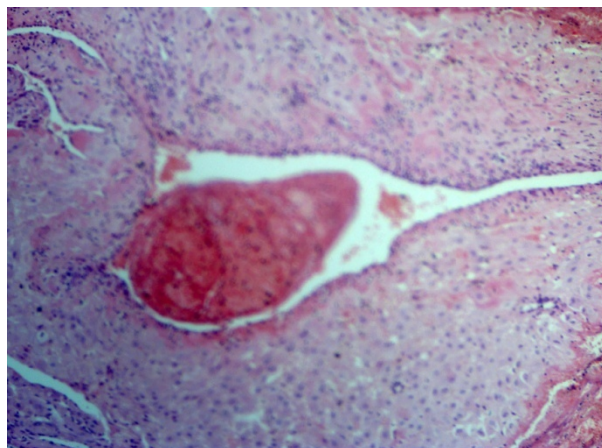


Fig. 5.28. Raclat la nivelul endometrietal. Trombus mixt în formă de tromboembol proeminent în lumenul vascular. H&E. X 100.

La nivelul reziduurilor deciduale vasculare, în prezența invaziei sincițiotrofoblastice sau trofoblastice, vasele spiralate apăreau atât căptușite cu trombusuri, cât și fără prezența acestora, dar având un aspect pseudoanevrismal (Figura A7.11). O altă particularitate atestată a fost prezența aglomerărilor vasculare, constituite din vase cu endoteliu hiperplaziat și aspecte de hialinoză, caracterizând o endotelioză vasculară, asociată cu vase dilatate (Figura 5.30). De asemenea, în unele cazuri, componenta hemoragică era cu mult mai exprimată, fiind manifestată atât prin imbițiție, cât și prin hemoragii cu variate disjunții ale țesutului decidual rezidual și endometrietal (Figura A7.22).

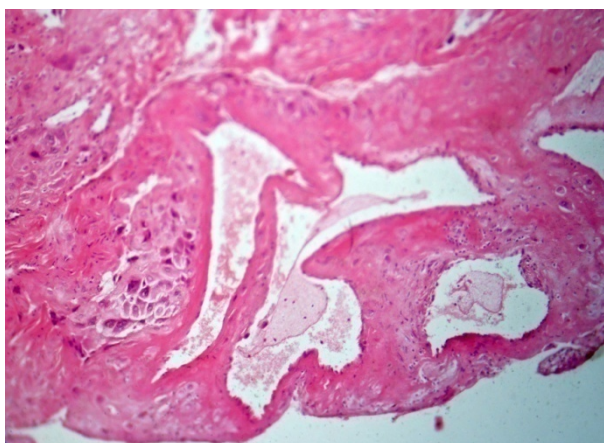


Fig. 5.29. Aspect pseudoanevrismal al vaselor spiralate. Vase spiralate dilatate. H&E. X 75.

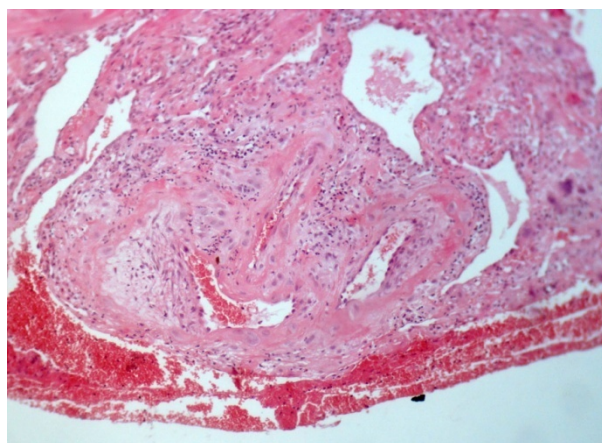


Fig. 5.30. Endotelioză vasculară. Vase sangvine cu endoteliu hiperplaziat și aspecte de hialinoză. H&E. X 75.

Într-un raport divers cu hemoragiile atestate s-a detectat prezența proceselor distrofice, reprezentate începând cu componenta granulară, până la necroza alterativă și fibrinoidă (Figura

A7.23). În cadrul modificărilor respective se atesta prezența procesului inflamator de o intensitate diversă: de la discretă până la pronunțată. În paralel cu cele expuse mai sus, se poate menționa că componenta vasculară din profunzimea zonei endometriale raclate, în special cea arterială, a manifestat o stenoză hipertrofică, pe unele arii vasele fiind asociate cu manșoane perivascularare edemate, ultimele fiind atestate mult mai frecvent în prezența procesului inflamator (Figurile A7.24, 5.31).

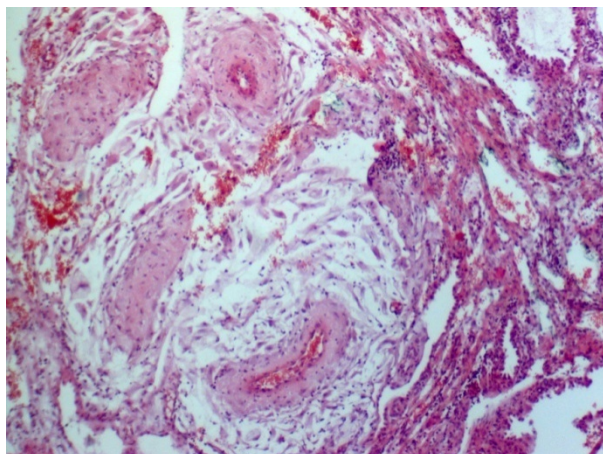


Fig. 5.31. Vase sangvine arteriale cu stenoză hipertrofico-obliterantă și manșoane perivascularare edemate. H&E. X 75.

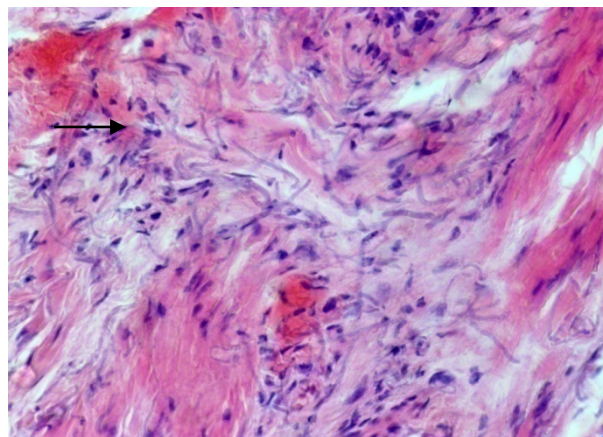


Fig. 5.32. Abundență de pseudohife *Candida albicans*. H&E. X 100.

În două cazuri, în aria raclatului cu prezența componentului inflamator s-au atestat pseudohife *Candida albicans* (Figura 5.32). Revizuirea placentelor în cazurile respective a depistat la nivelul membranelor explacentare un proces inflamatoriu difuz sau focal și microabcedat (Figura A7.25). Este de menționat că în cazurile cu predominare a procesului inflamator, acesta putea fi atestat inclusiv la limita miometrului raclat.

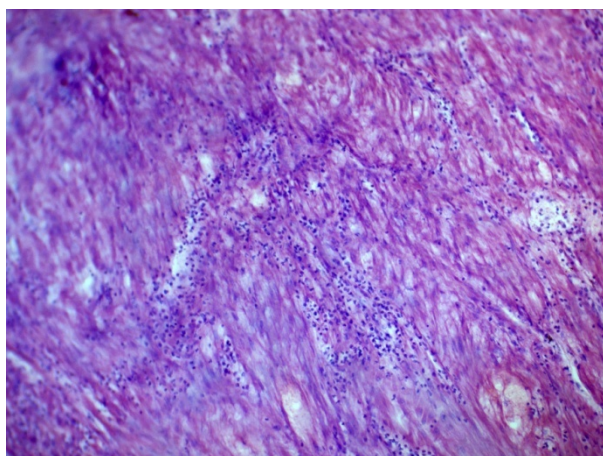


Fig. 5.33. Uter postpartum cu proces inflamatoriu cronic limfocitar în focar în miometriu. H&E. X 755.

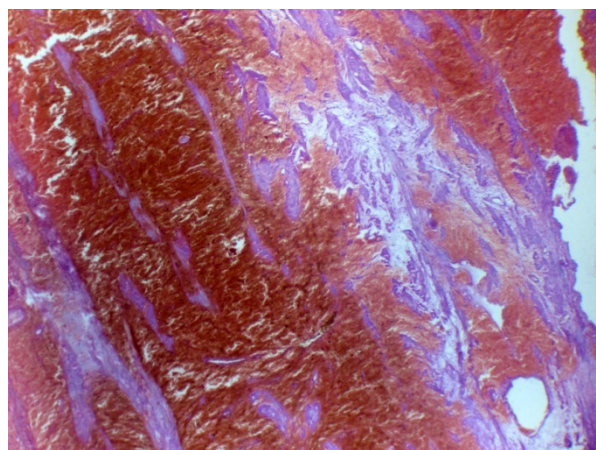


Fig. 5.34. Uter *Couvellaire* cu hemoragii infiltrative difuze transmurale. H&E. X 25.

Examinarea morfologică a celor două utere extirpate postpartum a relevat prezența procesului inflamator în formă de miometrită focală, la nivelul corespunzător lojei placentare (Figura 5.33). O cazuistică în acest studiu a fost constituită de prezența complicațiilor hemoragice caracterizate prin uter *Couvellaire*, manifestat prin hemoragii cu caracter infiltrativ, cu o răspândire de intensitate diversă: de la focală subendometrială până la difuză, în zonele subseroase (Figurile A7.26, 5.34).

Așadar, ca urmare a examinărilor biopsatelor din loja placentară, s-a stabilit că decolările placentare sunt cauzate preponderent de hemoragiile curente sau reziduale, caracterizate prin hemosiderofagie și microcalcinoză, ceea ce relevă o evoluție lentă, cu organizare temporală, care, de rând cu asocierea sindromului trombotic și a celui troboembolic local, provoacă tulburări circulatorii în componenta vasculară spiralată. O altă particularitate constă în prezența angiopatiilor, manifestate prin endotelioză prin proliferare și stenozare la diferite nivele, prin modificări hipertrofico-stenozante, ce induc tulburări ale hemodinamicii, astfel, acestea fiind un factor predictiv al hemoragiilor masive rapide. Un al factor, nu mai puțin important în studiul nostru, l-a constituit prezența procesului inflamatoriu în zonele de placentare, cu implicarea endomiometrului, fapt ce ne permite să stabilim prezența unei endometrite și a unei endomiometrite preexistente.

5.4. Concluzii la capitolul 5

1. Evaluarea particularităților morfologice atestate la nivel macroscopic, a complexelor placentare din DPPNI a pus în evidență prezența placentopatiei vicioase preexistente, manifestate prin inserția patologică a cordonului ombilical, bride placento-ombilicale, forme patologice ale discului placentar. Totodată, au fost înregistrate și tulburări ale hemostazei la nivelul utero-placentar prin prezența infarctelor, cavernelor congestiv-trombotice, cu dereglări ale densității parenchimului vilar.

2. Investigarea imunohistochimică a țesutului placentar din DPPNI prin aplicarea markerului endoglinei (CD 105) a stabilit prezență unei disfuncții endoteliale, marcate prin inerție endotelială și reducerea neogenezei vasculare compensatorii.

3. În urma analizei histologice a țesutului placentar prelevat din placentele din DPPNI, au fost determinate două tipuri concludente de substrat morfologic, cu evoluție în timp. Primul tip ține de tulburările hemodinamice și de coagulare la nivelul utero-placentar, care induc evoluția hemoragiilor vascular-deciduale și interviloase, cu realizare în HRP, care în timp pot evolua în decolarea acută a placentei. Tipul al doilea de tulburări structurale ce favorizează dezvoltarea DPPNI este de origine secundară, apărut în sistemul utero-placentar pe parcursul sarcinii, cum ar

fi infarctele, vascularizarea defectuoasă a corionului vilar, precum și procesele inflamatorii locale endometriale.

4. În baza examinării biopsatului lojelor placentare din DPPNI, au fost determinate procese patologice preexistente în structura tisulară uterină, cu importanță simetrică în decolarea placentară: angiopatii manifestate prin endotelioză prin proliferare și stenozare la diferite nivele structurale, procese trombotice și tromboembolice locale cu evoluție diferită în timp, proces inflamator de divers grad, cu implicarea endometriului.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În prezent, un număr impunător de cercetări științifice și publicații de specialitate sunt dedicate constituirii și funcționării sistemului mamă-placentă-făt. Coordonarea proceselor de dezvoltare a fătului și a placentei ca organ provizoriu pe parcursul sarcinii este asigurată de un spectru larg de mecanisme: hormonale, vasculare, imunologice, molecular-genetice etc. [57, 204]. Examinarea placentei de pe poziția expresiei numeroșilor factori determinanți ne permite să înțelegem în detalii patogeneza diverselor stări, care au ca rezultat evoluția nefavorabilă a sarcinii, inclusiv dezlipirea prematură a placentei.

Dezlipirea prematură a placentei normal inserate reprezintă una dintre cele mai stringente și prioritare probleme ale obstetricii contemporane, în legătură cu un risc sporit de rezultate negative pentru femeie, făt și nou-născut, determinate de imprevizibilitatea complicațiilor survenite și aplicarea insuficientă a măsurilor pentru remedierea acestora. Frecvența DPPNI variază de la 0,4% la 1,4% [88, 159]. Manifestările clinice ale abruptio placentae sunt diferite: de la eliminări sangvinolente neînsemnate, fără impact asupra stării mamei și a fătului, la hemoragii coagulopatie masive, care constituie 10-15% din numărul total de cazuri de decolare a placentei și conduc la morbiditate și mortalitate perinatale și materne înalte. Nivelul mortalității materne în DPPNI constituie circa 3%, iar cel al mortalității perinatale – până la 50% [97].

Cauzele DPPNI au fost studiate și relatate în literatura de specialitate, fiind determinat caracterul lor plurifactorial: întreruperile recurente de sarcină, paritatea 3 și mai multe nașteri în anamneză, sarcinile multiple, RPMA, disfuncția hipertonică a miometrului, nașterile premature etc. [119, 124, 147, 177].

Mai mulți cercetători au determinat că preeclampsia este cel mai important factor de risc pentru DPPNI și decesul fetal prenatal, care este cauzată de dezvoltarea tulburărilor hemoreologice și induce modificări morfologice în placentă, însoțite de tulburări ale circulației utero-placentare. Printre factorii care preced sau sunt direct implicați în patogeneza DPPNI se includ, de asemenea, diverse boli extragenitale, ca hipertensiunea arterială, bolile autoimune, diabetul zaharat, vasculopatiile și bolile asociate cu dereglări trombhemoragice [83, 89, 151].

În pofida unui suport științific solid al etiopatogenezei DPPNI și având în vedere impactul vital nefavorabil al acestei urgențe obstetricale pentru mamă și făt, studiul patogenezei dezlipirii premature a placentei continuă să fie una dintre cele mai importante direcții de obstetrică modernă.

O analiză a literaturii de specialitate din ultimii ani a demonstrat că rolul principal în patogeneza DPPNI le revine trombofiliilor congenitale, proceselor inflamatorii, patologiilor vasculare uterine și tulburărilor imunologice. În același timp, trebuie remarcat faptul că nu există un punct de vedere unic asupra cauzelor și mecanismelor de dezvoltare a DPPNI, de aceea

cercetarea acestei probleme este extrem de actuală. Nivelul de cunoaștere a ei sugerează că niciun factor nu poate fi considerat responsabil pentru dezvoltarea entității vizate, deși fiecare dintre ei, precum și în diverse combinații, își aduc aportul în seria de procese patologice care determină DPPNI.

Analiza literaturii de specialitate realizată în cercetarea noastră ne-a permis să identificăm că cele mai importante teorii ale patogenezei dezvoltării dezlipirii premature a placentei sunt: teoria proceselor patologice asociate cu trombofiliile cauzate genetic, teoria rolului dominant al inflamației în DPPNI, teoria patologiei vasculare uterine și teoria tulburărilor imunologice locale și sistemice.

Diagnosticul de DPPNI rămâne a fi unul clinic, deși capacitatea de prognostic a crescut datorită dezvoltării metodelor noi de examinare. La moment, prognozarea și prevenirea acestei stări patologice sunt insuficient realizate. Prin urmare, identificarea unor factori suplimentari de predicție a DPPNI va permite ameliorarea indicatorilor obstetricali nefavorabili prin reducerea complicațiilor materne și fetale determinate de această stare patologică.

În ultimii ani a fost demonstrat că în asigurarea creșterii și dezvoltării placentei participă și factorii vasculari pro- și antiangiogenici, care au o influență directă asupra proceselor de migrație și invazie a celulelor trofoblastice. Factorii de creștere vasculară reprezintă niște polipeptide celulare cu capacitatea de stimulare sau de inhibiție a dezvoltării și creșterii tisulare, inclusiv a vaselor sangvine și a țesutului glandular. Acești compuși biologici asigură procesul de mitoză și de diferențiere celulară, fiind transmițătorii principali ai semnalului mitogen al celulei. Modificările în sinteza factorilor angiogenici, care afectează creșterea și dezvoltarea placentei, conduc la dereglări morfologice și funcționale ale acestui organ provizoriu, cu tulburarea proceselor trofice, endocrine, metabolice și antitoxice [95, 166].

În cadrul unei gravidități cu evoluție normală, factorii proangiogenici și cei antiangiogenici se mențin într-un echilibru fiziologic, oferind o implantare și o placentare adecvate, necesare pentru dezvoltarea fiziologică ulterioară a fătului. Prin cercetările efectuate a fost demonstrat deja rolul lor în apariția insuficienței placentare, hipertensiunii induse de sarcină, restricției de creștere intrauterină a fătului. Astfel, la o modificare a raportului dintre factorii vasculari de creștere poate surveni perturbarea proceselor normale de angiogeneză și de regenerare a endoteliului în timpul sarcinii [22, 135].

Rezultatele mai multor studii denotă că insuficiența placentară și RCIU se caracterizează printr-o creștere a factorilor vasculari antiangiogenici și reducere a factorilor proangiogenici, constituindu-se un dezechilibru care conduce la o hipoxie utero-placentară avansată și la agravarea

stării intrauterine a fătului, până la deces antenatal. Se poate presupune că acești factori vasculari au o mare importanță și în dezvoltarea DPPNI.

Astfel, a prezentat un interes deosebit evaluarea unor mecanisme etiopatogenetice, a aspectelor clinice, morfopatologice și a relevanței factorilor angiogenici în dezvoltarea decolării de placentă normal inserată.

Pentru determinarea particularităților de evoluție a sarcinii și a nașterii la gravidele care au dezvoltat DPPNI, am realizat un studiu retrospectiv pe un eșantion compus din 355 de paciente cu DPPNI. Rezultatele obținute au fost evaluate comparativ cu lotul de control selectat, care a inclus un număr similar de cazuri fără DPPNI. Ca indicator de omogenitate a loturilor supuse cercetării a servit vârsta gestantelor. Datele studiului nostru 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 ($54,4 \pm 2,64\%$). Aceasta infirmă datele mai multor cercetări despre faptul că pluriparitatea este un factor de risc ce favorizează apariția DPPNI [76, 86].

Analiza anamnezei ginecologice ne-a permis să elucidăm faptul că un număr impunător de femei ($6,2 \pm 1,27\%$) 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 ($23,5 \pm 2,25\%$), operația cezariană ($9,3 \pm 1,54\%$), nașterile premature ($2,8 \pm 0,88\%$), moartea antenatală a fătului ($2,5 \pm 0,83\%$) și decolarea de placentă ($1,4 \pm 0,62\%$) în anamneza gestantelor supuse studiului au contribuit semnificativ ($p < 0,05$) la survenirea DPPNI. Datele noastre au fost confirmate și de rezultatele obținute de către alți cercetători, care demonstrează că complicațiile obstetricale în antecedente reprezintă un factor favorizant în DPPNI [123, 147, 185].

Mai mulți autori atenționează asupra rolului patologiei extragenitale suportate de către pacientele care dezvoltă ulterior DPPNI [130, 229]. În rezultatul cercetării noastre am 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 ($9,3 \pm 1,54\%$), obezitatea ($5,4 \pm 1,20\%$) și anemia ($9,6 \pm 1,56\%$).

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 ($25,0 \pm 2,3\%$), iminența de naștere prematură ($19,7 \pm 2,11\%$) și sângerările vaginale pe parcursul sarcinii ($5,6 \pm 1,2\%$). 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 ($25,1 \pm 1,86\%$), preeclampsie ($8,5 \pm 1,48$), eclampsie ($0,8 \pm 0,15\%$). Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate [143, 189].

Se consideră că complicațiile materne apărute în timpul sarcinii au aceeași origine, fiind de ordin imunologic sau prezentând tulburări de vascularizare și de coagulare, ceea ce denotă o insuficiență a perfuziei utero-placentare [99]. 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 ($9,0 \pm 1,8\%$), și de hipoxia acută a acestuia ($11,8 \pm 1,7\%$), ($p < 0,05$).

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

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

Analiza macroscopică a placentei a elucidat o suprafață neuniformă de DPPNI: parțială, până la $\frac{1}{4}$ din suprafața de decolare, a fost înregistrată în $61,5\%$ cazuri, de circa $\frac{2}{3}$ – 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.

Totodată, în prezent diagnosticul de DPPNI poate fi stabilit numai prin prisma unui tablou clinic manifestat. De aceea obiectivele studiului nostru au fost axate pe necesitatea aprecierii unor factori de risc regionali, cu caracter predictiv, care ar putea sugera probabilitatea dezvoltării DPPNI. În conformitate cu metodologia existentă au fost identificați posibili factori de risc și au fost calculate valorile raporturilor de probabilitate cu intervalele respective de încredere. Au fost identificați factorii de risc moderat pentru DPPNI: avortul spontan în anamneză ($RP=2,43$) și anemia până la decolarea de placenta ($RP=1,98$), și factorii de risc major pentru DPPNI:

hipertensiunea gestațională (RP=29,36), moartea antenatală a fătului în sarcina curentă (RP=23,14), dezlipirea de placentă în sarcinile precedente (RP=19,49), HTA esențială (RP=18,08), sindromul antifosfolipidic (RP=10,26), moartea antenatală a fătului în anamneză (RP=10,26), iminența de întrerupere a sarcinii prezente (RP=6,71), preeclampsia (RP=6,46), obezitatea (RP=6,63), nașterea prematură 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).

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 monitorizarea adecvată a gravidelor, cu spitalizarea lor oportună și aplicarea metodelor corespunzătoare de finalizare a sarcinii până la dezvoltarea complicațiilor obstetricale.

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 dezvoltarea 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;

Pentru atingerea acestui obiectiv a fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 52 de paciente care au dezvoltat DPPNI. Lotul-martor a fost constituit dintr-un număr similar de gravide fără DPPNI.

Analiza particularităților clinico-evolutive ale sarcinilor și nașterilor complicate cu DPPNI, efectuată în cadrul studiului prospectiv, denotă că aspectele ce țin de anamneza obstetricală și somatică, de evoluția sarcinii și a nașterii, de complicațiile gestaționale și rezultatele perinatale sunt similare celor determinate în cadrul studiului retrospectiv.

Rezultatele recente 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. De asemenea, au fost constatate valori scăzute ale factorului proangiogenic PlGF 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 PlGF 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 PlGF 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 PlGF a constituit 86.15 pg/ml.

Rezultatele studiului nostru 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 [78]. 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.

Deja a fost demonstrat că celulele în condiții hipoxice au capacitatea de a spori sinteza VEGF și expresia receptorilor săi. Astfel, expresia mRNA VEGF este crescută ca răspuns la hipoxie [143], pe când exprimarea PlGF nu depinde de conținutul de oxigen [167]. Conținutul PlGF în sângele periferic, potrivit unor studii, oglindește starea proceselor de placentare, gradul și nivelul de vascularizare placentară și funcționarea sistemului fetoplacentar [117]. Reducerea nivelului de PlGF la paciențele 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 PlGF 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 paciențele 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 și fiind semnificativ mai mare decât în lotul-martor.

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).

Potrivit mai multor cercetători, 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 [94]. Dat fiind faptul că VEGF este responsabil pentru angiogeneza placentei, receptorii lui îi reglează activitatea prin menținerea echilibrului fiziologic. Excesul concentrației de sFlt1 și sEng a fost determinat în sânge, placentă și lichidul amniotic în manifestările clinice ale preeclampsiei și ale RCIU [158].

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, am determinat coeficientul 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 RCIU [121, 132]. 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 [206].

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% ($\hat{I}_{95}$: 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 [206]. În cadrul studiului nostru, 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.

Este stabilit deja faptul că, pe parcursul gestației, au loc o serie de modificări ce vizează menținerea sarcinii, cu prevenirea respingerii produsului de concepție. În sarcina fiziologică, membrana deciduală are capacitatea de a secreta citokine de tipul Th2. Citokinele proinflamatorii au nu doar o acțiune embriotoxică directă, ci, de asemenea, sunt menite să limiteze invazia trofoblastului, perturbând evoluția sa normală. Unii cercetători consideră că cantitatea excesivă de citokine proinflamatorii conduce la activarea protrombinazei, care provoacă tromboza, ischemia și detașarea trofoblastului [175].

Se știe deja că IL-6 este sintetizată de o varietate de elemente celulare ca monocitele, macrofagele, sistemul limfoid, fibroblastele, celulele endoteliale, celulele mezenchimale. Creșterea nivelului IL-6 în sânge a fost observată în diverse forme ale afecțiunilor infecțioase și inflamatorii, în reacții alergice, endocrinopatii, neoplazii [171]. Conform datelor literaturii de specialitate, citokina proinflamatorie IL-6 poate fi secretată de trofoblast și, de rând cu alte citokine, este necesară pentru implantarea lui. La femeile cu avorturi recurente, IL-6 are rolul de stimulare a angiogenezei, activare a reacției de coagulare și limitare a producției citokinelor proinflamatorii în țesuturi [114]. A fost demonstrat rolul IL-8 în procesele complexe de dezvoltare și migrație a trofoblastului pe întreg parcursul sarcinii. Astfel, dinamica lor poate reflecta, într-o oarecare măsură, evoluția sarcinii de pe poziții imunologice [175].

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 sporire cantitativă în stările patologice cu invazie trofoblastică afectată *in vivo*, cum ar fi preeclampsia și alte disfuncții endoteliale [125].

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 [221].

Datele studiului nostru 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 ($p < 0,05$) am înregistrat 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.

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, 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, RCIU și, în consecință, DPPNI.

Sub aspect microscopic, am identificat că HRP reprezintă trombusuri care, în aspect evolutiv, pot fi divizate în patru categorii: HRP *acut*, cu predominarea componenței 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.

La examinarea biotatului lojei placentare a uterului după DPPNI, 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.

Diagnosticul de DPPNI rămâne a fi unul clinic, care necesită aplicarea măsurilor oportune de rezolvare a sarcinii și de prevenire a complicațiilor obstetricale la diferite niveluri de asistență medicală perinatală. Valoarea practică a acestei lucrări rezidă în elaborarea unui protocol clinic național de conduită a sarcinii și a nașterii în DPPNI, care, fiind aplicat la nivel național, va permite reducerea mortalității și a morbidității materne și perinatale, condiționate de această stare patologică – decolarea prematură de placentă normal inserată.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

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 [18, 21, 182].

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), SAF (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) [19,21,184].

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 [2,11,15].

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 [11].

5. Evaluarea particularităților morfopatologice atestate în complexe placentare și în bioplatele 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 [20,183].

6. A fost elaborat protocolul clinic național „Decolarea prematură de placentă normal inserată”, care a inclus rezultatele prezentei cercetări (anexa 8).

7. Problema științifică importantă soluționată în teză a constatat 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 rezultatelor științifice obținute în cadrul elaborării prezentei cercetări în Protocolul clinic național „Decolarea prematură de placentă normal inserată” destinat 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 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 patologii asociate cu disfuncții endoteliale: preeclampsie, RCIU, 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 (Anexa 2).

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. Cernea N., Cernea D. Conduita terapeutică și anestezia la gravida cu risc crescut. Craiova: Ed. Medicală Universitară, 2011, p. 123-157.
2. Cernețchi O., Sagaidac I., Cauș C. Rolul factorilor vasculari în complicațiile sarcinii determinate de patologia placentară. În: Buletinul Academiei de Știință a Moldovei, 2016, nr. 1(50), p. 318-321.
3. Corstoiu M., Gunescu D.C., Bodean O.M. ș.a. Rolul determinării factorilor angiogenici placentari în evaluarea periodică a riscului de preeclampsie. În: Obsterica, 2015, nr. 8, p. 18-20.
4. Dobrovolskaia-Catrinici A. Importanța citokinelor în pronosticul decolării premature a placentei la gravide cu vârsta peste 35 ani. În: Anale Științifice ale IP USMF "Nicolae Testemițanu". Ed. a 14-a. Chișinău: CEP Medicina, 2013, vol. 5: Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului, p. 86-90.
5. Dragan M., Sagaidac I., Ciobanu V. Abruptio placentae. În: Anale științifice, ediția XII-a, vol. 5: Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului, Chișinău, 2011, p. 171-175.
6. Drăgoescu Nicoleta. Rezumatul tezei de doctorat "Markeri diagnostici și prognostici în preeclampsie", 2013, Craiova, 14 p.
7. Ețco L., Petrov V., Rotaru M. Analiza mortalității perinatale în centrul de nivelul III de asistență medicală. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, 2006, nr. 3, p. 4-8.
8. Ețco L., Petrov V., Arapu N. Factorii de risc obstetricali majori în mortalitatea perinatală. În: Buletin de perinatologie, 2007, nr. 1, p. 14-17.
9. Friptu V., Cernețchi O., Hodorogea S. Hemoragiile obstetricale. Chișinău, 2006, 63 p.
10. 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.
11. Iliadi-Tulbure C., Sagaidac I. Hemostaza în sarcină. Elaborare metodică. Chișinău, 2015, 45 p.
12. Mitran M., Georgescu C., Vlădăreanu S. Hipercoagulabilitatea în sarcină. În: Modificări adaptative și patologice. Ginecologie.ro., 2015, nr. 7(1), p. 20-25.
13. Paladi Gh., Cernețchi O. Obstetrica patologica. Manual. Vol. 2., Chișinău: Medicina, 2007, 744 p.
14. Sagaidac I. Complicațiile sarcinii la pacientele cu sindrom antifosfolipidic. În: Anale științifice, ediția a XIV-a, vol. 5: Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2013, p. 171-173.
15. Sagaidac I. Factori antiangiogenici – markeri biochimici ai decolării premature de placentă normal inserată (Revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2015, nr. 1(46), p. 75-78.
16. Sagaidac I., Friptu V. Factorii de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Culegere de rezumate științifice ale studenților și tinerilor cercetători ai USMF "Nicolae Testemițanu". Chișinău: CEP Medicina, 2015, p. 106.
17. Sagaidac I. Aspecte contemporane ale patogeniei decolării premature a placentei normal inserate. În: Buletin de perinatologie, 2015, nr. 3(67), p. 67-69.

18. Sagaidac I., Cernetchi O. Sângerările din primul trimestru de sarcină ca factor potențial de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Archives of the Balkan Medical Union, 2016, nr. 1(51), p. 44-47. Celsius Publishing House, ISSN 0041-6940.
19. Sagaidac I. Rolul entităților nosologice obstetricale în decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Suplimentul revistei "Ginecologi" în care au fost publicate rezumatele Conferinței Naționale "Zilele Medicale Vasile Dobrovici", ediția a 13-a, Iași, 14-17 aprilie 2016, p. 62. ISSN 24575666.
20. Sagaidac I., Sinițina L. Particularitățile morfopatologice macroscopice ale complexului placentar în decolarea prematură a placentei normal inserate. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2016, nr. 1(50), p. 177-180.
21. Sagaidac I., Friptu V., Sârbu Z. Factori de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, MJHS, 2016, nr. 4(10), p. 61-70.
22. Săvulescu-Fiedler I., Siliște R. Endoteliul, specializare funcțională recentă. În: Med. int., 2015, nr. 1, p.53-56.
23. Serbenko A. Șocul hemoragic obstetrical. În: Curierul medical, 2007, nr. 1, p. 66-72.
24. Sârbu Z., Eșanu T. Atitudini contemporane în profilaxia hemoragiilor postnatale. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2007, nr. 2, p. 173-178.
25. Spinei L., Ștefanet S., Moraru C. ș.a. Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare. Chișinău: Bons Offices, 2006, 224 p.
26. Андреева М. Патогенетически обоснованная профилактика повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: Практическая медицина, 2015, № 3-2(88), с.153-155.
27. Батман Ю.А. Особенности ранней экстренной адаптации новорожденных, извлеченных оперативным путем от матерей с отслойкой плаценты. В: Неонатология, хірургія та перинатальна медицина, 2013, т. 3, № 3(9), с. 37-43.
28. Бицадзе В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. В: Практическая медицина, 2012, т. 60, № 5, с. 22-29.
29. Вдовиченко Ю.П., Гончарук Н.П., Вдовиченко С.Ю. Пути снижения частоты акушерских кровотечений при преждевременной отслойке и предлежании плаценты. В: Здоровье Украины, 2011, № 2, 3 с.
30. Вереина Н.К. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами или акушерскими осложнениями в анамнезе. В: Экология человека, 2011, № 11, с. 49-53.
31. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П. Важность сосудистого эндотелиального фактора роста для формирования нормального фетоплацентарного ангиогенеза у беременных. В: Здоровье женщины, 2014, № 1, с. 110-113.
32. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия. В: Проблемы репродукции, 2012, № 2, с. 57-62.
33. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. В: Акушер., гинекол. и репродукция, 2013, № 2, с. 29-33.

34. Гребнева О.С., Зильбер М.Ю., Берлит О.Г. Морфологическая характеристика плацент после преждевременной отслойки. В: Фундамент. исслед., 2014, № 10(10), с. 1918-1923.
35. Гриневич В.Н. Морфологические особенности гестационной перестройки спиральных артерий в первом триместре беременности при незрелости плаценты. В: Фундаментальные исследования, 2011, № 5, с. 37-42.
36. Давыдов А.И., Агрба И.Б., Волощук И.Н. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2012, т. 11, № 1, с. 48-54.
37. Дубова Е.А., Павлов К.А., Боровикова Е.И. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в плаценте беременных с ожирением. В: Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2011, т. 151, № 2, с. 218-223.
38. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: Журнал акушерства и женских болезней, 2004, т. 53, № 4, с. 19-25.
39. Зайнулина М.С. Маркеры дисфункции эндотелия и тромбофилии в диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: Журнал акушерства и женских болезней, 2005, т. 54, № 2, с. 11-16.
40. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза. В: Мед. академ. журнал, 2013, т. 13, №1, с. 73-82.
41. Запорожан В.Н., Тарабрин О.А., Салех Е.Н. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. В: Здоровье женщины, 2013, т. 77, № 1, 99 с.
42. Кирющенков П.А., Белоусов Д.М., Александрина О.С. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках. В: Гинекология, 2010, № 1, с. 36-39.
43. Корнилова П.К. Патоморфология ворсин и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Автореф. дис. канд. мед. наук, Москва, 2003.
44. Красникова Е.Ю., Гупта Акрути, Корниец Н.Г. и др. Активная акушерская тактика при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, как профилактика перинатальных потерь и тяжелых осложнений. В: Український медичний альманах, 2013, т. 16, № 5, с. 46-48.
45. Кузнецова И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза. В: Акуш. и гин., 2011, № 5, с. 16-22.
46. Кулида Л.В., Панова И.А., Перетятко Л.П. Клиническое значение плацентарных факторов в генезе перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007, т. 7, № 2, с. 25-28.
47. Лешенко И.А. Диагностика нарушений в фибринолитическом звене системы гемостаза у пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и их

- коррекция. В: Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.О. Можая, 2013, т. 14, № 1, с. 71-74.
48. Лукьянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д. и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности. В: Акушерство и гинекология, 2009, № 2, с. 5-8.
 49. Луценко М.Т. Строение плаценты при физиологически протекающей беременности (обзор литературы). В: Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2009, № 32, с. 30-39.
 50. Лысяк Д.С., Волкова Н.Н. Патологические механизмы формирования плацентарной недостаточности. В: Дальневост. медицинский журнал, 2012, № 4, с. 134-137.
 51. Макария Н.А., Панфилова О.Ю., Бицадзе В.О. Отслойка плаценты при одноплодной и многоплодной беременности у дочерей и их матерей на фоне мутации фактора V Лейден. В: Материалы российского форума «Мать и дитя», 2010, с. 137.
 52. Матушкова И., Бейнарович О., Леверт Е. и др. Клинический случай бессимптомного течения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: Вестник Кузбасского научного центра, 2011, № 14, с. 152-154.
 53. Милованов А.П., Корнилова Н.К., Фадеев А.С. и др. Патоморфология матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. В: Архив патологии, 2006, т. 68, № 1, с. 25-27.
 54. Мхеидзе Н.Э. Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе. Дисс. канд. мед. наук, Москва, 2006, 129 с.
 55. Негматшаева Х.Н., Ибрагимова С.Р., Юлдашева О.С. и др. Влияние цитокинов на развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: Молодой ученый, 2015, № 21, с. 297-299.
 56. Омурбекова М. Проблемы улучшения качества жизни у беременных с преждевременной отслойкой плаценты, осложненной коагулопатическим кровотечением. В: Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2012, № 1, с. 123-127.
 57. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фето-плацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. В: Акуш. и гин., 2011, № 3, с. 11-16.
 58. 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.
 59. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кузенкова Т.В. и др. Современный взгляд на патогенез и прогнозирование гестоза и плацентарной недостаточности. В: Вестник РУДН, серия Медицина, 2009, № 5, с. 162-167.
 60. Савельева И.В., Баринев И.В., Рогова Е.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом. В: Российский вестник акушера-гинеколога, 2012, т. 12, № 1, с. 16-19.

61. 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.
62. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. В: Журн. акуш. и жен. бол., 2007, т. 56, № 3, с. 129-133.
63. Соколов Д.И., Колобов А.В., Печерина Л.В. и др. Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе. В: Бюл. exper. биол., 2008, № 3, с. 321-325.
64. Соколян А.В., Мурашко А.В., Кречетова Л.В. и др. Динамика ангиогенных факторов роста во время беременности и в послеродовом периоде у беременных с хронической венозной недостаточностью. В: Акуш. и гин., 2009, № 2, с. 20-23.
65. 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.
66. Стороженко Т., Перетятко Л. Экспрессия факторов роста в структурах последа при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. В: Сб. науч. трудов по матер. Межд. Науч. Конф. "Современные тенденции в образовании", 2014, с.129-131.
67. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Налбандян С.П. Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2011, т. 10, № 1, с. 5-10.
68. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеуская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. В: Медицинские новости, № 3, 2014, с. 63—67.
69. Хубецова М.Т. и др. Особенности гемодинамики фетоплацентарной системы при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. В: Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина», 2010, № 5, с. 75-78.
70. Шаховская Е.Н., Бицадзе В.О., Брэус Э.П. и др. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в профилактике повторных репродуктивных потерь у пациенток с антифосфолипидным синдромом. В: Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России. Москва, 2008, с. 286-287.
71. Ali K., Burton G., Khalid M. et al. Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and fetal circulations during pregnancy: A cross-sectional study. In: J. Matern.-Fetal Neonatal Med., 2010, nr. 23(10), p. 1244-1248.
72. Ananth C., Smulian J., Demissie K. et al. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. In: Am. J. Epidemiol., 2001, nr. 153, p. 771.
73. Ananth C., Oyelese Y., Srinivas N. et al. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. In: Obstet. Gynecol., 2004 Jul; nr. 104(1), p. 71-77.
74. Ananth C., Vander Weele J. Placental Abruption and Perinatal Mortality With Preterm Delivery as a Mediator: Disentangling Direct and Indirect Effects. In: Am. J. Epidemiol., 2011, nr. 174 (1), p. 99-108.

75. Ananth C., Vintzileos A. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. In: *Reprod. Biol. Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2011 Nov.; nr. 159(1) p. 77-82.
76. Ananth C., Skjaerven R., Klunssoyr K. Change in paternity, risk of placental abruption and confounding by birth interval: a population-based prospective cohort study in Norway, 1967-2009. In: *BMJ Open*, 2015 Feb. 10; nr. 5(2), p. 1-8.
77. Ananth C., Keyes K., Hamilton A. 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.
78. 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.
79. Arazi E., Kessous R., Shoham-Vardi I. et al. Is there an association between a history of placental abruption and long-term maternal renal complications? In: *Matern Fetal Neonatal Med.*, 2015, nr. 28(14), p. 1641-1646.
80. Atkinson A., Santolaya-Forgas J., Matta P. et al. The sensitivity of the Kleihauer-Betke test for placental abruption. In: *J. Obstet. Gynaecol.*, 2015 Feb., nr. 35(2), p. 139-141.
81. Attarde V. et al: Sonographic Findings of Uterine Rupture with Expulsion of the Fetus into the Broad Ligament. In: *J. of Clinical Ultrasound*, 2008, nr. 37(1), p. 50-52.
82. Avagliano L., Bulfamante G., Morabito A. et al. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation. In: *J. Clin. Pathol.*, 2011, nr. 64, p. 1064.
83. Becker T., Vermeulen M., Wyatt P. et al. Prepregnancy Diabetes and Risk of Placental Vascular Disease. In: *Diabetes Care*, October 2007; nr. 30(10), p. 2496-2498.
84. Bener A., Saleh N., Yousafzai M. Prevalence and associated risk factors of ante-partum hemorrhage age among Arab women in an economically fast growing society. In: *Niger J. Clin. Pract.*, 2012, nr. 15, p. 185-189.
85. Berhan Y. Predictors of perinatal mortality associated with placenta previa and placental abruption: an experience from a low income country. In: *J. Pregnancy*, 2014, 307043.
86. Bibi S., Ghaffar S., Pir M. et al. Risk factors and clinical outcome of placental abruption: A retrospective analysis. In: *J. Pak. Med. Assoc.*, 2009, nr. 59, p. 672-674.
87. Bodelon C., Bernade-Ortiz A., Schiff M. et al. Factors associated with peripartum hysterectomy. In: *Obstet. Gynecol.*, 2009, nr. 114, p. 115-123.
88. Boisramé T., Sananès N., Fritz G. et al. Placental abruption: risk factors, management and maternal-fetal prognosis. Cohort study over 10 years. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2014 Aug., nr. 179, p. 100-104.
89. Breathnach F., Donnelly J., Cooley S. et al. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: evidence from a low-risk primigravid population. In: *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.*, 2013; nr. 53, p. 553.
90. Buhimschi C., Schatz F., Krikun G. et al. Novei insights into molecular mechanisms of abruption-induced preterm birth. In: *Expert Rev. Mol. Med.*, 2010, nr. 12, p. e35.
91. Burton G., Charnock-Jones D., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. In: *Reproduction*, 2009, nr. 138(6), p. 895-902.

92. Cabar F., Nomura R., Machado T. et al. Fetal death in placental abruption: comparison of two different time periods. In: *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2008 May-Jun.; nr. 54(3), p. 256-260.
93. Calner P., Salinas M., Steck A. et al. Haemophilus influenzae Sepsis and Placental Abruption in an Unvaccinated Immigrant. In: *West J. Emerg. Med.*, 2012 Feb.; nr. 13(1), p. 133-135.
94. Chaiworapongsa T., Romero R., Kim Y. et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2005, nr. 17, p. 3-18.
95. Charnock-Jones D., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. In: *I. Molecular regulation. Placenta*, 2004, nr. 5, p. 103-113.
96. Cheng H., Wang Y., Lo H. et al. Trauma during pregnancy: a population-based analysis of maternal outcome. In: *World J. Surg.*, 2012, nr. 36, p. 2767.
97. 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.
98. Couvelaire A. Deux nouvelles observations d'apoplexie utero-placentaire (hemorrhagies retro-placentaires avec infiltration sanguine de la paroi musculaire de l'uterus). In: *Ann. Gynecol. Obstet.*, 1912, nr. 9, p. 486.
99. Crispi F., Lurba E., Domínguez C. et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. In: *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2008; nr. 31, p. 301-309.
100. DeRoo L., Skjærven R., Wilcox A.L. et al. Placental abruption and long-term maternal cardiovascular disease mortality: a population-based registry study in Norway and Sweden. In: *Eur. J. Epidemiol.*, 2016, nr. 3, p. :501-511. DOI 10.1007/s10654-015-0067-9.
101. Deutsch A., Lynch O., Alio A. et al. Increased risk of placental abruption in underweight women. In: *Am. J. Perinatol.*, 2010; nr. 27, p. 235-240.
102. Dobrovolskaia-Catrinici A., Mosin V., Todiras M. Predictive role of cytokines level in the amniotic fluid and maternal blood in the possible development of gestational hypertension. În: *Curierul medical*, 2013; nr. 56(4), p. 3-7.
103. Dugoff L., Hobbins J., Malone F. et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). In: *American J. of Obstetrics and Gynecology*, 2004; nr. 191(4), p. 1446-1451.
104. Du Toit M., Smith M., Odendaal H. The role of prenatal alcohol exposure in abruptio placentae. In: *S. Afr. Med. J.*, 2010; nr. 100(12), p. 832-835.
105. Ebrahimi F., Abbasalizadeh Sh. et al. Fetal heart rate pattern reflecting the severity of placental abruption. In: *International J. of Current Research and Academic Review*, 2015; nr. 3(5), p. 418-425.
106. Elsasser D., Ananth C., Prasad V. et al. Diagnosis of Placental Abruption: Relationship between Clinical and Histopathological Findings. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2010 Feb.; nr. 148(2), p. 125.

107. Faiz A., Demissie K., Rich D. et al. Trends and risk factors of stillbirth in New Jersey 1997-2005. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2012; nr. 25, p. 699.
108. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth. In: *J. of Endocrinology*, 2010; nr. 207, p. 1-16.
109. Foyouzi N., Norwitz E., Tsen L. et al. Placental growth factor in the cerebrospinal fluid of women with preeclampsia. In: *International J. of Gynecology and Obstetrics*, 2006, nr. 92, p. 32-37.
110. Furuya M., Ishida J., Aoki I. et al. Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension. In: *Vascular Health Risk Manag.*, 2008; nr. 4(6), p. 1301-1313.
111. Georgiadis L., Keski-Nisula L. Short umbilical cord – a risk factor for placental abruption? In: *Abstracts of 13 World Congress in Fetal Medicine*, p. 321.
112. Ghaheh H.S., Feizi A., Mousavi M. et al. Risk factors of placental abruption. In: *J. Res. Med. Sci.*, 2013; nr. 18, p. 422-426.
113. Giordano R., Cacciatore A. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. In: *Journal of prenatal medicine*, 2010; nr. 4(4), p. 59-62.
114. Greig P., Murtha A., Jimmerson C. et al. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. In: *Obstet. Gynecol.*, 1997 Sep.; nr. 90(3), p. 465-469.
115. Halim N. et al. Phosphorylation status of pyruvate dehydrogenase distinguishes metabolic phenotypes of cultured rat brain astrocytes and neurons. In: *Glia*, 2010, nr. 58, p. 1168-1176.
116. Halls D. Abruptio Placentae and Disseminated Intravascular Coagulopathy. In: *Semin. Perinatol.*, 2009, nr. 33, p. 189-195.
117. Hammadah M., Georgiopoulou V., Kalogeropoulos A. et al. Elevated Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Placental-Like Growth Factor Levels Are Associated With Development and Mortality Risk in Heart Failure. In: *Circ. Heart Fail.*, 2016 Jan.; nr. 9(1), p. e002115.
118. Han C., Schatz F., Lockwood C. Abruption-associated prematurity. In: *Clin. Perinatol.*, 2011 Sep.; nr. 38(3), p. 407-421.
119. Hasegawa J., Nakamura M., Hamada S. et al. Capable of identifying risk factors for placental abruption. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2014 Jan.; nr. 27(1), p. 52-56.
120. Heller D., Keane-Tarchichi M., Varshney S. Is pathologic confirmation of placental abruption more reliable in cases due to chronic etiologies compared with acute etiologies? In: *J. Perinat. Med.*, 2013 Nov.; nr. 41(6), p. 701-703.
121. 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.
122. Hossain N., Khan N., Sultana S. et al. Abruptio placenta and adverse pregnancy outcome. In: *J. Pak. Med. Assoc.*, 2010; nr. 60(6), p. 443-446.
123. Huang Q.T., Chen J.H., Zhong M., et al. The risk of placental abruption and placenta previa in pregnant women with chronic hepatitis B viral infection: a systematic review and meta-analysis. In: *Placenta*, 2014 Aug.; nr. 35(8), p. 539-545.

124. Hung T., Hsieh C., Hsu J. et al. Risk factors for placental abruption in an Asian population. In: *Reprod. Sci.*, 2007 Jan.; nr. 14(1), p. 59-65.
125. 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.
126. Jabeen M., Gul F. Abruptio placentae: risk factors and perinatal outcome. In: *J. Postgrade Med. Inst.*, 2011; nr. 18(4), p. 669-676.
127. Jahromi B., Hussein Z. Pregnancy outcome at maternal age 40 and older. In: *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2008; nr. 47, p. 318-321.
128. Kacerovsky M., Musilova I., Jacobsson B. et al. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2015 Jan.; nr. 28(2), p. 134-140. doi: 10.3109/14767058.2014.908179. Epub 2014 Apr 25.
129. Kaminsky L., Ananth C., Prasad V. et al. The Influence of Maternal Cigarette Smoking on Placental Pathology in Pregnancies Complicated by Abruption. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007 Sep.; nr. 197(3), p. 275.e1-275.
130. Khattak S., Deeba F., Ayaz A. Association of maternal hypertension with placental abruption. In: *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*, 2012; nr. 24(3-4), p. 103-105.
131. 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.
132. Kleinrouweler C., Wiegerinck M., Ris-Stalpers 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.
133. Kobayashi A., Minami S., Tanizaki Y. et al. Adverse perinatal and neonatal outcomes in patients with chronic abruption-oligohydramnios sequence. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2014 Jun, nr. 40(6), p. 1618-1624.
134. Kopelman T., Berardoni N., Manriquez M. et al. The ability of computed tomography to diagnose placental abruption in the trauma patient. In: *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2013; nr. 71 (1), p. 236-241.
135. 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.
136. Krikun G., Huang S., Schatz F. et al. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction. In: *Thromb Haemost.*, 2007; nr. 97, p. 245.
137. Kupfermanc M., Rimon E., Many A. et al. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2011, Aug.; nr. 24(8), p. 1042-1045.

138. Lockwood C., Kayisli U., Stocco C. et al. Abruptio-induced preterm delivery is associated with thrombin-mediated functional progesterone withdrawal in decidual cells. In: *Am. J. Pathol.*, 2012; nr. 181, p. 2138.
139. Luke B., Brown M. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. In: *Hum. Reprod.*, 2007 May; nr. 22(5), p. 1264-1272.
140. Macheku G., Philemon R., Oneko O. et al. Prevalence, risk factors and feto-maternal outcomes of abruptio placentae in Northern Tanzania: a registry-based retrospective cohort study. In: *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015 Oct. 7; nr. 15(1), p. 242.
141. Mackenzie A., Schatz F., Krikun G. et al. Mechanisms of abruptio-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; nr. 191, p. 1996.
142. Mamour G., Diarra N., Lamine C. et al. Risk of Abruptio Placenta in Women with Preeclampsia Undergoing Labour Induction with Misoprostol. In: *J. Womens Health Care*, 2015, nr. 4, p. 224.
143. Marilyn J. Cipolla, Richard P. Kraig Seizures in Women with Preeclampsia: Mechanisms and Management. In: *Fetal Matern Med. Rev.*, 2011 May; nr. 22(02), p. 91-108.
144. Markhus V., Rasmussen S., Lie S. et al. Placental abruptio and premature rupture of membranes. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2011; nr. 90, p. 1024-1029.
145. Masselli G., Brunelli R., DiTola M. et al. Imaging in the Evaluation of Placental Abruptio: Correlation with Sonographic Findings. In: *Radiol.*, 2011; nr. 259(1), p. 222-230.
146. Mastrolia S., Mazor M., Loverro G. et al. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. Peer-Reviewed and Open Acces. Published online 2014 November 18. doi: 10.7717/653.
147. Matsuda Y., Hayashi K., Shiozaki A. et al. Comparison of risk factors for placental abruptio and placenta previa: case-cohort study. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2011 Jun; nr. 37(6), p. 538-546.
148. Mbah A., Alio A., Fombo D. et al. Association between cocaine abuse in pregnancy and placenta-associated syndromes using propensity score matching approach. In: *Early Hum. Dev.*, 2012; nr. 88, p. 333.
149. McElrath T., Lim K., Pare E. et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012; nr. 207, p. 407 e1-407 e7.
150. Melamed N., Aviram A., Silver M. et al. Pregnancy course and outcome following blunt trauma. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2012; nr. 25, p. 1612.
151. Mendola P., Laughon S., Männistö T. et al. Obstetric complications among US women with asthma. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013; nr. 208, p. 127.e1.
152. Messerli M., May K., Hansson S. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes. In: *Placenta*, 2010; nr. 31, p. 106-112.

153. Metgud M., Coli P. et al. Association of first birth cesarean delivery and placental abruption or previa at second birth. In: South Asian Federation of obstetrics and gynecol., 2010; nr. 2(1), p. 23-26.
154. Molshkness T., Stouffer R., Burry K. Circulating levels of free and total vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, soluble VEGF receptor-1 and -2, and angiogenin during ovarian stimulation in non-human primates and women. In: Hum. Reprod., 2004; nr. 19, p. 822-830.
155. Moore A., Enquobahrie D., Sanchez S. et al. A genome-wide association study of variations in maternal cardiometabolic genes and risk of placental abruption. In: Int. J. Mol. Epidemiol. Genet., 2012, nr. 3, p. 305-313.
156. Mosca L., Benjamin E., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the american heart association. In: Circulation, 2011; nr. 123(11), p. 1243-1262.
157. Mukherjee S., Bawa A., Sharma S. et al. Retrospective study of risk factors and maternal and fetal outcome in patients with abruptio placentae. In: J. Nat. Sc. Biol. Med., 2014; nr. 5, p. 425-428.
158. Myatt L., Clifton R., Roberts J. et al. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? In: BJOG, 2013 Sep.; nr. 120(10), p. 1183-1191.
159. Naseer-ud-din A., Humaria A. et al. Obstetrical prognosis after placental abruption. In: Biomedica, 2010 Jul.-Dec.; nr. 26, p. 173-176.
160. Nath C., Ananth C., Smulian J. et al. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. In: Am. J. Obst. Gynecol., 2007 Sep.; nr. 197(3), p. 319.e1-6.
161. Nath C., Ananth C., DeMarco C. et al. Low birthweight in relation to placental abruption and maternal thrombophilia status. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2008 Mar; nr. 198(3), p. 293.e1-5.
162. Nilsen R., Vollset S., Rasmussen S. et al. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. In: Am. J. Epidemiol., 2008; nr. 167, p. 867-874.
163. Pariente G., Wiznitzer A., Sergienko R. et al. Placental abruption: Critical analysis of risk factors and perinatal outcomes. In: J. Matern Fetal Neonatal Med., 2011; nr. 24, p. 698-702.
164. Parker S., Werler M. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. In: Semin. Perinatol., 2014 Apr.; nr. 38(3), p. 133-138.
165. Parker S., Werler M., Gissler M., Tikkanen M., Ananth C. Placental abruption and subsequent risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. In: Paediatr Perinat. Epidemiol., 2015 May; nr. 29(3), p. 211-219.
166. Pereira R., De Long N., Wang R., Yazdi F., Holloway A., Raha S. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. In: Biomed. Res. Int., 2015:814543.
167. Perni U., Sison C., Sharma V., Helseth G., Hawfield A., Suthanthiran M., August P. 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.

168. Pitman H., Innes B., Robson S. et al. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. In: *Hum. Reprod.*, 2013 Aug.; nr. 28(8), p. 2075-2086. doi: 10.1093/humrep/det233. Epub 2013 Jun 5.
169. Plaisier M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. In: *Hum. Reprod.*, 2009 Jan.; nr. 24 (1), p. 185-197.
170. Powers R., Jeyabalan A., Clifton R. et al. Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. In: *PLoS One*, 2010 Oct. 11; nr. 5(10), p. e13263.
171. Prins J., Gomez-Lopez N., Robertson S. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. In: *J. Rep. Immun.*, 2012 Sep.; nr. 95(1-2), p. 1-14. doi:10.1016/j.jri.2012.05.004. Epub 2012 Jul.
172. Rasmussen S., Irgens L. Occurrence of placental abruption in relatives. In: *BJOG*, 2009; nr. 116, p. 693.
173. Räisänen S., Gissler M., Nielsen H. et al. Social disparity affects the incidence of placental abruption among multiparous but not nulliparous women: a register-based analysis of 1,162,126 singleton births. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013 Dec.; nr. 171(2), p. 246-251.
174. Rathi M. et al. Couvelaire uterus. In: *BMJ Case Rep.*, 2014. doi:10.1136/bcr-2014-204211.
175. 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.
176. Roberts J. Pathophysiology of ischemic placental disease. In: *Semin. Perinatol.*, 2014 Apr.; nr. 38(3), p. 139-145.
177. Romero R., Kusanovic J., Chaiworapongsa T. et al. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. In: *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2011 Jun; nr. 25(3), p. 313-327.
178. Ruiter L., Ravelli A., de Graaf I. et al. Incidence and recurrence rate of placental abruption: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015; nr. 213, p. 573.e1.
179. Qamarunisa, Memon H., Ali M. Frequency, maternal and fetal outcome of abruptio placenta in a rural medical college hospital, Mirpurkhas Sindh. In: *Pak. J. Med. Sci.*, 2010; nr. 26(3), p. 663-666.
180. Qiu C., Sanchez S., Gelaye B. et al. Maternal sleep duration and complaints of vital exhaustion during pregnancy is associated with placental abruption. In: *Matern Fetal Neonatal Med.*, 2015 Feb.; nr. 28(3), p. 350-355.
181. Qiu C., Sanchez S., Hevner K. et al. Placental mitochondrial DNA content and placental abruption: a pilot study. In: *BMC Res. Notes*, 2015, Sep. 16; nr. 8, p. 447.
182. 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.
183. Sagaidac I., Sinitina L. Characteristics of placental complex in abruptio placentae. In: *Abstract book – the 6th Internat. Med. Congress for Students and Young Doctors, 2016*, Chisnau, p. 163.

184. Sagaidac I. Role of obstetric conditions in abruptio placentae. IX Kongres Polonii Medycznej, II Światowy Zjazd Lekarzy Polskich. Streszczenia wystąpień, Warszawa 02-04 czerwca 2016 r. In: Wiadomości Lekarskie, 2016, tom LXIX, nr. 3 (cz. I), p. 411.
185. Saira D., Farhat S., Naheed A. Abruptio Placentae: Risk Factors and Maternal Outcomes at a Tertiary Care Hospital. In: JLUMHS, 2013;nr. 12(03), p. 198-202.
186. Sakthavar N., Teimoori B., Masoomah Mirteimoori. Massive Intrapriritoneal Hemorrhage after Placental Abruptio. In: J. Res. Med. Sci., 2012 Aug.; nr. 14(6), p. 39-41.
187. Salam G. The Perinatal Outcome of Pregnancies Complicated by Vaginal Bleeding in First and Second Trimesters: Thesis. [Accesat la: 15.08.2016. <http://41.67.20.41/handle/123456789/8334?show=full>].
188. Salihu H., Lynch O., Alio A. et al. Extreme obesity and risk of placental abruptio. In: Hum. Reprod., 2009, nr. 24(2), p. 438-444.
189. Samina N., Farhat D., Attiya A. et al. Association of maternal hipertension with placental abruptio. In: J. Ayub Med. Coll. Abbottabad, 2012; nr. 24(3-4).
190. Sanchez S., Williams M., Pacora P. et al. Risk of placental abruptio in relation to migraines and headaches. In: BMC Womens Health, 2010; nr. 10, p. 30.
191. Sapna I., Shantha. Report of Couvelaire Uterus without placental abruptio. Case report. In: J. Pub. Health Med. Res., 2014; nr. 2(1), p. 56-57.
192. Schenone M., Schlabritz-Loutsevitch N., Zhang J. et al. Abruptio placentae in the baboon (papio spp.). In: Placenta, 2012 Apr.; nr. 33(4), p. 278-284.
193. Sebire N., Sepulveda W. Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings. In: J. Clin. Pathol., 2008; nr. 61, p. 1276-1284.
194. Sexton L., Hertig A., Reid D. et al. Premature separation of the normally implanted placenta; a clinicopathological study of 476 cases. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1950;nr. 59, p. 13-24.
195. Shazia Sh., Gulfi T., Nargis S. Abruptio Placentae versus Placenta Previa as a risk factor for Preterm Labour. In: Pak. J. Surg., 2010; nr. 26(2), p. 163-168.
196. Sher G. A rational basis for the management of abruptio placentae. In: J. Rep. Med., 1978, nr. 21, p. 123.
197. Shimoya K., Matsuzaki N., Taniguchi T. et al. Human placenta constitutive lyproduces interleukin-8 during pregnancy and enhancesits-production in intrauterine infection. In: Biol. Reprod., 1992 Aug.; nr. 47(2), p. 220-226.
198. Shukar-ud-Din Shazia, Gulfi shan Tariq, Nargis Soomro. Abruptio Placentae versus Placenta Previa as a risk factor for preterm labour. In: Pak. J. Surg., 2010; nr. 26(2), p. 163-168.
199. Siddiqui S., Tariq G., Soomro N. et al. Perinatal outcome and near-miss morbidity between placenta previa versus abruptio placentae. In: J. College Physician Surgeon Pak., 2011; nr. 21(2), p. 79-83.
200. Signore C., Mills J., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and placental abruptio. In: Obstet. Gynecol., 2006 Aug.; nr. 108(2), p. 338-344.
201. Signore C., Mills J., Qian C. et al. Circulating soluble endoglin and placental abruptio. In: Prenat. Diagn., 2008 Sep.; nr. 28(9), p. 852-858.

202. Soma Mukherjee, Amarjeet Kaur Bawal, Surbhi Sharma et al. Retrospective study of risk factors and maternal and fetal outcome in patients with abruptio placentae. In: Journal of Natural Science, Biology and Medicine, July 2014; nr. 5, Issue 2.
203. Stanek J., Biesiada J. Clustering of maternal/fetal clinical conditions and outcomes and placental lesions. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2012; nr. 206, p. 493.e1-8.
204. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: A review. In: Arch. Pathol. Lab. Med., 2013; nr. 137, p. 706-720.
205. Stavinskaya L., Tabuika U., Paladi G., Sagaidac I. Obstetrical and perinatal outcomes in pregnant women with preeclampsia. In: J. of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, June 2014, nr. 27(S1), p. 1-437. XXIV European Congress of Perinatal Medicine Abstracts. <http://informahealthcare.com/toc/jmf/27/S1>, 2013 Impact Factor: 1.208.
206. 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.
207. Steinborn A., Seidl C., Sayehli C. et al. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption. In: Clinical Immunol., 2004; nr. 110(1), p. 45-54.
208. Suzuki S., Hiraizumi Y., Yamashita E. et al. Clinical significance of singleton pregnancies complicated by placental abruption associated with histological chorioamnionitis. In: J. Nippon Med. Sch., 2010 Aug.; nr. 77(4), p. 204-208.
209. Suzuki S. Clinical Significance of Preterm Singleton Pregnancies Complicated by Placental Abruption following Preterm Premature Rupture of Membranes Compared with Those without p-PROM. In: ISRN Obstet. Gynecol., 2012; nr. 2012, p. 856971.
210. Talpur N., Memon S., Jamro B. et al. Maternal and fetal morbidity with abruptio placentae. In: Rawal Med. J., 2011; nr. 36(4), p. 297-300.
211. Tariq S., Ijaz A., Moeen G. et al. Clinical presentation and risk factors associated with placental abruption. In: Pak. J. Med. Health Sci., 2010; nr. 4(3), p. 215-218.
212. Tasleem H., Tasleem S., Mehfooz Ahmed Siddique et al. Outcome of pregnancy in placental abruption. In: RMJ, 2011; nr. 36(1), p. 57-59.
213. Tejada B., Martillotti G., Lapaire O. et al. The risk of placental abruption when using prostaglandins for cervical ripening in women with preeclampsia: Comparing misoprostol versus dinoprostone. In: J. Matern Fetal Neonatal Med., 2010; nr. 23, p. 988-993.
214. Thachil J., Toh C. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. In: Blood Rev., 2009; nr. 23, p. 167.
215. Tica V., Serbanescu L. Morphological Aspects of the Placental Vasculature in Abruptio Placentae. In: Timisoara Medical J., 2007, nr. 2-3, p. 122-125.
216. Tikkanen M., Nuutila M., Hiilesmaa V. et al. Prepregnancy risk factors for placental abruption. In: Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2006; nr. 85(1), p. 40-44.

217. Tikkanen M., Stenman U., Nuutila M. et al. Failure of second-trimester measurement of soluble endoglin and other angiogenic factors to predict placental abruption. In: *Prenat. Diagn.*, 2007 Dec.; nr. 27(12), p. 1143-1146.
218. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2010, nr. 90(2011), p. 140-149.
219. Tikkanen M., Luukkaala T., Gissler M. et al. Decreasing perinatal mortality in placental abruption. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2013 Mar; nr. 92(3), p. 298-305.
220. Toit du M., Smith M., Odenda H. The role of prenatal alcohol exposure in abruptio placentae. In: *South African Medical J. On-line version*, ISSN 2078-5135, nr. 100(12), 2010.
221. Tosun M., Celik H., Avci B. et al. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2010 May 4; nr. 23(8), p. 880-886.
222. Tsikkas A., Dudevani N. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. In: *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015; nr. 45, p. 591-598.
223. Usui R., Matsubara S., Ohkuchi A. et al. Fetal heart rate pattern reflecting the severity of placental abruption. In: *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2008; nr. 277, p. 249-253.
224. Veerbeek J., Smit J., Koster M. et al. Maternal cardiovascular risk profile after placental abruption. In: *Hypertension*, 2013 Jun; nr. 61(6), p. 1297-1301.
225. Wadsack C., Desoye G., Hiden U. et al. The feto-placental endothelium in pregnancy pathologies. In: *Wien Med. Wochenschr.*, 2012 May; nr. 162(9-10), p. 220-224.
226. Wagner Stephen M., Ular Serdar H. An Examination of the Causes, Diagnosis and Management of Placental Abruption. In: *J. of Family Medicine Obstet.*, 2015, nr. 9 Issue 1 Spring
227. Walid M., Sanoufa M., Robinson J. Can pseudotumor cerebri predispose to placental abruption? In: *South Med. J.*, 2010 May; nr. 103(5), p. 489-490.
228. Williams M., Sanchez S., Ananth C. Maternal blood mitochondrial DNA copy number and placental abruption risk: results from a preliminary study. In: *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.*, 2013; nr. 4(2), p. 120-127.
229. Wills V., Abraham J. Abruptio Placenta: An Analysis of Risk Factors and Perinatal Outcome. In: *Academic Medical Journal of India*, 2015, vol. III, Issue 1, p. 18-24.
230. Workalemahu T., Enquobahrie D., Moore A. et al. Genome-wide and candidate gene association studies of placental abruption. In: *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.*, 2013, nr. 4, p. 128-139.
231. Zdoukopoulos N., Zintzaras E. Genetic risk factors for placental abruption: A HuGE review and meta-analysis. In: *Epidemiology*, 2008; nr. 19, p. 309-323.

Anexa 1. Formular de chestionar pentru analiza fișele obstetricale a pacientelor din loturile de studiu.

Chestionar № _

Formular № 096-1/e; foaia de observație № _____

Spitalul _____

Secția _____

Data internării _____

Ora internării _____

Data completării chestionarului _____

Data nașterii _____

1. DATE GENERALE DESPRE PACIENTĂ

1.	Vârsta		ani
2.	Mediul de trai	urban	1
		rural	2
3.	Starea familială	căsătorie înregistrată	1
		căsătorie neînregistrată	2
		Necăsătorită	3
		Lipsesc date	4
4.	№ de căsătorii		
5.	Studii	superioare	1
		medii	2
		lipsesc	3
6.	Locul de muncă	Funcționară	1
		Muncitoare	2
		Casnică	3
7.	Caracterul muncii	temperatură ridicată	1
		ridicarea greutăților	2
		alți factori nocivi	3
8.	Modul adresării	AMU	1
		Desinestătător	2
9.	Tipul internării	Urgent	1
		Programat	2
10.	DPNI cu semne de hemoragie a debutat în incinta spitalului?	Da	1
		nu	2
11.	Reacții alergice	Nu	1
		da (de specificat)	2
12.	Fumătoare	da	1
		nu	2
13.	Pacienta utilizează cocaina sau alte droguri	Da	1
		nu	2
14.	Cantitatea țigări / zi		
15.	Consumatoare de alcool	da	1

		nu	2
16.	Îndreptat spre spitalizare	serviciul AMU	1
		medic de familie	2
		medic specialist de profil	3
		transfer intraspitalicesc	4
		fără îndreptare	5
		alte (de specificat)	6
17.	La internare s-a stabilit diagnosticul de DPNI	Da	1
		nu	2

Diagnosticul de trimitere : _____

Diagnosticul de internare: _____

Diagnosticul clinic: _____

Diagnosticul principal la externare: _____

2. ANAMNEZA GINECOLOGICĂ ȘI OBSTETRICALĂ

18.	Grupa sanguină, Rh	O(I)	1
		A(II)	2
		B(III)	3
		AB(IV)	4
		Rh–	5
		Rh+	6
19.	Menarha		ani
20.	Ciclul menstrual	regulat	1
		neregulat	2
21.	Paritatea	primară	1
		secundară	2
		multiplă	3
22.	Metode de contracepție	DIU	1
		CO	2
		Depo	3
		chirurgical	4
		altele	5
23.	Avort medical (nr.)		
24.	Avort spontan (nr.)		
25.	Sarcină stagnată (nr.)		
26.	Mortalitate antenatală în anamneză	Da	1
		Nu	2
27.	Mortalitate intranatală în anamneză	Da	1
		Nu	2
28.	Mortalitate neonatală în anamneză	Da	1
		nu	2

29.	Interventii ginecologice în anamneză	Da	1
		nu	2
30.	OC in anamneza	Da	1
31.	Sarcină ectopică (antecedent)	da	1
		nu	2
32.	Naștere prematură în anamneză	da	1
		nu	2
33.	Patologie inflamatorie acută OGI (antecedent)	salpingite	1
		ooforite	2
		anexite	3
		pelvioperitonită	4
		peritonită generalizată	5
34.	Sterilitate	primară	
		secundară	
35.	A avut pacienta în timpul sarcinilor precedente DPNI?	da	1
		nu	2
		Nu sunt date	3

3. PATOLOGIE GINECOLOGICĂ PREZENTĂ

36.	Miom uterin	difuz	1
		nodular	2
37.	Endometrioza	adenomioză	1
		organelor genitale	2
		alte organe	3
38.	Anomalii de dezvoltare OGI	da	
		nu	
39.	Alte patologii (de specificat)		

4. PATOLOGIE ASOCIATĂ

40.	Sistemul nervos central	
41.	Sistemul respirator	
42.	Sistemul cardio-vascular	
43.	Sistemul gastro-intestinal	
44.	Sistemul nefro-urinar	
45.	Sistemul osteo-articular	
46.	Patologie endocrină	
47.	Patologie oculară	
48.	Patologie sistemică	
49.	Trombofilie dobândite și ereditare	
50.	Boala varicoasă (tromboze)	

5. SARCINA PREZENTĂ

51.	Termenul sarcinii la care s-	sapt
-----	-------------------------------------	------

	a spitalizat pacienta		
52.	Sarcina a fost conceputa prin FIV?	Da	1
		nu	2
53.	Sarcina monofetala	da	1
		Nu	2
54.	Evidenta la medicul de familie	Da	1
		nu	2
55.	Hemoragii pe parcursul sarcinii	Da (la ce termen?)	1
		nu	2
56.	Iminenta de avort spontan	Da (la ce termen)	1
		nu	2
57.	Iminenta de nastere prematura	Da (la ce termen)	1
		nu	2
58.	Adaos ponderal mai mare de 18kg	da	1
		nu	2
59.	Prezenta HTA	da	1
		nu	2
60.	Prezenta preeclampsiei	Moderata	1
		severa	2
		nu	3
61.	RDIU pe parcursul sarcinii	Da	1
		nu	2
62.	Oligoamnios	Da	1
		nu	2
63.	Polihidramnios	da	1
		Nu	2
64.	Infectii intrauterine (corioamnionita)	Da	1
		nu	2
65.	S-a stabilit diagnosticul de SAF pe parcursul sarcinii prezente?	Da	1
		nu	2
66.	Trombofilii ereditare sau dobindite diagnosticate	Da	1
		nu	2
67.	DPNI a fost confirmata ecografic?	Da	1
		nu	2
68.	Localizarea placentei la examenul ecografic	anterior	1
		posterior	2
		Fundul uterului	3
		Nu sunt date	4
69.	Tipul DPNI suspecta	partiala	1
		totala	2
		Ascunsa (tip hematom retroplacentar)	3
		marginala	4
70.	Semnele de debut ale DPNI	hemoragie	1
		Durere puternica in reg inf a abdomenului	2
		Hipertonus uterin fara relaxare	3

		Asociere a cel puțin 2 elemente	4
71.	Posibil factor de declanșare	traumatism	1
		raport sexual	2
		factor psiho-emoțional	3
		patologie asociată	4
		altele	5
72.	Durata de la primele semne ale DPNI pina la nasterea fatului?		Ore
73.	Starea generală la internare	satisfăcătoare	1
		medie	2
		gravă	3
		comă	4
74.	Cefalee	da	1
		nu	2
75.	Astenie	da	1
		nu	2
76.	Durere	regiunea suprapubiană	1
		abdominală difuză	2
		permanentă	3
77.	Hemoragie	da	1
		nu	2
78.	Febră	da	1
		nu	2
79.	Vomă	da	1
		nu	2
80.	Altele (de specificat)		
81.	Tensiunea arterială (sistolică)		mm.Hg
82.	Tensiunea arterială (diastolică)		mm.Hg
83.	Pulsul		
84.	Abdomenul	insensibil la palpare	1
		Dolor la palpare	2
		„de lemn”	3
85.	Uterul	Contractat cu perioade de relaxare	1
		Contractat fara perioade de relaxare	2
		Uter in forma de ”munte”	3
		N tonus	4
86.	Examen în specule	leucoree	1
		metroragie	2
		LA	3
87.	RPPA	da	1
		nu	2
88.	Maturitatea colului uterin	Da	1
		Nu	2
		Scor Bishop puncte	p

89.	Administrare oxytocină	Da	1
		nu	2
90.	Administrare cytotec	Da	1
		nu	2
91.	BCF prezente	Da	1
		nu	2
92.	S-a stabilit diagnosticul de hipoxie a fatului	Da	1
		nu	2
93.	Cite zile a fost spitalizata pacienta pina a se stabili DPNI?		Zile

6. LABORATOR

94.	AGS	Hb:	
		Er:	
		L:	
		VSH:	
		Trombocitele	
95.	AGU	Culoare:	
		Reacție:	
		L:	
		Bacterii:	
		Epiteliu:	
		Urați/Oxalați	
		Proteina	
96.	Frotiu colpocitologic	Tip I	1
		Tip II	2
		Tip III	3
		Tip IV	4
97.	USG (de specificat diagnosticul)		
98.	Protrombina		
99.	Fibrinogen		
100.	Timp de coagulare		
101.	Hematocrit		

7. INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ (sau nastere)

102.	Fatul a fost extras per vias naturalis	Da	1
		nu	2
103.	Dupa extragerea fatului s-a recurs la laparatomie	Da	1
		nu	2
104.	Fatul a fost extras OC	urgenta	1
		planica	2

105.	Fatul a fost extras	Viu	
		mort	
106.	Drenajul cavității abdominale	da	1
		nu	2
107.	Durata intervenției	≤ 1 h	1
		1-2 h	2
		> 2h	3
108.	Anestezie	generală	1
		spinală	2
		i/v	3
109.	Hemoragie totala		ml
110.	Histerectomie	totala	1
		subtotala	2
		Nu s-a efectuat	3
111.	Suprafața de decolare a placentei intraoperator	Pină la 1/6	1
		1/6- 2/3	2
		> de 2/3	3
112.	Complicații postoperatorii	Da	1
		nu	2
113.	Patologia placentei descrisa	Insertie marginală	1
		Insertie vilamentoasă	2
		Semne de infarct placentar	3
		Calcinate	4
114.	Patologia cordonului ombilical	Circulară de cordon în jurul gâtului	1
		Nod veridic	2
		Arteră ombilicală unică	3
		Cordon ombilical scurt	4
115.	Pacienta a decedat	Da	1
		nu	2
116.	Pacienta a fost externată la zi		zi

8. DATE DESPRE COPIL

1.	Scor Apgar la 1 minut (la 1 fat)	1-3p	1
		4-7p	2
		8-9p	3
2.	Scor Apgar la 5 min (la 1 fat)	1-3p	1
		4-7p	2
		8-9p	3
3.	Scor Apgar la 1 minut (la al 2-lea fat)	1-3p	1
		4-7p	2
		8-9p	3
4.	Scor Apgar la 5 min (la al 2-lea fat)	1-3p	1
		4-7p	2

		8-9p	3
5.	Masa la nastere al I fat		g
6.	Masa la nastere al celui de al 2-lea fat		g
7.	Fat macrosom	Da	1
		nu	2
8.	Sex	Femenin	1
		msculin	2
9.	Mortalitate antenatală	Da	1
		Nu	2
10.	Mortalitate intranatală	Da	1
		Nu	2
11.	Mortalitate neonatală precoce	Da	1
		nu	2
12.	Mortalitate neonatală tardivă	Da	1
		nu	2
13.	Externat	La domiciliu	1
		La etapa a II-a	2
14.	Anomalii de dezvoltare	Da	1
		nu	2
15.	Morbiditatea prezenta	da	1
		nu	2
	IIU		1
	Pneumonie congenitală		1
	SDR usor		1
	SDDR mediu		1
	SDR sever		1
	Sepsis		1
	Insuficiență renală acută		1
	Hemoragie pulmonara		1
	Hemoragie gastrointestinala		1
	HTP		1
	RDIU		1
	Dereglari metabolice		1
	Anemie		1
	HIV gr1		1
	HIV gr2		1
	HIV gr3		1
	HIV gr4		1
	Suferinta respiratorie		1
	Asfixie		1
	Edem pulomnar		1
	BMH		1
	Contuzia tesuturilor		1
	Hemoatom		1
	Septicemie		1
	Meningita		1
	HiperBLe mie		1

	Atelectazie pulmonara		1
	hepatomegalie		1
	Persistența circulației fetale		1
	Sclerema		1
	Hipoplazia pulmonara		1
	EUN		1
	Soc distributiv		1
	Tahipnee tranzitorie		1
	Apneea prematurului		1
	Pleurita		1
	Hipotermie		1
	Hipoglicemie		1
	Acidoza		1
	Pareza intestinala		1
	Icter		1
	Sindrom convulsiv		1

Externat (zi/pat) _____

Transferat in alte institutii _____

Decedat _____

Anexa 2. Protocolul examinării morfopatologice a complexului placentar și a biopsatului lojei
placentare

PROTOCOL

pentru investigația morfopatologică a complexului placentar și biopsatului lojei placentare

Data examinării: _____

Date Generale			
Nume, Prenume:			Vârsta:
Sarcina nr.:	Nașterea nr.:	Termenul de gestație:	Nr. fișei:

Anamneza obstetricală: nașteri: _____ (premature _____, la termen _____) avorturi: _____ (medicale _____, spontane _____) sarcini extrauterine _____ oprite în evoluție _____ molă hidatiformă _____	Complicații ale sarcinei actuale: ☐ preeclampsie ☐ eclampsie ☐ edeme ☐ infecții urogenitale _____ (termenul)
--	---

Nașterea: ☐ per vias naturalis ☐ operație cezariană Volumul hemoragiei (pâna la naștere) _____ ml Caracteristică lichidului amniotic _____ Starea copilului: ☐ născut viu, ☐ născut mort (Greutatea _____ g, Talia _____ cm, Apgar ____/____p)	Complicații ale nașterii: ☐ DPPNI, ☐ RPPA, ☐ perioadă alichidiană _____, ☐ prolabaarea cordonului ☐ alte _____
---	---

Investigația macroscopică a complexului placentar																																
Discul placentar: Dimensiuni _____ Masa _____ Coeficientul placento-fetal _____ Cordonul ombilical: Lungime _____ cm Inserție _____ Varice _____ Cotiledoane: ☐ mici ☐ medii ☐ mari ☐ atenuate ☐ neuniforme.																																
<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>+</th> <th>++</th> <th>+++</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Calcifieri</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Infarcte</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Coaguli sangvini</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td colspan="4">(după gradul de detașare)</td> </tr> <tr> <td>hemoragii</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>congestie</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>		+	++	+++	Calcifieri	☐	☐	☐	Infarcte	☐	☐	☐	Coaguli sangvini	☐	☐	☐	(după gradul de detașare)				hemoragii	☐	☐	☐	congestie	☐	☐	☐	defecte de tip „crater”: ☐ marginal ☐ paracentral ☐ central ☐ multiple aspectul color pe secțiune: ☐ roșu-cenușiu ☐ roz-cenușiu ☐ violaceu-cenușiu ☐ violaceu-roșatic ☐ roșu-întunecat ☐ pestriț Consistența: ☐ moale ☐ îndurații în focar ☐ îndurații difuze			
	+	++	+++																													
Calcifieri	☐	☐	☐																													
Infarcte	☐	☐	☐																													
Coaguli sangvini	☐	☐	☐																													
(după gradul de detașare)																																
hemoragii	☐	☐	☐																													
congestie	☐	☐	☐																													
Membranele explacentare: ☐ subțiri ☐ îngroșate ☐ edemate Aspect: ☐ lucioase, ☐ opace Culoare: ☐ cenușii ☐ roze ☐ roșii ☐ gălbui ☐ verzi Prezenta hematomului: ☐ Da ☐ Nu																																

Investigația histologică a complexului placentar (particularități histopatologice)					
		+ + + + +			+ + + + +
a) Leziuni distrofice ale stromei vilare	- hialinoză - calcifiere - scleroza stromală - atrofie	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	e) Reacție compensatorie	- vascularizare hiperemie - membrane sincițiocapilare muguri sincițiali - celule Langhans	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
b) Fibrinoid	- perivilar - focal - în formă de „punți”	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	f) Decidua bazală	necroză (fibrinoidă, hemoragică, ischemică)	☐ ☐ ☐
c) Tulburări circulatorii	- hemoragii - pareză vasculară - modificări ale peretelui vascular - edem - tromboza spațiului intervilos - pseudoinfarcte - infarcte ischemice	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐		- ateroză - deciduită cronică - hematom epidecidual - fenomenul „sludj” eritrocitar - hemoliză eritrocitară - hemosiderofage	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
d) Inflamație (limfocitară, plasmocitară, macrofagală, granulocitară, histiocitară, hemosiderofagă, mixtă)	- în membranele explacentare - discul placentar - în cordonul ombilical - reacție stromală vilară fibroblastică	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐		- fibre de fibrină - prezența celulelor sangvine fetale - chemotaxis - prezența fibroblastelor - calcinoză	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Starea morfo-funcțională a complexului placentar			
	+ ++ +++		+ ++ +++
- Stare compensată. - Insuficiență acută - Insuficiență cronică compensată	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	- Insuficiență cronică subcompensată - Insuficiență cronică decompensată - Insuficiență cronică cu decompensare acută	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Investigația histologică a biopsatului peretelui uterin	
Particularități histologice ale rețelei vasculare și aspectul vaselor spiralate	
Gradul de celularizare sincițiotrofoblastică	
Modificări reactive celular-tisulare endometriale	

Anexa 3. Incidența DPPNI în Spitalul Clinic Municipal Nr.1 și Centrul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2010-2016

Tabelul A3. Incidența DPPNI în 2 instituții de nivel terțiar din Republica Moldova

Anii	Institutul Mamei și Copilului				Spitalul Clinic Municipal Nr.1				Media calculată pentru 2 instituții medico-sanitare	
	Nr. cazurilor cu DPPNI	Numărul total de nașteri	% DPPNI	Incidența la 1000 de nașteri	Nr. cazurilor cu DPPNI	Numărul total de nașteri	% DPPNI	Incidența la 1000 de nașteri	% DPPNI pentru	Incidența la 1000 de nașteri
2010	29	5393	0.54%	5.38	41	8330	0,49%	0.49	0.51%	4.92
2011	25	5299	0.47%	4.72	52	8250	0,63%	0.63	0.55%	6.30
2012	40	5923	0.68%	6.75	51	8324	0,61%	0.61	0.64%	6.13
2013	41	5791	0.71%	7.08	38	8336	0,45%	0.46	0.58%	4.56
2014	61	6490	0.94%	9.40	21	8445	0,24%	0.25	0.59%	2.49
2015	59	6493	0.91%	9.09	22	8237	0,26%	0.27	0.59%	2.67
2016	55	6098	0.90%	9.02	20	8704	0,23%	0.23	0.57%	2.30
Total	310	41487	0.75%	7.47	245	58626	0,42%	0.42	0.58%	4.18

Tabelul A4. Frecvența complicațiilor postoperatorii înregistrate la pacientele din cele 2 loturi de studiu în cadrul studiului retrospectiv.

Variabile	Lotul de bază n ₁ =323		Lotul martor n ₀ =73		t	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₀ ±ES ₀ (%)		
Complicații postoperatorii înregistrate	27	8,4±1,54%	2	2,73%±1,90%	2,31	p<0.05
Hemoragie hipotonică	8	2,47±0,86%	1	1,36±1,35%	0,69	p>0,05
Anemie post hemoragica	9	2,78±0,91%	1	1,36±1,35%	0,86	p>0,05
Sindromul CID	2	0,62±0,43%	0	0%	1,41	p>0,05
Uter Couveler	1	0,31±0,30%	0	0%	1,0	p>0,05
Șoc hemoragic	6	1,85±0,74%	0	0%	2,46	p<0,05
Hemoragie intraabdominală 1litru	1	0,31±0,30%	0	0%	1,0	p>0,05
Relaparatomii cu histerectomie	5	1,54±0,68%	0	0%	2,24	p<0,05
Total histerectomii	8	2,47±0,86%	0	0%	2,86	p<0,01

Anexa 5. Factori de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată

Tabel A5. Calcularea factorilor de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată

Variabile	Lotul de studiu – pacienți cu DPPNI		Lot martor – pacienți fără DPPNI		Raport de probabilitate (RP)	95,0% ÎÎ
	Factorul de risc studiat prezent	Factorul de risc studiat absent	Factorul de risc studiat prezent	Factorul de risc studiat absent		
Anamneza obstetricală						
Avort medical	57	298	53	302	1.090	0.711-1.670
Avort spontan	83	272	40	315	2.403	1.593-3.623
Sarcină oprită în evoluție	12	343	8	347	1.517	0.570-4.116
Operația cezariană în anamneză	33	322	19	336	1.812	0.975-3.388
Intervenții ginecologice pe uter	7	348	3	352	2.360	0.547-11.600
Nașterea prematură în anamneză	10	345	2	353	5.116	1.112-23.518
Moartea antenatală a fătului în anamneză	10	345	1	354	10.261	1.306-80.587
Decese perinatale în anamneză	9	346	2	353	4.591	0.921-30.976
DPPNI în anamneză	9	346	0	355	19,494	1.130-336,229
Patologii ale organelor genitale						
Anomalii ale uterului	22	333	5	350	4.625	1.731-12.353
Miom uterin	5	350	4	351	1.254	0.290-5.596
Sterilitate	8	347	6	349	1.341	0.418-4.399
Analiza patologiei extragenitale						
HTA esențială	33	322	2	353	18.089	4.306-75.986
Obezitate	19	336	3	352	6.635	1.945-22.627
Boala varicoasă	6	349	8	347	0.746	0.227-2.393
Miopie	3	352	4	351	0.748	0.132-3.973

Anemie	34	321	18	337	1.983	1.097-3.582
Epilepsie	2	353	1	354	1.000	0.100-9.960
Patologie cardiaca	6	349	3	352	2.017	0.446-10.248
Patologia tiroidei	3	352	0	355	-	0.449-
Pielonefrită cronică	18	337	10	345	1.843	0.793-4.354
Patologie oculară	2	353	1	354	2.006	0.143-56.091
Diabet zaharat	1	354	0	355	-	0.058-
Hepatită	7	348	3	352	2.360	0.547-11.600
Evoluția sarcinii						
Iminență de avort spontan	95	260	18	337	6,712	3.954-11.390
Sângerări vaginale	20	335	6	349	3.473	1.377-8.753
Polihidramnios	23	332	9	346	2.663	1.214 -5.840
Oligoamnios	6	349	5	350	1.203	0.322-4.583
Hipertensiune gestațională	89	266	4	351	29.360	10.646-80.964
Preeclampsia	30	325	5	350	6.462	2.477-16.854
Eclampsie	3	352	0	355	-	0.449-
Sindrom HELLP	1	354	0	355	-	0.058-
Sindrom antifosfolipidic	10	345	1	354	10.261	1.351-215.478
Moartea antenatală a fătului	23	332	1	354	23.138	3.106-172.329
Restricția de dezvoltare intrauterină a fătului	21	334	7	348	3.126	1.311-7.449
Colpită	9	346	4	351	2.283	0.637-8.881

Anexa 6. Morbiditatea perinatală a nou-născuților de la gestantele cu DPPNI din cele 2 loturi de studiu, studiu prospectiv

Tabelul A6. Morbiditatea perinatală a nou-născuților de la gestantele cu DPPNI

Variabile	Lotul de bază n ₁ =51		Lotul martor n ₀ =52		t	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₀ ±ES ₀ (%)		
Sepsis neonatal	2	3.92±2.71	0	0	1.44	p>0.05
Hemoragie ventriculară	2	3.92±2.71	1	1.92±1.90	0.60	p>0.05
Atelecazie pulmonară	1	1.96±1.94	0	0	1.00	p>0.05
Pneumonie acută	14	27.45±6.24	7	13.46±4.73	1.78	p>0.05
Icter neonatal	19	37.25±6.76	12	23.07±5.84	1.58	p>0.05
Sindromul detresei respiratorii	4	7.84±3.76	2	3.84±2.66	0.86	p>0.05
Apneea prematurului	2	3.92±2.71	2	3.84±2.66	0.02	p>0.05
Enterocolită ulcero-necrotică posthipoxică.	2	3.92±2.71	1	1.92±1.90	0.60	p>0.05
Encefalopatie hipoxică – ischemică	9	17.64±5.33	2	3.84±2.66	2.31	p<0.05
Suferință respiratorie	12	23.52±5.93	2	3.84±2.66	3.02	p<0.01
Infecție intrauterină	4	7.84±3.76	3	5.76±3.23	0.41	p>0.05
Asfixie la naștere/obstetricală.	2	3.92±2.71	0	0	1.44	p>0.05
Prematuritate	14	27.45±6.24	13	25.0±6.00	0.28	p>0.05
Hipotonie musculară	5	9.80±4.16	2	3.84±2.66	1.20	p>0.05
Melenă neonatală	2	3.92±2.71	0	0	1.44	p>0.05
Hipoglicemie neonatală	4	7.84±3.76	3	5.76±3.23	0.41	p>0.05
Copil mic și ușor pentru vârsta de gestație	4	7.84±3.76	1	1.92±1.90	1.39	p>0.05
Hepatită reactivă	1	1.96±1.94	1	1.92±1.90	0.01	p>0.05
Eritem toxic	1	1.96±1.94	0	0	1.00	p>0.05
Piodermită	2	3.92±2.71	1	1.92±1.90	0.60	p>0.05
CID Sindrom	1	1.96±1.94	0	0	1.00	p>0.05
Tahipnee tranzitorie	1	1.96±1.94	3	5.76±3.23	1.00	p>0.05
Hipotensiune arterială	1	1.96±1.94	1	1.92±1.90	0.01	p>0.05
Hemoragie gastrică	1	1.96±1.94	0	0	1.00	p>0.05

Anexa 7. Modificările macro și microscopice ale complexului placentar în DPPNI

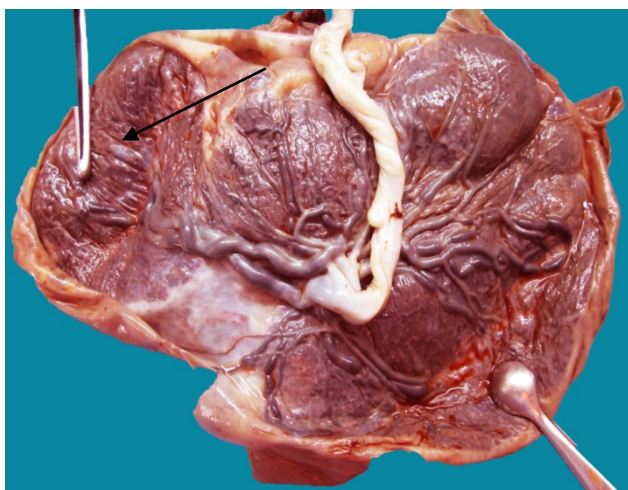


Fig. A7.1. Complex placentar. Lob accesoriu placentar în placenta bilobată ←. Macrofoto.

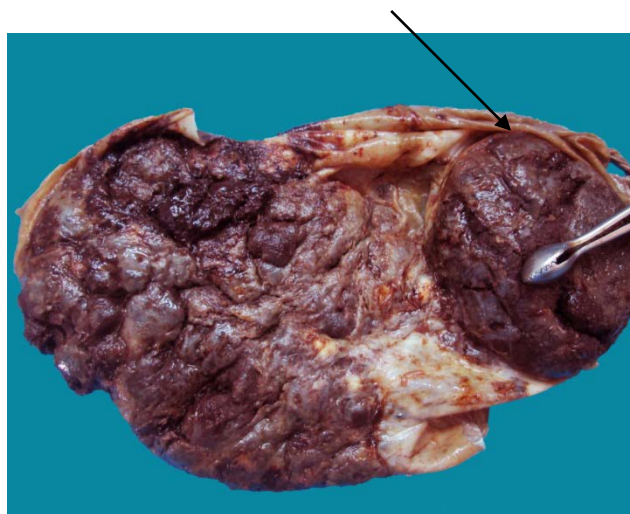


Fig. A7.2. Complex placentar. Lob accesoriu placentar în placenta bilobată ←. Macrofoto.

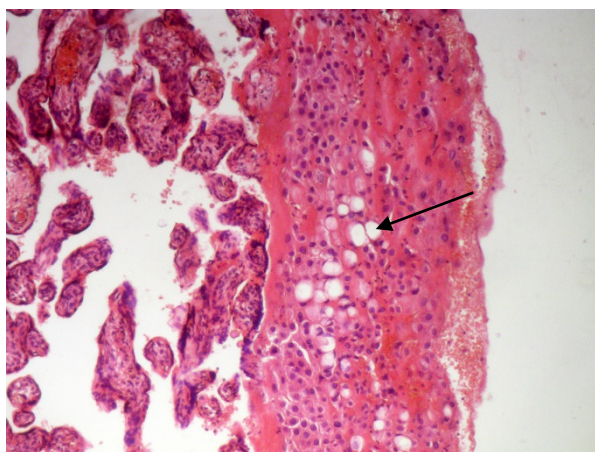


Fig. A7.3. Distrofie vacuolară și reacție limfo-leucocitară perifocală în membrana bazală. H&E. X 100.

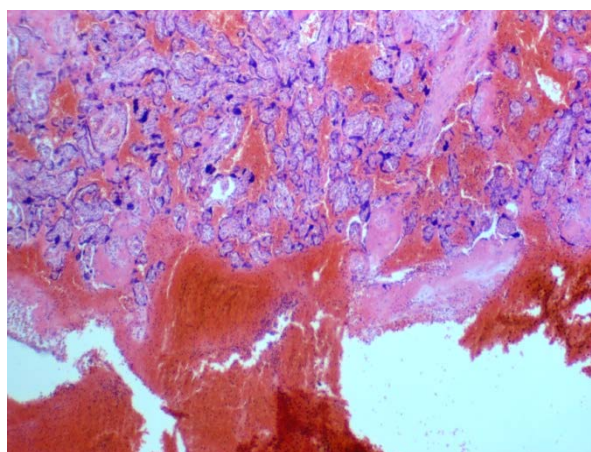


Fig. A7.4. Hematom de tip trombotic transdecidual asociat cu agregate eritrocitară interviloasă transdeciduală. H&E. X 25.

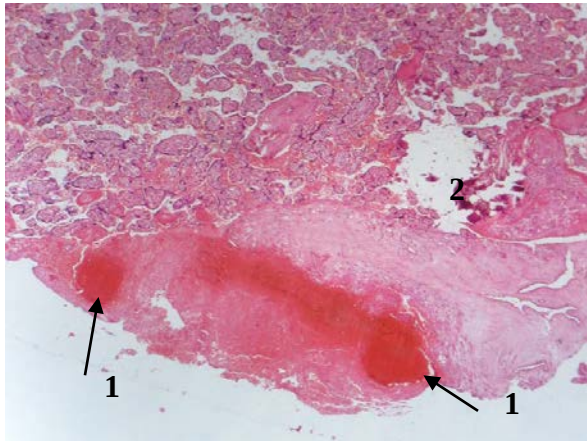


Fig.A7.5. Zona bazală placentară. 1 – vase spiralate cu trombusuri eritrocitari și hemoragii macrofocale de aspect liniar; 2 – calcifieri ale vilozităților de ancoră cu caverne interviloase. H&E. x 25.

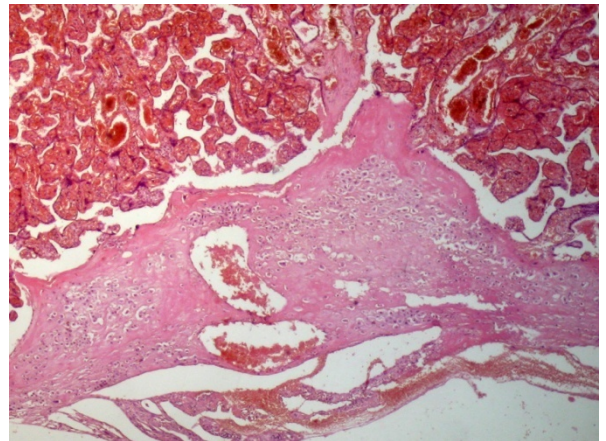


Fig. A7.6. Vase spiralate ectaziate cu pereți subțiri. H&E. x 25.

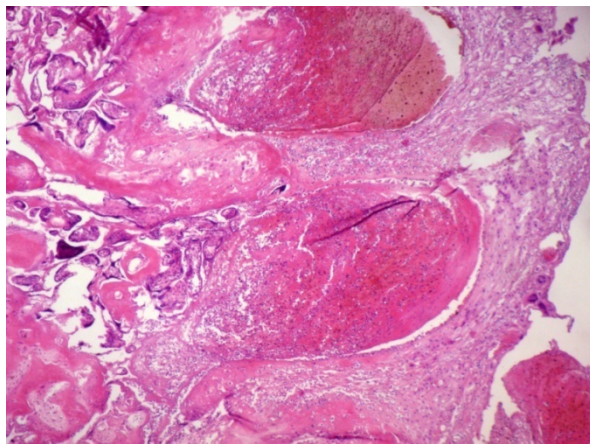


Fig. A7.7. Trombusuri mixte în segmentele comunicante vascular-interviloase cu ectazia și efilarea peretilor vaselor spiralate. H&E. X 25

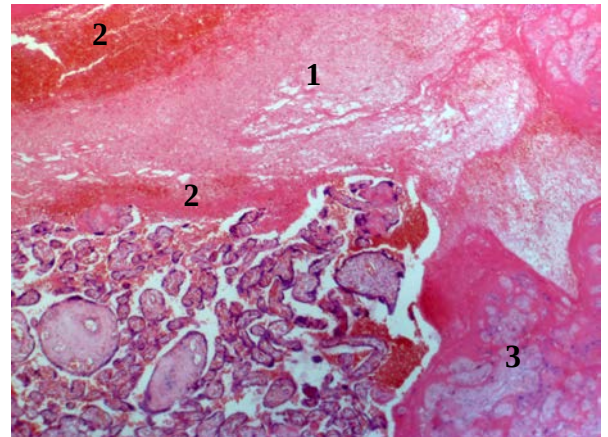


Fig. A7.8 Hematom de natură eritrocitar-fibrinoasă pseudostratificat: 1 – fâșii de fibrină stratificată; 2 – hematii; 3 – infarct ischemic. H&E. x 25.

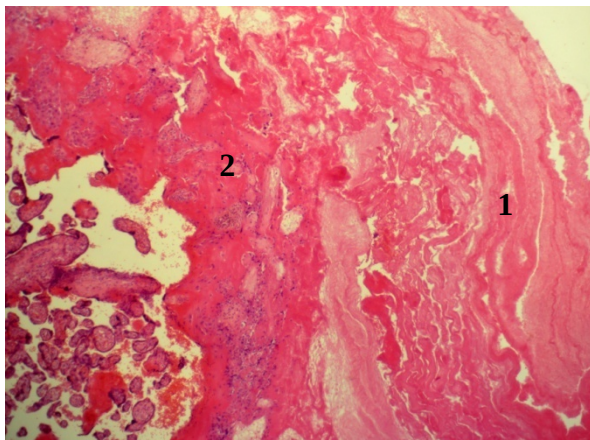


Fig.A7.9. Zona bazală placentar-deciduală.
1 – mase de fibrină stratificată cu divers grad de impregnare coloră; 2 – depozite de fibrinoid în zona bazală. H&E. X 25.

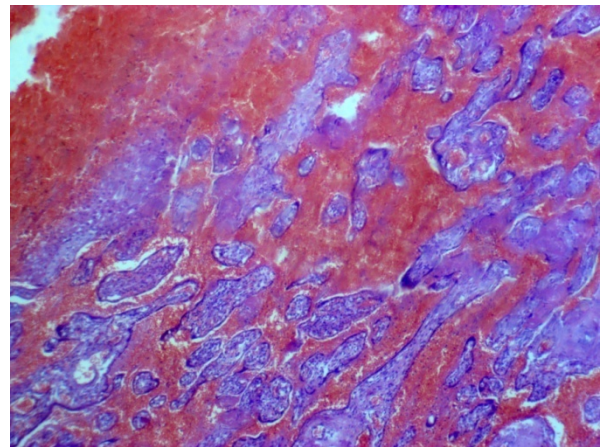


Fig. A7.10. Inundarea cu sânge a spațiului intervilos cu distanțierea vilozităților coriale și necroza epiteliului vilar.H&E. x25.

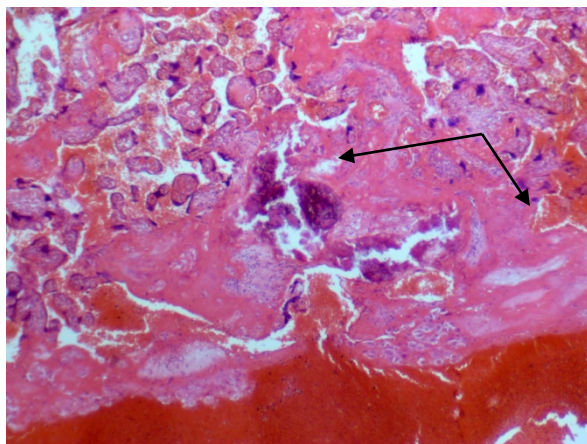


Fig. A7.11. Depuneri vaste ale sărurilor de calciu în aria unui infarct ischemic subiacent hematomului retroplacentar cu dereglarea integrității membranei bazale.H&E. x25.

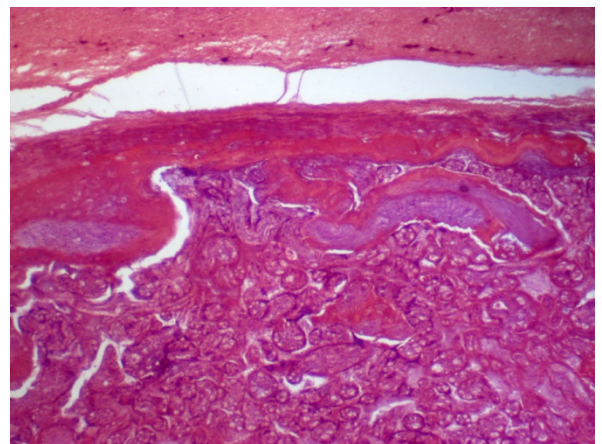


Fig. A7.12. Zonă afuncțională în nemijlocita apropiere de hemoragia în spațiul intervilos. H&E. X25.

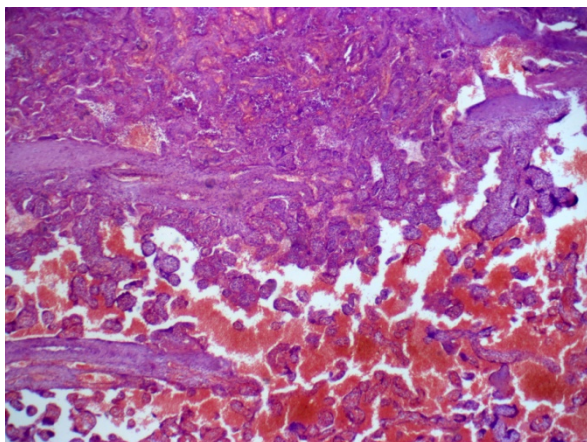


Fig. A7.13. Zone afuncționale în profunzimea discului placentar. H&E. x 25.

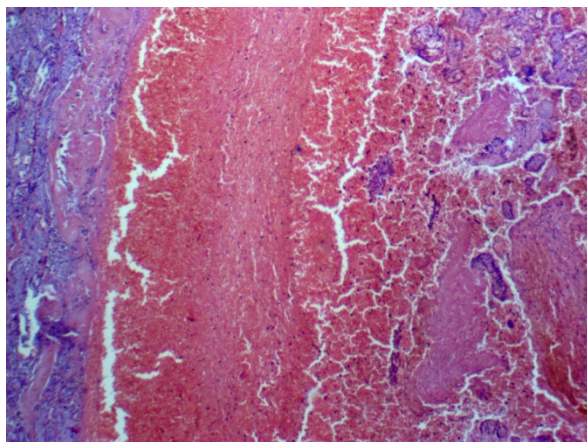


Fig. A7.14. Cavernă cu infarct ischemic adiacent. H&E. x 25.

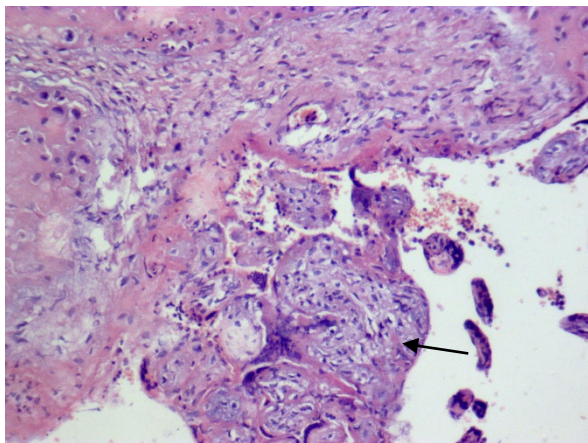


Fig. A7.15. Vilezită productivă a vilozităților de ancoră asociată cu procese compensator adaptative. H&E. x 100.

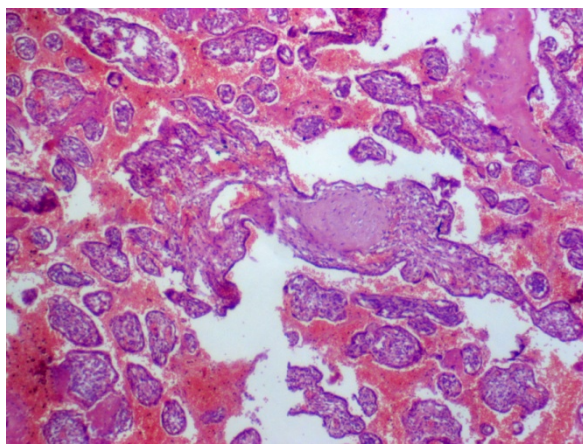


Fig. A7.16. Trombusuri organizați în vasele vilozitare cu accentuarea colateralelor în asociere cu trombusuri eritrocitari fibrinoși interviloși. H&E. x 25.

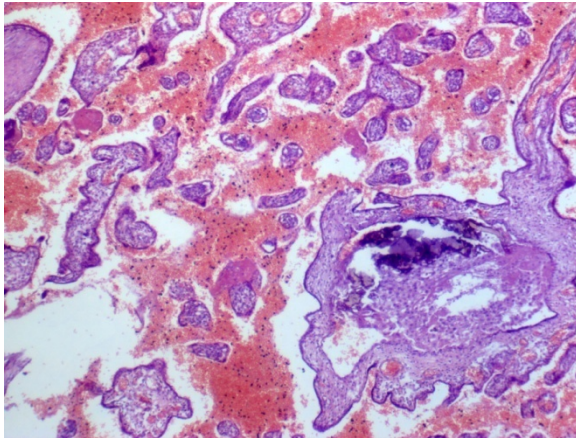


Fig. A7.17. Trombusuri interviloși cu persistarea fluxului sanguin. Chist sincițial la nivel de sept.H&E. x 25.

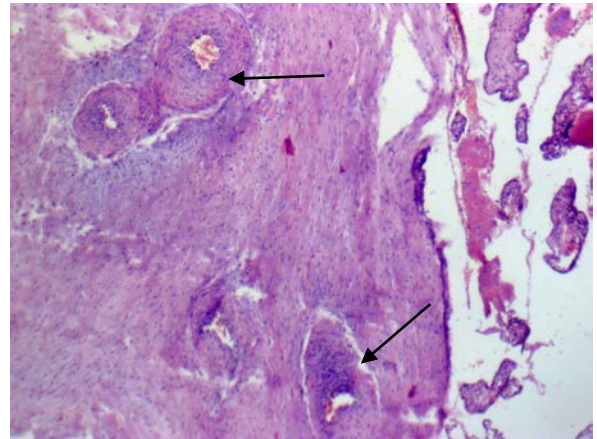


Fig. A7.18. Angiopatie arterială hipertrofico-stenozantă în vilozitate tronculară.H&E. x 25.

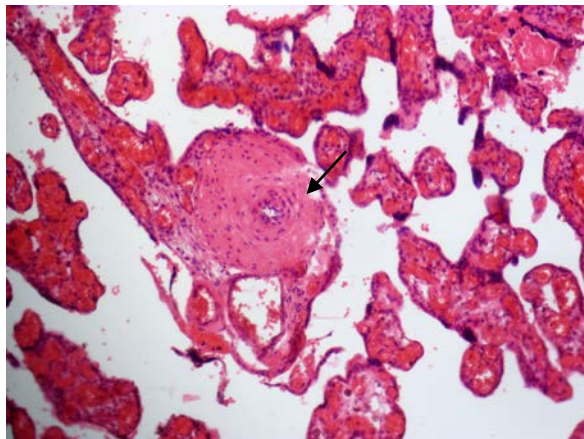


Fig. A7.19 Arteriopatie hipertrofico-stenozantă în vilozitate intermediară însoțită de ectazie a venei și hiperemia rețelei venoase. x 25. H&E.

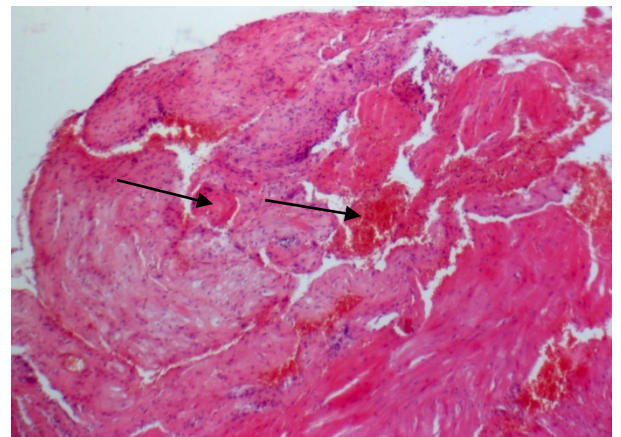


Fig. A7.20. Raclat la nivelul endometriului. → trombus din fibrină în hialinizare și organizare.H&E. x25.

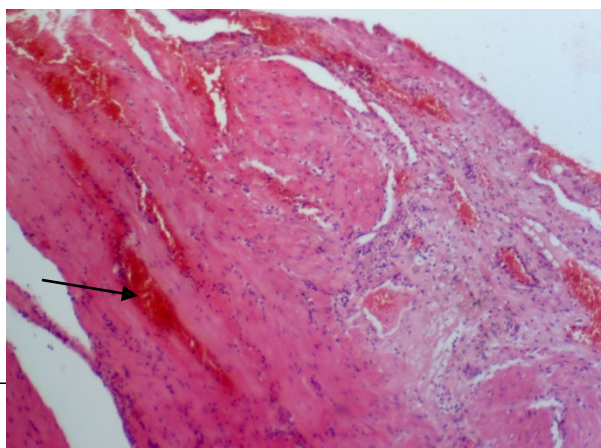


Fig. A7.21. Raclat la nivelul endometriului.
→ trombus din fibrină cu obliterare parțială

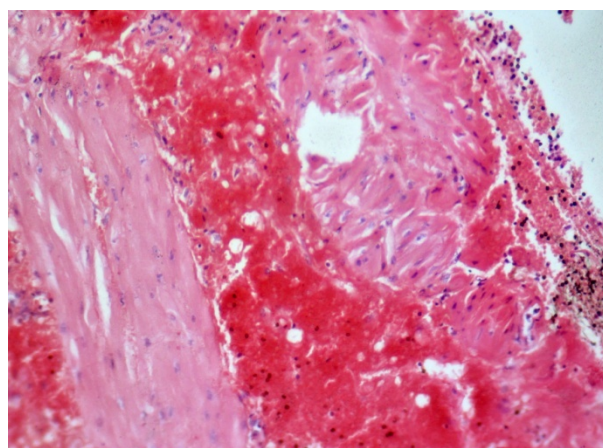


Fig. A7.22. Disjunție a țesutului decidual rezidual și endometriului. H&E. $\times 75$.

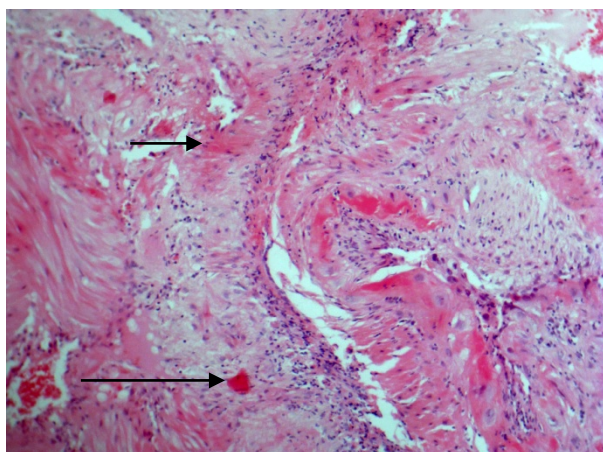


Fig. A7.23. Procese distrofice avansate adiacent zonelor de hemoragii.
→ necroză fibrinoidă $\times 75$

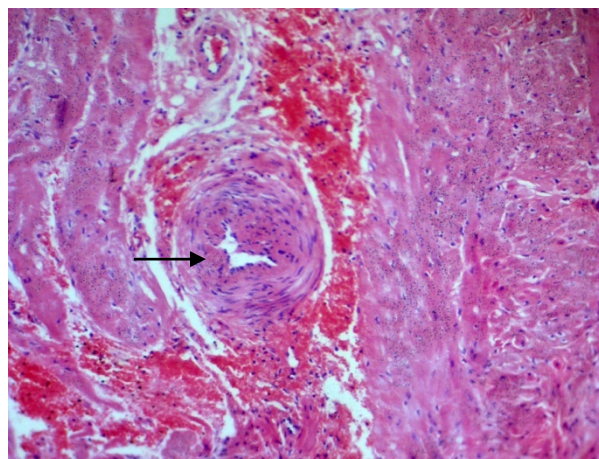


Fig. A7.24 Stenoză hipertrofică obliterantă a unui vas arterial. H&E. $\times 75$.

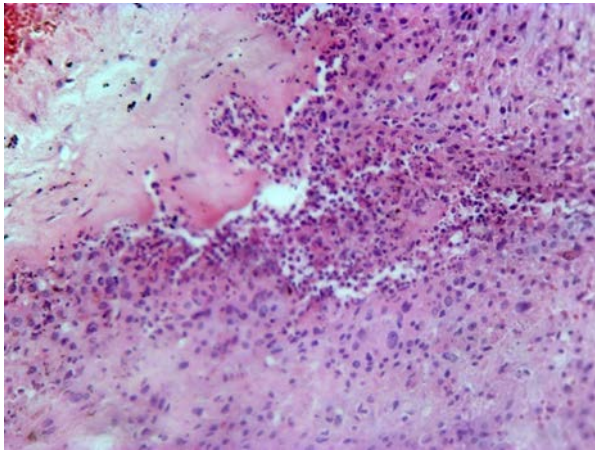


Fig. A7.25. Membrane explacentare cu proces inflamatoriu difuz și microabcedare focală.H&E. x75.

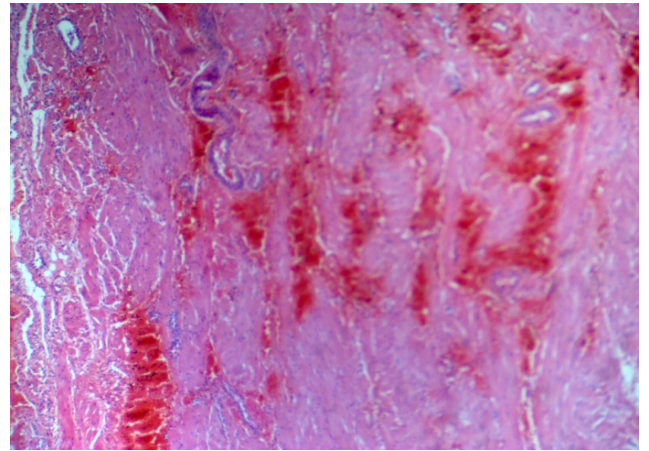


Fig. A7.26.Uter post-partum cu hemoragii infiltrative focale subendometriale. H&E. x75.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Protocol clinic național

DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATE

PCN-

Chișinău, 2017

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din , proces verbal nr. .**

Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. din .

Elaborat de colectivul de autori:

Valentin Friptu, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Irina Sagaidac, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Zinaida Sârbu, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Constantin Ostrofeț, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Petrov Victor, Laborator științific de obstetrică IMSP Institutul Mamei și Copilului

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Valentin Gudumac, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Gheorghe Ciobanu, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Ghenadie Curocichin, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Vladislav Zara, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

Diana Grosu-Axenti, Compania Națională de Asigurări în Medicină

Maria Cumpănă, Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

	CUPRINS	
	Abrevierile folosite în document	5
	PREFAȚĂ	6
A	PARTEA INTRODUCȚIVĂ	6
A.1	Definiții	6
A.2	Codul bolii	6
A.3	Utilizatorii	7
A.4	Obiectivele protocolului	7
A.5	Data elaborării protocolului	7
A.6	Data revizuirii	7
A.7	Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	7
A.8	Informație epidemiologică	7
B	PARTEA GENERALĂ	8
B.1	Nivelul de asistență medicală urgentă	8
B.2	Nivelul de asistență medicală de ambulatoriu	8
B.3	Nivelul de asistență medicală spitalicească	9
C.1	ALGORITMI DE CONDUITĂ	10
C.1.1	Algoritmul de conduită și de asistență urgentă a pacienților cu DPPNI la nivel prespitalicesc	10
C.2	DESCRIEREA METODELOR, A TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	11
C.2.1.	Clasificarea decolării parțiale a placentei normal inserate (DPPNI)	11
C.2.2	Factorii de risc pentru DPPNI	11
C.2.3.	SCREENING ȘI PROFILAXIE	12
C.2.4	DIAGNOSTICUL DPPNI	12
C.2.4.1	Anamneza pacienților cu DPPNI	12
C.2.4.2	Clinica DPPNI	13

C.2.4.3	Investigațiile de laborator în DPPNI	15
C.2.4.4	Investigațiile paraclinice în DPPNI	15
C.2.5.	CRITERILE DE TRANSPORTARE ȘI SPITALIZARE	16
C.2.6.	TRATAMENTUL DPPNI	16
D	RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	19
E	INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	20
	FIȘA STANDARDIZATĂ PENTRU AUDITUL MEDICAL	22
	GHIDUL PENTRU PACIENTE	23
	BIBLIOGRAFIE	24
	ANEXĂ. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor	25

Abrevieri

ALT	alaninaminotransferază
AMU	asistență medicală urgentă
AOC	anamneza obstetricală complicată
AP	abruptio placentae
APTT	timpul de trombină parțial activat
AST	aspartataminotransferază
BCF	bătăile cordului fetal
β-HGC	gonadotropina corionica umana
CID	sindromul de coagulare intravasculară diseminată
CMF	centrul medicilor de familie
CTG	cardiotocografie
dl	decilitru
DPPNI	decolare prematură de placentă normal inserată
E	eritrocite
ECG	electrocardiogramă
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
Hb	hemoglobină
Ht	hematocrit
IMS	instituție medicală spitalicească
INR	raport nominalizat internațional
mg	miligram
ml	mililitru
mm Hg	milimetri coloană de mercur
mmc	milimetru cub
N	naștere
OG	obstetrică-ginecologie
ONU	Organizația Națiunilor Unite
OR	odds ratio – raportul șanselor
PP	placenta previa
Ps	puls
Rh	factorul Rhesus
Rs	respirație
S	sarcina
SRTI	secție de reanimare și terapie intensivă
TA	tensiune arterială
T°	temperatura corpului
TT	timpul de trombină
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populație)
USG	ultrasonografie

PREFAȚĂ

Protocolul clinic național **Decolarea prematură a placentei normal inserate** (DPPNI) este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale și cu experiența autorilor lui, acumulată în domeniul dat. Acesta va servi la elaborarea protocoalelor clinice instituționale, în funcție de posibilitățile reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea Ministerului Sănătății, pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în acest protocol clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

Exemple de diagnostic clinic până la operația cezariană sau naștere per vias naturalis:

- Sarcină 38 săpt. DPPNI. Sfârșitul primei perioade de naștere. Hipoxie acută progresivă a fătului. S I. N I.
- Sarcină 28 săpt. DPPNI. Hipoxie acută progresivă a fătului. S III. N I. AOC.
- Sarcină 32 săpt. DPPNI. Hipoxie acută progresivă a fătului. S II. N I. AOC.
- Sarcină 27săpt. DPPNI. Moarte antenatală a fătului. S I. N I.

Exemple de diagnostic clinic după operația cezariană sau naștere per vias naturalis:

- Nașterea I la 38 săpt. DPPNI parțială (S-1/6). Hipoxie acută și progresivă a fătului. Vacuum-extracția fătului.
- Nașterea I prematură prin operație cezariană. DPPNI parțială (S-1/2) Hipoxie acută și progresivă a fătului. Șoc hemoragic gr. II. Anemie posthemoragică.
- Nașterea I prematură prin operație cezariană. DPPNI totală. Moarte antenatală a fătului. Uter Couvelaire. Histerectomie totală fără anexe. Șoc hemoragic gr. IV. CID.

A.1. Definiții

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[3,4].

A.2. Codul bolii (CIM–10):

O45 Dezlipirea prematură a placentei normal inserate (abruption placentae)

O45.0 Dezlipirea prematură a placentei normal inserate cu dereglări de coagulare

O45.8 Alte forme de dezlipire prematură a placentei normal inserate

O45.9 Dezlipirea prematură a placentei normal inserate de geneză idiopatică

A.3. Utilizatorii:

- Moașe, asistente medicale
 - Medici de familie
 - Medici obstetricieni-ginecologi
 - Medici anesteziologi-reanimatologi
 - Medici de la urgență, chirurgie generală care se confruntă cu problematica abordată
- Notă. Prezentul protocol va fi utilizat la toate nivelele asistenței medicale, inclusiv de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. Scopul acestui protocol este de a standardiza conduita în cazul DPPNI, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea maternă și cea perinatală.

2. Prezentul protocol național este elaborat pentru realizarea următoarelor obiective:
- creșterea calității acordării serviciilor medicale urgente, care au un mare impact asupra stării ulterioare de sănătate a pacientei;
 - reducerea variațiilor în practica medicală (a celor care nu sunt necesare);
 - reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice;
 - aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice;
 - integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare);
 - creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical;
 - prezentarea consensului agreat de specialiști în conduita DPPNI
 - protejează practicianul în ceea ce privește malpraxisul;
 - asigurarea continuității dintre serviciile oferite de medici și de asistente;
 - structurarea documentației medicale;
 - oferirea unei baze de informații pentru analize și comparații;
 - armonizarea practicii medicale naționale cu principiile medicale internaționale acceptate.

A.5. Data elaborării protocolului: 2017

A.6. Data revizuirii: 2020

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

<i>Numele</i>	<i>Funcția</i>
Valentin Friptu	Profesor universitar, dr. hab. șt. med. Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Irina Sagaidac	Asistent universitar, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Zinaida Sârbu	Conferențiar universitar, dr. șt. med., Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Constantin Ostrofeț	Conferențiar universitar, dr. șt. med., Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Petrov Victor	Conferențiar cercetător, dr. șt. med., șef laborator, Laborator științific de obstetrică IMSP Institutul Mamei și Copilului

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

<i>Denumirea/instituția</i>	<i>Persoana responsabilă – semnătura</i>
Catedra de Obstetrică și Ginecologie, USMF	
Comisia republicană științifico-metodică de profil “Obstetrică și ginecologie”	
Asociația medicilor obstetricieni-ginecologi	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătăți	

Informație epidemiologică

În structura hemoragiilor obstetricale, care determină indicatorii înalți de mortalitate maternă, decolarea prematură de placenta normal inserată (DPPNI) ocupă locul doi după hemoragiile atonice și cele hipotonice ale uterului, constituind o pondere de 20-45% [1,12,14, 19,20].

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[6, 11,13,14,19]. 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 [13,14]. Prin impactul său nefavorabil asupra morbidității și a mortalității materne și perinatale a nou-născuților, DPPNI constituie o provocare a obstetricii contemporane.

Astfel, introducerea în practica obstetrical-ginecologică a criteriilor de diagnoză și de conduită a pacienților cu DPPNI are o mare însemnătate științifico-practică și socială, deoarece ar permite diagnosticarea timpurie, aprecierea momentului oportun de intervenție chirurgicală și modificarea la timp a terapiei medicamentoase.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală urgentă, echipele AMU: 903		
Descriere	Motive	Pași
Suspectarea DPPNI și transportarea gravidei în secții specializate	Urgență majoră, care necesită intervenție chirurgicală, deoarece este pusă în pericol viața mamei și cea a fătului. Transportarea cât mai urgentă reduce riscul apariției complicațiilor, ca decesul antenatal al fătului și decesul matern din cauza hemoragiilor masive[14,19]. <i>Grad de recomandare E</i>	Obligatorii: 1. Anamneza (caseta 4) 2. Examenul gravidei va permite suspectarea sau aprecierea DPPNI (caseta 5, tab. 1, 2, 3) 3. Transportul gravidei cu AMU (caseta 9) 4. În timpul transportării pacientei se va asigura menținerea indicilor vitali (caseta 10).
B.2. Nivelul de asistență medicală de ambulatoriu		
Descriere	Motive	Pași
B.2.1 Identificarea grupului de risc pentru DPPNI. Evaluarea și monitorizarea femeilor gravide	Identificarea și anihilarea factorilor de risc – profilaxia complicațiilor DPPNI	Obligatorii: 1. Colectarea anamnezei (casetele 2,3,4) 2. Aprecierea gradului de risc (casetele 2,3) 3. Evidența gravidelor la medicul-ginecolog 4. Aprecierea stării intrauterine a fătului (casetele 6,7) 5. Tratamentul patologiei ce poate provoca DPPNI (caseta 2)
B. 2.2 Conduita în caz	Evaluarea riscului DPPNI va reduce complicațiile	Obligatorii: 1. Colectarea anamnezei (casetele 2,3,4)

de apariție a semnelor clinice de DPPNI Algoritmul de conduită C.1.1	severe, ca: 1) decesul antenatal al fătului [3]. 2) decesul matern din cauza hemoragiilor masive[1,2,3]. <i>Grad de recomandare E</i>	2. Aprecierea gradului de risc (<i>casetele 2,3</i>) 3. Examenul clinic al gravidei(<i>tab.2,3;casetele 5,6</i>) 1. Aprecierea stării intrauterine a fătului (<i>casetele 6,7</i>) 2. Stabilirea diagnosticului prezumtiv (<i>caseta 1</i>) 3. Referire la nivelul de asistență medicală spitalicească prin intermediul Serviciului de AMU (<i>caseta 10</i>)
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească		
Descriere	Motive	Pași
	Determinarea la timp a DPPNI permite micșorarea riscului complicațiilor severe posibile: decesul antenatal al fătului și decesul matern din cauza hemoragiilor masive[13,14]. <i>Grad de recomandare E</i>	Obligatorii: 1. Colectarea anamnezei (<i>casetele 2,3,4</i>) 2. Aprecierea gradului de risc (<i>casetele 2,3</i>) 3. Examenul clinic, de laborator și paraclinic ale gravidei (<i>tab.2,3;casetele 5,6</i>) 4. Aprecierea stării intrauterine a fătului (<i>casetele 6,7</i>) 5. Stabilirea diagnosticului (<i>caseta 1</i>) 6. Tratamentul complex în funcție de diagnosticul stabilit (<i>caseta 12</i>)
Nivelul I Spitalizarea pacientelor Tratament complex în funcție de diagnosticul stabil	Spitalizarea pacientelor cu DPPNI va permite acordarea ajutorului medical urgent specializat și reducerea considerabilă a complicațiilor. <i>Grad de recomandare E</i> Dacă starea gravidei este stabilă, se recomandă medicului transferul la nivelul II sau III, pentru micșorarea riscului complicațiilor severe posibile: decesul antenatal al fătului și decesul matern din cauza hemoragiilor masive[1,3]. <i>Grad de recomandare E</i>	1. Determinarea gradului de urgență (<i>tab. 1,3</i>) 2. Colectarea anamnezei (<i>casetele 2,3,4</i>) 3. Aprecierea gradului de risc (<i>casetele 2,3</i>) 4. Examenul clinic, de laborator și paraclinic ale gravidei (<i>tab.2,3;casetele 5,6</i>) 5. Aprecierea stării intrauterine a fătului (<i>casetele 6,7</i>) 6. Dacă starea pacientei este compensată, se efectuează transportul gravidei cu AMU la un nivel mai superior de asistență medicală (Centru perinatal de nivelul II sau III) (<i>casetele 10,11</i>) <i>Grad de recomandare E</i> 7. Dacă pacienta este netransportabilă, se inițiază tratamentul și se cheamă cei mai apropiați specialiști și aviația sanitară, cu tot echipamentul de resuscitare, și echipa de chirurgi, anesteziologi-reanimatologi, transfuzolog, cu monitorizarea și tratamentul complex inițiat conform <i>casetei 13</i> . 8. Rezolvarea cazului (<i>casetele 12,13</i>) 9. Extras: evidența în MF la locul de trai
Nivelul II Spitalizarea pacientelor Tratament complex în funcție de diagnosticul stabil	Spitalizarea pacientelor cu DPPNI va permite acordarea ajutorului medical specializat și reducerea considerabilă a complicațiilor. <i>Grad de recomandare E</i>	1. Determinarea gradului de urgență (<i>tab. 1,3</i>) 2. Internarea în sala de naștere în formele ușoară și medie;în caz de formă gravă se transferă direct în sala de operație. 3. Examenul clinic, de laborator și paraclinic ale gravidei (<i>tab.2,3;casetele 5–8</i>) 4. Aprecierea stării intrauterine a fătului (<i>casetele 6,7</i>) 5. Confirmarea diagnosticului

		6. Rezolvarea cazului (<i>casetele 12,13</i>) 7. Extras: evidența în CMF la locul de trai
Nivelul III Spitalizarea pacientelor Tratament complex în funcție de diagnosticul stabil	Spitalizarea pacientelor cu DPPNI va permite acordarea ajutorului medical specializat și reducerea considerabilă a complicațiilor. <i>Grad de recomandare E</i>	1. Determinarea gradului de urgență (<i>tab. 4,5</i>) 2. Internarea în sala de naștere în formele ușoară și medie; în caz de formă gravă se transferă direct în sala de operație. 3. Examenul clinic, de laborator și paraclinic ale gravidei (<i>tab.1–5;casetele 5–8</i>) 4. Aprecierea stării intrauterine a fătului (<i>casetele 6,7</i>) 5. Estimarea datelor paraclinice (<i>casetele 6–9</i>) 6. Determinarea diagnosticului (<i>caseta 1, tab.1</i>) 7. Rezolvarea cazului (<i>casetele 13,14</i>) 8. Extras: evidența în CMF la locul de trai
<i>La nivelul spitalicesc tratamentul DPPNI va fi în funcție de formă</i>		
DPPNI forma severă	Deoarece decolarea afectează peste 1/2 din suprafața placentară, este necesară intervenția chirurgicală urgentă, astfel se mărește considerabil speranța la viață a noului născutului și se reduc complicațiile tardive la mamă [4,7,8,9].	1. Se va efectua operația cezariană urgentă pentru extragerea fătului și a placentei dezlipite parțial sau total (<i>casetele 13,14</i>). 2. În timpul laparotomiei și operației cezariene se va aprecia starea uterului. 3. În caz de uter Couvelaire – histerectomie totală. Drenarea cavității micului bazin în caz de hemoragii masive (<i>caseta 12</i>). 4. Concomitent se prelungesc măsurile de stabilizare a stării pacientei conform Protocolului clinic național PCN 254 – Managementul transfuzional și de resuscitare volemică a hemoragiilor obstetrice masive [19]. 5. Extras: evidența în CMF la locul de trai.
DPPNI forma moderată, decolarea afectează 1/6–1/2 din suprafața placentară	Intervenția terapeutică timpurie, în primele ore de la debutul bolii, a medicului care a suspectat DPPNI [2,8,9,10]. <i>Grad de recomandare 1B</i>	1. Rezolvarea cazului (<i>casetele 12,13</i>): examinarea în consiliu compus din anesteziologi-reanimatori și obstetricieni-ginecologi. <i>Grad de recomandare 1A</i> 2. Laparotomie și operație cezariană, în cadrul căreia se va aprecia starea uterului și necesitatea drenării cavității micului bazin (<i>caseta 12</i>). 3. Concomitent se prelungesc măsurile de stabilizare a stării pacientei conform Protocolului clinic național PCN 254 – Managementul transfuzional și de resuscitare volemică a hemoragiilor obstetrice masive [17,19]. 4. Extras: evidența la medicul-specialist din CMF la locul de trai.
DPPNI forma ușoară, decolarea afectează sub	Intervenția terapeutică timpurie, în primele ore de la debutul bolii, a medicului care a suspectat DPPNI.	1. Examinarea în consiliu compus din obstetricieni-ginecologi, anesteziologi-reanimatori și specialiști în USG <i>Grad de recomandare 1A</i>

1/6 din suprafața placentară. În termenele de sarcină de la 26 până la 30 de săptămâni.	Grad de recomandare 1B Dacă se constată detresa fetală sau se presupune că fătul nu va tolera travaliul, sau dacă există alte indicații obstetricale.[10].	2. Supravegherea strictă a stării generale a mamei și a fătului (<i>tab.1–5; casetele 6–9</i>) 3. Se indică operația cezariană urgentă cu anestezie generală(<i>grad E</i>).
--	--	---

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul de conduită și de asistență urgentă a pacientelor cu DPPNI la nivel prespitalicesc



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, A TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea decolării parțiale a placentei normal inserate(DPPNI)

Caseta 1. Clasificarea DPPNI în funcție de suprafața decolată:

- Decolarea totală a placentei normal înserate.
- Decolarea parțială, care poate fi *marginală* (când se decolează marginea placentei) sau *centrală* (când placenta se dezlipește din centrul său).
- În funcție de suprafața decolării placentei, care se apreciază retrospectiv în timpul operației cezariene, deosebim gradele: *ușor*, când decolarea afectează sub $<1/4$ din placentă; *mediu*, când decolarea afectează $>1/4 - <1/2$ din placentă; decolare *gravă*, când aceasta afectează $>1/2$ din placentă.

Decolarea parțială a placentei normal înserate mai poate fi:

- progresivă
- neprogresivă

C.2.2. Factorii de risc pentru DPPNI

Caseta 2. Factorii de risc pentru decolarea prematură de placentă normal inserată

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

O serie de factori precum tabagismul, utilizarea drogurilor, traumatismele nu au fost identificați drept factori de risc major pentru DPPNI.

N.B. Factorii de risc prezentați sunt rezultatul studiului efectuat în Republica Moldova.

Sagaidac I., Friptu V., Sârbu Z. Factori de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, MJHS, 2016, nr. 4(10), p. 61-70. [20].

C.2.3. Screening și profilaxie

Caseta 3

Măsurile de profilaxie sunt acțiunile pe care trebuie să le întreprindă medicul de familie luând în evidență gravidele, etapa esențială în care se pot aprecia factorii de risc (caseta 2),

atribuind gravidele cu factori de risc pentru evidență medicilor-ginecologi, care au competențe în tratamentul patologiei ce provoacă DPPNI, astfel mărind șansele de prevenire a patologiei, cu evitarea mortalității mamei și a fătului:

- Identificarea factorilor de risc de către medicul de familie la prima vizită (*caseta 2*).
- La prezența a mai mult de 2 factori cu risc mare de DPPNI, gravida este trecută în evidența medicului-ginecolog.
- Medicul-ginecolog inițiază tratamentul – ambulatoriu sau în staționar – al patologiei care poate provoca DPPNI.
- Informarea gravidei privind riscurile și semnele clinice care trebuie să o determine să apeleze la AMU, inclusiv numărul de telefon.

C.2.4. Diagnosticul DPPNI

C.2.4.1. Anamneza pacientelor cu DPPNI

Caseta 4. Recomandări pentru culegerea anamnezei

- Dacă pacienta este inconștientă, este obligatorie interogarea detaliată a persoanelor care au cerut ajutor medical (vecin, concubin, soț, părinți etc.) despre faptul în ce stare au găsit pacienta și de ce au cerut ajutorul serviciului de urgență.
- Verificarea datelor din buletinul de identitate.
- Determinarea stării sociale a pacientei.
- Anamneza vieții și a bolii (de la rude, prieteni, cunoscuți).
- Aprecierea factorilor de risc (*caseta 2*).

C.2.4.2. Clinica DPPNI

Caseta 5. Semnele clinice ale DPPNI

Prezența următoarelor semne clinice impune suspectarea DPPNI (grad A):

- sângerare din căile vaginale;
- durere abdominală, cu specificarea unui punct unde durerea este mai mare;
- dureri lombare cu localizări posterioare în placentă;
- contracții uterine dureroase (hipertonie/hiperkinezie);
- tonus uterin crescut (până la tetanie uterină, „uter de lemn”);
- modificări ale stării generale materne (semne clinice de șoc hemoragic);
- traseu cardiotocografic (CTG) de alarmă (grad E)

N.B. Standard. În lipsa sângerării din hematoma retroplacentar neexteriorizat pe cale vaginală și în prezența tonusului sporit cu suferință fetală, medicul trebuie să excludă DPPNI (nivelul de dovezi Ia).

N.B. Nu efectuați palparea vaginală, deoarece poate mări considerabil volumul hemoragiei! (Grad A)

Tabelul 1

Diagnosticul clinic al DPPNI (grad A)

Criterii	DPPNI marginală	DPPNI centrală
Sângerarea vaginală cu sânge de culoare închisă, frecvent necoagulabil, în cantitate redusă (rar moderată)	+	+
Hemoragia se dezvoltă devreme	+	-

Durere neînsemnată	+	-
Durere violentă	-	+
Hemoragia externă lipsește	+	-/+
Hematomul prezent	-	+
Hipertonus uterin	Puțin sporit	Marcat, uter „de lemn”, nu se relaxează
Starea generală a pacientei	TA nemodificată, Ps<100; R<20	Semne de șoc hemoragic
BCF	Norma 120-160 b/m, sau tahicardie> 160	Tahicardie, bradicardie absente (tab.4).
Diagnosticul DPPNI este în principal un diagnostic clinic determinat de existența tabloului clinic descris mai sus și confirmat de evidențierea postpartum a hematomului retroplacentar.		Grad de argumentare a recomandărilor de mai sus.

Tabelul 2

Semnele clinice în funcție de suprafața DPPNI

<i>Manifestarea clinică</i>	<i>Ușoară</i>	<i>Medie</i>	<i>Gravă</i>
Volumul hemoragiei	<500ml	500-1000ml	>1500ml
Suprafața dezlipită a placentei	<1/4	>1/4<1/2	>1/2
Durerea abdominală	Sensibilitate, durere nepronunțată	Durere puternică	Durere foarte pronunțată
Tonusul uterin	Relaxare incompletă	Contractat permanent	"Uter de lemn"
Detresa fetală	Absență	Moderată	Severă sau deces
Coagulopatia	Teste modificate	Semne timpurii de coagulopatie de consum	Soc,oligurie, coagulopatie manifestă

Tabelul 3

Manifestările clinice ale șocului hemoragic (grad A)

<i>Semne clinice</i>	<i>Hemoragie gr. I</i>	<i>Hemoragie gr. II</i>	<i>Hemoragie gr. III</i>	<i>Hemoragie gr. IV</i>
Pierdere de sânge, % /volum	<15%/750 ml	<30%/800-1500ml	<40%/1500-2000 ml	>40%/>2000 ml
TAs	nemodificată	Norma/scade în poziție verticală	mai mică de 80 mmHg	mai mică de 60 mmHg
TAd	nemodificată	Norma/crescută	micșorată	foarte mică/ nedetectabilă
Frecvență cardiacă (b/min)	>90/min, <100	>100/ min., <120	120 slab	>120 filiform
Reumplere capilară	< 2 sec	Întârziată>2 sec	Întârziată>2 sec	nu se restabilește
Frecvență respiratorie	<20/min	<20/min	>20/min	>20/min
Debit urinar	>30 ml	20-30ml	10-20ml	0-10ml
Extremități – culoare	normale	palide	palide	palide și reci
Stare de conștiință	alertă	anxietate	anxietate/ obnubilare	obnubilare/confuzie/c omă

Tabelul 4

Evaluarea datelor CTG

<i>Parametru</i>	<i>Normal</i>	<i>Suspect</i>	<i>Patologic</i>
Ritm bazal, b/min	110-160	<110 >160	<100 >180
Amplitudinea oscilațiilor, b/min	5-25	<5/ <40 min >25 (>10 min)	<5 /90 min CTG sinusoidală > 10 min
Accelerații	Mai mari de 2/20 min	Absente (40 min)	
Decelerații	absente	Sporadice de orice tip, cu excepția celor severe). Decelerații prelungite unice < 3 min.	Periodice sporadice sau variabile severe. Decelerații tardive pe o perioadă de 30 min. Decelerații prelungite >3 min.

Tabelul 5

Diagnosticul diferențiat al DPPNI

<i>Criteriul obiectiv</i>	<i>Norma</i>	<i>DPPNI</i>	<i>PP</i>
Sângerare vaginală	lipsește	Prezența hemoragiei	Prezența hemoragiei
Dureri abdominale	lipsesc	De la suportabile până la foarte violente	lipsesc
Dureri lombare cu localizări posterioare în placentă	lipsesc	De la suportabile până la foarte violente	lipsesc
Contracții uterine dureroase (hipertonie/hiperkinezie)	lipsesc	De la suportabile până la foarte violente	lipsesc
Tonus uterin crescut (tetanie uterină, „uter de lemn”)	lipsește	prezent	lipsește
Frecvența Ps și FCC	< 90/min.	>90/min	>110/min
Tensiunea arterială sistolică	< 90 mmHg	mai mică de 90 mmHg, scădere cu 40-50 mmHg față de valoarea de bază	mai mică de 90 mmHg, scădere cu 40-50 mmHg față de valoarea de bază
Modificări ale stării generale materne (semne clinice de șoc hemoragic – tab. 3)	lipsesc	prezente	prezente
Traseu cardiotocografic de alarmă	lipsește	prezent	prezent

Caseta 6. Aprecierea stării intrauterine a fătului (grad E) se efectuează prin:

- examen clinic – auscultarea BCF (tab. 2, 4);
- examen cardiotocografic (tab. 4);
- examen ecografic obstetrical[5]. (caseta 7).

C.2.4.3. Investigațiile de laborator în DPPNI

Caseta 7. Investigațiile de laborator obligatorii în DPPNI

1. Grupa de sânge și factorul Rhesus (Rh)[12].
2. Hemograma, Coagulograma: Tr, timpul și durata coagulării, Lee-White, fibrinogenul, protrombina
3. La indicațiile reanimatologului: INR (raportul nominalizat internațional), APTT (timpul de trombină parțial activat) sec., TT (timpul de trombină), D dimeri
4. Biochimia sângelui: ureea, creatinina, glucoza, bilirubina, ALT, AST, proteina totală și lactatul seric
5. Urograma

C.2.4.4. Investigații paraclinice în DPPNI (grad A)

Caseta 8. Examenul instrumental:

1. ECG
2. USG
3. Radiografia pulmonară sau abdominală la indicația specialistului
4. Tomografia computerizată la indicația specialistului
5. Rezonanța magnetică la indicația specialistului

Caseta 9. Examenul ecografic (Ia)

USG permite vizualizarea hematomului care se formează între peretele uterin și placenta și diagnosticul diferențiat de PP: În DPPNI, ultrasonografic se constată o zonă transsonică sau eterogenă în spațiul utero-placentar, cel mai frecvent marginile ce reprezintă zona de decolare. În unele cazuri nu se vizualizează hematomul propriu-zis, dar observăm zona de dezlipire marginală a placentei normal inserate, cu flotarea segmentului decolat. În cazurile în care sângele nu se reține în spațiul retroplacentar, dar colecția se drenează în exterior, este dificil de stabilit diagnosticul de DPPNI. Totodată, în cazul DPPNI se poate observa o modificare a structurii placentare, care devine în unele cazuri mai hiperecogenă și la care se alătură semne de edem placentar[5].

N.B. Nedepistarea ecografică a hematomului nu exclude diagnosticul de AP.

N.B. Nu efectuați palparea vaginală, deoarece se poate mări considerabil volumul hemoragiei.

C.2.5. Criteriile de transportare și spitalizare

Caseta 10. Criteriile de transportare și spitalizare a pacientelor

Gravidele cu suspiciune la DPPNI (caseta 5) vor fi transportate urgent și internate la cel mai apropiat spital cu sală de operație și medic-anesteziolog (nivelul I, II sau III).

La pacienta cu DPPNI forma gravă se va iniția tratamentul de perfuzie, transportând-o urgent la cel mai apropiat spital unde pot fi efectuate intervenția chirurgicală și reanimarea pacientei.

N.B. Este obligatoriu de informat instituția spre care o îndreptați despre starea gravă a pacientei transportate, pentru ca să fie pregătite sala de operație, camera de transfuzie a sângelui, să fie chemat în ajutor cel mai apropiat specialist care posedă tehnica operatorie, și apelați la AVIASAN pentru pacientă.

Caseta 11. Îngrijirea pacientelor cu DPPNI de către medicii care transportă gravida

1. Poziționare în decubit lateral stâng cu picioarele ridicate la 15° (grad E).
2. Oxigenare după controlul permeabilității căilor respiratorii.
3. Asigurarea abordului venos prin puncția a 2-3 vene largi, sol. NaCl 0,9% – 400,0ml încălzită la 38-40°C.
4. Încălzirea pacientei, plăpumi etc.
5. Cateterizarea vezicii urinare.
6. Transportarea cât mai urgentă a pacientei la cel mai apropiat spital de nivelul II sau III.

C.2.6. Tratamentul DPPNI**Caseta 12.Principiile generale de tratament al DPPNI****I. Managementul în sarcina pretermen avansat (până la 32 săpt. sarcină)**

1. Poate fi adoptată o conduită expectativă în cazurile în care diagnosticul nu este definitiv (până la precizarea lui) sau dacă DPPNI este însoțită de simptome clinice minore.
2. Tocoliza trebuie indicată numai în termenele mici de gestație, doar când DPPNI este provocată de o cauză ce nu se va repeta sau poate fi înlăturată (traumatism, utilizare de droguri), la o femeie cu hemodinamică stabilă și fără semne de coagulopatie [10,18].
3. Decizia de a prelungi sarcina depinde de:
4. Profilaxia detresei respiratorii a fătului numai în cazurile compensate.
5. Pentru a încerca stoparea hemoragiei se recomandă administrarea de acid tranexamic [15,16].
6. Supravegherea strictă după:
 - volumul sângerării vaginale

Tratamentul constă în:

- regim la pat;
- tocoliza cu sulfat de magneziu, care este mai bine tolerat și nu provoacă reacții adverse descrise, totodată mai are un efect de protecție a creierului prematur al fătului.
- termenul de gestație;
- starea fătului și a mamei;
- evoluția ulterioară a sarcinii.
- Dexametazonă 12 mg i/m fiecare 12 ore conform Protocolului *Administrarea antenatală a corticosteroizilor pentru prevenirea sindromului de detresă respiratorie*, supliment la Ghidul C (2007).
- Sol. acid tranexanic 1000 mg i/v în 10 min., urmat de 1000 mg în următoarele 8 ore (**2B**), conform Protocolului clinic național PCN 254 *Managementul transfuzional și de resuscitare volemică a hemoragiilor obstetricale masive*[19].
- care trebuie să lipsească sau să fie în cantitate redusă (mai mare de 5ml, dar

• tonus uterin • TA și pulsul matern • Sistemul de coagulare • CTG • USG 7. Dacă DPPNI progresează, este necesară intervenția chirurgicală: • în cazul unui făt viabil și traseu CTG de alarmă; • cu apariția hemoragiei materne abundente (statut hemodinamic instabil) • sau apariția semnelor de CID. Cu scop de profilaxie a hemoragiilor masive, înainte de operația cezariană se recomandă administrarea de acid tranexamic.	nu mai mult de 200 ml. • Hb în dinamică scade nu mai mult de 4 unități, uneori recurentă. • tonus uterin normal sau moderat crescut • TA și pulsul matern cu valori normale • coagulopatie absentă • făt viu • traseu CTG normal sau de alarma operația cezariană (grad E) Conform Protocolului clinic național PCN 254 <i>Managementul transfuzional și de resuscitare volemică a hemoragiilor obstetricale masive</i>. [19]
II. Managementul în sarcina matură sau aproape de termen 1. Dacă DPPNI s-a produs în I perioadă a nașterii, se recomandă: 2. Dacă DPPNI a apărut pe fundal de distocie dinamică și se constată detresa fetală, dacă nu este deschidere completă și chiar dacă lipsește disproporția fetopelviană 3. Dacă DPPNI manifestată prin hemoragia se dezvoltă în perioada de expulzie 4. Dacă DPPNI se combină cu făt mort și există pericol pentru viața mamei, în lipsa condițiilor pentru finalizarea urgentă a travaliului per vias naturalis • hemoragie severă necontrolabilă prin tratament adecvat (transfuzie); • CID moderată sau severă;	• obligatoriu amniotomia timpurie care, prin scăderea presiunii intrauterine, reduce probabilitatea difuziunii în circuitul sistemic a tromboplastinei tisulare din zona de decolare (grad E); • CTG continuă (starea fătului se poate agrava în orice moment); • monitorizarea stării mamei: E, Hb, Ht, Tr, cantitatea de fibrinogen, diureza. se indică operația cezariană urgentă cu anestezie generală (grad E). se aplică forcepsul (grad E) sau vacuum-extrakția (grad E). se recomandă operația cezariană urgentă cu anestezie generală (grad E).

• uter cicatricial cu iminență de ruptură uterină; • refuzul gravidei de a accepta administrarea preparatelor de sânge; • risc crescut hemoragic prin travaliu prelungit Cu scop de profilaxie a hemoragiilor masive înainte de operația cezariană	se recomandă administrarea de sol. acid tranexanic 1000 mg i/v în 10 min., urmat de 1000 mg în următoarele 8 ore (2C), conform Protocolului clinic național PCN 254 <i>Managementul transfuzional și de resuscitare volemică a hemoragiilor obstetricale masive</i> [19].
5. În cazul formelor severe de DPPNI, imposibilitatea asigurării hemostazei intraoperatorii impune:	• ligatura arterelor uterine (grad E); • ligatura arterelor iliace interne (grad E); • histerectomia la necesitate (grad E).
În circa 8% din numărul total de operații cezariene efectuate pacienților cu DPPNI se determină extravazarea masivă a sângelui în mușchiul uterin – uterul Couvelaire	după operația cezariană urgentă cu anestezie generală, se recomandă histerectomia totală.
N.B. Concomitent cu operația cezariană, cu sau fără ligatura arterelor uterine, a arterelor iliace interne sau histerectomia totală, ce vor asigura hemostaza, echipa de medici (reanimatolog, transfuzolog etc.) va efectua managementul complicațiilor hemoragiilor masive: corecția volemică și a tulburărilor de coagulare etc. conform Protocolului clinic național PCN 254 <i>Managementul transfuzional și de resuscitare volemică a hemoragiilor obstetricale masive</i>[19].	

Caseta 13. Criteriile de eficiență a terapiei DPPNI

- Stoparea hemoragiei
- Fibrinogenul mai mare de 2 g/l
- Temperatura corpului mai mare de 36°C
- Hemoglobina mai mult de 80 g/l
- Urină mai mult de 25 ml/oră
- Respirație desinestătătoare sau menținerea saturației mai mult de 95%
- Puls mai mic de 100 b/min
- TAs mai mare de 80 mmHg
- TAd mai mare de 60 mmHg

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREAPREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D1. AMU	• Medicamente pentru resuscitarea pacienților • Trusă pentru acordarea asistenței medicale în caz de șoc hemoragic - Trusă pentru cateterizarea venelor centrale și periferice - Trusă pentru perfuzii - Trusă pentru cateterizarea vezicii urinare
D2. Nivelul instituțiilor de	Personal: • medic de familie

asistență medicală ambulatorie	• asistente medicale • moașe • medic obstetrician-ginecolog • medic de laborator • medic funcționalist • medic imagist-ecografist
	Consumabile: • Trusă de medicamente pentru resuscitarea pacienților • Trusă pentru acordarea asistenței medicale în caz de șoc hemoragic: - Trusă cateterizarea venelor centrale și periferice - Trusă perfuzii - Trusă cateterizarea vezicii urinare • Seturi ginecologice: oglinzi, mănuși, spirt, iodonat, tifon de bumbac, emplastru, instrumentar steril
	Dispozitive medicale: • cabinet ginecologic cu fotoliu ginecologic • cardiomonitor • cabinet pentru USG, dotat cu ultrasonograf transvaginal • laborator clinic standardizat pentru determinarea: analizei generale sângelui + trombocite, Ht, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteine, bilirubină, uree, ALT, AST, creatinină, ionogramă – K, Ca, Mg; glucoza sângelui, nivelul de β-HGC), indicilor coagulogramei
D.3. Nivelul instituțiilor de asistență medicală spitalicească (IMS raionale, municipale, republicane)	Personal: • obstetricieni-ginecologi; • anesteziologi-reanimatologi; • asistentă de operație; • asistentă a anesteziologului; • medic de laborator; • laboranți cu studii medii. La necesitate – alți specialiști.
	Departamente / secții specializate: • Departament de terapie intensivă și reanimare și obstetrică-ginecologie • Secție de obstetrică și ginecologie operativă • Anestezie și terapie intensivă • Bloc chirurgical • Laborator clinic
	Medicamente: Cristaloide Plasmă proaspăt congelată, Masă eritrocitară Sol. acid tranexanic

	Sol. MgSO ₄ 25% Sol. dexametazonă Heparin de natriu Sol. Oxitocină
--	--

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr./o.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Reducerea mortalității materne	Ponderea DPPNI și a șocului hemoragic, complicat cu CID, ce provoacă mortalitatea maternă	Numărul de mortalități materne	1000 de nașteri.
2.	Creșterea calității serviciului medical în caz de DPPNI	Rata pacienților care au beneficiat de îngrijiri conform recomandărilor protocolului	Numărul pacienților care au beneficiat de îngrijiri conform recomandărilor protocolului X 100	Numărul de nașteri.
3.	Creșterea calității serviciului medical în caz de DPPNI	Rata operațiilor cezariene din cauza DPPNI	Numărul total de nașteri per vias naturalis	Numărul de operații cezariene din cauza DPPNI
4	Creșterea calității serviciului medical în caz de DPPNI	Rata DPPNI cu hemoragii masive	Numărul de DPPNI cu hemoragii masive	Numărul total de DPPNI
5	Creșterea calității serviciului medical în caz de DPPNI	Rata histerectomiilor din cauza DPPNI cu uter Couvelaire	Numărul histerectomiilor din cauza DPPNI cu uter Couvelaire	Numărul total de operații cu indicații DPPNI

1. Fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul DPPNI își va redacta protocoale proprii, bazate pe prezentele standarde.
2. Unitățile medicale trebuie să aibă la dispoziție protocoale de tratament și de monitorizare după tratament.
3. DPPNI trebuie considerată ca fiind o urgență medico-chirurgicală.
4. Se recomandă ca medicul, împreună cu șeful de secție, medicul curant, să elaboreze un plan de conduită, determinat de starea gravidei.
5. Medicul trebuie să consilieze pacienta referitor la monitorizarea tratamentului, prognosticul, riscurile, beneficiile fiecăreia dintre posibilitățile terapeutice.
6. Medicul trebuie să consemneze opțiunea pacientei/a rudelor în documentele medicale (foaia de observație, registrul de consultații), sub semnătura acesteia/acestora.
7. Medicul trebuie să obțină consimțământul informat al pacientei înaintea elaborării planului de tratament.

Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru Decolarea prematură de placentă normal inserată

	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
4	Data de naștere a pacientei	
5	Mediul de reședință	
6	Vârsta pacientei	
7	Numele medicului curant	
Nivelul de asistență medicală specializată		
8	Stabilirea factorilor de risc și atribuirea gravidei în grupul de risc avansat pentru DPPNI	Da=1, nu =0, nu se știe =9
9	Declanșarea DPPNI în afara staționarului obstetrical	Da=1, nu =0, nu se știe =9
10	Declanșarea DPPNI în staționarul obstetrical	Da=1, nu =0, nu se știe =9
11	Spitalizată cu travaliul activ	Da=1, nu =0, nu se știe =9
12	Spitalizată cu urgență obstetricală majoră	Da=1, nu =0, nu se știe =9
13	Efectuarea examenului de laborator obligator	Da=1, nu =0, nu se știe =9
14	Aprecierea indicilor hemodinamici (Ps, TA)	Da=1, nu =0, nu se știe =9
15	Stabilirea diagnosticului de DPPNI în baza semnelor clinice	Da=1, nu =0, nu se știe =9
16	Aprecierea volumului hemoragiei în DPPNI	Da=1, nu =0, nu se știe =9
17	Evaluarea stării fătului prin aprecierea BCF	Da=1, nu =0, nu se știe =9
18	Diagnosticarea suferinței fetale	Da=1, nu =0, nu se știe =9
19	Stabilirea planului de naștere	Da=1, nu =0, nu se știe =9
20	Finisarea nașterii per vias naturalis	Da=1, nu =0, nu se știe =9
21	Naștere asistată (ventuză obstetricală, forceps)	Da=1, nu =0, nu se știe =9
22	Finisarea nașterii prin OC	Da=1, nu =0, nu se știe =9
23	A avut loc inducerea nașterii (amniotomie, etc.)	Da=1, nu =0, nu se știe =9
24	Stimularea travaliului cu prostaglandine	Da=1, nu =0, nu se știe =9
25	Utilizare uterotonicelor în naștere	Da=1, nu =0, nu se știe =9

GHIDUL PENTRU PACIENTE

Conform Centrului American de Prevenție și Control al Afecțiunilor, în urma unui studiu pe parcursul a 24 de ani, s-a ajuns la concluzia că educația pacientelor ar putea scădea hemoragiile perinatale (În: The Lancet, 16 noiembrie 2012).

Rezultatele analizei cazurilor de mortalitate maternă din Republica Moldova, pe perioada ultimilor cinci ani, în care cauza decesului a fost șocul hemoragic, au demonstrat că letalitatea este mare din următoarele motive: diagnosticul DPPNI este stabilit cu întârziere, ca urmare a operației cezariene efectuate tardiv; terapia intensivă nu este adecvată și oportună; lipsa metodelor de supraveghere a eficacității tratamentului; tratamentul chirurgical, histerectomia totală în cazurile în care nu se obține hemostază este efectuată cu întârziere.

Astfel, implementarea criteriilor de diagnoză pentru pacientele cu DPPNI permite aplicarea timpurie a măsurilor organizatorice, cu aprecierea nivelului la care va fi internată pacienta și determinarea managementului ulterior.

Așadar, toate pacientele care au antecedente de DPPNI, la prezența următoarelor semne clinice (vezi tabelul) trebuie să solicite ajutorul medicului.

Când și unde trebuie să se adreseze gravidele, indiferent de termenul de sarcină, în caz de eliminări de sânge din căile de naștere

<i>Semne clinice</i>	<i>AMU, 903</i>	<i>Sector primar</i>
1. Sângerare vaginală	La prezența semnelor clinice 1+5 sau 1+2+3 sau 1+2+3+4+5	La prezența semnelor clinice 1+5 sau 1+2+3 sau 1+2+3+4+5
2. Durere abdominală		
3. Dureri lombare cu localizări posterioare în placentă		
4. Constrații uterine dureroase cu tonus uterin crescut („uter de lemn”)		
5. Modificări ale stării generale materne (amețeli, pierderi ușoare de cunoștință, sudoare rece)		

Medicii de la serviciul AMU și cei de la sectorul primar vor transporta pacientele la nivelul I, II sau III.

Vă recomandăm să luați cunoștință cu atenție de recomandările pentru gravide, în special de simptomele de alertă prezentate în **Carnetul perinatal al gravidei**.

BIBLIOGRAFIE

1. Ananth C.V., Oyelese Y., Yeo L., et al. *Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants*. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2005; nr. 192, p. 191.
2. Sher G. *A rational basis for the management of abruption placentae*. In: J. Reprod. Med., 1978; nr. 21, p. 123-3.
3. Clark S.L. *Placentae Previa and Abruptio Placentae*. In: Maternal Fetal Medicine, 4th ed., Creasy R.K., Resnik R. (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999, p.624.
4. Neilson J.P. *Interventions for treating placental abruption (Cochrane Review)*. The Cochrane Library, 2006, Issue 3.
5. Nyberg D.A., Cyr D.R., Mack L.A., et al. *Sonographic spectrum of placental abruption*. In: Am. J. Roentgenol., 1987; nr. 148, p. 161.
6. Ananth C.V., Savitz D.A., Williams M.A. *Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodological review and meta-analysis*. In: Obstet. Gynecol., 1996; nr. 88, p. 309.
7. Chamberlain G., Steer P. *ABC of labor care. Obstetric emergencies*. In: BMJ, 1999; nr. 318, p. 1342-1345.
8. Sher G. *A rational basis for the management of abruptio placentae*. In: J.Reprod. Med., 1978; nr. 21, p. 123.
9. Hurd W.W., Miodovnik M., Hertzberg V., Lavin J.P. *Selective management of abruptio placentae: a prospective study*. In: Obstet. Gynecol., 1983; nr. 61, p. 467.
10. Sholl J.S. *Abruptio placentae: clinical management in non-acute cases*. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1987; nr. 156, p. 40.
11. Feinstein D.I. *Treatment of disseminated intravascular coagulation*. In: Semin. Thromb. Hemost., 1988; nr. 14, p. 351.
12. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Use of Anti-D Immunoglobulin for Rh Prophylaxis*. Guideline no. 22. London:RCOG; 2002.
13. Rasmussen S., Irgens L.M., Albrechtsen S., Dalaker K. *Women with a history of placental abruption: when in a subsequent pregnancy should special surveillance for a recurrent placental abruption be initiated?*In: Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2001; nr. 80, p. 708.
14. Paladi Gh., Cernetchi Olga. *Hemoragiile obstetricale*. In: Obstetrica patologică, Ch.: CEP "Medicina" 2007, p 382-476.
15. Peitsidis P., Kadir R.A. *Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum*. In: Expert Opin. Pharmacother., 2011; nr. 12, p. 503-516.
16. Ducloy-Bouthors A.S., Jude B., Duhamel A., et al. *Hit-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum hemorrhage*.In: Crit. Care, 2011; nr. 15, p. 117.
17. Royal College of Obstetricians. *Blood Transfusion in Obstetrics*, Green Top Guidelines no. 47, May 2015.
18. Sarris I., Bewley S., Agnihorti S. *Training in Obstetrics and Gynecology the essential curriculum*. OST. Cover image© Meddicimage, Oxford university press, 2009, p. 194-195. ISBN 978-0-19-921847-9.
19. Șandru S., Cardaniuc C., Cebotari S., Chesov I. *Protocolul clinic național PCN 254 Managementul transfuzional și de resuscitare volemică a hemoragiilor obstetricale masive*. Chișinău: Tipografia Sirius, SRL, 2016, p. 55-106.
20. Sagaidac I., Friptu V., Sârbu Z. *Factori de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată*. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, MJHS, 2016, nr. 4(10), p. 61-70.

ANEXĂ. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabelul 1

Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

<i>Puterea aplicată</i>	<i>Cerințe</i>
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabelul 2

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

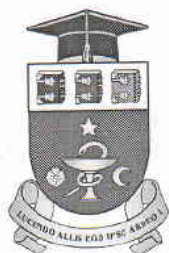
<i>Gradul</i>	<i>Cerințe</i>	<i>Corespondere</i>
Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau Ib
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi IIa, IIb sau III
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu. Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad E	Recomandări de bună practică, bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.	-

Tabelul 3

Clasificarea nivelelor de dovezi

<i>Nivel de dovezi</i>	<i>Cerințe pentru corespundere</i>
Nivel Ia	Dovezi obținute din metaanaliza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu cvasi experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți.
Nivel V	Serii de cazuri, studii necontrolate și opinii ale experților.





UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

APROB:



Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt.med., prof. univ.
Gh. ROJNOVEANU

aprilie

2017

ACTUL nr. 15

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul de cercetare științifică a laboratorului de Morfologie)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare.** „Protocolul tehnicii imunohistochimice manuale cu utilizarea anticorpului CD105 endoglina, clona SN6h, sistemul de vizualizare EnVision™ FLEX”
2. **Autorii:** David V., dr. în șt. med., conf. univ.; Șaptefrați L., dr. hab. în șt. med., conf. univ., Sinișina Lilia., dr. în șt. med., conf. cercetător; Sagaidac Irina, asistent universitar; Grechin Maia, laborant histolog.
3. **Numărul inovației** 5554 din „06 martie” 2017.
4. **Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborarea USMF „N. Testemițanu” – laboratorul Morfologie, catedra Histologie, Citologie și Embriologie și IMSP IMȘC – laboratorul științific de Morfopatologie pe un lot de studiu ce a inclus placentele de la 4 pacienți cu dezlipirea precoce, cu perfectarea și ajustarea tehnicii IHC la sistemul de vizualizare EnVision™ FLEX” în utilizarea anticorpului primar CD105 endoglina, stabilirea timpului optim de incubare a anticorpului primar.
5. **Unde și când a fost implementat:** În procesul tehnologic de procesare, confecționare și efectuarea investigației imunohistochimice pentru standartizarea tehnicii și anticorpului CD105 endoglina în activitatea științifică a laboratorului Morfologie USMF Nicolae Testemițanu”, februarie 2017.
6. **Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării protocolului tehnicii imunohistochimice manuale cu utilizarea anticorpului CD105 endoglina la sistemul de vizualizare EnVision™ FLEX” în cercetările științifice a laboratorului propus constă în actualitatea tehnicii de diagnostic, accesibilitatea și eficacitatea ei prin obținerea secțiunilor de înaltă calitate, cu o reacție imunohistochimică bine definită prin patern la nivelul endoteliului vascular, aplicată în cercetările științifice în cadrul realizării diferitor proiecte de cercetare ce le completează, inclusiv în procesul diagnosticului morfopatologic a diferitor patologii, relevării particularităților imunohistochimice histo-morfopatologice celulare și microanatomice în patologii tumorale, angiogeneză cu determinarea celulelor endoteliale activate.
7. **Obiecții/ propuneri:** La etapa implementării obiecții nu sunt.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef departament știință,
prof. univ., dr. hab. în șt. med.
Șef laborator
conf. univ., dr. în șt. med.

Ghenadie CUROICICHIN

Valeriu DAVID



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“30” mai 2017 a.



ACTUL nr. 34

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „STABILIREA FACTORILOR DE RISC
PENTRU DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATĂ”

2. Autorii: SAGAI DAC Irina, medic, doctoranda, FRIPTU Valentin, dr.hab in
st.med.,prof.univer, SARBU Zinaida dr.hab in st.med.,prof.univer

3. Numărul inovației 5574 din 12 mai 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Propunere este implementată ca procedeu
operational clinic al IMSP IM si C, în perioada 2016 – ianuarie 2017

5. Eficacitatea implementării: Pentru identificarea factorilor de risc cu contribuție
sporită la dezvoltarea DPPNI a fost efectuat calculul raportului de probabilitate și al
intervalelor de încredere pentru toți factorii de risc posibili, incidența cărora a fost apreciată
anterior în prezenta cercetare. Au fost identificați factorii de risc *moderat* pentru DPPNI:
avortul spontan în anamneză și anemia până la decolarea de placentă; factorii de risc *major*
pentru DPPNI: hipertensiunea gestațională, moartea antenatală a fătului în sarcina
curentă,dezlipirea de placentă în sarcinile precedente, HTA esențială, sindromul
antifosfolipidic, moartea antenatală a fătului în anamneză, iminența de întrerupere a sarcinii
curente, preeclampsia, obezitatea, nașterea prematură în anamneză,malformațiile uterului,
sângerările vaginale în trimestrele I și II de sarcină și polihidramniosul.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP Institutul Mamei și Copil

Dr.în med.,conf. univ

Șef departament știință,

Prof. univ., dr. hab.în șt. med.

Sergiu GLADUN

Ghenadie CUROCICHIN



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IR USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
“ 30 ” mai 2017 a.

ACTUL nr. 33

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „APRECIEREA NIVELULUI SERIC AL MARKERILOR ANGIOGENICI (VEGF, PlGF, sEng, sFlt1) LA GESTANTELE CU DECOLARE PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ”

2. Autorii: SAGAIAC Irina, medic, doctoranda, FRIPTU Valentin, dr.hab in st.med.,prof.univer, GUDUMAC Valentin dr.hab in st.med.,prof.univer

3. Numărul inovației 5573 din 12 mai 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Propunere este implementată ca procedeu operațional clinic al IMSP IM si C, în perioada 2016 – ianuarie 2017

5. Eficacitatea implementării: În temeiul unui studiu prospectiv de cohortă a 52 de cazuri de decolare de placentă normal inserată, au fost cercetate valorile factorilor vasculari pro- (VEGF, PlGF) și antiangiogenici (sFlt-1, sEng) în funcție de termenele de sarcină și patologia obstetricală preexistentă (stări hipertensive în sarcină, restricția intrauterină a fătului). A fost stabilit că dezvoltarea DPPNI este precedată de o disfuncție endotelială, marcată de un dezechilibru pronunțat al factorilor vasculari studiați. La gestantele cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, se înregistrează o creștere semnificativă ($p < 0.05$) a conținutului sangvin al VEGF și a expresiei receptorilor VEGF (sFlt1, sEng), care atestă un grad înalt de hipoxie tisulară. De asemenea s-au înregistrat valori scăzute ale factorului proangiogenic PlGF în lotul cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, 48.39 vs 86.15 pg/ml, $p < 0.05$. PlGF, ceea ce înseamnă o diminuarea acțiunii proangiogenice a factorului PlGF în caz de insuficiență placentară, manifestată prin DPPNI. Odată cu avansarea termenului de sarcină, în toate subgrupurile din lotul de studiu valoarea sEng și sFlt1 a fost mai mare decât în lotul-martor, invocând o expresie sporită a factorilor antiangiogenici la paciențele care au dezvoltat DPPNI.

Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP Institutul Mamei și Copil
Dr. în med., conf. univ

Sergiu GLADUN

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

„30” mai 2017 a.



ACTUL nr. 32

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „APRECIEREA COEFICIENTULUI DE DEZECHILIBRU AGIOGENIC sFlt1/PIGF, LA GESTANTELE CU DECOLARE PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ”

2. Autorii: SAGAIAC Irina, medic, doctoranda, FRIPTU Valentin, dr.hab in st.med.,prof.univer, GUDUMAC Valentin dr.hab in st.med.,prof.univer

3. Numărul inovației 5572 din 12 mai 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Propunere este implementată ca procedeu operațional clinic al IMSP IM si C, în perioada 2016 – ianuarie 2017

5. Eficacitatea implementării:—În temeiul unui studiu prospectiv de cohortă a 52 de cazuri de decolare de placentă normal inserată, au fost cercetate valorile factorilor vasculari pro- (VEGF, PIGF) și antiangiogenici (sFlt-1, sEng) în funcție de termenele de sarcină și patologia obstetricală preexistentă (stări hipertensive în sarcină, restricția intrauterină a fătului). Valoarea coeficientului de dezechilibru angiogenic sFlt1/PIGF a fost semnificativ mai mare în lotul cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, demonstrând expresia crescută a factorilor antiangiogenici în dezlipirea de placentă. În același timp, stabilirea pragurilor (până la 38, 38-110, peste 110) pentru valoarea raportului sFlt1/PIGF s-a dovedit a fi semnificativă în subgrupul pacientelor cu termenul de sarcină peste 34 de săptămâni, fiind un bun factor predictiv pentru insuficiența placentară acută, inclusiv DPPNI.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP Institutul Mamei și Copil

Dr.în med.,conf. univ

Șef departament știință,

Prof. univ., dr. hab.în șt. med.

Sergiu GLADUN

Ghenadie CUROCICHIN



**INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**



“APROB”

Director al IMSP IMȘIC R. Moldova

Dr. în șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

nr. 01-13/638 din 29.05. 2018

**ACTUL
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „**STABILIREA FACTORILOR DE RISC PENTRU DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATĂ**”

2. Autorii: SAGAI DAC Irina, medic, doctoranda, FRIPTU Valentin, dr.hab în șt.med.,prof.univ., SARBU Zinaida dr.hab în șt.med.,prof.univ.

3. Numărul inovației 5574 din 12 mai 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Propunere este implementată ca procedeu operațional clinic al IMSP IM și C, în perioada 2016 – ianuarie 2017

5. Eficacitatea implementării: Pentru identificarea factorilor de risc cu contribuție sporită la dezvoltarea DPPNI a fost efectuat calculul raportului de probabilitate și al intervalelor de încredere pentru toți factorii de risc posibili, incidența cărora a fost apreciată anterior în prezenta cercetare. Au fost identificați factorii de risc *moderat* pentru DPPNI: avortul spontan în anamneză și anemia până la decolarea de placenta; factorii de risc *major* pentru DPPNI: hipertensiunea gestațională, moartea antenatală a fătului în sarcina curentă,dezlipirea de placenta în sarcinile precedente, HTA esențială, sindromul antifosfolipidic, moartea antenatală a fătului în anamneză, iminența de întrerupere a sarcinii curente, preeclampsia, obezitatea, nașterea prematură în anamneză,malformațiile uterului, sângerările vaginale în trimestrele I și II de sarcină și polihidramniosul.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director
cercetare, inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab.în șt. med.

Ninel REVENCO



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI SI COPILULUI



“APROB”

Director a IMSP IMȘIC R.Moldova

Dr. în st. med., conf. univer

Sergiu GLADUN

nr 01-13/641 din 29.05. 2018

ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1.Denumirea ofertei pentru implementare: **„APRECIEREA NIVELULUI SERIC AL MARKERILOR ANGIOGENICI (VEGF, PlGF, sEng, sFlt1) LA GESTANTELE CU DECOLARE PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ”**

2.Autorii: SAGAI DAC Irina, medic, doctoranda, FRIPTU Valentin, dr.hab in st.med.,prof.univer, GUDUMAC Valentin, dr.hab in st.med.,prof.univer

3. Numărul inovației 5573 din 12 mai 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Propunere este implementată ca procedeu operațional clinic al IMSP IM și C, în perioada 2016 – ianuarie 2017

5. Eficacitatea implementării: În temeiul unui studiu prospectiv de cohortă a 52 de cazuri de decolare de placentă normal inserată, au fost cercetate valorile factorilor vasculari pro- (VEGF, PlGF) și antiangiogenici (sFlt-1, sEng) în funcție de termenele de sarcină și patologia obstetricală preexistentă (stări hipertensive în sarcină, restricția intrauterină a fătului). A fost stabilit că dezvoltarea DPPNI este precedată de o disfuncție endotelială, marcată de un dezechilibru pronunțat al factorilor vasculari studiați. La gestantele cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, se înregistrează o creștere semnificativă ($p < 0.05$) a conținutului sangvin al VEGF și a expresiei receptorilor VEGF (sFlt1, sEng), care atestă un grad înalt de hipoxie tisulară. De asemenea s-au înregistrat valori scăzute ale factorului proangiogenic PlGF în lotul cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, 48.39 vs 86.15 pg/ml, $p < 0.05$. PlGF, ceea ce înseamnă o diminuare a acțiunii proangiogenice a factorului PlGF în caz de insuficiență placentară, manifestată prin DPPNI. Odată cu avansarea termenului de sarcină, în toate subgrupurile din lotul de studiu valoarea sEng și sFlt1 a fost mai mare decât în lotul-martor, invocând o expresie sporită a factorilor antiangiogenici la paciențele care au dezvoltat DPPNI

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director

cercetare, inovare, transfer tehnologic

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ninel REVENCO



**INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI SI COPILULUI**



“APROB”

Director a IMSP IMȘIC R. Moldova

Dr. în șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

nr 01-13/640 din 29.05. 20 17

**ACTUL
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „APRECIEREA COEFICIENTULUI DE DEZECHILIBRU AGIOGENIC sFlt1/PlGF, LA GESTANTELE CU DECOLARE PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ”

2. Autorii: SAGAIAC Irina, medic, doctoranda, FRIPTU Valentin, dr.hab in st.med.,prof.univer, GUDUMAC Valentin dr.hab in st.med.,prof.univer

3. Numărul inovației 5572 din 12 mai 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Propunere este implementată ca procedeu operațional clinic al IMSP IM și C, în perioada 2016 – ianuarie 2017

5. Eficacitatea implementării:—În temeiul unui studiu prospectiv de cohortă a 52 de cazuri de decolare de placentă normal inserată, au fost cercetate valorile factorilor vasculari pro- (VEGF, PlGF) și antiangiogenici (sFlt-1, sEng) în funcție de termenele de sarcină și patologia obstetricală preexistentă (stări hipertensive în sarcină, restricția intrauterină a fătului). Valoarea coeficientului de dezechilibru angiogenic sFlt1/PlGF a fost semnificativ mai mare în lotul cu DPPNI, comparativ cu lotul-martor, demonstrând expresia crescută a factorilor antiangiogenici în dezlipirea de placentă. În același timp, stabilirea pragurilor (până la 38, 38-110, peste 110) pentru valoarea raportului sFlt1/PlGF s-a dovedit a fi semnificativă în subgrupul pacientelor cu termenul de sarcină peste 34 de săptămâni, fiind un bun factor predictiv pentru insuficiența placentară acută, inclusiv DPPNI.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director
cercetare, inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ninel REVENCO

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, rector@usmf.md, www.usmf.md

23. 03. 2014 nr. 03-869

la nr. _____ din _____

APROB

Rectorul USMF “Nicolae Testemițanu”

Ion Ababii,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM



Act de implementare

Se confirmă, că rezultatele studiului științific la teza de doctor în științe medicale ”Rolul factorilor angiogenici în decolarea prematură a placentei normal inserată” ale dnei Irina Sagaidac, au fost utilizare în realizarea procesului didactic pentru studenți, rezidenți și în cadrul cursurilor tematice de perfecționare ”Urgențele obstetrice” din cadrul Centrului Universitar de Simulare în Instruirea Medicală (CUSIM).

Director CUSIM

A. Romancenco

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, rector@usmf.md, www.usmf.md

23.03.2017 nr. 03-868

la nr. _____ din _____

Act de implementare

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele studiului științific de la teza de doctor în științe medicale ”Rolul factorilor angiogenici în decolarea prematură de placentă normal inserată” a dnei Irina Sagaidac, competitoră Obstetrică Ginecologie, au fost utilizate în procesul didactic al Catedrelor Obstetrică Ginecologie nr. 1 și nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” la compartimentul ”Stări de urgență în obstetrică”.



Rector

Ion Ababii,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1

MD 2001, mun. Chișinău str. Meleștiu, 20
Tel. +373 270479; Fax +373 809532
www.scml.md, e-mail: scml@ms.md
scmladm@mail.ru

27.03.17 Nr. 05-4/163
La nr. _____ din _____

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-
САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1

МД 2001, мун. Кишинэу ул. Мелесту, 20
Тел. +373 270479; Факс +373 809532
www.scml.md, e-mail: scml@ms.md
scmladm@mail.ru

APROB

Director IMSP/SCM nr. 1

Dr. st. med., conf. univ.

 Iurie Dondiu

Act de implementare

1. Denumirea propunerii de implementare: *Determinarea coeficientului angiogenic sFlt-1/PlGF ca factor de predicție a dezvoltării decolării premature de placenta normal inserată (DPPNI).*
2. De cine a fost propusă: Irina Sagaidac, competitor, Valentin Friptu, profesor universitar.
3. Unde a fost implementată: Centrul Perinatologic mun. Chișinău.
4. Perioada de implementare: 2014-2016.
5. Rezultatele implementării metodei: Aprecierea coeficientului angiogenic sFlt-1/PlGF (tirozinkinaza solubilă/ factorul de creștere placentară) permite cu o precizie de 87,5% de a prognoza dezvoltarea DPPNI la gravidele cu termenul de sarcină mai mare de 34 săptămâni.
6. Implementarea este recomandată: de a fi utilizată în procesul clinic al Centrelor perinatale de nivelul II și III. Prin determinarea coeficientului angiogenic se poate prognoza dezvoltarea DPPNI și aplicarea măsurilor oportune de finalizare a sarcinii.

Responsabil de implementare
Vice director
Obstetrică Ginecologie

 V. Vâzdoagă

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1

MD 2001, mun. Chișinău str. Meleștiu, 20
Tel. +373 270479; Fax +373 809532
www.scml.md, e-mail: scml@ms.md
scmladm@mail.ru

27.03.14 Nr. 05-4/164
La nr. _____ din _____

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-
САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1

МД 2001, мун. Кишинэу ул. Мелесту, 20
Тел. +373 270479; Факс +373 809532
www.scml.md, e-mail: scml@ms.md
scmladm@mail.ru

APROB

Director IMSP SCM nr. 1

Dr. șt. med., conf. univ.

 Iurie Dondiu

Act de implementare

1. Denumirea propunerii de implementare: *Aprecierea factorilor de risc sporit pentru dezvoltarea decolării premature de placentă normal inserată (DPPNI) la gravidele cu termenul de sarcină >de 22 săptămâni.*

2. De cine a fost propusă: Irina Sagaidac, competitor, Valentin Friptu, profesor universitar.

3. Unde a fost implementată: Centrul Perinatologic mun. Chișinău.

4. Perioada de implementare: 2014-2016.

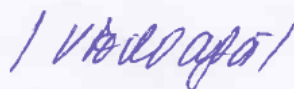
5. Rezultatele implementării metodei: Metoda implementată servește ca suport pentru identificarea categoriilor de risc ale femeilor gravide pentru dezvoltarea DPPNI. Metoda permite revederea și elaborarea protocoalelor în domeniul urgențelor obstetricale, analiza cazurilor de proximitate determinate de DPPNI.

6. Implementarea este recomandată: de a fi utilizată în procesul clinic al maternităților de nivelul 1, Centrelor perinatale de nivelul II pentru stabilirea riscului de dezvoltare a dezlipirii de placentă, analiza și discuția cazurilor proximitate condiționate de DPPNI.

Responsabil de implementare

Vice director

Obstetrică Ginecologie



V. Vâzdoagă

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Sagaidac Irina

Semnătura

Data

Curriculum Vitae

Numele de familie și prenumele	Irina Sagaidac Data nașterii - 05.06.1985	
Locul de muncă	Asistent universitar - UMSF ”N. Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie Nr.2	
Studii – superioare, doctorat, postdoctorat (instituție, perioada, specialitatea, calificarea)	▪ Noiembrie 2014 – 2017 – studii doctorale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, ▪ Septembrie 2010 – mai 2014, licențiat Obstetrică și Ginecologie, studii rezidențiat, USMF „N. Testemițanu”, ▪ Septembrie 2004 – Iunie 2010, licențiat în Medicină Generală, USMF „N. Testemițanu”. ▪ Septembrie 2007 – iunie 2012, Licențiat în Contabilitate, Academia de Studii Economice, facultatea Contabilitate.	
Stagii (instituție, perioada, calificarea)	▪ În prezent, beneficiar al cursului de tip master “Advanced Certificate Program in Research Ethics for Central and Eastern Europe”. Proiect susținut de International Research Ethics Education and Curriculum Development Award from the US National Institutes of Health. Cursul durează 16 luni. Începutul ▪ Curs de instruire în ”Fortificarea capacităților intermediarilor care lucrează cu femei cu dizabilități locomotorii în implementarea programelor și instruirilor în drepturile sexuale și reproductive ale acestora”, 15-18 noiembrie 2016, Chișinău. Seminar condus de Eugenia Behar, Psihoterapeut și Carmen Suraianu, Director Executiv, Societatea de Educație Contraceptivă și Sexuală (SECS). ▪ „Instruirea modernă și îmbunătățirea predării - Dezvoltarea curriculara”, Chișinău, 26-27 octombrie 2016,USMF, Centrul CUSIM. Curs facilitat de 4 experți de la Universitatea Leipzig, Germania. ▪ Instruire online în GCP – Good Clinical Practice – 9 ore. Diploma obținută de la compania ICH Research, Saint Petersburg. ▪ Cursul de Instruire/ seminar în obstetrică și ginecologie – OMI Salzburg Seminars, perioada 29 iunie - 4 iulie 2015. ▪ Planificarea familială. Seminarul de instruire avansată privind metodele de contracepție, 04-05 mai 2015 – curs predat de dna Danielle Hassoun, MD (Franța) ▪ Dezvoltarea Ghidurilor și protocoalelor în Sănătatea Reprodusei. Master Class privind dezvoltarea ghidurilor și protocoalelor în Sănătatea Reprodusei”, Londra, Marea Britanie, 5-9 Noiembrie, 2012; organizat de Colegiul Regal de Obstetrică și Ginecologie și UNFPA. ▪ Avortul în siguranță: Servicii comprehensive și de calitate în avort: Avortul prin Vacuum Aspirație Manuală și Avortul Medicamentos, 29 noiembrie -2 decembrie 2010; organizat de AO “Centrul de Instruire în domeniul Sănătății Reprodusei”. Credite - 24 ore.	
Domeniile de	Stările de urgență în obstetrică	

interes științific	Sănătatea reproductivă
Participări în proiecte științifice naționale și internaționale	2016-2017 • Proiectul: ”Toți egali, toți sănătoși: Abilitarea femeilor și fetelor cu dizabilități din Moldova să își exercite drepturile sexuale și reproductive”, 2015-2016. ▪ Proiectul „Optimizarea sistemului național de prestare a serviciilor de planificare familială”, membru al grupului de lucru pentru elaborarea Strategiei Naționale în Sănătatea Sexual Reproductivă pentru perioada 2017-2021. ▪ Membru al grupului de lucru care a evaluat modalitatea de elaborare și aprobare a protocoalelor clinice naționale, a propus metodologia de elaborare ulterioară conform bunelor practici internaționale. Proiect între UNFPA, MS al RM, Centrul Național de Management în Sănătate, CIDSR 2015- 2016 • Proiectul “Avortul medicamentos simplificat: Proiect-pilot demonstrativ”, Gynuity Healths Project , în calitate de investigator. 2014 - 2015 • Proiectul Evaluarea calității serviciilor de întrerupere a sarcinii și implementării standardelor naționale de efectuare a avortului sigur în Republica Moldova”, OMS, în calitate de membru al grupului de lucru care a efectuat evaluarea în 12 instituții medicale. • Dezvoltarea psiho-sexuală și patologia ginecologică la adolescente. Proiect realizat între Catedra Obstetrică și Ginecologie Nr.2 și Academia de Știință a Moldovei. Perioada 01.01.2014 -31.12.2015. 2012 - 2013 ▪ Proiectul “Creșterea calității serviciilor comprehensive în avort în 2 centre perinatale în Moldova”, OMS, în calitate de investigator ▪ Proiectul “Creșterea gradului de conștientizare a populației privind drepturile sexual – reproductive, ca drepturi fundamentale ale omului în condițiile creșterii fundamentalismului religios și mișcării anti alegere”, Ministerul Afacerilor Externe a Olandei ▪ Factorii de risc și rezultatele perinatale la copiii cu masa extrem de mică (500-1000g) în Republica Moldova. Proiect realizat între Catedra Obstetrică și Ginecologie Nr.2 și Academia de Știință a Moldovei. Perioada 01.03.2011 - 01.03.2013. 2010 - 2011 ▪ Proiectul ”Creșterea calității serviciilor comprehensive în avort în 2 centre perinatale și un centru prietenos tinerilor în Moldova”, Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în calitate de investigator ▪ Proiectul “Acceptabilitatea și fezabilitatea reducerii necesității de supraveghere în clinică a avortului medicamentos în primul trimestru de sarcină în Moldova și Uzbekistan”, Gynuity Healths Project, în calitate de investigator și asistent de proiect.
Lucrări științifice și științifico-metodice publicate	Până în prezent – 34 articole publicate. Co-autor al unei indicații metodice. Co-autor la 2 Protocoale Clinice Naționale
Participări la	▪ Conferința științifică anuală USMF “N.Testemițanu”, raport oral: ”Factori de risc în Decolarea prematură de placenta normal

foruri științifice (naționale și internaționale)	inserată”, 18-21 octombrie 2016. ▪ Poster: "Safe abortion in Moldova: The result of a 10-year effort to strengthen policies and service delivery", a 12-a Conferință FIAPAC, Lisabona, Octombrie 13-16. ▪ Prezentarea rezultatelor studiului: "Simplifying Medical Abortion Screening", raport oral, Conferința organizată de Gynuity Healths Projects: "Medical Abortion in Eastern Europe and Central Asia: Looking back and Foring Ahead", Tbilisi, 22-23 Septembrie 2016 ▪ Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", ediția a IX-a, Asfixia nou-născutului. Infecția nosocomială la nou-născut, 23-26 iunie 2016. Raport oral, la tema: Particularități morfologice, macroscopice ale complexului placentar în decolarea prematură de placentă normal inserată. ▪ Congresul al 9-lea al Medicilor Poloneji, Varșovia, Polonia, 02-04 Iunie 2016, cu raportul oral: "Role of obstetric conditions in abruptio placentae". ▪ Congresului Internațional al Studenților și Tinerilor Medici – MedEspera, ediția a V-a, 12-14 mai 2016, cu raportul oral: "Characteristics of placental complex in abruptio placentae". ▪ Participarea cu raport oral la cea de-a 13-a Ediție a Conferinței Naționale Zilele Medicale "Vasile Dobrovici"- "Rolul entităților nosologice obstetricale în decolarea prematură de placentă normală inserată", 14-16 aprilie 2016. Conferința științifică anuală USMF "N. Testemițanu", raport oral: "Studiu transversal - Decolarea prematură de placentă normal inserată", 16 octombrie 2015.
Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc	▪ Diplomă pentru performanțe în cadrul Conferinței științifice anuale a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. 18-21 octombrie 2016 – "Factori de risc în Decolarea prematură de placentă normal inserată". ▪ Premiul de gradul II, la Conferința științifică anuală USMF "N. Testemițanu", ediția XII –a, Raport oral: Trombofiliile ereditare – cauze ale pierderilor recurente de sarcină, 19-21 octombrie 2011. ▪ Premiul gradul II, la Congresul Internațional medical pentru studenți și rezidenți – MedEspera, 14-17 Mai, 2008. Raport oral: Sarcina cervicală. Opțiuni noi în tratament. ▪ Burse de merit, 2008, premiul gradul III. Pentru studenții instituțiilor de învățământ superior din RM, organizate de către Centrul de Informație Universitară sub egida Consiliului Rectorilor din RM.
Apartenența la societăți/asociații științifice	Societatea de Obstetrică și Ginecologie din RM
Cunoașterea limbilor	Rusa (C1), engleza (C1), franceza (B1)
Date de contact de serviciu (adresa, telefon, email)	Tel. mobil: (+373 69) 34 02 59 irinasagaidac@yahoo.com Str. A.Doga 28/6, ap 86, mun. Chișinău, R. Moldova