

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**  
**INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ**  
**INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: [(618.333-091+ 618.333-037): 314.422.26]: 616-053.1-036.88

**BURSACOVSCAIA NATALIA**  
**MORTALITATEA ANTE- ȘI INTRANATALĂ A FEȚILOR NĂSCUȚI**  
**LA TERMEN**

**321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

**CHIȘINĂU, 2024**

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului Științific *Obstetrică* al IMSP Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova

**Conducător științific:**

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

**Consultant științific:**

**EȚCO Constantin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Referenți oficiali:**

**ROTARU Marin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**FRIPTU Valentin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Componența Consiliului științific specializat:**

**MIȘINA Ana**, președinte, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

**CARAUȘ Tatiana**, secretar științific, doctor în științe medicale

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

**OPALCO Igor**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

**CIOBANU Victor**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea tezei va avea loc la 10.09.2024, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.15-24-45 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova (Chișinău, str. Burebista 93, MD-2062, Departamentul Consultativ Specializat Integrat, et. 3, sala de conferințe).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC ([www.anacec.md](http://www.anacec.md)).

Rezumatul a fost expediat la ” ” august 2024.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,  
**Carauș Tatiana**, dr. șt. med.

Conducător științific:

**Petrov Victor**, dr. șt. med., conf. cercet.

Autor

**Bursacovscaia Natalia**

## CUPRINS

<b>REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII .....</b>	<b>4</b>
<b>CONȚINUTUL TEZEI .....</b>	<b>7</b>
<b>1. MORTINATALITATEA: TENDINȚE ȘI PROBLEME ACTUALE .....</b>	<b>7</b>
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU .....</b>	<b>7</b>
<b>3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI APRECIEREA FACTORILOR DE RISC MEDICALI ȘI NONMEDICALI ÎN SARCINILE FINALIZATE CU DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN .....</b>	<b>8</b>
3.1 Factorii de risc nonmedicali ai mortinatalității la termen .....	8
3.2 Factorii de risc medicali ai mortinatalității la termen .....	9
<b>4. PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE ALE COMPLEXULUI PLACENTAR ÎN DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN .....</b>	<b>11</b>
4.1 Metode morfologice de studiu .....	11
4.2 Particularitățile macroscopice ale complexului placentar .....	12
4.3. Particularitățile structurale histopatologice în placentopatiile cu decesul intrauterin al fătului matur .....	13
<b>5. IMPACTUL TROMBOFILILOR ÎNNĂSCUTE ASUPRA DECESULUI INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN .....</b>	<b>17</b>
5.1 Caracteristica pacientelor incluse în cercetarea prospectivă .....	17
5.2. Identificarea și asocierea polimorfismelor genetice MTHFR la pacientele incluse în studiu .....	18
5.3 Identificarea polimorfismelor genetice ale Factorului V de coagulare (Leiden) a sângelui pentru pacientele incluse în cercetare .....	21
5.4. Identificarea polimorfismelor genetice ale protrombinei F2 pentru pacientele incluse în cercetare .....	21
5.5. Identificarea polimorfismelor genetice ale factorului XIII de coagulare pentru pacientele incluse în cercetare .....	22
5.6. Efectul cumulativ al mutațiilor genetice trombofilice la pacientele incluse în studiu .....	22
<b>6. DETERMINAREA STRUCTURII CAUZALE A MORTINATALITĂȚII LA TERMEN ÎN REPUBLICA MOLDOVA .....</b>	<b>23</b>
6.1 Utilizarea clasificării ICD-PM pentru determinarea structurii cauzale a mortinatalității la termen .....	23
6.2 Utilizarea clasificării ReCoDe în calitate de instrument de elucidare a structurii cauzale a mortinatalității la termen .....	26
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>29</b>
<b>LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI .....</b>	<b>30</b>
<b>ADNOTARE .....</b>	<b>33</b>
<b>АННОТАЦИЯ .....</b>	<b>34</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>35</b>

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța temei abordate.** Conform ultimelor estimări ale OMS și UNICEF, pe globul pământesc la fiecare 16 secunde se naște un făt mort [1]. Începând cu anul 2008, modernizarea serviciului perinatal în RM a condus la o reducere a mortalității neonatale precoce, pe când rata mortinatalității a ajuns la un platou. Printre cele 4 țări ale Europei cu rată înaltă a mortalității ante- și intranatale, RM ocupă locul întâi (Serbia 4,8 %, Ucraina 4,9 %, Bulgaria 5,4 %, Moldova 7,0 %).

O problemă majoră pentru sănătatea publică o prezintă mortinatalitatea la termen. În Republica Moldova, decesul intrauterin al feților maturi justifică peste 30% din cazurile de mortinatalitate, având rata de 2,4 la 1000 de nașteri la termen [8]. Datele literaturii de specialitate arată că prevenirea mortinatalității la termen necesită intervenții în mare parte necostisitoare, ceea ce este foarte actual pentru condițiile social-economice existente ale RM [2]. În același context, Gordon G.S. Smith subliniază că prevenirii în special a mortinatalității la termen ar trebui să i se acorde cea mai înaltă prioritate din partea serviciului perinatal [3]. Moartea intranatală a fătului în structura mortinatalității în RM a ocupat 14,1% în anul 2018 [10]. Majoritatea cazurilor de mortinatalitate intranatală ar putea fi prevenite cu îngrijire de calitate și vigilență în timpul nașterii [11].

### **Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemei de cercetare.**

Mortalitatea perinatală, precum și structura cauzală a acesteia, caracterizează calitatea îngrijirilor medicale acordate mamei și copiilor. Cazurile de mortinatalitate sunt concentrate în câteva țări, cu cel mai mare număr de cazuri în India, urmată de Pakistan, Nigeria, Republica Democrată Congo, China și Etiopia. RM, deși are rata mortinatalității semnificativ mai mică, în comparație cu India, Pakistan etc. (7‰), acest indice este de 2-3 ori mai mare, în comparație cu țările Europei de Vest. Astfel, rata mortalității perinatale în RM a scăzut de la 13,7‰ (anul 2008) până la 10,7‰ (anul 2022) [4]. Mortalitatea neonatală precoce în același interval de timp s-a redus de 2 ori. Totodată, rata mortinatalității a variat de la 7,6‰ în anul 2008 până la 6,1 ‰ în anul 2019. Începând cu anul 2020, se constată ***o nouă creștere*** a acestui parametru.

Reducerea poverii globale a mortinatalității depinde de intervențiile strategice care, pentru a fi eficiente, necesită o înțelegere clară a cauzei și a factorilor asociați cu nașterea unui făt mort. ***Auditul perinatal (sau revizuirea)*** este practica recomandată pentru stabilirea cauzei și a factorilor care contribuie la deces. De asemenea, este utilizat pentru a identifica ce a mers bine și ce s-ar fi putut face mai bine, în ceea ce privește îngrijirile acordate [5]. ***Clasificarea deceselor fetale*** facilitează identificarea etiologiei probabile și a seriei de evenimente care au dus în cele din urmă la decesul fătului. De asemenea, ajută la formularea politicilor de prevenire și a protocoalelor. Identificarea cauzei decesului intrauterin va fi utilă pentru consilierea părinților îndurerați. Sistemele actuale de clasificare a nașterii au fost concepute pentru a se potrivi cu populații specifice, modele și nevoi ale bolii, iar acest lucru, cel puțin parțial, explică variația abordării. În prezent, nu există un singur sistem convenit care să se potrivească tuturor scopurilor și stărilor [5].

Un rezultat de succes al sarcinii necesită ***o circulație utero-placentară eficientă***. Deoarece acest sistem poate fi compromis de tulburări asociate cu o stare protrombotică, s-a înaintat ipoteză că trombofilia ereditară maternă ar putea fi un factor de risc pentru decesul intrauterin al fătului matur. Trombofilia nu este o boală în sine, ci este un factor de risc important pentru tromboză [6]. Kartvelișvili Ketavan din Georgia și Diana Voicu din România sunt de părere că trombofilia înăscută crește riscul nu numai de tromboembolism venos în timpul sarcinii, ci și de complicații ale sarcinii mediate de placentă, inclusiv avorturi spontane, RCF, decese fetale intrauterine, preeclampsie, sindrom HELLP [6, 7]. Totodată, conceptele moderne despre legătura dintre

portajul mutațiilor protrombogenice, polimorfismele și riscul realizării clinice a complicațiilor obstetricale rămân destul de contradictorii [8].

Un grup de cercetători din Cape Town în frunte cu Hein Odendaal, 2022, au studiat importanța histologiei placentare în determinarea cauzei decesului fetal. Astfel, rezultatele studiului morfohistologic al placentelor le-a permis să modifice esențial datele rubricii din clasificarea ICD-PM "A6: Moartea fătului de cauza nespecificată" reducându-le de 10 ori (de la 67,5% până la 6,4%) [9]. Cercetători din mai multe țări ale lumii (Halit Pinar ș.a.) afirmă că diminuarea numărului studiilor histopatologice ale placentei va afecta calitatea îngrijirilor medicale și va mări numărul situațiilor clinice care rămân inexplicabile. Depistarea modificărilor patologice ale placentei, care pot fi recurente (de ex. vilită cronică, depuneri masive de fibrină în spațiul intervilos, modificări patognomice preeclampsiei) va ameliora tratamentul acestor stări, precum și prevenirea lor în sarcinile următoare [10].

Teza actuală a fost realizată în cadrul proiectului de cercetare „Mortinatalitatea în Republica Moldova: estimarea factorilor medico-sociali și direcțiile principale de micșorare a pierderilor fetale”, Cifra Proiectului 15.817.04.31 A, direcția strategică: Sănătate, afilierea: IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova, în calitate de executant, anii 2015-2019.

**Scopul lucrării.** Investigarea și analiza deceselor ante- și intranatale ale feților născuți la termen pentru a identifica factorii de risc și strategiile de intervenție în reducerea ratei mortinatalității.

### **Obiectivele cercetării.**

1. Evidențierea factorilor ce contribuie la decesul intrauterin al fătului la termen cu delimitarea factorilor medicali și nonmedicali și a întârzierilor existente în acordarea asistenței obstetricale optime.
2. Estimarea rolului fătului, placentei și anexelor în decesul intrauterin în baza studiului morfohistologic.
3. Elucidarea impactului polimorfismului genetic al factorilor de coagulare și mutațiilor genei MTHFR în pierderile fetale la termen.
4. Elaborarea chestionarului complex al autopsiei verbale pentru cazurile de mortinatalitate și argumentarea aplicării lui pentru analiza pierderilor perinatale.
5. Determinarea cauzelor specifice ale mortalității ante- și intranatale a feților născuți după 37 săptămâni de sarcină.

**Metodologia generală a cercetării.** Cercetarea a fost organizată și realizată în baza Laboratorului Științific Obstetrică din cadrul IMSP IMȘIC, în secțiile clinice ale centrelor perinatologice din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Municipal Gheorghe Paladi, IMSP CP Bălți, IMSP SR Ialoveni, IMSP SR Căușeni, IMSP SR Glodeni, IMSP SR Comrat, IMSP SR Ceadăr-Lungă, IMSP SR Hâncești din Republica Moldova, cu permisiunea administrației instituțiilor respective pentru colectarea și prelucrarea datelor primare, în perioada 2015-2018. Proiectul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Bioetică al IMSP IMȘIC (proces-verbal nr. 4 din 14.07.2015).

**Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute.** Studiul prezentat a determinat factorii ce contribuie la decesul fătului matur cu delimitarea factorilor medicali și nonmedicali modificabili. A fost evidențiată semnificația autopsiei verbale în aprecierea întârzierilor existente în acordarea asistenței medicale. S-a confirmat rolul modificărilor morfostructurale macro- și microscopice ale complexului placentar, în special al tulburărilor vasculare placentare în realizarea decesului fetal. S-a estimat conținutul informativ înalt al utilizării simultane a clasificărilor ICD-PM și ReCoDe în determinarea cauzei specifice a mortalității ante- și intranatale a fătului matur. A fost demonstrat impactul polimorfismului genetic al factorilor de coagulare și mutațiilor genei MTHFR asupra decesului fetal matur cu delimitarea panelului de gene, care este necesar de analizat la pacientele cu mortinatalitate în antecedente.

**Problema științifică importantă soluționată.** S-au elaborat intervenții și strategii eficiente în reducerea ratei mortinatalității bazate pe investigarea complexă a fătului și anexelor fetale, profilului trombofiliic al mamei și aplicarea chestionarului de autopsie verbală.

**Importanța teoretică a lucrării.** A fost demonstrată importanța unei abordări integrate a cauzelor decesului intrauterin al fătului matur reieșind din datele anamnestice, clinico-paraclinice și patomorfologice. A fost delimitat polimorfismul genetic fără manifestări clinice de trombofilie ereditară ce predispozează gravida către complicații severe ale sarcinii, inclusiv decesul intrauterin al fătului. Chestionarul autopsiei verbale și rezultatele interviului mamei extind oportunitatea estimării factorilor ce pot contribui la decesul intrauterin și clarifică cauzele tergiversărilor în acordarea asistenței medicale. A fost argumentată utilizarea clasificărilor clinico-morfologice ICD-PM și ReCoDe ca fiind complementare în determinarea cauzelor specifice ale mortinatalității la termen.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Recunoașterea în timp util a factorilor care contribuie la decesul fătului matur, și eliminarea acestora, va reduce numărul cazurilor de mortinatalitate la termen. Aplicarea metodei corozive în evaluarea macroscopică a particularităților vascularizării corionului vilar a permis identificarea rolului modificărilor patului vascular placentar în tanatogeneza fetală. Utilizarea clasificării ReCoDe a susținut conceptul modern "Făt ca pacient" și a permis evidențierea RCF ca o cauză specifică a decesului fetal. Reducerea panelului de gene trombofilice recomandat pacienților cu antecedente de mortinatalitate la termen sporește accesibilitatea economică a metodelor implementate. Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticarea polimorfismului genetic permite scurtarea timpului efectuării investigației și exclude probabilitatea erorii umane.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Principalele rezultate ale studiului au fost aplicate în activitatea practică a IMSP IMȘIC, CSRGM, precum și în procesul didactic al Departamentului de Obstetrică și Ginecologie al USMF „N. Testemițanu”.

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

Conferința internațională a tinerilor cercetători (2015, Ucraina, Kiev); 31 International Congress "Fetus as a Patient" (2015, Federația Rusă, Sanct-Petersburg); Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a VIII-a (2015, România, Sucevița); Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a IX-a (2016, Chișinău); XXV Congres European de Medicină Perinatală. (2016, Olanda, Maastricht); 3rd European Congress of Intrapartum care "Making Birth Safer" (2016, Sweden, Stockholm); Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a X-a (2017, România, Murighiol); Conferința Științifică cu participare internațională "35 ani de la fondarea IMȘIC", 2017, Chișinău); Al VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională (2018, Chișinău); Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a XI-a (2018, Chișinău); Conferința științifico-practică cu participare internațională (2019, Ucraina, Cernăuți); Conferința științifică anuală IMSP IMȘIC (2019, Chișinău); The 78 International Scientific Conference of the University of Latvia (2020, Riga, Latvia); XXVII European Congress of Perinatal medicine. Live Online Congress (Lissabon, 2021); Conferința online practico-științifică cu participare internațională (2021, Poltava, Ucraina); Conferința științifică anuală IMSP IMȘIC (2021, Chișinău); Conferința științifică jubiliară cu participare internațională dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea IMSP IMȘIC (2022, Chișinău); Conferința Națională "Ziua Bolilor Rare" (2024, Chișinău).

Rezultatele tezei au fost aprobate în cadrul ședinței Laboratorului Științific Obstetrică IMSP IMȘIC (proces-verbal № 1 din 16.02.2024) și la ședința Seminarului Științific de Profil pe specialitatea Obstetrică și Ginecologie 321.15 al IMȘIC (proces-verbal № 1 din 11.03.2024).

**Publicații la teză.** Materialele tezei au fost reflectate în 26 lucrări științifice, inclusiv 9 articole științifice, 9 teze ale comunicărilor naționale și internaționale, 8 certificate de inovator.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Lucrarea este expusă pe 142 pagini de text și se compartimentează în: rezumate în limbile română, rusă, engleză, introducere, 6 capitole, sinteza rezultatelor obișnuite, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 205 de surse literare. Teza este ilustrată cu 56 figuri, 42 tabele și 9 anexe.

**Cuvinte cheie:** mortinatalitatea termen, deces antenatal, deces intranatal, trombofilia înăscută, clasificare, autopsie verbală.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. MORTINATALITATEA: TENDINȚE ȘI PROBLEME ACTUALE

Mortinatalitatea este definită ca nașterea unui copil fără semne de viață după un anumit termen de sarcină și se manifestă prin absența bătăilor inimii, pulsației cordonului ombilical, respirațiilor și mișcărilor [11]. La nivel global, anual decedează aproximativ 2,0 milioane de copii după 28 de săptămâni de gestație, cu o rată mondială a mortinatalității de 13,9 (90% Î 13,5–15,4) la 1000 de nașteri [12]. În. Există diferențe uriașe în ratele de mortinatalitate între diferite țări ale lumii (de ex., 2,‰ în Portugalia vs. 16,6 ‰ în Africa de Sud) [13]. În RM rata mortinatalității a variat de la 7,6‰ în anul 2008 până la 6,1 ‰ în anul 2019, ulterior crescându-se începând cu anul 2020 [4].

Scopul principal al clasificării deceselor este de a elabora măsuri de prevenire. Clasificarea mortalității perinatale și a mortinatalității contribuie la identificarea etiologiei probabile și a seriei de evenimente care au dus, în cele din urmă, la decesul fătului. De asemenea, ajută la formularea politicilor de prevenire și a protocoalelor. În special, merită atenția clasificările clinico-morfologice contemporane, ICD-PM, propusă de OMS, și clasificarea ReCoDe, elaborată de cercetătorul renumit Jason Gardosi.

Factorii de risc ai mortinatalității, descriși în literatura de specialitate, sunt: statutul marital, rasa neagră non-hispanică, consumul de tutun sau de alcool, îngrijiri antenatale neadecvate, nuliparitatea, vârsta maternă avansată, obezitatea, diabetul pregestațional, hipertensiunea cronică, gestația multiplă, sexul fetal masculin, greutatea mică la naștere, travaliul distocic și rezultate obstetricale nefavorabile din trecut.

Dezvoltarea placentară precoce defectuoasă este cauza principală a tulburărilor depistate în sarcină, inclusiv avortul spontan recurent, RCF, preeclampsia și decesul fetal intrauterin. Datele literaturii științifice din domeniu relevă valoarea histologiei placentare în determinarea cauzei decesului fetal. În prezent, cercetătorii din întreagă lume studiază modificările placentare patognomice decesului intrauterin al fătului. Pentru compararea rezultatelor obținute în cadrul studiului histologic placentar în diferite studii internaționale, este necesară o abordare standard de raportare a patologiei placentare.

Trombofilile înăscute pot crea condiții pentru dereglarea proceselor de implantare, placentare și creșterea fetală, manifestată prin disfuncția endotelială sistemică. Se activează răspunsul proinflamator și se formează potențialul procoagulant al sistemului de coagulare a sângelui, în urma cărui fapt purtătorii acestor mutații genetice se supun nu numai complicațiilor trombotice, dar și obstetricale, inclusiv decesul fetal intrauterin. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma sau infirma impactul mutațiilor trombofilice în decesul fetal intrauterin.

### 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

Pentru realizarea scopului propus și a obiectivelor trasate, cercetarea a fost organizată și realizată în baza Laboratorului Științific Obstetrică din cadrul IMSP IMȘIC în perioada anilor

2015-2018. Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Bioetică al IMSP Institutul Mamei și Copilului (proces-verbal nr. 4 din 14.07.2015).

În vederea atingerii obiectivelor stabilite, au fost realizate 2 tipuri de studii.

**Studiul retrospectiv** de tip caz-control pentru a determina riscurile legate de starea de sănătate femeii gravide și a fătului de terminare sarcinii cu un caz de mortinatalitate la termen. Astfel, pentru cercetarea au fost create două loturi. Raportul dintre loturile fiind 1: 2. Lotul de studiu  $L_1$  a inclus 216 de femei gravide la care sarcina s-a finalizat cu mortinatalitate la termen. Lotul de control  $L_0$  a inclus 432 de femei gravide la care sarcina s-a finalizat fără mortinatalitate la termen, care au născut anterior și după o naștere cu făt decedat intrauterin. Rezultatele obținute în cadrul studiului retrospectiv au stat la baza determinării factorilor de risc în dezvoltarea fenomenului de mortinatalitate la termen. Documentația medicală necesară ne-a parvenit din următoarele instituții medicale sanitaro-publice reprezentative pentru regiunile Nord, Centru și Sud: nivelul III- IMSP IMȘIC; nivelul II - IMSP SCM nr.1, IMSP CP Bălți, IMSP SR Hâncești, IMSP SR Căușeni, IMSP SR Ceadâr-Lungă; de nivelul I – IMSP SR Ialoveni, IMSP SR Glodeni, IMSP SR Comrat.

**Studiul prospectiv** de cohortă a fost realizat pentru estimarea impactului trombofiliei ereditare în decesul intrauterin al fătului la termen. Cazurile clinice au fost recrutate în cadrul instituțiilor medicale de nivelul I, II sau III, în perioada anilor 2016 - 2018. Lotul de studiu  $L_1$  a fost format dintr-un număr de 39 de femei gravide la care sarcina s-a finalizat cu un caz de mortinatalitate la termen (figura 2.2). Lotul de control  $L_0$  a inclus 90 de femei gravide la care sarcina s-a finalizat cu nașterea unui făt viu la termen, care au născut anterior sau după o naștere cu făt decedat intrauterin. Rata nonrăspuns a fost mai mica de 10%. În total, au fost prelevate 120 probe biologice și studiate 240 de cromosomi. Studiarea profilului trombofiliei ereditare al pacienților s-a realizat în Laboratorul Științific de Genetică moleculară Umană (șef Laborator – d-na Victoria Sacară, dr. hab. șt. med., conf. cercet., executor- Dorif Alexandr, cercetător științific). Cercetarea molecular-genetică s-a efectuat pe mostrele de ADN extrase din leucocitele sângelui periferic. **Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticarea polimorfismului** utilizează setul de reagenți de la producătorul comercial (ThermoFisher, SUA) cu denumirea TaqMan SNP Genotyping Assay [14]. Acest set conține un test calitativ numai pentru cercetare și detectarea polimorfismelor în ADN-ul genomic uman.

Procesarea datelor primare s-a efectuat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Sciences” versiunea 20.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2011) prin procedee statistice descriptive și inferențiale.

### **3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI APRECIEREA FACTORILOR DE RISC MEDICALI ȘI NONMEDICALI ÎN SARCINILE FINALIZATE CU DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN**

#### **3.1 Factorii de risc nonmedicali ai mortinatalității la termen**

În primul rând, în cadrul cercetării actuale au fost urmăriți factorii de risc non-medicali ai decesului intrauterin al fătului la termen. Analiza studiilor de care dispun pacientele intervievate a demonstrat că atât în lotul de bază, cât și în cel de control, cea mai mare proporție de paciente au avut studii superioare (35,9% în lotul de bază vs 47,0% în lotul de control,  $p > 0,05$ ), ceea ce nu prezintă o diferență majoră. Am atestat un impact paradoxal negativ al prezenței studiilor medii medicale asupra ratei decesului intrauterin ( $R\hat{S}=3,25$ ,  $I\hat{I}$  1,02-10,32). Încadrare în câmpul de muncă al pacienților incluse în anchetare a fost una joasă, în special vorbind despre categoria de populație aptă de muncă (vârsta medie al persoanelor intervievate 28,4±5,3 ani). Astfel, activau în diferite domenii doar 52,3% de paciente ( $n=69$ ) din lotul de bază și 48,7% ( $n=19$ ) din lotul de bază, fără diferență statistică între grupe ( $\chi^2$  test=0,152,  $p>0,05$ ). Factori nocivi la locul de muncă s-au atestat mai des în lotul pacienților care au născut un făt mort (10,3% vs. 5,3%,  $p>0,05$ ), însă



fără putere statistică semnificativă. În cadrul interviuării, pacientele din ambele loturi de studiu considerau ca factori nocivi lucru în încăperi friguroase, lucrul la fabrica de mobilă cu vopsitorie, turele de noapte. Respondentele din lotul de bază au caracterizat de 2 ori mai des condițiile de trai ca nefavorabile (5,13% vs 2,27%,  $p > 0,05$ ,  $\chi^2$  test=0,865,  $p=0,352$ ), însă cu o putere statistică rezervată. Câte trei paciente din fiecare lot de studiu au confirmat prezența abuzului psihic sau fizic în familie, totodată s-a atestat o tendință negativă de finalizare a sarcinii cu deces fetal în rândul gravidelor supuse violenței în familie (RȘ=3,8 ÎI 0,69-18,52). Fumatul, fiind prezent în ambele loturi de studiu, nu s-a dovedit a fi un factor de risc relevant al decesului fătului matur (2,6% lotul de studiu vs 6,1% lotul de control,  $\chi^2$  test=3,73,  $p=0,390$ ). Analiza veniturii familiei a evidențiat o tendință clară ca veniturile inferioare celor medii să potențeze evoluția nefavorabilă a sarcinii, inclusiv până la moartea fetală intrauterină (RȘ=4,71, 95% ÎI 1,20-18,48,  $p < 0,05$ ). Echivalentul monetar în categoria veniturilor inferioare celor medii a fost de 4178,57±1064,68 lei în lotul de control în comparație cu 2275,00±570,64 lei în lotul de bază, Criteriul U-Mann-Whitney,  $p=0,574$ ). În mod paradoxal, veniturile mai mari ale familiei au indicat mai des femeile cu un rezultat nefavorabil al sarcinii (7,7% lotul de bază vs de 0,8% lotul de control,  $p < 0,05$ ), însă cu un echivalent numerar modest în limita 8000-10000 de lei.

Peste 80% de femei din ambele loturi de studiu erau căsătorite la momentul nașterii copilului. Doar 3,1% erau mame - solitare ( $n=4$ ), toate au născut feți vii la termen. Sarcina prezentă provenea din a două căsnicie la 15,4% de gravide din lotul de bază vs 9,8% din lotul de control,  $p > 0,05$ ), dar acest fapt nu a avut influență vădită asupra rezultatului sarcinii. Peste 70% de femei din ambele loturi de studiu nu au utilizat nici o metodă de contracepție înainte de sarcina actuală.

### 3.2 Factorii de risc medicali ai mortinatalității la termen

Analizând întregul eșantion de studiu de tip caz-control ( $n=648$ ) am constatat că vârsta medie a pacientelor în lotul de control era 27,7±5,0 ani vs 28,7 ani±5,9 ani în lotul de bază ( $p < 0,05$ ), ceea ce denotă impactul negativ al vârstei asupra ratei decesului intrauterin al fătului la termen (figura 3.1). Proporția gravidelor cu vârsta  $\geq 35$  de ani a fost mai mare în lotul de bază, în comparație cu cel de control (17,2% vs 10,9%, RȘ=1,69, ÎI 95% 1,06-2,70,  $\chi^2$  test= 4,99,  $p < 0,05$ ).

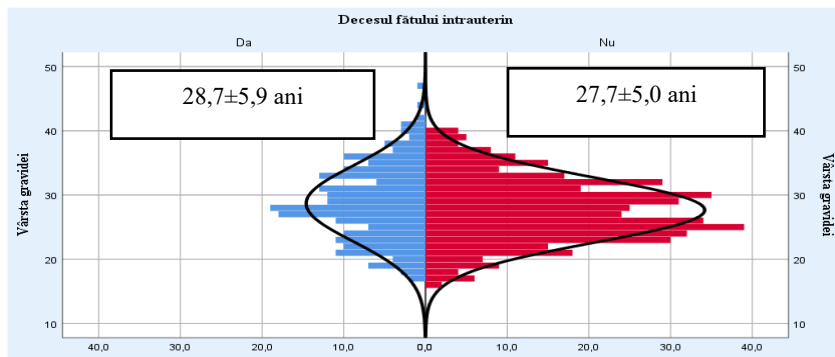


Figura 3.1. Repartizarea pacientelor după vârstă

Pacientele minore ( $< 18$  ani) nu fost supuse riscului major de deces intrauterin al fătului la termen (0,93% ( $n=2$ ) lotul de bază vs. 1,85% ( $n=8$ ) lotul de control,  $\chi^2$  test= 0,813,  $p=0,367$ ). Studiul parității femeilor înrolate în cercetare a demonstrat că femeile secundipare au prevalat în lotul de control, având o protecție suplimentară contra finalizării sarcinii cu un caz de

mortinatalitate (RP=0,59, 95% Î 0,41-0,85). Începând cu a treia naștere acest efect protector dispare, mai mult ca atât, crește riscul decesului intrauterin al fătului (RȘ=1,75, 95% Î 1,10-2,78).

Deși pacientele din lotul de bază mai des au avut în anamneză un deces fetal după 22 săptăm. de sarcină au avut tendința de a fi factor de risc al mortinatalității la termen (RȘ= 2,28, 95% Î 0,57-7,13). Deși pacientele din lotul de bază mai des au avut în anamneză deces fetal (4,5% vs. 2,28%,  $p>0,05$ ) sau al nou-născutului în primele 7 zile de viață (1,80% vs 0,91%,  $p>0,05$ ), nu a existat diferență statistic veridică între loturi. Gravidele din lotul de bază mai des s-au adresat pentru consult pregravidar în comparație cu lotul de control (la medicul de familie 28,2% vs. 16,7%,  $p>0,05$ , la ginecolog 41,0% vs. 36,4%,  $p>0,05$ ). Sarcina actuală era planificată mai des, de asemenea, în lotul de bază (38,5% lotul vs. 37,1%,  $p > 0,05$ ), fără diferență statistic veridică. Acești factori nu au îmbunătățit rezultatul final al sarcinii. Doar jumătate din gravide, care au planificat sarcina, au folosit acid folic preconcepțional (20,5% vs 22,0%,  $p>0,05$ ). Procentul respondentelor care s-au adresat la medic s-au au lipsit-o complet rămâne înalt (41,0% în lotul de bază vs 31,7% în lotul de control,  $p>0,05$ ). Au existat diferite motive ca gravida să se prezinte la medic în termene avansate ale sarcinii, în special: aflare peste hotare, depistare tardivă a sarcinii, lipsa dorinței, absența medicului de familie etc. Nu a existat diferență statistică între numărul de vizite la medicul de familie în sarcină între loturile de studiu (criteriul nonparametric U-Mann-Whitney,  $p=0,842$ ), precum și la medicul ginecolog ( $p=0,927$ ). Distribuția numărului ultrasonografiilor efectuate femeilor însărcinate în ambele loturi de studiu a fost similară (criteriul U-Mann-Whitney,  $p=0,398$ ). Totodată, la termenul de sarcină 19-21 săptăm. proporția gravidelor care nu au trecut această testare obligatorie a fost egală cu 7,7% în lotul de bază vs 9,8% lotul de control,  $p>0,05$ ), fără diferență statistică veridică între grupurile studiate.

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că dereglările hipertensive au impact negativ asupra cursului sarcinii, în special în cazul debutului hipertensiunii în sarcină (9,7% lotul de bază vs 4,6% lotul de control,  $p<0,05$ ) și/sau complicării sarcinii cu preeclampsie (6,42% lotul de bază vs 2,55% lotul de control,  $p<0,05$ ). Pacientele cu diabet zaharat insulinodependent și insulinoindependent preexistent sarcinii au avut un risc de 4 ori mai mare ca sarcina să se finalizeze cu decesul intrauterin al fătului (RP=4,09, Î95% 1,01-16,50). La concluzii similare au ajuns cercetătorii din IMȘC în frunte cu șef de Laborator Obstetrică Petrov Victor [184]. Totodată, incidența diabetului zaharat gestațional a fost similară în ambele loturi de studiu (1,9% lotul de bază vs 0,9% lotul de control,  $p>0,05$ ). Obezitatea gravidelor și altă patologie endocrină au agravat semnificativ prognosticul sarcinii. De menționat că rata obezității în ambele loturi de studiu a fost una înaltă: fiecare a 4-a pacientă din lotul de control și fiecare a 2-a pacientă din lotul de bază erau obeze ( $p=0,001$ ) [185]. Anemia mamei nu a influențat în mod direct rata mortinatalității la termen. Circa 30% de paciente din ambele loturi de studiu prezentau anemie (38,4% lotul de bază vs 32,2% lotul de control,  $p>0,05$ ), în pofida programului național existent de supraveghere a gravidelor ce prevede indicarea săptămânală a 120 mg de fier trivalent prin rețetă compensată.

Probabilitatea ca sarcina la mamele gravide cu patologie infecțioasă de diferită etiologie să se finalizeze cu decesul intrauterin al fătului este destul de înaltă. Astfel, infecția genitală de diferită etiologie a mamei (RȘ=1,85, 95% Î 1,25-2,76) și infecția respiratorie acută (RȘ=3,81, 95% Î 1,39-6,45) sporesc de 2-3 ori șansa finalizării sarcinii cu un caz de mortinatalitate. Dintre particularitățile clinice ale sarcinii actuale, un impact major au avut poli- și oligoamniosul (RȘ=3,41, 95% Î 2,03-5,73 și RȘ=3,91, 95% Î 2,23-6,90), circulara multiplă de cordon (RȘ=3,32, 95% Î 1,91-5,80).

Deși schimbarea caracterului mișcărilor fătului intrauterin poate fi foarte subiectiv, acest eveniment l-au menționat 71,8% (n=28) de respondente din lotul de bază, în comparație cu 26,5% (n=35) în lotul de control. Astfel, printre gravidele care au sesizat momentul încetării caracterului mișcărilor fătului intrauterin riscul de moarte antenatală a fătului a fost de 7 ori mai

mare (RȘ=7,06, 95% ÎI 3,18-15,66), în comparație cu femeile la care fătul s-a mișcat activ pe toată durata sarcinii.

La termenul de gestație de 37 săpt. s-au născut 22,2% din feții morți, și doar 7,9% din cei vii. Astfel, posibilitățile adaptive ale feților din lotul de bază fiind limitate, nu le permit să atingă ținta de 39 s.g. Mai mult ca atât, cel puțin 1/5 din feții maturi decedați intrauterin, necesitau rezolvarea sarcinii în termenii mai mici de 37 săptămâni de sarcină. În total, 44% de feții maturi născuți morți nu au ajuns la termenul de 39 s.g.

Analiza cazurilor de deces fetal intranatal a evidențiat următoarele grupuri de factori ce au contribuit la decesul fetal intranatal: lipsa înregistrării CTG în travaliul, incapacitatea de a recunoaște suferința fetală la CTG, inițierea stimulării ocitocice înainte de linia de acțiune, stimularea ocitocică îndelungată neargumentată, în special pe fundalul prezenței meconiului în lichid amniotic, aprecierea incorectă a masei probabile a fătului, eșecul de rezolvare a cazurilor de distocie de umerase, asistența necorespunzătoare a nașterilor în prezentație pelviană, prelungirea termenului de la luarea deciziei până la extragerea fătului prin operație cezariană mai mult de 30 minute în cazul operațiilor cezariene de urgență majoră. Asistența necorespunzătoare a nașterilor în prezentație pelviană; prelungirea termenului de la luarea deciziei până la extragerea a fătului prin operație cezariană mai mult de 30 minute. Toți factorii enumerați potențează întârzierile în acordarea asistenței medicale optimale, și ca rezultat, survenirea decesului intrauterin intranatal.

Respondentele au fost intervievate în privința **suportului psiho-emoțional** care le-a fost acordat atât de serviciul medical prespitalicesc și spitalicesc, precum și despre sprijinul familiei în dependență de rezultatul final al sarcinii. Nemuțumire majoră respondentele au notat privind îngrijirile prestate la nivel de ambulatoriu. Astfel, 18,7% de gravidele intervievate au indicat că suportul pe care l-au primit la nivelul asistenței medicale primare a fost unul insuficient (19,7% lotul de control vs 15,4% lotul de bază,  $p>0,05$ ). O cotă de paciente din ambele loturi de studiu au considerat că susținerea emoțională din partea personalului medical spitalicesc a fost una inadecvată (7,6% lotul de bază vs 7,7% lotul de control,  $p>0,05$ ). Analiza răspunsurilor privind suportul familial a arătat că proporția persoanelor care nu au beneficiat de sprijin suficient din partea membrilor familiei era de 2 ori mai mare în cazul finisării sarcinii cu nașterea unui făt mort. Este necesar ca consilierea psihologică să fie acordată nu numai femeii ce a născut un făt mort, dar și membrilor apropiați ai familiei, aceștia vor putea continua susținerea psihologică a lăuzei după externarea din maternitate.

#### **4. PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE ALE COMPLEXULUI PLACENTAR ÎN DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN**

##### **4.1 Metode morfologice de studiu**

Explorărilor morfologice au fost supuse 230 complexe placentare în termene de sarcină  $37^{+0}$ - $42^{+0}$  s.g. care au fost divizate în 2 loturi de studiu conform obiectivelor trasate: Lotul I – 115 complexe placentare din nașterile soldate cu decesul intrauterin al fătului (Scor Apgar 0/0 la naștere); Lotul II – 115 complexe placentare din nașterile la termen cu feți vii. În cadrul laboratorului Științific Morfopatologie a fost elaborată metoda de evaluare macroscopică a particularităților vascularizării corionului vilar placentar (inovație nr.465 din 14 mai 2018 [15]). Studiarea patologiei rețelei vasculare a complexului placentar s-a efectuat prin metoda corozivă care oferă rezultate macroscopice privind dereglările circulației sangvine placentare fetale și care a fost utilizată în paralel cu metodele clasice pentru evaluarea cauzei decesului ante- și intranatal (figura 4.1 - 4.3) [16].

Testarea metodei corozive, ce constă în expunerea succesivă, în etape, a placentei acțiunii unor reagenți chimici, s-a soldat cu obținerea unui preparat anatomic placentar calitativ, demonstrativ și informativ în 3 etape:

- ✓ Etapa I: introducerea intravasculară diferențiată a coloranților în vasele cordonului ombilical (roșu – rețea arterială, negru – rețea venoasă);
- ✓ Etapa intermediară: distrugerea parțială a parenchimului placentar ca rezultat al acțiunii soluției corozive;
- ✓ Etapa finală. Coroziunea totală a parenchimului placentar.



**Figura 4.1 Metoda corozivă de studiere a patologiei rețelei vasculare a complexului placentar**

Pentru studiul microscopic histologic au fost prelevate câte 8 probe tisulare pentru examinarea, după cum urmează: cordonul ombilical – 1, membranele extraplacentare – 2, discul placentar – 5. În prealabil, probele au fost fixate în sol. Formol 10%, ulterior fiind tratate, conform standardului histopatologic, până la piese histologice cu utilizarea metodei convenționale de colorație hematoxilină-eozină (H&E) și, selectiv, histochimice cu picrofuxină van Gieson. Investigațiile morfolopatogice ale complexelor placentare și necropsiile s-au desfășurat de către Serviciul Anatomic Patologică al IMSP IMȘIC și SCM nr.1 și în Laboratorul Științific de Morfolopatologie sub auspiciile d-nei Lilia Sinișina, dr. med., conf. cercet.

#### **4.2 Particularitățile macroscopice ale complexului placentar.**

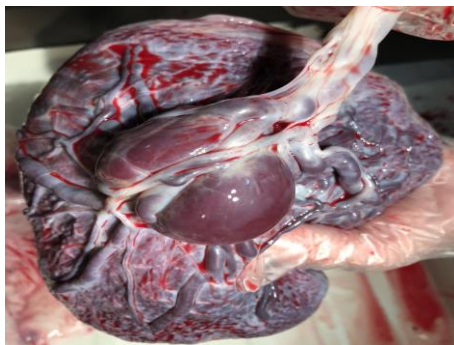
Între lotul de mortinăscuți și născuți vii au existat diferențe statistic veridice din punct de vedere organometric, în afară de grosimea placentei. Masa placentei în lotul de bază a avut valori mai mici, în comparație cu lotul de control ( $417,7 \pm 142,8\text{g}$  vs  $477,8 \pm 125,5\text{g}$ ), la fel și diametrul maximal al placentei ( $17,9 \pm 3,0\text{cm}$  vs  $19,4,7 \pm 3,0\text{cm}$ ). Totodată, nu au existat diferențe semnificative în grosimea placentei în cele două loturi analizate ( $2,2 \pm 0,7\text{cm}$  vs  $2,3 \pm \text{cm}$ ).

Investigația macroscopică a complexului placentar atât din lotul de bază, cât și în lotul de control, a evidențiat unele particularități morfologice macroscopice patologice ale discului placentar, corionului vilar, amniosului și cordonului ombilical.

În lotul de control predomina inserția centrală ( $62,5\%$  vs  $37,5\%$ ), pe când în lotul de bază – cea marginală ( $62,5\%$  vs.  $37,5\%$ ) și vilamentoasă ( $66,7\%$  vs  $33,3\%$ ), diferența fiind statistic veridică ( $\chi^2$  test= $7,99$ ,  $p=0,046$ ). Inserția excentrică sau paracentrală a cordonului ombilical s-a atesta practic în mod egal în cele 2 loturi studiate ( $47,3\%$  în lotul de control vs  $52,7\%$  în lotul de bază,  $p>0,05$ ). În cadrul examinării macroscopice, forma discului placentar, prezentând unele aspecte malformative, ca placentă triunghiulară, pătrată, festonată, bilobată s-a observat mai frecvent în lotul de bază ( $60,9\%$  vs  $39,1\%$ ), însă fără deferență statistică între cele 2 loturi studiate ( $R_S=1,6$ ,  $95\%$  ÎI  $0,7-3,9$ ,  $\chi^2=1,2$ ,  $p=0,271$ ). Astfel, în comparație cu dimensiunile placentei, forma discului placentar nu a avut influența majoră asupra riscului decesului intrauterin al fătului matur.



**Figura 4.2 Inserție vilantoasă a cordonului ombilical. Macrofoto.**



**Figura 4.3 Chist corio-amnionic. Macrofoto.**

Adeseori, inserția patologică a cordonului ombilical se asociază cu prezența chisturilor seroase corio-amniotice și bridelor placento-ombilicale, cu dilatări varicoase ale cordonului ombilical (figura 4.2-4.3). Leziunile obstructive ale cordonului, inclusiv noduli veridici (figura 4.7), tromboze, zone de aplatizare, prezintă un factor de risc major al decesului intrauterin al fătului la termen (RS=6,1, 95% ÎI 2,4-15,4,  $\chi^2=17,8$ ,  $p<0,00005$ ). Modificări focale (infarcte ischemice de diferite dimensiuni, hematoame, depuneri fibrină) au fost prezente în majoritatea placentelor din lotul de bază. Manifestările decolării precoce a placentei normal inserate sub formă de coaguli epideciduali și adâncituri crateriforme s-au înregistrat în mod egal în ambele loturi de studiu fără diferență statistică între grupe. Concluzionând, în lotul de bază au predominat: placentopatia vicioasă cu inserție patologică marginală sau vilantoasă a cordonului ombilical, parametri reduși ai greutateii placentei și volumului ei și dereglările vasculare sub formă de infarcte ischemice multiple și depuneri masive de fibrină.

### 4.3. Particularitățile structurale histopatologice în placentopatiile cu decesul intrauterin al fătului matur

Toate modificările placentei au fost combinate în trei grupuri: tulburări vasculare, tulburări inflamatorii și altele.

**Tablelul 4.1 Tulburările placentare vasculare materne în loturile studiate**

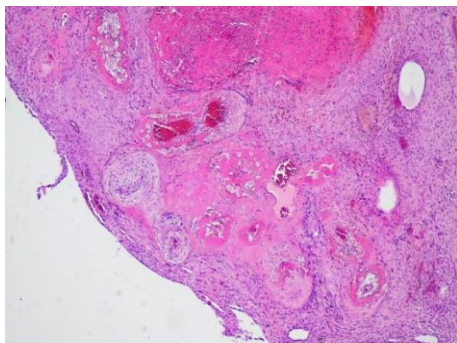
Tipul de tulburare	Nr	L <sub>1</sub>	L <sub>0</sub>	RS	95% ÎI	$\chi^2$	p
		n=115	n=115				
Tulburare de dezvoltare – implantare superficială/ arteriopatie deciduală	Abs.	23	9	2,94	1,30-6,68	7,11	<0,05
	%	20,0	7,83				
Tulburare de dezvoltare – mărirea trofoblastului imatur extravilar	Abs.	22	41	2,34	1,28-4,27	7,89	<0,005
	%	19,1	35,7				
Tulburare de perfuzie – hipoplazie viloasă distală	Abs.	8	2	4,22	0,87-20,34	3,76	>0,05
	%	7,0	1,7				
Tulburare de perfuzie – Infarcte vilare	Abs.	71	33	4,01	2,31-6,96	25,3	<0,0001
	%	61,7	28,7				
Dereglarea integrității – decolare de placenta, inclusiv marginală (venoasă)	Abs.	6	4	1,5	0,42-5,56	0,42	>0,5
	%	5,2	3,5				

Deoarece principala funcție a placentei este schimbul de nutrienți și gaze între sângele mamei și al fătului, în consecință, este de așteptat ca tulburările vasculare să fie pe primul loc ca

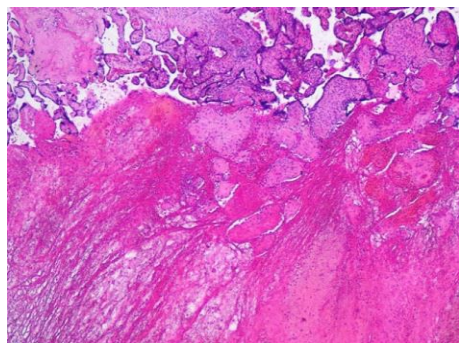
frecvență printre toate leziunile placentare. Într-adevăr, cel puțin o tulburare vasculară placentară s-a depistat la nivel 200 complexe placentare din 230 analizate. Totodată, a existat diferență statistică între grupuri. În prezența cel puțin unei tulburări vasculare în placentă raportul probabilității ca sarcina să se finalizeze cu un caz de mortinatalitate a crescut de cel puțin 2 ori ( $RS=2,6$ , 95%  $Î$  1,15-6,03,  $\chi^2=5,52$ ,  $p=0,019$ ).

Pentru ușurința percepției și o mai bună înțelegere a acestor procese, tulburările vasculare au fost împărțite în două subgrupe: tulburări materne și fetale (tabelul 4.1).

Un semn destul de sigur al tulburărilor materne este identificarea arteriopatiei deciduale, caracterizată prin necroza fibrinoidă a pereților arterelor spirale, inclusiv prezența aterozei, dilatarea lumenului și dezvoltarea trombozei (Figurile 4.6-4.7). Modificări similare apar în principal în preeclampsie, precum și în observațiile privind restricția creșterii fetale. Printre tulburările vasculare materne, care veridic au influențat asupra riscului finalizării sarcinii cu un caz de mortinatalitate au fost tulburările de dezvoltare, precum arteriopatie deciduală menționată anterior ( $RS=2,94$ , 95%  $Î$  1,30-6,68) și mărirea trofoblastului imatur extravilar ( $RS=2,34$ , 95%  $Î$  1,28-4,27), care constituie un alt semn al stării hipoxice cronice a placentei. Cea mai concludentă manifestare a trofoblastului extravilos a fost identificarea așa-numitelor insule celulare.



**Figura 4.6. Arteriopatie deciduală. Ateroză asociată cu necroză fibrinoidă a peretilor arterelor spiralate. Tromboză vasculară. 37 s.g. ×40. Culoare H&E**



**Figura 4.7. Tromboza stratificată a spațiului intervilos cu modificări compensatorii focale în vilozitățile adiacente și depuneri de fibrinoid. 37 s.g. ×40. Culoare H&E.**

Tulburările circulației segmentare sau complete, caracterizate prin prezența infarctelor vilozite localizate în jurul arterelor spiralate ocluse, a influențat semnificativ asupra compromiterii stării intrauterine a fătului până la decesul intrauterin al lui ( $RS=4,01$ ,  $Î$  2,31-6,96). În studiul au intrat și cazuri de dereglarea integrității placentei sub formă de decolare de placentă. Ea se produce de regulă în partea sa centrală în condiții de flux sangvin cu presiune ridicată. În cele mai multe cazuri, decolarea de placentă duce la întreruperea sarcinii, dar în unele cazuri, cu hemoragii minore, se pot forma infarcte vilozite. Al doilea tip de abrupție este așa-numita abrupție placentară marginală, în care venele materne se rup în principal de-a lungul periferiei placentei. Aceste complicații nu au influențat asupra ratei decesului intrauterin al fătului ( $RS=1,5$ ,  $Î$  95% 0,42-5,56,  $p>0,5$ ), cel mai probabil datorită acțiunilor prompte ale clinicienilor, când s-a reușit extragerea fătului prin operație cezariană urgentă înainte de asfixierea lui ireversibilă.

Tulburările vasculare ale fătului, prin analogie cu cele materne, au fost împărțite în trei grupuri. Primul grup este format din tulburări de dezvoltare (tabelul 4.2).

Modificările în capilarele vilozităților au reflectat tulburările angiogenezei lor și au inclus corangioza, corangiomul și corangiomatoza multifocală. Ele toate reflectă prezența hipoxemiei materne și au fost practic în mod egal apreciate în ambele loturi de studiu (20,0% vs. 14,8%  $\chi^2=1,09$ ,  $p>0,3$ ), fără diferență statistică între loturi.

**Tabelul 4.2. Tulburările de dezvoltare de origine vasculară fetală în loturile de studiu**

Tipul de tulburare	Nr	L <sub>1</sub> n=115	L <sub>0</sub> n=115	RȘ	95% Î	$\chi^2$	p
Modificarea capilarelor vilare	Abs.	17	23	0,69	0,34-1,38	1,09	>0,3
	%	14,8	20,0				
Defect de maturizare vilară	Abs.	24	5	5,80	2,13-15,82	14,24	<0,001
	%	20,9	4,3				
Dismorfism vilar	Abs.	16	4	4,48	1,45-13,86	7,88	<0,005
	%	13,9	3,5				

O altă tulburare de dezvoltare depistată în studiul actual a fost defectul de maturizare vilară. Maturarea lentă (întârziată) a vilozității sau imaturitatea vilozităților distale se caracteriza prin valori reduse ale indicelui de masă fetoplacentară, localizarea centrală a capilarelor în stromă și trofoblastul cu membrane sincitio-capilare defecte în vilozități. Deoarece imaturitatea distală a vilozităților duce la hipoxie fetală, în prezența acestor simptome în placentă, riscul decesului intrauterin s-a dovedit a fi de 5 ori mai mare (RȘ = 5,8, 95% Î 2,13-15,82,  $p < 0,001$ ).

Dismorfismul vilozităților avea aspectul de leziune relativ extinsă a vilozităților sub formă de încălcări ale arhitecturii: neregularitate de contur, incluziuni trofoblastice, degenerare chistică, proliferare stromală, disproporție a diferenței proximal-distale a vilozităților, anomalii de vascularizare vilosă, displazie mezenchimală. O mare parte din tulburările placentare asociate cu dismorfismul vilar s-au înregistrat în complexe placentare prelevate în urma nașterilor cu făt decedat antenatal (3,5% vs. 13,9%,  $p<0,005$ ).

**Tabelul 4.3. Tulburările perfuzionale vasculare fetale în loturile studiate**

Tipul de tulburare	Nr	L <sub>1</sub> n=115	L <sub>0</sub> n=115	RȘ	95% Î	$\chi^2$	p
Leziuni obstructive ale cordonului	Abs.	71	33	4,01	2,31-6,96	25,34	<0,0001
	%	61,7	28,7				
Depuneri de fibrină în vase fetoplacentare	Abs.	6	4	1,53	0,42-5,56	0,42	>0,5
	%	60,0	40,0				
Viloze avasculare	Abs.	17	15	1,16	0,55-2,44	0,15	>0,7
	%	14,8	13,0				
Trombi în placa corionică	Abs.	34	21	1,88	1,01-3,49	4,04	<0,05
	%	29,6	18,3				

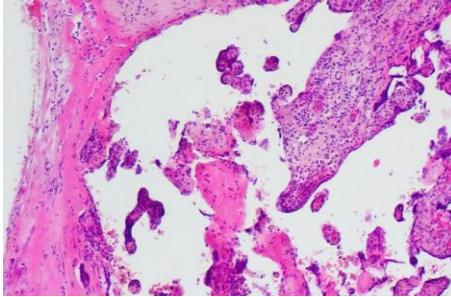
Al doilea grup de tulburări vasculare fetale analizate au fost dereglările perfuziei placentare, în special leziunile obstructive ale cordonului (tabelul 4.3).

Majoritatea modificărilor generale/parțiale sunt cauzate de tulburări ale fluxului sangvin în vasele cordonului ombilical, care se dezvoltă ca urmare a patologiei cordonului ombilical în sine, în special din cauza stricturilor, tortuozității excesive și anomaliilor de inserție (RȘ=4,01, 95% Î 2,31-6,96,  $p<0,0001$ ).

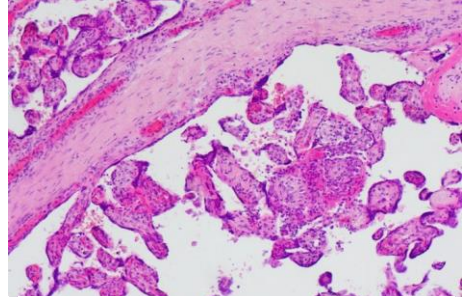
Prezența unui cordon ombilical lung și înfășurarea acestuia în jurul unor părți ale fătului este, de asemenea, însoțită de tulburări ale fluxului sangvin în vasele sale. În același timp, în țesutul placentar există semne de hipertensiune venoasă congestivă sub formă de expansiune a venelor fetoplacentare mari cu depunere parietală de fibrină (RȘ=1,53, Î 0,42-5,56,  $p>0,5$ ), precum și semne de scădere a aportului de sânge în părțile distale ale arborelui vilos în forma unor zone mici difuze de vilozități avasculare (RȘ=1,16, Î 0,55-2,44,  $p>0,7$ ), ultimele două

particularități au fost prezente atât în complexe mort-născuților, atât și celor vii-născuți din sarcini cu morbiditate perinatală înaltă.

Dereglaarea integrității vaselor fetale se manifestă prin hemoragie și edem. Sursa hemoragiei prin ruptura unui vas relativ mare (vasa praevia) s-a înregistrat într-un singur caz, în lotul de bază. Hemoragii în vasele mici ale vilozităților distale s-au depistat în mai puțin de 5 % de cazuri atât în lotul de bază, cât și în cel de control(3,5% vs. 4,3%,  $p > 0,7$ ). Edemul vilos, ce poate fi asociat cu hidrops fetal, anemie la făt, acidoza severă din sângele ombilical la naștere, a fost preponderent în lotul de bază, însă fără diferență statistică veridică între loturi (10,4 % vs. 8,7 %,  $p > 0,7$ ).



**Figura 4.8. Deciduită bazalălimfoplasmocitară cu vilită productiv-proliferativă. 38 s.g.×40. Colorație H&E.**



**Figura 4.9. Vilită erozivă focală. 38 s.g.×40. Colorație H&E.**

Al doilea grup mare de leziuni placentare era reprezentat de procesele inflamator-imune (figurile 4.8-4.9). În ambele loturi de complexe placentare studiate aceste manifestări au fost pe larg prezente, dominând totuși în lotul de bază (82,6 % vs 63,5 %,  $\chi^2=10,69$ ,  $p = 0,001$ ). Se știe că funcția placentei include atât furnizarea toleranței imunologice față de făt, cât și nevoia de protecție împotriva microorganismelor exogene, de aceea modificările placentare au fost divizate în 2 grupe: inflamator-infecțioase și imune. Conform clasificării propuse, în funcție de natura inflamației – vasculita fetală și/sau ombilicală (19,1% lotul de bază vs 9,6% lotul de control,  $p < 0,05$  ). Reacțiile celulare inflamatorii cronice apar, de regulă, la circulația hematogenă a virusurilor sau protozoarelor (așa-numitele TORCH-infecții) și sunt localizate în principal în stroma vilosă și spațiul intervilos. Nu au existat diferențe statistice veridice între cele două loturi de complexe placentare studiate în ceea ce privește reacția inflamatorie cronică, precum este vilita și interviliuzita cronică (mai puțin de 20% în ambele loturi studiate).

Reacțiile inflamatorii acute ale celulelor, ce se dezvoltă în timpul infecției bacteriene ascendente, reflectă răspunsul a două sisteme imunitare diferite. Primul este răspunsul matern sub formă de neutrofile care pătrund în corioamnion din venulele deciduei din membrane și în placa corială din spațiul intervilos – provocând corioamnionita acută. Această patologie placentară a fost depistată practic în fiecare al doilea complex placentar prelevat de la nașterile cu un făt decedat ( $RS=2,2$ ,  $I\hat{I}$  95% 1,28-3,79,  $p < 0,005$ ). Și în al doilea rând, reacția fătului, sub formă de neutrofile care pătrund în placa corială și jeleul Wharton prin pereții vaselor mari coriale și ombilicale – vasculita fetală și/sau ombilicală (19,1% lotul de bază vs 9,6% lotul de control,  $p < 0,05$  ). Reacțiile celulare inflamatorii cronice apar, de regulă, la circulația hematogenă a virusurilor sau protozoarelor (așa-numitele TORCH-infecții) și sunt localizate în principal în stroma vilosă și spațiul intervilos. Nu au existat diferențe statistice veridice între cele două loturi de complexe placentare studiate în ceea ce privește reacția inflamatorie cronică, precum este vilita și interviliuzita cronică (mai puțin de 20% în ambele loturi studiate).

Printre tulburările placentare de origine imună în complexe placentare studiate mai des s-a întâlnit deciduita limfoplasmocitară, ce se caracteriza prin prezența în țesutul decidual bazal sau parietal a unui număr crescut de limfocite, macrofage și plasmocite(49,6% lotul de bază vs 32,2% lotul de control, diferență statistică veridică,  $RS=2,07$ , 95%  $I\hat{I}=1,21-3,54$ ,  $\chi^2=7,2$ ,  $p=0,007$ ). Această patologie poate fi rezultatul endometritei de grad scăzut și endometritei subacute cauzate



de micoplasmă sau alte microorganisme cu patogenitate scăzută, care pot fi asociate cu o disbacterioză vaginală.

Al treilea grup de patologii placentară sunt așa-numitele altele. În afară de patologia inserției cordonului și formele malformative ale placentei, descrise în compartiment macroscopic, în unele preparate microscopice ale placentelor studiate s-au atestat cazuri de depunere perivilară de fibrinoid, ce pare a fi o reacție universală/stereotipă la diferite tipuri de agresiune a trofoblastului (deregări hipertensive, trombofiliile) (figurile 4.21-4.22).

Nu a existat diferențe semnificative referitor la prezența acestei patologii în cele 2 loturi de placentă studiate (13% lotul mort-născuților vs 8,7% lotul de control,  $\chi^2=1,12$ ,  $p>0,20$ ), de aceea nu putem să concluzionăm că această tulburare placentară a influențat în mod direct asupra ratei decesului în trauterin al fătului matur. Totodată, modificările placentare cauzate de meconiu, ca și un simptom al hipoxiei fetale intrauterine, erau preponderente în complexe placentare ale lotului de bază (23,5% vs.6,1%,  $\chi^2=13,8$ ,  $p<0,005$ ). Într-un număr de astfel de cazuri, s-a diagnosticat aspirația de meconiu, inclusiv cu dezvoltarea pneumoniei de aspirație și a leziunilor perinatale ale sistemului nervos central.

## **5. IMPACTUL TROMBOFILILOR ÎNNĂSCUTE ASUPRA DECESULUI INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN**

### **5.1 Caracteristica pacienților incluse în cercetarea prospectivă**

Vârsta medie maternă a fost mai mare în lotul mamelor care au născut un făt mort (29,8 ani vs 28,2 ani,  $p=0,130$ ), însă această diferență nu era statistic semnificativă. Indicele masei corporale a fost mărit în lotul pacienților din lotul de bază, în comparație cu paciențele lotului de control ( $30,6\pm 1,0$  vs  $28,5\pm 0,5$ ,  $p<0,05$ ).

Totodată, loturile de cercetare au fost uniforme în ceea ce privește numărul de sarcini și nașteri, pe care le-au avut paciențele investigate, precum și numărul avorturilor medicale. Rata medie a avorturilor spontane a fost insignifiant mai mare în lotul pacienților care au născut un făt mort la termen ( $0,23$  vs.  $0,14$ ,  $p>0,05$ ).

În studiul actual au fost analizați parametrii biometrici fetalii. S-a constatat că media greutății fetale a fost statistic veridic mai mică în grupul celor născuților morți în comparație cu cei născuți vii ( $3018,6\pm 88,6g$  vs  $3390,0\pm 42,3g$ ,  $p=0,0001$ ), precum și a circumferinței a perimetrului cranian ( $33,8\pm 0,2$  cm vs  $34,7\pm 0,1$  cm,  $p=0,0001$ ) și toracic ( $32,7\pm 0,34$  vs  $34,0\pm 0,1$  cm,  $p=0,0002$ ). În lotul feților născuți morți s-a înregistrat un număr mai mare de fetițe, decât băieți ( $62,9\%$  ( $n=22$ ) vs  $36,5\%$  ( $n=31$ ),  $\chi^2=7,000$ ,  $p<0,01$ .) Gradul de maturizare al feților născuți a fost apreciat conform curbelor centile individuale pentru fiecare nou-născut bazate pe termenul de gestație și sexul fetal (Fenton, 2013). Datele obținute au relevat o diferență vădită între loturile studiate: lotul vii-născuți  $47,4\pm 2,6\%$  vs lotul mort-născuți  $27,5\pm 4,5\%$ ,  $t=4,002$ ,  $p<0,0001$ .

Pentru stabilirea corespunderii creșterii copilului cu termenul de gestație au fost folosite două definiții: copil mic pentru termenul dat de gestație (copilul a cărui greutate este mai mică decât percentila a 10-a pentru termenul dat de gestație și sex) și copil mare pentru vârsta de gestație (greutatea mai mare decât percentila 90-a pentru termenul de gestație și sex).

Feții cu RCIUF  $<10\%$  au avut n risc de 10 ori mai mare să se stingă intrauterin în comparație cu feții normo- și supraponderali, și de 30 de ori dacă au intrat în coridor mai mic de 3% ( $p<0,0001$ ). Este o problemă ce necesită soluții manageriale și clinice [17].

## 5.2. Identificarea și asocierea polimorfismelor genetice MTHFR la pacientele incluse în studiu.

Studiile populației au arătat că polimorfisme MTHFR sunt foarte frecvente, cu o singură variantă prezentă în 60% până la 70% din populație. De fapt, 10% s-au dovedit a avea fie un polimorfism homozigot fie au fost heterozigoți compuși [18].

Genotipurile posibile pentru polimorfisme pe genele MTHFR pot fi următoarele:

1. homozigot normal (homozigot neafectat) – MTHFR C677C, MTHFR A1298A.
2. heterozigot mutant (heterozigot pentru alela mutantă) – MTHFR C677T, MTHFR A1298C;
3. homozigot mutant (homozigot pentru alela mutantă) – MTHFR T677T, MTHFR C1298C.

S-a constatat că la indivizii homozigoți după mutația C677T a fost evidențiată o termosensibilitate a genei MTHFR și o scădere a activității enzimei in vitro cu 70%, iar la heterozigoți – cu 35% [7, 19].

**Tabelul 5.1 Distribuția genotipurilor și alelelor genelor-candidate MTHFR C677T**

MTHFR C677T	L <sub>1</sub> n=35		FHW	L <sub>0</sub> n=85		FHW	RP	95% Î	$\chi^2$	p
	Abs.	%		Abs.	%					
CC	17	48,5	0,49	36	42,4	0,44	1,00	Ref		
CT	15	42,9	0,42	41	42,8	0,45	0,77	0,34 - 1,77	0,367	0,544
TT	3	88,6	0,09	8	9,4	0,11	0,79	0,19 - 3,37	0,098	0,754
C	49	770,0	0,7	113	66,5	0,66	1,00	Ref		
T	21	330,0	0,3	57	33,5	0,34	0,85	0,47 - 1,55	0,282	0,596

Inițial, frecvențele genotipurilor pacienților examinați au fost verificate pentru conformitatea cu legea Hardy-Weinberg. Genotipul C677T a fost identificat cu o frecvență egală în ambele loturi de studiu: la 42,9% de paciente (n=15) din lotul de bază și la 42,8% paciente (n=41) din lotul de control (RS=0,77, Î 95% 0,34 - 1,77), fără diferențe statistice semnificative între loturi ( $\chi^2 = 0,3674$ , p=0,544) (tabelul 5.1). Genotipul T677T s-a atestat la 3 paciente (8,6%) din lotul de bază și la 8 (9,4%) din lotul de control fără diferență statistică între loturi ( $\chi^2 = 0,098$ , p=0,754).

În mod analogic, a fost studiată varianta polimorfă A1298C a genei MTHFR la pacientele incluse în cercetarea actuală (tabelul 5.2).

**Tabelul 5.2 Distribuția genotipurilor și alelelor genei MTHFR A1298C**

MTHFR A1298C	L <sub>1</sub> n=35		FHW	L <sub>0</sub> n=85		FHW	RP	95% Î	$\chi^2$	p
	Abs.	%		Abs.	%					
AA	10	28,6	0,33	44	51,8	0,49	1,00	Ref		
AC	20	57,1	0,49	31	36,5	0,42	2,84	1,17 - 6,89	5,505	0,019
CC	5	14,3	0,18	10	11,8	0,09	2,20	0,62 - 7,87	1,514	0,218
A	40	57,1	0,57	119	70,0	0,70	1,00	Ref		
C	30	42,9	0,43	51	30,0	0,30	1,75	0,98 - 3,11	3,666	0,056

S-a observat că genotipul homozigot după alela sălbatică A1298A a fost determinat la 51,8% de femei în lotul de control, în comparație cu 28,6% în lotul de bază. Starea de heterozitate după alela mutantă A1298C a fost apreciată la peste 50 % de femei din lotul de bază (n=20), și la 36,5% în lotul de control, diferența fiind statistic veridică ( $\chi^2 = 5,505$ , p=0,019). Frecvența alelică C a fost cu 12,9% mai mare în lotul de bază, însă veridicitatea statistică a acestor devieri fiind la limita veridicității statistice (p=0,056).

Investigația a continuat cu studierea modului de înlănțuire a alelelor genelor MTHFR C677T și MTHFR A1298C și care sunt în dezechilibru de înlănțuire. În total există 9 haplotipuri sau combinații de determinanți genetici: 677CC/1298AA, 677CC/1298AC,

677CC/1298CC, 677CT/1298AA, 677CT/1298AC, 677CT/1298CC, 677TT/1298AA, 677TT/1298AC, 677TT/1298CC (tabelul 5.3).

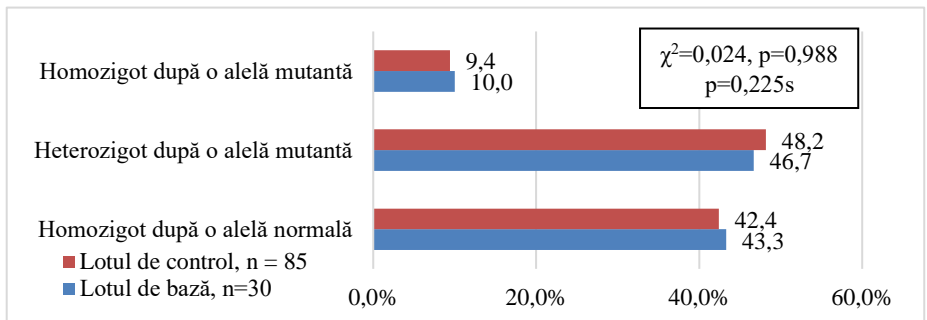
Analizând datele prezentate, putem să tragem unele concluzii. În primul rând, un haplotip absolut normal sau lipsa completă a mutațiilor genei MTHFR nu diminuează riscul finalizării sarcinii cu decesul intrauterin, cel puțin, al fătului matur (14,3% în lotul de bază vs. 10,6% în lotul de control, fără diferență statistică veridică între loturi,  $p > 0,05$ ). Totodată, genotipul MTHFR C677T în lipsa alelelor mutante în locusul 1298 pare să aibă un efect protector contra compromiterii intrauterine a fătului până la decesul lui (31,8% în lotul de control vs 8, 6% în lotul de bază,  $p < 0,01$ ). Astfel, purtătorii unor mutații pot avea și unele avantaje. Din 120 de paciente incluse în studiu, nici una nu a avut statut homozigot pe ambele alele mutante ale genei MTHFR.

**Tabelul 5.3. Frecvența haplotipurilor genei MTHFR (677/1298)**

Haplotipurile posibile	L <sub>1</sub> n=35		L <sub>0</sub> n=85		RP	ÎI, 95%	$\chi^2$	p
	Abs.	%	Abs.	%				
CC/AA(haplotip normal)	5	14,3	9	10,6	1,41	0,44-4,54	0,329	0,567
CC/AC	9	25,7	17	20,0	1,38	0,55-3,49	0,477	0,490
CC/CC	3	8,6	10	11,8	0,70	0,18-2,73	0,262	0,609
CT/AA	3	8,6	27	31,8	0,20	0,06-0,72	7,113	0,008
CT/AC	10	28,6	14	16,5	2,03	0,80-5,15	2,269	0,132
CT/CC	2	5,7	0	0	-	-	-	-
TT/AA	2	5,7	8	9,4	0,58	0,11-2,90	0,444	0,505
TT/AC	1	2,9	0	0	-	-	-	-
TT/CC	0	0	0	0	-	-	-	-

În continuare, reieșind din faptul că decesele intranatale, după cum urmează să fie demonstrat în subcapitolul 6.2 a tezei actuale, se datorează prioritar hipoxiei acute sau traumei intranatale, a fost luată decizia de a studia dacă variantele polimorfe C677T, A1298C ale genei MTHFR au un impact mai mare asupra compromiterii antenatale a fătului. Pentru această, din studiu au fost excluse 5 cazuri de deces intranatal. Rezultatele obținute pentru polimorfismul MTHFR C677T este prezentat în Figura 5.1.

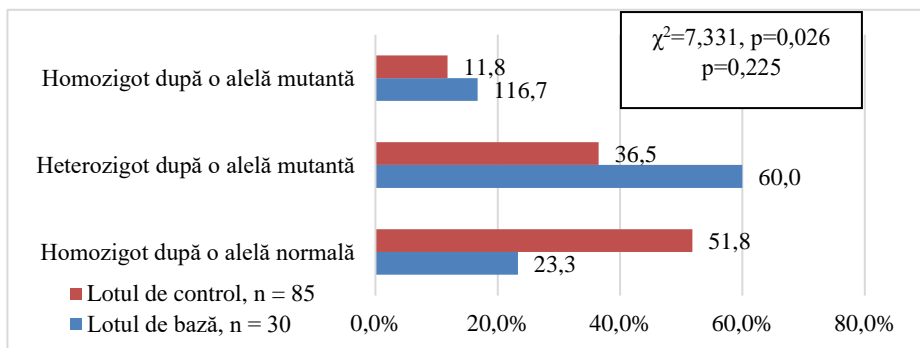
Devine transparent că distribuirea genotipurilor MTHFR C677T în ambele loturi de studiu este practic egală ( $\chi^2=0,024$ ,  $p > 0,05$ ). Mutația heterozigotă unică izolată a genei MTHFR C677T nu afectează rezultatele finale ale sarcinii, în special nu contribuie la decesul antenatal al fătului matur.



**Figura 5.1. Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR C677T în loturile studiate**

Rezultatele pentru polimorfismul MTHFRA1298C sunt prezentate în Figura 5.2. Aplicând testul chi-pătrat  $\chi^2$  ca criteriul semnificației diferențelor dintre populații prin distribuția de frecvență a genotipurilor, am stabilit că există diferență între lotul feților născuți și mort-născuți ( $\chi^2=7,331$ ,  $p=0,026$ ). În lotul pacientelor care au născut un făt mort antenatal, în 76,7% de cazuri a fost prezent genotipul heterozigot după o alelă mutantă (A1298C) sau monozigot după o alelă mutantă (A1298A), pe când în lotul de control – acest fenomen era prezent în mai puțin de 50% de cazuri ( $p<0,05$ ).

Portajul alelei mutante A în locusul MTHFR A1298C este un factor de risc, deși slab, al decesului fetal, în special în perioada antenatală (46,7% lotul de bază vs 30,0% lotul de control,  $R\hat{S}=2,04$ ;  $I\hat{I}$  95%1,12-3,74,  $p<0,05$ ). La concluzii similare au ajuns un grup de cercetători din Georgia, 2022, care la fel, nu a depistat legătură între mortinatalitate și mutația protrombinică G20210A. Menționăm că studiul georgian a vizat cazuri de mortinatalitate după 20 săptăm. de gestație ( $\chi^2 =2,668$  (n=202),  $p=0,102$ ) [7].



**Figura 5.2. Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR A1298C în loturile studiate**

În acest context, cercetătorii din SUA și Marea Britanie (în frunte cu Thomas G. Deloughery, 2022), nu mai recomandă introducerea testării pentru polimorfismele MTHFR în panoul de teste de laborator pentru trombofilie ereditară. În plus, pacienții care poartă aceste polimorfisme ar trebui să fie asigurați că această constatare comună nu îi pune la un risc trombotic crescut și că, de fapt, nu prezintă o trombofilie. Acest lucru va preveni anxietatea inutilă pentru pacienți și va reduce cheltuielile pentru îngrijirea sănătății [18]. În plus, în țări precum Statele Unite, care au impus în 1996 suplimentarea cu folat a produselor din cereale pentru a reduce defectele tubului neural, urmează să țină cont de faptul că deficitul subclinic de folat este mai puțin frecvent [20]. Având în vedere că în polimorfismul MTHFR crește homocisteina serică în stări scăzute de acid folic, acest lucru face ca acești markeri genetici să fie și mai puțin relevanți. Actualmente, în peste 80 de țări ale lumii se aplică fortificarea obligatorie a făinii cu acid folic [21]. Luând în considerare faptul că homocisteinemia poate deteriora placentăția, este important de normalizat nivelul de homocisteină înainte de planificarea sarcinii. Auditul cazurilor de deces efectuat în cadrul tezei actuale a demonstrat că mai puțin de 22% de femei din ambele loturi de studiu au efectuat pregătire preconcepțională prin consumul preparatelor de acid folic.

### 5.3 Identificarea polimorfismelor genetice ale Factorului V de coagulare (Leiden) a sângelui pentru pacientele incluse în cercetare

Genotipurile posibile pentru polimorfisme pe genele ce codifică factorul V Leiden pot fi următoarele:

1. homozigot normal (homozigot neafectat) – genotip G1691G;
2. heterozigot mutant (heterozigot pentru alela mutantă) – genotip G1691A;
3. homozigot mutant (homozigot pentru alela mutantă) – genotip A1691A [22].

Incidența alelelor A și G în locusul 1691 (mutația Leiden) la gravidele care au născut un făt mort la termen, a fost 68 și, respectiv, 2. Prin formula Hardy-Weinberg au fost identificate următoarele trei genotipuri: G1691G = 0,94; G1691A = 0,05; A1691A = 0,01 valoarea alelei G fiind = 0,97, iar valoarea alelei A = 0,03 (tabelul 5.4).

**Tabelul 5.4 Distribuția genotipurilor variantei polimorfe G1691A a genei factorului V de coagulare**

V Leiden G1691A	L <sub>1</sub> n=35		FHW	L <sub>0</sub> n=85		FHW	RP	95% Î	$\chi^2$	p
	Abs.	%		Abs.	%					
GG	33	94,29	0,94	79	92,94	0,93	1,00	Ref		
GA	2	5,71	0,05	6	7,06	0,06	0,80	0,15 – 4,16	0,0 7	0,788
AA	0	0	0,01	0	0	0,01	-	-	-	-

Pentru determinarea impactului genotipurilor G1691A și A1691A asupra riscului decesului intrauterin al fătului matur, a fost calculat raportul probabilității (RP). La fel, raportul probabilității pentru genotipul G1691G a fost *a priori* considerat a fi egal cu 1,0 din motivul că alela G nu este apreciată ca una mutantă. Genotipul G1691A a fost identificat într-o măsură egală în ambele loturi de studiu: la 94,3% de paciente (n=32) din lotul de bază și la 92,94% paciente (n=79) din lotul de control (R $\hat{S}$ =0,80, Î 95% 0,16 – 4,08), fără diferențe statistic semnificative între loturi ( $\chi^2 = 0,070$ , p=0,792). Genotipul A1691A era prezent la nici o pacientă din 120 incluse în studiul actual.

### 5.4. Identificarea polimorfismelor genetice ale protrombinei F2 pentru pacientele incluse în cercetare

Reiesind din datele menționate, în dependență de prezența sau lipsa mutației în gena protrombinei, au fost studiate 3 genotipurile posibile:

1. homozigot normal (homozigot neafectat) – genotip G20210AG;
2. heterozigot mutant (heterozigot pentru alela mutantă) – genotip G20210A;
3. homozigot mutant (homozigot pentru alela mutantă) – genotip A20210A.

Inițial, în lotul bază au fost calculate frecvențele probabile sau teoretice a trei clase genotipice: G20210G=0,94; G20210A = 0,05; G20210G = 0,01, precum și frecvența alelică: G= 0,97, A=0,03. Genotipul homozigot după alela normală G20210G în lotul de bază a avut frecvența 94,29%, genotipul heterozigot G20210A – 5,71% și genotipul homozigot după alela mutantă G20210G – 0 cazuri (tabelul 5.5).

**Tabelul 5.5 Distribuția genotipurilor și alelelor genelor G20210A în loturile de studiu**

F2 G20210A	L <sub>1</sub> n=35		FHW	L <sub>0</sub> n=85		FHW	RP	95% Î	$\chi^2$	p
	Abs.	%		Abs.	%					
GG	33	94,29	0,94	83	97,65	0,97	1,00	Ref		
GA	2	5,71	0,05	2	2,35	0,02	2,52	0,34-18,6	0,869	0,351
AA	0	0	0,01	0	0	0,01	-	-	-	-
G	68	97,14	0,97	168	98,82	0,99	1,00	Ref		
A	2	2,86	0,03	2	1,18	0,01	2,47	0,34 -17,9	0,855	0,355

Investigația finală a constatat în analiza comparativă între lotul de bază și cel control, calculând raportul probabilității finalizării sarcinii cu decesul intrauterin al fătului reieșind din prezența genotipului hetero- sau monozigot pe alela mutantă A. Astfel, s-a observat că genotipul homozigot după alela sălbatică G20210G A a fost determinat la 97,65% de femei în lotul de control, în comparație cu 94,25% în lotul de bază. Starea de heterozigoție după alela mutantă G20210A a fost depistată la 5,71% de femei din lotul de bază (n=2), și la 2,35% în lotul de control (n=2), fără diferență statistic veridică dintre loturi ( $\chi^2 = 0.869, p=0,351$ ). Frecvența alelică A a fost nesemnificativ mai mare în lotul de bază, însă veridicitatea statistică a acestei deviații nu s-a confirmat ( $p=0,355$ ).

### 5.5. Identificarea polimorfismelor genetice ale factorului XIII de coagulare pentru pacientele incluse în cercetare

Evaluarea genotipului prin marker: G/G – activitate „normală” a proteinei F13; G/T – activitatea proteinei F13 este moderat redusă; T/T – activitatea proteinei F13 este semnificativ redusă.

Analiza genotipurilor polimorfismelor factorului XIII de coagulare, a relevat că prezența mutației G103T tinde a fi un factor protector contra compromiterii sarcinii cu un caz de deces intrauterin, și nu un factor de risc (pentru genotipul G103T RP=0,80, Î95%=0,34-1,85 și pentru genotipul T103T RP=0,45, Î95% 0,09-2,19 (tabelul 5.6).

**Tabel 5.6. Frecvența genotipurilor polimorfismelor factorului XIII de coagulare**

F13 G103T	L <sub>1</sub> n=35		FHW	L <sub>0</sub> n=85		FHW	RP	95% Î	$\chi^2$	p
	Abs.	%		Abs.	%					
GG	22	62,86	0,62	44	51,76	0,49	1,58	0,70-3,53	1,233	0,267
GT	11	31,43	0,34	31	36,47	0,42	0,80	0,34-1,85	0,277	0,599
TT	2	5,71	0,05	10	11,76	0,09	0,45	0,09-2,19	1,008	0,315

Alela mutantă T s-a întâlnit în lotul de control în proporție mai mare în comparație cu lotul de bază (alela mutantă T 21,43% în lotul de bază vs 30,00% în lotul de control, RȘ=0,64; 95% Î 0,33-1,23,  $p=0,176$ ). Datele obținute, o dată în plus confirmă faptul că unele polimorfisme genetice ale factorilor de coagulare pot avea și un rol protectiv, apărând în cadrul evoluției pentru a preîntâmpina hipercoagulabilitatea excesivă a sângelui uman. Astfel, în cazul mutației F15 a1, există dovezi că homozigoții pentru alela T (genotipul T/T) sunt mai puțin susceptibili de a dezvolta tromboză venoasă și, de asemenea, mai puțin susceptibili de a avea infarct miocardic [8].

### 5.6. Efectul cumulativ al mutațiilor genetice trombofilice la pacientele incluse în studiu

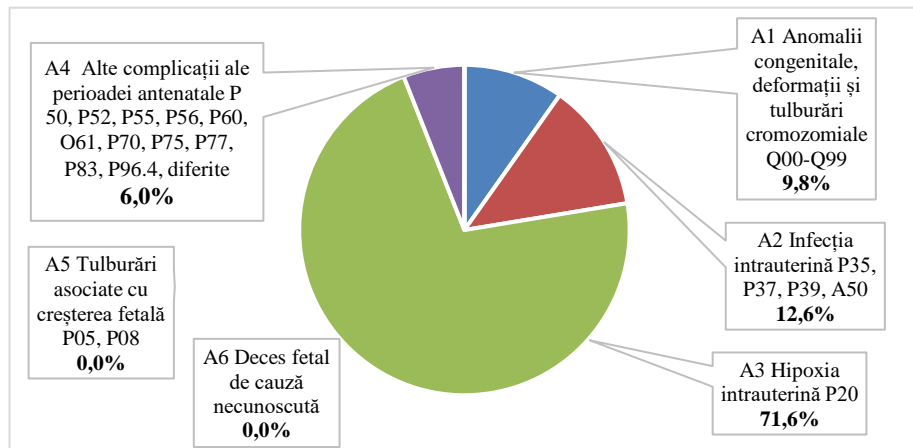
La toate cele 120 de paciente incluse în cercetare au fost determinate 4 mutații trombofilice ereditare cu câștig de funcție: protrombina G20201A, factorul V Leiden G1691A, factorul XIII de coagulare G103T, MTHFR C677T și MTHFR A1298C.

Datele obținute, au arătat că 14 paciente investigate nu au avut nici o mutație trombofilică cu câștig de funcție din cele studiate, dintre care 35,7% (n=5) au născut un făt mort și 64,3% (n=9) – un făt viu la termen. Calculând numărul de alele mutante la fiecare pacientă atât în lotul de bază, cât și în cel de control, noi am stabilit că în medie fiecare pacientă era purtătoare a 1,41±0,79 alele mutante. Următoarea etapă a cercetării a constatat în înaintarea ipotezei nule precum că frecvența cumulativă a alelelor mutante la pacientele din ambele loturi de studiu este egală. Luând în considerare distribuția anormală a variabilelor, s-a utilizat criteriul U-Manni-Uitni, care a fost egal cu 1686,50,  $p=0,215$ , ceea ce demonstrează lipsa diferenței în frecvențele alelor mutante în cele 2 loturi de studiu. Ipoteză nulă este acceptată.

## 6. DETERMINAREA STRUCTURII CAUZALE A MORTINATALITĂȚII LA TERMEN ÎN REPUBLICA MOLDOVA

### 6.1 Utilizarea clasificării ICD-PM pentru determinarea structurii cauzale a mortinatalității la termen

În primul rând, conform clasificării ICD-PM, noi am atribuit decesul unei perioade exacte: antenatale (până la debutul travaliului), intranatale (de la debutul travaliului până la nașterea) sau neonatale (până la a 7 zi de viață). În studiul de față au fost incluse 183 de cazuri de deces antenatal (84,7%) și 33 cazuri de deces intranatal al fătului matur (15,7%). În 70,4% (n=152) de cazuri decesul intrauterin al fătului a avut loc la domiciliul, alte cazuri s-au petrecut în condiții de secții obstetricale ale instituțiilor medicale incluse în studiu.



**Figura 6.1. Cauzele principale ale decesului antenatal și codurile ICD-PM**

Conform clasificării ICD-PM, a fost determinată cauza principală a decesului perinatal atribuindu-se codul corespunzător (figura 6.1). Pentru cazurile de deces antenatal există 6 rubrici de cauze principale de deces (A1-A6), pentru decesul intranatal – 7 (I1-I7). În cazul decesului antenatal al fătului, conform datelor buletinului de investigație anatomo-morfopatologică și utilizând ca instrument de clasificare ICD-PM, s-a constatat că în 72% de cazuri cauza principală a compromiterii antenatale a fătului după 37 săptăm. de gestație a fost hipoxia intrauterină a fătului (A3). Astfel, în cadrul studiului necropsic s-a diagnosticat: stază venoasă generalizată, dilatarea cavităților cordului cu conținut de sânge fluid, agregatie eritrocitară intravasculară, hemoragii *per diapedeze* în organele interne, precum și hepatosplenomegalie congestivă. De asemenea, era prezentă macerarea tegumentelor cu autoliză vădită de divers grad a organelor interne, fapt ce confirma decesul fetal înainte de debutul travaliului. Este important de menționat că patologia placentei și anexelor, conform clasificării ICD-PM, nu este inclusă printre cauzele principale ale deceselor atât antenatale, cât și intranatale, fiind atribuită stărilor materne ce pot provoca decesul perinatal. Cazuri de strangularea fătului prin circulară de cordon, manifestată prin șanț de strangulare la defunct, sunt incluse în diagnosticul de hipoxie intrauterină a fătului, de exemplu: "P20.0 Hipoxia antenatală a fătului în circulară dublă în jurul gâtului cu linie de strangulare cervicală". Totodată, acest diagnostic a fost codat și altfel: "P02.5 Leziuni ale fătului și nou-născutului cauzate de alte tipuri de compresiune a cordonului ombilical".

Infecția intrauterină (A2), drept cauză prioritară a morții antenatale a fătului a fost evidențiată în 12,6% (n=23) de cazuri de mortinatalitate la termen în perioada antenatală, acest

indice diferea esențial de diagnosticul clinic de ”infecție intrauterină”, stabilit de medicul obstetrician-ginecolog doar pe baza colorației verzui a lichidului amniotic sau a prezenței colpitei la parturientă. În cazul confirmării diagnosticului de infecție congenitală intraamniotică la făt, sau de fetopatie infecțioasă, în cadrul studiului morfofopatologic se notau următoarele manifestări: pneumonie bilaterală (în cazul infecției bacteriene, prin aspirarea fluidului amniotic supurat), miocardită și hepatită interstițială focală, nefrită, meningită, hiperplazia reactivă a ganglionilor limfatici gastrointestinali, detresă imunologică.

Anomaliile de dezvoltare a fătului (A1), drept cauză principală responsabilă de decesul fetal, au fost stabilite în 9,8% de cazuri (n=18). Spectru de anomalii ale fătului matur, depistate în cadrul studiului necropsic a fost unul larg, adeseori fiind prezente malformații multiple:

- Anomalii ale SNC, precum anencefalia, meningocel cerebral gigantic asociat cu microgirie;
- Anomalii ale sistemului cardiovascular: VCC-hipoplazia inimii drepte, trunchi arterial comun tip III, cu hipertrofia miocardului VD; coarctația aortei la nivel de valvă cu hipertrofia ventriculului drept cu grosimea 1,0 cm;
- Anomalii ale sistemului respirator (reducerea structurilor alveolare, hipoplazia displazică lobulară focală pulmonară);
- Anomalii ale sistemului renal: rinichi polichistic bilateral, displazie renală, tumoarea malignă a suprarenalelor.

Toate patologiile perinatale sus menționate au fost indicate ca fiind cauza principală a decesului intrauterin în mai puțin de 10% cazuri. Acest rezultat se explică prin eliminarea cazurilor de anomalii letale prin întreruperea artificială a sarcinii la indicații medicale până la termenul 22 s.g., sau prin compromiterea fătului înaintea termenului de 37 s.g. Prin urmare, anomalii de dezvoltare au prezentat feții, a căror malformații, fie nu au fost depistate antenatal prin ecografie obligatorie în termenul 19-21 s.g., fie din cauză că gravida nu s-a prezentat la testările medicale și nu a trecut screening-ul prenatal obligatoriu. Totodată, au fost înregistrate 2 cazuri de refuz din partea gravidelor de a întrerupe sarcina în termene mai mici din diferite motive, în special, de ordin religios.

Alte complicații ale perioadei perinatale (A4), precum boala hemolitică a fătului, hidropsul fetal nonimun, hemoragia fetală, au fost depistate mai rar, având o rată sub 7% de decese (11 cazuri).

**Tabelul 6.1. Stările sau complicațiile sănătății materne la momentul survenirii decesului antenatal**

Cod	Denumirea rubricii	Frecvența	Procent, %
M1	Complicații la nivelul placentei, cordonului ombilical și membranelor	148	80,9
M2	Complicațiile sarcinii la mamă	25	13,7
M3	Alte complicații ale nașterii	0	0
M4	Complicații medicale și chirurgicale la mamă	10	5,5
M5	Fără complicații din partea mamei	0	0
Total		182	100

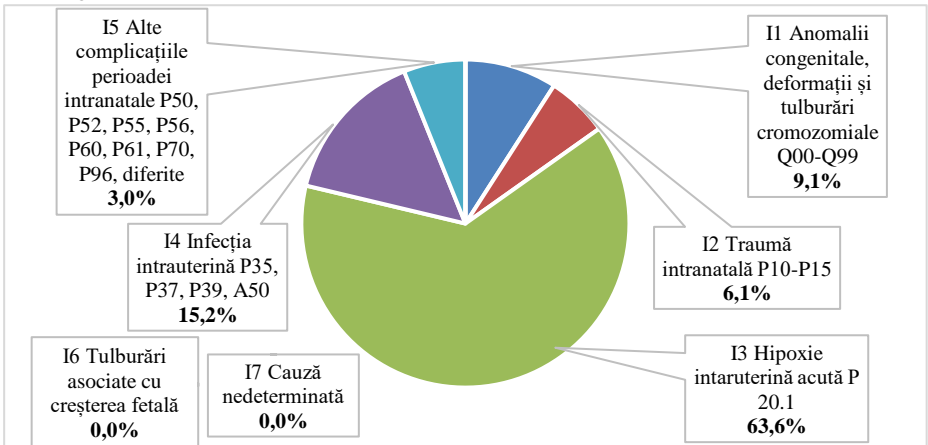
Tulburări asociate cu creșterea fetală, în special RCF (cod P05), precum și tulburări asociate cu gestația prelungită și greutatea mare la naștere (cod P08) nu au fost indicate ca maladii de bază în buletinele necropsice. Cazurile de RCF erau menționate în cadrul diagnosticului de hipoxie intrauterină sau infecție intrauterină.

Al treilea pas în utilizarea clasificării ICD-PM a inclus evidențierea afecțiunilor sau a complicațiilor materne la momentul survenirii decesului perinatal, căruia, de asemenea, a fost atribuit un cod din 5 rubrici propuse (tabelul 6.1).



Astfel, conform clasificării ICD-10 utilizate, în peste 80 % de cazuri condiția maternă ce a influențat asupra compromiterii intrauterine a fătului a fost asociată cu placenta și anexele, în special cu corioamnionita, insuficiența și infarctele placentare, strangularea în circulara de cordon, sau comprimarea nodului veridic. Numărul sporit de cazuri la rubrica M1 se datorează cercetării tuturor (100%) placentelor și anexelor, fapt ce a asigurat evidențierea modificărilor patologice în placentă și anexe. Complicațiile sarcinii la mamă au fost prezente în 13,7% de cazuri, în special prin evoluția sarcinii pe fond de oligoamnios sau polihidramnios. Complicații ale nașterii (M3) nu au avut tangență cu decesul antenatal, deoarece compromiterea fătului s-a produs înainte de debutul spontan al travaliului. Complicațiile medicale și chirurgicale la mamă (M4), servit drept fundalul pentru decesul intrauterin, s-au depistat doar în 5,5% cazuri, în special în cazul preeclampsiei, diabetului matern și patologiei infecțioase, precum sifilisul. O parte din paciente cu maladii M4 am inclus în rubrica M1 din cauza prezenței modificărilor severe placentare la acest contingent de paciente. Nu au fost înregistrate cazuri de lipsă măcar unei afecțiuni din partea mamei, în special datorită accesibilității datelor clinice și studiului histologic placentar, care împreună au făcut posibilă determinarea stărilor ce au stat la baza compromiterii intrauterine fătului matur.

Pentru cazuri de deces intranatal se aplică o clasificare asemănătoare perioadei antenatale, cu unele particularități, de exemplu includerea traumei intranatale în calitate de cauză a decesului fetal (figura 6.2).



**Figura 6.2. Cauzele principale ale decesului intranatal conform codurilor ICD-PM**

Ca și în cazul deceselor antenatale, cauza principală a decesului intranatal a fost hipoxia intrauterină acută. (63,6%, n=21), fiind urmată de patologia infecțioasă a fătului (15,2%, n=5). Malformațiile congenitale ale fătului au fost confirmate în studiul necropsic în 9,1% (n=3) cazuri. Au existat 2 cazuri de deces intranatal din cauza traumatismului fetal. Tulburările creșterii intrauterine ca fiind cauza principală a decesului nu au fost indicate în nici un buletin necropsic. Totodată, nu au existat cazuri în care să nu fie indicată cauza decesului intrauterin.

Ulterior, am analizat afecțiunile sau complicațiile legate de sănătatea mamei la momentul survenirii decesului intranatal. În cazul deceselor intranatale pe primul plan s-au plasat stările materne asociate cu complicațiile nașterii, precum nașterea în prezența pelviană, nașterea distocică, vacuum-extracția, operația cezariană de urgență (42,4 %, n = 14). Complicațiile la nivelul placentei și anexelor, inclusiv, prolabarea de cordon în timpul nașterii, strangularea cu

circulare de cordon în perioada de scemețe sau comprimarea nodulului de cordon veridic se află pe locul doi (36,4 %, n = 12). Complicații medicale și chirurgicale la mame, care au stat la baza cercului vicios de compromitere intranatală a fătului, a fost determinate în doar 9,1 % (n = 3). De exemplu, diabetul matern a influențat disproporția în naștere datorită fătului macrosom cu distocia umerășilor și deces intranatal, acces eclamptic a impus rezolvarea urgentă a nașterii prin aplicarea forcepsului soldat cu trauma intranatală și decesul fetal.

## 6.2 Utilizarea clasificării ReCoDe în calitate de instrument de elucidare a structurii cazuale a mortalității la termen

Conform clasificării ReCoDe, care urmărește să identifice condiția relevantă la momentul decesului *in utero*, s-a constatat că aproximativ 40% din cazurile de deces intrauterine sunt legate de patologia fătului. În general, ierarhia acestei clasificări se începe de la stările ce afectează însăși fătul și merge în jos prin categorii anatomice simple de la A până la I, care sunt subdivizate în condiții patofiziologice. Condiție primară este aceea, care este superioară în ierarhie pentru cazul concret. Stările relevante la momentul decesului in utero conform sistemului ReCoDe (Grupe) au fost următoarele: Fătul A- 36,6%, Cordon Ombilical B- 18,1%, Placenta C-22,2%, Lichid Amniotic D-5,6%, Uterul E-0%, Mama F-2,3%, Intrapartum G- 15,3%, Trauma H-0% și Neclassificabil I-0%.

Patologia fetală a fost reprezentată de retenția de creștere intrauterină (14,8%, n=31) și anomalia congenitală (7,4%, n=16), precum și infecția intrauterină (12,0%, n=26), confirmată de examenul necropsic al defunctului (figura 6.3). Hidropsul fetal neimun a fost prezent într-un singur caz, fiind o patologie rară, pe când boala hemolitică la făt s-a confirmat a fi condiție relevantă la momentul decesului în 4 cazuri (1,9%). Pe lângă patologia fetală, rolul primordial în decesul intrauterin a jucat patologia placentei și cordonului ombilical, care împreună au fost responsabile pentru 40,7% de decese intrauterine (n=87). Patologia cordonului ombilical a fost reprezentată de circulare sau noduri de cordon, confirmate prin studiul necropsic (prezența șanțului de strangulare) (12,5%), insertia vilamentoasă (2,3%), insuficiența placentară (13,4%) și altă patologie a cordonului (4,6%).

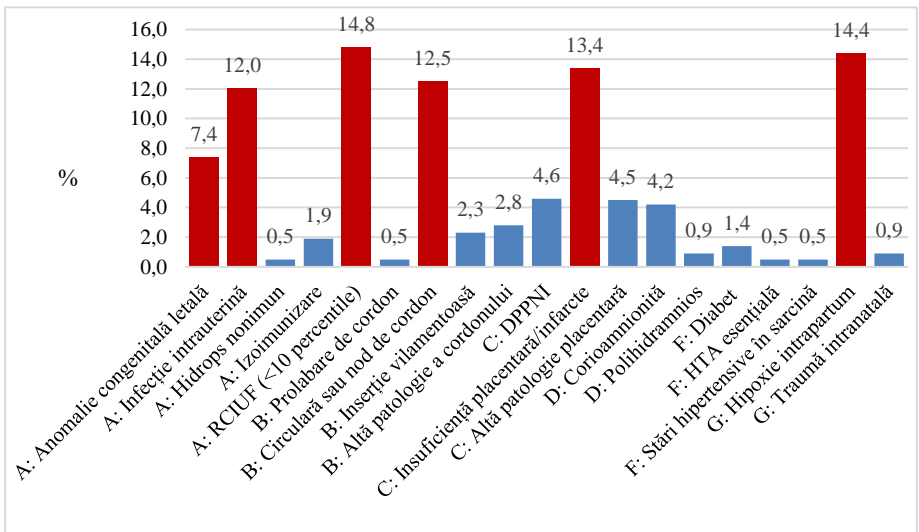


Figura 6.3 Stările relevante la momentul decesului in utero conform ReCoDe

Patologia lichidului amniotic a fost primordială pentru 5,6 % ( n = 12) cazuri de decese. În această rubrică au intrat cazuri de corioamnionită, confirmată histologic (n=9), precum și polihidramniosul sever (2 cazuri). Nu a intrat nici un caz de oligoamnios, ce se explică prin faptul că în ierarhie clasificării oligoamniosul se află inferior patologiei fetale, precum RCF sau infecție. Dacă pe fon de RCF a fost confirmată și prezența oligoamniosului, întotdeauna prioritară ca și condiție relevantă a fost aleasă rubrica Fătul A [23, 24].

Sistemul ReCoDe ne propune să divizăm stările ce au condus la compromiterea intrauterină intranatală a fătului doar în 2 categorii: hipoxia intranatală (93,9%, n=31) și trauma intranatală (6,1%, n=2), indiferent dacă fătul a avut o anomalie congenitală sau infecție intrauterină.

Precum este demonstrat anterior patologia maternă a fost relevantă în doar 2,3% (n=5) de cazuri, fiind reprezentată prin diabet și tulburare hipertensivă într-un procent mic de cazuri (<2%). Procentajul mic al patologiei materne asociate se datorează faptului că în cazul prezenței mai multor condiții relevante clasificarea ReCoDe recomandă evidențierea acelei condiții care este superioară în ierarhia de clasificare. Primul în ierarhie de clasificare este fătul. Astfel, la o pacientă hipertensivă cu prezența retenției de creștere intrauterină la făt, condiție relevantă o să fie considerat RCIUF. În alte cuvinte, Clasificarea ReCoDe tinde de a răspunde la întrebare "ce nu a mers bine" și nu "de ce" [25].

În cadrul studiului nu s-a înregistrat nici un caz de ruptură uterină ca condiție relevantă la momentul decesului, ca și traume externe ale mamei, legate în special de accidente rutiere, care puteau să contribuie direct asupra compromiterii intrauterine ale fătului.

Utilizarea ambelor clasificări în studiul de față a permis compararea acestor două instrumente, cu evidențierea beneficiilor și neajunsurilor ambelor sisteme.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### Concluzii generale:

- Printre cele 4 țări ale Europei cu rată înaltă a mortalității ante- și intranatale, Republica Moldova ocupă locul întâi (Serbia 4,8 %, Ucraina 4,9 %, Bulgaria 5,4 %, Moldova 7,0 %). Modernizarea serviciului perinatal în Republica Moldova a condus la o reducere a componentului intranatal al mortalității (de la 1,6% în anul 2008 vs până la 0,4% în anul 2022), pe când proporția deceselor antenatale a rămas constantă (6% în anul 2008 vs 5,9% în anul 2022).
- Analiza cuprinzătoare bazată pe studiul managementului clinic al cazurilor de deces fetal, precum și utilizarea unui instrument elaborat pentru desfășurarea autopsiilor verbale, au permis a identifica următorii factori principali care contribuie la un rezultat nefavorabil al sarcinii: socio-demografici – vârsta maternă  $\geq 35$  ani (RS=1,69, ÎI 95%: 1,06-2,70), multiparitatea (RS=1,75, 95% ÎI 1,10-2,78), obezitatea (RS=2,01, 95% ÎI 1,49-2,96), studiile speciale medicale (RS=3,25, 95% ÎI 1,02-10,32), venitul financiar submediu (RS=4,71, 95% ÎI 1,20-18,48). Lipsa planificării sarcinii (61,5 %), lipsa tratamentului pregravidar cu acid folic (79,5%), luarea tardivă în evidență medicală (41,0%), monitoring insuficient intranatal (30,3 %) – sunt factorii care prezic întâzieri în furnizarea îngrijirilor obstetricale optime. Dintre particularitățile clinice ale sarcinii actuale impactul major fac parte: infecțiile genitale (RS=1,85, 95% ÎI 1,25-2,76), infecțiile respiratorii (RS=3,81, 95% ÎI 1,39-6,45), poli- și oligoamniosul (RS=3,41, 95% ÎI 2,03-5,73 și RS=3,91, ÎI 95%: 2,23-6,90), circulara multiplă de cordon (RS=3,32, 95% ÎI 1,91-5,80).
- Studiile morfologice au evidențiat necesitatea unei evaluări corecte a fătului și anexelor lui pentru aprecierea cauzei decesului, în special morfometriei cu identificarea restricției de creștere fetală. S-a constatat că în o treime de decese fetale era prezentă patologia anexelor fetale manifestată prin tulburări structurale ale patului vascular. Studiul histologic efectuat de noi a permis identificarea în țesuturile placentare a dereglărilor vasculare (arteriopatie deciduală

(RȘ=2,94, 95% Î 1,30-6,68), mărirea trofoblastului imatur extravilar (RȘ=2,34, 95% Î 1,28-4,27), infarcte vilare (RȘ=4,01, 95% Î 2,31-6,96), trombi în placa corionică (RȘ=1,88, 95% Î 1,01-3,49), depistarea unor leziuni obstructive ale cordonului (RȘ=4,01, Î 95% 2,31-6,96), tulburări de dezvoltare (defect de maturizare (RȘ=5,80, 95% Î 2,13-15,82), dismorfismul vilar (RȘ=4,48, 95% Î 1,45-13,86).

4. S-a constatat că polimorfismul genetic al factorilor de coagulare FII, FV Leiden, F13a1 se întâlnește atât în rândul femeilor care au născut un făt decedat antenatal, cât și la femeile care au născut un făt viu sănătos. Frecvența sporită a polimorfismului genetic al MTHFR locusul A1298C (RȘ=2,84, 95% Î 1,17-6,89) în rândul pacienților din lotul de studiu, îi atribuie pe purtătorii acestei mutații către un grup cu risc crescut pentru moarte fetală intrauterină.

5. Principala cauză de deces a unui făt la termen în perioada ante- și intranatală, determinată prin aplicarea clasificării ICD-PM, a fost hipoxia intrauterină, în 71,6% și 63,6% de cazuri, respectiv. Utilizarea clasificării ReCoDe a făcut posibilă interpretarea clinică a cauzei decesului, prin evidențierea a RCF(29,2%), ca urmare a tulburărilor circulatorii și hipoxiei, arătând relația hipoxiei ante- și intrapartum cu patologia anexelor fetale (insuficiență placentară/infarct placentar (13,4%), strangulare în circulare de cordon sau nod veridic (12,5%)).

6. Problema științifică importantă soluționată în teză a constat în elaborarea intervențiilor și strategiilor eficiente în reducerea ratei mortalității bazate pe investigarea complexă a fătului și anexelor fetale, profilului trombofilic al mamei și aplicarea chestionarului de autopsie verbală.

### Recomandări practice:

1. Întru diminuarea numărului de decese ante- și intranatale se recomandă o analiză sistemică a mortalității perinatale cu utilizarea instrumentelor clinico-morfologice de stabilire a cauzei decesului, bazându-se pe clasificările clinico-morfologice ICD-PM și ReCoDe, precum și evidențierea factorilor medicali ce au contribuit la deces și la întârzierile în acordarea asistenței obstetricale optime cu elaborarea planului de acțiuni și controlul realizării lui.

2. Trebuie de acționat asupra factorilor modificabili ai decesului fetal la *nivel de familie* – prin aprofundarea programului de pregătire psiho-emoțională a femeilor ce planifică o sarcină și de informare a gravidelor privind condițiile necesare pentru dezvoltarea normală a fătului (ex. administrarea preconcepțională acidului folic, semne de pericol în sarcină, monitorizarea mișcărilor fetale), precum și la *nivel de acordarea asistenței medicale* (medic de familie, medic obstetrician-ginecolog, moașă) – aprofundarea cunoștințelor personalului medical despre aprecierea ante- și intranatală a stării intrauterine a fătului, estimarea corectă a ratei creșterii fetale, diagnosticarea restricției creșterii și luarea la timp a deciziei privind rezolvarea urgentă a sarcinii sau nașterii în cazul confirmării suferinței intrauterine.

3. Pentru elucidarea circumstanțelor decesului fetal și detectarea tergiversărilor în acordarea asistenței medicale se recomandă utilizarea chestionarului autopsiei verbale elaborat în cadrul cercetării actuale.

4. Pentru stabilirea patologiei patului vascular placentar ca potențială cauză a decesului este rațional de utilizat metoda corozivă de studiere a macropreparatului (inovație nr. 465 din 14 mai 2018).

5. În cazul femeilor cu antecedente de mortinatalitate la termen se recomandă evaluarea mutațiilor genei MTHFR și, în cazul confirmării acestora, pregătirea prenatală către sarcină prin administrarea acidului folic în doză curativă și continuarea acesteia pe toată durata sarcinii.

6. Pentru determinarea profilului trombofilic și aprecierea polimorfismului genetic al mamelor cu antecedente de mortinatalitate se recomandă metoda TaqMan qPCR, care permite scurtarea timpului efectuării investigației și exclude probabilitatea erorii umane (inovații nr. 487 și 488 din 28 martie 2022).

## BIBLIOGRAFIE

1. WHO. Stillbirth prevention, © 2024 [citat 03.01.24]. Disponibil: <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/maternal-health/stillbirth-prevention>.
2. STRATULAT, Petru et al. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. In: *British Journal of Obstetrics and Gynaecology [online]*. 2014, nr. 121, (Suppl. 4), pp. 167–171 [citat 02.12.23]. ISSN 0306-5456. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12996>.
3. SMITH, Gordon C.S. Predicting and preventing stillbirth at term. In: *Seminars in Perinatology [online]*. 2023, nr. 48, p. 151869 [citat 30.12.23]. Disponibil: doi: 10.1016/j.semperi.2023.151869.
4. *Anuarul Statistic al Republicii Moldova*. Chișinău, 2023, 587 p. ISBN 978-9975-177-14-6. Disponibil: [https://statistica.gov.md/files/files/publicatii\\_electronice/Anuar\\_Statistic/2023/Anuarul\\_statistic\\_RM\\_editia\\_2023.pdf](https://statistica.gov.md/files/files/publicatii_electronice/Anuar_Statistic/2023/Anuarul_statistic_RM_editia_2023.pdf).
5. AMINU, Mamuda, BAR-ZEEV, Sara, BROEK, Nynke. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica [online]*. 2017, nr. 96, p. 519-528 [citat 15.12.23]. ISSN: 0001-6349. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/aogs.13126>.
6. VOICU, Diana et al. Maternal inherited thrombophilia and pregnancy outcomes. In: *Experimental and therapeutic medicine [online]*. 2020, nr. 20(3), pp. 2411–2414 [citat 12.11.23]. ISSN: 1792-1015. Disponibil: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8747>.
7. КАРТВЕЛИШВИЛИ, Кетеван и др. Связь наследственной тромбофилии с выкидышами и мертворождениями: исследование населения Грузии. В: *Российский Журнал Биомеханики [online]*. 2022, №4, с. 110-117 [citat 20.11.23]. ISSN: 2410-065X. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-nasledstvennoy-trombofilii-s-vykidyshami-i-mertvorozhdeniyami-issledovanie-naseleniya-gruzii/viewer>.
8. МОМОТ, Андрей, НИКОЛАЕВА, Мария. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения. В: *Вестник Гематологии [online]*. 2020, № 16 (4), с. 4-15 [citat 19.11.23]. ISSN 1814-8069. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-trombofilii-i-gestacionnye-oslozheniya>.
9. ODENDAAL, Hein et al. The key role of examining the placenta in establishing a probable cause for stillbirth. In: *Placenta [online]*. 2022, nr. 129, pp. 77-83 [citat 24.12.23]. ISSN: 1532-3102. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.10.001>.
10. PINAR, Halit et al. Pathologic Assessment of the Placenta: Evidence Compared With Tradition. In: *Obstetrics and Gynecology [online]*. 2022, nr. 140(2), pp. 341-342 [citat 29.12.23]. ISSN: 1873-233X. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004883>.
11. RGOLDENBERG, Robert, SALEEM, Sarah, AZIZ, Aleha, McCLURE, Elizabeth. International progress on stillbirth reduction: Changes in Stillbirth Rates in Selected Low and Middle-Income Countries from 2000 to 2021. In: *Seminars in Perinatology [online]*. 2024, nr. 48(1), p.151868 [citat 02.02.24]. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000523001714?via%3Dihub>.
12. HUG, Lucia et al. Global, regional, and national estimates and trends in Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. In: *Lancet [online]*. 2021, nr. 398 (10302), pp. 772-785 [citat 27.12.23]. ISSN: 0140-6736. Disponibil: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01112-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01112-0).
13. *Stillbirth rate (per 1, 000 total births)*. *Gender Data portal. The World Bank*, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: <https://genderdata.worldbank.org/indicators/sh-dyn-stlb/?year=2021>.
14. *TaqMan™ SNP Genotyping Assay, human*, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4351374>.
15. GAȚCAN, Ștefan et al. Mortinatalitatea pretermen: consecință a patologiei sarcinii sau placentei. În: *Buletin de Perinatologie*. 2018, nr. 3, pp. 20-27. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/ru/vizualizare\\_articol/65982](https://ibn.idsi.md/ru/vizualizare_articol/65982).
16. BURSACOVSCI, Natalia și al. *Metodă de evaluare macroscopică a particularităților vascularizării corionului vilar placentar*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 465 din 14 mai 2018.
17. CARAUȘ, Tatiana, PETROV, Victor, CURTEANU, Ala, BURSACOVSCI, Natalia, MADAN, Diana. Restricția de creștere intrauterină a fătului în structura mortalității perinatale la termen: probleme manageriale și clinice. În: *Consecințe ale stresului oxidativ în perioada fetală și neonatală*. Iași: Editura Tehnopress, 2015, pp. 47-52. ISBN 978-606-687-203-4.

18. DELOUGHERY, Thomas G. et al. A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing. In: *Research and practice in thrombosis and haemostasis [online]*. 2022, nr. 6(4), p. e12739. ISSN: 2475-0379. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/rth2.12739>.
19. Sacară Victoria. *Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova*. Teză de doctor habilitat în științe biologice. Chișinău, 2022, 238 p. Disponibil: [http://www.cnaa.md/files/theses/2019/55307/victoria\\_sacara\\_thesis.pdf](http://www.cnaa.md/files/theses/2019/55307/victoria_sacara_thesis.pdf).
20. BURSACOVSCAIA, Natalia. Rolul factorilor de risc ai maladiilor noncomunicabile asupra decesului intrauterin al fătului. În: *Buletin de Perinatologie*. 2020, nr. 1(86), pp. 97-101. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17036/1/ROLUL\\_FACTORILOR\\_DE\\_RISC\\_AI\\_MAL\\_ADIILOR\\_NONCOMUNICABILE.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17036/1/ROLUL_FACTORILOR_DE_RISC_AI_MAL_ADIILOR_NONCOMUNICABILE.pdf).
21. *Mandatory fortification of flour with folic acid*. The Ministry for Primary Industries. New Zealand food safety, ©2023 [citat 12.11.23]. Disponibil: <https://www.mpi.govt.nz/food-safety-home/nutrients-added-food/folate-and-the-addition-of-folic-acid-to-food/>.
22. BURSACOVSCAIA, Natalia, PETROV, Victor, SECARA, Victoria, DORIF, Alexandr. The role of factor V Leiden (F5L) mutation in stillbirth at term. In: *Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78 International Scientific Conference of the University of Latvia (Medicina, volume 56, suppliment 1)*. 2020, 14 februarie, Riga, Latvia. ISSN 1648-9233. Disponibil: <https://medicina.ismuni.lt/abstracts-of-the-international-scientific-conference-on-medicine-organized-within-the-frame-of-the-78th-international-scientific-conference-of-the-university-of-latvia>.
23. PETROV, Victor, BURSACOVSCI, Natalia, EȚCO, Constantin. Relevant conditions of stillbirth at term. In: *Abstract book of XXV European Congress of Perinatal Medicine. Maastricht, Netherlands, 2016, p. 225*. ISSN: 1476-7058. Disponibil: [https://www.eiseverywhere.com/file\\_uploads/e7c9f1819f450328e2cc1aac6e973162\\_ECPM2016\\_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf](https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/e7c9f1819f450328e2cc1aac6e973162_ECPM2016_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf).
24. БУРСАКОВСКИ, Наталья, ПЕТРОВ, Виктор, КАРАУШ, Татьяна, КУРТЯНУ, Ала. Использование классификации ReCoDe в анализе антенатальных потерь доношенных детей в Республике Молдова. В: *Тези наукових робіт. Конференція молодих вчених України «Перинатальна медицина»*. Київ, 24 квітня 2015, с. 42.
25. ПЕТРОВ, Виктор, КУРТЯНУ, Ала, КАРАУШ, Татьяна, БУРСАКОВСКИ, Наталья. Заболевания доношенного плода или материнская патология являются одной из важнейших причин его антенатальной гибели? В: *Сборник тезисов. 31st International Congress "Fetus as a patient"*. Санкт-Петербург. 2015, с. 58. Disponibil: [http://fetus2015.ru/pdf/plod\\_tezis\\_CC\\_new.pdf](http://fetus2015.ru/pdf/plod_tezis_CC_new.pdf).

## LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

### 1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- PETROV, Victor, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, OPALCO, Igor, BOTNARI-GUȚU, Mihaela, COJOCARI, Victoria. Influența maladiilor non-transmisive asupra mortalității. În: *Buletin de Perinatologie*. 2022, nr. 1(93), pp. 195-200. Categoria B. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/24412/1/Influenta\\_maladiilor\\_non\\_transmisive\\_asupra\\_mortalitatii.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/24412/1/Influenta_maladiilor_non_transmisive_asupra_mortalitatii.pdf)
- BURSACOVSCAIA, Natalia**. Rolul factorilor de risc ai maladiilor noncomunicabile asupra decesului intrauterin al fătului. În: *Buletin de Perinatologie*. 2020, nr. 1(86), pp. 97-101. Categoria B. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17036/1/ROLUL\\_FACTORILOR\\_DE\\_RISC\\_AI\\_MAL\\_ADIILOR\\_NONCOMUNICABILE.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17036/1/ROLUL_FACTORILOR_DE_RISC_AI_MAL_ADIILOR_NONCOMUNICABILE.pdf)
- BURSACOVSCAIA, Natalia**. Rolul patologiei placentei și anexelor în decesul intrauterin al fătului. În: *Buletin de Perinatologie*. 2019, nr. 4(85), pp. 45-51. Categoria B. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17586/1/ROLUL\\_PATOLOGIEI\\_PLACENTEI\\_SI\\_AN\\_EXELOR.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17586/1/ROLUL_PATOLOGIEI_PLACENTEI_SI_AN_EXELOR.pdf)
- BURSACOVSCI, Natalia**. Traumatismul obstetrical în decesul intrauterin al fătului la termen. În: *Buletin de Perinatologie*. 2017, nr. 2(74), pp. 60-64. Categoria B. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Traumatismul%20obstetrical%20in%20decesul%20intrauteri n%20al%20fatului%20la%20termen.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Traumatismul%20obstetrical%20in%20decesul%20intrauteri n%20al%20fatului%20la%20termen.pdf)

5. **BURSACOVSCI, Natalia**, PETROV, Victor, ETCO, Constantin. Decesul intrauterin al fătului la termen: factorii de influență. În: *Buletin de Perinatologie*. 2016, nr. 2(70), pp.118-123. Categoria B. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/118\\_122\\_Decesul%20intrauterin%20al%20fatului%20la%20termen%20factorii%20de%20influenta.%20Caz%20clinic.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/118_122_Decesul%20intrauterin%20al%20fatului%20la%20termen%20factorii%20de%20influenta.%20Caz%20clinic.pdf)
6. SAVIN, Tatiana, **BURSACOVSCI, Natalia**, CIOBANU, Victor. Managementul nașterii în prezentație pelvină. În: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2012, nr. 5(13), pp. 95-101. Categoria C. ISSN 1857-1719. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/20.Managementul%20nasterii%20in%20prezentatie%20pelvina.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/20.Managementul%20nasterii%20in%20prezentatie%20pelvina.pdf)

## 2. Articole în culegeri științifice

- 2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)
7. **BURSACOVSCI, Natalia**, PETROV, Victor, CARAUȘ, Tatiana, ETCO, Constantin. Fenomen de mortinatalitate la termen în Republica Moldova. În: *Abordarea multidisciplinară a prematurului. A X-a Ediție Conferinței "Zilele Neonatologiei Moldave" cu participare internațională*. Iași: Editura Tehnopress, 2017, pp.15-21. ISBN 978-606-687-316-1.
8. CARAUȘ, Tatiana, PETROV, Victor, CURTEANU, Ala, **BURSACOVSCI, Natalia**, MADAN, Diana. Restricția de creștere intrauterină a fătului în structura mortalității perinatale la termen: probleme manageriale și clinice. În: *Consecințe ale stresului oxidativ în perioada fetală și neonatală*. Iași: Editura Tehnopress, 2015, pp. 47-52. ISBN 978-606-687-203-4.
9. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova):
- 2.2. **BURSACOVSCAIA, Natalia**. Reducerea intensității mișcărilor fetale ca un criteriu stării intrauterine a lui. În: *Materiale Conferinței internaționale Zilele Neonatologiei Moldave cu tematica "Actualități în Neonatologie"* (Buletin de Perinatologie nr.2 (78)). 2018, 14-16 iunie. Chișinău, Republica Moldova, pp. 59-64. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/59-63\\_1.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/59-63_1.pdf)

## 3. Teze în culegeri științifice

### 3.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare):

10. **BURSACOVSCAIA, Natalia**, PETROV, Victor, SECARA, Victoria, DORIF, Alexandr. The role of factor V Leiden (F5L) mutation in stillbirth at term. In: *Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78 International Scientific Conference of the University of Latvia (Medicina, volume 56, supplement 1)*. 2020, 14 februarie, Riga, Latvia. ISSN 1648-9233. Disponibil: <https://medicina.lsmuni.lv/abstracts-of-the-international-scientific-conference-on-medicine-organized-within-the-frame-of-the-78th-international-scientific-conference-of-the-university-of-latvia/>
11. PETROV, Victor, **BURSACOVSCI, Natalia**, ETCO, Constantin. Intrapartum stillbirth at term in 2 leading Perinatal Centers of Republic of Moldova. In: *Abstract Book. 3rd European Congress on Intrapartum Care "Making Birth Safer"*. May 25 – 27, 2017, Stockholm, Sweden, p. 220.
12. PETROV, Victor, **BURSACOVSCI, Natalia**, ETCO, Constantin. Advanced maternal age and the risk of stillbirth at term. In: *Abstract book of XXV European Congress of Perinatal Medicine. Maastricht, Netherlands, 2016*, pp. 207-208. Disponibil: [https://www.eiseverywhere.com/file\\_uploads/e7c9f1819f450328e2cc1aac6e973162\\_ECPCM2016\\_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf](https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/e7c9f1819f450328e2cc1aac6e973162_ECPCM2016_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf)
13. PETROV, Victor, **BURSACOVSCI, Natalia**, ETCO, Constantin. Relevant conditions of stillbirth at term. In: *Abstract book of XXV European Congress of Perinatal Medicine. Maastricht, Netherlands, 2016*, p. 225 ISSN: 1476-7058. Disponibil: [https://www.eiseverywhere.com/file\\_uploads/e7c9f1819f450328e2cc1aac6e973162\\_ECPCM2016\\_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf](https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/e7c9f1819f450328e2cc1aac6e973162_ECPCM2016_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf)
14. **БУРСАКОВСКИ, Наталья**, ПЕТРОВ, Виктор, КАРАУШ, Татьяна, КУРТЯНУ, Ала. Использование классификации ReCoDe в анализе антенатальных потерь доношенных детей в Республике Молдова. В: *Тези наукових робіт. Конференція молодих вчених України «Перинатальна медицина»*. Київ, 24 квітня 2015, с. 42.
15. LUPASCU, Aliona, PETROV, Victor, CARAUȘ, Tatiana, **BURSACOVSCI, Natalia**. Early neonatal death at term: is it related only with intrapartum care ? In: *Abstract book. Second European Congress of intrapartum care "Making birth safer"*, Porto, may 21-23. 2015, p. 365. Disponibil: <http://ecic2015.org/>

16. ПЕТРОВ, Виктор, КУРТЯНУ, Ала, КАРАУШ, Татьяна, **БУРСАКОВСКИ, Наталья**. Заболевания доношенного плода или материнская патология являются одной из важнейших причин его антенатальной гибели? В: *Сборник тезисов. 31st International Congress "Fetus as a patient"*. Санкт-Петербург. 2015, с. 58. Disponibil: [http://fetus2015.ru/pdf/plod\\_tezis\\_CC\\_new.pdf](http://fetus2015.ru/pdf/plod_tezis_CC_new.pdf)

### 3.2 în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova):

17. **BURSACOVSCAIA, Natalia**, PETROV, Victor. Poziția în timpul somnului a gravidei ca factor de risc al mortinatalității la termen. În: *Materiale Conferinței internaționale Zilele Neonatologiei Moldave cu tematica "Actualități în Neonatologie"* (Bulletin de Perinatologie nr.2 (78)). 2018, 14-16 iunie, Chișinău, Republica Moldova, p. 140. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/141-141.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/141-141.pdf)

### 3.3 în lucrările conferințelor științifice naționale:

18. **BURSACOVSCAIA, Natalia**, DORIF, Alexandr, PETROV, Victor, SACARĂ, Victoria. Identificarea și asocierea plomorfismelor genetice MTHFR la pacientele cu mortinatalitate la termen. În: *"Ziua bolilor rare 2024"*, Conferința națională (Chișinău, 2024). Chișinău: Editura Taicom, 2024, p. 49. ISBN 978-9975-58-304-6 (PDF).

### 4. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală

19. **BURSACOVSCI, Natalia**, SINIȚINA, Lilia, DAVID, Vadim, PETROVICI, Virgil, SAMCIUC, Ștefan, ȘAPTEFRAȚI, Lilian. *Metodă de evaluare macroscopică a particularităților vascularizării corionului vilar placentar*. Certificat de inovator nr. 465 din 14 mai 2018.

20. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, SACARĂ Victoria, OPALCO, Igor, GLADUN, Sergiu. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticare polimorfismului rs5985 a genei F13a1 ca o cauză trombofiliilor ereditare*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 484 din 28 martie 2022.

21. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, SACARĂ Victoria, OPALCO, Igor, GLADUN, Sergiu. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticare polimorfismului rs6025 a genei F5 ca o cauză trombofiliilor ereditare*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 485 din 28 martie 2022.

22. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, SACARĂ Victoria, OPALCO, Igor, GLADUN, Sergiu. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticare polimorfismului rs1799963 a genei FII ca o cauză trombofiliilor ereditare*. Certificat de inovator nr. 486 din 28 martie 2022.

23. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, SACARĂ Victoria, OPALCO, Igor, GLADUN, Sergiu. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticarea polimorfismului rs1801131 a genei MTHFR ca o cauză dereglărilor ereditare a metabolismului acidului folic*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 487 din 28 martie 2022.

24. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, SACARĂ Victoria, OPALCO, Igor, GLADUN, Sergiu. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticarea polimorfismului rs1801133 a genei MTHFR ca o cauză dereglărilor ereditare a metabolismului acidului folic și a metioninei*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 488 din 28 martie 2022.

25. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, SACARĂ Victoria, OPALCO, Igor, GLADUN, Sergiu. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticare polimorfismului rs1801394 a genei MTRR ca o cauză dereglărilor ereditare a metabolismului metioninei*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 489 din 28 martie 2022.

26. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia**, SACARĂ Victoria, OPALCO, Igor, GLADUN, Sergiu. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticare polimorfismului rs1805087 a genei MTR ca o cauză dereglărilor ereditare a metabolismului metioninei*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 490 din 28 martie 2022.



## ADNOTARE

### Bursacovscaia Natalia, „Mortalitatea ante- și intranatală a feților născuți la termen”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024

**Structura tezei:** lucrarea este expusă pe 142 de pagini de text dactilografiat de bază; constă din rezumate în limbile română, rusă, engleză, introducere, 6 capitole, sinteza datelor obținute, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 205 de surse; include 56 figuri, 42 tabele și 9 anexe. Rezultatele obținute au fost publicate în 26 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** mortinatalitate la termen, deces antenatal, deces intranatal, trombofilia înăscută, clasificare, autopsie verbală

**Domeniul de studiu:** medicina.

**Scopul lucrării.** Investigarea și analiza deceselor ante- și intranatale ale feților născuți la termen pentru a identifica factorii de risc și strategiile de intervenție în reducerea ratei mortinatalității.

**Obiectivele cercetării:** Evidențierea factorilor ce contribuie la decesul intrauterin al fătului la termen cu delimitarea factorilor medicali și nonmedicali și a întârzierilor existente în acordarea asistenței obstetricale optime. Estimarea rolului fătului, placentei și anexelor în decesul intrauterin în baza studiului morfohistologic. Elucidarea impactului polimorfismului genetic al factorilor de coagulare și mutațiilor genei MTHFR în pierderile fetale la termen. Elaborarea chestionarului complex al autopsiei verbale pentru cazurile de mortinatalitate și argumentarea aplicării lui pentru analiza pierderilor perinatale. Determinarea cauzelor specifice ale mortalității ante- și intranatale a feților născuți după 37 săptămâni de sarcină.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Studiul prezentat a determinat factorii ce contribuie la decesul fătului matur cu delimitarea factorilor medicali și nonmedicali modificabili. A fost evidențiată semnificația autopsiei verbale în aprecierea întârzierilor existente în acordarea asistenței medicale. S-a confirmat rolul modificărilor morfostructurale macro- și microscopice ale complexului placentar, în special al tulburărilor vasculare placentare în realizarea decesului fetal. S-a estimat conținutul informativ înalt al utilizării simultane a clasificărilor ICD-PM și ReCoDe în determinarea cauzei specifice a mortalității ante- și intranatale a fătului matur. A fost demonstrat impactul polimorfismului genetic al factorilor de coagulare și mutațiilor genei MTHFR asupra decesului fetal matur cu delimitarea panelului de gene, care este necesar de analizat la pacientele cu mortinatalitate în antecedente.

**Problema științifică importantă soluționată:** Determinarea tergiversărilor în acordarea asistenței obstetricale optime și a factorilor modificabili ce contribuie la mortinatalitate în dependență de cauza specifică a decesului intrauterin a fătului matur.

**Semnificația teoretică a lucrării:** A fost demonstrată importanța unei abordări integrate a cauzelor decesului intrauterin al fătului matur reieșind din datele anamnestice, clinico-paraclinice și patomorfologice. A fost delimitat polimorfismul genetic fără manifestări clinice de trombofilie ereditară ce predispune gravida către complicații severe ale sarcinii, inclusiv decesul intrauterin al fătului. Chestionarul autopsiei verbale și rezultatele interviului mamei extind oportunitatea estimării factorilor ce pot contribui la decesul intrauterin și clarifică cauzele tergiversărilor în acordarea asistenței medicale. A fost argumentată utilizarea clasificărilor clinico-morfologice ICD-PM și ReCoDe ca fiind complementare în determinarea cauzelor specifice ale mortinatalității la termen.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** Recunoașterea în timp util a factorilor care contribuie la decesul fătului matur, și eliminarea acestora, va reduce numărul cazurilor de mortinatalitate la termen. Aplicarea metodei corozive în evaluarea macroscopică a particularităților vascularizării corionului vilar a permis identificarea rolului modificărilor patternului vascular placentar în tanatogeneza fetală. Utilizarea clasificării ReCoDe a susținut conceptul modern ”Făt ca pacient” și a permis evidențierea RCF ca o cauză specifică a decesului fetal. Reducerea panelului de gene trombofilice recomandat pacientelor cu antecedente de mortinatalitate la termen sporește accesibilitatea economică a metodelor implementate. Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticarea polimorfismului genetic permite scurtarea timpului efectuării investigației și exclude probabilitatea erorii umane.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Principalele rezultate ale studiului au fost aplicate în activitatea practică a IMSP IMȘIC, CSRGM, precum și în procesul didactic al Departamentului de Obstetrică și Ginecologie al USMF „N. Testemițanu”.

## АННОТАЦИЯ

**Бурсаковская Наталья, "Анте- и интранатальная смертность плодов, рожденных в срок"**

Диссертация кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2024

**Структура диссертации:** работа представлена на 142 страницах основного текста, состоит из аннотации на румынском, русском, английском языках, введения, 6 глав, общих выводов, практических рекомендаций и библиографии из 205 источника; включает 56 рисунков, 42 таблицы и 9 приложений. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ.

**Ключевые слова:** мертворождение в срок, антенатальная смерть, интранатальная смерть, врожденная тромбофилия, классификация, вербальная аутопсия.

**Область исследования:** медицина.

**Цель исследования:** Исследование и анализ антенатальной и интранатальной смертности плодов, родившихся в срок, с целью выявления факторов риска и стратегий вмешательства для снижения уровня мертворождения.

**Задачи исследования:** Выявление факторов, способствующих внутриутробной гибели плода в срок, с разграничением медицинских и немедицинских факторов и существующих задержек в оказании оптимальной акушерской помощи. Оценка роли плода, плаценты и придатков во внутриутробной гибели на основе морфогистологического исследования. Выяснение влияния генетического полиморфизма факторов свертывания крови и мутаций гена MTHFR на доношенные потери плода. Разработка комплексного вербального опросника и обоснование его применения для анализа перинатальных потерь. Определение конкретных причин анте- и интранатальной гибели плодов, родившихся после 37 недель беременности.

**Научная новизна и оригинальность:** В представленном исследовании определены факторы, способствующие внутриутробной гибели зрелого плода, с разграничением модифицируемых медицинских и немедицинских факторов. Подчеркнуто значение вербальной аутопсии в оценке существующих задержек в оказании медицинской помощи. Подтверждена роль макро- и микроскопических морфоструктурных изменений плацентарного комплекса, особенно сосудистых нарушений плаценты, во внутриутробной гибели плода. Оценена высокая информативность одновременного использования классификаций ICD-PM и ReCoDe при определении конкретной причины антенатальной и интранатальной гибели зрелого плода. Было продемонстрировано влияние генетического полиморфизма факторов свертывания крови и мутаций гена MTHFR на гибель плода в зрелом сроке с разграничением панели генов, которую необходимо проводить у пациентов, имеющих в анамнезе мертворождения.

**Решенная важная научная задача:** Определены задержки в оказании оптимальной акушерской помощи и модифицируемые факторы, способствующие мертворождению, в зависимости от конкретной причины внутриутробной гибели зрелого плода.

**Теоретическая значимость работы:** Показана важность комплексного подхода к причинам внутриутробной гибели зрелого плода, вытекающая из анамнестических, клиничко-параклинических и патоморфологических данных. Выделен генетический полиморфизм без клинических проявлений наследственной тромбофилии, предрасполагающий беременных к тяжелым осложнениям беременности, включая внутриутробную гибель плода. Анкета вербальной аутопсии и результаты интервью матери расширяют возможность оценки факторов, которые способствуют внутриутробной смерти, и уточняет причины задержки оказания медицинской помощи. Продемонстрировано, что использование клиничко-морфологических классификаций ICD-PM и ReCoDe дополняет друг друга при определении конкретных причин мертворождения в срок.

**Прикладная ценность работы:** Своевременное выявление факторов, способствующих гибели зрелого плода, и их устранение позволит снизить количество случаев мертворождения в срок. Применение коррозийного метода при макроскопической оценке особенностей васкуляризации ворсинчатого хориона позволило выявить роль изменений сосудистого русла плаценты в танатогенезе плода. Использование классификации ReCoDe поддержало современную концепцию «Плод как пациент» и позволило выделить задержку роста плода как специфическую причину его внутриутробной гибели. Сокращение панели тромбофильных генов, рекомендуемой пациентам с мертворождением в срок, повышает экономическую доступность реализуемых методов. Метод TaqMan qPCR для диагностики генетического полиморфизма позволяет сократить время проведения исследования и исключает возможность человеческой ошибки.

**Внедрение научных результатов:** Основные результаты исследования были применены в практической деятельности ПМСУ ИМИР, Центра Репродуктивного Здоровья, а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, ГУМФ «Н. Тестемичану».

## SUMMARY

### Bursacovscaia Natalia, “ Ante- and intrapartum foetal mortality at term”

PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2024

**Thesis structure:** the thesis is presented on 142 pages of basic typed text, consists of summary in Romanian, Russian, English, introduction, 6 chapters, general conclusions, practical recommendations and bibliographic index with 205 references; includes 56 figures, 42 tables and 9 appendices.

The obtained results were published in 26 scientific papers.

**Key words:** stillbirth at term, antenatal death, intranatal death, congenital thrombophilia, classification, verbal autopsy.

**Area of the study:** medicine.

**The aim of the thesis:** Determining the causes and modifiable factors that contribute to the intrauterine death of the mature foetus in order to minimize delays in providing optimal obstetric care.

**Research objectives:** Highlighting the factors that contribute to the intrauterine death of the foetus at term with the delimitation of medical and non-medical factors and existing delays in providing optimal obstetric care. Estimation of the role of the foetus, placenta and adnexa in intrauterine death based on morpho-histological study. Elucidating the impact of genetic polymorphism of coagulation factors and MTHFR gene mutations in term foetal losses. Development of the complex verbal autopsy questionnaire for stillbirth cases and the argumentation of its application for the analysis of perinatal losses. Determination of the specific causes of ante- and intranatal mortality of foetuses born after 37 weeks of pregnancy.

**Scientific novelty and originality:** The importance of an integrated approach to the causes of intrauterine death of the mature foetus was demonstrated, emerging from the anamnestic, clinical-paraclinical and pathomorphological data. The genetic polymorphism without clinical manifestations of hereditary thrombophilia that predisposes pregnant women to severe pregnancy complications, including intrauterine death of the foetus, was delimited. The verbal autopsy questionnaire and the results of the mother's interview expand the opportunity to estimate the factors that may contribute to intrauterine death and clarify the causes of delays in the provision of medical assistance. The use of the ICD-PM and ReCoDe clinico-morphological classifications was argued as being complementary in determining the specific causes of stillbirth at term.

**The scientific important problem solved:** Determination of delays in providing optimal obstetric care and modifiable factors contributing to stillbirth depending on the specific cause of intrauterine death of the mature foetus.

**The theoretical importance of the work:** The importance of an integrated approach to the causes of intrauterine death of the mature foetus was demonstrated, emerging from the anamnestic, clinical-paraclinical and patho-morphological data. The verbal autopsy questionnaire and the results of the maternal interview expand the opportunity to estimate factors that may contribute to intrauterine foetal death and delays in providing medical care. The genetic polymorphism without clinical manifestations of hereditary thrombophilia that predisposes pregnant women to severe pregnancy complications, including intrauterine death of the foetus, was delimited. The use of ICD-PM and ReCoDe clinical and clinico-morphological classifications has been argued as complementary in determining the specific causes of stillbirth at term.

**The applicative value of the work:** Timely recognition of the factors that contribute to the death of the mature foetus, and their elimination, will reduce the number of cases of stillbirth at term. The application of the corrosive method in the macroscopic evaluation of the vascularization peculiarities of the villous chorion allowed the identification of the role of changes in the placental vascular bed in foetal thanatogenesis. The use of the ReCoDe classification supported the modern concept of "Foetus as a patient" and allowed FGR to be highlighted as a specific cause of foetal death. Reducing the panel of thrombophilic genes recommended for patients with a history of stillbirth at term increases the economic accessibility of the implemented methods. The TaqMan qPCR method for the diagnosis of genetic polymorphism allows shortening the time of conducting the investigation and excludes the possibility of human error.

**The implementation of scientific results:** The main results of the study were applied in the practical activity of Institute of Mother and Child, Centre for Reproductive Health and Medical genetics, as well as in the didactic process of the Department of Obstetrics and Gynaecology of SMFU "Nicolae Testemitanu".

**BURSACOVSCAIA NATALIA**

**MORTALITATEA ANTE- ȘI INTRANATALĂ A FEȚILOR NĂSCUȚI LA TERMEN**

**321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

---

Aprobat spre tipar: 22.07.2024

Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar digital.

Tiraj 60 ex.

Coli de tipar: 2,0

---