

**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**

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Petrov Victor, doctor în științe  
medicale, conferențiar cercetător

Consultant științific:

Ețco Constantin, doctor habilitat în  
științe medicale, profesor universitar

Autor:

Bursacovscaia Natalia

**CHIȘINĂU, 2024**

**© BURSACOVSCAIA Natalia, 2024**

## CUPRINS

|  |    |
|--|----|
| <b>ADNOTARE</b> .....  | 5  |
| <b>АННОТАЦИЯ</b> .....   | 6  |
| <b>SUMMARY</b> .....   | 7  |
| <b>LISTA TABELELOR</b> .....   | 8  |
| <b>LISTA FIGURILOR</b> .....   | 10 |
| <b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....  | 13 |
| <b>INTRODUCERE</b> .....   | 15 |
| <b>1. MORTINATALITATEA: TENDINȚE ȘI PROBLEME ACTUALE</b> .....   | 22 |
| 1.1. Definiție, date epidemiologice și sisteme de clasificare ale decesului intrauterin .....  | 22 |
| 1.2. Caracteristica factorială și cauzală ai mortinatalității la termen.....   | 26 |
| 1.3. Rolul patologiei placentei și anexelor în decesul intrauterin al fătului .....  | 38 |
| 1.4. Trombofilia înăscută și mortinatalitatea .....  | 41 |
| 1.5. Concluzii la capitolul 1 .....  | 47 |
| <b>2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU</b> .....   | 49 |
| 2.1. Caracteristica generală a studiului .....   | 49 |
| 2.2. Metodele clinico-paraclinice de cercetare .....   | 52 |
| 2.4. Concluzii la capitolul 2.....   | 57 |
| <b>3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI APRECIEREA FACTORILOR DE RISC MEDICALI ȘI NONMEDICALI ÎN SARCINILE FINALIZATE CU DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN</b> ..... | 59 |
| 3.1. Factorii de risc nonmedicali ai mortinatalității la termen.....   | 59 |
| 3.2. Factorii de risc medicali ai mortinatalității la termen.....  | 65 |
| 3.3. Concluzii la capitolul 3 .....  | 84 |
| <b>4. PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE ALE COMPLEXULUI PLACENTAR ÎN DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN</b> .....  | 86 |
| 4.1. Metode morfologice de studiu .....  | 86 |
| 4.2. Particularitățile macroscopice ale complexului placentar .....  | 87 |
| 4.3. Particularitățile structurale histopatologice în placentopatiile cu decesul intrauterin al fătului matur .....  | 90 |
| 4.4. Concluzii la capitolul 4.....   | 98 |
| <b>5. IMPACTUL TROMBOFILILOR ÎNNĂSCUTE ASUPRA DECESULUI INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN</b> .....   | 99 |
| 5.1. Caracteristica pacientelor incluse în cercetarea prospectivă .....  | 99 |

|  |            |
|--|------------|
| 5.2. Identificarea și asocierea polimorfismelor genetice MTHFR la pacientele incluse în studiu   | 103        |
| 5.3. Identificarea polimorfismelor genetice ale Factorului V de coagulare (Leiden) a sângelui pentru pacientele incluse în cercetare ..... | 111        |
| 5.4. Identificarea polimorfismelor genetice ale protrombinei F2 pentru pacientele incluse în cercetare.....                                | 113        |
| 5.5. Identificarea polimorfismelor genetice ale factorului XIII de coagulare pentru pacientele incluse în cercetare .....                  | 115        |
| 5.6. Efectul cumulativ al mutațiilor genetice trombofilice la pacientele incluse în studiu.....  | 118        |
| 5.7. Concluzii la capitolul 5 .....  | 119        |
| <b>6. DETERMINAREA STRUCTURII CAUZALE A MORTINATALITĂȚII LA TERMEN ÎN REPUBLICA MOLDOVA .....</b>  | <b>121</b> |
| 6.1 Utilizarea clasificării ICD-PM pentru determinarea structurii cauzale a mortinatalității la termen .....                               | 121        |
| 6.2 Utilizarea clasificării ReCoDe în calitate de instrument de elucidare a structurii cauzale a mortinatalității la termen .....          | 128        |
| 6.3 Concluzii la capitolul 6.....  | 131        |
| <b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE .....</b>   | <b>132</b> |
| <b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI .....</b>   | <b>140</b> |
| <b>CONCLUZII GENERALE.....</b>   | <b>140</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIE .....</b>  | <b>143</b> |
| <b>ANEXE .....</b>   | <b>165</b> |
| Anexa 1. Chestionarul studiului al mortinatalității la termen.....   | 165        |
| Anexa 2. Chestionarul autopsiei verbale .....  | 172        |
| Anexa 3. Certificate de inovator .....   | 175        |
| Anexa 4. Acte de implementare .....  | 179        |
| Anexa 5. Genotipurile observate și așteptate în cele două loturi de studiu .....   | 186        |
| Anexa 6. Dovezile prin care se certifică participarea la congrese, conferințe.....   | 191        |
| Anexa 7. Confirmarea burselor obținute în cadrul doctoratului .....  | 202        |
| Anexa 8. Clasificarea ReCoDe (relevant condition at death) .....   | 205        |
| Anexa 9. Exemple de CTG patologic în naștere .....   | 206        |
| <b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDIRII .....</b>   | <b>207</b> |
| <b>CV-ul AUTORULUI .....</b>   | <b>208</b> |

## 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 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 paciențele 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 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”.

# АННОТАЦИЯ

Бурсаковская Наталья

**"Анте- и интранатальная смертность плодов, родившихся в срок"**

Диссертация на степень 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 источников; 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 пациенток, 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. Продemonстрировано, 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. Тестемицану»,

# SUMMARY

Bursacovscaia Natalia

## “Ante- and intrapartum foetal mortality at term”

Thesis for the doctor of medicine, 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".

## LISTA TABELELOR

| Numărul tabelului | Titlul Tabelului  | Pagina |
|-------------------|---|--------|
| Tabelul 1.1       | Rata mortinatalității și definirea ei în diferite țări ale lumii (OMS)  | 23     |
| Tabelul 1.2       | Polimorfisme genetice care determină tendința către tromboze și trombofilie   | 43     |
| Tabelul 2.1.      | Program de amplificare  | 54     |
| Tabelul 3.1.      | Riscul decesului intrauterin al fătului în funcție de studii  | 60     |
| Tabelul 3.2       | Repartizarea venitului lunar al familiei în lotul de bază și de control   | 61     |
| Tabelul 3.3       | Influența statutului marital asupra ratei decesului intrauterin al fătului  | 62     |
| Tabelul 3.4       | Schimbul partenerului de viață înainte de sarcina actuală   | 62     |
| Tabelul 3.5       | Repartizarea pacientelor în funcție de metoda de contracepție utilizată anterior sarcinii actuale                   | 63     |
| Tabelul 3.6       | Repartizarea pacientelor în raport de poziția preferabilă în timpul somnului  | 64     |
| Tabelul 3.7       | Anamneza obstetricală a pacientelor incluse în cercetare  | 67     |
| Tabelul 3.8       | Repartizarea gravidelor după paritate   | 68     |
| Tabelul 3.9       | Antecedente de decese fetale la pacientele încadrate în studiul   | 68     |
| Tabelul 3.10      | Repartizarea gravidelor în funcție de luarea în evidență la medicul de familie                                      | 69     |
| Tabelul 3.11      | Maladii nontransmisibile la pacientele din ambele loturi de studiu  | 72     |
| Tabelul 3.12      | Stratificarea riscului de mortinatalitate la termen în funcție de factorul Rh al pacientei și paritatea             | 73     |
| Tabelul 3.13      | Modalitatea de rezolvare a sarcinii în loturi și subploturi de studiu   | 76     |
| Tabelul 3.14      | Modalitatea inducției travaliului în lotul de bază L1 (n=216)   | 77     |
| Tabelul 3.15      | Debutul travaliului la pacientele din ambele loturi de studiu în termene de sarcină mai mici de 39 săpt. de sarcină | 80     |
| Tabelul 3.16      | Suferința fetală intrauterină în loturile de studiu   | 83     |
| Tabelul 4.1.      | Rezultatele testării ipotezei nule  | 88     |
| Tabelul 4.2       | Particularitățile organometrice ale complexelor placentare studiate   | 88     |
| Tabelul 4.3       | Tulburările placentare vasculare materno în loturile studiate   | 91     |
| Tabelul 4.4       | Tulburările de dezvoltare de origine vasculară fetală în loturile de studiu   | 93     |
| Tabelul 4.5       | Tulburările perfuzionale vasculare fetale în loturile studiate  | 95     |
| Tabelul 4.6       | Dereglare integrității placentei de origine fetală în 2 loturi de studiu  | 95     |



|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| Tabelul 4.7  | Modificări inflamator-infecțioase în complexe placentare studiate   | 96  |
| Tabelul 5.1  | Caracteristica pacienților incluse în cercetare   | 99  |
| Tabelul 5.2  | Anamneza ginecologică și obstetricală în loturile de studiu   | 100 |
| Tabelul 5.3  | Modalitatea de finalizarea a sarcinilor în loturile de studiu   | 101 |
| Tabelul 5.4. | Coagulograma sângelui la pacientele din ambele loturi de studiu   | 102 |
| Tabelul 5.5  | Biometria fetală în loturile de studiu  | 103 |
| Tabelul 5.6  | Repartizarea nou-născuților din loturile de studiu conform coridorului respectiv de percentile                            | 103 |
| Tabelul 5.7  | Distribuția frecvenței genotipurilor și alelelor genelor-candidate MTHFR C677T  | 105 |
| Tabelul 5.8  | Distribuția frecvenței genotipurilor și alelelor genei MTHFR A1298C   | 107 |
| Tabelul 5.9  | Frecvența haplotipurilor genei MTHFR (677/1298)   | 108 |
| Tabelul 5.10 | Distribuirea frecvenței genotipurilor variantei polimorfe G1691A a genei factorului V de coagulare                        | 111 |
| Tabelul 5.11 | Distribuția frecvenței genotipurilor și alelelor genelor G20210A depistate în loturile de studiu                          | 114 |
| Tabelul 5.12 | Frecvența genotipurilor polimorfismelor factorului XIII de coagulare  | 116 |
| Tabelul 5.13 | Asocieri ale greutății nou-născutului cu polimorfismul genei F13A1 la gravidele din ambele loturi de studiu               | 117 |
| Tabelul 6.1  | Stările sau complicațiile sănătății materne la momentul survenirii decesului antenatal                                    | 124 |
| Tabelul 6.2  | Stările sau complicațiile sănătății materne la momentul survenirii decesului intranatal                                   | 126 |
| Tabelul 6.3  | Tabelul rezumativ ICD-PM pentru mortinatalitate la termen și condițiile materne în funcție de perioada de deces (abs., %) | 127 |

## LISTA FIGURILOR

| Numărul<br>figurii | Titlul figurii   | Pagina |
|--------------------|--|--------|
| Figura 1.1         | Dinamica mortalității perinatale, mortinatalității și decesului neonatal precoce în Republica Moldova, aa. 2008-2022               | 23     |
| Figura 1.2         | Clasificarea modificărilor placentare (Bursacovscaia N., 2019)   | 40     |
| Figura 1.3         | Asocierea dintre factorii de risc protrombotici și trombofilia în geneza trombozelor și sindromul pierderii fetale, Momot A., 2015 | 43     |
| Figura 1.4         | Mecanismul acțiunii factorului V de coagulare, Michelle LaBonte, 2014  | 45     |
| Figura 2.1         | Designul studiului analitic retrospectiv de tip caz-control  | 50     |
| Figura 2.2.        | Designul studiului prospectiv de cohortă.  | 52     |
| Figura 2.3         | Esența metodei TaqMan, ©2024   | 53     |
| Figura 2.4         | Graficul de amplificare - statut homozigot după alela mutantă  | 54     |
| Figura 3.1         | Sprijinul emoțional acordat gravidelor de către membrii de familie   | 63     |
| Figura 3.2         | Repartizarea pacienților după vârstă   | 66     |
| Figura 3.3         | Repartizarea pacienților din lotul de bază (L1) și de control (L0) pe 5 grupe de vârstă  | 66     |
| Figura 3.4         | Testarea ipotezei nule în privința vizitelor la medicul de familie și la ginecolog   | 70     |
| Figura 3.5         | Diagnosticul genetic prenatal la paciențele din ambele loturi de studiu  | 71     |
| Figura 3.6         | Patologia infecțioasă maternă și riscul decesului intrauterin al fătului matur   | 73     |
| Figura 3.7         | Riscul decesului intrauterin al fătului matur în funcție de evoluția sarcinii  | 74     |
| Figura 3.8         | Caracterul mișcărilor fetale în sarcină la paciențele cu și fără RCF   | 75     |
| Figura 3.9         | Proporția feților decedați intranatal în grupurile de paciențe rezolvate prin diferite metode                                      | 77     |
| Figura 3.10        | Riscuri de traumatism obstetrical matern în naștere cu făt decedat ”in utero”  | 78     |
| Figura 3.11        | Repartizare duratei sarcinii conform săptămânilor complete de gestație în loturile cercetate                                       | 79     |
| Figura 3.12        | Compararea termenului de sarcină în 2 loturi de studiu prin criteriul non-parametric   | 81     |

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Figura 4.1.  | Etapa I: introducerea intravasculară diferențiată a coloranților în vasele cordonului ombilical (roșu – rețea arterială, negru – rețea venoasă). Macropreparat. | 86 |
| Figura 4.2   | Etapa intermediară: distrugerea parțială a parenchimului placentar ca rezultat al acțiunii soluției corozive. Macropreparat                                     | 86 |
| Figura 4.3   | Etapa finală. Coroziunea totală a parenchimului placentar. Macropreparat  | 87 |
| Figura 4.4   | Insertia cordonului ombilical în 2 loturi studiate  | 89 |
| Figura 4.5   | Complex placentar. Inserție vilamentoasă a cordonului ombilical. Macrofoto.   | 89 |
| Figura 4.6   | Complex placentar. Chist corio-amnionic. Macrofoto.   | 89 |
| Figura 4.7   | Nodul veridic al cordonului ombilical. Macrofoto.   | 90 |
| Figura 4.8   | Infarcte ischemice multiple și depuneri de fibrină. Macrofoto.  | 90 |
| Figura 4.9.  | Arteriopatie deciduală. Ateroză asociată cu necroză fibrinoidă a pereților arterelor spiralate. Tromboză vasculară. 37 s.g.×40. Colorație H&E.                  | 91 |
| Figura 4.10  | Tromboza stratificată a spațiului intervilos cu modificări compensatorii focale în vilozitățile adiacente și depuneri de fibrinoid. 37 s.g. ×40. Colorație H&E. | 91 |
| Figura 4.11  | Tromboza vasculară corio-amnionică cu infarct ischemic adiacent 39 s.g.× 40. Colorație H&E.   | 92 |
| Figura 4.12  | Tromboza vasculară corio-amnionică cu infarct ischemic adiacent - 39 s.g.×40. Colorație H&E.  | 92 |
| Figura 4.13  | Trombi intravasculari eritrocitari și corioamnionali. 39 s.g.×40. Colorație H&E.  | 93 |
| Figura 4.14  | Colaps vascular în infarct ischemic vechi. 37 s.g.×40. Colorație H&E.   | 93 |
| Figura 4.15. | Infarct ischemic vechi cu modificări compensatorii adiacente în forma de proliferare sincițială ”în muguri” și pletoză sculară. 37 s.g.×40. Colorație H&E       | 93 |
| Figura 4.16. | Infarct ischemic recent. 37 s.g.×40. Colorație H&E.   | 93 |
| Figura 4.17  | Discronism de maturizare corio-vilară, neoformare compensatorie vasculară. 38 s.g.×40. Colorație H&E.   | 94 |
| Figura 4.18  | 18 Proliferare compensatorie de sincițiu și citotrofoblast în infarct recent cu depuneri de fibrinoid. 38 s.g.×40. Colorație H&E.                               | 94 |
| Figura 4.19  | Deciduită bazală limfo-plasmocitară cu vilită productiv-proliferativă. 38 s.g.×40. Colorație H&E.   | 97 |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| Figura 4.20 | Vilită erozivă focală. 38 s.g.×40. Colorație H&E.   | 97  |
| Figura 4.21 | Depuneri intervilare de fibronoid cu necroza vilozităților înglobate, circumferențiar -vilozități terminale colabate - 38 s.g.×40. Colorație H&E. | 97  |
| Figura 4.22 | Hiperplazia mediei vasculare corioamniotice. 39 s.g.×40. Colorație H&E.   | 197 |
| Figura 5.1  | Repartizarea duratei sarcinii conform săptămânilor complete de gestație în lotul de control și lotul de bază                                      | 101 |
| Figura 5.2  | Genotiparea MTHFR C677T, lotul de control, Taq Reagents, 7500 Softwear v2.3   | 106 |
| Figura 5.3  | Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR C677T în cele două loturi de studiu   | 108 |
| Figura 5.4  | Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR A1298C în cele două loturi de studiu  | 109 |
| Figura 5.5  | Frecvența alelelor genei MTHFR A1298C la gravidele investigate  | 110 |
| Figura 5.6  | Frecvența alelelor genei G1691A factorului V Leiden la pacientele investigate   | 112 |
| Figura 5.7  | Frecvența alelelor genei G103T factorului XIII de coagulare la gravidele investigate  | 116 |
| Figura 5.8  | Frecvența alelelor mutante la pacientele incluse în studiu  | 118 |
| Figura 5.9  | Testarea ipotezei nule – retribuția frecvenței alelelor mutante este egală în ambele loturi de studiu   | 119 |
| Figura 6.1  | Locul survenirii decesului în utero al fetiilor maturi  | 122 |
| Figura 6.2  | Cauzele principale ale decesului antenatal și codurile ICD-PM   | 123 |
| Figura 6.3  | Cauze principale ale decesului intranatal și coduri ICD-PM  | 125 |
| Figura 6.4  | Stările relevante la momentul decesului în utero conform sistemului ReCoDe (Grupe)  | 128 |
| Figura 6.5  | Stările relevante la momentul decesului în utero conform sistemului ReCoDe  | 129 |

## LISTA ABREVIERILOR

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>ADN</b>           | Acid dezoxiribonucleic  |
| <b>AMU</b>           | Asistență Medicală Urgentă  |
| <b>APC</b>           | Proteină C activată   |
| <b>ARN</b>           | Acid ribonucleic  |
| <b>CA</b>            | Circumferință abdominală  |
| <b>CTG</b>           | Cardiotocografie  |
| <b>CMV</b>           | Citomegalovirus   |
| <b>DPPNI</b>         | Decolare precoce de placentă normal inserată                              |
| <b>DG</b>            | Diabet gestațional  |
| <b>EDTA</b>          | Acid etilendiaminotetraacetic   |
| <b>ENAP</b>          | Planului de Acțiune pentru Fiecare Nou-Născut (Every Newborn Action Plan) |
| <b>ES</b>            | Eroare standard   |
| <b>F13a1</b>         | Factorul XIII de coagulare, subunitatea a1                                |
| <b>F2</b>            | Protrombină, factorul II de coagulare                                     |
| <b>FHW</b>           | Echilibrul Hardy-Weinberg   |
| <b>FV</b>            | Factorul V de coagulare   |
| <b>FVL</b>           | Mutația factorului V Leiden   |
| <b>FIGO</b>          | Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică                     |
| <b>H&amp;E</b>       | Hematoxilină și eozină  |
| <b>HTAIS</b>         | Hipertensiune indusă de sarcină   |
| <b>IBM®SPSS®</b>     | Platforma ce oferă analiză statistică avansată                            |
| <b>ICD-PM</b>        | Clasificare Internațională a Maladiilor - Mortalitate Perinatală          |
| <b>Î</b>             | Interval de încredere   |
| <b>IMC</b>           | Indicele Masei corporale  |
| <b>IMSP</b>          | Instituție medico-sanitară publică  |
| <b>IMșiC</b>         | Institutul Mamei și Copilului   |
| <b>IRA</b>           | Infecție respiratorie acută   |
| <b>ISTH</b>          | Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază                        |
| <b>ÎFU</b>           | Înălțimea fundului uterin   |
| <b>L<sub>0</sub></b> | Lotul de control  |
| <b>L<sub>1</sub></b> | Lotul de studiu (de bază)   |
| <b>MS</b>            | Ministerul Sănătății  |
| <b>MTHFR</b>         | Metilentetrahidrofolatreductază   |
| <b>MTR</b>           | Metionin sintază  |
| <b>ng/uL</b>         | Nanograme pe microlitru   |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>NU</b>                  | Națiunile Unite  |
| <b>OMS</b>                 | Organizația Mondială a Sănătății   |
| <b>ONU</b>                 | Organizația Națiunilor Unite   |
| <b>OR</b>                  | Oddus Ratio (Raportul șanselor, cotelor sau probabilităților)                                |
| <b>p</b>                   | Puterea statistică   |
| <b>PAI-1</b>               | Inhibitorul activării plasminogenului -1   |
| <b>PAI-2</b>               | Inhibitorul activării plasminogenului -2   |
| <b>PAPP-A</b>              | Proteina plasmatică A asociată cu sarcină  |
| <b>PC</b>                  | Poteina-C  |
| <b>PCR</b>                 | Reacție de Polimerizare in Lanț  |
| <b>PDC</b>                 | Clasificarea Mortalității Perinatale (Perinatal Death Classification)                        |
| <b>PSANZ</b>               | Societatea Perinatală din Australia și Noua Zeelandă   |
| <b>qPCR</b>                | Reacția cantitativă a polimerazei în lanț  |
| <b>RCF</b>                 | Retenția creșterii fetale  |
| <b>ReCoDe</b>              | Condiție relevantă la momentul decesului (Relevant Condition at Death)                       |
| <b>RM</b>                  | Republica Moldova  |
| <b>RP</b>                  | Raportul probabilității  |
| <b>RR</b>                  | Riscul relativ   |
| <b>RȘ</b>                  | Raportul șanselor (OR)   |
| <b>s.a.</b>                | Săptămâni de amenoree  |
| <b>s.g</b>                 | Săptămâni de gestație  |
| <b>SAF</b>                 | Sindromul antifosfolipidic   |
| <b>SNC</b>                 | Sistemul Nervos Central  |
| <b>SR</b>                  | Spital Raional   |
| <b>SUA</b>                 | Statele Unite ale Americii   |
| <b>t</b>                   | Criteriul Student  |
| <b>TaqMan®</b>             | Amplificarea și detectarea unor variante specifice ale ADN genomic studiat                   |
| <b>TULIP</b>               | Denumirea clasificării ce determină cauza fundamentală și mecanismul mortalității perinatale |
| <b>uL</b>                  | microlitru   |
| <b>UNICEF</b>              | Fondul Națiunilor Unite pentru Copii   |
| <b>vs.</b>                 | Versus   |
| <b><math>\chi^2</math></b> | Testul chi-pătrat  |

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța temei abordate.**

Una dintre problemele globale ale obstetricii, perinatologiei și sănătății publice este mortinatalitatea. Semnificația socială a acestei probleme se datorează ratei sale înalte ce de 8 ori depășește rata mortalității materne [1]. Mortalitatea perinatală, precum și structura cauzală a acesteia, caracterizează calitatea îngrijirilor medicale acordate mamelor și copiilor. Unul dintre indicatorii mortalității perinatale este mortinatalitatea. La nivel global, în 2019, s-a apreciat că aproximativ 2,0 milioane de copii au fost născuți morți după 28 de săptămâni de gestație, cu o rată a mortinatalității de 13,9‰ (90% ÎI 13,5–15,4) [2]. Conform ultimelor estimări ale OMS și UNICEF, pe globul pământesc, la fiecare 16 secunde se naște un făt mort [3]. Cu toate acestea, rata mortinatalității variază semnificativ de la o regiune la altă: de la 2,9 ‰ în Europa de Vest până la 22,8 ‰ în Africa de Vest și Centrală [4]. Primele 10 țări cu cea mai mare povară, ca de exemplu India, Nigeria, Pakistan, acoperă 60% din decesele materne, cazurile de mortinatalitate și decesele neonatale și 51% din născuții vii din lume [5]. În Republica Moldova rata mortinatalității a constituit 6,1 și 6,6 la 1000 de născuți vii și morți în anul 2019 și 2020, respectiv. 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 ‰) (Gender Data portal, 2021) [22].

O problemă și mai mare pentru sănătate publică o prezintă mortinatalitatea la termen. În special, dacă ținem cont de faptul că prevenirea mortinatalității la termen necesită intervenții în mare parte necostisitoare, ceea ce este foarte actual pentru condițiile social-economice existente ale Republicii Moldova [6]. În acest context, Gordon G.S. Smith subliniază că prevenirea mortinatalității la termen ar trebui să aibă cea mai înaltă prioritate din partea serviciului perinatal [7]. Pentru țările cu venituri înalte rata mortinatalității la termen constituie 1 la 1000 de nașteri la termen [7]. 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].

Momentul exact, cauzele și circumstanțele decesului intrauterin al fătului și ale mortalității neonatale în țările cu venituri mici și medii rămân slab descrise, în special pentru decesele antenatale și decesele care au loc la domiciliu [9]. În 2022, Națiunile Unite au raportat că 45% de decese intrauterine au loc în perioada intranatală, variind de la 13%, rata atestată în Europa, America de Nord, Australia și Nova Zeelanda până la 53% în unele țări ale Oceaniei și Asiei. În RM, moartea intranatală a fătului în structura mortinatalității a constituit 14,1% în anul 2018 [10]. Majoritatea cazurilor de mortinatalitate intranatală ar putea fi prevenite cu îngrijire de calitate în timpul nașterii [11].

Părinți, care s-au confirmat cu un caz de mortinatalitate suportă consecințe psiho-sociale grave, precum: anxietatea, depresia de lungă durată, tulburări legate de stresul posttraumatic și stigmatizarea. S-a observat că femeile care au avut o naștere cu un făt mort riscă de a experimenta acest lucru din nou la sarcinile ulterioare, decât alte gravide. Astfel, prezența istoricului de deces intrauterin al fătului, în dependentă de populație, este asociată cu riscul dublu/cvadruplu sporit de recurență [12].

Strategia globală a ONU pentru sănătatea femeilor, copiilor și adolescenților (2016-2030) și Planul de Acțiune pentru Fiecare Nou-născut (elaborat de UNICEF și OMS) solicită eliminarea completă a cazurilor de decese intrauterine prevenibile, până 2030 [3, 4, 5]. Pentru a atinge acest obiectiv ambițios, OMS se angajează să:

- îmbunătățească înțelegerea fenomenului de mortinatalitate;
- să reducă stigmatizări, tabuuri și concepțiile greșite;
- să contribuie la evidențierea țintelor naționale și locale de reducere a mortinatalității;
- să consolideze sisteme de sănătate pentru a oferi îngrijiri de înaltă calitate [3].

În RM, studierea mortalității perinatale a parcurs câteva etape. În anii 1998-2002 programul de ameliorare a asistenței medicale perinatale în Republica Moldova a fost susținut de reprezentanța UNICEF în Republica Moldova (conducător științific – dr. hab. șt. med., P. Stratulat) [13]. Începând cu anul 2003, Reprezentanța UNICEF în Republica Moldova este donatorul principal în comun cu Biroul de cooperare (Elveția) al Programelor „Promovarea serviciilor perinatale de calitate”, „Implementarea matriței BABIES și managementului calității totale în sistemul de supraveghere perinatală” [13]. În cadrul Programului de Stat „Biomedicina, farmaceutica, menținerea și fortificarea sănătății”, în anii 2006-2008, în ÎMSP IMȘIC a fost realizat proiectul instituțional „Determinarea factorilor de risc major în morbiditatea și mortalitatea perinatală”. Studiul a urmărit stabilirea factorilor materni, ai evoluției sarcinii, nașterii și perioadei precoce care pot mai des provoca stări patologice sau decesul copilului [14]. În anii 2006-2010 Proiectul ”Dincolo de cifre” a implementat în RM auditul mortalității perinatale ca un mijloc de îmbunătățire îngrijirilor mamei și nou-născutului. Activitățile-cheie pentru acest proiect au inclus instruire în audit, înființarea comitetelor de audit și diseminarea informațiilor [6]. În 2017, în cadrul IMȘIC de către d-na Carauș Tatiana a fost susținută teza de doctor în științe medicale cu tematica ”Determinarea factorilor de risc și argumentarea științifică a unei noi abordări de analiză a deceselor nou-născuților la termen”, specialitatea 322.01 – Pediatrie și neonatologie. În perioada, 2015-2019, în IMȘIC s-a desfășurat proiectul instituțional „Mortinatalitatea în Republica Moldova: estimarea factorilor medico-sociali și direcțiile principale de micșorare a pierderilor fetale”,



conducător de proiect – Ștefan Gațcan, dr. șt. med., conf. cercetător. Toate programele menționate au făcut posibilă diminuarea ratei mortalității perinatale de la 13,7‰, în anul 2008, până la 10,7‰ în anul 2020 [10]. Astfel, a fost realizat unul din obiectivele Planului de Acțiune pentru Fiecare Nou-Născut (ENAP), și anume 12 sau mai puține nașteri cu mort-născuți la 1000 de nașteri în fiecare țară până în 2030 [5]. Pe de altă parte, în pofida progresului semnificativ în domeniului compartimentului perinatal al obstetricii, în RM rata mortinatalității rămâne a fi de 2 ori mai mare decât în țările Europei de Vest. Modernizarea serviciului perinatal a condus la o reducere semnificativă a mortalității neonatale precoce pe parcursul ultimelor câteva decenii, în timp ce ratele mortinatalității au atins un platou [10].

Astfel, rata mortalității neonatale precoce a scăzut de la 6,1‰ în anul 2008 la 3,8‰ în 2022, totodată valorile mortinatalității rămân destul de stabile sau chiar ușor mărindu-se de la 6,0‰ în anul 2017 la 7,6‰ în 2021. În anul 2021, în RM mortinatalitatea a justificat 65,5% din numărul pierderilor fetale perinatale. Aceleași probleme s-au observat și la nivel global. În anii 2000-2019, mortalitatea copiilor sub cinci ani a scăzut cu aproximativ 4,3%, mortalitatea neonatală (în perioada 0-28 de zile după naștere) cu 2,9%, mortinatalitatea având rata cea mai mică de diminuare – de 2,3%. [4]. Țările și comunitatea globală a sănătății au acordat mult mai puțină atenție acestei probleme de sănătate publică, decât mortalității materne și infantile, vizate în mod explicit de Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului [15].

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”, Cifrul 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 optimale.
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 feteilor născuți după 37 săptămâni de sarcină.

**Sinteza metodologiei de cercetare.** 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 Ceadâr-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).

**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 trombofilic 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 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 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 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.

**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.

**Aprobarea rezultatelor.** Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale (Anexa 6):

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 Institutului Mamei și Copilului", 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 Institutul Mamei și Copilului (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);

- ședinței Seminarului Științific de Profil pe specialitatea Obstetrică și Ginecologie 321.15 al IMȘIC (proces-verbal № 1 din 11.03.2024).

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 de bază și se compartimentează în: 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.

În **Introducere** este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, înaintată ipoteza cercetării, efectuată sinteza metodologiei de cercetare și justificate metodele de cercetare folosite. Totodată, în capitolul dat este prezentat sumarul capitolelor tezei, cu axarea pe investigațiile efectuate și necesitatea acestora pentru atingerea scopului și a obiectivelor cercetării.

În **Capitolul 1 - "Mortinatalitate: tendințe și probleme actuale"**- s-a efectuat sinteza informației expuse în literatura de specialitate referitoare la decesul intrauterin al fătului. Au fost descrise date epidemiologice și sisteme contemporane de clasificare al decesului intrauterin al fătului matur, demonstrată caracteristica factorială și cauzală a mortinatalității pe baza cercetărilor științifice mondiale din ultimii 5 ani, elucidat rolul patologiei placentei și a anexelor în decesul intrauterin al fătului, precum și prezentate date contemporane despre impactul trombofiliilor înăscute asupra rezultatului nefavorabil al sarcinii.

În **Capitolul 2 - "Material și metode de studiu"** – este elucidată caracteristica generală a studiului, descris designul studiului, explicată formarea loturilor de studiu cu indicarea criteriilor de includere și excludere din cercetare. Au fost prezentate 4 direcțiile ale cercetării: 1) studiul retrospectiv de tip caz-control pe baza a 648 de nașteri la nivelul I, II și III, inclusiv 216 cazuri de deces intrauterin al fătului matur; 2) studiul prospectiv cu testare a 120 de paciente, care au născut la termen, pentru 5 polimorfisme genetice ce contribuie la trombofilie ereditară; 3). studiul morfologic al complexului placentar din 230 de sarcini, care s-au finalizat la termen, dintre care 115 – cu decesul intrauterin al fătului; 4). autopsie verbală cu 171 de paciente, care au născut la termen, inclusiv 39 de paciente care au născut un făt mort după 37 săpt. de gestație. În capitol, sunt relevate metodele clinico-paraclinice utilizate, principiile de aplicare a testelor de laborator. Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizând programele Microsoft Excel (din pachetul Microsoft Office 2010) și IBM®SPSS® Statistics 22.

În **Capitolul 3 - "Particularitățile clinico-evolutive și aprecierea factorilor de risc medicali și nonmedicali în sarcinile finalizate cu decesul intrauterin al fătului la termen"** - sunt analizați

și descriși, în figuri și tabele, factorii de risc medicali și nonmedicali, modificabili și non-modificabili ai decesului intrauterin al fătului matur. Sunt relevate particularitățile clinico-evolutive ale sarcinilor la pacientele din ambele loturi de cercetare. Se investighează modalitatea terminării sarcinii în 2 loturi de studiu, indicate metodele de inducție a travaliului pe fon de făt decedat, se descrie nivelul traumatismului obstetrical în dependență de rezultatul final al sarcinii. Este analizată oportunitatea utilizării regulei săptămânii 39<sup>a</sup> printre pacientele încadrate în cercetare și apreciată intensitatea mișcărilor fetale ca un instrument de evaluare a stării intrauterine a fătului.

În **Capitolul 4 "Particularitățile morfologice ale complexului placentar în decesul intrauterin al fătului la termen"** sunt prezentate caracteristicile macroscopice ale complexului placentar, în special particularitățile organometrice ale placentei și anexelor. Sunt expuse rezultatele examinării particularităților vasculare ale corioamniionului placentar prin utilizarea metodei corozive. Demonstrate anomaliile de inserție și înnodare a cordonului ombilical. În cadrul studiului histopatologic al placentelor, toate modificările placentei au fost descrise prin prisma tulburărilor vasculare, de dezvoltare și inflamator-infecțioase.

**Capitolul 5 "Impactul trombofiliei înăscute asupra decesului intrauterin al fătului la termen"** include caracteristica pacientelor investigate în cercetare prospectivă. Au fost identificate polimorfismele genetice ale MTHFR, ale Factorului V de coagulare (FV, Leiden), ale protrombinei FII, ale factorului XIII de coagulare pentru pacientele incluse în cercetare. Este studiat modul de înlănțuire a alelelor genelor MTHFR677T și MTHFR1298C și cele care sunt în dezechilibru de înlănțuire. Totodată, este relevat efectul cumulativ al mutațiilor genetice trombofilice la pacientele incluse în studiu.

În **Capitolul 6 "Determinarea structurii cauzale a mortalității la termen în Republica Moldova"** – utilizând sistemul standardizat de clasificare a cazurilor de mortalitate și a deceselor neonatale ICD- PM, se indică momentul survenirii decesului, este determinată cauza principală a decesului perinatal care e atribuită unui cod din rubricile propuse, precum și au fost constatate afecțiunile sau complicațiile materne la momentul survenirii decesului perinatal. Pentru elucidarea condițiilor relevante ce au stat la baza decesului intrauterin al fătului la termen, s-a utilizat suplimentar un alt sistem de clasificare – ReCoDe. În comparație cu ICD-PM, clasificarea ReCoDe a permis să răspundem la întrebare "ce nu a mers bine" și nu "de ce".

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

Rezultatele studiului și importanța lor sunt prezentate în **"Concluzii și Recomandări"**.

# 1. MORTINATALITATEA: TENDINȚE ȘI PROBLEME ACTUALE

## 1.1. Definiție, date epidemiologice și sisteme de clasificare ale decesului intrauterin

*Definiția mortinatalității.* 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 [16]. Intensitatea fenomenului se caracterizează cu ajutorul “ratei mortinatalității”, mărimea relativă de coordonare, care reprezintă raportul dintre numărul cazurilor de deces în perioada ante- sau intranatală și numărul total de copii născuți vii și morți într-un trimestru sau an:

$$\text{Mortinatalitatea, } \% = \frac{\text{Numărul mort-născuților}}{\text{Numărul copiilor născuți (vii și morți)}} \times 1000 \quad [17]. \quad (1.1)$$

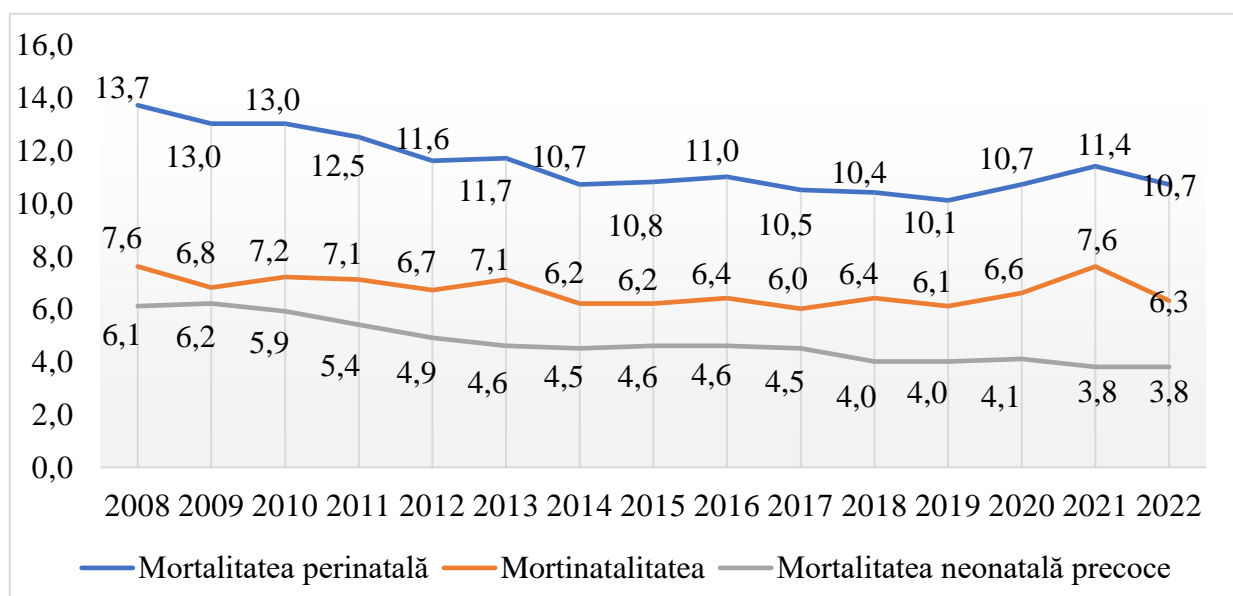
Organizația Mondială a Sănătății definește în mod standard mortinatalitatea ca nașterea unui copil mort la 22 săptămâni de gestație și mai mult, cu greutate la nașterea  $\geq 500$  g. De asemenea, OMS recomandă pentru comparație internațională folosirea unei alte clasificări, și anume: „nașterea unui copil mort la 28 săptămâni de gestație și mai mult, cu greutatea la naștere  $\geq 1000$  g, sau talia  $\geq 35$  cm” [11]. Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi face referire la mortinatalitate în cazul decesului fătului după 20 săptămâni de gestație [18]. Republica Moldova prin ordinul nr. 452 din 7 decembrie 2007 „Cu privire la măsurile de fortificare a serviciului perinatal în legătură cu trecerea la înregistrarea nou-născuților vii și morți de la vârsta de gestație 22 săptămâni și greutatea la naștere 500 g” a subscris la criteriile europene privind înregistrarea în statistica oficială de stat a nașterii și copiilor nou-născuți cu masa de la 500 g și de la 22 săptămâni de gestație [19, p. 5]. Caz de mortinatalitate antenatal este definit decesul fetal survenit înainte de debutul travaliului și intranatal – decesul din timpul travaliului sau nașterii [4]. Astfel, în cazul decesului fetal survenit înainte intranatal bătăile cordului fetal au fost detectabile la internare, însă fătul a decedat în perioada intrapartum și, prin urmare, a avut un scor Apgar 0 la 1 minut și la 5 minute după naștere și nu a prezentat semne de macerare [20].

*Date epidemiologice.* La nivel global, în 2019, s-a estimat că aproximativ 2,0 milioane de copii au fost născuți morți la 28 de săptămâni de gestație și mai mult, cu o rată globală a mortinatalității de 13,9 [90% Î 13,5–15,4] la 1000 de nașteri totale [4]. În fiecare zi, în 2021, peste 5.000 de bebeluși s-au născut morți la 28 sau mai multe săptămâni de gestație [2]. Dintre acestea, practic 40% de decese au survenit în timpul nașterii, în pofida faptului că două treimi de nașteri actualmente în lume au loc în instituțiile medicale [21]. Există diferențe uriase în ratele de mortinatalitate de la o țară la alta. Rata mortinatalității în diferite țări ale lumii este prezentată în tabelul 1.1 [22].

**Tabelul 1.1. Rata mortinatalității și definirea ei în diferite țări ale lumii (OMS)**

| Denumirea țării | Anul colectării informației | Definirea mortinatalității | Rata mortinatalității, ‰ |
|-----------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| SUA             | 2021                        | ≥ 20 săpt. [23]            | 2,73                     |
| Australia       | 2021                        | ≥ 20 săpt., ≥ 400 g. [24]  | 2,39                     |
| Canada          | 2021                        | ≥ 20 săpt., ≥ 500 g [25]   | 2,78                     |
| Argentina       | 2021                        | ≥ 1000 g                   | 4,3                      |
| Portugalia      | 2021                        | ≥ 22 săpt.                 | 2,23                     |
| Marea Britanie  | 2021                        | ≥ 24 săpt. [26]            | 2,7                      |
| Lituania        | 2021                        | ≥ 22 săpt.                 | 2,57                     |
| Irlanda         | 2021                        | ≥ 24 săpt., ≥ 500 g [27]   | 2,52                     |
| Africa de Sud   | 2021                        | ≥ 1000 g                   | 16,16                    |
| India           | 2021                        | ≥ 28 săpt. [28]            | 12,2                     |
| Federația Rusă  | 2021                        | ≥ 500 g                    | 3,29                     |
| România         | 2021                        | ≥ 22 săpt., ≥ 500 g        | 3,39                     |
| Moldova         | 2021                        | ≥ 22 săpt., ≥ 500 g [19]   | 6,98                     |

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. În anul 2020, aceste șase țări au reprezentat jumătate din numărul global estimat de născuți morți și 44% din născuții vii la nivel mondial. Numai India, Pakistanul și Nigeria au reprezentat o treime din povara totală a născuților morți și 27% din născuții vii [29]. Republica Moldova, 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.



**Figura 1.1. Dinamica mortalității perinatale, mortinatalității și decesului neonatal precoce în Republica Moldova, aa. 2008-2022**

În Republica Moldova, rata mortalității perinatale a scăzut de la 13,7‰ (anul 2008) până la 10,7‰ (anul 2022) (figura 1.1) [10]. 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.

Proporția deceselor intranatale variază de la mai puțin de 10% în țările dezvoltate până la 50% și mai mult în unele regiuni ale Indiei și Africii Subsahariene [20, 30]. Această diferență vădită indică faptul că o proporție substanțială a deceselor intranatale pot fi prevenite cu îngrijire de calitate în timpul nașterii. Termenul deced fetal intranatal care a avut loc în instituția medicală definește faptul că un făt era în viață la admiterea în travaliu și ar fi putut supraviețui dacă s-ar fi oferit îngrijire în timp util. Având în vedere progresul în medicină, obstetrică și tehnologia medicală, mortalitatea intranatală într-o instituție medicală poate fi redusă semnificativ [20]. Rata mortinatalității în Republica Moldova s-a redus datorită componentului intranatal (1,6‰ în anul 2008 vs 0,4‰ în anul 2022) [10], pe când proporția deceselor antenatali a rămas constantă (6‰ în anul 2008 vs 5,9‰ în anul 2022).

*Sisteme de clasificare ale mortinatalității.* “Scopul principal al clasificării deceselor este de a sprijini prevenirea” (Baird și Thompsom, 1969). 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 deced. 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 [31].

Există numeroase clasificări ale etiologiei deceselor perinatale: Aberdeen, Wigglesworth, TULIP, precum și ReCoDe, PSANZ-PDC și ICD-PM, care sunt clasificări în uz curent.

Simplitatea sistemelor mai vechi, cum ar fi clasificarea Aberdeen (Baird, 1954), a făcut ca acestea să fie ușor de utilizat, adesea în detrimentul atribuirii exacte a unei cauze de deced. Această clasificare evidențiază 8 grupe de cauze ale decesului perinatal: anomalii congenitale, izoimunizare, dereglări hipertensive ale mamei, hemoragie antenatală, cauze mecanice (ex.: distocia de umeri, ruptura de uter), afecțiuni materne (diabet), factori neonatali și cauze inexplicabile. Sistemul de clasificare menționat poate furniza informații limitate sau deloc despre factorii contributivi. Acest lucru nu permite o analiză aprofundată și ar putea să nu ofere în mod optim furnizorilor de asistență medicală informație necesară ca să identifice factorii care pot fi preveniți sau cauza decesul [31].

Sistemul de clasificare Wigglesworth (Wigglesworth, an. 1980) clasifică decesele perinatale în doar 5 categorii: făt macerat, malformații congenitale, imaturitate, asfixie perinatală



și "altele". Factorii placentari și stările materne nu sunt evidențiate prin această clasificare. Clasificarea Wigglesworth a mortinatalității rezultă în proporție mai mare de decese inexplicabile. Poate fi aplicată fără prezența datelor necropsiei, însă datele obținute sunt greu comparabile cu instituțiile medicale unde pe larg se aplică necropsia mort-născutului și studiul histologic al placentei. Este utilizată în unele țări ale Africii, de ex. Etiopia [32]. Ana Paula Reis și colab. din Portugalia, 2017, a sugerat ca clasificarea tradițională Wigglesworth să fie înlocuită cu o clasificare care gestionează informațiile disponibile [33].

În clasificarea TULIP (Korteweg et al., 2006) au fost introduși și factorii placentari. Totodată, autorii au enumerat și mecanismele ce condiționează decesul intrauterin. Astfel, acest sistem evidențiază șase cauze principale ale decesului: anomalie congenitală, patologia placentei, prematuritate, infecție, alte și necunoscute. Cele 6 mecanisme ce condiționează decesul intrauterin sau neonatal, menționați de autori sunt: insuficiența cardiovasculară, insuficiența multiorganică, insuficiența respiratorie, insuficiența placentară și mecanismul necunoscut [34].

Societatea Perinatală din Australia și Noua Zeelandă, în 2009, a revizuit Clasificarea mortalității perinatale (PSANZ-PDC)(Chan et al., versiune 2.2). Acest sistem include 11 grupe principale de deces perinatal, fiecare având multiple subcategorii, multe dintre care necesită confirmare prin investigații, inclusiv profil trombofilic, examene virusologice și bacteriologice [35]. Este un sistem foarte util, care acoperă practic toate cauzele posibile de deces fetal, însă aplicabil pentru țările cu venituri înalte și foarte înalte.

Sistemul ReCoDe (Gardosi et al., Institutul Perinatal din Birmingham, 2005) clasifică moartea fetală în funcție de condiția relevantă la momentul decesului intrauterin al fătului [31, 36]. Clasificarea accentuează ce a mers prost, nu neapărat "de ce". Prin urmare, mai mult de o categorie poate fi codificată. Ierarhia pornește de la condițiile care afectează fătul și include categorii anatomice simple (A-F) care sunt subdivizate în condiții patofiziologice. Condiția primară trebuie să ocupe cea mai înaltă poziție din lista care se aplică unui caz [36]. Această clasificare se bazează mai mult pe informații clinice, decât pe datele histopatologice, este foarte relevantă pentru țările în curs de dezvoltare [37]. ReCoDe subliniază frecvența eșecului creșterii intrauterine în rândul mort-născuților și importanța îmbunătățirii detectării prenatale a RCIU [37].

OMS a lansat, în 2016, Clasificarea Internațională a Bolilor pentru Mortalitatea Perinatală (ICD-PM) pentru a raporta în mod uniform cauzele deceselor perinatale [38]. Clasificarea include 3 categorii separate: antenatală, intranatală și neonatală precoce. În afara de cauzele principale ale decesului, sunt elucidate și 5 grupe de stări materne, care au putut să contribuie asupra decesului. Această clasificare diferă de altele prin faptul că patologia placentară este atribuită către stările materne, nefiind categorisită la cauze principale de deces [39]. ICD-PM este din ce în ce mai

utilizat la nivel mondial și oferă furnizorilor de servicii medicale o perspectivă asupra cauzelor decesului perinatal în diferite situații.

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 [31].

## **1.2 Caracteristica factorială și cauzală ai mortinatalității la termen**

„Este mai bine să previi decât să vindecî”. Însă, cum subliniază renumitul cercetător Jason Gardosi, excepția o face un caz de mortinatalitate, când nu există nici un leac – deci accentul trebuie să fie pus pe prevenirea unui rezultat catastrofal pentru mamă și făt [30]. În acest context, este esențial să înțelegem cauzele și factorii asociați cu nașterea unui copil mort. Practica arată că pentru multe cazuri de mortinatalitate cauza de deces nu este stabilită. Uneori, ea nu este înregistrată cu exactitate sau nu este înregistrată deloc. „Cauza morții” și „factorii contributory” sunt diferiți. În timp ce „cauza” se referă la condițiile care au o relație de cauzalitate clară cu moartea, factorii contributory se referă la factori care este puțin probabil să fi provocat moartea direct, dar care ar fi putut agrava starea copilului grăbind moartea [31].

Moartea fetală antenatală poate apărea în orice moment al sarcinii, având cauze dependente și independente de influența umană. Cauzele independente includ codul genetic al fătului în curs de dezvoltare. Cauzele dependente pot fi împărțite în nonmedicale și medicale. Factorii nonmedicali includ factori sociali, psihologici, economici care afectează organismul fetal în curs de dezvoltare. La cauzele medicale se referă patologia somatică a mamei, cursul patologic al sarcinii, patologia fetală intrauterină și calitatea asistenței medicale acordate femeii însărcinate [40].

Un grup de cercetători de la Universitatea Yaoundé din Camerun au studiat cazurile de deces intrauterin în anii 2019-2020 și au stabilit factorii de risc ai mortinatalității, precum: antecedente de mortinatalitate (RȘ ajustat = 6,54, 95% ÎI 1,27-33,63), studiile primare (RȘ ajustat = 5,60, 95% ÎI 3,63-9,06), evidența sarcinii numai de un medic generalist (RȘ ajustat = 5,38, 95% ÎI 1,13-25,65 și IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> (RȘ ajustat = 3,51, 95% ÎI 1,32-9,38) [41].

Savanții din Statele Unite, Christy Gandhi și Jessica Page au ajuns la concluzia că în țările bogate în resurse cei mai frecvenți factori de risc asociați cu mortinatalitatea sunt nuliparitatea, vârsta maternă avansată, rasa neagră non-hispanică, obezitatea, diabetul pregestațional,

hipertensiunea cronică, consumul de tutun sau de alcool, gestația multiplă, sexul fetal masculin, statutul marital necăsătorit și rezultate obstetricale nefavorabile în antecedente [42]. La concluzii similare au ajuns și alți cercetători științifici din SUA, statul Ohio, chiar dacă au studiat decese până la 32 săpt. de gestație. Ultimii au evidențiat drept factori de risc ai mortinatalității rasa neagră non-hispanică ( $p < 0,001$ ), nuliparitatea ( $p = 0,001$ ), hipertensiunea arterială cronică ( $p < 0,001$ ) și restricția de creștere a fătului ( $p < 0,001$ ) [43].

Un grup internațional de cercetători în frunte cu Lydia Di Stefano din Londra, 2021, a studiat datele interviului cu 15591 de femei, care au avut cel puțin o naștere în anamneză. După ajustarea pentru potențiali factori de confuzie, savanții au evidențiat următorii factori de risc ai mortinatalității la termen: venitul jos, paritatea înaltă, greutatea mare a fătului la naștere, nașterea prematură sau post-termen, nașterea într-un spital guvernamental (de stat) și nașterea vaginală [44].

În comparație cu studiile din țările dezvoltate, studiul efectuat pe baza a 12 țări din Africa de Est, ce a inclus 138800 de femei de vârstă reproductivă, prin analiză cu efecte mixte a stabilit că nu numai vârsta avansată s-a dovedit a fi factor de risc al mortinatalității (RȘ ajustat = 1,19, 95% ÎI 1,01-1,44) dar și cea cuprinsă între 25-34 ani (RȘ ajustat = 1,27, 95% ÎI 1,11- 1,45). Alți factori de risc au fost: gospodărie săracă (RȘ ajustat=1,07, 95% ÎI 1,02-1,23), lipsa accesului la mass-media (RȘ ajustat = 1,11, 95% ÎI 1,01-1,25), starea civilă divorțată/văduvă/separată (RȘ ajustat = 2,99, 95% ÎI 2,04-4,39), nașterea prin cezariană (RȘ ajustat=1,81, 95% ÎI 1,52, 2,15), intervalul între nașteri mai mic de 24 luni (RȘ ajustat=1,15, 95% ÎI 1,06-1,24), intervalul între nașteri mai mare sau egal cu 49 luni (RȘ ajustat 1,45, 95% ÎI 1,28-1,65). Totodată, studiile medii și superioare au fost apreciate ca factor de protecție contra decesului fetal (RȘ ajustat=0.68, 95% ÎI 0.56-0.81) [45].

Un alt studiu desfășurat în Etiopia de Est (2022), a evidențiat factorii independenți asociați cu mortinatalitatea, inclusiv: greutatea mică la naștere (RȘ ajustat = 2,42, 95% ÎI 1,23-4,76), prematuritatea (RȘ ajustat = 2,10, 95% ÎI 1,10-4,01), ruptura prematură a membranelor (RȘ ajustat = 2,08, 95% ÎI 1,14-3,77), hemoragia antepartum (RȘ ajustat = 3,33, 95% ÎI 1,66-6,67), travaliul distocic (RȘ ajustat = 2,87, 95% ÎI 1,48-5,56) și preeclampsia (RȘ ajustat = 2,91, 95% ÎI 1,28-6) [46]. În Etiopia de Sud (2023), s-a observat că, spre deosebire de locuitorii urbani, femeile care locuiau în zonele rurale au avut un risc practic triplu de finalizare a sarcinii cu un caz de mortinatalitate. Alți factori de risc ai mortinatalității au fost: paritate înaltă, complicații legate de sarcină și travaliu, antecedente de mortinatalitate [47].

Reviul sistematic efectuat de Samikshya Poudel și colab., 2020, ce a inclus 20 de studii ale mortinatalității, a evidențiat complicațiile sarcinii, condițiile de sănătate ale mamei,

complicațiile fetale, lipsa îngrijirii prenatale și statutul socioeconomic scăzut ca fiind cei mai frecvenți factori asociați cu mortinatalitatea în țările din Asia de Sud [48].

În cazul decesului fetal intranatal, precum a demonstrat Bewendin Komboigo cu colab. pe baza datelor unui spital de nivelul III din Burkina Faso, a existat o asociere semnificativă cu operația cezariană anterioară ( $p=0,045$ ), cu multiparitatea ( $p=0,03$ ), îngrijirile prenatale efectuate exclusiv de către o asistentă medicală ( $p=0,005$ ) și neutilizarea partogramei ( $p=0,004$ ). Nu a fost găsită o asociere semnificativă cu numărul de consultații antenatale efectuate ( $p=0,3$ ), ruperea membranelor la internare ( $p=0,6$ ), durata travaliului ( $p=0,6$ ). Analiza multivariată a evidențiat factori de risc, precum transferul pacientei de la un nivel inferior de îngrijiri ( $RS=3,33$ ; 95% II 1,56 - 7,10), lipsa ecografiei în sarcină ( $RS=3,16$ ; 95% II 2,11,- 4,73), greutatea la naștere  $<$  de 2500 g ( $RS=7,49$ ; 95% II 6,40-8,76) [49].

Pentru decese fetale aproape de termen și la termen, Raille Thompson din Noua Zeelanda, pe un eșantion de 575 de cazuri de mortinatalitate, utilizând modelul multivariabil unic, a demonstrat că factorii ce au contribuit la decese fetale tardive au fost: demografici, modificarea caracterului mișcărilor fetale (atât intensificarea, cât și reducerea), îngrijirile antenatale neadecvate [50].

Într-un studiu de tip caz-control din Namibia, ce a vizat 285 de nașteri, inclusiv 95 cazuri de deces, sunt prezentați factorii a evidențiat factorii ce contribuie la deces fetal, precum: sarcina cu risc ridicat ( $RS$  ajustat= 3,59, 95% II 1,35,-9,55), durata travaliului ( $RS$  ajustat= 4,04, 95% II 1,56-10,43,  $p=0,003$ ). În cazul greutății mici la naștere ( $\leq 2500$  g) probabilitatea finalizării sarcinii cu deces intranatal a crescut de 16 ori ( $RS$  ajustat=16,68, 95% II 8,71-31,55). Totodată îngrijirile antenatale aplicate s-au dovedit a fi un factor de protecție ( $RS$  ajustat = 0,07, 95% II 0,79-0,95 0,79 [51].

Un studiu italian (Torino, 2022), ce a vizat 191 cazuri de mortinatalitate a determinat următoarele cauze ale decesului intrauterin: insuficiență placentară – 14,1% cazuri, anomalii congenitale letale – 12%, infecție – 9,4%, decolare de placentă – 7,3%, corioamnionita – 7,3%, inexplicabile au rămas 23,6% din cazuri [52]. Într-un studiu canadian ( Sarah Naden Smit și colab., 2020), în baza datelor unui spitalul de nivelul III, procentul deceselor neexplicabile a fost și mai mare – 43,2% cazuri. Cauzele, în mare parte, nu au putut fi stabilite în legătură cu procentul redus de necropsii ale fătului – 42,5%. Dintre cauzele determinate au fost evidențiate: nașterea prematură (9,8%) și decolarea de placentă (9,3%). Cei mai frecvenți factori de risc la aceste femei a fost obezitatea maternă (37,6%), luarea tardivă în evidență medicală a sarcinii (35,0%) și fumatul matern (22,4%) [53].

Conform datelor OMS, 2023, factorii de risc legați de maladiile noncomunicabile materne implicați în decesul fetal, pot fi grupați în comportamentali modificabili și metabolici. Factorii comportamentali sunt: tabagism, activitate fizică redusă, dietă nesănătoasă și consumul de alcool. Factorii de risc metabolici sunt: hipertensiunea arterială, supraponderabilitate/obezitate, hiperglicemia și hiperlipidemia [54, 55].

### **Factorii de risc comportamentali**

*Rolul consumului de tutun în decesul intrauterin al fătului.* Tabagismul femeii însărcinate este un factor de risc semnificativ modificabil al mortinatalității. În acest context, cercetătorul Hein Odendaal și colab. din Africa de Sud, pe un lot de 8506 de femei, a demonstrat că riscul mortinatalității la mame fumătoare a fost de 8 la 1000 de nașteri, în comparație cu 4 la 1000 din mame nefumătoare [56]. Prevalența consumului de tutun în rândul femeilor din diferite țări ale lumii rămâne ridicată: 30% în Franța, 25% în Germania, 16% în Marea Britanie și 15% în SUA. Înaltă rămâne și frecvența consumului de tutun în rândul femeilor însărcinate: 16% în Franța, 14% în Federația Rusă, 12% în Marea Britanie, 9% în Germania, și 7% în SUA [57]. Cercetătorii Bolșacova P. și Cercasov S., studiind populația din raioanele de Est ale Republicii Moldova, arată că majoritatea femeilor însărcinate cunosc la modul general riscul fumatului pentru făt și sarcina, dar nu înțeleg mecanismul acțiunii și nu cunosc efectele asupra copilului lor. Din cauza fricii de stigmatizare pe seama tabagismului în sarcină, circa ¼ din gravide fumătoare ascund informația despre această deprindere nocivă atunci când sunt întrebată de către medicul curant [58].

Se știe că fumul de tutun este un amestec complex de diferite substanțe gazoase și particule ce conține aproximativ 5000 de substanțe chimice, dintre care multe sunt considerate cancerigene. Nu numai nicotina, dar și monoxidul de carbon din fumul de tutun, inducând vasoconstricție, leziuni endoteliale și inhibarea sintezei prostaglandinelor în vasele placentei, duce la îmbătrânirea prematură a acesteia și, împreună cu hipercoagularea sângelui, reduce fluxul sangvin în arterele ombilicale și, ca rezultat, contribuie la dezvoltarea infarctelor placentare și a abrupției placentare [57]. Studiarea mecanismului de acțiune dăunătoare a componentelor tutunului asupra fătului și placentei (Striuk Raisa cu colab., 2022-2023), a demonstrat că la femeile fumătoare cursul sarcinii se complică mai des cu insuficiență fetoplacentară și naștere prematură [57, 59]. La feții mamelor fumătoare a fost mai mare rata a RCF (17,5% vs 8,4%), a hipoxiei intrauterine (8,3% vs 5,3%), greutatea mici la naștere (3165 g vs 3350 g) [57].

La studierea placentei femeilor care fumează folosind metode imunohistochimice, a fost descrisă o scădere a proliferării citotrofoblaștilor și diferențierea afectată a celulelor trofoblastului invaziv. În condițiile în care valoarea prejudiciului trofoblastului în stadiile incipiente ale sarcinii depășește capacitățile compensatorii ale celulelor, se produce un avort spontan, dar atunci când

mecanismele compensatorii sunt capabile să mențină sarcina – apare insuficiență placentară și RCF [59]. Ultima constatare este foarte importantă, în special reieșind din faptul că cercetătorii au demonstrat că RCF, în special sub a 3-a percentilă, sporește de 6 ori decesul fătului după 37 săptăm. de sarcină [60]. Deși renunțarea la fumat înainte și în timpul sarcinii scade riscul acestor rezultate adverse ale sarcinii, mai puțin de jumătate dintre femeile care fumează zilnic reușesc să abandoneze fumatul în timpul sarcinii [61].

*Alcoolismul și mortalitatea.* Există date (Hein Odendaal și colab. din Africa de Sud) că riscul mortalității la gravidele consumatoare de alcool este egal cu 10 cazuri la 1000 de nașteri (în comparație cu 4 la 1000 dacă femeia nu consumă alcool și nu fumează). Totodată, în cazul când gravida și fumează și consumă alcool riscul decesului intrauterin crește până la 15 cazuri la 1000 de nașteri [56]. Nu a fost stabilită acea doză sigură de alcool în sarcină care nu aduce prejudiciu evoluției sarcinii și fătului nenăscut [62].

Expunerea la alcool în timpul sarcinii poate avea efecte toxice și teratogene directe asupra fătului, datorită capacității sale de a trece direct și rapid prin placentă în organele fetale, inclusiv în creierul în curs de dezvoltare [63]. În lume se atestă o tendință de creștere a consumului de alcool în rândul femeilor aflate la vârsta fertilă. Această tendință se explică prin: dezvoltarea economică, schimbarea rolului de gen, disponibilitatea crescută a alcoolului, acceptabilitatea socială a consumului de alcool. Ca urmare, în lume crește numărul sarcinilor cu expunere prenatală la alcool [64]. Una din ipotezele care explică mecanismele care conduc la decesul intrauterin al fătului în cazul consumului excesiv de alcool este apariția disfuncției placentare. Modelele pe animale au demonstrat scăderea fluxului sangvin și creșterea coagulării intravasculare în interiorul placentei. Alte căi ipotezate includ modificări ale hipoglicemiei și creșterea eliberării prostaglandinelor care scade diviziunea celulară și, în final, duce la decesul intrauterin al fătului [65].

*Deficiențe de micronutrienți și riscul decesului intrauterin al fătului.* Dieta maternă este un factor modificabil care influențează rezultatul nașterii. Totodată, cercetarea de înaltă calitate privind alimentația în timpul sarcinii rămâne o provocare, deoarece preocupările nutriționale variază și în funcție de religie, venitul financiar, vârsta și educația femeii însărcinate, precum și de tradițiile specifice fiecărei țări, de numărul limitat de dieteticieni cu pregătire specială în nutriția maternă [66]. Malnutriția – constând din subnutriție, supraponderalitate și obezitate și deficiențe de micronutrienți – continuă să afecteze milioane de femei și copii, în special în țările cu venituri mici și medii [67].

Deficitul acidului folic la o gravidă poate să aibă diferit substrat, nu în ultimul rând dieta săracă în acid folic. Un factor important este că acidul folic se distruge în urma prelucrării termice a mâncării. Ultimele studii demonstrează că suplimentarea cu acid folic scade incidența defectelor tubului neural în timpul sarcinii, reduce riscul de leucemie în copilărie. Lipsa acidului folic în timpul sarcinii poate crește riscul de dizabilități congenitale asociate diabetului și autism [68]. Cercetătorii științifici din Beijing pe un lot ce a depășit 200 mii de sarcini monofetale au stabilit că administrarea periconcepțională a suplimentului de acid folic a fost un factor protectiv statistic veridic contra finalizării sarcinii cu un caz de mortinatalitate ( $RS = 0,7$ , 95% ÎI 0,64-0,96).

Deficitul moderat de iod, precum au demonstrat într-un studiu chinez în cadrul Programului Național de Monitorizare a Tulburărilor de Deficit de Iod, nu s-a confirmat ca factor de risc al rezultatelor nefavorabile ale sarcinii, inclusiv mortinatalității [69]. Rezultate similare, în anul 2022, au publicat cercetători din Finlanda în cadrul unui studiu prospectiv de cohortă pe un eșantion de 448 de femei gravide, dintre care 199 au născut un făt mort [70].

Impact negativ poate avea procesarea necorespunzătoare a produselor alimentare. Iordăchescu A.C. și colab. (2020) au analizat obiceiuri dietetice ale femeilor gravide din România și au ajuns la concluzia că riscul de listerioză și toxoplasmoză poate fi destul de mare când se atestă următorii factori: igiena precară a pregătirii, transportului și distribuției alimentelor, folosirea lactatelor din lapte nepasteurizat, traiul în mediul rural, educația alimentară inadecvată în timpul sarcinii, situație financiară modestă [66].

*Activitatea fizică și mortinatalitatea.* Un stil de viață sedentar în timpul sarcinii este asociat cu riscul semnificativ al trombozei venoase profunde, care amenință viața copilului și a mamei. Totodată, activitatea fizică redusă în această perioadă duce la obezitate sau la adaos ponderal sporit în sarcină. Obezitatea expune, de asemenea, pacienta gravidă la risc de diabet gestațional, preeclampsie, apnee în somn, macrosomie, naștere prematură și mortinatalitate. Danielle B. Cooper din SUA, unde se observă o epidemie de obezitate, menționează că cu cât IMC al femeilor este mai mare, cu atât este mai mare riscul de mortinatalitate [71]. Exercițiile aerobice și antrenamente de intensitate moderată efectuate de 3-4 ori pe săptămână pe parcursul sarcinii nu sunt asociate cu un risc crescut de complicații. Totuși, în ciuda recomandărilor medicilor de a începe sau de a menține un program de exerciții fizice în timpul sarcinii, doar aproximativ 40% dintre paciente țin cont de aceste recomandări [71].

### **Influența factorilor de risc asupra rezultatului nefavorabil al sarcinii**

*Hipertensiunea și mortinatalitatea.* Manisha Kumar și colab. din New Delhi într-un studiu, ce a inclus 46816 de nașteri, au evidențiat hipertensiunea arterială ca patologie maternă cel mai des implicată în decesul intrauterin al fătului. În același timp, ei au demonstrat că hipertensiunea

cronică și HTAIS au avut un impact mai mare asupra mortalității, decât preeclampsia [72]. Conform părerii unor autori, hipertensiunea cronică crește riscul de deces fetal intrauterin de trei ori [73]. Preeclampsia este o tulburare de sarcină multisistemică caracterizată prin grade variabile de malperfuzie placentară cu eliberare de factori solubili în circulație. Acești factori cauzează leziuni endoteliale vasculare materno-fetale, ceea ce duce la hipertensiune arterială și leziuni multiorganice. Placentopatia provoacă RCF și decesul fetal intrauterin [74].

*Hiperglicemia și mortalitatea.* Sarcina pune o povară metabolică semnificativă asupra femeilor și este însoțită de creșterea în greutate și rezistența la insulină. În paralel cu epidemia globală de obezitate și tulburările metabolice asociate, diabetul gestațional este cea mai frecventă complicație în timpul sarcinii și afectează 6-25% dintre femeile însărcinate [75, 76].

S-a stabilit că, în primul trimestru de sarcină, există o scădere a glicemiei *a jeun* (în medie cu 0,5–1,0 mmol/l), legată de consumul glucozei în timpul formării complexului feto-placentar și de scăderea substraturilor pentru gluconeogeneză datorită transportului activ al aminoacizilor prin placentă până la făt. Situația se schimbă radical către 34-36 s.g. când crește semnificativ insulinorezistența (cu 50-60%), în mare parte datorită funcției endocrine a placentei cu proprietăți contrainsulare prin sinteza lactogenului placentar și a progesteronului [77].

Unii autori arată că diabetul mamei este asociat cu riscul crescut de mortalitate și deces neonatal, precum și cu morbidități grave multiple atât pentru mamă, cât și pentru copil. Expunerea prenatală la hiperglicemie maternă duce la hiperinsulinemie la făt, care la rândul său crește riscul de macrosomie. Insulina fetală se leagă de receptorul factorului de creștere asemănător insulinei 1 cu o afinitate egală cu receptorul de insulină. Factorii de creștere, și nu hormonul de creștere, sunt factorii-cheie în promovarea creșterii fetale [75]. Creșterea excesivă a fătului din cauza DG este asociată cu risc crescut de traumatism la naștere (de exemplu, leziune a plexului brahial sau fractură claviculară) și de operație cezariană pentru a evita astfel de traumatisme. *In utero* apare hipoxia fetală relativă ce stă la baza riscului de deces fetal și asfixie la naștere [75, 76]. Olga Grigoryan și colab. (2021) au demonstrat că rata operației cezariene în rândul pacientelor cu DG atinge practic 50%, iar greutatea fetală peste 4000 g se întâlnește în 9 % de cazuri [77]. Cu toate acestea, rezultatele unei metaanalize efectuate în Canada nu confirmă legătura dintre DG și mortalitate [78]. Savanții din China în urma unei metaanalize cu efect aleatoriu, au găsit asociere între DG al mamei și mortalitate (RS= 1,62, 95% ÎI 1,32-1,98), însă numai în rândul pacientelor cu pierderi fetale în antecedente.

În cadrul unei metaanalize (2022) s-au comparat rezultatele adverse în cazul diabetului pregestațional și celui gestațional. Cercetătorii au demonstrat că rata mortalității, conform



majorității datelor analizate, a fost superioară la pacientele cu diabet zaharat de tip I și II, boli care au fost diagnosticate anterior sarcinii actuale [79].

**Vârsta maternă și mortinatalitatea.** Vârsta maternă avansată devine o problemă din ce în ce mai relevantă în țările dezvoltate cu venituri mari. Precum explică cercetătorii din Tel-Aviv, Emmanuel Attali și Yariv Yogev, fertilitatea mai scăzută, necesitatea în tehnologii de reproducere asistată și creșterea comorbidităților, cum ar fi hipertensiunea arterială și diabetul, sunt acele motive care sporesc rezultate nefavorabile pentru mamă și făt [80]. Conform altor opinii, vârsta avansată a mamei  $\geq 35$  de ani prezintă un risc moderat de mortinatalitate, RCF, preeclampsie și DG [81].

Joep Kortekaas și colab. (Olanda, 2020) au efectuat un studiu de cohortă, ce a inclus mai mult de 1,5 mln. de nașteri, înscrise în Registrul Perinatal al Olandei pe o perioadă de 20 ani. După stratificarea pacientelor incluse în cercetare în trei categorii după vârstă, autorii au concluzionat că pentru pacientele cu vârsta 34-39 de ani a existat un risc moderat de deces fetal intrauterin ( $RS=1,22$ , 95%  $Î\hat{I}$  1,15-1,32), pe când la femeile peste 40 ani riscul era relativ mare ( $RS=1,74$ , 95%  $Î\hat{I}$  1,47-2,07) [82]. Rezultate similare au publicat cercetători din Italia (2022) care au menționat un risc dublu de mortinatalitate la pacientele cu vârsta peste 40 ani, comparativ cu femeii mai tinere ( $RR=2,16$ , 95%  $Î\hat{I}$  1,86-2,51). Pentru femeile cu vârsta peste 45 de ani riscul a fost și mai mare ( $RR=2,32$ ,  $Î\hat{I}$  95% 1,71–3,16) [83]. Analizând toate nașterile ce au avut loc într-un spital din Statele Unite, pe o perioadă de 7 ani, un grup de specialiști artă că proporția femeilor cu vârsta de 35-44 ani a fost egală cu 40% ( $n=18286$ ), iar cota gravidelor peste 45 de ani – de 1% ( $n=449$ ) [84]. Cercetătorii din China pe un lot de 60209 de sarcini monofetale la femeile primipare au calculat un risc triplu de deces fetal intrauterin dacă vârsta maternă depășește 40 de ani [85].

**Obezitatea și mortinatalitatea.** Conform datelor OMS, 2,5 miliarde de adulți în vârstă de 18 ani și peste erau supraponderali, în anul 2022. Dintre aceștia, 890 de milioane trăiau cu obezitatea [86]. Se estimează că la nivel global se atestă aproape 39 de milioane de sarcini pe an complicate de obezitatea maternă [87]. În unele țări, prevalența estimată a excesului de greutate și a obezității în timpul sarcinii este de peste 60% (Africa de Sud 64%, Mexic 65%, SUA 55%–63%) [87]. Federația Mondială a Obezității a raportat că în Republica Moldova, în 2022, sufereau de obezitate ( $IMC \geq 30$   $kg/m^2$ ) 24% de femei, iar greutatea supraponderală ( $IMC$  25-29  $kg/m^2$ ) constituia 33% [88].

Conform datelor prezentate de Rezwanul Haquea din Bangladesh, la femeile din Asia de Sud, obezitatea a crescut semnificativ riscul mortinatalității ( $OR = 1,46$ , 95%  $CI = 1,27-1,67$ ) [89]. Totodată, precum au explicat cercetătorii din SUA în frunte cu Katherine Bligard, după excluderea factorilor de confuzie materni, nu a fost găsită o etiologie specifică a mortinatalității la gravidele

cu obezitate, fiind comparate cu cele fără obezitate [90]. Analiza retrospectivă a fișelor medicale a 964 de femei care au născut în 2009–2019 în Sanct-Petersburg, efectuată de Vitalii Bejenari și colab., a demonstrat că pacientele cu obezitate au avut un risc de 2,5 ori mai mare de finalizare a sarcinii cu un caz de mortinatalitate sau deces neonatal precoce, fiind comparate cu femei normoponderale [91].

Cantitatea excesivă de țesut adipos afectează și placenta, ducând la dezvoltarea complicațiilor la făt, cum ar fi macrosomia, hipoglicemia și RCF. În comparație cu femeile însărcinate cu indicele masei corporale normal, gravidele cu obezitate au o rezistență la insulină mai severă și niveluri mai ridicate de leptină plasmatică circulantă, factor de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), lipide și citokine proinflamatorii. Aceste modificări simulează funcția placentară prin creșterea sintezei proteinelor și a transportului de nutrienți [92]. De asemenea, obezitatea are efecte devastatoare pe tot spectrul reproductiv, inclusiv defecte meiotice în oocite, înrăutățind în consecință rezultatele sarcinii [93].

***Infecția și mortinatalitatea.*** Conform datelor prezentate de Christina J Megli din Pittsburg, SUA, aproximativ 10-30% din toate cazurile de mortinatalitate au o etiologie infecțioasă. Totodată, rata scăzută a utilizării testelor diagnostice pentru infecții în sarcină duce la o subestimare a impactului componentului infecțios asupra decesului fetal [94].

Analiza datelor literaturii de specialitate din ultimii 10 ani a evidențiat peste 40 de agenți patogeni bacterieni, virali și alți patogeni care sunt asociați cu mortinatalitatea. Infecțiile virale care au apărut recent, de exemplu Denge, și cele bine știute, dar neeliminate încă, cum ar fi rușeola, sunt asociate cu nașterea unui făt mort. De asemenea, infecțiile materne grave cum sunt malaria și sifilisul prezintă un risc sporit de deces fetal [95]. Vom menționa că, în ciuda sprijinului global considerabil, există o recunoaștere insuficientă a potențialului de a reduce povara deceselor antenatale legate de infecții [96].

S-a constatat că transmiterea verticală, definită ca infecția fătului de la gazda maternă, este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în sarcină. Placenta restricționează transmiterea verticală a agenților patogeni în timpul sarcinii și a dezvoltat mecanisme robuste de apărare microbiană. Cu toate acestea, microorganismele care provoacă boli congenitale au dezvoltat probabil diverse mecanisme pentru a ocoli aceste apărări [94]. Sechelele infecțiilor în sarcină includ efecte teratogene și perturbarea organogenezei, care la rândul său provoacă anomalii congenitale. În afară de mortinatalitate, infecția este asociată cu avort spontan, prematuritate, RCF, deces neonatal și morbiditatea maternă [94].

***Regula săptămânii 39 și mortinatalitatea.*** „Regula de 39 de săptămâni”, adoptată de Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi în anul 2009, a descurajat inducerea electivă de

rutină a travaliului la termenul de sarcină  $37^{+0}$  săptămâni -  $38^{+6}$  săptămâni pentru a reduce riscul de rezultate adverse neonatale. Pentru a verifica impactul regulii propuse, un grup de cercetători americani (2023), au analizat rezultatele perinatale pentru nașterile ce au avut loc în anii 2000-2008 și le-au comparat cu rezultatele nașterilor din anii 2013-2017. Ei au observat că după introducerea regulii de 39 s.g. în SUA a crescut incidența dereglărilor hipertensive în sarcină, corioamnionitei și a nașterii prin operație cezariană [97]. Alt grup de cercetători americani a analizat impactul regulii de 39 săpt. în rândul pacientelor care prezentau factorii de risc, precum hipertensiunea arterială cronică,  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  și diabet zaharat de orice tip. Din datele obținute rezultă că la distanța de 5 ani după introducerea regulii de 39 săpt. nu s-a atestat creșterea ratei mortalității la această categorie de paciente (0,23% în 2010 vs 0,23% în 2014,  $p = 0,50$ ), a scăzut rata ventilației asistate a nou-născutului (3,8 vs. 2,9%,  $p < 0,01$ ), totodată a crescut rata internării a nou-născutului în secția de terapie intensivă (5,4 % în 2010 vs 6.3% în 2014 ( $p < 0.01$ )) [98].

**RCF și mortalitatea.** Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) consideră că RCF este o complicație frecventă a sarcinii, fiind o cauză importantă a mortalității, mortalității și morbidității neonatale [99]. Totodată, Jessica Page și colab. evidențiază că RCF ca un indicator clinic al insuficienței placentare și, prin urmare, este mai mult un factor de risc al mortalității, decât o cauză. Cauza de bază a decesului fetal ar fi insuficiența placentară. Totodată, nu există instrumente clinice certe cu ajutorul cărora se poate de precis și detecta insuficiența placentară. În acest context, autorii recomandă ca sarcinile complicate de RCF să fie supuse supravegherii prenatale minuțioase programând nașterea oportun în funcție de circumstanțele clinice [100]. Cercetătorii din Noua Zeelandă (2022) menționează că, deși etiologia RCF este multifactorială, la bază se află afectarea placentară cu aport redus de nutrienți și oxigen. În cazul progresării disfuncției placentare, hipoxia cronică poate crește la un nivel în care fătul nu se mai poate adapta sau pot exista evenimente hipoxice acute suprapuse. Este esențial de a echilibra riscul agravării stării intrauterine a fătului față de consecințele nașterii premature iatrogene. Modalitățile actuale de supraveghere includ ecografie Doppler fetală frecventă și monitorizarea BCF. Cu toate acestea, aproape jumătate din cazurile de FGR nu sunt detectate antenatal [101].

În cadrul unui studiu din Londra efectuat pe un eșantion de 168 966 de sarcini monofetale, au fost comparate rezultatele perinatale pentru feții născuți în funcție de greutate la naștere și corespunderea ei vârstei gestaționale. Ca indice de control a fost considerat coridorul de greutate fetală de 25-75 percentile. Autorii au concluzionat că pentru feții maturi în cazul greutății sub 1-a percentilă riscul decesului fetal antenatal a fost de 5 ori mai mare ( $RS = 5,0$ ,  $\hat{I} 95\% 2,9-8,9$ ), iar pentru coridorul de 1-10 percentile – de 2 ori mai mare ( $RS = 2,1$   $\hat{I} 95\% 1,4-3,3$ ) [102].

**Reducerea mișcărilor fetale și mortinatalitatea.** Caracterul mișcărilor fetale este determinat de dezvoltarea sa neurologică și starea metabolică. Caracteristicile comportamentale ale unui făt normal diferă pe parcursul sarcinii, perioadele de odihnă variind de la o medie de șase minute în al doilea trimestru până la 37 de minute la sfârșitul celui de-al treilea [103].

Un grup de cercetători au analizat rezultatele studiului "Mișcările fătului meu", care a avut ca obiectiv evaluarea impactului pachetului de conștientizare a gravidelor asupra ratei de mortinatalitate în cazul sarcinilor monofetale cu termenul de gestație  $\geq 28$  săpt. Studiul controlat randomizat a fost efectuat pe baza datelor a 27 de maternități din Australia și Noua Zeelandă. Comparând incidența mortinatalității anterior desfășurării programului și după, autorii au observat o tendință de diminuare a ratei mortinatalității, însă fără diferență statistică semnificativă (RȘ ajustat = 1,18, 95% ÎI 0,93–1,50, P = 0,18). Astfel, proiectul "Mișcările fătului meu" pentru a crește gradul de conștientizare cu privire la diminuarea mișcărilor fetale nu a redus semnificativ rata mortinatalității [104]. În mod similar cercetătorii din Statele Unite în frunte cu Alexander Heazell, 2023, au analizat impactul programului "Numărați loviturile" desfășurat în 4 state ale SUA. Ei au observat o scădere modestă a ratei mortinatalității numai în statul Iowa, unde s-a desfășurat o campanie de informare despre mișcările fetale, însă această reducere nu a fost prezentă în statele vecine [105].

În acest context au fost studiate toate nașterile ce au avut loc în cea mai mare maternitate din Australia în anii 2009-2019. Cercetarea a arătat că diminuarea mișcărilor fetale nu a fost asociată cu un risc mai mare de mortinatalitate (RȘ ajustat = 0,54, ÎI 95% 0,23-1,26, p = 0,16), ea s-a manifestat printr-un risc major ca un făt să aibă greutate mică la naștere (RȘ ajustat = 1,14, 95% ÎI 1,03-1,27, p = 0,01) [106].

**Poziția în timpul somnului și riscul decesului intrauterin al fătului.** În ultimele decenii, se fac investigații privind impactul somnului gravidei asupra riscului de deces fetal intrauterin [107, 108]. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Marea Britanie a elaborat o recomandare metodică despre poziția sigură pentru somnul gravidei. Efectuând o analiză sistemică, cercetătorii din Marea Britanie au prezentat dovezi de înaltă calitate dintr-o metaanaliză pe baza a 5 studii caz-control (N=3108) despre asocierea între poziția de decubit dorsal în timpul somnului și riscul decesului intrauterin al fătului (RȘ ajustat = 2,63, 95% ÎI 1,72 - 4,04) [107]. De asemenea, cercetătorii au prezentat dovezi dintr-o metaanaliză pe baza 4 studii caz-control (N=1760) privind asocierea somnului în decubit dorsal și nașterea copilului mic pentru vârsta gestațională (RȘ ajustat = 3,23, 95% ÎI 1,37 - 7,59) [107].

Mecanismele legăturii somnului în poziția de decubit dorsal cu decesul fetal în termene avansate de sarcină rămân neclare [109]. Unul din aceste mecanisme ar putea fi sindromul venei

cave inferioare. Acest sindrom reprezintă o secvență de semne și simptome care se referă la obstrucția sau compresiunea venei cave inferioare de către uterul gravid, ca rezultat este inhibată întoarcerea venoasă în atriul drept [110]. Totodată, există dovezi că decubitul dorsal în timpul somnului exacerbează tulburări de respirație ale mamei, care este un alt factor de risc cunoscut pentru rezultate perinatale adverse [109]. Analiza a 274 buletine ecografice, a evidențiat într-un studiu australian că somnul în decubitul dorsal în timpul sarcinii este asociat și cu redistribuirea cerebrală fetală. Astfel, indicii de pulsilitate în artera cerebrală medie, artera cerebrală anterioară și artera vertebrală au fost toți semnificativ mai mici în cohorta feților, a căror mame preferau să doarmă în decubit dorsal [109].

Un grup de cercetători din Universitatea din Melbourne, au studiat somnul la 29 de femei gravide cu termenul de sarcină 25<sup>+0</sup>-37<sup>+0</sup> săpt. de gestație. Nu s-au observat modificări ale tensiunii arteriale sistolice, diastolice sau medii între poziția laterală stângă și decubitul dorsal, comparativ cu poziția laterală în timpul stării de veghe sau somnului. Cu toate acestea, ritmul cardiac a fost semnificativ mai mare în decubit dorsal, comparativ cu poziția laterală stânga în timpul stării de veghe ( $p=0,03$ ), cu o tendință similară în timpul somnului ( $p=0,11$ ). Lipsa diferențelor de tensiune arterială poate reflecta o activitate simpatică crescută în timpul odihnei și somnului în decubit dorsal (comparativ cu stânga), sugerând un anumit grad de compensare pentru sindromul de compresiune aortocaval [111].

Intervievarea a 537 de femei gravide din Australia a arătat că majoritatea femeilor percep informațiile despre poziția corectă în timpul somnului ca o informație utilă [108]. Ele înțeleg importanța poziției de dormit la sfârșitul sarcinii [112].

**Prevenirea mortinatalității.** Aproximativ jumătate din cele două milioane de decese fetale care apar în întreaga lume în fiecare an pot fi prevenite. În prezent, există multe intervenții bazate pe dovezi ce pot fi implementate pentru a reduce incidența mortinatalității. Două exemple pe care le evidențiază cercetătorii din Marea Britanie și SUA sunt îmbunătățirea identificării și gestionării diabetului zaharat în sarcină și administrarea profilactică a aspirinei pentru reducerea incidenței preeclampsiei în sarcină [113, 114]. De menționat că, deși există dovezi de bună calitate despre factorii de risc ai mortinatalității, nu a fost dezvoltat un model eficient aplicabil universal de prevenire. O măsură de ameliorare a rezultatelor clinice poate fi inducerea travaliului la atingerea termenului de sarcină la care fătul, fără creșterea fătului poate supraviețui, fără creșterea intervențiilor obstetricale, dar trebuie luați în considerare factori ca specificul sistemului de sănătate, cost-eficiența și dorința femeilor [115]. De asemenea, detectarea prenatală a feților mici pentru vârsta gestațională a devenit un indicator al calității îngrijirii. Un proiect derulat în Anglia, care a durat 10 ani și a avut multiple premii, a demonstrat prin intermediul ”Protocolului de

evaluare a creșterii fetale”, o asociere puternică între îmbunătățirea detecției antenatale a RCF și scăderea ratei mortinatalității. ”Provocarea acum este de a aplica acest program pe scară largă în țările cu venituri mici și medii și de a-l adapta la nevoile și resursele locale”, accentuează autorii [116].

### **1.3. Rolul patologiei placentei și anexelor în decesul intrauterin al fătului**

Placenta este un organ distinctiv care implică două sisteme circulatorii separate, unul de la mamă (utero-placentar) și altul de la făt (feto-placentar). Aceste sisteme circulatorii funcționează în paralel, deoarece nu există amestec de sânge matern și fetal în placenta, iar schimbul are loc în spațiul intervilos [117]. Savanții consideră că studiul histologic placentar este unul dintre cele mai utile instrumente pentru evaluarea cazurilor de mortinatalitate [117]. Din punct de vedere funcțional, placenta susține creșterea fătului, deoarece facilitează livrarea de oxigen și nutrienți și eliminarea produselor reziduale. Dezvoltarea placentară precoce defectuoasă este cauza principală a tulburărilor comune ale sarcinii, inclusiv avortul spontan recurent, RCF, preeclampsia și decesul fetal intrauterin [118]. Totodată, invazia inadecvată a trofoblastului în decidua este asociată cu „marile sindroame obstetricale” care includ preeclampsia, RCF și mortinatalitatea. Mecanismele care reglează invazia nu sunt elucidate până în prezent [119].

Cercetători din Florența, 2022, și-au pus scopul să identifice prezența mutațiilor genice în țesuturile placentare într-o serie de cazuri de deces fetal și de a evalua potențialele corelații cu constatările microscopice placentare. Ei au studiat 37 de complexe placentare ale fețiilor decedați intrauterin și le-au comparat cu placentele din nașteri fiziologice. Cea mai frecventă mutație observată în 32/37 cazuri de moarte antenatală (86,5%) și care era absentă în oricare dintre placentele martor a fost depistată în gena c-KIT, care este implicată în diferențierea țesutului placentar. Cu toate acestea, nu s-a găsit o corelație semnificativă între prezența mutațiilor individuale ale genelor și constatările histopatologice placentare [120].

***Clasificarea modificărilor placentare.*** Utilizând rețeaua de colaborare științifică a mortinatalității și datele obținute de Pinar H. și al. (2014), Bukowski R. et al.(2017), Freedman A. și al. (2019), noi am încercat să încadrăm toate modificările placentare patologice posibile în trei categorii: tulburări de dezvoltare ale placentei, tulburări inflamatorii și tulburări circulatorii (figura 1.2) [121, 122, 123, 124].

***Tulburările de dezvoltare.*** Toktarova Olga, 2021, subliniază că pericol pentru viața fătului prezintă atât anomaliile de inserție a cordonului ombilical (marginală, vilamentoasă), precum și anomaliile inserției acestuia către peretele anterior al fătului [125]. Artera unică a cordonului ombilical se observă în 1-5% de cazuri [125, 126]. Această anomalie nu duce la rezultate perinatale nefavorabile dacă nu există și alte patologii. O anomalie rară a cordonului ombilical este hipoplazia

gelatinei Warthon, când lipsește stratul extern de protecție a vaselor cordonului. Această patologie condiționează stricturi ale cordonului ombilical [125].

*Tulburările inflamatorii.* Sunil Jaiman și colab. descrie infecția ca una dintre cauzele majore de deces fetal, responsabilă pentru aproximativ 20% din cazuri de mortinatalitate. Astfel de estimări sunt derivate din frecvența corioamnionitei și funisitei acute depistate în cadrul studiului histologic al placentelor mort-născuților, mai degrabă decât din detectarea directă a microorganismelor prin examen virusologic sau bacteriologic [127]. Totodată, s-a stabilit că corioamnionita și funisita acută confirmate histologic sunt mai frecvent depistate în cazul prematurității, decât în decesul fetal, prin urmare, prezența corioamnionitei nu indică neapărat că infecția este cauza morții [127]. Conform unei opinii, cel mai frecvent întâlnite și clinic semnificative sunt calea ascendentă și hematogenă de transmitere a infecției la făt. În cazul transmiterii ascendente a infecției la făt etiologia este predominant bacteriană, reprezentată de flora cervico-vaginală. Răspândirea hematogenă a infecției se atestă preponderent în cazul infecțiilor virale: virus herpes simplex, citomegalovirus, varicelă etc. Totodată, sunt posibile și alte căi de transmitere a infecției, inclusiv descendentă (cu persistența agenților patogeni în organele pelviene, precum ovarele și trompele uterine), intranatală (când fătul trece prin căile de naștere infectate) și intraspitalicească [128]. Raymond Redline din Cleveland, statul Ohio, descrie că corioamnionita acută ca o manifestare histopatologică a infecțiilor bacteriene sau fungice placentare cu formarea unui infiltrat neutrofil în țesuturile placentare [129]. Conform datelor profesorului Tarek Farhan, 2023, corioamnionita este adesea cauzată de infecții, precum *Escherichia coli* sau *Streptococcus agalactiae* [126].

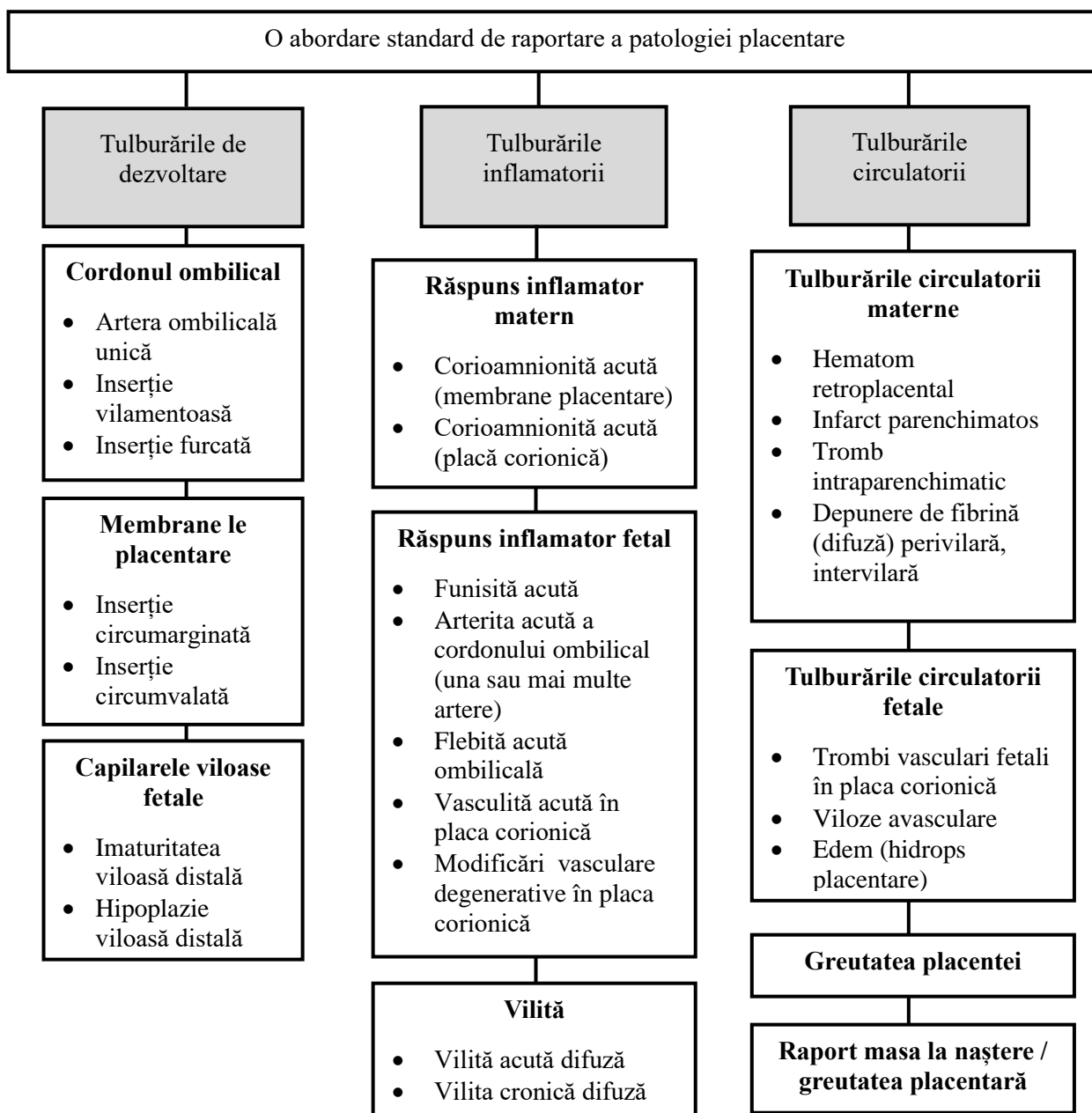
Studii actuale s-au consacrat legăturii între deciduita cronică placentară și mortinatalitate. Deciduita cronică reprezintă o patologie placentară cu acumularea o celulelor plasmatice în placa bazală placentară. S-a constatat că există o asociere între deciduita cronică și unele leziuni placentare, precum malperfuzia vasculară maternă, imaturitatea viloză distală, vilita de etiologie necunoscută, ele toate fiind implicate în decesul fetal intrauterin [130].

*Tulburările circulatorii.* Consensusul de la Amsterdam evidențiază caracteristicile-cheie ale malperfuziei vasculare materne, precum arteriopatia deciduală, maturarea accelerată a vilozităților coriale, infarctul vilozităților și decolarea de placentă (hematom retroplacentar) [131]. Unii cercetători includ depunerea masivă de fibrină perivilă în această categorie [129]. Malperfuzia vasculară fetală este cel mai frecvent cauzată de obstrucția fluxului sangvin ombilical (așa-numitele „accidente ale cordonului ombilical”) [129].

Cercetătorii din India și Pakistan în frunte cu Vardendra Kulkarni, 2021, pe un eșantion de 814 de placentă prelevate după nașterile soldate cu deces fetal, au studiat leziunile placentare

vasculare materno și fetale. Modificările depistate în placentele mort-născuților au fost comparate cu modificările existente în 206 de placentele recoltate de la feți vii născuți la termen. Prevalența tulburărilor vasculare materno a fost mai mare în placentele asociate cu decesele fetale, decât în placentele lotului de control (58,4% vs 15,4%, RR=3,88, 95% ÎI 2,70-5,59). Infarctele și hipoplazia viloză distală au fost cele mai frecvente componente histologice ale perfuziei vasculare materno [132].

Tromboza vasculară a cordonului ombilical este o complicație rară în sarcină. Conform datelor prestate de Evghenii Iupatov, 2021, incidența trombozei vasculare ombilicale variază: incidența trombozei venei ombilicale este 70%, a venei și arterei – 20%, numai arterei – 10% din



**Figura 1.2 Clasificarea modificărilor placentare (Bursacovscaia N., 2019)**



cazuri toate tromboze [133]. Tromboza venei cordonului ombilical este mai puțin asociată cu mortinatalitatea și morbiditatea perinatală și apare pe fondul diabetului matern, corioamniionitei și a prezenței meconiului în lichidul amniotic. În acest caz, examenul histologic nu evidențiază necroza stratului muscular al venei. Tromboza arterei ombilicale este însoțită de necroză parțială a peretelui vascular, cel mai adesea a endoteliului. Din punct de vedere clinic, tromboza vaselor cordonului ombilical este de obicei manifestată prin suferință fetală de severitate diferită, până la moartea fetală intrauterină, precum și prezența RCF [133].

Conform unor date (Popova-Petrosean Elena, 2023), hematom retroplacentar în 1-40% poate să se soldeze cu deces fetal. Ischemia placentară ce precedă decolarea prematură de placenta normal inserată agravează prognosticul pentru făt [134].

*Masa placentei.* Analizând masa placentei și indicele feto-placentar în cadrul cercetării a 145 de cazuri de mortinatalitate, cercetători din Ungaria au constatat că acești parametri aveau valori semnificativ mai mici în grupul mort-născuților cu RCF, în special, în special la cei din mame cu preeclampsie. La fel, s-a constatat că masa feților morți din sarcinile complicate cu oligoamnion a fost mai mică, în comparație cu greutatea feților morți, care s-au dezvoltat în volum de lichid normal [135].

*Importanța studiului histologic al placentei.* Odendaal H. și coaut. au studiat importanța histologiei placentare în determinarea cauzei decesului fetal% [136]. 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%) [136]. O opinie contrară au exprimat cercetătorii Polnaszek Brock, Steven Clark și Dwight Rouse, considerând că studiul histologic al placentei "este uneori inutil, bazat pe obiceiuri și capricii ale medicilor-clinicieni, dar că este, totuși, util în caz de mortinatalitate și asfixie perinatală" [137]. Cercetători din mai multe țări ale lumii (Halit Pinar ș.a.) resping această părere afirmând 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 [138].

#### **1.4. Trombofilia înăscută și mortinatalitatea**

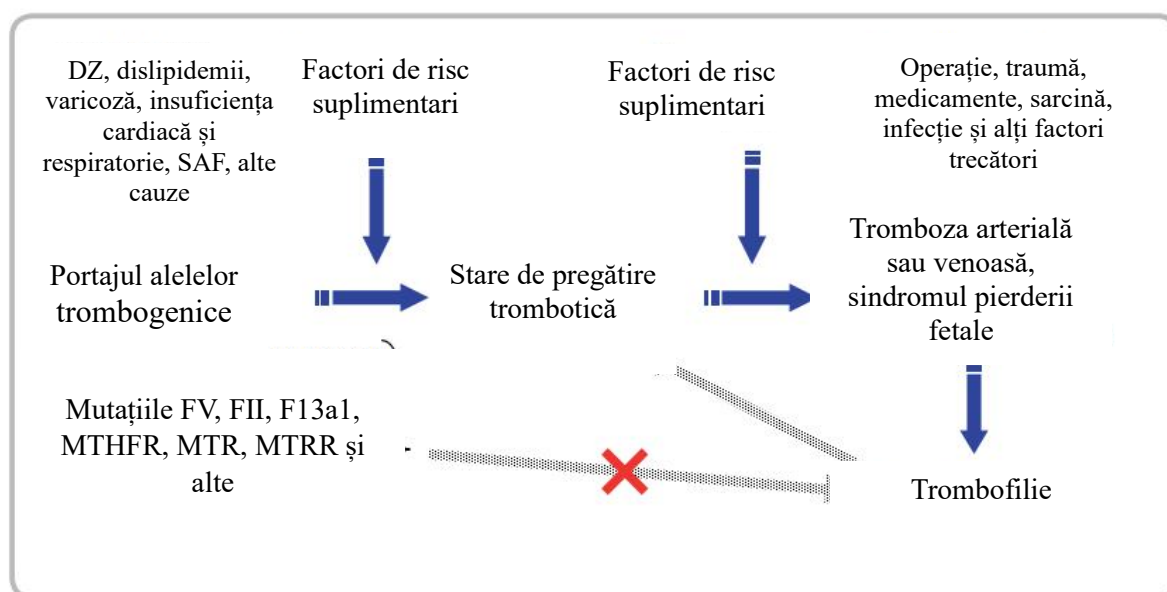
Trombofilia (din greacă „trombos” înseamnă cheag și „philia” – o legătură puternică) este definită ca o predispoziție la tromboză [139]. Trombofilia nu este o boală în sine, ci este un factor de risc important pentru tromboză [140]. Kartvelišvili K. și coaut. (2022), Voicu D. și coaut. (2020) sunt de 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 [140, 141]. Totodată, conceptele moderne despre legătura dintre portajul mutațiilor protrombogenice, polimorfismele și riscul realizării clinice a complicațiilor obstetricale rămân destul de contradictorii [139].

Trombofiliile moștenite includ defecte ereditare de coagulare în proteina C, proteina S și antitrombină, mutații genetice ale factorului V Leiden (FVL) și mutația genei protrombină c.\*97G>A, nivelurile crescute ale factorului VIII, polimorfismul factorului XIII de coagulare, rezistența la proteina C activată, hiperhomocisteinemia datorată unui defect al enzimelor implicate în metabolismul metioninei [142, 143].

Cauza trombofiliei este ascunsă în faptul că stimulul primar ce inițiază coagularea sângelui nu este înfrânat de mecanismele de anticoagulare, sau sistemul de fibrinoliză nu-și îndeplinește funcțiile sale la timp [139].

Conform părerii profesorului Momot A.P., cea mai frecventă concepție greșită în rândul clinicienilor este înlocuirea conceptului de "factor de risc trombogenic" cu conceptul de "trombofilie". Cu alte cuvinte, portajul uneia sau altei mutații protrombogenice cunoscute sau polimorfismul genetic al participanților la reacțiile hemostatice și la metabolismul metioninei este adesea considerat și diagnosticat ca trombofilie, ceea ce duce la o supradiagnosticare larg răspândită, provocând anxietatea în rândul pacienților și rudelor lor [143]. Pentru a confirma cuvintele sale, prof. Momot Andrei a examinat 1306 adolescenți aparent sănătoși cu vârsta de 15-16 ani pentru profilul trombofilic. În cadrul cercetării, cel puțin 1 dintre cele mai cunoscute mutații



**Figura 1.3. Asocierea dintre factorii de risc protrombotici și trombofilia în geneza trombozelor și sindromul pierderii fetale, Momot A., 2015 [143]**

trombofilice sau polimorfisme (factorul V Leiden (1601), FII (c.\*97G>A), PAI-1 și MTHFR au fost găsite la 91,8% din adolescenți. Cu toate acestea, este greșit să afirmăm că toate aceste persoane „suferă” de trombofilie și că trebuie tratate și luate în evidență la medic [143]. Prin urmare, este extrem de dificil de a depista trombofilia ereditară înainte de primul episod trombotic, deoarece manifestările clinice ale acestora sunt de obicei minime și nespecifice [144].

Portajul diferiților factori de risc trombogeni fără realizarea lor în formă de tromboză și sindromul de pierdere a fătului nu poate fi atribuit trombofiliei (Figura 1.3) [143]. Evident, trombofilia nu este în esență o boală, ci este o stare patologică cauzată de o combinație de factori de risc realizați prin dezvoltarea trombozei, informația despre care poate fi obținută dintr-un istoric medical individual [143]. Probabilitatea dezvoltării trombozei și / sau complicațiilor obstetrice în trombofilie este estimată a fi cuprinsă între 10 și 50% [145]. Drept urmare, aproximativ 50–90% din mutațiile protrombotice au doar un factor de risc incontrollabil constant care nu este realizat fenotipic [145].

**Tabelul 1.2. Polimorfisme genetice care determină tendința către tromboze și trombofilie**

| Gena   | Polimorfism                         | Genotip    |   |
|--|-------------------------------------|------------|---|
|  |                                     | Norma      | Incidența   |
| FII -protrombina<br>(factor II de coagulare)                         | F2:<br>c.*97G>A                     | <b>G/G</b> | <b>G/A</b> (statut heterozigot)<br>Incidența: 0,7–6,0% - populația generală, 6 % - la pacienții cu tromboembolism venos [148, 144]<br><b>A/A</b> (statut homozigot)<br>Incidența: 0,06% în populație europeană [149]  |
| FV-<br>(Factor V de coagulare)                                       | F5:<br>1601 G>A<br>(mutația Leiden) | <b>GG</b>  | <b>G/A</b> (statut heterozigot)<br>Incidența:<br>3.0–7.0% – populația generală, 20 % – la pacienții cu tromboembolism venos [148]<br><b>A/A</b> (statut homozigot)<br>Incidența: 0.02% – populația generală, <2% – la pacienții cu tromboembolism venos [148] |
| F13A1<br>(Factorul XIII de coagulare)                                | F13A1: G/T<br>(Val 34 Leu)          | <b>GG</b>  | <b>G/T, T/T</b><br>Incidența: 2,5-51% (diversitatea etnică) [150]   |
| MTHFR 677<br>(gena metilentetra-<br>hidrofolat-<br>reductazei)       | MTHFR<br>677 C>T                    | <b>C/C</b> | <b>C/T, T/T</b><br>Incidența: 1,4-15 % [151]  |
| MTHFR<br>A1298C<br>(gena metilentetra-<br>hidrofolat-<br>reductazei) | MTHFR<br>1298 A>C                   | <b>A/A</b> | <b>A/C, C/C</b><br>Incidența: 20-30 % [151]   |

În cazul trombofiliilor sunt create condiții pentru dereglarea proceselor de implantare, placentare și creșterea fetală, se dezvoltă disfuncția endotelială sistemică, se activează răspunsul

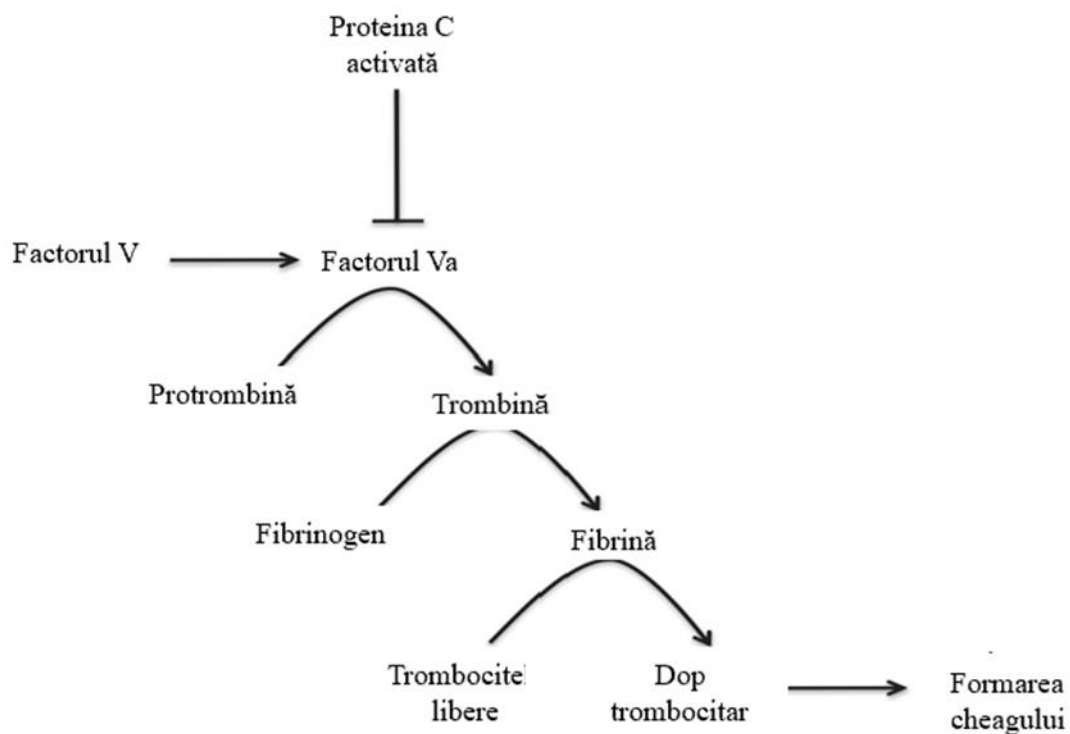
proinflamator și se formează potențialul procoagulativ al sistemului de coagulare a sângelui, în urma căruia purtătorii acestor mutații genetice se supun nu numai complicațiilor trombotice, dar și obstetricale [146].

*Incidența.* Trombofiliile sunt răspândite pe larg. Până la 15 % populației sunt purtători ai formelor ereditare de trombofilie, precum mutația factorului V Leiden, ce nu se exprimă până la apariția unor condiții, inclusiv sarcina [147] (tabelul 1.2).

*Factorul V Leiden.* Mutațiile trombofile ale genelor factorului V Leiden și protrombinei F II sunt printre cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea bolii tromboembolice, pe lângă de utilizarea contraceptivelor orale combinate sau fumat [152]. Conform unor date, FV Leiden este cea mai frecventă formă congenitală de trombofilie, reprezentând aproximativ 40-50% din toate cazurile de trombofilie [152]. Mutația factorului V Leiden este o mutație punctiformă ce rezultă din înlocuirea guaninei cu adenzină în poziția 1601 (vechea nomenclatură 1691) a genei F5 [148]. Arginina în poziția 534 (vechea nomenclatură 506) a factorului V de coagulare este astfel înlocuită cu o glutamina [148]. Înlocuirea efectuată face imposibilă degradarea normală a factorului V, stabilizează complexul protrombinazic și sporește viteza formării trombinei [148, 153]. Astfel, mutația factorului V (Leiden) se manifestă printr-un răspuns anticoagulant insuficient la proteina C activată (APC) [146, 154] (figura 1.4). Factorul Va este esențial în conversia protrombinei în trombină. APC este o proteină anticoagulantă naturală care scindează legăturile peptidice și inactivează factorii de coagulare Va și VIIIa, ducând la suprimarea formării ulterioare a trombinei. Datorită unei substituții cu un singur aminoacid a glutaminei cu arginina în poziția 534 a factorului V, factorul Va devine rezistent la APC și este inactivat de 10 ori mai lent decât în mod normal, ducând la creșterea producției de trombină și la o stare protrombotică [146]. Mutația Leiden este o afecțiune genetică autozomal - dominantă care prezintă o penetrare incompletă, ceea ce înseamnă că nu orice persoană cu mutație va dezvolta boala [153].

Statutul heterozigot FVL variază de la 3 la 7% în diferite țări ale Europei, în Statele Unite frecvență medie fiind de 5%. Incidența este mai scăzută în rândul populației africane (1%) și în rândul asiaticilor (0,5%) [148]. Arslanbekova Madina consideră că factorul V Leiden este asociat cu un risc relativ crescut de 2 până la 3 ori de pierdere recurentă a sarcinii și alte complicații, cum ar fi preeclampsia, restricția de creștere intrauterină și decolarea de placentă [146].

Nicolaeva Maria din Sanct-Petersburg în cadrul tezei de doctor habilitat, 2018, pe un eșantion extins, ce a inclus 600 de gravide cu genotip homozigot după alela sălbatică FVL (normal) și 520 de gravide cu statut heterozigot FVL, a demonstrat existența riscului de RCF (RR=3,0, ÎI 95% 2,3-4,1, p <0,0001) și deces antenatal al fătului (RS=11,5, ÎI 3,4-38,1, p <0,0001) la gravidele-purtătoare ale alelei mutante [147].



**Figura 1.4 Mecanismul acțiunii factorului V de coagulare, Michelle LaBonte, 2014 [154]**

*F II c.\*97G>A (protrombina)*. Variantele genei protrombinei sunt un alt motiv pentru o predispoziție genetică la trombofilie. Aceste mutații au ca rezultat niveluri plasmatice mai mari de protrombină datorită unei exprimări crescute a ARN-mesagerului. Se consideră că, protrombina se poate transforma în trombină, crescând astfel riscul de tromboză de aproximativ 2-4 ori atunci când apare varianta de mutație în stare heterozigotă [155]. În urma mutației protrombinei F II c.\*97G>A (nomenclatura veche G20210A) are loc înlocuirea nucleotidică a guaninei (G) cu adeninei (A) în regiunea 3-netranslatată a genei (20210) [156]. Protrombina sau factorul II, un zimogen glicoproteic dependent de vitamina K, este cunoscută a fi un precursor al trombinei, care se transformă în trombină sub influența coagulării activate a factorului X. Conform datelor publicate de Nikolaeva Maria, 2021, prevalența mutației protrombinei G20210A depinde de etnie și variază de la 0,7 la 6,7% [156]. Astfel, Riedlova Petra a calculat că incidența mutației protrombinei în unele țări ale Uniunii Europene, precum Republica Cehă, este de 1-2 % în populația generală (statut heterozigot) [152]. Riscul tromboembolismului venos asociat cu sarcina este crescut de 9 ori la purtătorii mutației heterozigote FV Leiden și de 15 ori la purtătorii mutației heterozigote în gena protrombinei c.\*97G>, în cazul combinației acestor două mutații – riscul crește de 100 de ori [146].

Actualmente, în lume cercetătorii își orientează eforturile spre depistarea faptului dacă există o asociere a mutației protrombinei G20210A cu riscul de a dezvolta complicații ale sarcinii. Cercetătorii din Pakistan în frunte cu Sidra Asad Ali, 2021, au analizat mutațiile factorului V Leiden și protrombinei (c.\*97G>A) la 172 de paciente care au avut cel puțin 2 pierderi de sarcină de cauză necunoscută. Cercetătorii au constatat că prevalența mutației factorului V Leiden și mutației genei de protrombină la femeile cu pierdere recurentă a sarcinii s-a dovedit a fi foarte scăzută (2,3% vs 1,2%, respectiv) [157]. În același an, Nikolaeva Maria, a comparat rezultatele sarcinii la 140 de paciente cu mutație heterozigotă a protrombinei c.\*97G>A cu rezultatele sarcinii pentru 150 de femei homozigote după alela sălbatică. La pacientele cu mutația c.\*97G>A s-a atestat o tendință către riscul sporit al decesului fetal antenatal, însă cu o veridicitate statistică rezervată (RȘ= 7,7, 95% ÎI 0,9–63,7, p=0,06) [156].

**F XIII (Val34Leu).** Factorul XIII de coagulare se activează prin trombină și leagă lanțurile  $\gamma$  și  $\alpha$  ale fibrinei, stabilizând cheagul de sânge. În condiții obișnuite, factorul de stabilizare a fibrinei este într-o formă inactivă, dar în procesul de coagulare este activat de trombină. După activare, doar subunitățile A posedă abilitatea catalitică [158]. FXIII-A are o alterare genetică comună: un G->T în codonul 103 al genei, care duce la schimbarea de la valină la leucină în poziția 34 (FXIII-A Val34Leu). Alela FXIII-A Leu34 influențează rata de activare a FXIII de către trombină și structura cheagului. S-a stabilit că incidența polimorfismului Val34Leu variază semnificativ între diferite etnii: caucazienii – 37-51%, locuitorii din Orientul Mijlociu (14-37%), fin Asia de Sud – 12% și din Orientul Îndepărtat – circa la 2,5% [150]. Un reviu de literatură, (2021), demonstrează efectul protector al polimorfismului împotriva infarctului miocardic și a tromboembolismului venos printr-o serie de studii și meta-analize în decursul ultimilor 20 de ani [159]. Experimentele în vitro arată că efectul protector al alelei FXIII-A Leu34 ar putea fi atribuit proprietăților sale de scădere a masei cheagurilor de sânge integral în prezența nivelurilor crescute de fibrinogen. De menționat că deocamdată, lipsesc datele in vivo privind potențialele asocieri dintre polimorfismul FXIII-A Val34Leu și calitatea cheagurilor [159]. În opinia cercetătorului Ulrich J. Sachs din Germania, subunitatea FXIII A<sub>1</sub> având un polimorfism, Val34Leu, este asociată cu niveluri crescute ale factorului XIII și protecția moderată împotriva tromboembolismului venos [158].

**Defecte genetice ale enzimelor ciclului folat.** Metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR) este o enzimă intracelulară ce catalizează conversia 5,10-metilentetrahidrofolatului în 5-metiltetrahidrofolat care, la rândul său, este utilizat în transformarea homocisteinei în metionină de către enzima metionin-sintază (MTR). Gena MTRR oferă instrucțiuni pentru a produce o enzimă sus numită. Deficitul de MTHFR cauzat de polimorfismele genetice contribuie la

dezvoltarea hiperhomociteinemie [160]. Cercetătorii științifici din India, într-un reviu sistematic, 2022, arată că nivelurile crescute timpurii de homocisteină maternă în timpul sarcinii sunt determinate de dezvoltarea placentară alterată. Ca urmare, mai multe probleme legate de sarcină, inclusiv preeclampsia, pierderea recurentă a sarcinii, decolarea de placentă, nașterea prematură și restricția creșterii fetale sunt descrise în funcție de hiperhomociteinemie în cercetările recente.

Cele mai bine studiate variante polimorfe sunt: C677T, în care are loc substituția citozinei pentru timină în locusul 677, și polimorfismul A1298C – caracterizat prin înlocuirea adeninei cu citozină la codonul 1298 [160].

Un grup de cercetători din China în frunte cu Hui Mo au analizat polimorfismul A1298C MTHFR la 241 de femei cu anamneza obstetricală complicată prin avort spontan, malformație congenitală la făt, mortinatalitate sau deces neonatal precoce. În grupul de control au fost incluse 117 de femei sănătoase fără antecedente agravate. Cercetătorii au ajuns la concluzia că nu există nicio diferență statistică dintre frecvența polimorfismului MTHFR1298A>C în cele două loturi de studiu [161]. Un studiu consacrat asocierii polimorfismului genei MTHFR C677T cu rezultatul sarcinii, cum ar fi suferința fetală, hemoragia postpartum, nașterea prematură și nașterea la termen, a inclus 919 de gravide, dintre care 515 de paciente prezentau polimorfism normal 677CC, 289 – cu genotip 677CT și 115- cu genotip 677TT. Datele obținute au relevat o scădere a numărului de sarcini la termen în lotul mamelor-purtătoarelor a ambelor alele mutante T (75,65% polimorfism T677T vs 91,26% polimorfism C677C,  $p < 0,05$ ). Totodată, în grupul pacientelor cu genotip T677T s-a atestat o creștere a riscului de rezultate adverse ale sarcinii, inclusiv diabet zaharat gestațional, dereglări hipertensive în sarcină, avort spontan și anomalii fetale [162]. Cercetătorii din Polonia sub îndrumarea dr. hab. șt. med., prof. univ., Hubert Wolski, au investigat 476 de femei pentru polimorfismul MTHFR C677T și A12998C, dintre care 76 de femei aveau antecedente de cel puțin o naștere cu făt mort după 22 s.g. Nu s-a observat legătură dintre frecvența genotipului MTHFR 677C > T și decesul fetal intrauterin, totodată polimorfismul 1298A > C a arătat o prevalență puțin mai mare, dar nesemnificativă statistic, în grupul de mort-născuți, în comparație cu lotul-martor din populația poloneză ( $p=1,15$ ). Sunt necesare studii suplimentare pe a confirma sau infirma impactul mutațiilor MTHFR în decesul fetal intrauterin [163].

### **1.5. Concluzii la capitolul 1**

1. 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% ÎÎ 13,5–15,4) la 1000 de nașteri. Există diferențe uriașe în ratele de mortinatalitate între diferite țări ale lumii (de ex., 2‰

în Portugalia vs. 16,6 ‰ în Africa de Sud). 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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 întreaga 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.

5. Trombofiliiile înnăscute 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 procoagulativ al sistemului de coagulare a sângelui, în urma cărui 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

### 2.1. Caracteristica generală a studiului

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).

Cercetarea a fost realizată în patru etape.

#### *Etapa I. Definirea problemei.*

1. Studiarea situației existente în domeniu prin analiza literaturii științifice de specialitate, acumularea surselor bibliografice;
2. Determinarea scopului și obiectivelor studiului;
3. Precizarea volumului eșantionului reprezentativ de studiu;
4. Elaborarea planului de cercetare.

#### *Etapa II. Acumularea materialului.*

1. Elaborarea chestionarelor și instrumentelor de colectare a materialului de studiu . 2. Extragerea informației din fișa bolnavului de staționar (formularul 001-1/e), studiul histopatologic al placentei și anexelor (formularul 014/e), datele necropsiei mort-născutului, precum și autopsia verbală cu pacienta în prezența dorinței ei și acordului informat semnat, metode speciale de studiu (determinarea profilului trombofilic).

#### *Etapa III. Evaluarea statistică a rezultatelor cercetării.*

#### *Etapa IV. Sinteza rezultatelor obținute și argumentarea științifică a strategiilor.*

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. Pentru asigurarea reprezentativității datelor, numărul necesar de subiecți a fost determinat conform formulei de calcul a eșantionului pentru studiile transversale de tip caz-control, prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, [164] \quad (2.1)$$

unde:

$P_0$  = Indicator specific conform căruia până la 50% de cazuri de mortinatalitate sunt datorate decesului fătului la termen, în RM în mediu constituie 35 % de cazuri [165]( $P_0=0,35$ ).

$P_1$  = Valoarea pentru lotul de cercetare se determină prin următoarea formulă:

$P_1 = P_0 \times RP / (1 + P_0 (RP - 1))$ , unde  $RP=2$  (se stabilește de cercetător),  $P_1=0,519$ .

$P = (P_0 + P_1)/2=0,435$ .

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

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

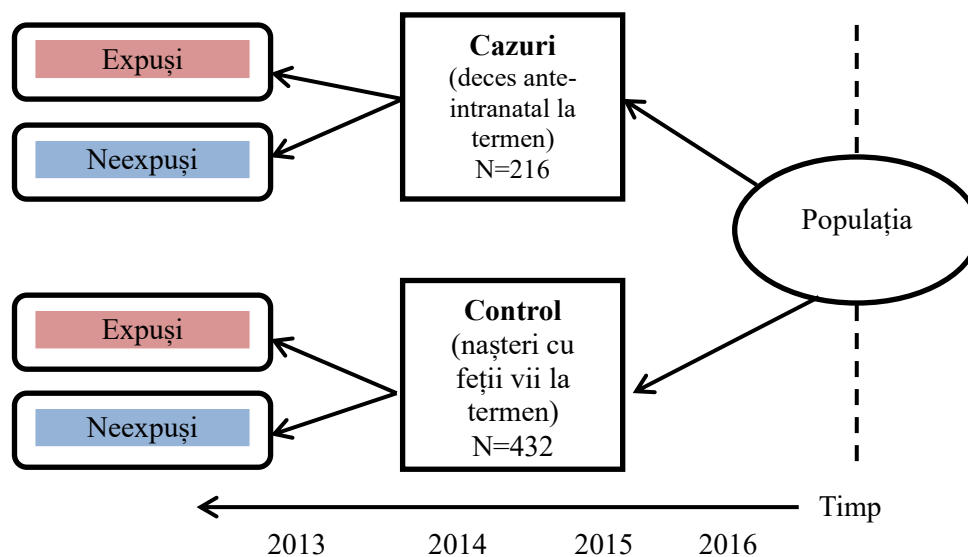
$f$  = Proportia subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.435 \times 0.565}{(0.35-0.519)^2} = 198.$$

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 (Figura 2.1), care au născut anterior și după o naștere cu făt decedat intrauterin.



**Figura 2.1 Designul studiului analitic retrospectiv de tip caz-control**

*Criteriile de includere* a pacientelor în lotul de studiu au fost:

- Vârsta gestațională a sarcinii  $37^{+0} - 42^{+0}$  s.a.
- Scorul Apgar la naștere 0/0 în primul și al cincilea minut de viață;

*Criteriile de excludere* a pacienților din lotul de studiu au fost:

- Vârsta gestațională a sarcinii  $< 37^{+0}$ ;
- Scorul Apgar  $\geq 1$  în primul minut de viață al nou-născutului;

Studiul retrospectiv a fost realizat în baza unui Chestionar de cercetare, elaborat de către autor pentru studiul mortinatalității la termen, ce a inclus 268 casete pentru grupul de control și 308 pentru grupul de studiu (Anexa 1). Prin intermediul chestionarului am acumulat informații generale despre participantele în studiu, datele anamnestice, conduita și evoluția sarcinii și nașterii, datele paraclinice (fișa bolnavului de staționar (formularul 001-1/e)), rezultatele studiului histopatologic al placentei și anexelor (formularul 014/e), datele necropsiei mort-născutului.

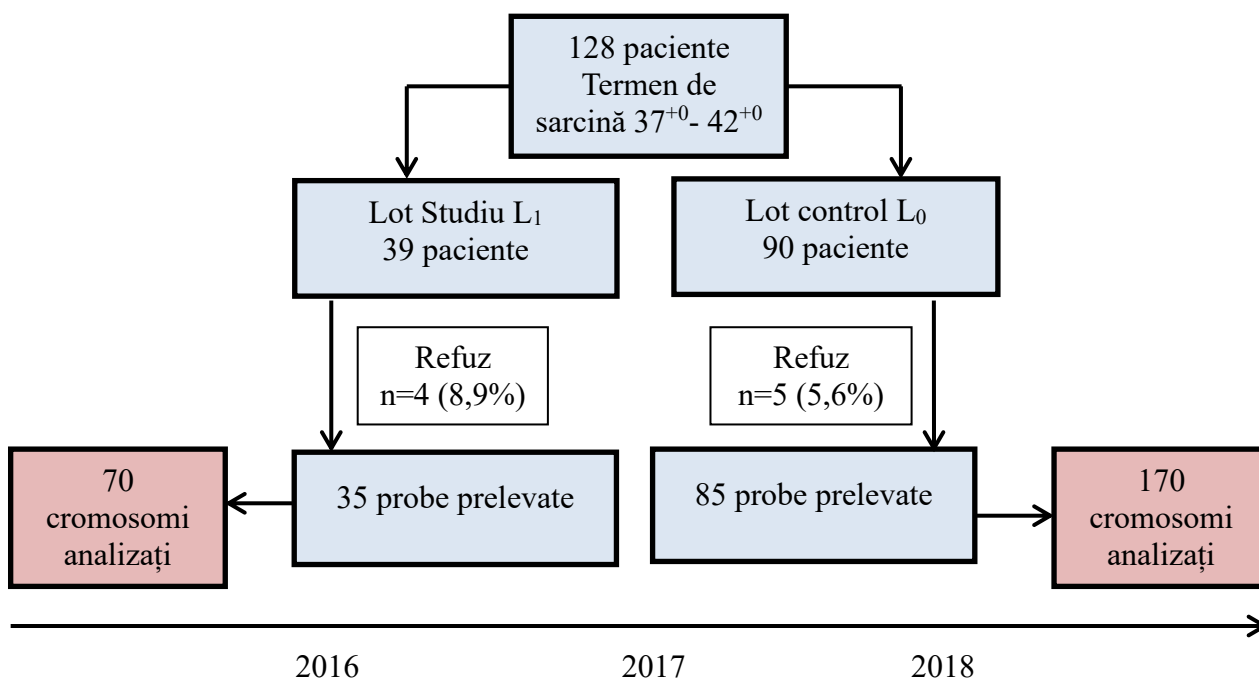
Rezultatele obținute în cadrul studiului retrospectiv au stat la baza determinării factorilor de risc în dezvoltarea fenomenului de mortinatalitate la termen. Documentația medicală necesară ne-a parvenit din următoarele instituții medicale sanitaro-publice reprezentative pentru regiunile Nord, Centru 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 trombofiliilor 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. În studiul actual de cohortă am comparat proporția gravidelor cu decesul intrauterin al fătului expuse unui factor potențial de risc sub formă de trombofilie ereditară, cu proporția gravidelor cu aceleași rezultat, dar care nu au fost expuse acestui factor. Au fost înaintate 2 ipoteze alternative: 1. Trombofiliile ereditare (genotip modificat), implicând diferiți factori ai coagulării, pot fi cauză de deces intrauterin al fătului matur prin predispoziția ereditară la hipercoagulabilitate (fenotip modificat) implicând modificarea circulației fetale și placentare. 2. Frecvența decesului intrauterin al fătului poate fi corelată cu polimorfismul 1691 G>A a genei F5 (factorul V Leiden), polimorfismul protrombotic 20210 G>A al genei F2, polimorfismul rs5985 al genei F13A1 și cu polimorfismele genei MTHFR (667 C>T și 1298 A>C).

Pentru realizarea obiectivului cercetării de estimarea impactului trombofiliilor ereditare în decesul intrauterin al fătului la termen mărimea lotului reprezentativ a fost calculată în ANOVA în baza următorilor parametri: mărimea efectului este de 50.0% ( $d = 0.5$ ), puterea statistică este de 80.0% ( $1 - \beta$  err), intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificația rezultatelor ( $\alpha$ -err), raport dintre loturile – 1:1, ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0%. Rezultat: mărimea lotului ajustat este de 32 de respondenți. Pentru cercetare vor fi create două loturi: lotul de cercetare

L<sub>1</sub> – 32 de paciente care au născut un făt la termen decedat intrauterin și lotul de control L<sub>0</sub> – 32 de paciente, care au născut un făt viu în aceeași zi și în aceeași secție obstetricală. Pentru a mări puterea statistică a rezultatelor cercetării, lotul de control a fost majorat în proporție 1:2.

**Lotul de studiu L<sub>1</sub>** 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<sub>0</sub>** 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 non-răspuns a fost mai mică de 10%. În total, au fost prelevate 120 probe biologice și studiate 240 de cromozomi.



**Figura 2.2. Designul studiului prospectiv de cohortă**

În cadrul studiului prospectiv a fost interviu (autopsie verbală) 171 de femei, care au născut pe parcursul anilor 2016-2018 într-o instituție medicală de nivelul I, II sau III, dintre care 22,8% (n=39) au născut un făt mort la termen, inclusiv 4 cazuri de deces intranatal. Discuția ”tet-a-tet” în atmosferă de încredere a dat posibilitatea de a obține informație suplimentară despre familie, condiții de trai, evoluția sarcinii și unele tergiversări, la care sa fost expusă gravida pe parcursul sarcinii actuale.

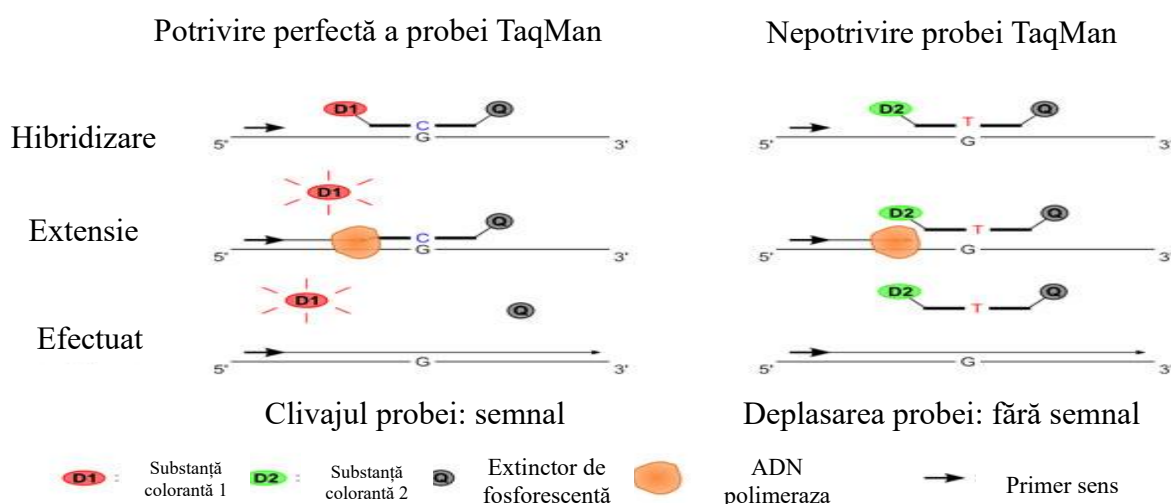
## 2.2 Metodele clinico-paraclinice de cercetare

Studierea profilului trombofiliei ereditare al pacientelor 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).

Pentru obținerea mostrelor de la persoane cercetate s-au prelevat 2 ml de sânge venos periferic introdus într-un tub de testat care conține EDTA. Cercetarea molecular-genetică s-a efectuat pe mostrele de ADN extrase din leucocitele sângelui periferic. Mostrele de ADN ale persoanelor cercetate, colectate în IMSP IMșiC în perioada 2015-2018, s-au păstrat în congelator la temperatura de - 20°C în eprubete de tip Eppendorf de 1.5 ml, cu capac înșurubător, în Laboratorul de Genetică Moleculară Umană. După izolarea ADN-ului pacienților examinate, locurile polimorfe de interes au fost amplificate (prin metoda PCR), efectuându-se apoi analiza de restricție utilizând endonucleaze specifice.

**Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticarea polimorfismului.** Metoda propusă utilizează setul de reagenți de la producătorul comercial (ThermoFisher, SUA) cu denumirea TaqMan SNP Genotyping Assay [166]. Acest set conține un test calitativ numai pentru cercetare și detectarea polimorfismelor în ADN-ul genomic uman.

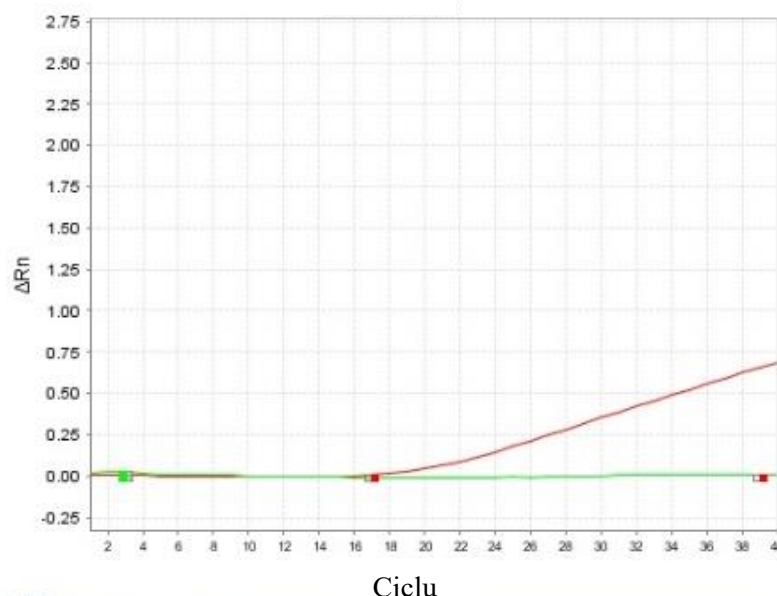
**Conținutul mixului de lucru.** Amestecul TaqMan SNP Genotyping Assay conține doi primeri și două probe – una pentru alela normală și una pentru cea mutantă. Probele sunt marcate cu fluorofore FAM™ sau VIC™ [167]. Amestecurile TaqMan Genotyping MasterMix, TaqPath ProAmp Master Mix conțin buffer, dNTP-uri, clorură de magneziu și polimeraza HotStart [168, 169].



**Figura 2.3. Esența metodei TaqMan, ©2024**

**Principiul metodei.** Așa cum se observă în figura 2.3, principiul metodei TaqMan se bazează pe PCR cu doi primeri, probele marcate: o parte cu fluorofor, alta – cu inhibitor de fluorescență [170, 171]. Pe parcursul amplificării, probele sunt distruse de acțiunea exonucleazică a polimerazei Taq, care în condiții naturale servește pentru distrugerea primerilor din ARN. Când probele sunt distruse, fluorofor și inhibitorul de fluorescență ies în soluția și despart primerii unul

de altul, apare fluorescența, nivelul căreia este înscris de amplificator. Într-o singură reacție pot fi combinate multiple probe cu diferite lungimi de undă de fluorescență.



**Figura 2.4. Graficul de amplificare – statut homozigot după alela mutantă**

După ce reacția se termină, graficele de amplificare (Figura 2.4) sunt construite, prezența diferitor alele este determinată și, în final, este construit un grafic de genotipare, care separă diferite probe conform intensităților semnalelor de diferite alele. Exactitatea determinării automate a genotipurilor crește cu creșterea numărului de eșantioane analizate simultan. Dacă sunt analizate SNP-uri la care o alelă este foarte rară, trebuie să fie incluse câteva eșantioane de control cu această alelă rară.

**Protocol de lucru:**

1. Adăugarea într-o eprubetă de 0,2 ml cu capac transparent a câte 12,5 uL de TaqMan Genotyping Master Mix, 0,63 uL de TaqMan SNP Genotyping Assay 20x, 4 uL de ADN cu concentrație 5 ng/uL și apă până la 25 uL total.
2. Amplificarea, utilizând programul indicat în tabelul 2.1.

**Tabelul 2.1. Program de amplificare**

| Etapa  | Temperatura, grade Celsius | Timp    | Cicluri |
|--|----------------------------|---------|---------|
| Activarea polimerazei și denaturarea inițială de ADN | 95                         | 10 min. | 1       |
| Denaturarea de ADN                                   | 95                         | 15 sec. | 40      |
| Amplificarea și înregistrarea de semnal              | 60                         | 1 min.  |         |

**Interpretarea rezultatelor:**

Rezultate obținute nu trebuie interpretate separat. Trebuie doar să fie exportate în formă de tabel, utilizând softul de control al amplificatorului. Dacă unele eșantioane n-au fost interpretate

automat, e posibilă interpretarea manuală: dacă pe pagina graficului de amplificare sunt prezente curbe de amplificare ale ambelor variante – eșantionul este heterozigot, în caz contrar – este homozigot după alela respectivă.

Pentru pacientele atât din lotul de studiu, cât și din lotul de control, s-au investigat:

- ✓ polimorfismul rs1799963 al genei *FII* [172];
- ✓ polimorfismul rs6025 a genei *FV* [173];
- ✓ polimorfismul rs5985 genei *F13A1* [174];
- ✓ polimorfismul genelor fermenților ciclului folat [175, 176, 177, 178].

Toate femeile au primit îngrijire prenatală și intranatală, care este acoperită de asigurările de sănătate impuse de lege pentru toți cetățenii Republicii Moldova.

**Metode morfologice**, utilizate în studiul actual sunt relatate în subcapitolul 4.1 al tezei actuale.

**Clasificarea ICD-PM.** Clasificarea Internațională a Bolilor pentru Mortalitatea Perinatală (ICD-PM) a fost lansată de OMS în anul 2016 pentru a raporta în mod uniform cauzele deceselor perinatale [38]. Clasificarea include 3 categorii separate: antenatală, intranatală și neonatală precoce. În afara de cauzele principale ale decesului, sunt elucidate și 5 grupe de stări materne, care au putut să contribuie asupra decesului: M1 – Complicații la nivelul placentei, cordonului ombilical și membranelor ; M2 – Complicațiile sarcinii la mamă; M3 – Alte complicații ale nașterii; M4 – Complicații medicale și chirurgicale la mamă; M5 – Fără complicații din partea mamei.

**Clasificare a ReCoDe.** Pentru aprecierea condiției relevante la momentul decesului s-a utilizat ca instrument ReCoDe (Gardosi et al., 2005) [36, 39] (Anexa 8).

Clasificarea accentuează ce a mers prost, nu neapărat "de ce". Prin urmare, mai mult de o categorie poate fi codificată. Ierarhia pornește de la condițiile care afectează fătul și se mișcă spre exterior, în categorii anatomice simple (A-F) care sunt subdivizate în condiții patofiziologice (tabelul 2.3). Condiția primară ar trebui să fie cea mai înaltă din lista care se aplică unui caz [36].

Intervievarea pacientelor înrolate în studiu s-a efectuat conform **chestionarului autopsiei verbale** elaborate de către autor (Anexa 2). Chestionarul autopsiei verbale este unul aprofundat, bazat pe reviu literaturii actualizat a mortalității. În comparație cu ancheta de autopsie verbală din cadrul Auditului Perinatal, chestionarul autopsiei verbale elaborat pentru cercetare actuală conține un număr mai mare de întrebări (99 de întrebări) ce prestează informații, în primul rând, despre caracteristicile socio-demografice ale pacientelor, precum studiile, naționalitatea, profesia, factorii nocivi la locul de muncă, venitul lunar al familiei, abuzul psihic și fizic în familie,

consumul de alcool și fumatul. În al doilea rând, chestionarul permite elucidarea anamnezei obstetrico-ginecologice a pacientelor, și anume: debutul vieții sexuale, contracepția, numărul sarcinilor și nașterilor anterioare și rezultatele lor, evaluarea medicală preconcepțională de către medicul de familie și ginecolog. Totodată, ancheta grupează factorii de risc posibili ai mortinatalității în 3 grupe: factori de risc preconcepționali social-biologici, extragenitali și obstetricali. Chestionarul oferă informații despre numărul de vizite, efectuate de către gravidă la medicul de familie și la ginecolog, nr. de ecografii în sarcină, efectuarea ecografiilor obligatorii, screening-ul prenatal, medicamentele folosite în sarcină. La finele anchetei, suplimentar sunt incluse întrebări despre suportul psiho-emoțional al gravidei și în ce măsură este satisfăcută ea de acest suport la nivel de asistență primară, în staționar și familie.

### 2.3 Metodele statistice de prelucrare a rezultatelor obținute

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.

**Media aritmetică** simplă este valoarea medie care se obține din suma valorilor individuale ( $x$ ), împărțită la numărul total al cazurilor studiate ( $n$ ). Se utilizează pentru a stabili valoarea medie în seriile statistice simple unde fiecărei valori individuale îi corespunde o singură frecvență. În cazul seriei de variație simple, media aritmetică se calculează după următoarea formulă:

$$M_a = \bar{x} = \frac{\sum x}{n}, \quad \text{în care} \quad \begin{array}{l} \bar{x} - \text{media aritmetică;} \\ \sum x - \text{suma valorilor individuale ale caracteristicii;} \\ n - \text{numărul de cazuri observate;} \end{array} \quad (2.2)$$

**Eroarea-standard** (ES) este abaterea medie a valorilor medii obținute. Se calculează prin formula:

$$ES = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \text{ pentru } n \geq 120 \text{ sau } ES = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}}, \text{ pentru } n \leq 120 \quad (2.3)$$

În cazul valorilor relative, exprimate procentual, pentru un eșantion suficient de mare, se poate spune că procente (p) sunt distribuite normal în jurul mediei, cu o abatere standard egală cu:  $ES = \pm \sqrt{\frac{pq}{n}}$ , pentru  $n \geq 120$  sau

$$ES = \pm \sqrt{\frac{pq}{n-1}} \text{ pentru } n \leq 120, \text{ în care:} \quad (2.4)$$

- $\sigma$  - abaterea medie pătratică;
- $P$  - probabilitatea producerii evenimentului în eșantion;
- $q$  - probabilitatea lipsei evenimentului în eșantion;
- $n$  - volumul eșantionului (numărul de cazuri);
- $n-1$  - numărul gradelor de libertate.



Pentru măsurarea forței asociației epidemiologice în anchetele de tip caz-control se utilizează **odds ratio** (raportul cotelor, OR). Cota (odds, O) unui eveniment este definită ca raportul dintre probabilitatea realizării acelui eveniment raportată la probabilitatea nerealizării lui.

$$O_{\text{eveniment}} = \frac{P_{\text{eveniment}}}{P_{\text{noneveniment}}} = \frac{P_{\text{eveniment}}}{1 - P_{\text{eveniment}}} \quad (2.5)$$

Cuartilele sunt 3 valori care împart seria statistică în 4 părți egale (Q 1 + Q 3 ). Decilele împart seria statistică în 10 părți egale (D 1 :D9), iar **centilele** - în 100 de părți egale (C 1: C99). Decilele și, mai ales, centilele se calculează doar pentru seriile statistice cu număr mare de grupe și cu amplitudine mare a variației. Acești indicatori sunt utilizați îndeosebi pentru seriile pronunțat asimetrice.

În cazul distribuției normale, prelucrarea statistică a fost efectuată cu ajutorul testului t Student, iar în cazul distribuției nenormale a fost utilizat testul U. Mann-Whitney. Pentru a determina semnificația diferențelor dintre indicatorii calitativi, a fost utilizat  $\chi^2$  al lui Pearson.

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

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

Frecvențele alelice și ale genotipurilor au fost calculate pentru ambele grupuri și testul  $\chi^2$  a fost aplicat pentru a stabili dacă distribuția genotipurilor este în echilibru Hardy-Weinberg. A fost realizată compararea frecvențelor variantelor genice între cele două grupuri pentru a vedea dacă diferențele sunt semnificative statistic. Riscul este prezentat ca și Raportul șanselor (OR), pentru un interval de încredere de 95%, cu respectarea semnificației: OR (ÎÎ 95%) < 1 factor protectiv, OR (ÎÎ 95%) = 1 factor neutru și OR (ÎÎ 95%) > 1 factor de risc. Semnificația statistică pentru valorile relative a fost stabilită prin intervalul de încredere pentru 95% (ÎÎ95).

## 2.4 Concluzii la capitolul 2

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

2. Pentru determinarea riscurilor legate de starea de sănătate a femeii gravide și a fătului pentru terminare sarcinii cu un caz de mortalitate la termen s-a efectuat studiul retrospectiv de tip caz-control pe baza a 9 instituții medicale ale RM de nivel I, II și III, care a cuprins 216 cazuri de deces intrauterin al fătului după 37 săpt. de gestație, în comparație cu lotul de control, ce a cuprins 432 de femei gravide, ce au născut un făt viu la termen în aceleași circumstanțe (înainte și după nașterii cu un făt decedat intrauterin).

3. În cadrul studiului prospectiv de cohortă au fost diagnosticate unele polimorfisme genetice ale factorilor de coagulare și ale enzimelor ciclului folaților, Au fost intervievate 171 de femei conform chestionarului autopsiei verbale, dintre care 39 au născut un făt mort la termen, inclusiv 4 cazuri de deces intranatal. Discuția "tet-a-tet" în atmosferă de încredere a dat posibilitatea de a obține informație suplimentară despre familie, condiții de trai, evoluția sarcinii actuale și unele tergiversări la care a fost supusă gravida pe parcursul sarcinii investigate

4. Metodele morfologice de studiu sunt relatate în subcapitolul 4.1 al tezei actuale.

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

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

Pentru studierea impactului factorilor de risc asupra decesului intrauterin al fătului la termen au fost utilizate ca instrument 2 tipuri de investigație:

- Studiul retrospectiv de tip caz-control, ce a inclus 216 de nașteri cu feți morți la termen și 438 de cazuri de nașteri cu născuți vii, anii 2013-2016, 9 instituții medicale ale RM (nivelul I, II și III).

- Autopsia verbală. Au fost intervievate cu 171 de femei care au născut pe parcursul anilor 2016-2018 în instituție medicală de nivelul I, II și III, dintre care 22,8 % (n=39) au născut un făt mort la termen, inclusiv 4 cazuri de deces intranatal. Discuția "tet-a-tet" în atmosferă de încredere a dat posibilitatea de a obține informație suplimentară despre familie, condiții de trai, evoluția sarcinii și unele tergiversări suportate de gravidă pe parcursul sarcinii actuale.

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

Bazându-ne pe datele literaturii, am considerat primordial scopul de a elucida impactul factorilor sociali asupra ratei decesului intrauterin al fătului la termen.

*Studii.* Toate pacientele au fost întrebate despre studiile pe care le au: primare, medii sau superioare. Atât în lotul de bază, cât și în cel de control, cea mai mare proporție de paciente aveau studii superioare (35,9% în lotul de bază vs 47,0% în lotul de control,  $p > 0,05$ ), ceea ce nu reprezintă o diferență majoră (Tabelul.3.1). Aceeași situație se atestă și în cadrul studiilor primare, gimnaziale, liceale și secundare profesionale. Este important să menționăm impactul paradoxal negativ al studiilor medii speciale asupra ratei decesului intrauterin ( $R\text{\$}=3,25$ , 95% Î 1,02-10,32). Din datele anchetei, am stabilit că pacientele cu studii medii speciale din lotul mort-născuților erau în totalitate absolvente ale colegiului de medicină. Jumătate dintre ele erau angajate în instituții medicale, dintre care 16,7% au menționat condiții nefavorabile de lucru. Astfel, impact negativ au avut atât condiții nefavorabile legate de gărziile de noapte, cât și profesia "lucrător medical", când prezența studiilor medicale "apriori" exclude necesitatea explicării mai aprofundate a stărilor periculoase prin care poate să treacă o femeie gravidă.

*Încadrarea în câmpul de muncă* a pacientelor incluse în anchetare era una joasă, în raport cu categoria de populație aptă de muncă (vârsta medie a persoanelor intervievate  $28,4 \pm 5,3$  ani). Astfel, activau în diferite domenii 52,3% de paciente (n=69) din lotul de control și 48,7% (n=19) din lotul de bază, fără diferență statistică între grupuri ( $\chi^2$  test=0,152,  $p > 0,05$ ). Munci ce implică

efortul fizic prestau doar 14,4% (lotul de control vs. 15,4% în lotul de bază, fără diferență statistică între grupuri ( $\chi^2$  test=0,267,  $p>0,05$ ).

**Tabelul 3.1. Riscul decesului intrauterin al fătului în funcție de studii**

| Studii                 | Sublotul de bază L <sub>1</sub> (n=39) |      | Sublotul de control L <sub>0</sub> (n=132) |      | RȘ    | 95% Î      | $\chi^2$ , sau criteriul Fisher exact (dacă n≤5) | p     |
|------------------------|--|------|--|------|-------|------------|--|-------|
|                        | Abs.                                   | %    | Abs.                                       | %    |       |            |  |       |
| Primare                | 3                                      | 7,7  | 9  | 6,8  | 1,14  | 0,29-4,43  | 0,035  | 0,851 |
| Gimnaziale             | 6                                      | 15,4 | 17   | 12,9 | 1,23  | 0,45-3,37  | 0,162  | 0,687 |
| Liceale                | 8                                      | 20,5 | 27   | 20,5 | 1,00  | 0,41-2,43  | 0,000  | 0,994 |
| Secundare profesionale | 2                                      | 5,1  | 10   | 7,6  | 0,66  | 0,14-3,15  | 0,276  | 0,599 |
| Medii speciale         | 6                                      | 15,4 | 7  | 5,3  | 3,25  | 1,02-10,32 | 4,356  | 0,037 |
| Superioare             | 14                                     | 35,9 | 62   | 47,0 | 0,632 | 0,30-1,32  | 1,495  | 0,221 |

Factorii nocivi la locul de muncă s-au atestat mai des în lotul pacientelor care au născut un făt mort (10,3% vs 5,3%,  $p>0,05$ ), însă fără puterea statistică semnificativă. În cadrul interviewării, pacientele din ambele loturi de studiu considerau ca factori nocivi lucrul în încăperi friguroase, lucrul la fabrica de mobilă cu vopsitorie, turele de noapte. Practic jumătate din persoanele interviewate au beneficiat de concediu de maternitate la 30 săpt. de sarcină (55,3% lotul de bază vs 46,2% lotul de control,  $\chi^2$  test=1,012,  $p>0,05$ ). După 30 săpt. de sarcină au continuat neoficial activitatea de muncă 5,1% în lotul de bază vs 12,1% în lotul de control, fără diferență statistică între grupe ( $\chi^2$  test=1,563,  $p>0,05$ ).

Repartizare gravidelor după **naționalitate** moldovenească (84,1% L<sub>1</sub> vs 84,6% L<sub>0</sub>), cât și minoritățile naționale (rusă 3,8% L<sub>1</sub> vs 5,1% L<sub>0</sub>, bulgară 2,3% L<sub>1</sub> vs 2,6% L<sub>0</sub>, găgăuză L<sub>1</sub> 3,8% vs 2,6% L<sub>0</sub>, alte 2,3% L<sub>1</sub> vs 5,1% L<sub>0</sub>,  $\chi^2$  test=3,73,  $p=0,714$ ), nu au avut influența asupra ratei decesului intrauterin al fătului.

Respondentele din lotul de studiu de 2 ori mai des au caracterizat **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.

A fost studiat fenomenul de **violență în familie** în cadrul lucrării actuale. Câte trei paciente din fiecare lot de studiu au confirmat prezența abuzului psihic sau fizic în familie, astfel s-a atestat o tendință negativă de finisare sarcinii cu deces fetal în rândul gravidelor supuse violenței în familie (RȘ=3,8 Î 0,69-18,52). **Fumatul**, fiind prezent în ambele loturi de studiu, nu s-a dovedit a fi un factor de risc al decesului fătului matur (2,6% lotul de bază vs 6,1% lotul de control,  $\chi^2$  test=3,73,  $p=0,390$ ). **Consumul de alcool** nu a confirmat nici o pacientă din ambele loturi de

studiu. Am concluzionat că aceste deprinderi nocive nu au avut un impact asupra deceselor feților după 37 săptămâni de sarcină.

**Venit.** Toate pacientele intervievate au acceptat să caracterizeze venitul lunar al familiei lor, el variind de la înalt până la extrem de jos (tabelul 3.2), și, la dorință, să-l indice numeric pentru obiectivizarea venitului. Luând în considerare distribuția anormală a variabilei "venit" pentru aprecierea statistică au fost utilizate criteriile nonparametrice. Deci, venitul lunar mediu în lotul de control a fost mai mare în comparație cu lotul de bază (7587,3± 497,52 lei lotul de control vs 6438,9±552,17 lotul de bază, criteriu U Mann-Whitney, p=0,332); această valoare medie nu demonstrează tabloul real date fiind diferențele semnificative în câștigurile individuale ale fiecărei familii. Analiza categoriei de venit indicată de pacienta însăși a arătat că veniturile medii nu au avut nici efectul protectiv, nici efectul negativ asupra probabilității de finalizare sarcinii cu un caz de mortinatalitate la termen (RȘ=0,69, 95% ÎÎ 0,29-1,72, p>0,05). Valoarea medie a venitului la această categorie a fost de 8013,51±536,10 lei în lotul de control în comparație cu 6861,29±561,00 de lei în lotul de bază, criteriul U-Mann-Whitney, p=0,406).

**Tabelul 3.2. Repartizarea pacientelor în funcție de venit venitul lunar al familiei**

| Venit                      | Sublotul de bază L <sub>1</sub> (n=39) |      | Sublotul de control L <sub>0</sub> (n=132) |      | RȘ    | 95% ÎÎ      | χ <sup>2</sup> , sau criteriu Fisher exact (dacă n≤5) | p     |
|----------------------------|--|------|--|------|-------|-------------|---|-------|
|                            | Abs.                                   | %    | Abs.                                       | %    |       |             |   |       |
| Înalt                      | 3                                      | 7,7  | 1  | 0,8  | 10,92 | 1,10-108,13 | 6,338   | 0,012 |
| Mediu                      | 31                                     | 79,5 | 112  | 84,9 | 0,69  | 0,29-1,72   | 0,632   | 0,427 |
| Submediu și extrem de jos: | 5                                      | 12,8 | 4  | 3,0  | 4,71  | 1,20-18,48  | 5,787   | 0,016 |
| <i>Submediu</i>            | 2                                      | 5,1  | 1  | 0,7  | 7,08  | 0,62-80,28  | 3,337   | 0,067 |
| <i>Extrem de jos</i>       | 3                                      | 7,7  | 3  | 2,3  | 3,58  | 0,69-18,52  | 2,612   | 0,106 |
| Nu a dorit să răspundă     | 0                                      | 0    | 5  | 3,8  | -     | -           | -   | -     |

În același timp, a existat o tendință clară ca veniturile inferioare celor medii să potențeze evoluția nefavorabilă a sarcinii, inclusiv până la moartea fetală intrauterină (RȘ=4,71, 95% ÎÎ 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, Criteriul U-Mann-Whitney, p=0,574). În mod paradoxal, venituri mai mari ale familiei au indicat mai des femeile cu un rezultat nefavorabil al sarcinii (7,7% lotul de bază vs 0,8% lotul de control, p<0,05), însă cu un echivalent numerar modest în valoare de 8000-10000 de lei.

**Statut marital.** Pacientele intervievate au fost absolut uniforme în privința statutului marital (Tabelul 3.3), peste 80% de femei având căsnicia înregistrată la momentul nașterii copilului. Doar 3,1% au fost mame-solitare (n=4), ele toate au născut feți vii la termen.

**Tabelul 3.3. Influența statutului marital asupra ratei decesului intrauterin al fătului**

| Statut marital         | Sublotul de bază L <sub>1</sub> (n=39) |      | Sublotul de control L <sub>0</sub> (n=132) |      | RȘ   | 95% Î     | $\chi^2$ | p     |
|------------------------|--|------|--|------|------|-----------|----------|-------|
|                        | Abs.                                   | %    | Abs.                                       | %    |      |           |          |       |
| Căsătorită             | 33                                     | 84,6 | 107  | 81,1 | 1,29 | 0,48-3,40 | 0,256    | 0,613 |
| Concubinaj             | 6                                      | 15,4 | 20   | 15,2 | 1,02 | 0,38-2,74 | 0,001    | 0,972 |
| Celibatară             | 0                                      | 0    | 4  | 3,03 | 0,00 | -         | 1,21     | 0,271 |
| Nu a dorit să răspundă | 0                                      | 0    | 1  | 0,76 | 0,00 | -         | 0,297    | 0,586 |

În concubinaj s-au aflat în mediu 15% în ambele grupe de paciente, fără diferență statistică) p>0,05.

Schimbul partenerului de viață înainte de sarcina prezentă a prevalat la pacientele care au născut un făt mort (15,4% vs. 9,8%, p>0,05), dar acest fapt nu a avut influență vădită asupra rezultatului sarcinii (tabelul 3.4). A fost înregistrat un singur caz de consangvinitate (gradul II de rudenie, verișori), în care sarcina s-a soldat cu nașterea unui făt mort la termen, pacienta fiind primigestă și primipară. Din cauza respingerii categorice a situației create, rudele apropiate au încetat complet comunicarea cu cuplul dat, accentuând starea deprimată a lăuzei în perioada postnatală.

**Tabelul 3.4. Schimbul partenerului de viață înainte de sarcina actuală**

| Copil  | Sublotul de bază L <sub>1</sub> (n=39) |      | Sublotul de control L <sub>0</sub> (n=132) |      | RȘ   | 95% Î     | $\chi^2$ | p     |
|--|--|------|--|------|------|-----------|----------|-------|
|  | Abs.                                   | %    | Abs.                                       | %    |      |           |          |       |
| De la un singur partener (pentru a 2-a și următoarele nașteri)                               | 20                                     | 51,3 | 65   | 49,2 | 1,08 | 0,53-2,22 | 0,050    | 0,823 |
| De la alt partener în comparație cu precedenta naștere (pentru a 2-a și următoarele nașteri) | 6                                      | 15,4 | 13   | 9,8  | 1,66 | 0,59-4,71 | 0,934    | 0,334 |
| Este primul copil  | 13                                     | 33,3 | 52   | 39,4 | 0,77 | 0,36-1,63 | 0,469    | 0,493 |
| Nu a dorit să răspundă   | 0                                      | 0    | 2  | 1,5  | 0,00 | -         | 0,598    | 0,439 |

De menționat că s-a atestat o diferență minoră între debutul vieții sexuale în lotul pacientelor de bază, în comparație cu lotul de control (18,7±2,4 ani lotul de bază vs. 19,2±2,8 ani în șutul de control, p>0,05 utilizând criteriul Mann-Whitney). La fel, nu a existat diferență statistic veridică între prezența sau lipsa contracepției înainte de sarcina actuală (20,5% lotul de bază vs

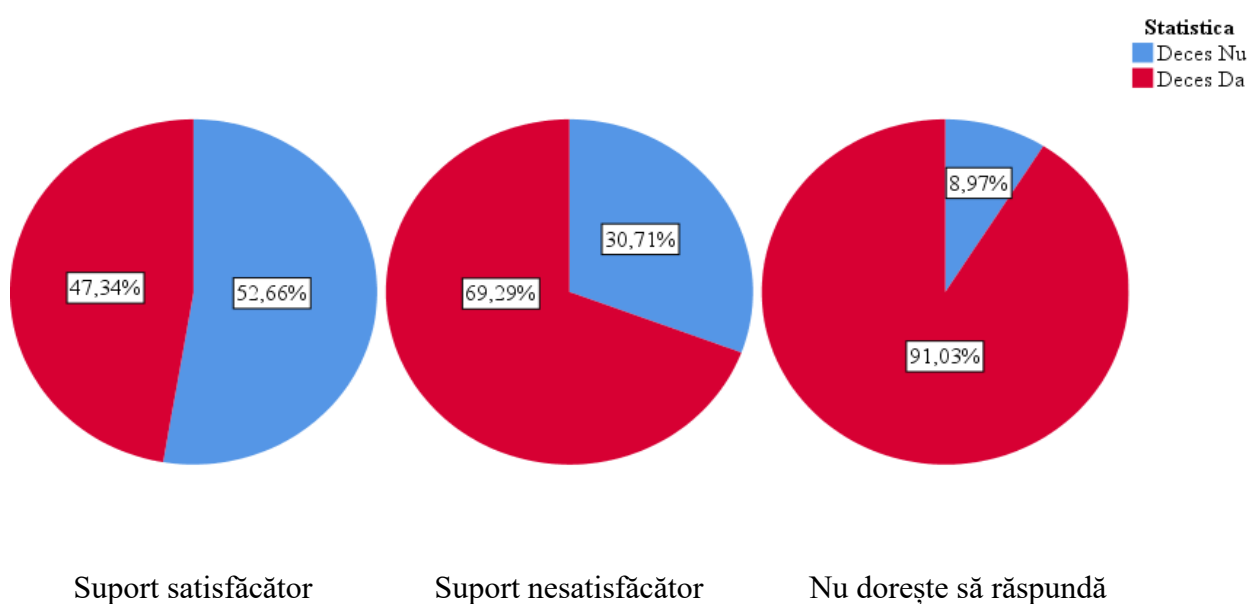
26,5% lotul de control,  $\chi^2$  test= 0,576,  $p>0,05$ ), precum nu a existat diferență vădită în alegerea metodei de contracepție (tabelul 3.5).

**Tabelul 3.5. Repartizarea pacienților în funcție de metoda de contracepție utilizată anterior sarcinii actuale**

| Metoda contracepției | Sublotul de bază L <sub>1</sub> (n=39) |      | Sublotul de control L <sub>0</sub> (n=132) |      | RȘ   | 95% Î      | $\chi^2$ | p     |
|----------------------|--|------|--|------|------|------------|----------|-------|
|                      | Abs.                                   | %    | Abs.                                       | %    |      |            |          |       |
| Nici o metodă        | 31                                     | 79,5 | 96   | 72,7 | 1,45 | 0,61-3,46  | 0,720    | 0,396 |
| Coitus întrerupt     | 1                                      | 2,6  | 4  | 3,0  | 0,84 | 0,09-7,76  | 0,023    | 0,879 |
| De barieră           | 1                                      | 2,6  | 11   | 8,3  | 0,29 | 0,04-2,32  | 1,536    | 0,215 |
| DIU                  | 4                                      | 10,3 | 5  | 3,8  | 2,90 | 0,74-11,39 | 2,526    | 0,111 |
| COC, progestine      | 2                                      | 5,1  | 16   | 12,1 | 0,39 | 0,09-1,78  | 1,563    | 0,211 |

**Sprijinul psiho-emoțional în sarcină.** Respondentele au fost intervievate despre suportul psiho-emoțional care le-a fost acordat de serviciul medical prespitalicesc și spitalicesc, precum și despre sprijinul familiei în dependență de rezultatul final al sarcinii. Nemulțumire majoră respondentele au notat privind îngrijirile prestate în ambulator. 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 control vs 7,7% lotul de bază,  $p>0,05$ ).

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 finalizării sarcinii cu nașterea unui făt mort. Totodată, în lotul de bază era mai mare numărul de



**Figura 3.1 Sprijinul emoțional acordat gravidelor de către membrii de familie**

paciente care nu au dorit să vorbească despre familie și suportul care le-a fost acordat (figura 3.1). Familiile pacientelor, ce au născut un făt mort, nu sunt pregătite pentru astfel rezultat al sarcinii și nu pot acorda sprijinul necesar persoanei în doliu.

**Somnul și riscul decesului intrauterin al fătului.** Toate pacientele au fost întrebate despre poziția preferată în timpul somnului și durata lui, precum și despre somnul de zi și durata lui [179]. Din studiu au fost excluse cazurile de deces intranatal, în care poziția în timpul somnului pe parcursul sarcinii nu se consideră cu risc pentru făt. Prioritar, ne-am propus scopul de a confirma sau infirma poziția protectivă în timpul somnului precum este decubit lateral stâng, ce împiedică dezvoltarea simptomatologiei comprimării venei cave inferioare.

**Tabelul 3.6. Repartizarea pacientelor în raport de poziția preferabilă în timpul somnului**

| Poziția preferabilă în timpul somnului |      | Decubit dorsal | Lateral stânga | Lateral dreapta | Bilateral | Dorsal și una dintre poziții laterale | Total |
|--|------|----------------|----------------|-----------------|-----------|---------------------------------------|-------|
| Lot de bază, L <sub>1</sub>            | Abs. | 1              | 3              | 9               | 20        | 2                                     | 35    |
|  | %    | 2,9            | 8,6            | 25,7            | 57,1      | 5,7                                   | 100   |
| Lot de control, L <sub>0</sub>         | Abs. | 7              | 34             | 19              | 62        | 10                                    | 132   |
|  | %    | 5,3            | 25,8           | 14,4            | 47,0      | 7,5                                   | 100   |
| Total                                  | Abs. | 8              | 37             | 28              | 82        | 12                                    | 167   |
|  | %    | 4,8            | 22,2           | 16,9            | 49,1      | 7,2                                   | 100   |
| Raportul șanselor (RȘ)                 |      | 0,53           | 0,27           | 2,06            | 1,51      | 0,74                                  | -     |
| 95% Interval de încredere (Î)          |      | 0,06-4,42      | 0,08-0,94      | 0,84-5,07       | 0,71-3,19 | 0,15-3,54                             | -     |

Jumătate dintre gravidele intervievate au preferat în timpul somnului să alterneze poziția de decubit lateral stâng cu cel drept (47,0% lotul de control vs. 57,1% lotul de bază,  $p > 0,05$ ) (tabelul 3.6). S-a dovedit a fi benefică pentru starea intrauterină a fătului doar poziția de decubit lateral stâng ( $RȘ = 0,27$ , 95%Î 0,08-0,94). Oricare altă poziție în timpul somnului, inclusiv decubitul lateral stâng doar o parte de timp, nu au avut acest efect protectiv. Durata somnului pe parcursul nopții a fost similară în cele 2 loturi studiate ( $8,0 \pm 1,4$  ore în lotul de control vs  $8,1 \pm 1,5$  ore în lotul de bază, criteriu U-Mann-Whitney,  $p > 0,05$ ) și nu avut tangență cu riscul decesului intrauterin al fătului. Suplimentar, am analizat influența somnului, pe care îl practicau gravidele pe parcursul zilei. S-a constatat că peste 50% de gravide din ambele loturi au simțit necesitatea de odihnă sub formă de somn regulat pe parcursul zilei, în special după 30 săpt. de sarcină (59,1% în lotul de control vs. 53,8% lotul de bază,  $p > 0,05$ ). O pătrime de gravide dormeau ziua destul de rar (22,7% vs 28,2%) și o cincime – niciodată (18,2% lotul de control vs. 17,9% lotul de bază,  $\chi^2$  test=0,521). Deși durata somnului pe parcursul zilei a fost una mai mare în lotul de bază, aceasta nu a influențat semnificativ asupra rezultatului final al sarcinii ( $2,4 \pm 1,3$  ore în lotul de bază vs  $2,0 \pm 1,0$  ore în lotul de control,  $p > 0,05$ ).

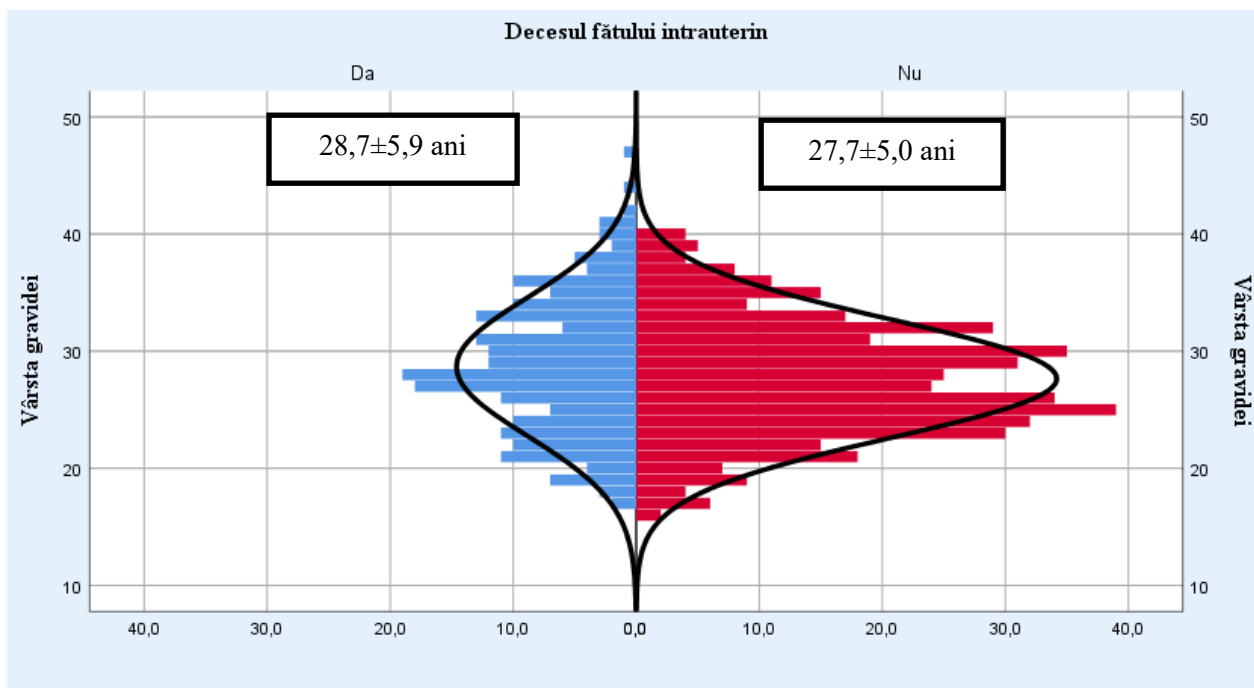


**Sexul fetal.** În continuare a fost analizată proporția fetițelor și băieților, decedați intrauterin, rata fiind comparată cu lotul de control. Distribuția sexului fetal printre mort-născuți a fost practic egală : 50,9% (n=110) fetițe vs 49,1% (n=106) băieți. Totodată, în lotul de control s-a atestat dominarea discretă a sexului masculin asupra celui feminin (56,0% (n=242) vs 44,0%(n=190)). Compararea grupurilor nu e evidențiat diferență statistic semnificativă, totuși, sexul masculin al fătului tinde a fi un factor protector contra decesului intrauterin (RS=0,76, 95% ÎI 0,55-1,05, p>0,02). Având în vedere un raportul egal între sexe la concepție, excesul de feți masculini la naștere poate fi explicat doar prin pierderea mai mare a fetițelor în timpul sarcinii (John F. Mulley, 2019). Prejudecățile împotriva femelelor în timpul dezvoltării umane este rezultatul unui grad mai mare de „diferență” genetică și metabolică între embrionii feminini și țesuturile materne decât pentru embrioni masculini de vârstă similară și că implantarea și placentarea cu succes reprezintă o dihotomie de prag, în care pragul de acceptare se schimbă în funcție de condiția maternă, în special de stres [180]. Contrar acestei opinii, Korsakov A.V. ș.a., a demonstrat că în Federația Rusă predomină mortinatalitatea printre feții de sex masculin ( $6,43 \pm 0,25\%$  băieți vs.  $5,90 \pm 0,22\%$  fetițe,  $p<0,05$ ) [181]. La aceleași concluzii a ajuns un grup de cercetători științifici de la Universitatea din Exeter (Marea Britanie). Studiul datelor privind 30 de milioane de nașteri în întreaga lume indică faptul că rata mortinatalității este mai mare pentru băieți decât pentru fete cu aproximativ 10%, aceasta corespunde unei pierderi de aproximativ 100 de mii de feți de sex masculin pe an [182].

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

**Vârsta maternă.** Analizând întregul eșantion de studiu de tip caz-control (n=648 ) am constatat că vârsta medie a pacientelor în lotul de control era  $27,7 \pm 5,0$  ani vs  $28,7 \pm 5,9$  ani în lotul de bază ( $p<0,05$ ), ceea ce denotă impactul negativ al vârstei asupra ratei decesului intrauterin al fătului la termen (figura 3.2).

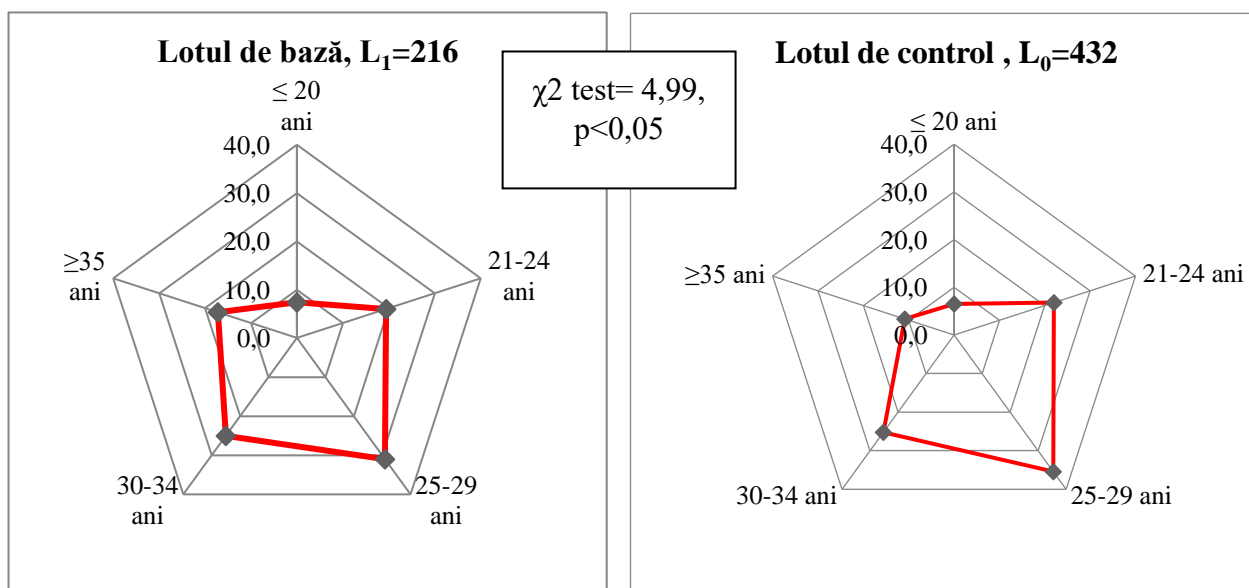
Totodată, conform datelor autopsiei verbale, vârsta mai avansată a soțului (partenerului) (peste 40 de ani) nu a avut influență asupra ratei decesului intrauterin al fătului (8,3% în lotul de bază vs 7,7% în lotul de control,  $\chi^2 t= 0,02$ ,  $p>0,05$ ) . Vârsta minimă în lotul de control a fost de 16 ani, și în lotul de bază – 17 ani, pe când cea maximală – 47 de ani în lotul de bază și 40 de ani în lotul de control. Intervalul de vârstă în care a născut majoritatea femeilor, atât din lotul de bază (nașteri complicate cu deces intrauterin al fătului la termen), cât și din lotul de control (nașteri cu feți vii), a fost de 25-29 ani [183].



**Figura 3.2. Repartizarea pacienților după vârstă**

Totodată, proporția femeilor cu vârsta  $\geq 35$  de ani a fost mai mare în lotul de studiu, în comparație cu cel de control (17,2% vs. 10,9%,  $RS=1,69$ ,  $I\hat{I}$  95% 1,06-2,70,  $\chi^2 = 4,99$ ,  $p < 0,05$ ) (Figura 3.3).

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,  $\chi^2 = 0,813$ ,  $p = 0,367$ )).



**Figura 3.3. Repartizarea pacienților din lotul de bază ( $L_1$ ) și de control ( $L_0$ ) pe 5 grupe de vârstă**

**Anamneza obstetricală complicată.** Luând în considerare faptul că primigestele nu pot să aibă anamneza obstetricală complicată, în calcul au fost luate paciente începând cu a 2<sup>a</sup> sarcină (tabelul 3.7).

**Tabelul 3.7. Anamneza obstetricală a pacientelor incluse în cercetare**

| Anamneza obstetricală                                   | Sublotul de bază L <sub>1</sub> (n=126) |       | Sublotul de control L <sub>0</sub> (n=263) |       | RȘ   | 95% Î     | $\chi^2$ | P     |
|---|---|-------|--|-------|------|-----------|----------|-------|
|   | Abs.                                    | %     | Abs.                                       | %     |      |           |          |       |
| Istoric de avort medical                                | 31                                      | 24,6  | 63   | 23,95 | 1,04 | 0,63-1,70 | 0,019    | 0,888 |
| Istoric de avort spontan                                | 28                                      | 22,22 | 59   | 22,43 | 0,98 | 0,59-1,65 | 0,002    | 0,962 |
| Istoric de sarcină stagnată                             | 7                                       | 5,56  | 9  | 3,42  | 1,66 | 0,60-4,56 | 0,983    | 0,321 |
| Înteruperea sarcinii la indicații medicale 12-21. săpt. | 1                                       | 0,79  | 3  | 1,14  | 0,69 | 0,07-6,73 | 0,101    | 0,751 |

Avortul medical, fiind o alegere benevolă a pacientei, și nu o complicație obstetricală, s-a înregistrat în proporție egală în ambele loturi de studiu și nu s-a dovedit a fi un factor de risc al mortinatalității la termen (RȘ = 1,04, 95% Î 0,63-1,70). Totodată, datele cercetate demonstrează că fiecare a 4-a pacientă atât în lotul de bază, cât și în cel de control, a recurs la cel puțin o întrerupere voluntară a cursului sarcinii până la 12 s.a., ceea ce denotă unele lacune în planificarea familială la nivel republican. Rata pierderilor spontane ale sarcinii până la 22 s.a. și uterul cicatriceal nu au avut tangență directă cu riscul de termina re sarcinii cu un caz de mortinatalitate. Totodată, per general, sarcina oprită în evoluție a fost înregistrată mai des în lotul de bază (5,56 % vs 3,42 %, p > 0,05). Avortul medical tardiv s-a înregistrat în mai puțin de 2 % cazuri, și nu a avut impact asupra ratei mortinatalității la termen.

În lotul mamelor care au născut un făt mort uter cicatriceal postcezarian prezentau 8,8% de paciente (n=19), în lotul de control – 10,0% (n=43), fără diferență statistică veridică (p>0,05). Astfel, prezența cicatricei pe uter după operația cezariană nu este un factor de risc al mortinatalității la termen.

Din întregul eșantion de studiu, infertilitate primară și/sau secundară a fost diagnosticată la 6,7 % (n = 29) în lotul mamelor cu nou-născuți vii și la 4,6 % (n = 10) în lotul celor, care au născut un făt mort, fără diferență statistică între grupuri ( $\chi^2 = 1,105$ , p = 0,293). Cel puțin un procedeu FIV au efectuat 1,2 % (n=5) paciente în lotul de control și 1,9% (n=4) din lotul de bază, fără impact asupra ratei decesului intrauterin al fătului la termen ( $\chi^2 = 1,714$ , p=0,191).

**Paritatea.** Conform datelor anamnezei, practic jumătate din pacientele ambelor loturi de studiu erau primipare, fără diferență statistică între grupuri (tabelul 3.8). Totodată, femeile secundipare au prevalat în lotul de control, având o protecție suplimentară contra terminării sarcinii cu un caz de mortinatalitate (RP=0,59, ÎI 95% 0,41-0,85). Începând cu a treia paritate, acest efect protector al parității dispare, mai mult ca atât, crește riscul decesului intrauterin al fătului.

**Tabelul 3.8 Repartizarea gravidelor după paritate**

| Paritate         | Lotul de bază<br>L <sub>1</sub> (n = 216) |       | Lotul de control<br>L <sub>0</sub> (n = 432) |       | RȘ   | 95% ÎI    | $\chi^2$ | p     |
|------------------|---|-------|--|-------|------|-----------|----------|-------|
|                  | Abs.                                      | %     | Abs.   | %     |      |           |          |       |
| Primipară        | 105                                       | 48,61 | 213  | 49,31 | 0,97 | 0,70-1,35 | 0,028    | 0,868 |
| A 2-a<br>naștere | 53  | 24,54 | 154  | 35,65 | 0,59 | 0,41-0,85 | 8,178    | 0,004 |
| A 3-a<br>naștere | 38  | 17,59 | 47   | 10,88 | 1,75 | 1,10-2,78 | 5,694    | 0,017 |
| ≥ 4 nașteri      | 20  | 9,26  | 18   | 4,17  | 2,35 | 1,21-4,54 | 6,765    | 0,009 |

Deși diapazonul nașterilor a fost mai vast în lotul de control (1-a – 9-a naștere) în comparație cu lotul de bază (1-a-6-a naștere), au prevalat ca număr multiparele din lotul de bază, iar cazuri de a 7-9a naștere în lotul de control s-au înregistrat extrem de rar (n=3).

**Antecedente de mortinatalitate și mortalitate neonatală precoce.** Pentru a aprecia dacă anamneza mamei agravată prin nașterea unui făt mort sau decesul nou-născutului în primele 7 zile de viață crește riscul decesului fetal în sarcina actuală noi am inclus în cercetare toate pacientele, care aveau cel puțin o naștere în antecedente (tabelul 3.9).

**Tabelul 3.9 Antecedente de decese fetale la pacientele încadrate în studiul**

| Istoric de mortinatalitate și mortalitate neonatală precoce                    | Sublotul de bază L <sub>1</sub><br>(n=111) |      | Sublotul de control L <sub>0</sub><br>(n=219) |      | RȘ   | 95% ÎI     | $\chi^2$ | p     |
|--|--|------|---|------|------|------------|----------|-------|
|  | Abs.                                       | %    | Abs.  | %    |      |            |          |       |
| Antecedente de nașterea unui făt mort la orice termen după 22 săpt. de sarcină | 5  | 4,5  | 5   | 2,28 | 2,02 | 0,57-7,13  | 1,237    | 0,266 |
| Antecedente de deces a nou-născutului în primele 7 zile de viață               | 2  | 1,80 | 2   | 0,91 | 1,99 | 0,28-14,33 | 0,486    | 0,485 |

Deși pacientele din lotul de bază mai des au avut în anamneză un deces fetal (4,5% vs. 2,28%) sau al nou-născutului în primele 7 zile de viață (1,80% vs. 0,91%), nu există diferență statistic veridică între grupuri (p > 0,05).

**Îngrijiri prenatale.** Toate pacientele incluse în studiu au fost întrebat dacă s-au adresat preconcepțional la medicul de familie și/sau la ginecolog. Datele arată că gravidele din lotul de bază mai des s-au adresat pentru consult pregravidar, în comparație cu lotul de control (medicul

de familie 28,2% vs 16,7%,  $p>0,05$ , ginecolog 41,0% vs 36,4%,  $p>0,05$ ). Sarcina actuală era planificată mai des de asemenea în lotul de bază (38,5% lotul de bază vs. 37,1% lotul de control  $p>0,05$ ), fără diferență statistic veridică. Acești factori nu au îmbunătățit rezultatul final al sarcinii. Doar jumătate din gravidele care au planificat sarcina au administrat acid folic preconcepțional (20,5% vs.22,0%,  $p>0,05$ ). În pofida faptului că sarcina a fost neplanificată pentru mai mult de 60% de respondente, doar 5,8% ( $n=10$ ) au considerat sarcina ca "nedorită" fără diferență statistică între grupuri.

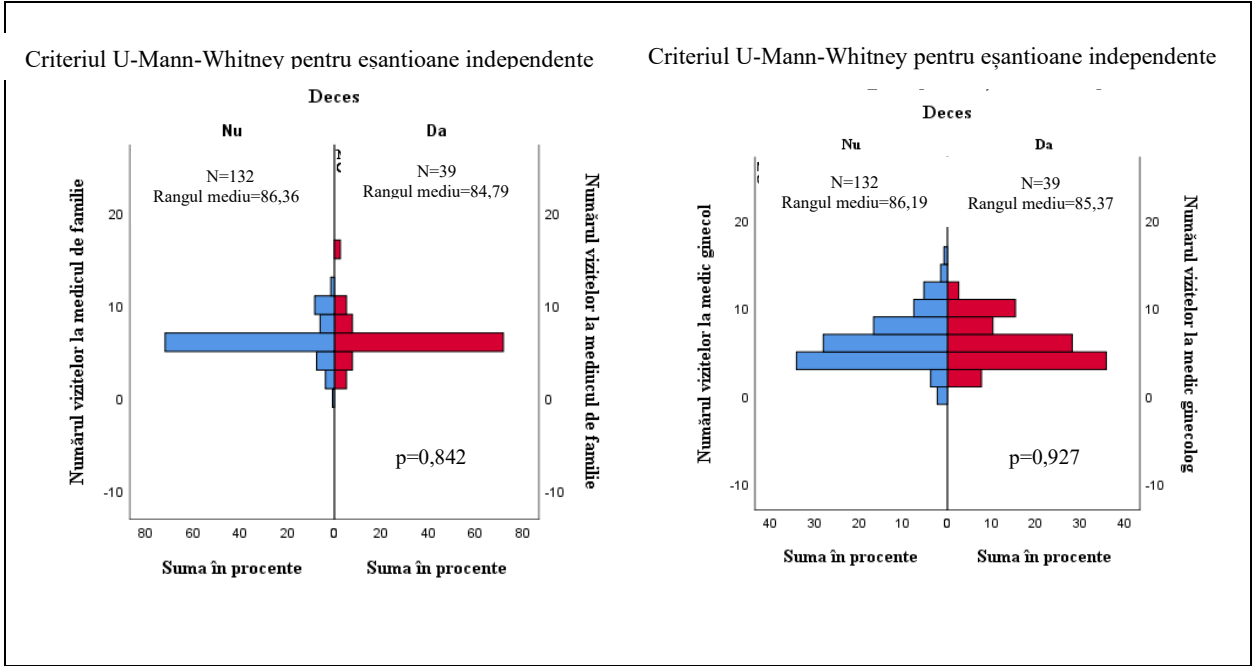
**Evidența sarcinii actuale.** Din întregul eșantion de studiu, 2/3 de paciente s-au adresat pentru a fi luate în evidență medicală la termene de sarcină mai mici de 12 săpt. Totodată, procentul respondentelor, care s-au adresat la medic la medic târziu sau nu s-au adresat în general rămâne înalt (41,0% în lotul de bază vs. 31,7% în lotul de control,  $p>0,05$ ) (tabelul 3.10). Au existat diferite motive pentru evidența la termene avansate ale sarcinii, în special: aflare la muncă peste hotare, depistare tardivă a sarcinii, lipsa dorinței, absența medicului de familie etc. Totuși, evidența medicală a sarcinii actuale, ca factor în sine, nu a fost cauza primordială a rezultatului nefavorabil al sarcinii.

**Tabelul 3.10 Repartizarea gravidelor în funcție de luarea în evidență la medicul de familie**

| Gravida luată la evidență | Lotul de bază L <sub>1</sub> (n=39) |      | Lotul de control L <sub>0</sub> (n=132) |      | RȘ   | 95% Î     | $\chi^2$ | p      |
|---------------------------|-------------------------------------|------|---|------|------|-----------|----------|--------|
|                           | Abs                                 | %    | Abs.                                    | %    |      |           |          |        |
| < 12 s.                   | 23                                  | 59,0 | 90                                      | 68,2 | 0,67 | 0,32-1,40 | 1,139    | 0,286  |
| Mai mult de 12 s.         | 16                                  | 41,0 | 41                                      | 31,1 | 1,54 | 0,73-3,22 | 1,345    | 0,246  |
| Lipsa evidenței           | 0                                   | 0    | 1                                       | 0,6  | 0,00 | -         | 0,297    | 0,586- |

Administrarea acidului folic și a fierului pe parcursul sarcinii a fost comparabilă în ambele loturi de studiu, fără diferență statistică între grupuri (acidul folic 82,1% lotul de bază vs 78,0%, lotul de control,  $\chi^2=0,293$ ,  $p=0,588$ , fierul 84,6% lotul de bază vs 77,3%, lotul de control,  $\chi^2=0,977$ ,  $p=0,323$ ). Astfel, în pofida procentului mare de luare tardivă în evidență a sarcinii, administrarea suplimentelor alimentare recomandate de către OMS rămâne una înaltă, în special datorită autoadministrării de către paciente a complexelor de vitamine pentru gravide.

S-a înaintat ipoteza nulă precum că distribuția numărului vizitelor la medicul de familie este aceeași pentru lotul de bază. Aplicarea criteriului nonparametric U-Mann-Whitney pentru eșantioane independente a acceptat ipoteza nulă (semnificația testului  $p=0,842$ ) (figura 3.4).

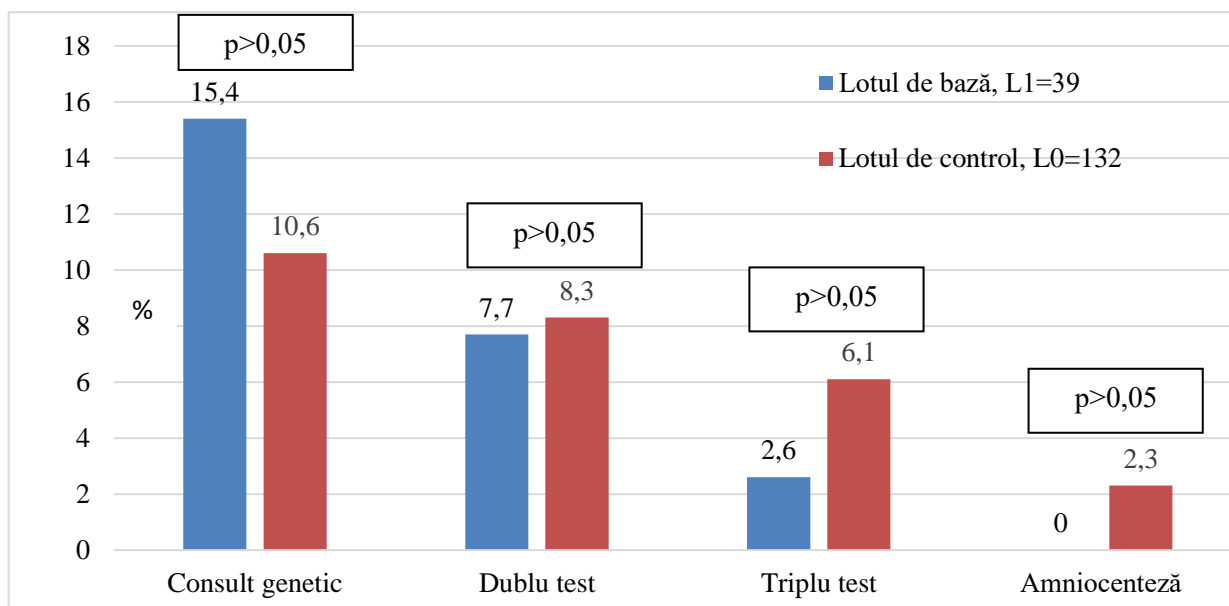


**Figura 3.4. Testarea ipotezei nule în privința vizitelor la medicul de familie și la ginecolog**

Totodată, s-a acceptat ipoteza nulă despre lipsa diferenței statistice veridice între numărul de vizite efectuate de către gravidă la medicul ginecolog (semnificația testului  $p=0,927$ ). Dintre pacientele înrolate în studiu, vizite suplimentare la ginecolog în afara instituțiilor medicale primare (centre medicale private, serviciul consultativ al Institutului Mamei și Copilului) au efectuat 61,5% ( $n=24$ ) de gravide din lotul de bază, în comparație cu 55,3% ( $n=73$ ) în lotul de control ( $\chi^2=0,713$ ,  $p=0,700$ ), fără diferență veridică între grupuri. Astfel, numărul de vizite la medicul de familie și la ginecolog nu a avut tangență cu riscul de finalizare a sarcinii cu un caz de mortinatalitate.

În cadrul studiului actual, distribuția numărului ultrasonografiilor în ambele loturi de studiu a fost similară (Criteriu U-Mann-Whitney,  $p=0,398$ ). Mediana numărului de ultrasonografii efectuate de către gravida, ce a născut un făt mort, a fost egală cu 5 USG-i efectuate în sarcină cu diapazon de la 1 până la 12. În lotul de control, mediana numărului de USG efectuate în sarcină a fost, la fel, egală cu 5, având același interval de la 1 până la 12 USG-i efectuate în sarcină. Totodată, s-a analizat și prezența ultrasonografiilor obligatorii, recomandate la 11-13 săptăm. și 19-21 săptăm. Nu au efectuat USG la 11-13 săptăm. 33,3% de gravide din lotul de bază, în comparație cu 22,7% în lotul de control ( $p>0,05$ ). La termenul de sarcină 19-21 săptăm. proporția gravidelor care nu au trecut această testare obligatorie s-a micșorat vădit (7,7% lotul de bază vs 9,8% lotul de control,  $p>0,05$ ), la fel fără diferență statistică veridică între grupurile studiate. Astfel, mărirea neargumentată a numărului de ultrasonografii efectuate în sarcină nu îmbunătățește rezultatul final al sarcinii.

Din întregul eșantion de studiu, consultul genetic l-au efectuat 11,7% de respondente (n=20) (figura3.5).



**Figura 3.5 Diagnosticul genetic prenatal la pacientele din ambele loturi de studiu**

Conform ordinului MS nr. 505 din 01.06.2020, după criteriul de vârstă trebuiau să fie testate genetic toate pacientele cu vârsta mai mică de 18 ani și cele cu vârsta mai mare sau egală cu 35 de ani. Astfel, consultul genetic l-au necesitat 14,6% de paciente (n=25). În afara de asta, toate pacientele cu patologie extragenitală cronică necesită efectuarea screening-ului biochimic prenatal. Reprezentarea grafică a consultului prenatal demonstrează că practic nu au existat diferențe în volumul testărilor date în lotul de bază, în comparație cu lotul de control. Amniocenteza au efectuat doar 3 paciente, toate au născut un făt viu la termen.

**Maladiile nontransmisibile ale mamei.** În continuare s-a apreciat impactul patologiei cronice neinfecțioase ale mamei asupra rezultatului final al sarcinii, în special complicat prin decesul intrauterin al fătului (tabelul 3.11).

Dereglările hipertensive au influențat 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 complicarea sarcinii cu preeclampsie (6,42% lotul de bază vs 2,55% lotul de control,  $p < 0,05$ ).

Pacientele cu diabet zaharat insulinodependent și insulinoinddependent preexistent sarcinii au avut un risc de 4 ori mai mare ca sarcina să se finalizeze cu decesul intrauterin al fătului (RP=4,09, 95% ÎÎ 1,01-16,50). La concluzii similare au ajuns cercetătorii din IMȘiC în frunte cu șef de Lab. Obstetrică Petrov Victor [184].

**Tabelul 3.11. Maladii nontransmisibile la pacientele din ambele loturi de studiu**

| Maladii non-transmisibile       | Lotul de bază<br>L <sub>1</sub> (n=216) |      | Lotul de control<br>L <sub>0</sub> (n=432) |      | RŞ    | 95% Î      | $\chi^2$ | p     |
|---------------------------------|---|------|--|------|-------|------------|----------|-------|
|                                 | Abs.                                    | %    | Abs.                                       | %    |       |            |          |       |
| HTA preexistentă sarcinii       | 10                                      | 2,3  | 5  | 2,3  | 1,00  | 0,34-2,96  | 0,000    | 1,000 |
| HTAIS                           | 21                                      | 9,7  | 20   | 4,6  | 2,22  | 1,18-4,19  | 6,301    | 0,012 |
| Preeclampsie                    | 14                                      | 6,42 | 11   | 2,55 | 2,63  | 1,17-5,89  | 5,888    | 0,016 |
| DZ preexistent sarcinii         | 6                                       | 2,78 | 3  | 0,69 | 4,09  | 1,01-16,50 | 4,563    | 0,032 |
| DG                              | 4                                       | 1,9  | 4  | 0,9  | 2,019 | 0,500-8,15 | 1,013    | 0,314 |
| IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> | 94                                      | 43,5 | 116  | 26,9 | 2,01  | 1,49-2,96  | 18,261   | 0,001 |
| Varice membrilor inferioare     | 8                                       | 3,7  | 14   | 3,24 | 1,148 | 0,47-2,78  | 0,094    | 0,759 |
| Anemia                          | 83                                      | 38,4 | 139  | 32,2 | 1,32  | 0,94-1,85  | 2,498    | 0,114 |
| Patologia endocrină             | 28                                      | 13,0 | 21   | 4,9  | 2,92  | 1,61-5,27  | 13,523   | 0,001 |
| Bolile mentale                  | 4                                       | 1,9  | 5  | 1,2  | 1,61  | 0,43-6,06  | 0,507    | 0,476 |
| Bolile aparatului circulator    | 14                                      | 6,5  | 31   | 7,2  | 0,897 | 0,47-1,72  | 0,107    | 0,743 |
| Bolile aparatului digestiv      | 9                                       | 4,2  | 10   | 2,3  | 1,84  | 0,73-4,59  | 1,740    | 0,188 |
| Bolile ficatului                | 3                                       | 1,4  | 2  | 0,5  | 3,03  | 0,50-18,26 | 1,610    | 0,204 |
| Izosensibilizare                | 4                                       | 1,85 | 1  | 0,23 | 8,13  | 0,90-73,2  | 4,938    | 0,026 |
| Rh (-) negativ                  | 32                                      | 14,8 | 61   | 14,1 | 1,05  | 0,66-1,68  | 0,060    | 0,812 |

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 au fost obeze ( $p=0,001$ ) [185]. Anemia mamei nu a influențat în mod direct rata mortalității 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.

Factorul Rh (-) al mamei în cadrul analizei întregului eșantion de studiu nu a avut impact asupra riscului decesului fătului la termen, pe când izosensibilizarea anti-Rh a avut influență moderată (RŞ=8,13, 95% Î 0,90-73,2,  $p=0,026$ ). Stratificând riscul de deces fetal la mame Rh (-) în funcție de paritatea femeii, noi am stabilit că în cazul primiparității factorul Rh- nu avut nici o conexiune cu riscul de deces intrauterin (RŞ=1,00, 95% Î 0,48-2,09) (tabelul 3.12).

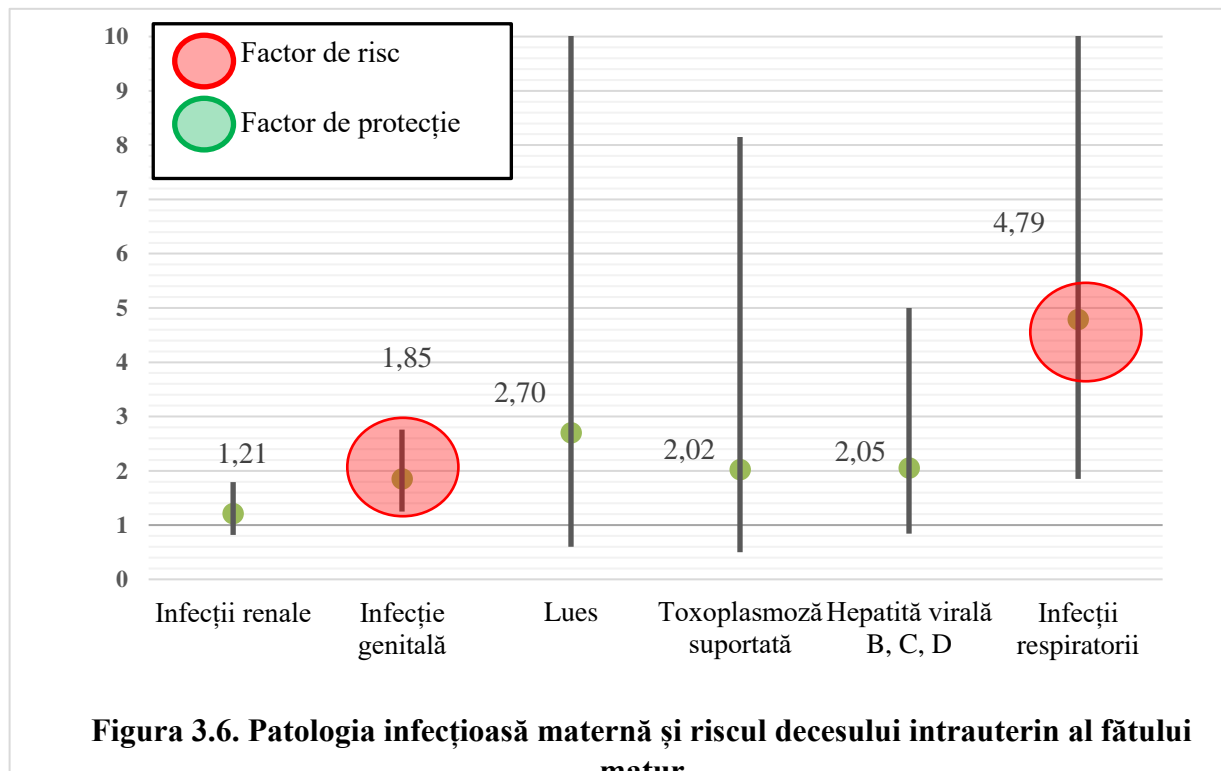


**Tabelul 3.12. Stratificarea riscului de mortinatalitate la termen în funcție de factorul Rh al pacientei și paritatea**

| Parametrii    | Lotul          | Abs. | Rh (-),<br>frecvența | Rh (-), % | RȘ    | 95% ÎÎ      | $\chi^2$ | p     |
|---------------|----------------|------|----------------------|-----------|-------|-------------|----------|-------|
| 1-a naștere   | L <sub>1</sub> | 101  | 12                   | 11,9      |       |             |          |       |
|               | L <sub>0</sub> | 211  | 25                   | 11,8      | 1,003 | 0,482-2,088 | 0,000    | 0,993 |
| A 2-a naștere | L <sub>1</sub> | 52   | 7                    | 13,5      |       |             |          |       |
|               | L <sub>0</sub> | 152  | 23                   | 15,1      | 0,872 | 0,351-2,171 | 0,086    | 0,769 |
| a 3-a naștere | L <sub>1</sub> | 37   | 19                   | 27,0      |       |             |          |       |
|               | L <sub>0</sub> | 47   | 9                    | 19,1      | 1,56  | 0,560-4,366 | 0,734    | 0,392 |
| a 4-a naștere | L <sub>1</sub> | 14   | 3                    | 21,4      |       |             |          |       |
|               | L <sub>0</sub> | 8    | 2                    | 25,0      | 0,818 | 0,106-6,337 | 0,037    | 0,848 |
| ≥ 5 nașteri   | L <sub>1</sub> | 5    | 0                    | 0,0       |       |             |          |       |
|               | L <sub>0</sub> | 10   | 2                    | 20,0      | 0,615 | 0,400-0,946 | 1,154    | 0,283 |

S-a atestat o tendință ca factorul Rh- negativ să influențeze mortinatalitatea la termen numai în cadrul pacientelor aflate la 3-a naștere (RȘ=1,56, 95% ÎÎ 0,560-4,366).

**Patologia infecțioasă maternă.** Probabilitatea ca sarcina la mamele gravide cu patologie infecțioasă de diferită etiologie să se finalizeze cu decesul intrauterin al fătului este destul de înaltă (figura 3.6). Astfel, infecția genitală de diferită etiologie a mamei sporește de 2 ori riscul finalizării sarcinii cu un caz de mortinatalitate. În același timp, impact negativ îl au episoadele de infecție respiratorie acută în sarcină (RȘ=4,79, 95% ÎÎ 1,85-12,4).

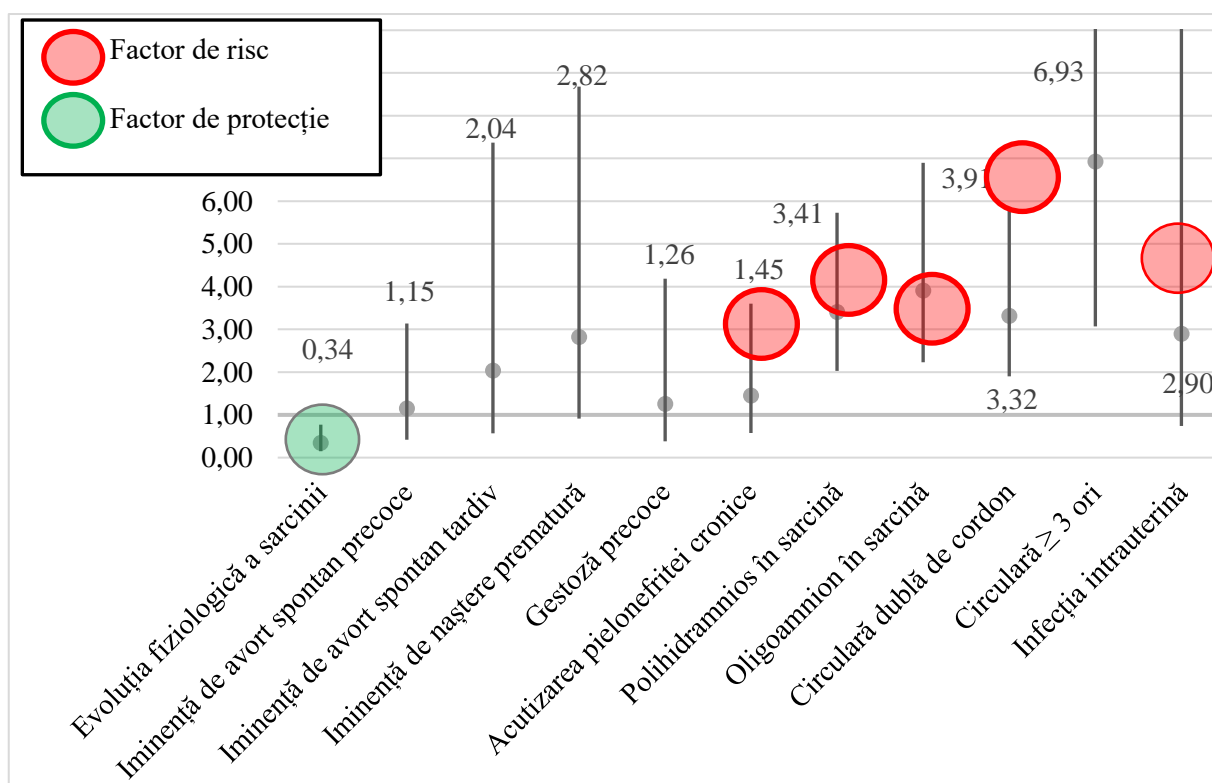


Potrivit unor cercetări (Muminova Z.A. et al.), în infecțiile respiratorii acute se observă semne de disfuncție placentară, iar în cazurile de complicații sub formă de pneumonie, 25% dintre

femei au predispoziție la formarea de trombi. De asemenea, se constată o tendință de creștere a concentrației de fibrinogen. La gravidele în cauză s-au depistat și semne ale unui proces inflamator în placentă, aparent asociate cu infecția. Acest lucru nu poate decât să afecteze cursul și rezultatul sarcinii. În placentele femeilor cu IRA care au născut la 37 de săptămâni au fost găsite semne de insuficiență placentară și inflamație de severitate diferită (deciduită bazală, vilozită, intervaluzită) [186].

Pentru a clarifica gravidele au fost întrebate despre evoluția sarcinii actuale, prezența și numărul spitalizărilor. Fără îndoială, evoluția fiziologică a sarcinii s-a dovedit a fi factorul protectiv puternic al finisării sarcinii cu nașterea unui nou-născut viu la termen (figura 3.7).

Totodată, iminența de întrerupere a sarcinii la diferite termene nu a avut un impact major asupra ratei decesului intrauterin. În mod similar, episoadele de acutizarea pielonefritei cronice nu s-au dovedit a fi un factor de risc al decesului “in utero” al fătului la termen. Cercetarea de față a evidențiat că probabilitatea apariției unui caz de mortinatalitate la termen este practic de 5 ori mai mare la pacientele la care sarcina s-a complicat cu poli- sau ologoamnion, circulare multiple de cordon.



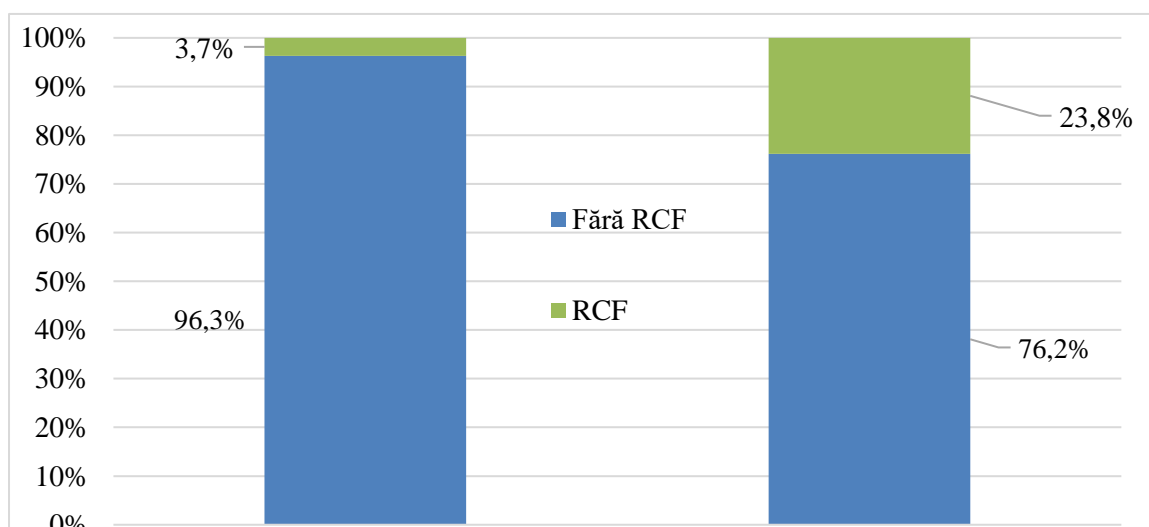
**Figura 3.7. Riscul decesului intrauterin al fătului matur în funcție de evoluția sarcinii**

Studiul retrospectiv a arătat că acele paciente care pe parcursul sarcinii au necesitat internare în staționar din diferite motive, au avut un risc practic triplu de deces ante- sau intranatal al fătului

( $RS=2,8$ , 95%  $II$  1,24-6,35). În același timp, numărul spitalizărilor în sarcină nu a influențat asupra rezultatului final, două treimi din respondente având doar o singură internare în sarcină (criteriu U- Mann- Whitney,  $p>0,05$ ).

**Reducerea intensității mișcărilor fetale ca un instrument de evaluare a stării intrauterine a fătului.** Din întregul eșantion de studiu au trecut prin, cel puțin, o ședință de pregătire prenatală 18,1 % ( $n=31$ ) de respondente, fără diferență semnificativă între loturi (19,7% lotul de control vs 12,8% lotul de studiu,  $p >0,05$ ). Cunoștințele generale despre semnele de pericol în sarcină (ruperea prenatală de membrane, hemoragie etc.) posedau aproximativ  $\frac{3}{4}$  de gravide intervievate (76,1% lotul de bază vs 79,5% lotul de control,  $p >0,05$ ). La rândul lor,  $\frac{1}{3}$  din respondente au menționat că nu le-a fost explicată necesitatea supravegherii mișcărilor fetale [187]. Oricum, prezența acestor cunoștințe nu s-a dovedit a fi un factor protectiv contra finalizării sarcinii cu un caz de mortinatalitate ( $RS=1,66$ , 95%  $II$  0,74-3,69). Deși schimbarea caracterului mișcărilor fătului intrauterin poate fi percepută 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 încetirii caracterului mișcărilor fătului intrauterin riscul de moarte antenatală a fătului a fost de 7 ori mai mare ( $RS=7,06$ , 95%  $II$  3,18-15,66), în comparație cu femeile, la care fătul s-a mișcat activ pe toată durata sarcinii. Dispariția completă a mișcărilor fătului au simțit și gravidele care au născut un făt viu, însă într-o proporție cu mult mai mică în comparație cu lotul de bază (9,1% lotul de control vs 61,5% lotul de bază,  $\chi^2$  test= 49,86,  $p<0,001$ ). După excluderea celor 4 cazuri de deces intranatal, concludem că 31,4% ( $n=11$ ) gravide din lotul de bază nu au simțit dispariția mișcărilor fătului chiar dacă s-a dovedit că fătul s-a stins antenatal.

Bazându-ne pe datele literaturii, ne-am propus suplimentar să elucidăm faptul dacă schimbarea caracterului mișcărilor fetale era mai des caracteristică feților cu RCF. Într-adevăr, din



**Figura 3.8. Caracterul mișcărilor fetale în sarcină la pacientele cu și fără RCF**

totalitatea pacientelor care au simțit încetinirea intrauterină a mișcărilor fetale (n=63) , la 23,8% (n=15) s-a confirmat ulterior diagnosticul de RCF, pe când în rândul pacientelor care nu au simțit încetinirea mișcărilor fetale doar în 3,7% (n=4) s-a confirmat restricția de creștere ( $\chi^2= 16,29$ ,  $p<0,001$ ) (figura 3.8).

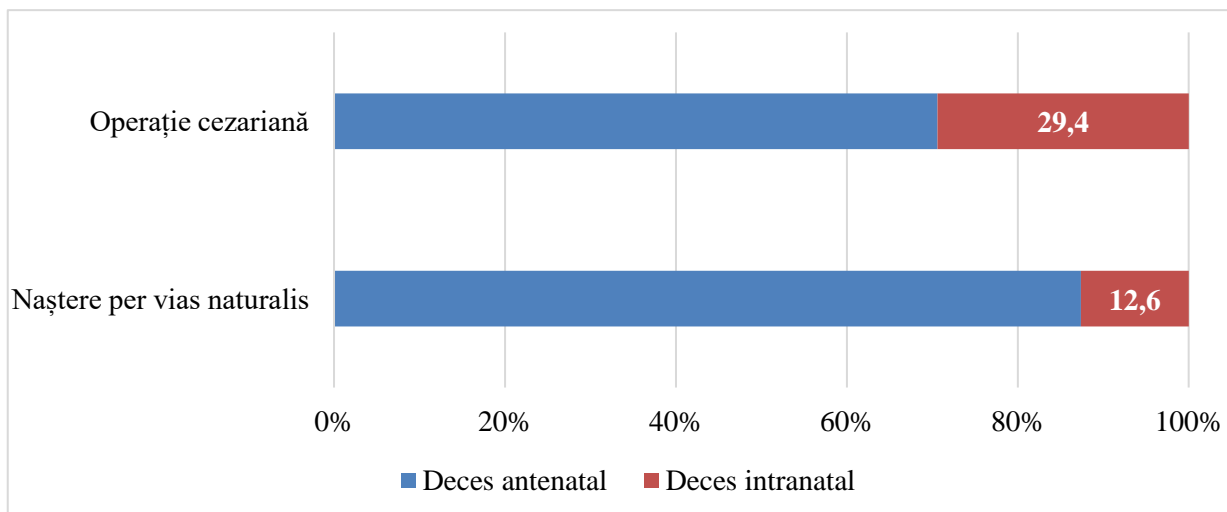
Doar jumătate din pacientele care au simțit schimbarea caracterului mișcărilor fetale s-au adresat în scurt timp după ajutor medical pentru verificarea stării intrauterine a fătului. La 72,2 % (n=26) s-a confirmat diagnosticul de deces antenatal al fătului. Mai des gravidele au preferat să se adreseze direct la ginecolog, atât în cadrul serviciului ambulatoriu, cât și celui de staționar. Un număr mic de gravide au apelat la medicul de familie și serviciul AMU. Timpul mediu scurs de la schimbarea caracterului mișcărilor fetale și până la adresarea după ajutor medical a fost de  $38,1\pm 8,6$  ore, iar de la schimbarea caracterului mișcărilor fetale și până la internare –  $69,8\pm 27,8$  de ore fără diferență semnificativă între loturile studiate (criteriu U-Mann-Whitney,  $p>0,05$ ). Gravidele s-au adresat după ajutor deplasându-se preferabil cu mijloace de transport propriu și doar 1/5 s-au adresat în serviciul urgent prespitalicesc (AMU).

**Modalitatea de rezolvare a sarcinii.** În lipsa indicațiilor legate de starea mamei, în cazul decesului intrauterin al fătului calea de rezolvare a sarcinii rezonabil a fost de regulă cea *per vias naturalis*. Decesul constatat intrauterin al fătului exclude un grup mare de indicații pentru rezolvarea sarcinii prin abord abdominal deschis, acestea fiind cele fetale. Astfel, în lotul de bază 82,9% (n=179) din paciente au născut *per vias naturalis*, în comparație cu 73,1% (n=316) în lotul de control ( $p=0,002$ ) (tabelul 3.13).

**Tabelul 3.13. Modalitatea de rezolvare a sarcinii în loturi și subploturi de studiu**

| Modalitatea de rezolvare a sarcinii | Lotul de bază L <sub>1</sub> n=216 |      | Lotul de control L <sub>0</sub> n=432 |      | $\chi^2$ test | p      |
|-------------------------------------|------------------------------------|------|---------------------------------------|------|---------------|--------|
|                                     | Abs.                               | %    | Abs.                                  | %    |               |        |
| <i>Per vias naturalis</i>           | 179                                | 82,9 | 316                                   | 73,1 | 7,547         | 0,002  |
| Operație cezariană:                 | 37                                 | 17,1 | 116                                   | 26,9 |               |        |
| <i>Urgentă</i>                      | 31                                 | 83,8 | 83                                    | 71,6 | 19,62         | 0,0001 |
| <i>Electivă</i>                     | 2                                  | 5,4  | 33                                    | 28,4 |               |        |
| <i>Cu histerectomie</i>             | 4                                  | 10,8 | 0                                     | 0    |               |        |

În peste 80% de cazuri operația cezariană în lotul de bază a fost efectuată în regim de urgență. În 3 cazuri operația cezariană urgentă a fost impusă de decesul unui făt din duplex. În acest caz rezolvarea chirurgicală a sarcinii se efectuează în interesul fătului viu din duplex. La 4 paciente din lotul de bază operația cezariană s-a soldat cu extirparea uterului, în 3 cazuri- din cauza decolării de placentă, și într-un caz din dorința pacientei de a efectua sterilizarea tubară, însă în prezența miomului multiplu, s-a luat decizia de efectua histerectomia subtotală.



**Figura 3.9. Proporția feților decedați intranatal în grupurile de paciente rezolvate prin diferite metode**

Unor paciente din lotul de bază, în 29,4% (n=10) cazuri, li s-a indicat operația cezariană cu speranța de a salva fătul cu suferință fetală intrauterină, însă tentativa a eșuat, fătul era decedat intranatal și măsurile de reanimare inutile (figura 3.9). În general, din 216 cazuri de mortinatalitate la termen acumulate în 9 instituții medicale ale RM, deces intranatal s-a confirmat în 15,3% (33 cazuri).

Practic jumătate de nașteri cu feți decedați "in utero" (48,6%, n=105) au fost induse printr-o modalitate sau alta (tabelul 3.14). În special, inducerea a fost impusă de necesitatea rezolvării sarcinii din motivul decesului intrauterin al fătului (în 84,7%(n=183) de cazuri decesul fătului s-a constatat înainte de debutul spontan al travaliului).

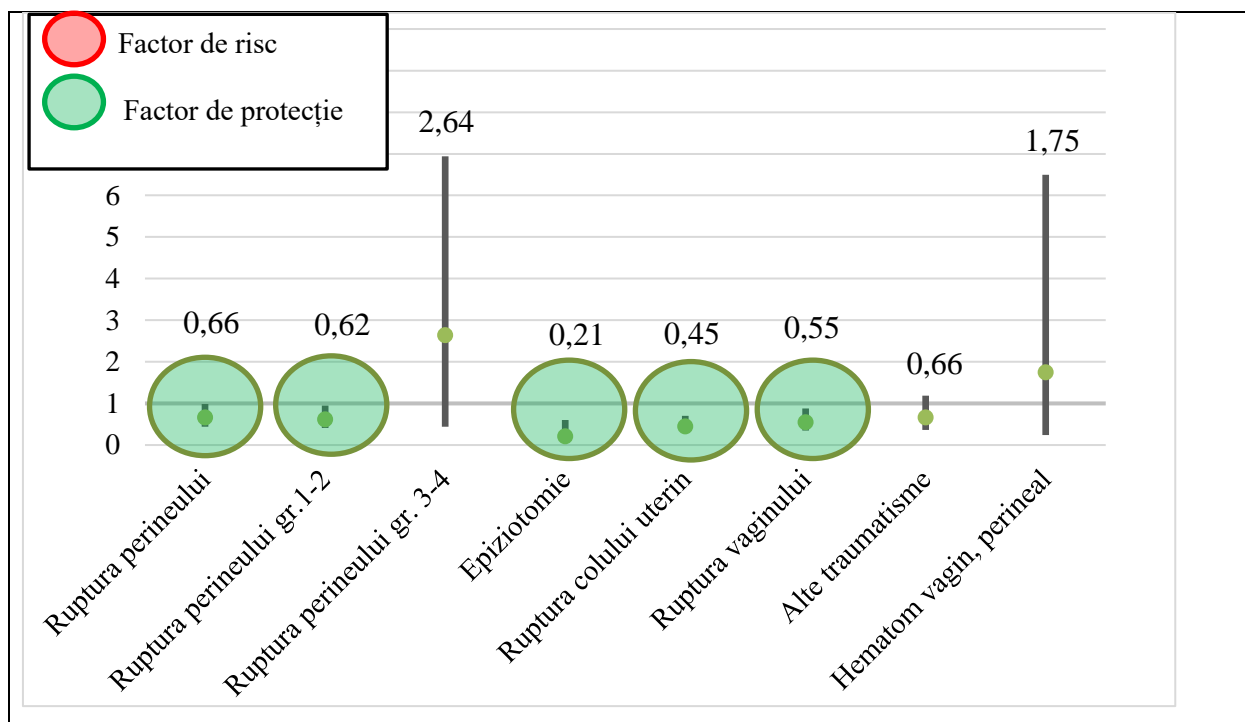
**Tabelul 3.14. Modalitatea inducției travaliului în lotul de bază L<sub>1</sub> (n=216)**

| Modalitatea de inducere |                                    | Frecvența | Procente, % |
|-------------------------|------------------------------------|-----------|-------------|
| Nu                      |                                    | 111       | 51,4        |
| Medicamentoasă          | Misoprostol                        | 45        | 20,8        |
|                         | Mifepriston                        | 17        | 7,9         |
|                         | Mifepriston+Misoprostol            | 21        | 9,7         |
| Chirurgicală            | Amniotomie                         | 6         | 2,8         |
| Inducție mixtă          | Misoprostol+amniotomie             | 8         | 3,7         |
|                         | Mifepriston+amniotomie             | 1         | 0,5         |
|                         | Mifepriston+Misoprostol+amniotomie | 1         | 0,5         |
| Incert                  |                                    | 6         | 2,8         |
| Total                   |                                    | 216       | 100,0       |

Declanșarea medicamentoasă a travaliului utilizând un analog sintetic al prostaglandinei E<sub>1</sub>(misoprostol) a avut loc în 20,8 % de cazuri, cu un preparat sintetic steroid antigestagen (mifepriston) – în 7,9 %. Mai puțin de 3 % de paciente au fost induse chirurgical prin ruperea

artificială a pungii amniotice. În restul cazurilor s-a recurs la asocierea a câteva metode de inducere a travaliului.

**Traumatismul obstetrical matern.** În cadrul studiului actual s-au analizat consecințele nașterilor *per vias naturalis* pentru pacientele din ambele subloturi de studiu (sublotul de bază  $L_1=182$ , sublotul de control  $L_0=317$ ) în ceea ce privește traumatismul obstetrical matern (figura 3.10).



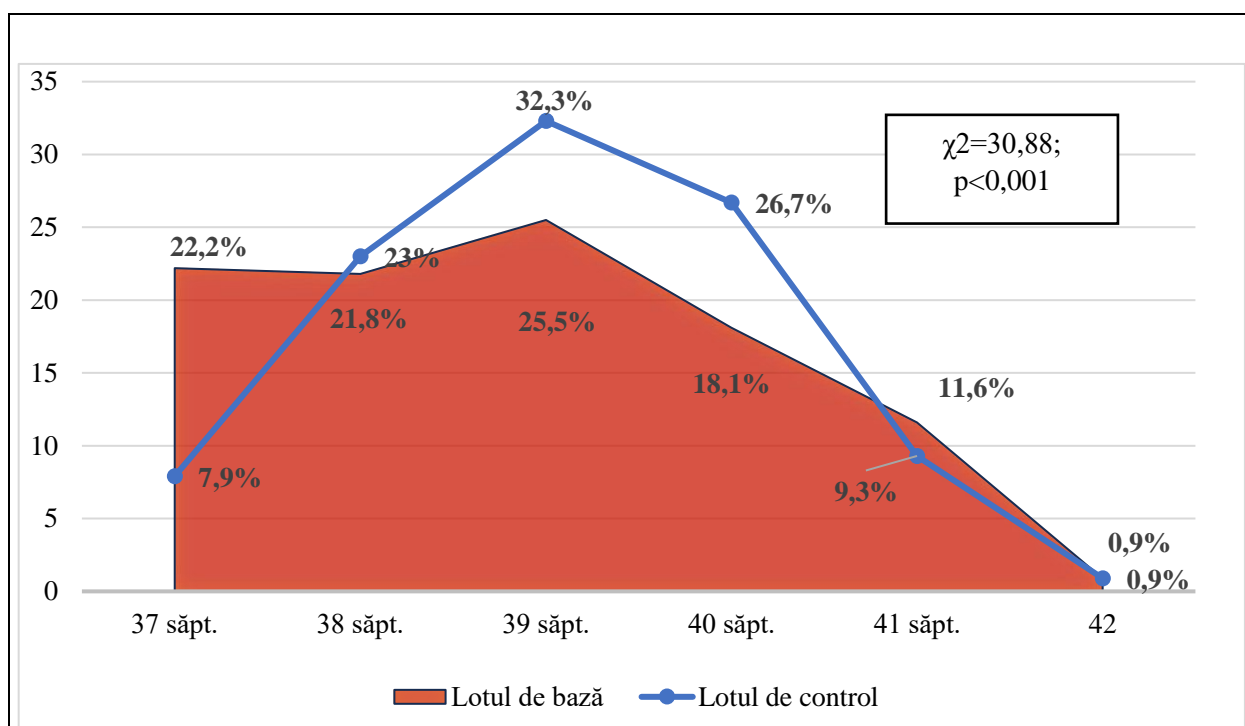
**Figura 3. 10. Riscuri de traumatism obstetrical matern în naștere cu făt decedat "în utero"**

Analiza datelor a demonstrat că pacientele din lotul de bază care au născut *per vias naturalis* au avut o probabilitate mai mică de ruptură a perineului de gr. 1-2, colului uterin și vaginului. Totodată, aceste paciente au prezenta un risc egal cu alte paciente din studiu de a avea ruptură complicată a perineului (RP=2,64, ÎI 95% 0,44-15,94) și/sau hematomul vaginal sau perineal (RP=1,75, 95% ÎI 0,24-12,5). Aplicarea mai pe larg a epiziotomiei în grupul de nașteri cu feți vii este logic explicabilă prin utilizarea mai frecventă a extracției pneumatice în caz de suferință fetală, pentru facilitarea nașterii căpușorului în prezența pelviană ș.a [188]. Cazuri de inversie sau ruptură uterină în sarcini cu făt mort "în utero" nu au existat în perioada studiată, însă în grupul născuților morți a fost înregistrat un caz de ruptură incompletă a uterului pe rebordul stâng, soldată cu extirparea uterului în perioada post-partum.

Retenția parțială a placentei și anexelor s-a observat mai des în lotul nașterilor pe fond de făt decedat antenatal (10,44% vs 3,47%,  $p<0,005$ ), ceea ce a impus efectuarea mai pe larg a decolării manuale de placentă (4,9% vs 0,9%,  $p=0,005$ ) și/sau controlul manual al uterului (4,9% vs 0,3%,

$p < 0,001$ ). Totuși, concluzionând, considerăm că nașterea *per vias naturalis* pe fond de făt decedat intrauterin este o metodă sigură de rezolvare a sarcinii, care, în sine, poate fi și mai puțin traumatizantă, în comparație cu nașterea cu un făt viu.

**Regula săptămânii 39.** În prezent, în practica obstetricală există așa-numita „regula a 39 de săptămâni”, care recomandă prelungirea sarcinii până la termenul de 39 de săptămâni. Cu toate acestea, un studiu realizat de oamenii de știință americani indică un risc crescut de decesul fetal dacă această recomandare este urmată fără o justificare adecvată. Reprezentarea grafică a termenului de gestație la care s-a finalizat sarcina în ambele loturi de studiu evidențiază unele particularități (figura 3.11).



**Figura 3.11. Repartizare duratei sarcinii conform săptămânilor complete de gestație în loturile cercetate**

În primul rând, se observă a deviere spre stânga a curbei gestaționale în lotul de bază. În al doilea rând, se atestă o aplatizare a curbei gestaționale a feților născuți morți, fără prezența unui vârf bine delimitat, precum este în lotul de control. 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 săpt. Mai mult ca atât, cel puțin 1/5 din feții maturi decedați intrauterin, necesitau rezolvarea sarcinii în termene mai mici de 37 săpt. de sarcină. În total, 44% de feții maturi născuți morți nu au ajuns la termenul de 39 săpt. La 40 săpt. complete de gestație au ajuns 26,7% în lotul de control, în comparație cu doar 18,1% în lotul de bază ( $p < 0,05$ ). Dacă analiză cazul pacientelor care au născut feți maturi, cu vârsta gestațională mai mică

de 39 săpt., observăm că la 72,9% (n=97) travaliul a debutat spontan, în comparație cu 36,8%(n=35) în lotul de bază (p<0,005) (tabelul 3.15).

**Tabelul 3.15. Debutul travaliului la pacientele din ambele loturi de studiu în termene de sarcină mai mici de 39 săpt. de sarcină**

|                    |               |      | Deces  |        | Total  |
|--------------------|---------------|------|--------|--------|--------|
|                    |               |      | Nu     | Da     |        |
| Începutul nașterii | Nu a avut loc | Abs. | 30     | 12     | 42     |
|                    |               | %    | 22,6%  | 12,6%  | 18,4%  |
|                    | Spontan       | Abs. | 97     | 35     | 132    |
|                    |               | %    | 72,9%  | 36,8%  | 57,9%  |
|                    | Indus         | Abs. | 6      | 48     | 54     |
|                    |               | %    | 4,5%   | 50,5%  | 23,7%  |
| Total              |               | Abs. | 133    | 95     | 228    |
|                    |               | %    | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

$\chi^2$  test=64,974, p<0,001

Suplimentar la 22.6% (n=30) în lotul născuților vii sarcina a fost rezolvată prin operație cezariană fără debutul spontan al travaliului. Astfel, la termene mai mici de 39 săpt., în lotul de control (născuți vii) 95,5% de sarcini au fost rezolvate fie spontan, fie prin intermediul operației cezariene efectuate, totodată în lotul de bază mai puțin de 50% de sarcini s-au rezolvat spontan sau prin intermediul operației cezariene. Acest fapt demonstrează existența unei ferestre de acțiune în lotul născuților morți. Luând în considerare că în lotul născuților morți în termene de 37-38 săpt. travaliul spontan a debutat de 2 ori mai rar, efortul clinicienilor trebuie să fie direcționat la depistarea precoce a suferinței fetale și rezolvarea oportună a sarcinii în lipsa debutului spontan al travaliului, fără aplicarea regulii de 39 săpt.

James M Nicholson, din SUA, 2015, a analizat impactul introducerii regulii de 39 săpt. asupra ratei decesului intrauterin al feților maturi. Regula celor 39 de săptămâni înseamnă că o femeie însărcinată care are un factor de risc identificabil pentru mortinatalitate, dar care nu are o „indicație” acceptată pentru inducerea travaliului nu are de ales decât să aștepte cel puțin 39<sup>+0</sup> de săptămâni înainte de a putea naște. Aplicarea strictă a regulii celor 39 de săptămâni a dus, probabil, la apariția a sute de copii născuți morți la termen în SUA după anul 2009, când a fost introdusă această regulă [189]. Din cauza acestor probleme, regula de 39 de săptămâni ar trebui modificată, făcută opțională sau retrasă. Pacientele ar putea solicita și primi inducerea timpurie a travaliului atunci când consideră că o astfel de intervenție este în interesul lor și/sau al fătului lor.

**Conduita nașterii și riscul decesului intranatal al fătului.** În cadrul cercetării actuale au fost evidențiate 33 cazuri de deces fetal în perioada intranatală născuți după 37<sup>+0</sup> săpt. de gestație. Repartizarea lor conform nivelului de asistență medicală a fost următoarea:

- Nivelul III – 13 cazuri (39,4%);
- Nivelul II- 15 cazuri (45,5%) [190];

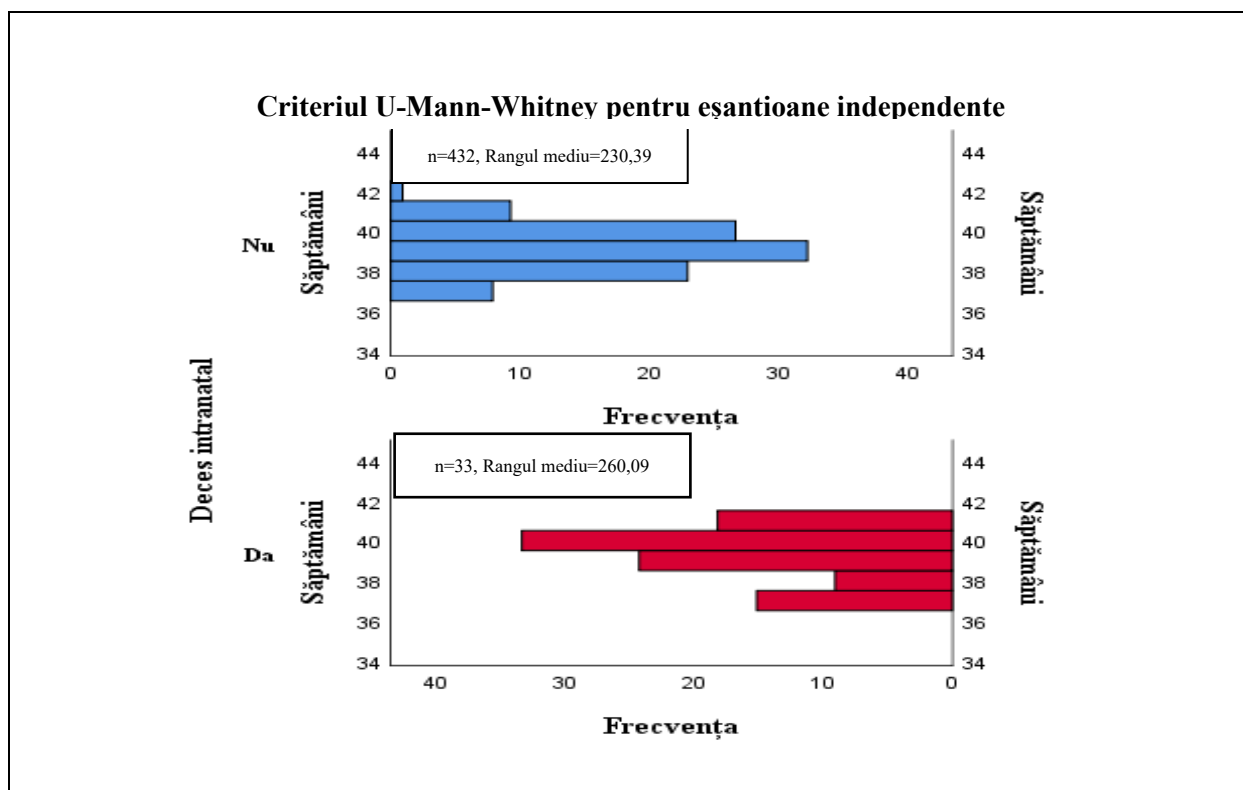


- Nivelul I- 5 cazuri (15,2%).

În 30,3% (n=11) de cazuri feții fără semne vitale au fost extrași în timpul operației cezariene, pe când 66,7% (n=22) de cazuri au fost rezolvate *per vias naturalis*. Utilizând criteriul nonparametric, am constatat că nu a existat diferență statistică veridică în termenul de sarcină (săptămâni complete de gestație) în lotul fetelor decedați intranatal (n=33) și celor născuți vii (n=432) (p=0,205) (figura 3.12). Aplicarea criteriului nonparametric U-Mann-Whitney a arătat că pentru riscul decesului intranatal nu a avut importanță majoră paritatea pacientei (p=0,665).

În cazul nașterii *per vias naturalis*, soldate cu un caz de mortinatalitate s-au relevat:

- Naștere unică spontană în prezența craniană – 50% (n=11);
- Alte nașteri unice cu asistență – 27,3% (n=6);
- Naștere prin extracție pneumatică – 9,1% (n=2);
- Naștere în prezența pelviană – 2 cazuri (9,1%);
- Embrio/cranio/cleidotomia – 4,5% (1 caz).



**Figura 3.12. Compararea termenului de sarcină în 2 loturile de studiu prin criteriul nonparametric**

În toate cazurile de rezolvarea sarcinii prin operație cezariană, ce s-au soldat cu deces fetal, intervenția s-a efectuat în regim de urgență. Timpul mediu de la luarea deciziei de a efectua operația cezariană și extragerea fătului a fost mai mică în lotul de bază ( $43,6 \pm 18,7$  minute), în comparație cu lotul de control ( $78,64 \pm 18,74$  minute), totuși, diferența nu era statistic semnificativă ( $t=1,477$ ,  $p=0,147$ ). În ambele loturi timpul mediu scurs de la luarea deciziei și până la extragerea

fătului a depășit timpul recomandat de 30 minute. În cazul feților din lotul de control cauza depășirii acestui indicator era determinată până la extragerea fetală este determinată de lipsa urgenței majore de rezolvare a sarcinii, ca de exemplu scurgerea prenatală de lichid amniotic la o pacientă cu uter cicatriceal programată pentru intervenție elective.

În majoritatea cazurilor de deces intranatal sarcina a fost monofetală (96,7%, n=32), existând doar un caz de sarcină gemelară, cu deces intranatal a unui făt din duplex (Caz MC, nivelul II, Sarcina 37s.+3 zile, sarcină gemelară monocorială, biamniotică, preeclampsie severă, I făt născut *per vias naturalis*, al doilea făt în *situs transvers*, decolare de placentă, operație cezariană urgentă, făt de sex feminin 2200 g, Apgar 0/0). Timpul de la decizie până la rezolvare – 22 minute, CTG în naștere efectuat, rezultat normal. Factorii, ce au contribuit la deces: nediagnosticarea RCF severe la făt în perioada antenatală (sub a 5-a percentilă), monitoring insuficient al tensiunii arteriale în naștere, lipsa profilaxiei magneziace a convulsiilor în naștere la o pacientă cu preeclampsie severă. Întârzieri în acordarea asistenței medicale în naștere – lipsa recunoașterii eficiente a suferinței fetale, efectuare întârziată a operației cezariene.

Inducția travaliului în rândul pacientelor lotului de bază, s-a efectuat în 12,1% cazuri (n=3) vs. 7,9% (n=4) în lotul de control ( $RS=1,66$ , 95%  $II$  0,55-5,03,  $\chi^2$  test=0,841, p=0,359), rezultat ce nu atribuie inducția travaliului către factorii de risc ai decesului fetal intrauterin. Cu mifepriston a fost indusă o sarcină cu tendință spre suprapurtare: Caz BM, nivelul II, Sarcina 41+0 zile, oligoamnios, în naștere – anomalie de ritm cardiac fetal, traseul CTG patologic. Efectuată operație cezariană urgentă, s-a extras un făt de sex masculin, cu greutate 3330 gr., circulară dublă de cordon, Apgar 0/0. Timpul de la decizie până la extragerea fătului prin operație cezariană- 15 minute. Factorii ce au contribuit la decesul fetal – inducția nașterii cu mifepriston pe fond de făt viu, debutul stimulării ocitocice a travaliului cu 2 ore anterior liniei de acțiune în partogramă, recunoașterea tardivă a datelor de suferință fetală conform traseului CTG. Tergiversarea în acordarea asistenței medicale – efectuarea întârziată a operației cezariene în pofida termenului indicat de 15 min de la luarea deciziei și extragerea fătului, nediagnosticarea a suferinței intrauterine în timp util.

Nu a existat diferență statistică veridică între durata medie a perfuziei cu oxitocină și riscul decesului fetal. Astfel, durata medie a stimulării ocitocice în rândul femeilor din lotul de bază a fost egală cu 141,3±36,0 vs 148,9±16,6 minute în lotul de control, t=0,190, p=0,850). Totodată, durata perfuziei cu oxitocină nu întotdeauna reflectă lacunele posibile în acordarea asistenței medicale. Prelungirea primei perioade de travaliu s-a constatat mai des în lotul de bază (9,1 % (n=3) vs 2,3% (n=10);  $RS=4,22$ , 95%  $II$  1,1-16,15,  $\chi^2$  test=5,180, p=0,023), precum și prelungirea

perioadei de scremete (12,1% (n=4) în lotul de bază vs 2,8% (n=12) în lotul de control (RŞ=4,83, 95% ÎÎ 1,47-15,91,  $\chi^2$  test=8,056, p=0,005).

În 6 cazuri a avut loc nașterea în prezentație pelviană, dintre care în 2 a survenit decesul fetal intranatal (RŞ=5,03, 95% ÎÎ 0,88-28,60,  $\chi^2$  test=4,065, p=0,043). Travaaliul s-a complicat cu ridicarea brațelor fetale și dificultăți în nașterea căpușorului fetal cu hipoxie intrauterină acută și decesul fetal. Tergiversarea în acordarea asistenței medicale optimale – asistența necorespunzătoare a nașterilor în prezentație pelviană, aplicarea inoportună a manoperelor de profilaxie a deflexiunii căpușorului fetal.

Distocia de umerase s-a înregistrat în 6,1% cazuri (n=2) lotul de bază vs 0,5% (n=2) lotul de control, reprezentând un factor de risc sever al decesului fetal intrauterin (RŞ=13,87, 95% ÎÎ 1,89-101,8,  $\chi^2$  test=11,264, p=0,001). Factorii ce au favorizat decesul fetal: inițierea perfuziei ocitocice cu 1 oră înainte de linia de acțiune, stimulare îndelungată cu oxitocină pe durata de 5 ore 35 minute. Factorii contributivi la nivel de asistență primară în acest caz au fost datorate lipsei inițierii terapiei cu insulină în cazul atingerii fătului a circumferinței abdominale percentilei 90 la examenul USG la 34 săpt. de sarcină. Conform protocolului național despre DZ necomplicat, 2019, atingerea fătului la USG a circumferinței abdominale > percentila 90 după această vârstă este o indicație pentru inițierea a insulinoterapiei [191].

S-a constatat că în cazul complicării nașterii cu prezența de meconiu în lichidul amniotic și dereglarea ritmului cardiac la făt probabilitatea decesului fetal crește de 4-6 ori (tabelul 3.16).

**Tabelul 3.16. Suferința fetală intrauterină în loturile de studiu**

| Diagnostic                                    | Lotul de bază<br>L <sub>1</sub> (n=33) |      | Lotul de control<br>L <sub>0</sub> (n=432) |      | Raportul<br>șanselor<br>(RŞ) | Interval<br>de<br>încredere<br>(ÎÎ) | $\chi^2$ | p     |
|---|--|------|--|------|------------------------------|-------------------------------------|----------|-------|
|   | Abs.                                   | %    | Abs.                                       | %    |                              |                                     |          |       |
| Anomalie de ritm cardiac a fătului O68,0      | 10                                     | 30,3 | 28   | 6,8  | 6,27                         | 2,72-14,46                          | 23,18    | 0,001 |
| Prezența meconiului în LA O68,1               | 1                                      | 3,0  | 32   | 7,7  | 0,39                         | 0,05-2,95                           | 0,891    | 0,345 |
| Anomalie de ritm cardiac și LA meconial O68,2 | 13                                     | 39,4 | 10   | 2,4  | 4,57                         | 1,96-10,69                          | 14,49    | 0,001 |
| Lipsa diagnosticelor sus-menționate           | 9                                      | 27,3 | 343  | 83,1 | 0,10                         | 0,04-0,22                           | 45,28    | 0,000 |

Proporția copiilor cu RCF din lotul de bază a fost semnificativ mai mare, în comparație cu lotul de control (21,1%(n=7)) în lotul deceselor intranatali vs 5,3%(n=23) în lotul viu-născuților, RŞ=4,79, 95% ÎÎ 1,88-12,1,  $\chi^2$  test =12,83, p<0,001).

În 30,8% a cazuri de deces intranatal (n=8) nu a fost înregistrată CTG în timpul travaliului.

Astfel, analiza cazurilor de deces fetal intranatal au apreciat unele grupuri de factori ce au contribuit la deces fetal intranatal:

- Ignorarea înregistrării CTG în travaliu ( 24,2%, 8/33);
- Incapacitatea de recunoaște suferința fetală la CTG (30,3%, 10/33) (Anexa 9);
- Asistenței necorespunzătoare a nașterii în cazul suferinței fetale (33.3%, 11/33);
- Inițierea stimulării ocitocice înainte de linia de acțiune (18,2%, 6/33);
- Stimulare ocitocică îndelungată neargumentată, în special pe fundalul prezenței meconiului în lichidul amniotic (9,1%, 3/33);
- Aprecierea incorectă a masei probabile a fătului (33,3%, 11/33);
- Eșec de rezolvare a cazurilor de distocie de umerase (6,1%, 2/33);
- Asistența necorespunzătoare a nașterilor în prezentație pelviană(6,1%, 2/33);
- Prelungirea termenului de la luare deciziei până la extragerea a fătului prin operație cezariană urgentă mai mult de 30 minute în cazul operațiilor cezariene de urgență majoră (15,2%, 5/33).

Toți factorii enumerați potențază tergiversările în acordarea asistenței medicale optimale și, ca rezultat, survenirea decesului intrauterin intranatal.

### **3.3 Concluzii la capitolul 3**

1. Factorii care cresc riscul mortinatalității la termen sunt:

- Lipsa planificării sarcinii și administrării preconcepționale a acidului folic – numai 4 femei din 10 au planificat sarcina, și numai 2 din 10 au urmat acidul folic.
- Infecția genitală în sarcină s-a asociat cu un risc practic dublu de finalizare sarcinii cu un caz de mortinatalitate. Gravidele care au suportat cel puțin un episod de infecție respiratorie acută în sarcină, au prezentat un risc de 4 ori mai mare de finalizare sarcinii cu deces intrauterin al fătului.
- Obezitatea a fost asociată, la fel, cu riscul dublu de deces intrauterin al fătului la termen.
- Percepția și aprecierea corectă a caracterului mișcărilor fetale și adresarea oportună după ajutor este un instrument puternic în determinarea cursului evoluției sarcinii și stării intrauterine a fătului.

2. Cercetarea noastră a arătat că 44% din feții decedați intrauterin nu au atins termenul de 39 s.g. Regula de 39 de săptămâni ar trebui modificată, făcută opțională sau retrasă pentru gravidele cu risc perinatal sporit în direcția diminuării termenului de rezolvare a sarcinii:

- Luând în considerare riscul cvadruplu de deces antenatal al fătului la pacientele cu DZ preexistent sarcinii, gravida trebuie consiliată privind beneficiile rezolvării sarcinii aproape de termen .

- În cazul evoluției sarcinii pe fond de HTAIS, preeclampsia, precum și de oligoamnios, circulară multiple de cordon riscul finalizării sarcinii cu nașterea unui făt mort crește semnificativ. Monitorizarea strictă a stării intrauterine a fătului și rezolvarea sarcinii la termenul după 37 săptămâni de gestație ar putea preîntâmpina cazurile de mortinatalitate.

3. În ciuda faptului că nu putem influența direct factorii nemodificabili, identificarea lor în timpul sarcinii este importantă pentru evaluarea globală a riscului perinatal și privind selectarea tacticilor corecte pentru gestionarea perioadei de sarcină:

- Riscul decesului intrauterin a fost practic de 2 ori mai mare pentru gravide cu vârsta  $\geq$  35 ani, nefiind influențat de vârsta partenerului.

- Pacientele cu venit familial submediu și mic au un risc de 5 ori mai mare de finalizare sarcinii cu moartea ante-intranatală a fătului la termen.

- Femeile secundipare au o protecție suplimentară contra finisării sarcinii cu un caz de mortinatalitate. Începând cu a treia naștere, acest efect protector al parității dispare, mai mult ca atât, crește riscul decesului intrauterin al fătului. Pentru decesele intranatale paritatea femeii nu s-a dovedit a fi un factor de risc.

4. Principalii factori care contribuie la moartea fetală intranatală sunt incapacitatea de recunoașterea suferinței fetale la CTG (30,3%); lipsa monitorizării electronice în timpul travaliului (24,2%); stimularea nerezonabilă a travaliului cu uterotonice (inclusiv, inițierea stimulării ocitocice înainte de linia de acțiune – 18,2%).

5. Din datele studiului rezultă că în cazul decesului intrauterin al fătului la termen nașterea *per vias naturalis* ar trebui să fie o metodă prioritară de rezolvare a sarcinii deoarece previne riscul traumatismului matern.

6. Consilierea psihologică trebuie acordată nu numai femeii care a născut un făt mort, ci și membrilor apropiați ai familiei. Membrii familiei trebuie să-i acorde o atenție deosebită lăuzei după externarea din maternitate.

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

Toate complicațiile obstetricale și maladiile materne pot să se complice cu afectarea placentară, instalarea insuficienței placentare și, ca rezultat, decesul antenatal al fătului. Totodată, este important de a elucida modificările placentare patognomice decesului intrauterin al fătului.

### 4.1 Metode morfologice de studiu

Explorărilor morfologice au fost supuse 230 complexe placentare în termene de sarcină 37<sup>+0</sup>-42<sup>+0</sup> s.a, 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. Primordial în lotul de control s-au acumulat cazuri de nașteri patologice complicate cu infecție intrauterină, hipoxia intrauterină acută și cronică, anomalii de dezvoltare ale fătului, diabet zaharat și altă patologie somatică a mamei.

Complexele placentare au fost supuse examenului macroscopic și microscopic.

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 (Anexa 3) [192]).



**Figura 4.1. Etapa I: introducerea intravasculară diferențiată a coloranților în vasele cordonului ombilical (roșu – rețea arterială, negru – rețea venoasă). Macropreparat.**



**Figura 4.2 Etapa intermediară: distrugerea parțială a parenchimului placentar ca rezultat al acțiunii soluției corozive. Macropreparat [193].**

Studierea patologiei rețelei vasculare a complexului placentar s-a efectuat prin metoda corozivă care oferă rezultate macroscopice privind dereglările circulației sangvine placentare



**Figura 4.3 Etapa finală.  
Coroziunea totală a parenchimului  
placentar. Macropreparat**

fetale și care a fost utilizată în paralel cu metodele clasice pentru evaluarea cauzei decesului ante- și intranatal (figura 4.1 - 4.3) [193].

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. 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 morfopatologice ale complexelor placentare și necropsiile s-au desfășurat de către Serviciul Anatomie Patologică al IMSP IMȘIC și SCM nr.1 și în Laboratorul Științific de Morfopatologie sub auspiciile d-nei Lilia Sinițina, dr. med., conf. cercet.

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

În cadrul studiului macroscopic se înregistrau datele de morfometrie (macrometrie, organometrie), apreciindu-se: forma discului placentar, modificările suprafețelor fetale și maternelor ale placentei, forma și locul inserției cordonului ombilical, aspectele de transparență și intransparență a corioamniionului membrano-placentar. Totodată, în cadrul studiului actual ne-am propus să analizăm complexe placentare din punct de vedere organometric. Criteriile macroscopice, precum greutatea placentei, dimensiunile ei, inserția cordonului, sunt obiective și ajută în elucidarea substratului ce poate duce la agravarea stării intrauterine a fătului până la decesul intrauterin al lui.

În baza cercetării s-a pus ipoteza nulă precum că greutatea placentei și dimensiunile ei nu diferă în lotul viu- și mort-născuților (tabelul 4.1).

**Tabelul 4.1. Rezultatele testării ipotezei nule**

| Nr. | Ipoteza nulă   | Criteriu statistic                                     | Semnificația | Rezultat                    |
|-----|--|--|--------------|-----------------------------|
| 1   | Greutatea placentei printre feții mort- și vii-născuți este egală  | Criteriul U-Mann-Whitney pentru subloturi independente | ,001         | Ipoteza nulă este respinsă  |
| 2   | Dimensiunea maximală longitudinală a placentei este egală pentru feții mort- și vii-născuți                        | Criteriul U-Mann-Whitney pentru subloturi independente | ,005         | Ipoteza nulă este respinsă  |
| 3   | Dimensiunea longitudinală maximală perpendiculară diametrului maximal este egală pentru feții mort- și vii-născuți | Criteriul U-Mann-Whitney pentru subloturi independente | ,000         | Ipoteza nulă este respinsă  |
| 5   | Grosimea placentei este egală pentru feții mort- și vii-născuți  | Criteriul U-Mann-Whitney pentru subloturi independente | ,496         | Ipoteza nulă este acceptată |

Astfel, concluzionăm că între lotul de mortnăscuți și născuți vii au existat diferențe statistice 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 ( $417,7 \pm 142,8$ g vs  $477,8 \pm 125,5$ g), la fel și dimensiunile longitudinale (tabelul 4.2). Totodată, nu au existat diferențe semnificative în grosimea placentei în cele două loturi analizate.

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.

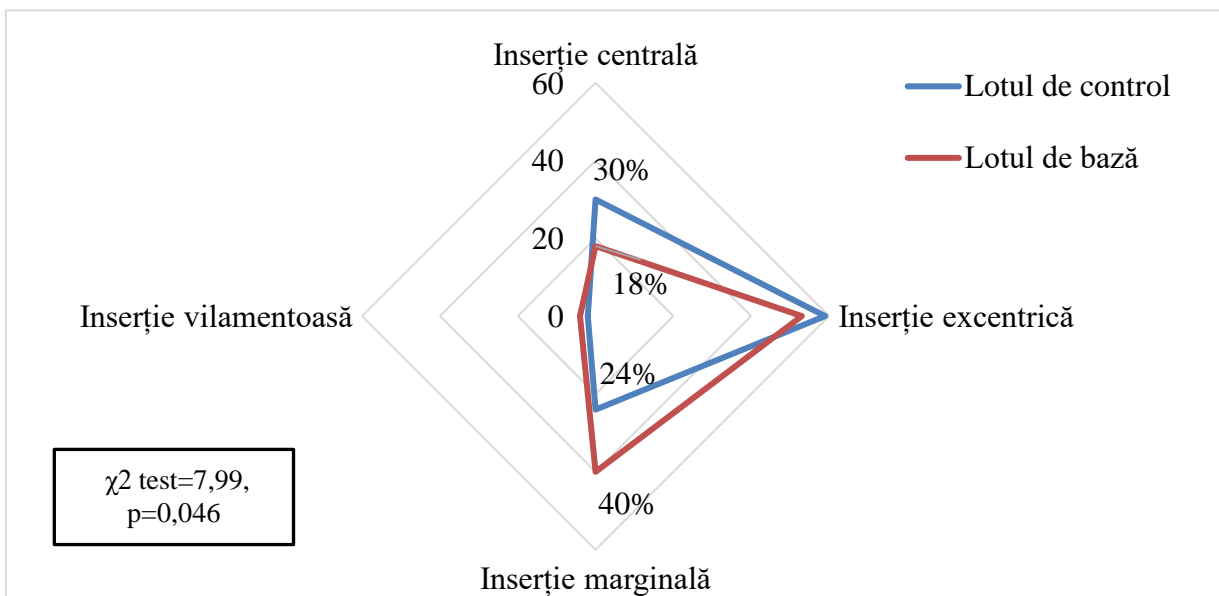
Figura 4.4 demonstrează grafic că în lotul de control predomina inserția centrală (62,5% vs 37,5%), pe când în lotul de bază – cea marginală (62,5% vs. 37,5%) și vilamentoasă (66,7% vs 33,3%) (figura 4.5), diferența fiind statistic veridică ( $\chi^2$  test=7,99, p=0,046). Inserția excentrică sau paracentrală 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).

**Tabelul 4.2 Particularitățile organometrice ale complexelor placentare studiate**

| Parametrii  | Lotul de studiu               | Media | Deviere standard | Eroare medie standard |
|---|-------------------------------|-------|------------------|-----------------------|
| Masa placentei, g   | Lotul de cercetare, $L_1=115$ | 417,7 | 142,8            | 15,4                  |
|   | Lotul de control, $L_0=115$   | 477,8 | 125,5            | 11,7                  |
| Diametrul maximal al placentei, cm  | Lotul de cercetare, $L_1=115$ | 17,9  | 3,0              | 0,36                  |
|   | Lotul de control, $L_0=115$   | 19,4  | 3,0              | 0,28                  |
| Dimensiunea longitudinală maximală perpendiculară diametrului maximal, cm | Lotul de cercetare, $L_1=115$ | 14,9  | 2,8              | 0,32                  |
|   | Lotul de control, $L_0=115$   | 16,7  | 2,9              | 0,28                  |
| Grosimea placentei, cm  | Lotul de cercetare, $L_1=115$ | 2,2   | 0,7              | 0,08                  |
|   | Lotul de control, $L_0=115$   | 2,3   | 0,7              | 0,07                  |



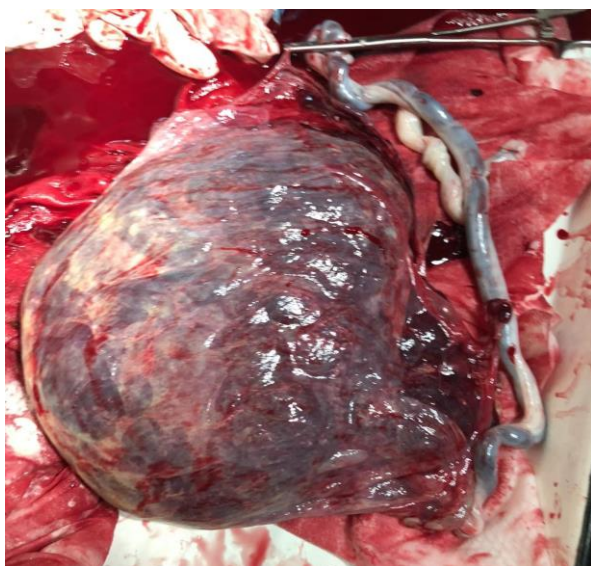
În cadrul examinării macroscopice, forma discului placentar, prezentând unele aspecte malformative, ca placentă triunghiulară, pătrată, festonată, bilobată s-a observat mai frecvent în lotul de bază (60,9% vs 39,1%), însă fără diferență statistică între cele 2 loturi studiate (RS=1,6, 95% ÎI 0,7-3,9,  $\chi^2=1,2$ ,  $p=0,271$ ).



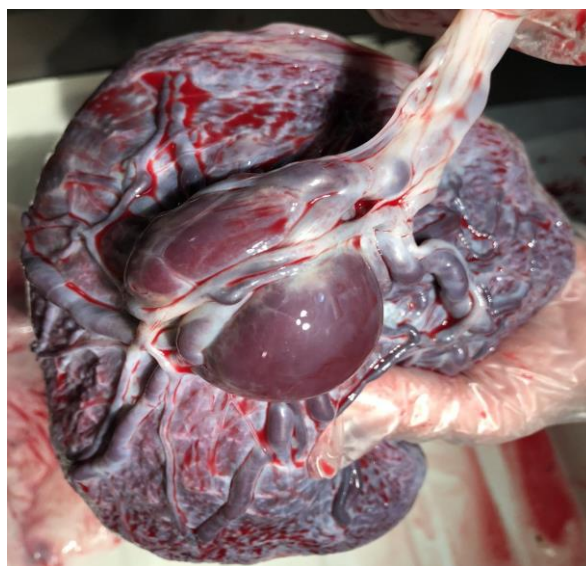
**Figura 4.4. Inserția cordonului ombilical în 2 loturi studiate**

Astfel, în comparație cu dimensiunile placentei, forma discului placentar nu a avut influența majoră asupra riscului decesului intrauterin al fătului matur.

Adeseori, inserția patologică a cordonului ombilical se asociază cu prezența chisturilor seroase corioamniotice (figura 4.5-4.6) și bridelor placento-ombilicale, cu dilatării varicoase



**Figura 4.5 Complex placentar. Inserție vilamentoasă a cordonului ombilical. Macrofoto.**

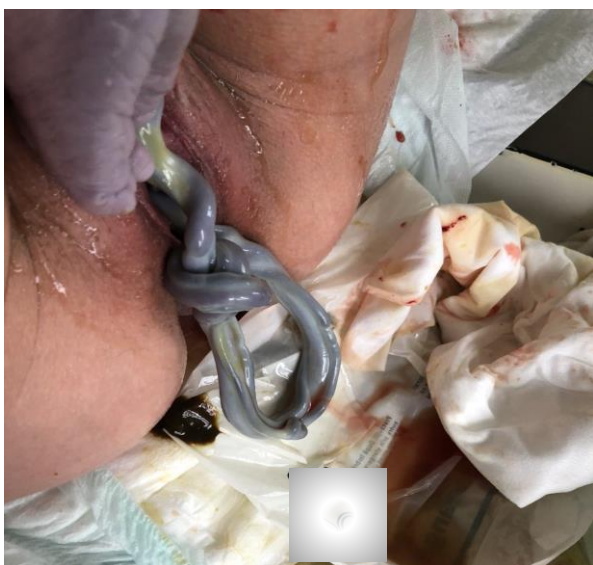


**Figura 4.6 Complex placentar. Chist corio-amnionic. Macrofoto.**

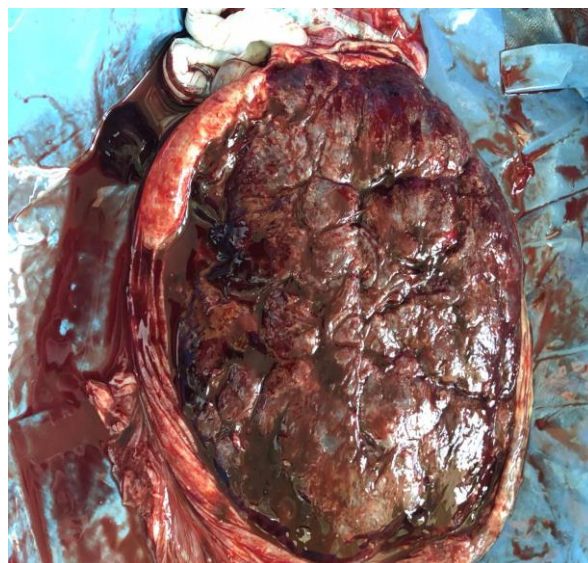
ale cordonului ombilical. Leziunile obstructive ale cordonului, inclusiv noduli veridici (figura 4.7), tromboze, zone de aplatizare, prezintă un factor de risc major al decesului intrauterin al fătului la termen ( $RS=6,1$ , 95%  $\hat{I} \hat{I} 2,4-15,4$ ,  $\chi^2=17,8$ ,  $p<0,00005$ ).

Modificări focale (infarcte ischemice de diferite dimensiuni, hematoame, depuneri fibrină) au fost prezente în majoritatea placentelor din lotul de bază (figura 4.8). 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: palcentopatia vicioasă cu inserție



**Figura 4.7 Nodul veridic al cordonului ombilical. Macrofoto.**



**Figura 4.8 Infarcte ischemice multiple și depuneri de fibrină. Macrofoto.**

patologică marginală sau vilametoasă 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.

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 placenta raportul

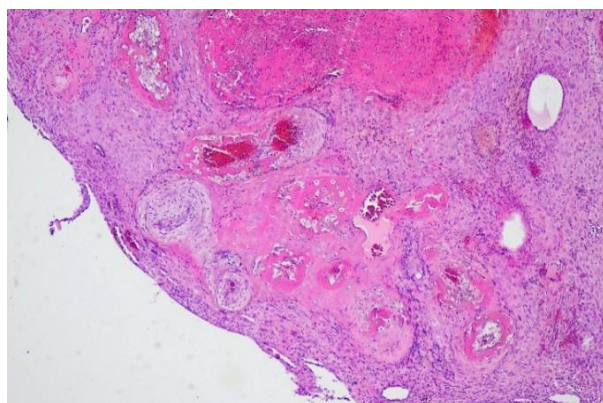
probabilității ca sarcina să se finalizeze cu un caz de mortinatalitate a crescut de cel puțin 2 ori (RȘ=2,6, 95% 1,15-6,03,  $\chi^2=5,52$ , p=0,019 ).

Pentru ușurința percepției și o mai bună înțelegere a acestor procese, tulburările vasculare au fost împărțite în două subgrupe: tulburări materne și fetale (tabelul 4.3).

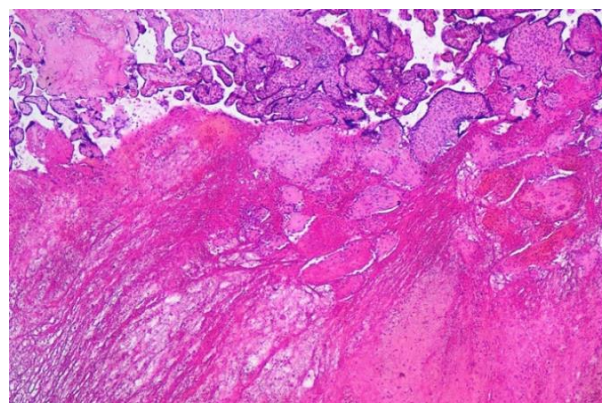
**Tabelul 4.3 Tulburările placentare vasculare materne în loturile studiate**

| Tipul de tulburare  | Nr   | Lotul de bază, L <sub>1</sub> n=115 | Lotul de control, L <sub>0</sub> n=115 | RȘ   | 95% Î      | $\chi^2$ | p       |
|---|------|-------------------------------------|--|------|------------|----------|---------|
| 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 viloză distală                             | Abs. | 8                                   | 2                                      | 4,22 | 0,87-20,34 | 3,76     | >0,05   |
|   | %    | 7,0                                 | 1,7                                    |      |            |          |         |
| Tulburare de perfuzie – Infarctele vilare                                     | Abs. | 71                                  | 33                                     | 4,01 | 2,31-6,96  | 25,3     | <0,0001 |
|   | % B  | 61,7                                | 28,7                                   |      |            |          |         |
| Dereglaarea integrității – decolare de placenta, inclusiv marginală (venoasa) | Abs. | 6                                   | 4                                      | 1,5  | 0,42-5,56  | 0,42     | >0,5    |
|   | %    | 5,2                                 | 3,5                                    |      |            |          |         |

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 4.9-4.10). 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



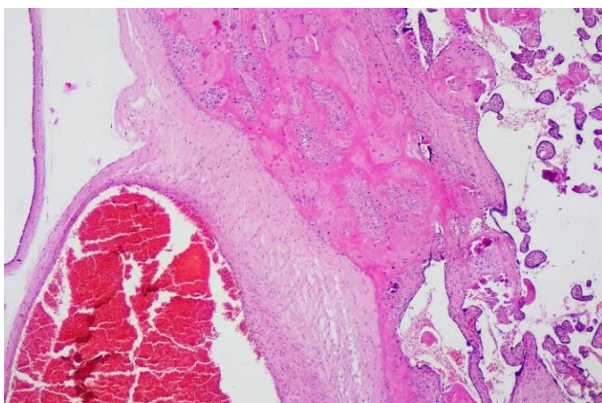
**Figura 4.9. Arteriopatie deciduală. Ateroză asociată cu necroză fibrinoidă a pereților arterelor spiralate. Tromboză vasculară. 37 s.g.×40. Colorație H&E**



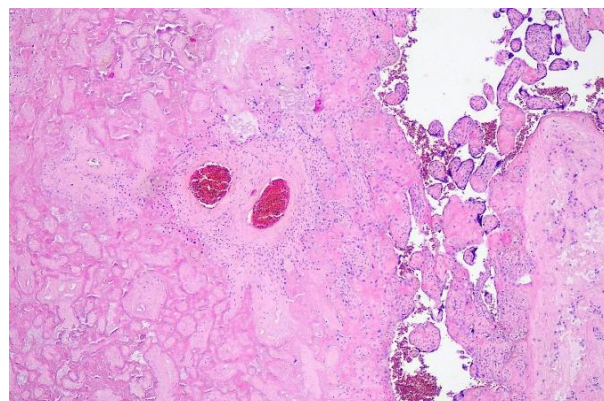
**Figura 4.10. Tromboza stratificată a spațiului intervilos cu modificări compensatorii focale în vilozitățile adiacente și depuneri de fibrinoid. 37 s.g. ×40. Colorație H&E.**

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.

Tulburările circulatorii 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 ( $RS=4,01$ ,  $Î 2,31-6,96$ ) (figurile 4.11-4.12).



**Figura 4.11. Tromboza vasculară corio-amnionică cu infarct ischemic adiacent – 39 s.g.×40. Colorație H&E.**



**Figura 4.12. Tromboza vasculară corio-amnionică cu infarct ischemic adiacent – 39 s.g.×40. Colorație H&E.**

Menționăm faptul că în zonele marginale ale placentei mature sunt aproape întotdeauna detectate infarcte mici unice, considerate a fi un fenomen fiziologic. Prin urmare, infarcte patologice au fost considerate a fi toate cele care au fost detectate în placenta imatură (figura 4.13-4.16).

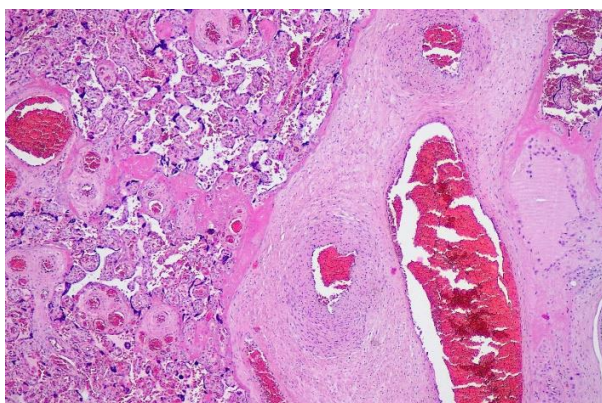
Aspectul maturizării precoce vilare nu a fost apreciat, din cauza că în studiul actual au fost prelevate doar complexe placentare de la nașterile în termene de sarcină mai mari de 37 s.g., acest criteriu având importanța majoră doar înainte de 36 s.g. În studiul au intrat și cazuri de dereglarea integrității 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.

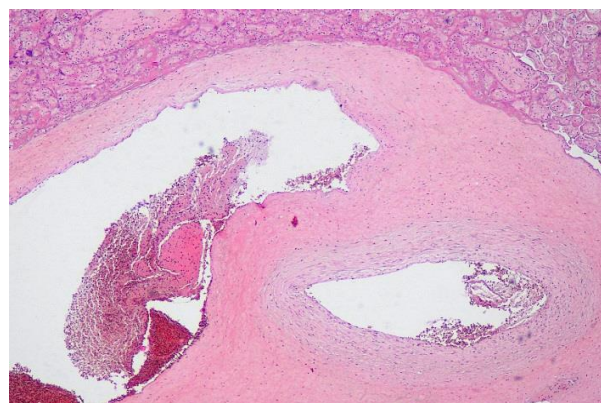
**Tabelul 4.4. Tulburările de dezvoltare de origine vasculară fetală în loturile de studiu**

| Tipul de tulburare             | Nr   | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n=115 | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n=115 | RŞ   | 95% ÎÎ     | $\chi^2$ | 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                                       |      |            |          |        |

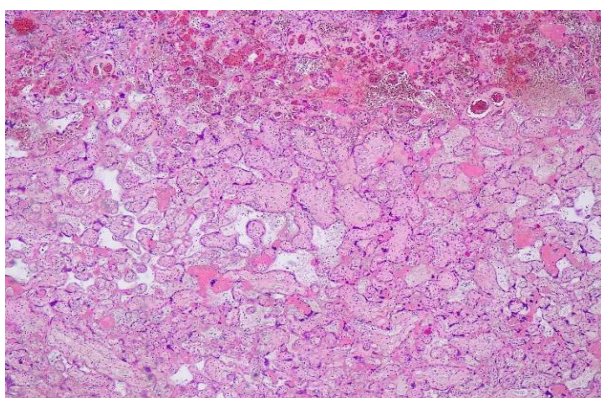
Tulburările vasculare ale fătului, prin analogie cu cele maternelle, au fost împărțite în trei grupuri. Primul grup este format din tulburări de dezvoltare (tabelul 4.4).



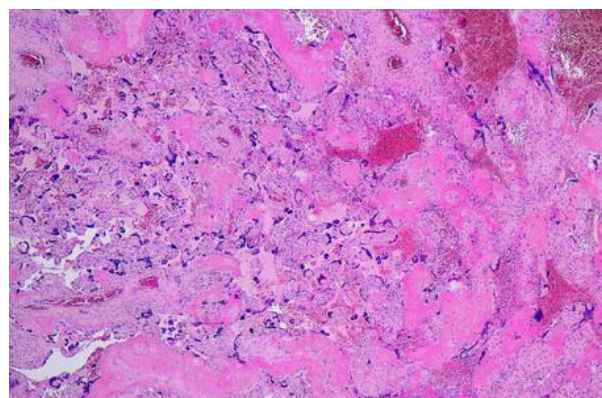
**Fig. 4.13 Trombi intravasculari eritrocitari și corioamniotici. 39 s.g.×40. Colorație H&E.**



**Fig. 4.14. Colaps vascular în infarct ischemic vechi. 37 s.g.×40. Colorație H&E.**



**Fig. 4.15. Infarct ischemic vechi cu modificări compensatorii adiacente în forma de proliferare sincitiale ”în muguri” și pletoră sculară. 37 s.g.×40. Colorație H&E.**

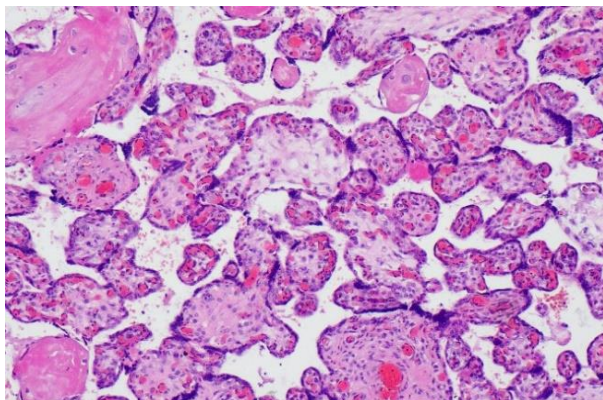


**Fig. 4.16. Infarct ischemic recent. 37 s.g.×40. Colorație H&E.**

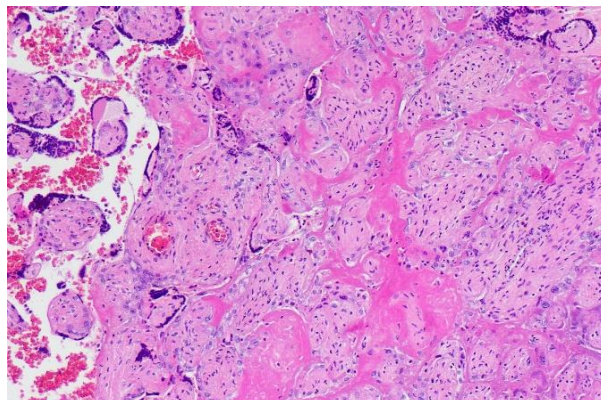
Modificările în capilarele vilozităților au reflectat tulburările angiogenezei lor și au inclus corangioza, corangiomul și corangiomatoza multifocală. Corangioza înseamnă o creștere a

numărului de capilare în vilozitățile terminale ale placentei. Acest proces, nefiind tumoral, este considerat un indicator al hipoxiei prenatale cronice.

Formarea sa are loc în câteva săptămâni. Diagnosticul de corangioză s-a stabilit prin examinarea microscopică (mărirea lentilei  $\times 10$ ) a trei sau mai multe bucăți prelevate din diferite părți ale placentei în afara zonelor de infarct și ischemie, dacă în fiecare dintre ele erau depistate cel puțin 10 vilozități, care, la rândul lor, conțineau cel puțin 10 capilare. Corangiomiul este o tumoră benignă a vaselor placentare care provine din vilozitățile stem; corangiomatoza multifocală constituie o creștere a numărului de vase mici în zonele periferice ale vilozităților intermediare imature. În ciuda diferențelor dintre procesele de mai sus, 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.



**Fig. 4.17 Discronism de maturizare corio-vilară, neoformare compensatorie vasculară. 38 s.g.  $\times 40$ .  
Corație H&E.**



**Fig. 4.18 Proliferare compensatorie de sincițiu și citotrofoblast în infarct recent cu depuneri de fibrinoid. 38 s.g.  $\times 40$ .  
Corație H&E.**

O altă tulburare de dezvoltare depistată în studiul actual a fost defectul de maturizare vilară (figurile 4.20-4.21). 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 ( $RS = 5,8$ , 95%  $II = 2,13-15,82$ ,  $p < 0,001$ ).

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 vilooasă, displazie mezenchimală. O mare parte din tulburările placentare asociate cu

dismorfismull vilar s-au înregistrat în complexe placentare prelevate în urma nașterilor cu făt decedat antenatal (3,5% vs. 13,9%,  $p < 0,005$ ).

Al doilea grup de tulburări vasculare fetale analizate au fost dereglările perfuziei placentare, în special leziunile obstructive ale cordonului (tabelul 4.5).

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 ( $R\text{Ș}=4,01$ , 95% ÎÎ 2,31-6,96,  $p < 0,0001$ ).

**Tabelul 4.5. Tulburările perfuzionale vasculare fetale în loturile studiate**

| Tipul de tulburare                         | Nr   | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n=115 | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n=115 | RȘ   | 95% ÎÎ    | $\chi^2$ | p       |
|--|------|--|---|------|-----------|----------|---------|
| Leziuni obstructive ale cordonului         | Abs. | 71                                     | 33  | 4,01 | 2,31-6,96 | 25,34    | <0,0001 |
|  | % B  | 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                                      |      |           |          |         |

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 ( $R\text{Ș}=1,53$ , ÎÎ 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 viloziități avasculare ( $R\text{Ș}=1,16$ , ÎÎ 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.

**Tabelul 4.6 Dereglare integrității placentei de origine fetală în 2 loturi de studiu**

| Tipul de tulburare                           | Nr   | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n=115 | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n=115 | RȘ   | 95% ÎÎ     | $\chi^2$ | p    |
|--|------|--|---|------|------------|----------|------|
| Ruptura vasului mic (hemoragie feto-maternă) | Abs. | 5                                      | 2   | 2,57 | 0,49-13,51 | 1,33     | >0,2 |
|  | %    | 4,3                                    | 1,7                                       |      |            |          |      |
| Ruptura vasului mare (hemoragie fetala)      | Abs. | 1                                      | 0   | -    | -          | -        | -    |
|  | %    | 0,9                                    | 0   |      |            |          |      |
| Edem vilar                                   | Abs. | 12                                     | 10  | 1,26 | 0,33-4,82  | 0,12     | >0,7 |
|  | %    | 10,4                                   | 8,7                                       |      |            |          |      |

Dereglarea integrității vaselor fetale se manifestă prin hemoragie și edem (tabelul 4.6).

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 %,  $p > 0,7$ ).

**Tabelul 4.7 Modificări inflamator-infecțioase în complexele placentare studiate**

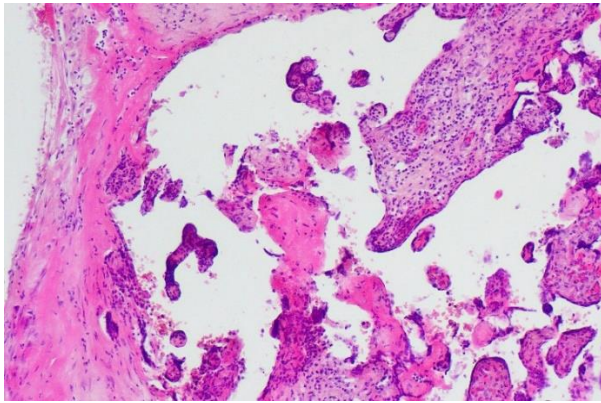
| Tipul de tulburare                           | Nr   | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n = 115 | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n = 115 | RȘ   | 95 % Î    | $\chi^2$ | p      |
|--|------|--|---|------|-----------|----------|--------|
| Acută maternă – corioamnionită, subcorionită | Abs. | 54                                       | 33  | 2,2  | 1,28-3,79 | 8,15     | <0,005 |
|  | %    | 47,0                                     | 28,7  |      |           |          |        |
| Acuta fetală – vasculita vilara/cordonului   | Abs. | 22                                       | 11  | 2,24 | 1,03-4,86 | 4,28     | <0,05  |
|  | %    | 19,1                                     | 9,6   |      |           |          |        |
| Cronică – vilită (CMV ș.a..)                 | Abs. | 19                                       | 12  | 1,70 | 0,78-3,69 | 1,83     | >0,2   |
|  | %    | 16,5                                     | 10,4  |      |           |          |        |
| Cronică – Interviluzită                      | Abs. | 19                                       | 14  | 1,42 | 0,68-3,06 | 0,88     | >0,3   |
|  | %    | 16,5                                     | 12,2  |      |           |          |        |

Al doilea grup mare de leziuni placentare era reprezentat de procesele inflamator-imune (figurile 4.19-4.20). 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 %,  $\chi^2=10,69$ ,  $p = 0,001$ ).

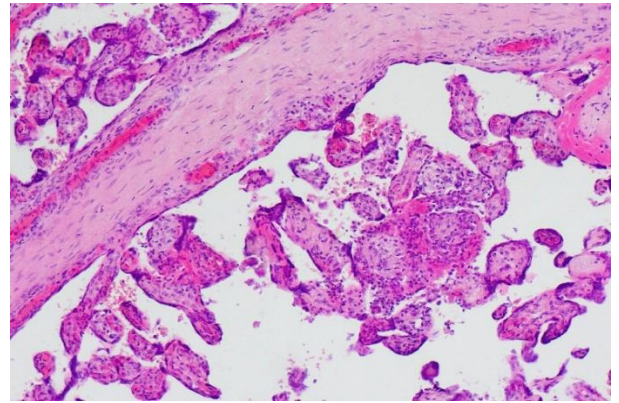
Se știe că funcția placentei include atât furnizarea toleranței imunologice față de făt, cât și nevoia de protecție împotriva microorganismelor exogene, de aceea modificările placentare au fost divizate în 2 grupe: inflamator-infecțioase și imune.

Conform clasificării propuse, în funcție de natura inflamației, modificările în curs de evoluție au fost împărțite în acute și cronice (tabelul 4.7). 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 (RȘ=2,2, Î95% 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,  $p < 0,05$ ).





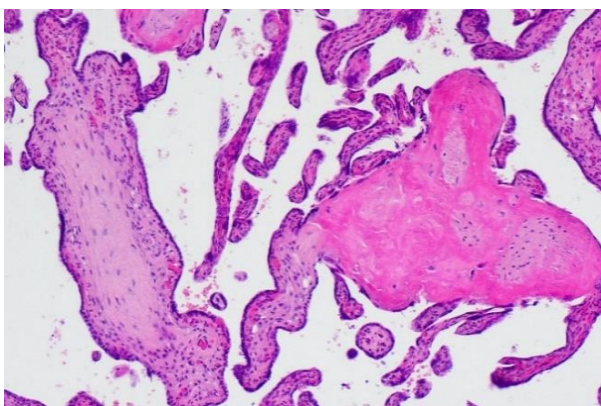
**Figura 4.19. Deciduită bazală limfoplasmocitară cu vilită productiv-proliferativă. 38 s.g.×40. Colorație H&E.**



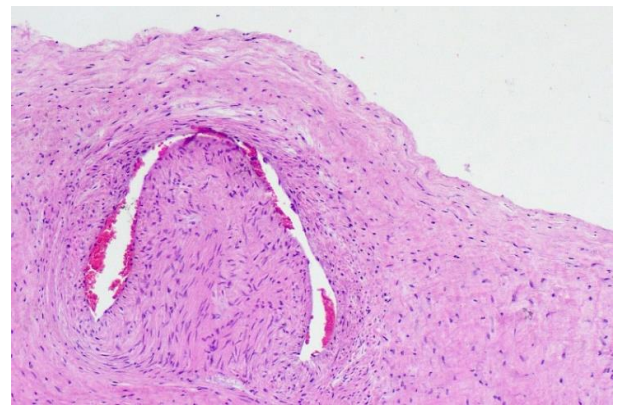
**Figura 4.20. Vilită erozivă focală. 38 s.g.×40. Colorație H&E.**

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 viloză 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 intervilitizita 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,  $R\text{Ș}=2,07$ , 95%  $\text{ÎÎ}=1,21-3,54$ ,  $\chi^2=7,2$ ,  $p=0,007$ ). Această patologie poate fi rezultatul endometritei de grad scăzut și endometritei subacute cauzate



**Figura 4.21. Depuneri intervillare de fibronoid cu necroza vilozităților înglobate, circumferențial -vilozități terminale colabate - 38 s.g.×40. Colorație H&E.**



**Figura 4.22. Hiperplazia mediei vasculare corioamnionale. 39 s.g.×40. Colorație H&E.**

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

Al treilea grup de patologie 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 intrauterin 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.

#### **4.4 Concluzii la capitolul 4**

1. Evaluarea particularităților morfologice atestate la nivel macroscopic ale complexelor placentare provenite din nașteri cu feți morți la termen a pus în evidență prezența placentopatiei vicioase preexistente, manifestate prin reducerea masei placentei și dimensiunilor ei, inserția patologică marginală și vilamentoasă a cordonului ombilical, leziuni obstructive ale cordonului (noduli veridici, tromboze), care au constituit factori de risc major pentru decesul intrauterin al fătului la termen.

2. Complexele placentare din lotul de bază prezentau deregări vasculare sub formă de infarcte ischemice multiple și depuneri masive de fibrină. Modificările macroscopice ale patului vascular placentar este rațional de studiat cu utilizarea metodei corozive de prelucrare a preparatului (inovație nr. 465 din 14 mai 2018).

3. În urma analizei histologice a țesutului placentar prelevat din placentele cu feți decedați ante- și intranatal s-au depistat modificări placentare patognomice decesului intrauterin al fătului, inclusiv deregări vasculare (arteriopatie deciduală, mărirea trofoblastului imatur extravilar, infarcte vilare), tulburare de dezvoltare (defect de maturizare și dismorfism vilar), patologie infecțioasă a placentei (corioamnionită acută, vasculită vilară și a cordonului, deciduită limfoplasmocitară). Astfel, luând în considerare faptul că placenta joacă un rol primordial în schimbul de gaze și micronutrienți între mamă și făt, placentopatiile vicio-inflamatorii prezintă acel substrat patologic care compromite starea intrauterină a fătului.

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

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.

### 5.1 Caracteristica pacienților incluse în cercetarea prospectivă

Pentru a elucida rolul factorilor trombofilici în patogeniza decesului intrauterin al fătului matur, noi am efectuat un studiu prospectiv al cazurilor de mortinatalitate la termen, ce a cuprins perioada anilor 2016-2018. Pentru studiul prospectiv au fost constituite două loturi: lotul de bază, care a cuprins 35 de gravide cu termenul de gestație 37<sup>+0</sup>-s.a.- 42<sup>+0</sup>s., sarcina și nașterea cărora s-au complicat cu moartea intrauterină a fătului și lotul de control – 85 de gravide, care au născut un făt viu la termen.

**Tabelul 5.1. Caracteristica pacienților incluse în cercetare**

| Parametrii             | Lotul          | N  | Media  | Deviația standard | Eroarea standard a mediei | t      | p     |
|------------------------|----------------|----|--------|-------------------|---------------------------|--------|-------|
| Vârsta, ani            | L <sub>0</sub> | 85 | 28,16  | 5,113             | ,555                      | -1,525 | 0,130 |
|                        | L <sub>1</sub> | 35 | 29,77  | 5,563             | ,940                      |        |       |
| IMC, kg/m <sup>2</sup> | L <sub>0</sub> | 85 | 28,499 | 4,7689            | ,5173                     | -2,018 | 0,046 |
|                        | L <sub>1</sub> | 35 | 30,551 | 5,7291            | ,9684                     |        |       |
| Greutatea, kg          | L <sub>0</sub> | 85 | 77,16  | 13,289            | 1,441                     | -1,448 | 0,150 |
|                        | L <sub>1</sub> | 35 | 81,57  | 19,030            | 3,217                     |        |       |
| Înălțimea, cm          | L <sub>0</sub> | 85 | 164,60 | 4,117             | ,447                      | 1,956  | 0,053 |
|                        | L <sub>1</sub> | 35 | 162,60 | 6,963             | 1,177                     |        |       |
| ÎFU, cm                | L <sub>0</sub> | 85 | 37,39  | 2,808             | ,305                      | -0,118 | 0,907 |
|                        | L <sub>1</sub> | 35 | 37,46  | 3,165             | ,535                      |        |       |
| CA, cm                 | L <sub>0</sub> | 85 | 106,84 | 15,879            | 1,722                     | -0,610 | 0,543 |
|                        | L <sub>1</sub> | 35 | 108,63 | 10,939            | 1,849                     |        |       |

Investigațiile incluse în studiul prospectiv au constat în primul rând în elucidarea anamnezei reproductive, a evoluției sarcinii și nașterii, a complicațiilor obstetricale și a rezultatelor perinatale înregistrate.

Vârsta medie maternă a fost mai mare în lotul mamelor care au născut un făt mort (29,8 ani vs 28,2 ani), însă această diferență nu era statistic semnificativă (tabelul 5.1). Indicele masei corporale a fost mărit în lotul pacienților din lotul de bază, în comparație cu pacientele lotului de control (30,6±1,0 vs 28,5±0,5, p< 0,05).

Paradoxal este faptul că înălțimea fundului uterin și circumferința abdominală, fiind măsurate în secția de internare a maternității, nu au avut diferențe vădite în loturile cercetate.

Ultima poate fi explicată prin faptul că deși pacientele din lotul de bază aveau indicii masei corporale mai mare, greutate fetală (fapt ce urmează să fie demonstrat mai jos) a fost veridic mai mic în acest lot. Grosimea considerabilă a plicii cutanate împiedică la interpretarea corectă a înălțimii fundului uterin și depistarea restricției creșterii intrauterine a fătului la acest grup de paciente.

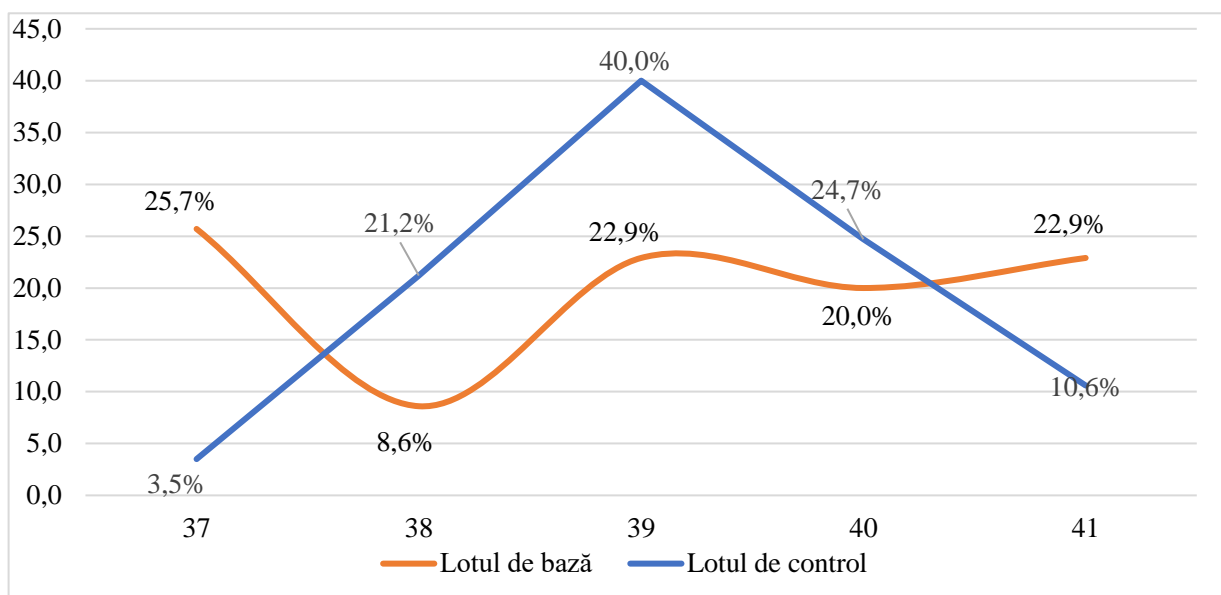
**Tabelul 5.2. Anamneza ginecologică și obstetricală în loturile de studiu**

| Parametrii                   | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n=35 | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n=85 | p     |
|------------------------------|---------------------------------------|--|-------|
| Graviditate (media±ES)       | 2,29±0,22                             | 2,19±0,16                                | >0,05 |
| Graviditate (diapazon)       | 1-6                                   | 1-9                                      |       |
| Paritate (media±ES)          | 1,86±0,18                             | 1,86±0,13                                | >0,05 |
| Paritate (diapazon)          | 1-5                                   | 1-9                                      |       |
| Nașteri la termen (media±ES) | 0,71±0,15                             | 0,76±0,12                                | >0,05 |
| Nașteri la termen (diapazon) | 0-3                                   | 0-7                                      |       |
| Nașteri premature (media±ES) | 0,14±0,10                             | 0,02±0,02                                | >0,05 |
| Nașteri premature (diapazon) | 0-3                                   | 0-1                                      |       |
| Avorturi medicale (media±ES) | 0,14±0,06                             | 0,12±0,05                                | >0,05 |
| Avorturi medicale (diapazon) | 0-1                                   | 0-2                                      |       |
| Avorturi spontane (media±ES) | 0,23±0,08                             | 0,14±0,05                                | >0,05 |
| Avorturi spontane (diapazon) | 0-2                                   | 0-3                                      |       |
| Sarcini stagnante (media±ES) | 0,03±0,03                             | 0,06±0,03                                | >0,05 |
| Sarcini stagnante (diapazon) | 0-1                                   | 0-1                                      |       |

Totodată, loturile de cercetare au fost uniforme în ceea ce privește numărul de sarcini și nașteri, pe care le-au avut pacientele investigate, precum și numărul avorturilor medicale (tabelul 5.2). Rata medie a avorturilor spontane a fost insignifiant mai mare în lotul pacientelor care au născut un făt mort la termen (0,23 vs. 0,14,  $p>0,05$ ).

Valoarea datelor obținute nu sugerează diferență statistică veridică între durata medie a sarcinii la femeile care au născut un făt viu, în comparație cu femeile din lotul de bază (39,18±0,11 s.g. lotul de control vs 39,06±0,26 s.g. lotul de bază,  $p>0,05$  conform criteriului U-Mann-Whitney). Cu toate acestea, repartizarea grafică demonstrează că a existat diferență semnificativă în durata sarcinii conform săptămânilor complete de gestație (figura 5.1).

Datele arată că femeile din lotul de control au avut cel număr mai mare de nașteri la 39 săptăm. de sarcină, 85,9% (n=73) copii născându-se în intervalul de sarcină 38-40 săptămâni complete de sarcină. În lotul de bază, un vârf relativ de nașteri se observă la 37 săptămâni de gestație. Totodată, în intervalul 38-40 săptăm. de sarcină au născut doar jumătate de paciente (51,5%). Această diferență se datorează, în opinia noastră, posibilităților adaptive diminuate ale feților compromiși intrauterin, care nu rezistă până la 39 săptămâni complete de gestație.



**Figura 5.1 Repartizarea duratei sarcinii conform săptămânilor complete de gestație în lotul de control și lotul de bază**

Menționăm că în lotul de bază este mai mare numărul copiilor, născuți la 41 săptăm. (22,9% lotul de bază vs. 10,6% lotul de control), ceea ce confirmă o dată în plus faptul că un făt vulnerabil nu poate rezista până la 41-42 săptăm. de gestație. Acțiuni prompte ale medicilor-clinicieni și depistarea la timp a suferinței fetale intrauterine cu rezolvarea oportună a sarcinii pot să reducă din rata mortinatalității la termen.

Date importante obținem comparând modalitatea finalizării sarcinilor în ambele loturi de studiu (tabelul 5.3). În lotul de control, prin operație cezariană a fost rezolvată o pătrime de sarcini, 31,8% dintre care (n=7) fiind efectuate în mod planic. În lotul de bază, toate operațiile cezariene au fost în regim urgent. Se datorează acest fapt eforturilor clinicienilor de a minimaliza rata operațiilor cezariene electivă în cazul decesului intrauterin al fătului. În acest context, proporția nașterilor induse este semnificativ mai mare în lotul de bază, în comparație cu lotul de control (68,6% vs 8,2%),  $p < 0,001$ .

**Tabelul 5.3 Modalitatea de finalizarea a sarcinilor în loturile de studiu**

| Finalizarea sarcinii                    | Lotul de bază, L <sub>1</sub> n=35 |      | Lotul de control, L <sub>0</sub> n=85 |      | $\chi^2$ | p      |
|---|------------------------------------|------|---------------------------------------|------|----------|--------|
|   | Abs.                               | %    | Abs.                                  | %    |          |        |
| <i>Per vias naturalis</i>               | 30                                 | 85,7 | 63                                    | 74,1 | 1,912    | 0,167  |
| Cezariană                               | 5                                  | 14,3 | 22                                    | 25,9 |          |        |
| <i>Urgentă</i>                          | 4                                  | 11,4 | 15                                    | 17,6 | 0,273    | 0,601  |
| <i>Planică</i>                          | 0                                  | 0    | 7                                     | 8,2  |          |        |
| <i>Cezariană cu histerectomie</i>       | 1                                  | 2,9  | 0                                     | 0    | -        | -      |
| Începutul nașterii <i>Nu a avut loc</i> | 2                                  | 5,7  | 15                                    | 17,6 | 47,109   | <0,001 |
| <i>Spontan</i>                          | 9                                  | 25,7 | 63                                    | 74,1 |          |        |
| <i>Indus</i>                            | 24                                 | 68,6 | 7                                     | 8,2  |          |        |

În rândul pacientelor, ce au născut *per vias naturalis*, durata tuturor perioadelor de naștere a fost comparabilă, indiferent de rezultatul final al nașterii: durata completă de naștere – 514,0±41,3 minute lotul de control în comparație cu 441,7±23,0 minute în lotul de bază ( $p>0,05$ ), inclusiv perioada de dilatarea colului uterin 470,0±39,0 vs 400,2±22,5 minute ( $p>0,05$ ), perioada de scremete – 33,3±4,0 minute vs. 30,5±2,3 minute ( $p>0,05$ ).

**Tabelul 5.4. Coagulograma sângelui la pacientele din ambele loturi de studiu**

| Parametrii                             | Lotul          | N  | Media  | Deviație standard | Eroarea standard a mediei | t      | p     |
|--|----------------|----|--------|-------------------|---------------------------|--------|-------|
| Indicele de protrombină, %             | L <sub>1</sub> | 35 | 102,79 | 18,137            | 3,368                     | 0,929  | 0,357 |
|  | L <sub>0</sub> | 85 | 106,38 | 13,758            | 2,203                     |        |       |
| Fibrinogenul, g/l                      | L <sub>1</sub> | 35 | 4,309  | 1,4637            | ,2718                     | -0,907 | 0,368 |
|  | L <sub>0</sub> | 85 | 4,066  | ,7044             | ,1128                     |        |       |
| Raportul internațional normalizat, INR | L <sub>1</sub> | 35 | ,9133  | ,09452            | ,05457                    | 1,140  | 0,279 |
|  | L <sub>0</sub> | 85 | ,9670  | ,06533            | ,02066                    |        |       |
| Timpul de coagulare, sec               | L <sub>1</sub> | 35 | 300,50 | 26,294            | 8,315                     | -0,655 | 0,519 |
|  | L <sub>0</sub> | 85 | 294,23 | 19,669            | 5,455                     |        |       |

Emisia de sânge din căile postnatale a fost superioară în lotul mamelor în lotul de bază (307,0±18,7 ml față de 271,4±6,8 ml în lotul de control,  $p<0,05$ ). În rândul pacientelor a căror sarcina a fost rezolvată prin operație cezariană, hemoragia în timpul intervenției a fost vădită sporită în lotul de bază (1125,0±460,8 ml în lotul de bază vs 628,6±14,1 ml în lotul de control,  $p<0,05$ ). Astfel, rezolvarea sarcinii pe fond de făt decedat intrauterin prezintă un risc sporit pentru sănătatea mamei și impune responsabilitate suplimentară echipei de obstetricieni-ginecologi și anesteziologi.

Analizând datele coagulogramei în ambele loturi de studiu, nu s-au determinat schimbări vădite în media parametrilor cercetați (tabelul 5.4)

În studiul actual au fost analizați parametrii biometrici fetalii. S-a constatat că media greutateii fetale, precum și a circumferinței a perimetrului cranian și toracic au fost statistic veridic mai mici în grupul celor născuților morți, în comparație cu cei născuți vii (tabelul 5.5). 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 curbilor centilice 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±2,6‰ vs lotul mort-născuți 27,5±4,5‰,  $t=4,002$ ,  $p<0,0001$ .

**Tabelul 5.5 Biometria fetală în loturile de studiu**

| Parametrii                  | Lotul          | N  | Media   | Deviație standard | Eroarea Standard a Mediei | t     | p      |
|-----------------------------|----------------|----|---------|-------------------|---------------------------|-------|--------|
| Masa fătului, g             | L <sub>1</sub> | 35 | 3018,63 | 523,946           | 88,563                    | 4,270 | 0,0001 |
|                             | L <sub>0</sub> | 85 | 3389,95 | 390,258           | 42,329                    |       |        |
| Talia, cm                   | L <sub>1</sub> | 35 | 51,11   | 2,447             | 0,414                     | 0,888 | 0,376  |
|                             | L <sub>0</sub> | 85 | 51,46   | 1,680             | 0,182                     |       |        |
| Circumferința craniană, cm  | L <sub>1</sub> | 35 | 33,80   | 1,158             | 0,196                     | 4,005 | 0,0001 |
|                             | L <sub>0</sub> | 85 | 34,68   | 1,071             | 0,116                     |       |        |
| Circumferința toracelui, cm | L <sub>1</sub> | 35 | 32,66   | 2,014             | 0,340                     | 4,295 | 0,0002 |
|                             | L <sub>0</sub> | 85 | 33,95   | 1,225             | 0,133                     |       |        |

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) (tabelul 5.6).

**Tabelul 5.6 Repartizarea nou-născuților din loturile de studiu conform coridorului respectiv de percentile**

| Parametrii                           |                 | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n=35 |       | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n=85 |       | RȘ    | 95% Î       | $\chi^2$ | p       |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-------|--|-------|-------|-------------|----------|---------|
|                                      |                 | Abs.                                  | %     | Abs.                                     | %     |       |             |          |         |
| Copil mic pentru vârsta de gestație  | Sub 3 %         | 8                                     | 22,86 | 1  | 1,18  | 24,89 | 2,98-208,11 | 16,80    | <0,0001 |
|                                      | Sub 10 %        | 11                                    | 31,43 | 4  | 4,71  | 9,28  | 2,71-31,81  | 16,19    | <0,0001 |
| Copil mare pentru vârsta de gestație | Mai mult de 90% | 2                                     | 5,71% | 3  | 3,53% | 1,66  | 0,26-10,37  | 0,30     | >0,05   |

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 [194].

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

Cercetarea profilului trombofilic s-a efectuat pentru cele 120 de paciente care au născut la termenul de sarcină 37<sup>+0</sup> s.a.- 42<sup>+0</sup> s.g., dintre care 35 au născut un făt mort. În total, în cadrul studiului au fost analizați 240 de cromozomi, 70 de cromozomi în lotul de bază și 170 – în lotul de control. Au fost analizate următoarele polimorfisme genetice – MTHFR C677T, MTHFR A1298C, mutația factorului V de coagulare (mutația Leiden), mutația protrombinei G20210A (factorul II de coagulare), mutația subunității A1 a factorului XIII de coagulare.

Două polimorfisme genetice ale genei metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) (C677T și A1298C) pot influența nivelurile plasmatice de homocisteină, în special în prezența unui status inadecvat de folați. Descoperirea primei mutații a avut loc în anul 1995 (tranziție C>T la nucleotida 67). La scurt timp după aceea, a fost descris un alt polimorfism cu activitate scăzută, tranziția A1298C [195]. Metilentetrahidrofolat reductaza – este un ferment principal al metabolismului folaților, ce transferă acid folic în forma ei activă – 5 metiltetrahidrofolat. Mutația MTHFR rezultă în descreșterea sintezei 5-metiltetrahidrofolatului, donorului metilic primar în conversia homocisteinei în metionină, astfel crește concentrația homocisteinei în plasmă [141]. Homocisteina are proprietatea să blocheze cofactorul proteinei C – trombomodulină, să reducă activitatea proteinelor C și S, activează factorii de procoagulare V și VII, inhibă activitatea antitrombinei, induce activitatea factorului tisular, blochează acțiunea factorului tisular activator de plasminogen, crește agregarea trombocitară și creșterea celulelor endoteliale, crește activitatea factorului von Willebrand, reduce concentrația de heparină proprie. Hiperhomocisteinemia, care afectează funcționarea mitocondriilor din organism și inhibă trombomodulina, provoacă o stare protrombotică. Deteriorarea a angiogenezei în hiperhomocisteinemie poate fi cauzată defectului de placentare [196].

Studiile populației au arătat că aceste polimorfisme 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 [195].

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% [141, 197].

Frecvențele genotipului pacienților examinați au fost verificate pentru conformitatea cu legea Hardy-Weinberg. Legea Hardy-Weinberg este o prevedere a geneticii populaționale, care afirmă că într-o populație de dimensiuni infinit de mare, în care selecția naturală nu acționează, nu există proces de mutație, nu există schimb de indivizi cu alte populații, nu există deriva genetică, toate încrucișările sunt aleatorii – frecvențele genotipului pentru oricare genă (dacă există două



alele ale acestei gene în populație) vor fi menținute constante de la generație la generație și corespund ecuației:

$$a^2 + 2ab + b^2 = 1, \quad (5.1)$$

unde  $a$ ,  $b$  sunt cotele a două tipuri,  $b = 1 - a$ , adică alte specii nu le afectează încrucișarea;  $2ab$  – ponderea uniunilor și asocierilor între specii.

În genetica medicală, legea Hardy-Weinberg ne permite să estimăm riscul populației de boli determinate genetic, deoarece fiecare populație are propriul său pool de alele și, în consecință, diferite frecvențele alelelor nefavorabile.

**Tabelul 5.7 Distribuția genotipurilor și alelelor genelor-candidate MTHFR C677T**

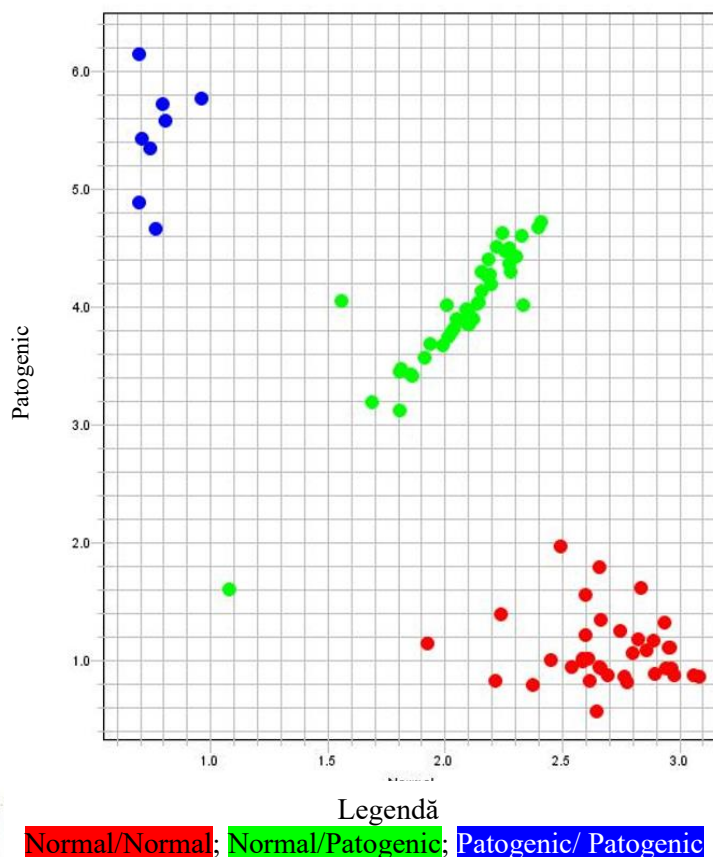
| Locusuri, genotipuri și alele MTHFR C677T | Lotul de bază, L <sub>1</sub> n=35 |      | FHW  | Lotul de control, L <sub>0</sub> n=85 |      | FHW  | RP   | 95% Î       | $\chi^2$ | p     |
|---|------------------------------------|------|------|---------------------------------------|------|------|------|-------------|----------|-------|
|   | 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                                  | 8,6  | 0,09 | 8                                     | 9,4  | 0,11 | 0,79 | 0,19 - 3,37 | 0,098    | 0,754 |
| C   | 49                                 | 70,0 | 0,7  | 113                                   | 66,5 | 0,66 | 1,00 | Ref         |          |       |
| T   | 21                                 | 30,0 | 0,3  | 57                                    | 33,5 | 0,34 | 0,85 | 0,47 - 1,55 | 0,282    | 0,596 |

Incidența alelelor C și T ale locusului MTHFR677 la gravidele care au născut un făt mort la termen, a fost 49 și, respectiv, 21. Prin formula Hardy-Weinberg au fost identificate următoarele trei genotipuri: C677C=0,49; C677T=0,42; T677T=0,09, valoarea alelei C fiind = 0,70, iar valoarea alelei T = 0,30 (tabelul 5.7). Prin estimarea frecvenței genotipului homozigot pentru alelele C (alela sălbatică), T (alela mutantă) și celui heterozigot, la cele 35 de femei din lotul de bază s-au fost obținut următoarele date: la 48,6% (n=17) era prezent genotipul homozigot după alela sălbatică C677C, la 42,9 % (n=15) a fost detectat genotipul heterozigot C677T și la 8,6% (n=3) – genotipul homozigot după alela mutantă T677T. La compararea distribuției frecvenței genotipurilor observate și celor teoretic așteptate prin testul chi-pătrat  $\chi^2$  nu s-a determinat o deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg –  $\chi^2 = 0,015$  (p=0,904) (Anexa 5).

La cele 85 de gravide din lotul de control care au născut un făt viu la termen, a fost evidențiată următoarea frecvență a genotipurilor conform legii Hardy-Weinberg: C677C = 0,44, C677T = 0,45, T677T = 0,11, frecvența alelică: C = 0,66; T = 0,34. Frecvențele observate a trei grupuri genotipice au fost următoarele: 42,4% – genotip homozigot după alela sălbatică C677C,

42,8 % – genotip heterozigot C677T și 9,4% – genotip homozigot T677T (Figura 5.2). Pentru a compara repartiția frecvenței genotipurilor observate și celor teoretic așteptate CC, CT și TT ale genei MTHFR în poziția 677, s-a recurs la testul  $\chi^2$ , în urma căruia nu a fost determinată o deviație de la echilibrul Hardy-Weinberg între grupurile investigate -  $\chi^2 = 0,573$ ;  $p=0,448$  (Anexa 5).

Pentru determinarea impactului genotipului C677T și T677T asupra riscului decesului intrauterin al fătului la termen, a fost calculat raportul probabilității (RP). De menționat că raportul probabilității pentru genotipul MTHFR C677C este *apriori* considerat a fi egal cu 1,0 din motivul că alela C nu este apreciată ca una mutantă. 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 ( $RS=0,77$ ,  $Î\hat{I} 95\%$  0,34 - 1,77), fără diferențe statistice semnificative între loturi ( $\chi^2 = 0,3674$ ,  $p=0,544$ ). 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 ( $\chi^2 = 0,098$ ,  $p=0,754$ ).



**Figura 5.2. Genotiparea MTHFR C677T, lotul de control, Taq Reagents, 7500 Softwear v2.3**

În mod analogic, a fost studiată varianta polimorfă A1298C a genei MTHFR la pacientele incluse în cercetarea actuală (tabelul 5.8).

Investigând lotul de bază, noi am calculat frecvențele probabile a trei clase genotipice: A1298A=0,33; A1298C = 0,49; C1298C = 0,18, precum și frecvența alelică: A = 0,57, C = 0,43. Genotipul homozigot după alelă sălbatică A1298A a avut o frecvență de 28,6%, genotipul heterozigot A1298C – de 57,1% și genotipul homozigot după alelă mutantă C1298C –14,3% (n=5).

**Tabelul 5.8 Distribuția genotipurilor și alelelor genei MTHFR A1298C**

| Locusuri, genotipuri și alele MTHFR A1298C | Lotul de bază, L <sub>1</sub> n=35 |      | FHW  | Lotul de control, 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 |

Distribuția frecvențelor genotipice în acest lotul corespunde echilibrului Hardy-Weinberg, fiind verificate prin intermediul testului  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 0,972$ ,  $p=0,324$ ) (Anexa 5). Astfel, nu au existat diferențe statistice semnificative între frecvențele genotipurilor observate și cele teoretic așteptate.

Cercetând aceeași parametri în lotul de control, am obținut frecvența alelică: A = 0,70, C = 0,30, frecvența genotipică observată: A1298A=0,49, A1298C = 0,42, C1298C= 0,09. Genotipul homozigot A1298A în lotul de control a prezentat o frecvență de 51,8%, genotipul heterozigot A1298C – 36,5% și genotipul homozigot după alela mutantă C1298C – 11,8% (n=5). Nu s-au identificat abateri de la echilibrul Hardy-Weinberg, datele fiind verificate prin intermediul testului  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 1,473$ ,  $p=0,225$ ) (Anexa 5).

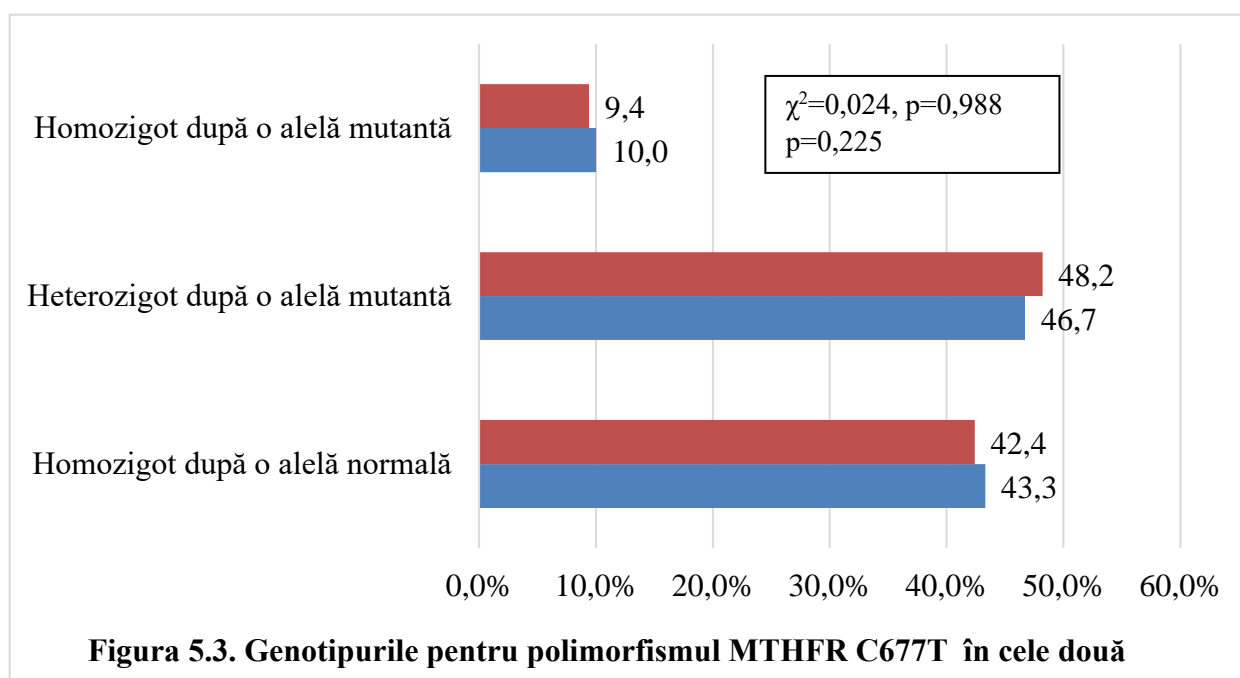
Prin analiza comparativă a datelor obținute în lotul de bază și cel de control, am stabilit raportul probabilității finalizării sarcinii cu decesul intrauterin al fătului ținând cont de genotipul apreciat la fiecare pacientă concretă. Astfel, s-a observat că genotipul homozigot după alela sălbatică A1298A 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 statistică ( $p=0,056$ ).

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 5.9).

**Tabelul 5.9. Frecvența haplotipurilor genei MTHFR (677/1298)**

| Haplotipurile posibile<br>MTHFR 677/1298        | Lotul de bază,<br>L <sub>1</sub> n=35 |      | Lotul de<br>control, L <sub>0</sub><br>n=85 |      | RP   | ÎÎ,<br>95%    | $\chi^2$ | p     |
|---|---------------------------------------|------|---|------|------|---------------|----------|-------|
|   | Abs.                                  | %    | Abs.  | %    |      |               |          |       |
| CC/AA(haplotip normal)                          | 5                                     | 14,3 | 9   | 10,6 | 1,41 | 0,44-<br>4,54 | 0,329    | 0,567 |
| CC/AC (homozigot<br>normal/heterozigot mutant)  | 9                                     | 25,7 | 17  | 20,0 | 1,38 | 0,55-<br>3,49 | 0,477    | 0,490 |
| CC/CC (homozigot<br>normal/homozigot mutant)    | 3                                     | 8,6  | 10  | 11,8 | 0,70 | 0,18-<br>2,73 | 0,262    | 0,609 |
| CT/AA (heterozigot mutant/<br>homozigot normal) | 3                                     | 8,6  | 27  | 1,8  | 0,20 | 0,06-<br>0,72 | 7,113    | 0,008 |
| CT/AC (heterozigoție<br>compusă)                | 10                                    | 28,6 | 14  | 16,5 | 2,03 | 0,80-<br>5,15 | 2,269    | 0,132 |
| CT/CC (heterozigot<br>mutant/homozigot mutant)  | 2                                     | 5,7  | 0   | 0    | -    | -             | -        | -     |
| TT/AA (homozigot<br>mutant/homozigot normal)    | 2                                     | 5,7  | 8   | 9,4  | 0,58 | 0,11-<br>2,90 | 0,444    | 0,505 |
| TT/AC (homozigot<br>mutant/heterozigot mutant)  | 1                                     | 2,9  | 0   | 0    | -    | -             | -        | -     |
| TT/CC (homozigot<br>mutant/homozigot mutant)    | 0                                     | 0    | 0   | 0    | -    | -             | -        | -     |

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 protectiv contra compromiterii intrauterine a fătului până la decesul lui (31,8% în lotul de control vs 8, 6% în lotul



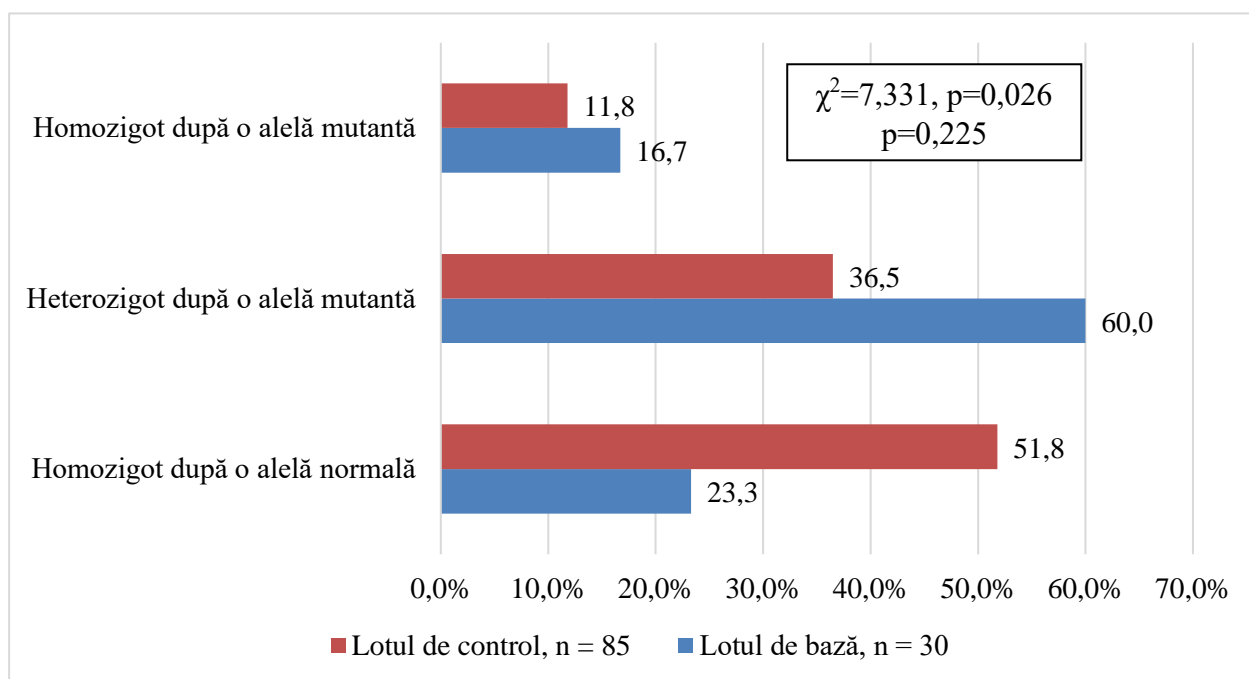
**Figura 5.3. Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR C677T în cele două loturi de studiu**

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.

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 5.3.

Devine transparent că distribuția 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.

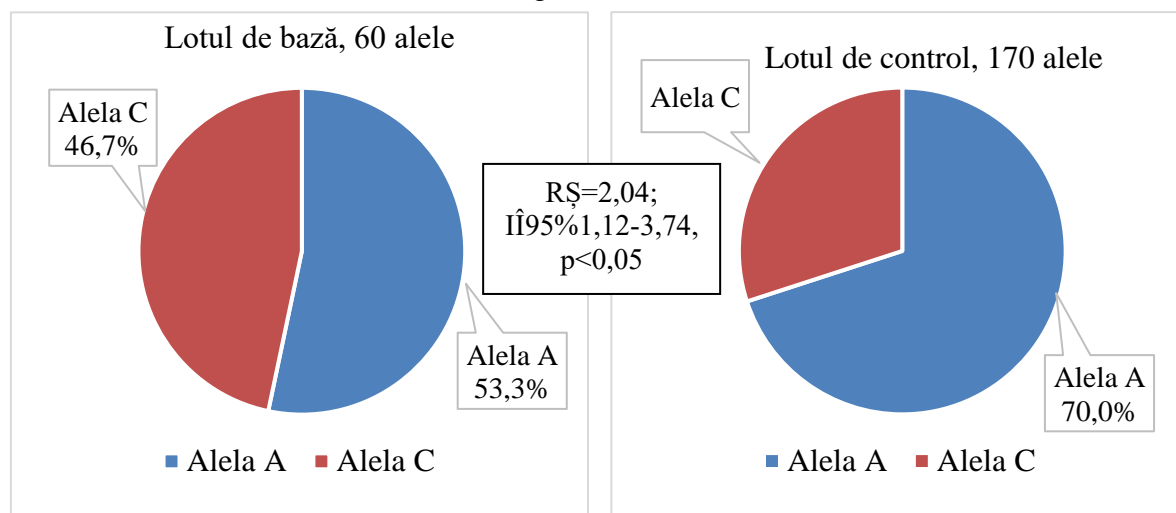
Rezultatele pentru polimorfismul MTHFR A1298C sunt prezentate în Figura 5.4



**Figura 5.4. Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR A1298C în cele două loturi de studiu**

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 pacienților 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 ( $p < 0,05$ ).

Distribuirea frecvenței alelei sălbatice și alelei mutante pentru MTHFR A1298C în cele două loturi de studiu este demonstrată în figura 5.5.



**Figura 5.5 Frecvența alelelor genei MTHFR A1298C la gravidele investigate**

Astfel, portajul alelei mutante A în locusul MTHFR A1298C este un factor de risc, deși slab, al decesului fetal atât în perioada ante-, cât și intranatală. 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 săpt. de gestație ( $\chi^2=2,668$  (n=202), p=0,102) [141].

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 [195]. 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 [55]. 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 [198].

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 (vezi subcapitolul 3.2).

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

Mutația Leiden este o variantă a genei factorului de coagulare V (F5) a sângelui în care aminoacidul arginina este înlocuit cu glutamina în poziția 506 (Arg506Gln). Această mutație se referă la categoria cu câștig de funcție (duce la hipercoagulare) [196].

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 [199].

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-Weindberg 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 5.10). Prin estimarea frecvenței genotipului homozigot pentru alelele G (alela normală), A (alela mutantă) și celui heterozigot, la 35 de femei din lotul de bază au fost obținute următoarele date: la 94,3% (n=33) s-a stabilit genotipul homozigot după alela normală G1691G, la 5,7 % (n=2) a fost detectat genotipul heterozigot G1691A și 0 % paciente – genotipul homozigot după alela mutantă A1691A. La compararea distribuției frecvenței genotipurilor observate și celor teoretic așteptate prin testul chi-pătrat  $\chi^2$  nu s-a determinat o deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg –  $\chi^2 = 0,153$  (p=0,695) (Anexa 5).

**Tabelul 5.10 Distribuția frecvenței genotipurilor variantei polimorfe G1691A a genei factorului V de coagulare**

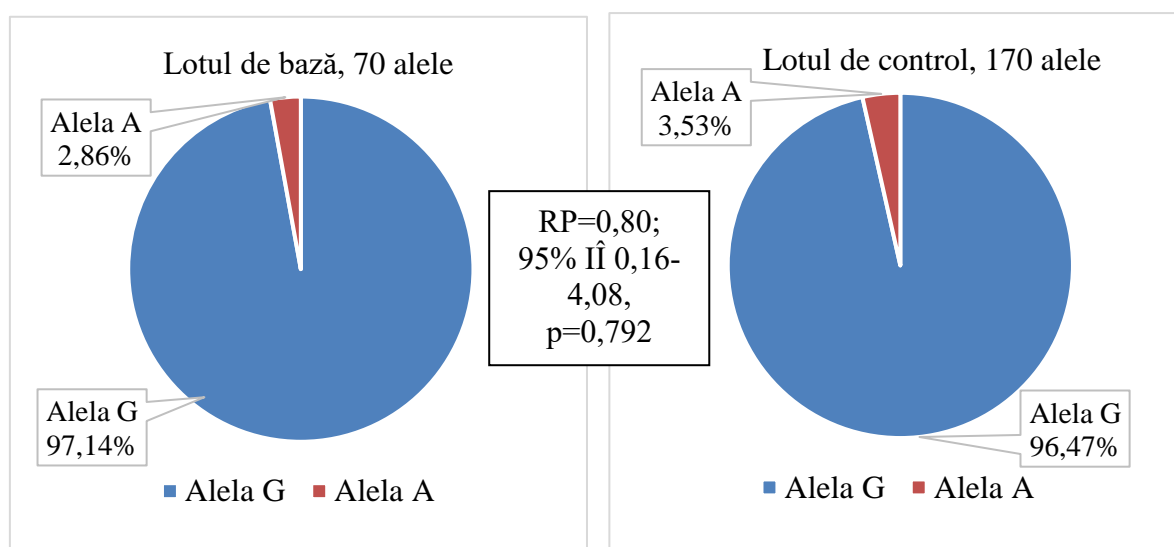
| Locusuri, genotipuri și alele V Leiden G1691A | Lotul de bază, L <sub>1</sub> n=35 |       | FHW  | Lotul de control, L <sub>0</sub> n=85 |       | FHW  | RP   | 95% Î       | $\chi^2$ | p     |
|---|------------------------------------|-------|------|---------------------------------------|-------|------|------|-------------|----------|-------|
|   | 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 | 0,07     | 0,788 |
| AA  | 0                                  | 0     | 0,01 | 0                                     | 0     | 0,01 | -    | -           | -        | -     |

La 85 de paciente din lotul de control era prezentă următoarea frecvență a genotipurilor conform legii Hardy-Weindberg: G1691G = 0,93, G1691A = 0,06, A1691A = 0,11, frecvența alelică: C = 0,96; T = 0,04. Frecvențele observate a trei grupuri genotipice au fost următoarele:

92,94% – genotip homozigot după alela normală G1691G, 7,06 % – genotip heterozigot G1691A și 0,0 % paciente cu genotip homozigot după alela mutantă A1691A. Pentru a compara repartiția frecvenței genotipurilor observate și celor teoretic așteptate CC, CT și TT ale genei factorului V Leiden în poziția 1691, s-a recurs la testul  $\chi^2$ , în urma căruia nu a fost determinată o deviație de la echilibrul Hardy-Weinberg între loturile investigate-  $\chi^2 = 0,113$ ,  $p=0,736$  (Anexa 5).

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 *apriori* 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 (RȘ=0,80, Î 95% 0,16 – 4,08), fără diferențe statistic semnificative între loturi ( $\chi^2 = 0,070$ ,  $p=0,792$ ). Genotipul A61691A era prezent la nici o pacientă din 120 incluse în studiul actual.

Distribuția frecvenței alelei normale și alelei mutante pentru factorul V Leiden G1691A în cele două loturi de studiu este demonstrată în figura 5.6.



**Figura 5.6. Frecvența alelelor genei G1691A factorului V Leiden la pacientele investigate**

Alela mutantă A în locusul 1691 a genei factorului V Leiden a fost prezentă în 2,86% (n=2) în lotul de bază versus 3,53% (n=6) în lotul de control, fără diferență statistică între loturi ( $p>0,05$ ).

Astfel, conform datelor obținute, nu s-au constatat diferențe importante între loturile de studiu în ceea ce privește retribuirea frecvențelor mutației V Leiden. Mutația heterozigotă unică izolată a genei factorului V Leiden G1691A nu sporește riscul decesului intrauterin al fătului la termen. Această mutație are un impact mai mare asupra pierderilor reproductive până la 12 săptăm. de sarcină. Generarea inițial crescută de trombină în purtătorii mutației factorului V Leiden



deplasează echilibrul către hipercoagulare și are un efect protector în stadiul invaziei citotrofoblaștilor, prevenind pierderi reproductive foarte precoce (pre-embriotice) la 3-7 s.g. După 8 săptămâni de sarcină acest efect protector dispare. Astfel, Momot A. (2020), a demonstrat pe un lot de 500 de paciente-purtători mutației Leiden că, la cele 74,8 % din paciente cu sarcină oprită în evoluție stagnarea a avut loc la 8-9 săpt. [200]. Totodată, Momot A. a stabilit că penetranța mutației factorului V Leiden sub formă de complicații gestaționale a fost de 20–25 %, restul cohorței de femei nu a avut manifestări clinice de purtare a genotipului patologic. Aceasta a servit drept bază pentru studierea manifestării fenotipice a polimorfismului FV Leiden sub formă de APC-R (rezistența la proteina C-activată). Scoruri ale APC-R  $\geq 0,5$  prezintă riscuri de a dezvolta complicații ale sarcinii comparabile cu cel la pacientele normozigote (F5L 1691GG) și este evaluat ca scăzut, dar dacă la 7-8 săptămâni scorul APC-R  $\leq 0,49$  – în timpul sarcinii este un risc ridicat de apariție a complicațiilor gestaționale [200].

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

În cazul mutației protrombinei G20210A are loc substituția nucleotidică a guaninei cu adenina la poziția 20210A a cromozomului 11 din gena protrombinei. Ca și mutația factorului V Leiden, mutația protrombinei G20210A este o mutație cu câștig de funcție. Când gena protrombinei este mutată, expresia genei crește, ceea ce, la rândul său, duce la creșterea nivelului de protrombină în plasmă [196]. Nivelurile ridicate de protrombină în sânge contribuie la creșterea producției de trombină și la creșterea formării fibrinei. Mutația are un tip de moștenire autosomal-dominant, ceea ce înseamnă că această variantă de trombofilie poate apărea și la un purtător heterozigot.

Reieșind 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 5.11). Distribuția frecvențelor genotipice în lotul de bază corespunde echilibrului Hardy-Weinberg, datele fiind verificate prin intermediul testului  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 0,153$ ,

p=0,695) (Anexa 5). Astfel, nu au existat diferențe statistice semnificative între frecvențele genotipurilor observate și celor teoretic așteptate.

Ulterior, efectuând aceleași calcule pentru lotul de control, s-a constatat că genotipul homozigot după alela normală G20219G apare cu o frecvență de 97,65 % (n = 83), iar genotipul heterozigot după alela mutantă G20219G – 2,35% (n=2), și genotipul homozigot după alela mutantă G20210G- în nici un caz. Frecvențele probabile sau teoretice ale celor trei clase genotipice au fost: G20210G=0,97; G20210A = 0,02; G20210G = 0,01, iar frecvența alelică: G= 0,99, A= 0,01. Distribuția frecvențelor genotipice în lotul de control a corespuns echilibrului Hardy-Weinberg, datele fiind verificate prin intermediul testului  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 0,01$ , p=0,913) (Anexa 5). Astfel, nu au existat diferențe statistice semnificative între frecvențele genotipurilor observate și cele teoretic așteptate în lotul de control.

**Tabelul 5.11 Distribuția genotipurilor și alelelor genelor G20210A depistate în loturile de studiu**

| Locusuri, genotipuri și alele<br>F2<br>G20210A | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n=35 |       | FHW  | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n=85 |       | FHW  | RP   | 95% Î       | $\chi^2$ | p     |
|--|---------------------------------------|-------|------|--|-------|------|------|-------------|----------|-------|
|  | Ab s.                                 | %     |      | 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 devieri nu s-a confirmat (p=0,355).

Conform datelor de literatură, frecvența mutației protrombinei 20210A este de 1-4% în populație, prin urmare, datele obținute în cercetare corelează cu datele populaționale, totodată, în rândul pacienților cu tromboză venoasă acest indicator poate atinge 20% [196]. Există dovezi că, în cazul prezenței complicațiilor vasculare placentare (de exemplu, DPPNI), moartea subită fetală

apare mult mai des la purtătorii polimorfismului FII G20210A. În cadrul studiului actual la pacientele heterozigote pentru mutația protrombinică nu au fost atestate cazuri de DPPNI în ambele loturi de studiu.

Studiul din Georgia, Kartvelishvili K. și al., 2022, la fel, nu a demonstrat legătură între mortalitate și mutația protrombinică G20210A ( $\chi^2=0,319$  (N=202), p=0,572), însă cercetătorii au analizat cazuri de mortalitate după 20 săptăm. de gestație [141].

Cercetătorii din Rusia, Momot A.P. și Nikolaeva M. G, 2020, au studiat complicațiile gestaționale la 140 de femei-purtătoare mutației G20210A, în comparație cu 150 de femei normozigote. Nu au găsit asocieri între portajul mutației și rata mortalității, însă au ilustrat, în general, prezența unei relații asociative între portajul mutației G20210A și pierderi precoce reproductivă (RP=2,5), preeclampsia (RP=2,6), incidența nașterilor premature (RP=6,4) [139].

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

F13A1 codifică subunitatea A (F13A1, subunitatea A-1) a factorului XIII, o proteină implicată în coagularea sângelui. Factorul XIII (F13), format din două subunități A cu activitate catalitică și două subunități B, este o glicoproteină plasmatică care circulă în plasma sanguină în complex cu proteina fibrinogen. Când sistemul de coagulare a sângelui este activat, F13 este scindat de enzima trombina (factorul de coagulare II, F2) într-un punct între aminoacizii arginină și glicină, situat în pozițiile 37 și 38 ale secvenței de aminoacizi. Cofactorul în această reacție este ionii de calciu. Proteina activată F13a catalizează „reticularea” monomerilor de fibrină, formând legături între aminoacizi la pozițiile gamma-glutamyl-epsilon-lizina, ceea ce duce la formarea polimerului de fibrină. Fibrina este baza unui cheag de sânge, ce stabilizează trombul, completând procesul de coagulare a sângelui.

Modificările genei F13A1, în majoritatea cazurilor, reduc riscul de a dezvolta patologii asociate cu formarea crescută de trombi. Regiunea în care nucleotidul guanina (G) este înlocuit cu timină (T) la poziția 103 este desemnată ca marker genetic G103T. Datorită unei substituții de nucleotide, valina este înlocuită cu leucina în poziția 34 a secvenței de aminoacizi (V34L). Acest loc este situat în imediata apropiere a locului de interacțiune a F13 cu trombina. Ca urmare a înlocuirii, proprietățile biochimice ale proteinei F13 sunt transformate, și anume apare capacitatea acesteia de a „reticula” monomerii de fibrină, rezultând cheaguri de fibrină mai subțiri.

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.

Frecvențele genotipurilor atât în lotul de control, cât și în lotul de bază au fost controlate sub aspectul corespunderii echilibrului Hardy-Weinberg. În lotul de bază genotipul așteptat a fost următorul: G103G = 0,62, G103T = 0,34, T103T = 0,05, frecvența alelică G = 0,79, frecvența alelică A = 0,21 (tabelul 5.12). Frecvența acestor genotipuri în studiul actual a fost următoarea: genotipul homozigot pentru alela G- G103G = 62,86%, genotipul heterozigot pe alela mutantă- G103T = 31,43% și genotipul monozigot pe alela mutantă-T103T = 5,71%. Utilizând testul  $\chi^2$ , s-a confirmat că în lotul de bază nu au existat deviații semnificative de echilibrul Hardy-Weinberg ( $\chi^2 = 0,156$ ,  $p > 0,05$ ) (Anexa 5).

**Tabel 5.12. Frecvența genotipurilor polimorfismelor factorului XIII de coagulare**

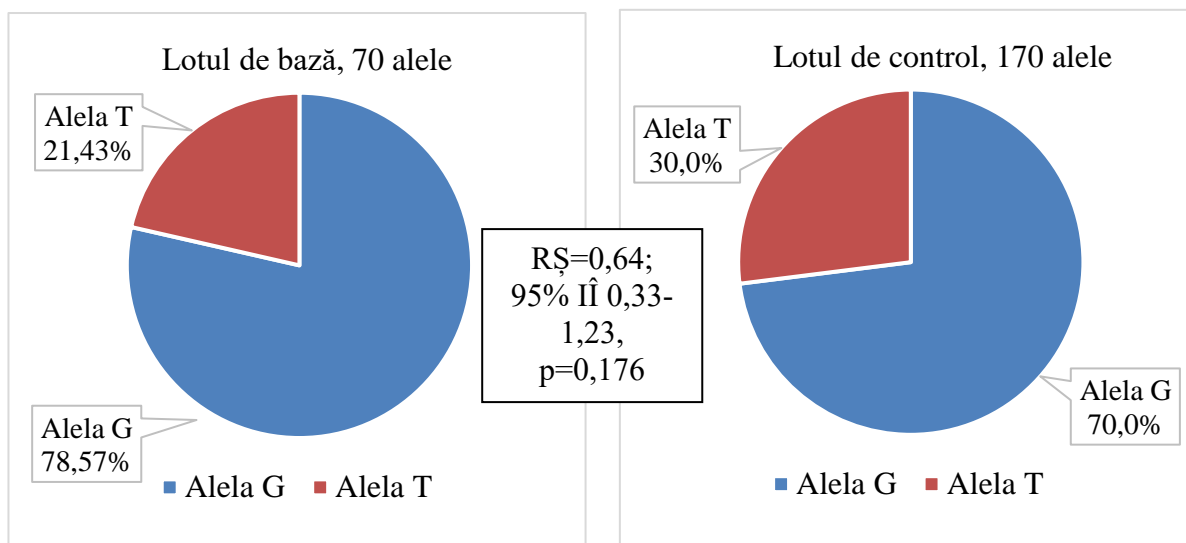
| Locusuri, genotipuri și alele<br>F13<br>G103T | Lotul de bază, L <sub>1</sub><br>n=35 |       | FHW  | Lotul de control, L <sub>0</sub><br>n=85 |       | FHW  | RP   | 95% Î     | $\chi^2$ | p     |
|---|---------------------------------------|-------|------|--|-------|------|------|-----------|----------|-------|
|   | 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 |

În lotul de control, conform formulei Hardy -Weinberg, au fost calculate următoarele genotipuri așteptate sau teoretice: G103G- 0,49; G103T-0,42 și T103T=0,09.

Frecvența genotipurilor în lotul de control a fost următoarea: genotipul G103G= 51,76% (n=44), genotipul heterozigot G103T=36,47% (n=31) și genotipul monozigot pe alela mutantă T103T=11,76%(n=10). Distribuția frecvențelor genotipice în lotul de control a corespuns echilibrului Hardy-Weinberg ( $\chi^2=1,473$ ,  $p > 0,05$ ) (Anexa 5).

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).

Distribuția frecvenței alelei normale G și alelei mutante pentru T în locusul 103 al genei, ce codifică factorul XIII de coagulare în cele două loturi de studiu este ilustrată în figura 5.7. 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,  $p > 0,05$ ).



**Figura 5.7 Frecvența alelelor genei G103T factorului XIII de coagulare la gravidele investigate**

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 homoziгоții 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 [139]. Golovcenko O.V, 2021, a demonstrat că în cazul pacientelor cu preeclampsie și RCF, greutatea nou-născutului este asociată cu polimorfismul rs5985 al genei F13A1 materne, fiind mai mare la pacientele cu genotipul homozigot mutant [201]. Rezultatele cercetării noastre sugerează aceleași concluzii (tabelul 5.13)

**Tabelul 5.13 Asocieri ale greutății nou-născutului cu polimorfismul genei F13A1 la gravidele din ambele loturi de studiu**

| Polimorfism F13A1 G103T | Genotipuri | N  | %    | Greutatea nou-născutului Media±DS, g |
|-------------------------|------------|----|------|--------------------------------------|
|                         | G/G        | 66 | 55,0 | 3236,15± 431,4                       |
|                         | G/T        | 42 | 35,0 | 3318,21±498,2                        |
|                         | T/T        | 12 | 10,0 | 3403,92±513,4                        |

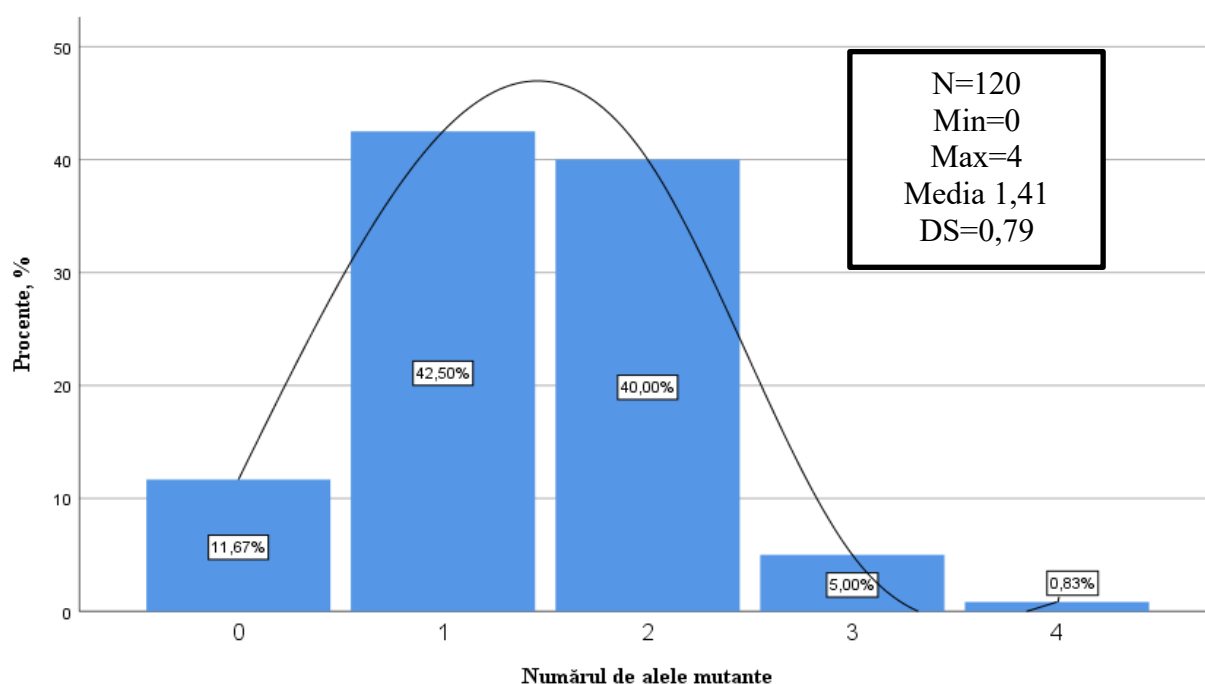
*N.B p > 0,05*

Observăm, într-adevăr, că în lotul pacientelor cu genotip homozigot mutant greutatea medie a nou-născutului a fost 3403,92±513,4 g în comparație cu 3236,15±431,4 g în lotul pacientelor cu

genotip homozigot după alela mutantă G/G, datele nu au însă importanță statistică vădită ( $p>0,05$ )

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

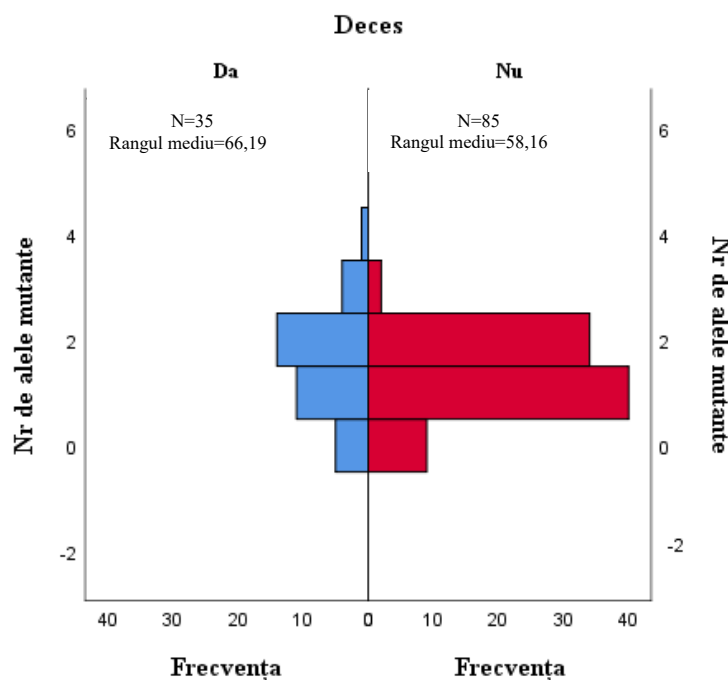
Studiul de față a arătat că numai portajul mutației MTHFR A1298C de sine stătător poate mări riscul decesului intrauterin al fătului la termen, toate celelalte mutații izolate neavând un impact direct asupra compromiterii stării intrauterine a fătului provocând decesul intrauterin al lui. Genotipul T103T al factorului XIII (subunitatea a1) în studiul actual și conform părerii altor cercetători, pare a avea un efect benefic și protectiv. 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. În continuare, ne-am propus să studiem dacă numărul de alele mutante, evidențiate la fiecare pacientă, care sunt asociate cu câștig de funcție și stare protrombotică, posedă efectul cumulativ și agravează prognosticul sarcinii.



**Figura 5.8. Frecvența alelelor mutante la pacientele incluse în studiu**

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 (figura 5.8), noi am stabilit că în medie fiecare pacientă era purtătoare a  $1,41 \pm 0,79$  alele mutante.

### Criteriul U-Mann-Whitney pentru eșantioane independente



**Figura 5.9 Testarea ipotezei nule – retribuția frecvenței alelor mutante este egală în ambele loturi de studiu**

Nu au existat cazuri când pacienta să fie purtătoarea mai mult de 4 alele mutante.

Următoarea etapă a cercetării a constat în înaintarea ipotezei nule precum că frecvența cumulativă a alelelor mutante la pacientele din ambele loturi de studiu este egală (figura 5.9).

Luând în considerare distribuția anormală a variabilelor, s-a utilizat criteriul U-Mann-Whitney, 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.

#### 5.7. Concluzii la capitolul 5

1. Feții la termen cu retenție de creștere severă au avut un risc de 10 ori mai mare de mortalitate în comparație cu feții normo- și supraponderali.

2. Studiul efectuat a demonstrat că polimorfismului genetic MTHFR sporește riscul decesului intrauterin al fătului matur, în special în perioada antenatală, din cauza dereglării metabolismului folaților. Având în vedere că polimorfismul MTHFR crește homocisteina serică în stări scăzute de acid folic, pregătirea prenatală cu acid folic poate fi un instrument cost-efectiv în diminuarea consecințelor portajului acestor tipuri de polimorfisme. Acest lucru va preveni anxietatea inutilă pentru paciente și va reduce cheltuielile pentru îngrijirea sănătății.

3. Nu am determinat asociații statistic semnificative între alte trombofilii ereditare studiate și riscul decesului intrauterin. Mai mult ca atât, mutația factorului XIII A1 s-a dovedit a avea un efect protectiv contra compromiterii antenatale a fătului.

4. Nu a fost confirmat efectul cumulativ al alelelor mutante cu câștig de funcție asupra riscului decesului intrauterin al fătului. În mod particular, ultima se explică prin frecvență uniformă a unor trombofilii ereditare atât la pacientele care au născut un făt mort, cât și la acele cu rezultat favorabil al nașterii.

5. Este necesar de diferențiat trombofilia ca boală și polimorfismul genelor, care poate să nu aibă manifestări clinice. Luând în considerare faptul că teste genetice pentru trombofilie ereditară sunt foarte costisitoare și nu întotdeauna au aplicare clinică eficientă, recomandăm în cazul programării sarcinii următoare consultul obligatoriu al medicului genetician și corecție prenatală a stărilor legate de hiperhomocisteinemie datorate mutațiilor genei MTHFR.



## **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**

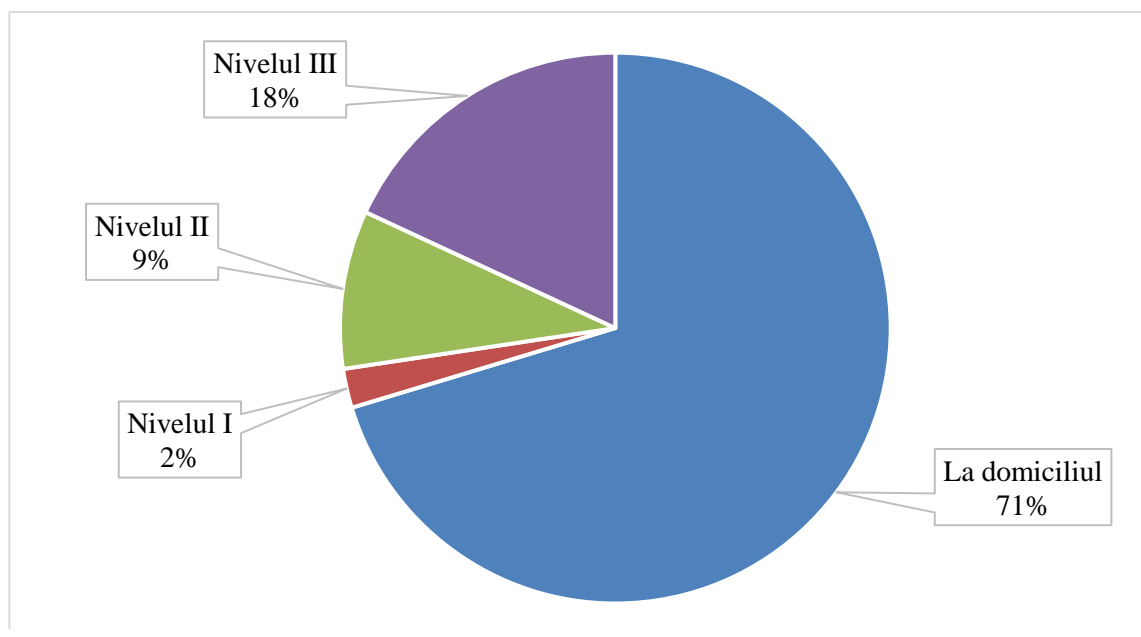
Pentru aprecierea fenomenului de mortinatalitate la termen în RM în cadrul studiului actual au fost acumulate 216 cazuri de decese intrauterine ce au avut loc în al treilea trimestrul de sarcină, începând cu 37 săptămâni de gestație. Datele necropsiei au fost obținute în cadrul instituțiilor medicale de nivelul I, II și III cu sediu atât în municipiul Chișinău, cât și în raioane. Menționăm că nu au existat dificultăți în obținerea datelor necropsice, deoarece practic toate cazurile de deces intrauterin al fătului la termen au fost supuse studiului necropsic pentru stabilirea cauzei ce a provocat decesul. Conform anexei nr. 6 a ordinului MS nr.722 din 16.07.2012 "Cu privire la ameliorarea activității serviciului anatomopatologic și citologic în Republica Moldova" în scopul determinării structurii nosologiilor/proceselor patologice în letalitatea perinatală, nou-născuții decedați se supun obligatoriu, în 100% de cazuri, antropometriei și investigației anatomopatologice macro-microscopice [202]. Totodată, în 100% de cazuri se efectuează și investigația complexului placentar [202]. În documentația analizată a fost notat un singur caz de neefectuare a necropsiei mort-născutului la insistența părinților din motive religioase, cu depunerea unei cereri oficiale și cu consimțământul administrației IMSP.

Pentru documentarea cauzelor decesului intrauterin al fătului a fost utilizată clasificarea ICD-PM aplicabilă pentru decese în perioada perinatală. Acest sistem standardizat de clasificare a cazurilor de mortinatalitate și a deceselor neonatale își propune să ajute țările să facă legătura între nașterile cu mort-născuți și decesele neonatale cu afecțiuni contributive la femeile însărcinate, cum ar fi diabetul sau hipertensiunea arterială, pentru a identifica intervențiile necesare prevenirii deceselor viitoare și pentru a permite comparații în și între diverse instituții și țări. Documentarea lanțului de evenimente ce au provocat decesul perinatal al fătului, atât legate de mamă cât și de făt, prestează informație prețioasă pentru elaborarea unui plan de acțiuni preventive.

Clasificarea cazurilor de mortinatalitate s-a efectuat în trei pași.

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).

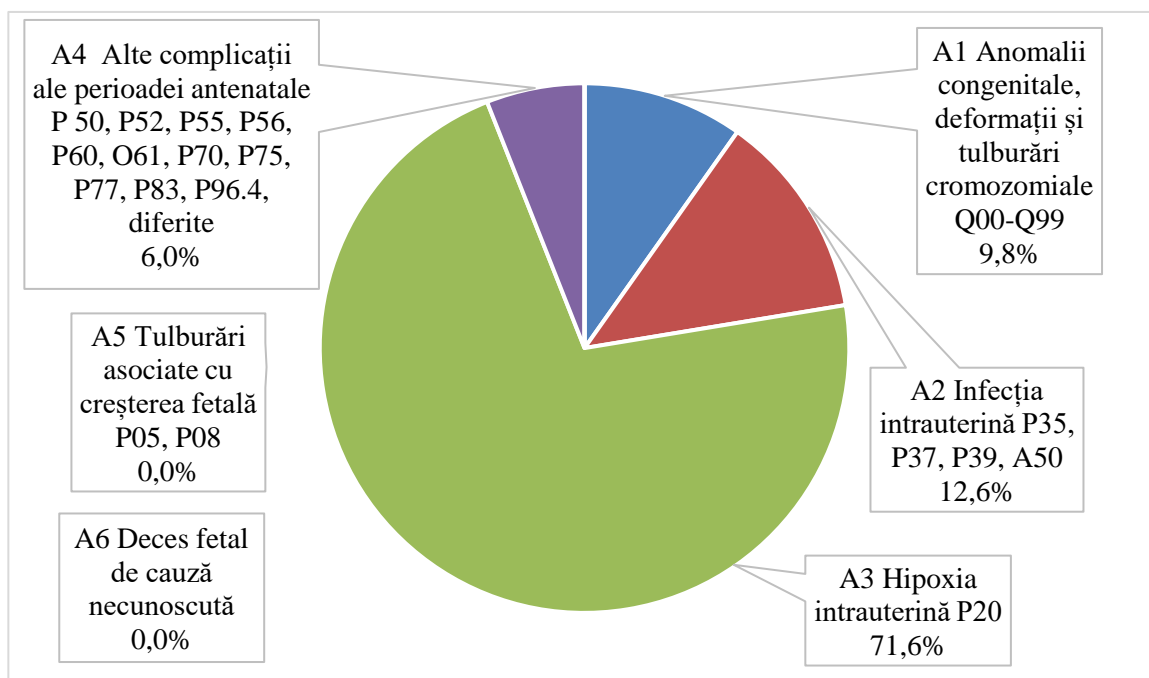


**Figura 6.1. Locul survenirii decesului *in utero* al feților maturi**

Procentul deceselor fetale crește în funcție de nivelul asistenței medicale acordate. În studiul de față el a fost dublu la nivelul III, comparativ cu nivelul II (18% vs 9%). Acest paradox se datorează redirecționării pacientelor obstetricale în stare gravă la nivelul superior de asistență medicală perinatală conform programului de regionalizare și nu reflectă întocmai calitatea asistenței medicale acordate la un nivel anumit.

Din totalul cazurilor de deces intrauterin, la etapa prespitalicească diagnosticul de moarte antenatală a fătului a fost stabilit de către medicul de familie sau medicul specialist de profil în 38% cazuri (n = 82) și în 32,4% (n = 70) – constatarea decesului intrauterin al fătului a avut loc la secție de internare sau primiri urgente.

Conform clasificării ICD-PM, a fost determinată cauza principală a decesului perinatal atribuindu-se codul corespunzător. 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 săpt. de gestație a fost hipoxia intrauterină a fătului (A3) (figura 6.2). Astfel, în cadrul studiului necropsic s-a diagnosticat: stază venoasă generalizată, dilatarea cavitaților cordului cu conținut de sânge fluid, agregate 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



**Figura 6.2. Cauzele principale ale decesului antenatal și codurile ICD-PM**

interne, fapt ce confirmă 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 diferă esențial de diagnosticul clinic de "infecție intrauterină", stabilit de medicul obstetrician-ginecolog doar pe baza colorației verzui a lichidului amniotic sau a prezenței colpitemei la parturientă. În cazul confirmării diagnosticului de infecție congenitală intraamniotică la făt, sau de fetopatie infecțioasă, în cadrul studiului morfopatologic 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; coarctatia 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 patologiiile perinatale sus menționate au fost indicate ca fiind cauza principală a decesului intrauterin în mai puțin de 10% cazuri. Acest rezultat se explicată 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).

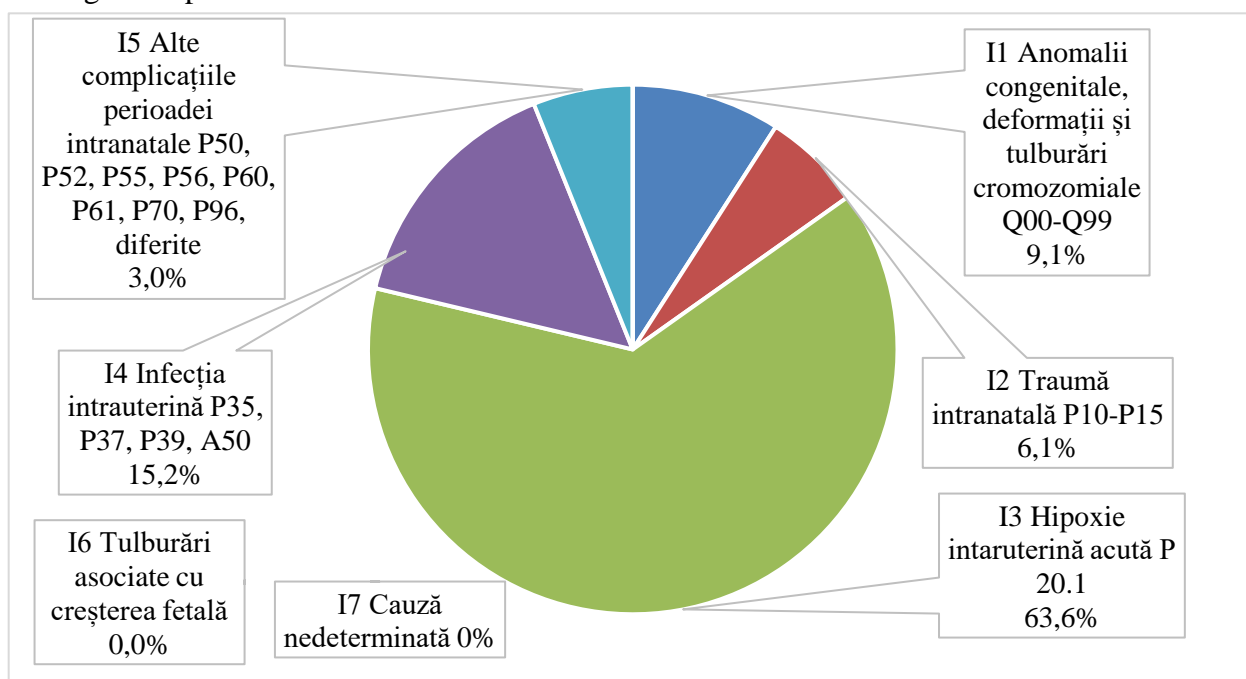
**Tabelul 6.1. Stările sau complicațiile sănătății materne la momentul survenirii decesului antenatal**

| <b>Cod</b> | <b>Denumirea rubricii</b>   | <b>Frecvența</b> | <b>Procent,%</b> |
|------------|---|------------------|------------------|
| 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 maladie 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 (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.



**Figura 6.3. Cauzele principale ale decesului intranatal conform codurilor ICD-PM**

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 intrinatale în calitate de cauză a decesului fetal (figura 6.3).

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. Afecțiunile sau complicațiile legate de sănătatea mamei la momentul survenirii decesului intranatal sunt reflectate în tabelul 6.2.

**Tabelul 6.2 Stările sau complicațiile sănătății materne la momentul survenirii decesului intranatal**

| <b>Cod</b> | <b>Denumirea rubricii</b>   | <b>Frecvența</b> | <b>Procent,%</b> |
|------------|---|------------------|------------------|
| M1         | Complicații la nivelul placentei, cordonului ombilical și membranelor | 12               | 36,4             |
| M2         | Complicațiile sarcinii la mamă  | 4                | 12,1             |
| M3         | Alte complicații ale nașterii   | 14               | 42,4             |
| M4         | Complicații medicale și chirurgicale la mamă                          | 3                | 9,1              |
| M5         | Fără complicații din partea mamei                                     | 0                | 0                |
| Total      |   | 33               | 100              |

În cazul deceselor intrinatale pe primul plan s-au plasat stările materne asociate cu complicațiile nașterii, precum nașterea în prezentație 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 scremete 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.

Datele privind cauzele decesului perinatal și afecțiunile materne, clasificate conform ICD-PM, au fost incluse într-un tabel rezumativ care arată relația dintre aceste patologii (tabelul 6.3).

**Tabelul 6.3 Tabelul rezumativ ICD-PM pentru mortinatalitate la termen și condițiile materne în funcție de perioada de deces (abs., %)**

| <b>Condiții materne</b>                                      | <b>M1 Complicații la nivelul placentei, cordonului ombilical și membranelor</b> | <b>M2 Complicațiile sarcinii la mamă</b> | <b>M3 Alte complicații ale nașterii</b> | <b>M4 Complicații medicale și chirurgicale la mamă</b> | <b>M5 Fără complicații din partea mamei</b> | <b>Total (%)</b> |
|--|---|--|---|--|---|------------------|
| <b>Cauza decesului perinatal</b>                             |   |  |   |  |   |                  |
| <b>Deces antenatal (A)</b>                                   |   |  |   |  |   |                  |
| A1 Anomalii congenitale, deformații și aberații cromozomiale | <b>11(6,0)</b>  | <b>7(3,8)</b>                            | 0(0)                                    | 0(0)   | 0(0)  | 18(9,8)          |
| A2 Infecție intrauterină                                     | <b>14(7,7)</b>  | <b>6(3,3)</b>                            | 0(0)                                    | 3(1,6)   | 0(0)  | 23 (12,6)        |
| A3 Hipoxie intrauterină                                      | <b>118(64,5)</b>  | <b>9(4,9)</b>                            | 0(0)                                    | 4(2,3)   | 0(0)  | 131(71,7)        |
| A4 Alte complicații perioadei antenatale                     | 5(2,7)  | 3(1,6)                                   | 0(0)                                    | 3(1,6)   | 0(0)  | 11(5,9)          |
| A5 Tulburări asociate cu creșterea fetală                    | 0(0)  | 0(0)                                     | 0(0)                                    | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)             |
| A6 Deces fetal de cauză necunoscută                          | 0(0)  | 0(0)                                     | 0(0)                                    | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)             |
| <b>Total (%)</b>   | 148(80,9)   | 25(13,6)                                 | 0(0)                                    | 10(5,5)  | 0(0)  | 183(100)         |
| <b>Deces intranatal (I)</b>                                  |   |  |   |  |   |                  |
| I1 Anomalii congenitale, deformații și aberații cromozomiale | <b>2(6,1)</b>   | 1(3,0)                                   | 0(0)                                    | 0(0)   | 0(0)  | 3(9,1)           |
| I2 Traumă intranatală  | 0(0)  | 0(0)                                     | <b>2(6,1)</b>                           | 0(0)   | 0(0)  | 2(6,1)           |
| I3 Hipoxie intrauterină acută                                | <b>6(18,2)</b>  | <b>3(9,1)</b>                            | <b>11(33,4)</b>                         | 1(3,0)   | 0(0)  | 21(63,6)         |
| I4 Infecție intrauterină                                     | <b>3(9,1)</b>   | 0(0)                                     | 1(3,0)                                  | 1(3,0)   | 0(0)  | 5(15,2)          |
| I5 Alte complicații ale perioadei intranatale                | 1(3,0)  | 0(0)                                     | 0(0)                                    | 1(3,0)   | 0(0)  | 2(6,1)           |
| I6 Tulburări asociate cu creșterea fetală                    | 0(0)  | 0(0)                                     | 0(0)                                    | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)             |
| I7 Cauză nedeterminată                                       | 0(0)  | 0(0)                                     | 0(0)                                    | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)             |
| <b>Total (%)</b>   | 12(36,4)  | 4(12,1)                                  | 14(42,5)                                | 3(9,0)   | 0(0)  | 33(100)          |

Potrivit tabelului rezumativ ICD-PM, cauza majore ale decesului fătului matur în perioada antenatală au servit hipoxia intrauterină, infecția intrauterină și anomaliile congenitale pe un fond morbid diagnosticat la mame , precum patologia placentei, cordonului și a membranelor și complicațiile sarcinii, inclusiv polihidramniosul, oligoamniosul, sarcina multiplă. În perioada intranatală cauze principale de deces fetal au fost hipoxia intrauterină, infecția intrauterină, anomaliile congenitale și trauma intranatală. Asupra fondului matern morbid al perioadei antenatale se suprapun și complicațiile travaliului și nașterii, precum nașterea distocică, nașterea în prezentație pelviană, vacuum-extracția și aplicarea forcepsului.

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

Pentru elucidarea condițiilor relevante ce au stat la baza decesului intrauterin al fătului matur, am utilizat suplimentar un alt sistem de clasificare – ReCoDe. Este un sistem ideal de clasificare a mortinatalității pentru stabilirea unor strategii de prevenire și diminuare a numărului de decese intrauterine, în special în condiții de resurse reduse. Această clasificare se aplică concomitent pentru cazurile de deces survenite în perioada ante- și intranatală și nu se aplică pentru cazurile de deces neonatal precoce.

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 (figura 6.4). 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.

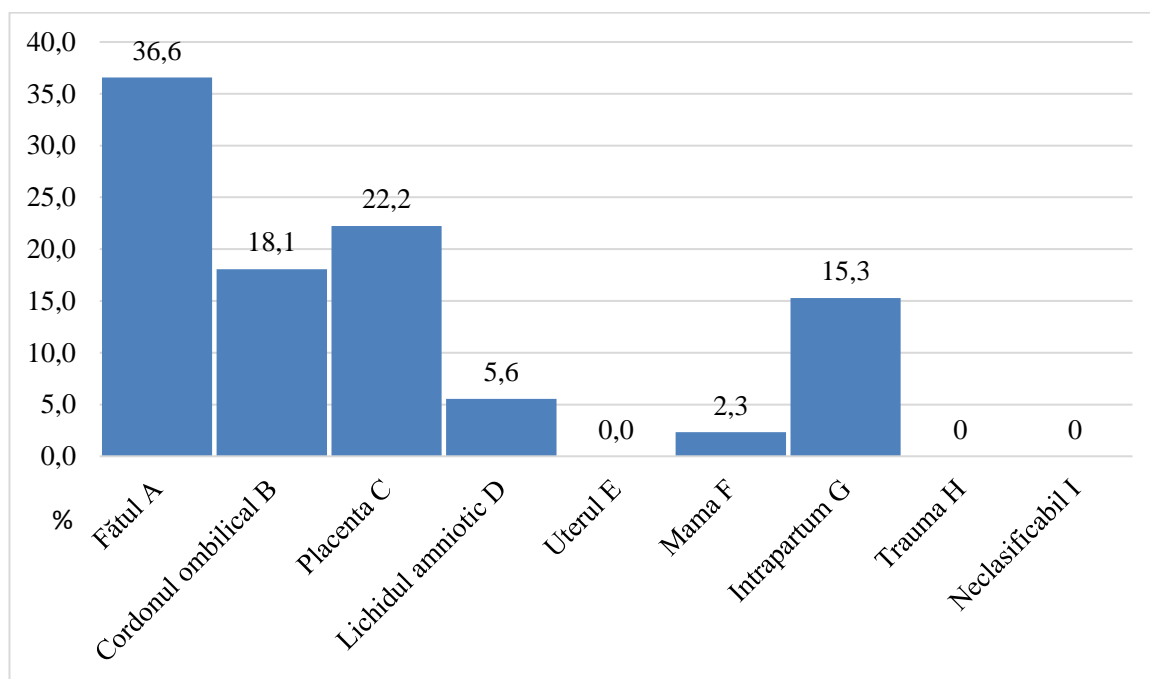


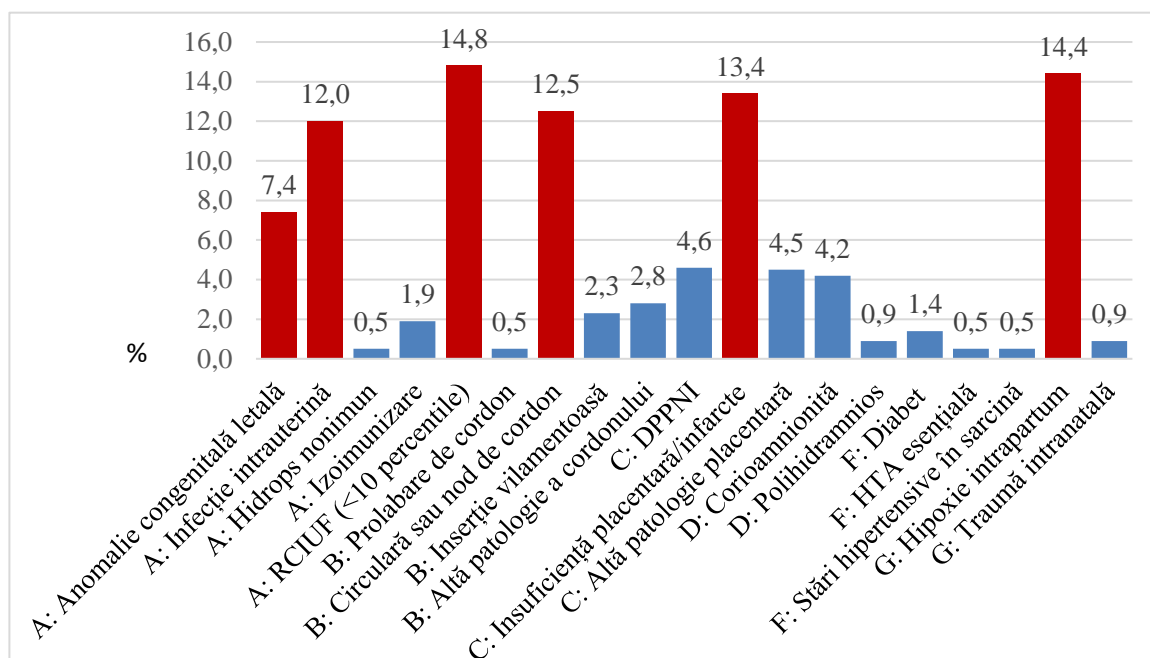
Figura 6.4 Stările relevante la momentul decesului *in utero* conform sistemului ReCoDe (Grupe)

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 6.5). 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%), inserția vilamentoasă (2,3%), insuficiența placentară (13,4%).



**Figura 6.5 Stările relevante la momentul decesului in utero conform sistemului 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 [203, 204].

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 în figura 6.5 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” [205].

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.

În primul rând, clasificarea ICD-PM este recomandată de către OMS pentru clasificarea tuturor cazurilor de deces perinatal, pe când clasificarea ReCoDe poate fi utilizată exclusiv pentru cazuri de mortinatalitate. Pentru sistemul de sănătate publică este benefic, că clasificarea ICD-PM a inclus și compartimentul neonatal, din considerente că decesele nou-născuților în primele 7 zile de viață reflectă frecvent conduita ante- și intranatală a femeilor gravide.

Conform clasificării ICD-PM au fost constatate următoarele cauze principale ale decesului antenatal (în ordine descrescătoare): hipoxia intrauterină, infecția intrauterină, anomalii de dezvoltare, complicații ale perioadei antenatale. Această clasificare are un compartiment separat pentru tulburările creșterii fetale, însă comunitatea medicilor anatomomorfologi din Republica Moldova nu evidențiază această cauză ca relevantă, considerând că hipoxia fetală este cauza de bază a decesului. Hipoxia explică mecanismul patofiziologic al decesului, dar nu ajută medicilor-clinicieni la elaborarea procedurilor preventive. Sistemul ReCoDe a evidențiat următoarele grupuri de stări relevante la momentul decesului (în descreștere): fătul (A), placenta (C), cordonul ombilical (B), cauze intranatale (G), lichidul amniotic (D) și mama (F). Astfel, acest instrument ne orientează atenția spre făt ca un pacient care poate să aibă unele probleme intrauterine, precum retenția de creștere intrauterină, infecția intrauterină, boala hemolitică, care fiind tratate sau depistate la timp și rezolvate oportun, diminuează riscul decesului intrauterin al fătului.

În comparație cu ReCoDe, clasificarea ICD-PM evidențiază patologia placentei și anexelor ca o condiție maternă, și nu cauza principală de deces. Conform clasificării ICD-PM în peste 80% de cazuri a fost selectată rubrică M1- Complicații la nivelul placentei, cordonului ombilical și membranelor, ca o condiție maternă, în comparație cu 40,7% conform instrumentului ReCoDe.

În comparație cu clasificarea ICD-PM, ce divizează decesele intranatale în 7 categorii, inclusiv hipoxia intrauterină, infecția, anomalii, trauma și alte, clasificarea ReCoDe utilizează doar 2 rubrici – hipoxia intranatală și trauma. Astfel, prin intermediul ReCoDe din punct de vedere clinic devine evident că pentru diminuarea deceselor intranatale este necesar de a fortifica monitoringul intranatal cu depistarea la timp a suferinței fetale și rezolvarea oportună a sarcinii.

### 6.3 Concluzii la capitolul 6

1. Documentarea secvențială a evenimentelor care duc la decesul perinatal, atât matern, cât și în context perinatal, oferă informații prețioase pentru elaborarea ulterioară a intervențiilor preventive.

2. Pentru determinarea structurii cauzale a mortinatalității la termen am utilizat concomitent 2 clasificări: ICD-PM, recomandată de OMS (2016), și clasificarea ReCoDe propusă de Institutul Perinatal din Birmingham (2005), utilizată cu succes în Republica Moldova în cadrul Auditului Confidențial al mortalității perinatale.

3. Conform ICD-PM, structura cauzală a mortinatalității la termen atât în perioada ante-, cât și intranatală a fost prezentată prin hipoxia intrauterină, infecția intrauterină, anomalii de dezvoltare al fătului, alte complicații ale perioadei antenatale. Mai mult de jumătate dintre feteșii maturi au murit in utero din cauza hipoxiei intrauterine. Patologia placentară, în acest sens, nu se atribuie către cauzele principale ale decesului, fiind considerată a fi cauză maternă, și se clasifică în altă rubrică.

4. Clasificarea ReCoDe a evidențiat 3 grupe majore de condiții relevante la momentul decesului: legate de făt, patologii ale placentei și cordonului și intranatale. Din punct de vedere practic, această informație nu furnizează clinicienilor informație despre posibile strategii de prevenire a cazurilor de mortinatalitate în viitor. Condițiile care duc la dezvoltarea hipoxiei variază și devin transparente după evaluarea prin clasificarea ReCoDe. Această clasificare este una practică pentru analiza cazurilor de mortinatalitate și poate fi recomandată în activitatea cotidiană a medicilor de familie, obstetricieni-ginecologi, morfopatologilor, și, de asemenea, managerilor instituțiilor medicale.

## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Conform ultimelor estimări ale OMS și UNICEF, pe globul pământesc la fiecare 16 secunde se naște un făt mort [3]. Începând cu anul 2008, modernizarea serviciului perinatal în Republica Moldova 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, Republica Moldova 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 Republicii Moldova [6]. 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 [7]. 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].

Reieșind din cele expuse, noi ne-am pus ca scop să investigăm și să analizăm decesele ante- și intranatale ale feților născuți la termen pentru a identifica factorii de risc și strategiile de intervenție eficiente în reducerea ratei mortinatalității. 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”, cifrul proiectului 15.817.04.31 A, direcția strategică: Sănătate, afilierea: IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova, anii 2015-2019.

„Este mai bine să previi decât să vindeci”. Însă, cum subliniază renumitul cercetător Jason Gardosi, excepția o face un caz de mortinatalitate, când nu există nici un leac – deci accentul trebuie să fie pus pe prevenirea unui rezultat catastrofal pentru mamă și făt [30]. În acest context, este esențial să înțelegem cauzele și factorii asociați cu nașterea unui copil mort. Factorii de risc și cauzele decesului fetal sunt diferiți. Un factor de risc este o caracteristică sau o condiție care sporește pericolul unei femei gravide să nască un făt mort. De exemplu, factorii de risc comportamentali (sedentarismul, fumatul, consumul de alcool), factorii demografici (vârsta maternă, sexul, mediul de trai), metabolici (dislipidemia, hiperglicemia) etc. Cauza morții este o constatare oficială a condițiilor care au dus la decesul fătului, ce pot fi înregistrate pe un certificat de deces. Pentru a determina riscurile pentru femeia gravidă să nască un făt mort la termen noi am

realizat un studiu retrospectiv de tip caz-control, analizând materialul primar în instituții medicale sanitaro-publice reprezentative pentru regiunile Nord, Centru și Sud, inclusiv de nivelul III- IMSP IMșiC; de 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. În cercetare au fost cuprinse pacientele ce au născut un făt mort la 37<sup>+0</sup>- 42<sup>+0</sup> s.a.

Pentru interviuarea pacientelor incluse în studiu noi am elaborat **chestionarul autopsiei verbale** (Anexa 2). Chestionarul autopsiei elaborat pentru cercetarea actuală conține 99 de întrebări ce prestează informații, în primul rând, despre caracteristicile socio-demografice ale pacientelor, precum studiile, naționalitatea, profesia, factorii nocivi la locul de muncă, venitul lunar al familiei, abuzul psihic și fizic în familie, consumul de alcool și fumatul. În al doilea rând, chestionarul permite elucidarea anamnezei obstetrico-ginecologice a pacientelor, și anume: debutul vieții sexuale, contracepția, numărul sarcinilor și nașterilor anterioare și rezultatele lor, evaluarea medicală preconcepțională de către medicul de familie și ginecolog. Totodată, ancheta grupează factorii de risc posibili ai mortalității în 3 grupe: factori de risc preconcepționali social-biologici, extragenitali și obstetricali. Chestionarul oferă informații despre numărul de vizite, efectuate de către gravidă la medicul de familie și la ginecolog, nr. de ecografii în sarcină, efectuarea ecografiilor obligatorii, screening-ul prenatal, medicamentele folosite în sarcină. La finele anchetei, suplimentar sunt incluse întrebări despre suportul psiho-emoțional al gravidei și în ce măsură este satisfăcută ea de acest suport la nivel de asistență primară, în staționar și familie.

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 interviuate 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 ( $RS=3,25$ ,  $Î\ 1,02-10,32$ ). Încadrare în câmpul de muncă al pacientelor incluse în anchetare a fost una joasă, în special vorbind despre categoria de populație aptă de muncă (vârsta medie al persoanelor interviuate  $28,4\pm 5,3$  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 pacientelor care au născut un făt mort (10,3% vs. 5,3%,  $p>0,05$ ), însă fără putere statistică semnificativă. În cadrul interviurii, 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 ( $RS=3,8$   $II$  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 venitului familiei a evidențiat o tendință clară ca veniturile inferioare celor medii să potențeze evoluția nefavorabilă a sarcinii, inclusiv până la moartea fetală intrauterină ( $RS=4,71$ , 95%  $II$  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.

În continuare, în cercetare au fost analizați **factorii de risc medicali**. 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%,  $RS=1,69$ ,  $II$  95% 1,06-2,70,  $\chi^2$  test= 4,99,  $p<0,05$ ). 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%  $II$  0,41-0,85). Începând cu a treia naștere acest efect protector dispare, mai mult ca atât, crește riscul decesului intrauterin al fătului ( $RS=1,75$ , 95%  $II$  1,10-2,78). Deși pacientele din lotul de bază mai des au avut în anamneză un deces fetal după 22 săpt. de sarcină au avut tendința de a fi factor de risc al mortinatalității la termen ( $RS= 2,28$ , 95%  $II$  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 săpt. 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 insulinoinddependent preexistent sarcinii au avut un risc de 4 ori mai mare ca sarcina să se finalizeze cu decesul intrauterin al fătului (RP=4,09, ÎI95% 1,01-16,50). La concluzii similare au ajuns cercetătorii din IMȘIC 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 mortalității 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% ÎI 1,25-2,76) și infecția respiratorie acută (RȘ=3,81, 95% ÎI 1,39-6,45) sporesc de 2-3 ori șansa finalizării sarcinii cu un caz de mortalitate. Dintre particularitățile clinice ale sarcinii actuale, un impact major au avut poli- și oligoamniosul (RȘ=3,41, 95% ÎI 2,03-5,73 și RȘ=3,91, 95% ÎI 2,23-6,90), circulara multiplă de cordon (RȘ=3,32, 95% ÎI 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 ( $RS=7,06$ , 95%  $II$  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 luare deciziei până la extragerea a fătului prin operație cezariană mai mult de 30 minute. Toți factorii enumerați potențază 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. Nemulțumire 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.

Dat fiind faptul că rezultatele mai multor cercetări demonstrează rolul **patologiei placentei** în decesul fetal, în continuare ne-am propus ca obiectiv să analizăm rolul placentei și anexele în decesul intrauterin în baza studiului morfohistologic. Explorărilor morfologice au fost supuse 230



complexe placentare ce proveneau din nașteri în termene de sarcină 37<sup>+0</sup>-42<sup>+0</sup> s.a., inclusiv 115 aparțineau mamelor care au născut un făt mort la termen. Pentru evaluarea macroscopică a particularităților vascularizării corionului vilar placentar în cadrul Laboratorului Științific de Morfopatologie a fost elaborată metoda corozivă (inovație nr. 465 din 14 mai 2018 (Anexa 3) [192]. Studiile morfologice au evidențiat necesitatea unei evaluări corecte a fătului și anexelor sale pentru aprecierea cauzei decesului, în special morfometriei cu identificarea restricției de creștere fetală. S-a constatat că în o treime de decese fetale a fost depistată patologia anexelor fetale cu prezența tulburărilor structurale ale patului vascular. Studiul histologic efectuat a permis identificarea în țesuturile placentare a dereglărilor vasculare (arteriopatie deciduală (RȘ=2,94, 95% ÎÎ 1,30-6,68), mărirea trofoblastului imatur extravilar (RȘ=2,34, 95% ÎÎ 1,28-4,27), infarcte vilare (RȘ=4,01, 95% ÎÎ 2,31-6,96), trombi în placa corionică (RȘ=1,88, 95% ÎÎ 1,01-3,49), leziuni obstructive ale cordonului (RȘ=4,01, 95% ÎÎ 2,31-6,96), tulburări de dezvoltare (defect de maturizare (RȘ=5,80, 95% ÎÎ 2,13-15,82), dismorfism vilar (RȘ=4,48, 95% ÎÎ 1,45-13,86).

Este stabilit deja faptul 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 [140, 141]. Analiza literaturii de specialitate realizată în cercetarea noastră ne-a permis să concludem că trombofilia nu este o boală în sine, ci este un factor de risc important pentru tromboză și rezultatele adverse ale sarcinii. Conform părerii profesorului Momot A.P., astăzi cea mai frecventă concepție greșită în rândul clinicienilor este înlocuirea conceptului de "factor de risc trombogenic" cu conceptul de "trombofilie" [143]. Portajul diferiților factori de risc trombogenici fără realizarea lor în formă de tromboză și sindromul de pierdere a fătului nu poate fi atribuit trombofiliei [142, 143]. Reieșind din datele studiului histologic ce au identificat dereglările vasculare în țesuturile placentare, noi am înaintat ipoteza că trombofilia ereditară maternă prin crearea unei stări protrombotice și afectarea circulației utero-placentare ar putea fi un factor de risc al decesului intrauterin al fătului matur.

Pentru a elucida rolul factorilor trombofilici în patogeniza decesului intrauterin al fătului matur, noi am efectuat un studiu prospectiv al cazurilor de mortinatalitate la termen, ce a cuprins perioada anilor 2016-2018. Cercetarea profilului trombofilic s-a efectuat pentru cele 120 de paciente care au născut în termene de sarcină 37<sup>+0</sup>-s.a.- 42<sup>+0</sup>s.a., dintre care 35 de femei au născut un făt mort. În total, în cadrul studiului au fost analizate 240 de cromozomi (70 de cromozomi în lotul de bază și 170 – în lotul de control) și efectuate 600 de investigații ale polimorfismelor genetice – MTHFR C677T, MTHFR A1298C, mutația factorului V de coagulare (mutația Leiden), mutația protrombinei G20210A (factorul II de coagulare), mutația subunității a1 a factorului XIII de coagulare. Pentru diagnosticarea polimorfismului genetic la pacientele înrolate în studiu a fost

implementată metoda TaqMan qPCR ce permite scurtarea timpului efectuării investigației și exclude probabilitatea erorii umane (inovație nr. 487 și 488 din 28 martie 2022, Anexa 3).

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 cele care au născut un făt viu sănătos. Frecvența sporită a polimorfismului genetic al MTHFR locusul A1298C (RŞ=2,84, 95% ÎÎ 1,17-6,89) în rândul pacientelor din lotul de studiu, îi atribuie pe purtătorii acestei mutații către un grup cu risc crescut pentru moarte fetală intrauterină. Datele obținute își găsesc explicația și în cadrul studiului retrospectiv, care a demonstrat că numai 2 din 10 femei au urmat tratamentul cu acid folic preconcepțional. Totodată, se atestă și creșterea riscului mortinatalității la femeile multipare, la care se observă un deficit și mai sever de acid folic dat fiind consumul lui în graviditățile precedente și în perioadele îndelungate de lactație. Mai mulți cercetători au determinat că deficitul de acid folic cauzat de polimorfismele genetice MTHFR contribuie la dezvoltarea hiperhomocisteinемiei [160]. Datele de literatură demonstrează că nivelurile crescute de homocisteină maternă în timpul sarcinii timpurii sunt legate de dezvoltarea placentară alterată, care generează probleme, precum preeclampsia, pierderea recurentă a sarcinii, decolarea de placentă, nașterea prematură și restricția creșterii fetale și decesul fetal.

După analiza datelor studiului retrospectiv, studiului morfohistologic al placentelor, profilului trombofilic al mamei, necropsiilor fetale, noi am ordonat informația obținută utilizând **clasificările clinicomorfologice contemporane ICD-PM și ReCoDe**. Clasificarea Internațională a Bolilor pentru Mortalitatea Perinatală (ICD-PM) a fost lansată de către OMS în 2016, pentru a raporta în mod uniform cauzele deceselor perinatale [38]. Clasificarea include 3 categorii de factori separate: antenatală, intranatală și neonatală precoce. În afara de cauzele principale ale decesului, sunt elucidate și 5 grupe de stări materne care au putut să influențeze asupra decesului. A doua clasificare, ReCoDe, elaborată de Jason Gardosi și colab. în Institutul Perinatal din Birmingham, 2005, clasifică moartea fetală în funcție de condiția relevantă la momentul decesului intrauterin al fătului [31, 36]. Clasificarea accentuează "ce nu a mers bine", nu neapărat "de ce". Prin urmare, mai mult de o categorie poate fi codificată. Ierarhia pornește de la condițiile care afectează fătul și include categorii anatomice simple (A-F) care sunt subdivizate în condiții patofiziologice. Condiția primară trebuie să ocupe cea mai înaltă poziție din lista care se aplică unui caz [36].

Analiza efectuată în cercetarea actuală a demonstrat că 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, și arătând totodată relația hipoxiei ante- și intrapartum cu

patologia anexelor fetale (insuficiență placentară/infarct placentar (13,4%), strangulare în circulara de cordon sau nod veridic (12,5%)).

**Întârzierile în acordarea asistenței obstetricale** optime au fost, în primul rând, asociate cu necunoașterea de către gravida a necesității adresării după ajutor. Astfel, 41% de paciente intervievate din diferite motive (lipsa dorinței, lipsa cunoștințelor, reîntoarcerea de peste hotare, necesitatea transferului evidenței de la un medic de familie la altul etc.) s-au prezentat la medic după 12 săptămâni de sarcină. Din întregul eșantion de studiu, au asistat, cel puțin, la o ședință de pregătire prenatală doar 18,1 % de respondente. O treime din gravidele intervievate au menționat faptul că lucrătorii medicali nu le-au explicat necesitatea supravegherii mișcărilor fetale. În al doilea rând, tergiversările în acordarea asistenței medicale sunt cauzate de adresarea întârziată după ajutor medical în caz de probleme legate de starea fătului. Așadar, doar jumătate din pacientele, care au simțit schimbarea caracterului mișcărilor fetale s-au adresat în scurt timp după ajutorul medical pentru verificarea stării intrauterine a fătului. La nivel de instituții medicale de nivelul I nu întotdeauna este prezent medic-anesteziolog. Și în al treilea rând, au existat întârzieri cu acordarea însăși a ajutorului medical. În condiții de staționar s-au petrecut 29% din decese feților maturi, dintre care 18% la nivelul III. S-au observat unele lacune în acordarea asistenței obstetricale în naștere: inițierea stimulării ocitocice înainte de linia de acțiune, stimulare ocitocică îndelungată neargumentată, în special pe fundalul prezenței meconiului în lichidul amniotic, aprecierea incorectă a masei probabile a fătului, eșec de rezolvare a cazurilor de distocie de umerase ( $R\text{\$}=13,87$ , 95%  $\hat{I}$  1,89-101,8,  $\chi^2$  test=11,264,  $p=0,001$ ), asistența necorespunzătoare a nașterilor în prezentație pelviană ( $R\text{\$}=5,03$ , 95%  $\hat{I}$  0,88-28,60,  $\chi^2$  test=4,065,  $p=0,043$ ), prelungirea termenului de la luarea deciziei până la extragerea fătului prin operație cezariană urgentă mai mult de 30 minute în cazul operațiilor cezariene de urgență majoră.

Așadar, rezultatele studiului nostru complex, realizat pe un amplu material clinic ce a inclus analiza documentației medicale, utilizarea instrumentului de autopsie verbală, studiului morfohistologic al placentelor, metode contemporane de diagnostic al polimorfismelor genetice ale mutațiilor trombofilici, a demonstrat că mortinatalitatea este un fenomen în realizarea căruia sunt decisivi factorii de risc, ce pun în pericol viața fătului, cauzele și întârzierile în acordarea asistenței medicale optime. Pentru diminuarea ratei mortinatalității la termen este necesar de acționat asupra verigii patologice. În cazul excluderii, cel puțin, a unui fragment din lanțul patologic, în final, nu se realizează decesul fetal.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### CONCLUZII GENERALE

1. 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).

2. 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 (RȘ=1,69, ÎÎ 95%: 1,06-2,70), multiparitatea (RȘ=1,75, 95% ÎÎ 1,10-2,78), obezitatea (RȘ=2,01, 95% ÎÎ 1,49-2,96), studiile speciale medicale (RȘ=3,25, 95% ÎÎ 1,02-10,32), venitul financiar submediu (RȘ=4,71, 95% ÎÎ 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 întârzieri în furnizarea îngrijirilor obstetricale optime. Dintre particularitățile clinice ale sarcinii actuale impactul major fac parte: infecțiile genitale (RȘ=1,85, 95% ÎÎ 1,25-2,76), infecțiile respiratorii (RȘ=3,81, 95% ÎÎ 1,39-6,45), poli- și oligoamniosul (RȘ=3,41, 95% ÎÎ 2,03-5,73 și RȘ=3,91, ÎÎ 95%: 2,23-6,90), circulara multiplă de cordon (RȘ=3,32, 95% ÎÎ 1,91-5,80).

3. 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% ÎÎ 1,30-6,68), mărirea trofoblastului imatur extravilar (RȘ=2,34, 95% ÎÎ 1,28-4,27), infarcte vilare (RȘ=4,01, 95% ÎÎ 2,31-6,96), trombi în placa corionică (RȘ=1,88, 95% ÎÎ 1,01-3,49), depistarea unor leziuni obstructive ale cordonului (RȘ=4,01, ÎÎ 95% 2,31-6,96), tulburări de dezvoltare (defect de maturizare (RȘ=5,80, 95% ÎÎ 2,13-15,82), dismorfismul vilar (RȘ=4,48, 95% ÎÎ 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 (RŞ=2,84, 95% ÎI 1,17-6,89) în rândul pacientelor 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 trombofolic 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. КАМИЛОВА, Мархабо, ДЖОНМАХМАДОВА, Парвина, ИШАН-ХОДЖАЕВА, Фарангис. Частота и структура причин мертворождений в зависимости от уровня родовспомогательного учреждения. В: *Доктор. Пу* [online]. 2020, № 8(19), с. 61-65 [citat 12.12.23]. ISSN 1727-2378. Disponibil: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-61-65> .
2. *Never forgotten. The situation of stillbirth around the globe. Report of the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation*, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: <https://data.unicef.org/resources/never-forgotten-stillbirth-estimates-report/> .
3. *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>.
4. 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).
5. *WHO. Improving maternal and newborn health and survival and reducing stillbirth: progress report 2023*, © 2023 [citat 12.12.23]. Disponibil: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073678>.
6. 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>.
7. 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: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151869>.
8. **BURSACOVSKI, Natalia**, PETROV, Victor, CARAUȘ, Tatiana, EȚCO, 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.
9. RAMBLIERE, Lisonet al. Stillbirths and neonatal mortality in LMICs: A community-based mother-infant cohort study. In: *Journal of Global Health* [online]. 2023, nr. 13, p.1-13 [citat 18.12.23]. ISSN: 2047-2978. Disponibil: <https://doi.org/10.7189/jogh.13.04031>.
10. *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).

11. WHO. *Stillbirth. Overview*, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: [https://www.who.int/health-topics/stillbirth#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/stillbirth#tab=tab_1).
12. NIJKAMP, Janna et al. In: Stillbirth and neonatal mortality in a subsequent pregnancy following stillbirth: a population-based cohort study . In: *BMC Pregnancy Childbirth* [online]. 2022, nr. (11), pp.1-9 [citat 03.12.23]. ISSN:1471-2393. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04355-7>.
13. EȚCO, Ludmila. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului la 25 de ani: istoria, activitatea științifică și perspectivele. În: *Buletinul Academiei De Științe A Moldovei, Științe Medicale*. 2007, nr. 2(11), p. 7-15. ISSN 1857-0011.
14. EȚCO, Ludmila. Proiectul instituțional „Determinarea factorilor de risc major în morbiditatea și mortalitatea perinatală”: rezultate și evaluări. În: *Buletin de perinatologie*. 2009, nr. 2(42), pp. 3-8. ISSN: 1810-5289.
15. LAWN, Joy E et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. In: *Lancet* [online]. 2016, nr. 387, pp. 587–603 [citat 22.12.23]. ISSN: 1474-547X. Disponibil: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5).
16. 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>.
17. *Explonatory notes stillbirth trend series to 2021. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation*. ©2022[citat 10.12.23]. Disponibil: [https://childmortality.org/wp-content/uploads/2023/01/Stillbirth\\_country\\_consultation\\_explanatory\\_note\\_EN.pdf](https://childmortality.org/wp-content/uploads/2023/01/Stillbirth_country_consultation_explanatory_note_EN.pdf).
18. METZ, Torri D et al. Management of Stillbirth. *Obstetric Care Consensus*. The American College of Obstetricians and Gynecologists. In: *American journal of obstetrics and gynecology* [online]. 2022, nr. 3 (135), pp. e110-e132 [citat 01.12.23]. ISSN 1097-6868. Disponibil: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/obstetric-care-consensus/articles/2020/03/management-of-stillbirth>.
19. STRATULAT, Petru ș.a. *Resuscitarea și îngrijirea după resuscitare a copiilor extrem de prematuri (cu termenul de gestație 22-26 săpt.)*. Protocol clinic standardizat [online]. Chișinău, 2012. 21p. [citat 11.12.23]. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/13317-PCS20GEMN20-20final.pdf>.
20. AGENA, Alemayehu et al. Consistency and timeliness of intrapartum care interventions as predictors of intrapartum stillbirth in public health facilities of Addis Ababa, Ethiopia: a case-



- control study. In: *The Pan African medical journal* [online]. 2021, nr. 40(36), pp. 1-12 [citat 20.12.23]. ISSN 1937-8688. Disponibil: : <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/40/36/full>.
21. WHO. *Stillbirth rate (per 1000 total births)*, © 2024 [Citat 10.11.23]. Disponibil: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2444>.
  22. *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>.
  23. GREGORY, Elizabeth et al. Fetal mortality: United States, 2020 . In: *National Vital Statistics Report* [online]. 2022, nr. 4 (71), pp. 1-20 [citat 22.12.23]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr71/nvsr71-04.pdf>.
  24. *Australia's mothers and babies: Stillbirths and neonatal deaths* (Australian Institute of Health and Welfare), © 2024 [citat 23.12.23]. Disponibil: <https://www.aihw.gov.au/reports/mothers-babies/stillbirths-and-neonatal-deaths>.
  25. *Statistics Canada*. *Table 13-10-0428-01*. Live births and fetal deaths (stillbirths), by type of birth (single or multiple), © 2023 [citat 30.12.23]. Disponibil: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310042801>.
  26. *Overview Stillbirth, NHS*, © 2021 [citat 12.12.23]. Disponibil: <https://www.nhs.uk/conditions/stillbirth/#:~:text=A%20stillbirth%20is%20when%20a,%20miscarriage%20or%20late%20foetal%20loss%20>.
  27. *The definition of Stillbirth in Ireland: A rationale for change*, © 2021 [citat 01.12.23]. Disponibil: [https://www.ucc.ie/en/media/research/plrg/policybriefs/PLRG\\_PolicyBrief\\_1\\_ReviewofStillBirthDefinition\\_FINAL.pdf](https://www.ucc.ie/en/media/research/plrg/policybriefs/PLRG_PolicyBrief_1_ReviewofStillBirthDefinition_FINAL.pdf).
  28. PURBEY, Anchal et al. Stillbirth rates and its spatial patterns in India: an exploration of HMIS data. In: *The Lancet Regional Health - Southeast Asia* [online]. 2023, nr. 9, pp. 1-12 [citat 05.12.23]. ISSN: 2772-3682. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.100116>.
  29. *A Neglected Tragedy. The global burden of stillbirths*. Report of the UN Inter-agency Group for Child Mortality, UNICEF, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/mca-documents/maternal-nb/a-neglected-tragedy-stillbirths-igme-report-english-2020.pdf?sfvrsn=13cfa3f6\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/mca-documents/maternal-nb/a-neglected-tragedy-stillbirths-igme-report-english-2020.pdf?sfvrsn=13cfa3f6_2).
  30. GARDOSI, Jason. Preventing stillbirth: risk factors, case reviews, care pathways. In: *Journal of Perinatal Medicine* [online]. 2022, nr. 50(6), pp. 639–641 [citat 03.12.23]. ISSN: 0300-5577. Disponibil: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0272>.
  31. 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>.
32. MALEDE, Birara, TADESSE, Urgi. Feasibility of Wigglesworth pathophysiological classification for perinatal mortality in Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Ethiopia. In: *Ethiopian Journal of Reproductive Health* [online]. 2018, nr.1(10), pp. 49-50 [citat 27.12.23]. ISSN: 2520-0275. Disponibil: <https://www.ejrh.org/index.php/ejrh/article/view/23/19>.
33. REIS, Ana Paula et al. Perinatal mortality classification: an analysis of 112 cases of stillbirth. In: *Journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2017, nr. 37(7), pp. 835-839 [citat 18.12.23]. ISSN: 0144-3615 Disponibil: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1323854>.
34. KORTEWEG, Fleurisca et al. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. In: *British journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2006, nr. 113(4), pp. 393-401 [citat 19.12.23]. ISSN 0306-5456. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00881.x>.
35. MARSDEN, Tania et al. Validation of a tool for determining the clinical utility of stillbirth investigations. In: *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. 2023, nr. 63, pp. 535–540 [citat 28.11.23]. ISSN: 0004-8666. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.017>.
36. SHAH, Juhi, HEMANGI, Jignesh, KANSARIA, Vibha. Analysis of Stillbirth as per Recode Classification System. In: *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* [online]. 2023, nr. 15(3), pp. 283-286 [citat 29.12.23]. ISSN 0020-7292. Disponibil: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-2256>.
37. KASHIF, Urooj et al. Still Birth classification: Application of Relevant Condition at Death (ReCoDe) classification system in a tertiary care hospital of Pakistan. In: *Pakistan journal of medical sciences* [online]. 2022, nr. 38 (1), pp. 133–137 [citat 22.12.23]. ISSN: 1682-024X. Disponibil: <https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4470>.
38. WHO. *The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM*, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549752>.
39. AMINU, Mamuda, MATHAI, Matthews, BROEK, Nynke. Application of the ICD-PM classification system to stillbirth in four sub-Saharan African countries. In: *Public Library of Science one* [online]. 2019, nr. 14, p. e0215864 [citat 01.12.23]. ISSN 1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215864>.
40. ГРАНАТОВИЧ, Нина, ФРОЛОВА, Елена. Региональные аспекты мертворождаемости. В: *Вестник новых медицинских технологий* [online]. 2018, № 3 , с. 223–226. ISSN: 1609-2163. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-aspekty-mertvorozhdaemosti/viewer>.

41. NKWABONG, Elie, ABYCAIL, Megoze Tanon, NGUEFACK, Dongmo Felicité. Risk factors for stillbirth after 28 complete weeks of gestation. In: *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [online]. 2022, nr. 35(25), pp. 6368-6372 [citat 17.12.23]. ISSN: 1476-7058. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1912727>.
42. GANDHI, Christya, PAGE, Jessica. Stillbirth risk factors, causes and evaluation. In: *Seminars in Perinatology* [online]. 2024, nr. 48(1), p. 151867 [citat 17.12.23]. ISSN: 0146-0005. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151867>.
43. BRACKETT, Elizabeth, HALL, Eric, DE FRANCO, Emily, ROSSI, Robert. Factors Associated with Occurrence of Stillbirth before 32 Weeks of Gestation in a Contemporary Cohort. In: *American journal of perinatology reports* [online]. 2022, 39(1), pp. 84-91 [citat 18.12.23]. ISSN: 2157-7005. Disponibil: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714421>.
44. STEFANO, Lydia Di et al. Stillbirth maternity care measurement and associated factors in population-based surveys: EN-INDEPTH study. In: *Population Health Metrics* [online]. 2021, nr. 19 (suppl. 1), p.11 [citat 19.12.23]. ISSN: 1478-7954. Disponibil: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714421>.
45. TESEMA, Getayeneh Antehunegn et al. Prevalence of stillbirth and its associated factors in East Africa: generalized linear mixed modeling. In: *BMC pregnancy and childbirth* [online]. 2021, nr. 21(1), p. 414 [citat 19.12.23]. ISSN: 1471-2393. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03883-6>.
46. MENGISTU, Seble et al. Stillbirth and Associated Factors Among Women Who Gave Birth at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Eastern Ethiopia. In: *Frontiers in pediatrics* [online]. 2022, nr.10, p. 820308 [citat 11.12.23]. ISSN: 2296-2360. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.820308>.
47. WOLDE, Jegnaw et al. Prevalence of stillbirth and associated factors among deliveries attended in health facilities in Southern Ethiopia. In: *Public Library of Science one* [online]. 2022, nr. 17(12), p. e0276220 [citat 16.12.23]. ISSN: 1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276220>.
48. POUDEL, Samikshya et al. Factors associated with stillbirth in selected countries of South Asia: A systematic review of observational studies. In: *Public Library of Science one* [online]. 2020, Nr15(9), p. e0238938 [citat 26.12.23]. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238938>.
49. KOMBOIGI, Bewendin Evelyne et al. Factors associated with intrapartum stillbirth in a tertiary teaching hospital in Burkina Faso. In: *Frontiers in global women's health* [online]. 2023, nr. 4, p. 1038817 [citat 12.12.23]. ISSN: 2673-5059. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fgwh.2023.1038817>.

50. THOMPSON, Raille et al. Risk factors for late preterm and term stillbirth: A secondary analysis of an individual participant data meta-analysis. In: *British journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2023, nr. 130(9), pp.1060-1070 [citat 23.12.23]. ISSN: 1471-0528. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17444>.
51. SHIKESHO, Rebekka Ndatolewe, AMAKALI-NAUISEB, Taimi, NYARKO, Kofi Mensah. Maternal and fetal risk factors for stillbirth in Otjozondjupa Region, Namibia: a case-control study. In: *The Pan African medical journal* [online]. 2023, nr. 44, p. 73 [citat 03.12.23]. ISSN: 1937-8688. Disponibil: <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.44.73.26724>.
52. LUPARIELLO, Francesco, DI VELLA, Giancarlo, BOTTA, Giovanni. Stillbirth diagnosis and classification: comparison of ReCoDe and ICD-PM systems. In: *Journal of perinatal medicine* [online]. 2022, nr. 50(6), pp.713-721 [citat 03.12.23]. ISSN: 1619-3997. Disponibil: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0014>.
53. SMITH, Sarah Naden, THORP, Leah, KARREMAN Erwin, ADANLAWO, Adewumi. Review of Stillbirth in a Canadian Tertiary Care Centre. In: *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* [online]. 2020, nr. 42(2), pp. 126-130 [citat 15.12.23]. ISSN: 1701-2163. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.04.021>.
54. WHO. *Noncommunicable diseases*, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
55. **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\\_MALADIILOR\\_NONCOMUNICABILE.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17036/1/ROLUL_FACTORILOR_DE_RISC_AI_MALADIILOR_NONCOMUNICABILE.pdf).
56. ODENDAAL, Hein et al. Association of Prenatal Exposure to Maternal Drinking and Smoking With the Risk of Stillbirth. In: *JAMA network open* [online]. 2021, nr. 4(8), p. e2121726 [citat 12.12.23]. ISSN: 2574-3805. Disponibil: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21726>.
57. СТЮК, Раиса и др. Влияние курения табака на течение беременности и перинатальные исходы: анализ результатов регистра беременных БЕРЕГ. В: *Лечебное дело* [online]. 2022, №2, с. 79-84 [citat 29.12.23]. ISSN: 2071-5315. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kureniya-tabaka-na-techenie-beremennosti-i-perinatalnye-ishody-analiz-rezultatov-registra-beremennyh-bereg/viewer>.
58. БОЛЬШАКОВА, Полина, ЧЕРКАСОВ, Сергей. Организационная модель комплексной профилактики нарушений репродуктивного потенциала женщин с табакокурением на примере Приднестровья В: *Проблемы стандартизации в здравоохранении* [online]. 2022, №7-8, с. 39-44 [citat 28.11.23]. ISSN: 2658-7084. Disponibil:

<https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsionnaya-model-kompleksnoy-profilaktiki-narusheniy-reproduktivnogo-potentsiala-zhenschin-s-tabakokureniem-na-primere/viewer>.

59. СТЮК, Раиса и др. Негативный эффект аддитивного воздействия курения табака и железодефицитной анемии во время беременности. В: *Лечебное дело* [online]. 2023, №1, с. 81-88 [цитат 19.12.23]. ISSN: 2071-5315. Disponibil: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2023-12954>.
60. AGARWAL, Umber, HUGH, Oliver, GARDOSI, Jason. Prospective risk of stillbirth according to fetal size at term. In: *Journal of perinatal medicine* [online ]. 2022, nr. 50(6), pp. 748-752 [цитат 17.12.23]. ISSN: 0300-5577. Disponibil: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0200>.
61. BREUNIS, Leonieke, BAULD, Linda, BEEN, Jasper. Incentives for smoking cessation in pregnancy. In: *British medical journal* [online]. 2021, nr. 375, p. 2889 [цитат 01.12.23]. ISSN: 1756-1833. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2889>.
62. POPOVA, Svetlana et al. Fetal alcohol spectrum disorders. In: *Nature reviews. Disease primers* [online]. 2023, nr.9 (1), p.11 [цитат 01.12.23]. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00420-x>.
63. CHUNG, Dae D. et al. Toxic and Teratogenic Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Fetal Development, Adolescence, and Adulthood. In: *International journal of molecular sciences* [online]. 2021, nr. 22(16), p. 8785 [цитат 13.12.23]. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/ijms22168785>.
64. POPOVA, Svetlana et al. Alcohol's Impact on the Fetus. In: *Nutrients* [online]. 2021, nr. 13(10), p. 3452 [цитат 14.12.23]. ISSN: 2072-6643. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/nu13103452>.
65. DEJOMG Katherine, OLYAEI, Amy, O LO, Jamie. Alcohol Use in Pregnancy. In: *Clinical obstetrics and gynecology* [online]. 2019, nr. 62(1), p. 142–155 [цитат 02.12.23]. ISSN: 0009-9201. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/nu13103452>.
66. IORDACHESCU, Andreea Cristiana et al. Dietary behavior during pregnancy. In: *Experimental and therapeutic medicine* [online]. 2020, nr. 20(3), pp. 2460-2464 [цитат 23.12.23]. ISSN:1792-0981. Disponibil: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8804>.
67. KEATS, Emily et al. Effective interventions to address maternal and child malnutrition: an update of the evidence. In: *Lancet child and adolescent health* [online]. 2021, nr. 5(5), pp. 367-384 [цитат 12.12.23]. ISSN: 2352-4642. Disponibil: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30274-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30274-1).
68. KHAN, Kashif, JIALAL, Ishwarlal. Folic Acid Deficiency. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, © 2023* [цитат 08.12.23]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377>.

69. CUI, Xueying et al. No Association Was Found Between Mild Iodine Deficiency During Pregnancy and Pregnancy Outcomes: a Follow-up Study Based on a Birth Registry. In: *Biological trace element research* [online]. 2022, nr. 200(10), pp. 4267-4277 [citat 11.12.23]. ISSN: 0163-4984. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s12011-021-03028-y>.
70. PURDUE-SMITHE, Alexandra et al. Iodine and thyroid status during pregnancy and risk of stillbirth: A population-based nested case-control study. In: *Maternal and Child Nutrition* [online]. 2022, nr. 18(1), p. e13252 [citat 12.12.23]. ISSN 1740-8709. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/mcn.13252>.
71. COOPER, Danielle, YANG, Lily. Pregnancy And Exercise. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, ©2023* [citat 30.12.23]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430821/>.
72. KUMAR, Manisha et al. Hypertension during pregnancy and risk of stillbirth: challenges in a developing country. In: *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine* [online]. 2021, nr. 34(23), pp. 3915-3921 [citat 09.12.23]. ISSN: 1476-7058. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/mcn.13252>.
73. MASLOVICH, Mark, BURKE, Lori. Intrauterine Fetal Demise. In: *StatPearls. Treasure Island (FL). © 2022*. [citat 30.12.23]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491465/>.
74. CHAPPELL, Lucy et al. Pre-eclampsia. In: *Lancet* [online]. 2021, nr. 398 (10297), pp. 341-354 [citat 27.12.23]. ISSN: 0140-6736. Disponibil: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32335-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7).
75. БАЛАХАНОВА, Елена. Гестационный сахарный диабет. В: *Мировая наука* [online]. 2023, №2 (71), с. 158-162 [citat 27.12.23]. ISSN: 2541-9285. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/gestatsionnyy-saharnyy-diabet-9>.
76. HILLIER, Teresa et al. A Pragmatic Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. In: *The New England Journal of Medicine* [online]. 2021, nr. 384(10), pp. 895–904 [citat 19.12.23]. ISSN: 0028-4793. Disponibil: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026028>.
77. ГРИГОРЯН, Ольга и др. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. В: *Проблемы эндокринологии* [online]. 2021, nr. 67(3), с. 78-86 [citat 28.11.23]. ISSN: 0375-9660. Disponibil: <https://doi.org/10.14341/probl12756>.
78. LEMIEUX, Patricia et al. The association between gestational diabetes and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. In: *Diabetologia* [online]. 2022, nr. 65(1), pp. 37-54 [citat 29.12.23]. ISSN: 0012-186X. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05579-0>.
79. MALAZA, Nompumelelo et al. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. In: *International*

- journal of environmental research and public health* [online]. 2022, nr. 19(17), p. e10846 [citat 15.12.24]. ISSN:1660-4601. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>.
80. ATTALI, Emmanuel, YOGEV, Yariv. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. In: *Best practice and research. Clinical obstetrics and gynaecology* [online]. 2021, nr. 70, pp. 2-9 [citat 08.12.24]. ISSN: 1532-1932. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006>.
81. FRICK, Alexander. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. In: *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* [online]. 2021, nr. 70, pp. 92-100 [citat 19.11.23]. ISSN: 1521-6934. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005>.
82. KORTEKAAS, Joep et al. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* [online]. 2020, nr. 99(8), pp.1022-1030 [citat 19.12.23]. ISSN: 0001-6349. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/aogs.13828>.
83. SACCONI, Gabriele et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. In: *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2022, nr.159(1), pp. 43-55 [citat 12.12.23]. ISSN: 0020-7292. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14100>.
84. SMITHSON, Sarah, GREENE, Naomi, ESAKOFF, Tania. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age women. In: *American journal of obstetrics and gynecology MFM* [online]. 2022, nr. 4(1), p. e100491 [citat 07.12.23]. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100491>.
85. LI, Jiangheng, YAN, Jingli, JIANG, Wu. The role of maternal age on adverse pregnancy outcomes among primiparous women with singleton birth: a retrospective cohort study in urban areas of China. In: *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. ISSN: 1476-7058. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2250894>.
86. WHO. Obesity and overweight, © 2024 [citat 02.01.24]. Disponibil: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
87. LANGLEY-EVANS, Simon, PEARCE, JO, ELLIS, Sarah. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. In: *Human nutrition and dietetics* [online]. 2022, nr. 35(2), pp. 250–264 [citat 16.11.23]. ISSN: 0952-3871.Disponibil: <https://doi.org/10.1111/jhn.12999>.
88. World Obesity Federation. Global Obesity Observatory, © 2022 [citat 12.12.23]. Disponibil: <https://data.worldobesity.org/>.
89. HAQUE, Rezwana et al. Association of maternal obesity with fetal and neonatal death: Evidence from South and South-East Asian countries. In: *Public Library of Science one* [online].

2021, nr. 16(9), p. e0256725 [citat 08.12.23]. ISSN: 1932-6203. Disponibil:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256725>.

90. BLIGARD, Katherine et al. Etiology and evaluation of stillbirth in patients with obesity. In: *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* [online]. 2022, nr. 5(25), pp. 10181-10186 [citat 12.12.23]. ISSN: 1476-4954. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2122797>.

91. БЕЖЕНАРЬ, Виталий, ИВАНОВА, Лидия, ТАТАРОВА, Нина, КОРШУНОВ, Михаил. Факторы риска перинатальных потерь – реальность или фикция? В: *Акушерство, Гинекология и Репродукция* [online]. 2021, № 4(15), с. 360-370 [citat 15.11.23]. ISSN: 2500-3194. Disponibil: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.185>.

92. KELLY, Amy, POWELL, THERESA, Jansson, Thomas. Placental function in maternal obesity. In: *Clinical science* [online]. 2020, nr. 134(8), pp. 961-984 [citat 19.12.23]. ISSN: 0143-5221. Disponibil: <https://doi.org/10.1042/CS20190266>.

93. WAN, Yanling et al. IGF2 reduces meiotic defects in oocytes from obese mice and improves embryonic developmental competency. In: *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. 2022, nr. 1(20), p. 101 [citat 18.12.23]. ISSN: 1477-7827. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00972-9>.

94. MEGLI, Christina, COYNE, Carolyn. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. In: *Nature reviews. Microbiology* [online]. 2022, nr. 20(2), pp. 67-82 [citat 12.12.23]. ISSN: 1740-1534. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00610-y>.

95. MCCLURE, Elizabeth et al. Maternal infection and stillbirth: a review. . In: *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [online]. 2020, nr. 35, pp. 4442-4450 [citat 23.12.23]. ISSN: 1476-4954. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1852206>.

96. ALEEM, Samia, BHUTTA, Zulfiqar. Infection-related stillbirth: an update on current knowledge and strategies for prevention. In: *Expert review of anti-infective therapy* [online]. 2021, nr. 19(9), pp. 1117-1124 [citat 23.12.23]. ISSN: 1744-8336. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1882849>.

97. COCHRANE, Caroline et al. Impact of the "39-week rule" on adverse pregnancy outcomes: a statewide analysis. In: *American journal of obstetrics and gynecology MFM* [online]. 2023, nr. 5(4), p. 100879 [citat 28.12.23]. ISSN: 2589-9333. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100879>.

98. LITTLE, Sarah, ROBINSON, Julian, ZERA, Chloe. Changes in Delivery Timing for High-Risk Pregnancies in the United States. In: *American journal of perinatology reports* [online]. 2021, nr. 38(13), pp. 1373-1379 [citat 19.12.23]. Disponibil: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712965>.



99. MELAMED, Nir et al. FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. In: *International journal of gynecology and obstetrics* [online]. 2021, nr. 152(Suppl 1), pp. 3–57 [citat 23.12.23]. ISSN: 1879-3479. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>.
100. PAGE, Jessica, BLUE, Nathan, SILVER, Robert. Fetal Growth and Stillbirth. In: *Obstetrics and gynecology clinics of North America* [online]. 2021, nr. 48(2), pp. 297-310 [citat 29.12.23]. ISSN: 1558-0474. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.03.001>.
101. KING, Victoria et al. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. In: *Frontiers in physiology* [online]. 2022, nr.13, p. 959750 [citat 19.12.23]. ISSN: 1664-042X. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.959750>.
102. PAPASTEFANOU, Ioannis et al. Relation of antepartum stillbirth to birthweight and gestational age: Prospective cohort study. In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. 2024, nr. 131(2), pp. 200-206 [citat 02.01.24]. ISSN: 1471-0528. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17652>.
103. БЕЛОЦЕРКОВЦЕВА, Лариса и др. Анализ течения и исходов беременностей при подсчете шевелений плода. В: *Вестник СурГУ. Медицина* [online]. 2022, № 4 (54), с. 8–12 [citat 30.12.23]. ISSN: 2304-9448. Disponibil: <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-4-8-12>.
104. FLENADY, Vicki et al. My Baby’s Movements: a stepped-wedge cluster-randomised controlled trial of a fetal movement awareness intervention to reduce stillbirths. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2021, nr. 129 (1), pp. 29-41 [citat 30.12.23]. ISSN: 1471-0528. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16944>.
105. HEAZELL, Alexander, HOLLAND, Fiona, WILKINSON, Jack. Information about fetal movements and stillbirth trends: Analysis of time series data. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2023, nr. 130(8), pp. 913-922 [citat 11.11.23]. ISSN: 1471-0528. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17426>.
106. TURNER, Jessica et al. Evaluation of Pregnancy Outcomes Among Women With Decreased Fetal Movements. In: *JAMA network open* [online]. 2021, nr. 4(4), p. e215071 [citat 23.12.23]. ISSN: 2574-3805. Disponibil: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.5071>.
107. *NICE guideline NG201. Maternal sleep position during pregnancy*. NICE: 2021[online]. 78 p. [citat 25.12.23]. ISBN: 978-1-4731-4227-5. Disponibil: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573947/pdf/Bookshelf\\_NBK573947.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573947/pdf/Bookshelf_NBK573947.pdf).
108. WARLAND, Jane et al. Giving sleep position advice in pregnancy: Will we make women anxious? In: *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2022, nr. 62(4), pp. 536-541 [citat 19.12.23]. ISSN: 1479-828X. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/ajo.13507>.

109. ROBERTSON, Nicole, OKANO, Satomi, KUMAR, Sailesh . Sleep in the Supine Position during Pregnancy Is Associated with Fetal Cerebral Redistribution. In: *Journal of clinical medicine* [online]. 2020, nr. 9(6), p. 1773 [citat 01.12.23]. ISSN: 2077-0383. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/jcm9061773>.
110. LAWRENSIA, Sherly, KHAN, Yusuf. Inferior Vena Cava Syndrome. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, ©2024*[citat 02.01.24]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560885/>.
111. ISHAKOVA, Anna et al. The effect of body position on maternal cardiovascular function during sleep and wakefulness in late pregnancy. In: *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* [online]. 2022, nr. 35(13), pp. 2545-2554 [citat 30.12.23]. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1789583>.
112. WARRILOW, Kara et al. Australian women's perceptions and practice of sleep position in late pregnancy: An online survey. In: *Women and birth : journal of the Australian College of Midwives* [online]. 2022, nr. 35(2), pp. e111-e117[ citat 29.12.23]. ISSN: 1878-1799. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2021.04.006>.
113. ATKINS, Bethany et al. Stillbirth: prevention and supportive bereavement care. In: *British Medical Journal medicine* [online]. 2023, nr. 2(1), p. e000262[citat 19.11.23]. ISSN: 2754-0413. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000262>.
114. ROLNIK, Daniel, KYPROS, Nicolaidis, POON, Liona. Prevention of preeclampsia with aspirin. In: *American journal of obstetrics and gynecology* [online]. 2022, nr. 226(2S), pp. S1108-S1119 [citat 20.12.23]. ISSN: 1097-6868. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>.
115. ISHAK, Melania, KHALIL, Asma. Prediction and prevention of stillbirth: dream or reality. In: *Current opinion in obstetrics and gynecology* [online]. 2021, nr. 33(5), pp. 405-411 [citat 19.12.23]. ISSN: 1473-656X. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000744>.
116. BUTLER, Emily, HUGH, Oliver, GARDOSI, Jason. Evaluating the Growth Assessment Protocol for stillbirth prevention: progress and challenges. In: *Journal of perinatal medicine* [online]. 2022, nr. 50(6), pp. 737-747 [citat 15.12.23]. ISSN: 1619-3997. Disponibil: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0209>.
117. WALLER, Jerri, SAADE, George. Stillbirth and the placenta. In: *Seminars in Perinatology* [online]. 2024, nr. 1 (48), p. 151871 [citat 02.01.24]. ISSN: 1558-075X. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151871>.
118. CINDROVA-DAVIES, Tereza, SFERUZZI-PERRI, Amanda. Human placental development and function. In: *Seminars in cell and developmental biology* [online]. 2022, nr.

- 131, pp. 66-77 [citat 18.12.23]. ISSN: 1096-3634. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2022.03.039>.
119. ABBAS, Yassen et al. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. In: *Human reproduction update* [online]. 2020, nr. 26(4), pp. 501-513 [citat 19.12.23]. ISSN: 1460-2369. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa017>.
120. NARDI, Eleonora et al. A study on the placenta in stillbirth: an evaluation of molecular alterations through next generation sequencing. In: *Placenta* [online]. 2022, nr. 129, pp. 7-11 [citat 20.12.23]. ISSN: 1532-3102. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.004>.
121. HALIT, Pinar et al. Placental Findings in Singleton Stillbirths. In: *Obstetrics and Gynecology* [online]. 2014, nr. 2 (123), pp. 325-336 [citat 02.01.24]. ISSN: 1873-233X. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000100>.
122. BUKOWSKI, Radek et al. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. In: *Public Library of Science One* [online]. 2017, nr. 12(8), p. e0182874 [citat 15.12.23]. ISSN: 1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874>.
123. **BURSACOVSCAIA, Natalia.** Rolul patologiei placentei și anexelor în decesul intrauterin al fătului. În: *Buletin de Perinatologie*. 2019, nr. 4(85), pp. 45-51. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17586/1/ROLUL\\_PATOLOGIEI\\_PLACENTEI\\_SI\\_ANEXELOR.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17586/1/ROLUL_PATOLOGIEI_PLACENTEI_SI_ANEXELOR.pdf).
124. FREEDMAN, Alexa et al. The association of stillbirth with placental abnormalities in growth-restricted and normally grown fetuses. In: *Paediatric and perinatal epidemiology* [online]. 2019, nr. 33, pp. 274–283 [citat 15.12.23]. ISSN:1365-3016. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/ppe.12563>.
125. TOKTAREVA, Olga, ISHMAEVA, Dileara, HERMAN, Iana. Combined pathology of the umbilical cord as a cause of perinatal losses. In: *Practical medicine* [online]. 2021, nr. 2(19), pp. 87-91 [citat 20.12.23]. ISSN: 2307-3217. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetannaya-patologiya-pupoviny-kak-prichina-perinatalnyh-poter/viewer>
126. ФАРХАН, Тарек. Аномалии развития и патологические изменения экстраэмбриональных образований: современный обзор с учетом международной практики и статистики. В: *Международный научный журнал «Вестник Науки»*[online]. 2023, № 4 (61), с. 396-404 [citat 29.12.23]. ISSN: 2712-8849. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/anomalii-razvitiya-i-patologicheskie-izmeneniya-ekstraembrionalnyh-obrazovaniy-sovremennyy-obzor-s-uchetom-mezhdunarodnoy-praktiki>.

127. JAIMAN, Sunil et al. Fetal sepsis: a cause of stillbirth. In: *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* [online]. 2022, nr. 35(25), pp. 9966-9970 [citat 30.12.23]. ISSN: 1476-4954. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2079404>.
128. AGAFONOVA, Anna, VASILIEV, Valerii, ROGOZINA, Natalia. Morphological characteristics of the placenta in infectious lesions. In: *Practical medicine* [online]. 2021, nr. 19 (1), pp. 8-14 [citat 23.12.23]. ISSN: 2072-1757. Disponibil: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-1-8-14>.
129. REDLINE, Raymond et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetric disease. In: *American journal of obstetrics and gynecology* [online]. 2023, nr. 228(2), pp. 187–202 [citat 30.12.23]. ISSN: 1097-6868. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.010>.
130. AVAGLIANO, Laura et al. Chronic deciduitis in stillbirths: are there any specific clinical associations? In: *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* [online]. 2022, nr. 35(25), pp. 8233-8236 [citat 30.12.23]. ISSN: 1476-4954. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1967317>.
131. ЩЁГОЛЕВ, Александр. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. В: *Акушерство и Гинекология* [online]. 2016, №4, с. 16-23 [citat 12.11.23]. ISSN: 2412-5679. Disponibil: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>.
132. KULKARNI, Vardendra et al. Maternal and fetal vascular lesions of malperfusion in the placentas associated with fetal and neonatal death: results of a prospective observational study. In: *American journal of obstetrics and gynecology* [online]. 2021, nr. 225(6), pp. 660.e1-660.e12 [citat 20.12.23]. ISSN: 1097-6868. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.001>.
133. IUPATOV, Evghenii et al. Umbilical cord vascular thrombosis: literature review and two clinical cases. In: *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* [online]. 2022, nr. 1(16), pp. 81-89 [citat 29.12.23]. ISSN: 2500-3194. Disponibil: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.260>.
134. ПОПОВА-ПЕТРОСЯН, Елена и др. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. В: *Таврический медико-биологический вестник* [online]. 2023, № 1 (26), с. 36-39 [citat 30.12.23]. ISSN: 2070-8092. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/prezhdevremennaya-otsloyka-normalno-raspolozhennoy-platsenty/viewer>.
135. PASZTOR, Norbert et al. Evaluation of the relation between placental weight and placental weight to foetal weight ratio and the causes of stillbirth: a retrospective comparative study. In: *Journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2018, nr. 38(1), pp. 74-80 [citat 12.12.23]. ISSN: 1364-6893. Disponibil: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1349084>.

136. 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>.
137. POLNASZEK, Brock, CLARK, Steven, DWIGHT, Rouse. Pathologic Assessment of the Placenta: Evidence Compared With Tradition. In: *Obstetrics and gynecology* [online]. 2022, nr. 139(4), pp. 660-667 [citat 27.12.23]. ISSN: 1873-233X. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004719>.
138. 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>.
139. 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-gestatsionnye-oslozhneniya>.
140. 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>.
141. 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>.
142. OMRAN, Setareh Salehi et al. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke. Why, When, and What? In: *Stroke, a journal of cerebral circulation* [online]. 2021, nr. 52(5), pp. 1874-1884 [citat 12.11.23]. ISSN: 1524-4628. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360>.
143. МОМОТ, Андрей. Проблема тромбофилии в клинической практике . В: *Российский журнал детской гематологии и онкологии* [online]. 2015, №1, с. 36-48 [citat 12.11.23]. ISSN: 2311-1267. Disponibil: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>.
144. ДОБРОХОТОВА, Юлия. Роль генетических исследований при отягощенном акушерском анамнезе: клиническое наблюдение. В: *Акушерство, гинекология и репродукция* [online]. 2022, № 16(4), с. 501-506 [citat 14.11.23]. ISSN: 2500-3194. Disponibil: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob>.
145. МОМОТ, Андрей, НИКОЛАЕВА, Мария. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике, гепаринопрофилактика. В: *Медицинский совет* [online]. 2017, №13, с. 71-79 [citat 12.11.23]. ISSN: 2658-5790. Disponibil:

<https://cyberleninka.ru/article/n/trombofilii-v-akushersko-ginekologicheskoy-praktike-geparinoprofilaktika/viewer>.

146. ARSLANBEKOVA, Madina, KHIZROEVA, Jamilya. Management of pregnancy and labor in female with combination of homozygous Leiden and heterozygous prothrombin G20210A mutations. In: *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* [online]. 2020, nr. 14(1), pp. 89-93 [citat 12.11.23]. ISSN: 2500-3194. Disponibil: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.89-93>.

147. НИКОЛАЕВА, Мария. *Репродуктивно-значимая реализация мутации Лейден и персонафицированный подход к профилактике осложненного течения беременности*. Диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2018. 297 с. Disponibil: [https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti\\_i\\_Komissii/Dissertacii/2018/%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F\\_%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0\\_%D0%9C%D0%93.pdf](https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/2018/%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0_%D0%9C%D0%93.pdf).

148. KHIDER, Lina, GENDRON, Nicolas, MAUGE, Laetitia. Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants. In: *International journal of molecular sciences* [online]. 2022, 23(3), p. 1821 [citat 19.11.23]. ISSN: 1422-0067. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/ijms23031821>.

149. РУДЗЕВИЧ, Алексей, КУКАРСКАЯ, Ирина, ФИЛЬГУС, Татьяна. Влияние врожденной тромбофилии на беременность и возможность коррекции. В: *Современные проблемы науки и образования* [online]. 2018, № 4, с. 76-84 [citat 21. 11.23]. ISSN: 2070-7428. Disponibil: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27781>.

150. SARECKA-HUJAR, Beata et al. Coagulation Factor XIII Val34Leu Polymorphism in the Prediction of Premature Cardiovascular Events—The Results of Two Meta-Analyses. In: *Journal of clinical medicine* [online]. 2022, nr. 11(12), p. 3454 [citat 18.11.23]. ISSN: 2077-0383. <https://doi.org/10.3390/jcm11123454>.

151. SHOSTAK, Daria et al. Research of genes of the hemostasis system in pregnancy in the european population. In: *Siberian Medical Review* [online]. 2018, nr. (2), pp. 5-12 [citat 18.11.23]. ISSN: 1819-9496. Disponibil: <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-5-12>.

152. RIEDLOVA, Petra et al. Examination of in Factor V Leiden and Prothrombin II Thrombophilic Mutations in Czech Young Women Using ddPCR-Prevalence and Cost-Benefit Analysis. In: *Healthcare (Basel)* [online]. 2021, nr. 9(12), pp. 1656 [citat 19.12.23]. ISSN: 2227-9032. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/healthcare9121656>.

153. ALBAGOUSH, Sara et al. Factor V Leiden Mutation. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, © 2024* [citat 02.01.24]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802/>.
154. LA BONTE, Michelle. Anticoagulant factor V: Factors affecting the integration of novel scientific discoveries into the broader framework. In: *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* [online]. 2014, nr. 47(A), pp. 23-34 [citat 15.11.23]. ISSN: 0039-3681. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2014.03.007>.
155. TSALTA-MLADENOV, Mihael, LEVKOVA, Mariya, ANDONOVA, Silva. Factor V Leiden, Factor II, Protein C, Protein S, and Antithrombin and Ischemic Strokes in Young Adults: A Meta-Analysis. In: *Genes (Basel)* [online]. 2022, nr. 13(11), p. 2081 [citat 19.11.23]. ISSN: 2073-4425. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/genes13112081>.
156. NIKOLAEVA, Maria et al. Pregnancy complications in G20210A mutation carriers associated with high prothrombin activity. In: *Thrombosis journal* [online]. 2021, 19(1), p. 41 [citat 11.11.23]. ISSN: 1477-9560. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00289-4>.
157. ALI, Sidra Asad, MOIZ, Bushra, SHEIKH, Lumaan. Association of Factor V Leiden G1691A and Prothrombin gene G20210A mutations with adverse pregnancy outcomes. In: *Journal of the Pakistan Medical Association* [online]. 2021, nr. 71(7), pp. 1780-1784. ISSN: 0030-9982. Disponibil: <https://doi.org/10.47391/JPMA.1377>.
158. SACHS, Ulrich, KIRSCH-ALTENA, Anette, MULLER, Jens. Markers of Hereditary Thrombophilia with Unclear Significance. In: *Hämostaseologie* [online]. 2022, nr. 42(6), pp. 370-380 [citat 19.11.23]. ISSN: 2567-5761. Disponibil: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757562>.
159. SZEGEDI, István et al. Decreased clot burden is associated with factor XIII Val34Leu polymorphism and better functional outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. In: *Public Library of Science one* [online]. 2021, nr. 16(7), p. e0254253 [citat 29.11.23]. ISSN: 1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254253>.
160. ЛУКША, Александр. Ассоциация полиморфизмов А1298С и С677Т гена МТНFR и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией. В: *Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета* [online]. 2023, № 22(1), с. 67-75 [citat 19.11.23]. ISSN: 2312-4156. Disponibil <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfizmov-a1298s-i-s677t-gena-mthfr-i-uroven-gomotsisteina-u-detey-s-arterialnoy-gipertenziey/viewer>.
161. MO, Hui et al. Polymorphism of MTHFR 1298A>C in relation to adverse pregnancy outcomes in Chinese populations. In: *Molecular genetics and genomic medicine* [online]. 2019, nr. 7(5), p. e642 [citat 29.22.23]. ISSN: 2324-9269. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/mgg3.642>.

162. HUANG, L-L, et al. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome. In: *European review for medical and pharmacological sciences* [online]. 2023, nr. 27(1), pp. 166-171 [citată 16.11.23]. ISSN: 2284-0729. Disponibil: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202301\\_30868](https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_30868).
163. HUBERT, Wolski et al. MTHFR genetic polymorphism and the risk of intrauterine fetal death in Polish women. In: *Ginekologia polska* [online]. 2019, nr. 90(2), pp. 76-81 [citată 21.11.23]. ISSN: 2543-6767. Disponibil: <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0013>.
164. МАМАЕВ, Андрей, КУДЛАЕВ, Дмитрий. *Статистические методы в медицине*. Москва: Практическая медицина, 2021. 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
165. **BURSACOVSCI, Natalia**, PETROV, Victor, CARAUȘ, Tatiana, EȚCO, 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. ISNB 978-606-687-316-1.
166. *TaqMan™ SNP Genotyping Assay, human*, © 2024 [citată 02.01.24]. Disponibil: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4351374>.
167. *TaqMan@SNP Genotyping Assays*, © 2014 [citată 02.02.2022]. Disponibil: [https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf).
168. *TaqMan™ Genotyping Master Mix*, ©2024 [citată 02.01.24]. Disponibil: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4371355>.
169. *TaqPath™ ProAmp™ Master Mix*, ©2024 [citată 02.01.24]. Disponibil: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/A30865>.
170. *TaqMan SNP genotyping*, ©2024 [citată 02.01.24]. Disponibil: <https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>.
171. *How TaqMan Assays Work*, ©2024 [citată 02.01.24]. Disponibil: <https://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html>.
172. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia** și al. *Metoda TaqMan qPCR pentru diagnosticare polimorfismului rs1799963 a genei FII ca o cauză trombofiliilor ereditare*. IMSP Institutul Mamei și Copilului. Certificat de inovator nr. 486 din 28 martie 2022.
173. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia** și al. *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.
174. DORIF, Alexandr, **BURSACOVSCAIA, Natalia** și al. *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.



175. 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.
176. 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. : б.н.
177. 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.
178. 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.
179. **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"*. (Buletin de Perinatologie nr.2 (78)). 2018, 14-16 iunie, Chișinău, Republica Moldova, p. 140. ISSN 1810-5289. Disponibil: 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).
180. MULLEY, John F. Greater Loss of Female Embryos During Human Pregnancy: A Novel Mechanism. In: *BioEssays* [online]. 2019, nr. 11(41), pp. 76-79 [citat 29.12.23]. ISSN: 0265-9247. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/bies.201900063>.
181. КОРСАКОВ, Антон и др. Сравнительная оценка частоты мертворождаемости в Брянской области, странах Европейского союза и Содружества Независимых Государств (1995–2014 гг.). В: *Вестник ПГМУ* [online]. 2018, №4, с. 91-99 [citat 19.11.23] . ISSN: 2070–7339. Disponibil: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.048>.
182. MONDAL, Debapriya et al. Elevated risk of stillbirth in males: systematic review and meta-analysis of more than 30 million births. IN: *BMC Medicine*. 2014, nr.12, p. 220. ISSN: 1741-7015. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0220-4>.
183. 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\\_ECPM2016\\_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf](https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/e7c9f1819f450328e2cc1aac6e973162_ECPM2016_ABSTRACTBOOKTheJournalofMaternal-FetalNeonatalMedicine.pdf).

184. PETROV, Victor, **BURSACOVSCAIA, Natalia** et al. Influența maladiilor non-transmisive asupra mortalității. În: *Buletin de Perinatologie*. 2022, nr. 1(93), pp. 195-200. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/24412/1/Influenta\\_maladiilor\\_non\\_transmisi\\_ve\\_asupra\\_mortinalitatii.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/24412/1/Influenta_maladiilor_non_transmisi_ve_asupra_mortinalitatii.pdf).
185. **BURSACOVSCI, Natalia**, PETROV, Victor, EȚCO, Constantin. Decesul intrauterin al fătului la termen: factorii de influență. În: *Buletin de Perinatologie*. 2016, nr. 2(70), pp.118-123. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/118\\_122\\_Decesul%20intrauterin%20al%20fatului%20la%20termen%20\\_factorii%20de%20influenta.%20Caz%20clinic.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/118_122_Decesul%20intrauterin%20al%20fatului%20la%20termen%20_factorii%20de%20influenta.%20Caz%20clinic.pdf).
186. МУМИНОВА, Зиеда, САИДЖАЛИЛОВА, Дилноза, ДОНИЕР, Нишанов. Морфологическая характеристика плацент женщин, перенесших острые респираторные инфекции. В: *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2016, №3, с. 148–150. ISSN: 2091–5853.
187. **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).
188. **BURSACOVSCI, Natalia**. Traumatismul obstetrical în decesul intrauterin al fătului la termen. În: *Buletin de Perinatologie*. 2019, nr. 4(85), pp. 45-51. ISSN 1810-5289. Disponibil: [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17586/1/ROLUL\\_PATOLOGIEI\\_PLACENTEI\\_SI\\_ANEXELOR.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/17586/1/ROLUL_PATOLOGIEI_PLACENTEI_SI_ANEXELOR.pdf).
189. NICHOLSON, James. The 39-week rule and term stillbirth: beneficence, autonomy, and the ethics of the current restrictions on early-term labor induction in the US. In: *BioMed Central pregnancy and childbirth* [online]. 2015, nr.15(Suppl 1), p. A9 [citată 12.11.23]. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-15-S1-A9>.
190. PETROV, Victor, **BURSACOVSCI, Natalia**, EȚCO, 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.
191. ANESTIADI, Zinaida și al. *Diabetul zaharat necomplicat*. Protocol clinic național. PCN-33. Chișinău, 2019. 101 p. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-33-DZ.pdf>.

192. **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.
193. 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).
194. 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. In: *Consecințe ale stresului oxidativ în perioada fetală și neonatală*. Iași: Editura Tehnopress, 2015, pp. 47-52. ISBN 978-606-687-203-4.
195. 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>.
196. MEKNIKOV, Andrei et al. Thrombophilia in obstetric practice. In: *Clinical Medicine* [online]. 2021, nr. 1(99), pp. 15-20[citat 13.11.23]. ISSN: 2412-1339. Disponibil: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20>.
197. 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).
198. *Mandatory fortification of flour with folic acid. The Ministry for Primary Industries. New Zealand food safety*, ©2023 [citată 12.11.23]. Disponibil: <https://www.mpi.govt.nz/food-safety-home/nutrients-added-food/folate-and-the-addition-of-folic-acid-to-food/>.
199. **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.lt/abstracts-of-the-international-scientific-conference-on-medicine-organized-within-the-frame-of-the-78th-international-scientific-conference-of-the-university-of-latvia>.
200. МОМОТ, Андрей, НИКОЛАЕВА, Мария. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения. В: *Вестник гематологии* [online]. 2020, № 4(16), с. 4-15 [citată 18.11.23]. ISSN: 1814-8069. Disponibil: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-trombofilii-i-gestatsionnye-oslozhneniya>.

201. ГОЛОВЧЕНКО, Олег и др. Вес новорожденного ассоциирован с полиморфизмом rs5985 гена F13A1 материнского организма. В: *Акушерство, Гинекология и Репродукция* [online]. 2021, 15(3), с. 236–244 [цитат 12.11.23]. ISSN: 2500-3194. Disponibil: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.189>.
202. Ordinul MS nr. 722 din 16. 07. 2012 ”Cu privire la amelioare activității serviciului anatomopatologic și citologic în Republica Moldova”, ©2012[цитат 12.12.23]. Disponibil: [https://sredinet.md/wp-content/uploads/2021/02/ordinul\\_nr\\_722\\_din\\_16.07.2012-s.patomorfologie.pdf](https://sredinet.md/wp-content/uploads/2021/02/ordinul_nr_722_din_16.07.2012-s.patomorfologie.pdf).
203. 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).
204. **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.
205. 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).

## ANEXE

### Anexa 1. Chestionarul studiului al mortinatalității la termen

Chestionarul studiului a mortalității ante- și intranatale feților născuți la termen N \_\_\_\_\_ Anul \_\_\_\_\_ Caz / Control (subliniază)

NPP \_\_\_\_\_

Nr. fișei de staționar \_\_\_\_\_ ; Data nașterii \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ ; CP \_\_\_\_\_

Visa de reședință \_\_\_\_\_

Adresa locului de trai \_\_\_\_\_

Mediul de trai (subliniază): urban/rural; Telefon: \_\_\_\_\_

Instituția medicală, unde a avut loc nașterea \_\_\_\_\_

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 1.  | Vârsta (ani)                                     |  |
| 2.  | Asigurată  | <input type="checkbox"/>   |
| 3.  | Locul de muncă                                   | <input type="checkbox"/>   |
| 4.  | Tipul internării                                 | <input type="checkbox"/> Urgent<br><input type="checkbox"/> Programat  |
| 5.  | Trimis de  | <input type="checkbox"/> Serviciul AMU<br><input type="checkbox"/> Medicul de familie<br><input type="checkbox"/> Medic specialist de profil<br><input type="checkbox"/> Transfer interspitalicesc<br><input type="checkbox"/> La cerere |
| 6.  | Timp de la solicitare AMU până la internare, min |  |
| 7.  | Deces intrauterin al fătului O36.4               | <input type="checkbox"/>   |
| 8.  | Specificați momentul decesului                   | <input type="checkbox"/> Antenatal<br><input type="checkbox"/> Intranatal<br><input type="checkbox"/> Momentul decesului incert  |
| 9.  | Graviditatea Nr                                  |  |
| 10. | Paritatea Nr                                     |  |
| 11. | Nașteri la term. Nr                              |  |
| 12. | Nașteri premat. Nr                               |  |
| 13. | Av. spontane Nr și termen                        | <input type="checkbox"/> ≤ 8 săpt.<br><input type="checkbox"/> 8-12 săpt.<br><input type="checkbox"/> ≥ 12 săpt.   |
| 14. | Av. medicale Nr                                  |  |
| 15. | Sarcini stagnate Nr                              |  |
| 16. | Alte date despre sarcini precedente              | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Întreruperi de sarcină 12-21+6s.<br><input type="checkbox"/> Nașteri suprapurtate<br><input type="checkbox"/> Nașteri cu malformații congenitale                                 |

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 17. | Specificați anomalii (antecedente)       | <input type="checkbox"/> Sarcini extrauterine  |
| 18. | Mortinatalitate în anamneză Z35.2        | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Antenatal<br><input type="checkbox"/> Intranatal<br><input type="checkbox"/> Momentul decesului incert   |
| 19. | Nr. copiilor născuți morți (antecedente) |  |
| 20. | Moarte neonatală precoce (antecedente)   | <input type="checkbox"/>   |
| 21. | Sterilitate în anamneză Z35.0            | <input type="checkbox"/> Primară<br><input type="checkbox"/> Secundară   |
| 22. | Cauza sterilității                       |  |
| 23. | Inseminare artificială                   | <input type="checkbox"/>   |
| 24. | FIV                                      | <input type="checkbox"/>   |
| 25. | Nr. procedeeleor FIV                     |  |
| 26. | Hemoragie în nașterile precedente        | <input type="checkbox"/>   |
| 27. | Unele date anamnestice                   | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Probleme sociale Z35.7<br><input type="checkbox"/> Fumatul anterior/în timpul sarcinii<br><input type="checkbox"/> Alcoolism anterior/în timpul sarcinii<br><input type="checkbox"/> Alergii<br><input type="checkbox"/> Abuz de substanțe/medicamente |
| 28. | Prima zi ultimei menstruației (UM)       | ____ / ____ / ____   |

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 29. | Durata sarcinii după UM (la momentul nașterii) | zile ____ săpt./ ____   |
| 30. | USG până la 20 s. 1                            | ____ / ____ / ____<br>săpt./ zile   |
| 31. | USG până la 20 s. 2                            | ____ / ____ / ____<br>săpt./ zile   |
| 32. | Durata sarcinii după USG                       |   |
| 33. | Durata medie de sarcină (săpt.)                |   |
| 34. | Nr de vizite la medic de familie               |   |
| 35. | Nr de vizite la ginecolog                      |   |
| 36. | Evoluția sarcinii                              | <input type="checkbox"/> Fără particularități<br><input type="checkbox"/> Iminență de avort spontan precoce<br><input type="checkbox"/> Gestoza precoce<br><input type="checkbox"/> Iminență de avort spontan tardiv<br><input type="checkbox"/> Iminență de naștere prematură<br><input type="checkbox"/> Infecție i/uterină<br><input type="checkbox"/> Oligoamnion<br><input type="checkbox"/> Polihidramnion<br><input type="checkbox"/> Colpită<br><input type="checkbox"/> Acutizare pielonefritei cronice<br><input type="checkbox"/> HTA<br><input type="checkbox"/> IRA<br><input type="checkbox"/> RDIUF<br><input type="checkbox"/> Alte |
| 37. | Greutate, kg                                   |   |
| 38. | Înălțime, cm                                   |   |
| 39. | IMC, kg/m <sup>2</sup>                         |   |
| 40. | ÎFU, cm  |   |
| 41. | CA, cm   |   |

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 42. | DS,cm  |  |
| 43. | DC, cm   |  |
| 44. | DI, cm   |  |
| 45. | CE, cm   |  |
| 46. | Uter cicatriceal O34.2   | <input type="checkbox"/>   |
| 47. | Cauza cicatricei pe uter   | <input type="checkbox"/> Cezariana<br><input type="checkbox"/> Miomectomie<br><input type="checkbox"/> Plastie uterului<br><input type="checkbox"/> Perforație   |
| 48. | Numărul de cicatrici după o/c  |  |
| 49. | Sarcina multiplă O30   | <input type="checkbox"/> Duplex O30.0<br><input type="checkbox"/> Triplex O30.1<br><input type="checkbox"/> Cvadriplex O30.2<br><input type="checkbox"/> ≥ 5 feți O30.8  |
| 50. | Sarcina multiplă (tupul corionicității)  | <input type="checkbox"/> Monocorial, monoamniotic<br><input type="checkbox"/> Monocorial, biamniotic<br><input type="checkbox"/> Bicorial, biamniotic<br><input type="checkbox"/> Nespecificat   |
| 51. | Continuare sarcinii după decesul intrauterin al unuia sau mai multor feți O31.2 (sarcina multiplă) | <input type="checkbox"/>   |
| 52. | Modul nașterii   | <input type="checkbox"/> Per vias naturalis<br><input type="checkbox"/> Cezariană  |
| 53. | Rezultatul nașterii Z37  | <input type="checkbox"/> Naștere unică cu făt viu Z37.0<br><input type="checkbox"/> Naștere unică cu făt mort Z37.1<br><input type="checkbox"/> Gemeni, ambii născuți vii Z37.2<br><input type="checkbox"/> Gemeni, unul viu, altul-mort Z37.3 |

|    |                                   |  |
|----|-----------------------------------|--|
|    |                                   | <input type="radio"/> Gemeni, ambii morți Z37.4<br><input type="radio"/> Alte nașteri multiple, toți născuți vii Z37.5<br><input type="radio"/> Alte nașteri multiple, cu unii născuți viii Z37.6<br><input type="radio"/> Alte nașteri multiple, toți născuți morți Z37.7<br><input type="radio"/> Rezultatul nașterii nespecificat Z37.9   |
|    | <b>Naștere per vias naturalis</b> | <input type="radio"/> Naștere unică spontană în prezentarea capului O80.0<br><input type="radio"/> Naștere unică spontană în prezentarea fesieră O80.1<br><input type="radio"/> Naștere prin forceps inferior O81.0<br><input type="radio"/> Naștere prin forceps în partea mijlocie a cavității O81.1<br><input type="radio"/> Naștere prin forceps în partea mijlocie a cavității cu rotație O81.2<br><input type="radio"/> Naștere prin extracție pneumatică O81.4<br><input type="radio"/> Naștere prin asocierea forcepsului cu ventuza O81.5<br><input type="radio"/> Extracția localizării fesiere O83.0<br><input type="radio"/> Alte nașteri fesiere cu asistența O83.1<br><input type="radio"/> Nasterea vaginală după o cezariana anterioară O75.7<br><input type="radio"/> Alte nașteri cu manipulări (versiune cu extracție) O83.2<br><input type="radio"/> Intervenția distructivă pentru facilitarea nașterii (embrio-, cranio-, cleidotomie) O83.4<br><input type="radio"/> Alte nașteri unice precizate, cu asistența O83.8 |
| 55 | <b>Operație cezariană O82</b>     | <input type="radio"/> Urgentă O82.1<br><input type="radio"/> Planică O82.0<br><input type="radio"/> Cezariană cu histerectomie O82.2   |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 56 | Dacă urgentă, timpul de la decizie până la extragere fătului, min |   |
| 57 | Sarcina prelungită O48  | <input type="checkbox"/>  |
| 58 | <b>Dereglări hipertensive</b>                                     | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> HTA preexistentă sarcinii O10<br><input type="checkbox"/> HTA preexistentă esențială<br><input type="checkbox"/> HTA preexistentă secundară<br><input type="checkbox"/> HTA preexistentă cu preeclampsie supraadăugată O11<br><input type="checkbox"/> HTAIS fără proteinurie importantă O13<br><input type="checkbox"/> Preeclampsie moderată O14,0<br><input type="checkbox"/> Preeclampsie severă O14,1<br><input type="checkbox"/> Eclampsia în sarcină/travaliul O15,0<br><input type="checkbox"/> HELLP-sindrom incomplet<br><input type="checkbox"/> HELLP-sindrom complet |
| 59 | <b>Sindrom de hipotensiune maternă O26.5</b>                      | <input type="checkbox"/>  |
| 60 | <b>Edem gestațional O12.0</b>                                     | <input type="checkbox"/>  |
| 61 | <b>Diabet zaharat în sarcină O24</b>                              | <input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> DZ preexistent insulinodependent O24<br><input type="radio"/> DZ preexistent insulinoindependent O24.1<br><input type="radio"/> DZ gestațional O24.4<br><input type="radio"/> DZ în sarcină cu debut nespecificat O24.9   |
| 62 | <b>Complicații venoase în sarcină O22</b>                         | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Varice membrilor inferioare O22.0<br><input type="checkbox"/> Varice organelor genitale O22.1<br><input type="checkbox"/> Tromboflebita superficială în cursul sarcinii O22.2<br><input type="checkbox"/> Flebotromboza profundă în sarcină O22.3   |

|    |   |  |
|----|---|--|
|    |   | <input type="checkbox"/> Hemoroizi în sarcină O22.4<br><input type="checkbox"/> Alte complicații venoase în sarcină O22,8<br><input type="checkbox"/> Complicație venoasă nespecificată O22,9  |
| 63 | <b>Infecțiile tractului urinar în sarcină O23</b>                 | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Infecțiile renale în sarcină O23,0<br><input type="checkbox"/> Pielonefrita cronică<br><input type="checkbox"/> Pielonefrita gestațională<br><input type="checkbox"/> Bacteriuria asimptomatică<br><input type="checkbox"/> Cistita în sarcină O23,1 |
| 64 | <b>Infecția tractului genital în sarcină O23,5 (colpită etc.)</b> | <input type="checkbox"/>   |
| 65 | <b>Izoimunizare O36</b>   | <input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Izoimunizare anti-Rh O36,0<br><input type="radio"/> Alte izoimunizări O36,1<br><input type="radio"/> Anasarca fetoplacentară O36,2   |
| 66 | <b>Adaos ponderal excesiv în sarcina O26.0</b>                    | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 67 | <b>Adaos slab în greutate în sarcina O26.1</b>                    | <input type="checkbox"/>   |
| 68 | <b>Hipoxie fetală (insuf fetoplacent cronică) O36.3</b>           | <input type="checkbox"/>   |
| 69 | <b>Creșterea insuficientă a fătului (RCIU) O36,5</b>              | <input type="checkbox"/>   |
| 70 | RCIU în d-ul de trimitere   | <input type="checkbox"/>   |
| 71 | RCIU în d-ul de la internare                                      | <input type="checkbox"/>   |
| 72 | Severitatea RCIU  | <input type="radio"/> Gr.I (1-2 săpt.)<br><input type="radio"/> GR II (3-4 săpt.)<br><input type="radio"/> Gr. III (5≥ săpt.)  |
| 73 | Termenul depistării RCIU (săpt.compl.)                            |  |
| 74 | Conduită în staționar RCIU la făt                                 | <input type="radio"/> Expectativă<br><input type="radio"/> Rezolvare sarcinii  |

|    |  |   |
|----|--|---|
|    |  | <input type="radio"/> Nu a depins de RCIU   |
| 75 | D-ul de RCIU s-a stabilit antenatal        | <input type="checkbox"/>  |
| 76 | RCIU prezent în concluzie morfopatologică  | <input type="checkbox"/>  |
| 77 | <b>Făt macrosom O36.6</b>                  | <input type="checkbox"/>  |
| 78 | <b>Anomaliile organelor pelviene O34</b>   | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Malformație cong a uterului (bicorn, dublu) O34,0<br><input type="checkbox"/> Tumora corpului uterin (ex miom) O34,1<br><input type="checkbox"/> Beanta colului O34,3<br><input type="checkbox"/> Anomalie colului uterin (ex polip, tumora) O34,4<br><input type="checkbox"/> Alte anomalii uterine ale gravidei O34,5<br><input type="checkbox"/> Anomalie a vaginului (ez stenoza, tumora) O34,6<br><input type="checkbox"/> Anomalie a vulvei și perineului O34,7<br><input type="checkbox"/> Anomalie de organ pelvian, nespecificată O34,9                        |
| 79 | <b>Anomalie sau leziune fetală O35-O36</b> | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Malformație suspectată a SNC O35,0<br><input type="checkbox"/> Anomalii cromozomiale ale fătului O35,1<br><input type="checkbox"/> Bolile ereditare suspectate ale fătului O35,2<br><input type="checkbox"/> Leziuni fetale din CMV, rubeola la mama O35,3<br><input type="checkbox"/> Leziuni fetale datorită alcoolismului matern O35,4<br><input type="checkbox"/> Leziuni fetale rezultând din medicamente O35,5<br><input type="checkbox"/> Leziuni fetale datorită iradițiilor O35,6<br><input type="checkbox"/> Leziuni fetale datorită amniocentezei, DIU O35,7 |

|    |   |  |
|----|---|--|
|    |   | <input type="checkbox"/> Alte leziuni fetale suspectate O35,8<br><input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Poziție instabilă O32.0<br><input type="checkbox"/> Prezență pelviană O32.1<br><input type="checkbox"/> Poziție transversă sau oblică O32.2<br><input type="checkbox"/> Prezență facial, frontal sau a bărbiei O32.3<br><input type="checkbox"/> Sarcină multiplă cu prezență anormală a unuia sau mai multor feți O32.5<br><input type="checkbox"/> Un cap înalt la termen O32.4<br><input type="checkbox"/> Altă prez. anormală a fătului, O32.8  |
| 80 | <b>Prezență anormală a fătului O32</b>                  |  |
| 81 | <b>Disproporție feto-pelviană O33</b>                   | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Malformație de bazin al mamei O33,0<br><input type="checkbox"/> Bazin matern în general îngust O33,1<br><input type="checkbox"/> Îngustare strâmt super a bazinului O33,2<br><input type="checkbox"/> Îngustare strâmt infer a bazinului O33,3<br><input type="checkbox"/> Disproporție origine mixtă materno-fetală O33,4<br><input type="checkbox"/> Disproporție datorită fătului mare O33,5<br><input type="checkbox"/> Disproporție datorită fătului hidrocefal O33,6<br><input type="checkbox"/> Disproporție datorită altor anomalii fetale O33,7<br><input type="checkbox"/> Disproporție de altă origine O33,8<br><input type="checkbox"/> Disproporție nespecificată O33,9 |
| 82 | <b>Tulburări ale lichidului amniotic și membranelor</b> | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Polihidramnion O40<br><input type="checkbox"/> Oligoamnios O41,0<br><input type="checkbox"/> Corioamnionita O41,1<br><input type="checkbox"/> Alte tulburări specifice ale LA și membranelor O41,8"  |
| 83 | <b>Lichid amniotic</b>                                  | <input type="checkbox"/> Curat   |

|    |   |  |
|----|---|--|
|    |   | <input type="checkbox"/> Meconial fluid<br><input type="checkbox"/> Meconial dens<br><input type="checkbox"/> Fetid<br><input type="checkbox"/> Hemoragic<br><input type="checkbox"/> Absent   |
| 84 | <b>Ruperea prematură a membranelor O42</b>                                  | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> RPM cu debutul travaliului în 24h O42,0<br><input type="checkbox"/> RPM cu debutul travaliului după 24h O42,1<br><input type="checkbox"/> RPM cu debutul travaliului întârziat medicament O42,2  |
| 85 | <b>Anomaliile/leziunile placentei O43</b>                                   | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> S-m transfuziei placentare f-m, m-f, g-g O43,0<br><input type="checkbox"/> Malformație placentei O43,1<br><input type="checkbox"/> Aderare anormală (accreta/incrreta/percreta) O43,2<br><input type="checkbox"/> Alte anomalii placentei (infarct, disfuncția) O43,8" |
| 86 | <b>Placenta praevia O44</b>   | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Placenta praevia fără hemoragie O44,0<br><input type="checkbox"/> Placenta praevia cu hemoragie O44,1  |
| 87 | <b>Dezlipirea prematură a placentei O45</b>                                 | <input type="checkbox"/>   |
| 88 | <b>Hemoragia antepartum, neclasificată altundeva O46</b>                    | <input type="checkbox"/>   |
| 89 | <b>Eșec de declanșare a travaliului O61</b>                                 | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Eșec de declanșare medicală a travaliului O61,0<br><input type="checkbox"/> Eșec de declanșare prin amniotomie O61,1<br><input type="checkbox"/> Eșec de declanșare altul O61,8<br><input type="checkbox"/> Eșec de declanșare, nespecificat O61,9                     |
| 90 | <b>Anormalități de contracție uterine și de dilatare colului uterin O62</b> | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Insuf primară a forțelor de contracție O62,0<br><input type="checkbox"/> Insuf secundară a forțelor de contracție O62,1  |

|    |   |  |
|----|---|--|
|    |   | <input type="checkbox"/> Traviul rapid O62,3<br><input type="checkbox"/> Contractii uterine hipertensive, discoordon O62, 4  |
| 90 | <b>Stimulare ocitocică a travaliului</b>  | <input type="checkbox"/> Nr unități oxitocina _____<br>Dilatate cm _____<br>Durata min _____   |
| 91 | <b>Traviul prelungit O63</b>  | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Prolungirea I per (dilatate) O63,0<br><input type="checkbox"/> Prolungire II per (expulzia) O63,1<br><input type="checkbox"/> Nașterea întârziată al genului 2-a, 3-a O62,4<br><input type="checkbox"/> Traviul prelungit, nespecificat O63,9  |
| 92 | <b>Distocia de obstacol datorită unei poziții/prezenței ei anormale a fătului O64</b> | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Datorită rotației incompleta capului fătului O64,0<br><input type="checkbox"/> Datorită prez pelviene O64,1<br><input type="checkbox"/> Datorită prez faciale, cu bărbia O64,2<br><input type="checkbox"/> Datorită prez frontale O64,3<br><input type="checkbox"/> Prez umerală (braț prolabat) O64,4<br><input type="checkbox"/> Datorită prez complexe O64,5  |
| 93 | <b>Distocie de obstacol datorită unei anomalii pelviene a mamei O65</b>               | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Datorită deformării pelviene O65,0<br><input type="checkbox"/> Datorită bazinului în general îngust O65,1<br><input type="checkbox"/> Datorită îngustării strâmt. super O65,2<br><input type="checkbox"/> Datorită îngustării strâmt. infer O65,3<br><input type="checkbox"/> Datorită unei disproporții feto-pelviene, nesp O65,4<br><input type="checkbox"/> Datorită anomaliei organelor pelvine ale mamei O65,5<br><input type="checkbox"/> Datorită altor anomalii pelviene ale mamei O65,8 |
| 94 | <b>Alte distocii de obstacol O66</b>  | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Datorită unei distocii de umăr (umăr angajat) O66,0<br><input type="checkbox"/> Distocia de obstacol gemelar O66,1   |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    |   | <input type="checkbox"/> Datorită fătului anormal de mare O66,2<br><input type="checkbox"/> Datorită anomaliilor fetale (ex hidrocefal) O66,3<br><input type="checkbox"/> Eșecul probei de travaliu, nesp O66,4<br><input type="checkbox"/> Eșecul aplicării unei ventuze/forceps, nesp O66,5   |
| 95 | <b>Hemoragia intrapartum, neclasificată altundeva O67</b> | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Intrapartum cu anomalie de coag (ex CID) O67,0<br><input type="checkbox"/> Alte hemoragii intrapartum O67,8<br><input type="checkbox"/> Intrapartum excesivă fără precizare O67,9   |
| 96 | <b>Suferința fetală în travaliu O68</b>                   | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Anomalie de ritm cardiac al fătului O68,0<br><input type="checkbox"/> Prezența de meconium în LA O68,1<br><input type="checkbox"/> Anomalie de ritm cardiac cu prezența de meconium în LA O68,2<br><input type="checkbox"/> Semne biochimice de suferință fetală O68,3  |
| 97 | <b>Anomaliile de cordon ombilical O69</b>                 | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Prolaps de cordon O69,0<br><input type="checkbox"/> Circulară cervicală de cordon cu compresiune O69,1<br><input type="checkbox"/> Circulară unică<br><input type="checkbox"/> Circulară dublă<br><input type="checkbox"/> Circulară triplă<br><input type="checkbox"/> Circulară 4 și mai multe ori<br><input type="checkbox"/> Nod de cordon O69,2<br><input type="checkbox"/> Un cordon scurt O69,3<br><input type="checkbox"/> Procidentia vaselor cordonului O69,4<br><input type="checkbox"/> Leziune vasculară a cordonului (hematom, tromboză) O69,5<br><input type="checkbox"/> Alte patologii cordonului O69,8<br><input type="checkbox"/> Patologie cordonului nespecificată O69,9 |
| 98 | <b>Ruptura perineală în</b>                               | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Gr. I O70.0<br><input type="checkbox"/> Gr. II O70.1  |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     | <b>timpul nașterii O70</b>                                    | <input type="radio"/> Gr. III O70.2<br><input type="radio"/> Gr. IV O70.3   |
| 100 | <b>Epiziotomia, rafia</b>                                     | <input type="checkbox"/>  |
| 101 | <b>Alte traumatisme obstetricale O71</b>                      | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Ruptura uterului înainte de travaliul O71,0<br><input type="checkbox"/> Ruptura uterului în travaliul O71,1<br><input type="checkbox"/> Inversiunea postpartum a uterului O71,2<br><input type="checkbox"/> Laceratie colului uterin O71,3<br><input type="checkbox"/> Ruptura vaginului înalt izolată O71,4<br><input type="checkbox"/> Leziune vezicii urinare, uretrei obstetric O71,5<br><input type="checkbox"/> Leziune a articul și lig pelviene O71,6<br><input type="checkbox"/> Hematom perineului, vaginului, vulvei O71,7<br><input type="checkbox"/> Alte traumatisme obstetricale specifice O71,8<br><input type="checkbox"/> Traumatism obstetrical, nespecificat O71,9" |
| 102 | <b>Hemoragia postpartum O72</b>                               | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> După expulzia fătului (retenția placentei) O72,0<br><input type="checkbox"/> Imediat postpartum (după expulzia placentei) O72,1<br><input type="checkbox"/> Postpartum tardivă/secund (resturi) O72,2<br><input type="checkbox"/> Anomalie de coagulare postpartum O72,3  |
| 103 | <b>Retenția de placenta și de membrane fără hemoragie O73</b> | <input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Retenția placentei fără hemoragie O73,0<br><input type="radio"/> Retenția parț a placent și membr fără hemor O73,1  |
| 104 | <b>Mano în hemoragie sau retenție totală/parț a placentei</b> | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Decolare și degajare manuală a placentei<br><input type="checkbox"/> Control manual a cavității uterine postpartum  |

|     |  |  |
|-----|--|--|
|     |  | <input type="checkbox"/> Control instrumental cavit uterine postpartum   |
| 105 | <b>Alte complicații ale travaliului și nașterii, neclasificate altundeva O75</b> | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Epuizarea mamei în naștere O75,0<br><input type="checkbox"/> Șocul în timpul/după naștere (obstetrical) O75,1<br><input type="checkbox"/> Pirexia în timpul travaliului O75,2<br><input type="checkbox"/> Sepsis în timpul travaliului O75,3<br><input type="checkbox"/> Alte complicații ale chirurgiei și procedurilor obstetricale O75,4<br><input type="checkbox"/> Alte complicații specificate ale nașterii O75,8<br><input type="checkbox"/> Complicațiile nașterii, nespecificate O75,9" |
| 106 | <b>Infecția puerperală O85-O86</b>   | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Endometrita, peritonita, septicemia, febra O85<br><input type="checkbox"/> Infecția plăgii chirurgicale obstetricale O86,0<br><input type="checkbox"/> Cervicita, vaginita postpartum<br><input type="checkbox"/> Infecția căilor urinare după naștere O86,2<br><input type="checkbox"/> Pirexia după naștere, origine necunoscută O86,4   |
| 107 | <b>Lohiometra</b>  | <input type="checkbox"/>   |
| 108 | <b>Infecții ale sânelui asociate nașterii O91</b>                                | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Infecția mamelonului O91,0<br><input type="checkbox"/> Abscesul sânelui O91,1<br><input type="checkbox"/> Mastita nepurulentă postpartum O91,2   |
| 109 | <b>Alte patologii/sânelui/lactației asociate nașterii O92</b>                    | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Invaginația mamelonului O92,0<br><input type="checkbox"/> Fisura mamelonului O92,1<br><input type="checkbox"/> Alte/nespecificate sânelui O92,2<br><input type="checkbox"/> Agalactia O92,3<br><input type="checkbox"/> Hipogalactia O92,4   |

|     |  |  |
|-----|--|--|
|     |  | <input type="checkbox"/> Suprimarea lactației O92,5<br><input type="checkbox"/> Galactoreea O92,6<br><input type="checkbox"/> Galactocel puerperal O92,7   |
| 110 | <b>Complicații venoase în timpul lăuziei O87</b>               | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Tromboflebita superficială în timpul lăuziei O87,0<br><input type="checkbox"/> Flebotromboza profundă în timpul lăuziei O87,1<br><input type="checkbox"/> Hemoroizi în timpul lăuziei O87,2  |
| 111 | <b>Embolia obstetricală O88</b>                                | <input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Embolia gazoasă O88,0<br><input type="radio"/> Embolia amniotică O88,1<br><input type="radio"/> Embolia obstetricală prin cheag sangvin O88,2<br><input type="radio"/> Embolia pioemică/septică, origine obstetricală O88,3<br><input type="radio"/> Alte embolii obstetricale O88,8   |
| 112 | <b>Complicații ale lăuziei, neclasificate altundeva O90</b>    | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Desprinderea unei suturi de cezariană O90,0<br><input type="checkbox"/> Desprinderea unei suturi perineului O90,1<br><input type="checkbox"/> Hematomul la nivelul unei plăgi obstetricale O90,2<br><input type="checkbox"/> Miocardiopatia în timpul lăuziei O90,3<br><input type="checkbox"/> Insuficiența renală acută postpartum O90,4<br><input type="checkbox"/> Tiroidita postpartum O90,5<br><input type="checkbox"/> Polip placentar O90,8<br><input type="checkbox"/> Complicație puerperală nespecificată O90,9 |
| 113 | <b>Deces obstetrical datorita unei cauze nespecificate O95</b> | <input type="checkbox"/>   |
| 114 | <b>Boli infecțioase și parazitare ale mamei clasificabile</b>  | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Tuberculoza O98,0<br><input type="checkbox"/> Sifilis O98,1  |

|     |  |   |
|-----|--|---|
|     | <b>altundeva, dar complicand sarcina, nasterea si lăuzia O98</b> | <input type="checkbox"/> Infecția gonococică O98,2<br><input type="checkbox"/> Alte infecții cu transmitere sexuală O92,3<br><input type="checkbox"/> Hepatita virală O98,4<br><input type="checkbox"/> HVA<br><input type="checkbox"/> HVB<br><input type="checkbox"/> HVC<br><input type="checkbox"/> Alte boli virale O98,5<br><input type="checkbox"/> Malaria, toxoplasmoza O98,6<br><input type="checkbox"/> Infecția HIV O98,7<br><input type="checkbox"/> Alte boli infecțioase și parazitare ale mamei O98,8<br><input type="checkbox"/> Herpes gestațional O26,4  |
| 115 | <b>Alte boli materne O99</b>                                     | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Anemia O99,0<br><input type="checkbox"/> Anemia gr. I<br><input type="checkbox"/> Anemia gr.II<br><input type="checkbox"/> Anemia gr.III<br><input type="checkbox"/> Alte boli de sânge/hematopoietice/i munitare O99,1<br><input type="checkbox"/> Boli endocrine/nutriție/metabolism O99,2<br><input type="checkbox"/> Tulburări mentale și SNC O99,3<br><input type="checkbox"/> Bolile sistemului circulator O99,4<br><input type="checkbox"/> Bolile sistemului respirator O99,5<br><input type="checkbox"/> Bolile sistemului digestiv O99,6<br><input type="checkbox"/> Tulburările ficatului în sarcină, naștere și lăuzie O26,6<br><input type="checkbox"/> Bolile pielii și țesutului subcutanat O99,7<br><input type="checkbox"/> Alte boli și afecțiuni specificate O99,8 |
| 116 | Specificați maladii din O99                                      | <input type="checkbox"/>  |
| 117 | <b>Trombfilia</b>  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |



|     |   |   |
|-----|---|---|
|     |   | <input type="radio"/> Neinvestiagt<br><input type="radio"/> ă   |
| 118 | <b>Obezitate</b>                          | <input type="checkbox"/>  |
| 119 | <b>Începutul nașterii:</b>                | <input type="checkbox"/> Nu a avut loc<br><input type="checkbox"/> Spontan<br><input type="checkbox"/> Indus<br><input type="checkbox"/> Indus cu<br><input type="checkbox"/> misoprostol<br><input type="checkbox"/> Indus cu<br><input type="checkbox"/> mifepriston<br><input type="checkbox"/> Indus prin<br><input type="checkbox"/> amniotomie<br><input type="checkbox"/> Indus cu oxitocina<br><input type="checkbox"/> Indus cu laminari |
| 120 | Doza (mcg) și nr de doze misoprostol, mcg |   |
| 121 | Doza (mg) și nr de doze mifepriston, mg   |   |
| 122 | <b>Durata nașterii, total (min)</b>       |   |
| 123 | I perioada (min)                          |   |
| 124 | II perioada (min)                         |   |
| 125 | III perioadă (min)                        |   |
| 126 | Perioada alichidiană (min)                |   |
| 127 | Hemoragia totală, ml                      |   |
| 128 | Data nașterii fătului                     |   |
| 129 | Ora nașterii                              |   |
| 130 | Sex (masc/fem)                            |   |
| 131 | Masa, gr                                  |   |
| 132 | Talia, cm                                 |   |
| 133 | CC, cm                                    |   |
| 134 | CT, cm                                    |   |
| 135 | Apgar, I min                              |   |
| 136 | Apgar, II min                             |   |
| 137 | Anomalii congenitale                      |   |
| 138 | Anestezie epidurală în travaliul          | <input type="checkbox"/>  |
| 139 | Administrare A/B în spitalizare actuală   | <input type="checkbox"/>  |
| 140 | A/B administrate                          | <input type="checkbox"/> Înainte de naștere<br><input type="checkbox"/> Intrapartum<br><input type="checkbox"/> Postprtum<br><input type="checkbox"/> În timpul o/c   |
| 141 | Specificați A/B                           |   |

|  |                                |  |
|--|--------------------------------|--|
| 142  | Durata A/B terapiei (zile)     |  |
| 143  | Terapie anticoagulantă         | <input type="radio"/> Antepartum<br><input type="radio"/> Postpartum<br><input type="radio"/> Ante și postpartum<br><input type="radio"/> Nu a fost administrată |
| 144  | Erori în codificare maladiilor |  |
| 145  | NB                             |  |
| 146  | Copil viu, diagnoza            |  |
| <b>EXAMENE DE LABORATOR ȘI INSTRUMENTALE</b> |                                |  |
| 147  | <b>AGS</b>                     | <input type="radio"/> Norma<br><input type="radio"/> Patologie   |
| 148  | Hb                             |  |
| 149  | Er                             |  |
| 150  | IC                             |  |
| 151  | Ht                             |  |
| 152  | Tromb                          |  |
| 153  | Leuc                           |  |
| 154  | Nesegm                         |  |
| 155  | Segm                           |  |
| 156  | Limf                           |  |
| 157  | VSH                            |  |
| 158  | <b>AGU</b>                     | <input type="radio"/> Norma<br><input type="radio"/> Patologie   |
| 159  | Proteina (g/l)                 |  |
| 160  | Leucocite (c/v)                |  |
| 161  | Er                             |  |
| 162  | Bacterii                       | <input type="checkbox"/>   |
| 163  | <b>Neciporenco</b>             | <input type="radio"/> Norma<br><input type="radio"/> Patologie   |
| 164  | Leuc                           |  |
| 165  | Er                             |  |
| <b>Biochimia sângelui</b>                    |                                |  |
| 166  | Proteina totală (g/l)          |  |
| 167  | Bilirubina totală              |  |
| 168  | Bilirubina liberă              |  |
| 169  | Bilirubina conjugată           |  |
| 170  | Urea                           |  |
| 171  | Creatinina                     |  |
| 172  | ALT                            |  |
| 173  | AST                            |  |

|                                     |                                     |  |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 174                                 | PCR                                 |  |
| 175                                 | Glucoza                             |  |
| <b>Coagulograma</b>                 |                                     |  |
| 176                                 | Induce protrombinic                 |  |
| 177                                 | Fibrinogen, g/l                     |  |
| 178                                 | Timp. de coagulare                  |  |
| 179                                 | Timp. de sângerare                  |  |
| 180                                 | Timp protrombină                    |  |
| 181                                 | Timp de trombină                    |  |
| 182                                 | TTPA                                |  |
| 183                                 | <b>Grupa sangvină</b>               | <input type="radio"/> I(0)<br><input type="radio"/> II(A)<br><input type="radio"/> III(B)<br><input type="radio"/> IV(AB)  |
| 184                                 | <b>Rhezus</b>                       | <input type="radio"/> Pozitiv<br><input type="radio"/> Negativ   |
| 185                                 | <b>Titru a/c anti-Rh</b>            |  |
| 186                                 | <b>RW</b>                           | <input type="radio"/> Negativ<br><input type="radio"/> Pozitiv<br><input type="radio"/> Colectat, rezultat-abs.<br><input type="radio"/> Lipssește   |
| 187                                 | <b>HBsAg</b>                        | <input type="radio"/> Negativ<br><input type="radio"/> Pozitiv<br><input type="radio"/> Lipssește  |
| 188                                 | <b>HIV</b>                          | <input type="radio"/> Negativ<br><input type="radio"/> Pozitiv<br><input type="radio"/> Lipssește  |
| <b>Frotiu vaginal Gr. ambulator</b> |                                     |  |
| 189                                 | Flora                               | <input type="radio"/> Bastonașe<br><input type="radio"/> Coci<br><input type="radio"/> Mixtă   |
| 190                                 | Leuc (c/v)                          |  |
| 191                                 | M/o patologice                      | <input type="checkbox"/> Abs<br><input type="checkbox"/> Gonococ<br><input type="checkbox"/> Trihomonas<br><input type="checkbox"/> Celule-cheie<br><input type="checkbox"/> Miceliu de ciuperci |
| 192                                 | <b>Însămânțare din vagin (text)</b> |  |
| 193                                 | <b>Urocultura(text)</b>             |  |

|   |                                     |  |
|---|-------------------------------------|--|
| 194   | <b>CTG efectuat</b>                 | <input type="checkbox"/>   |
| 195   | Data CTG                            |  |
| 196   | Rezultatul CTG                      | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Suspect<br><input type="radio"/> Patologic   |
| 197   | CTG în naștere                      | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Suspect<br><input type="radio"/> Patologic   |
| <b>USG sarcinii 1 (staționar/ambulator)</b> |                                     |  |
| 198   | Data USG                            |  |
| 199   | V.G. (biometrie)                    |  |
| 200   | D.B.P.                              |  |
| 201   | L.F.                                |  |
| 202   | C.A.                                |  |
| 203   | C.C.                                |  |
| 204   | B.C.F.                              | <input type="radio"/> Prezente<br><input type="radio"/> Absente  |
| 205   | Prezența fătului                    | <input type="radio"/> Craniană<br><input type="radio"/> Pelvină<br><input type="radio"/> Transversă/oblică   |
| 206   | Insertia placentei                  | <input type="checkbox"/> Anterior<br><input type="checkbox"/> Anterior pe dreapta<br><input type="checkbox"/> Anterior pe stânga<br><input type="checkbox"/> Posterior<br><input type="checkbox"/> Posterior pe dreapta<br><input type="checkbox"/> Posterior pe stânga<br><input type="checkbox"/> Fundic<br><input type="checkbox"/> jos înserată<br><input type="checkbox"/> Praevia<br><input type="checkbox"/> Lateral pe stânga<br><input type="checkbox"/> Lateral pe dreapta |
| 207   | Gradul de maturitate a placentei    | <input type="radio"/> 0<br><input type="radio"/> 0-1<br><input type="radio"/> 1<br><input type="radio"/> 1-2<br><input type="radio"/> 2<br><input type="radio"/> 2-3<br><input type="radio"/> 3  |
| 208   | Grosimea placentei, mm              |  |
| 209   | Schimbări chistice/lacune placentei | <input type="checkbox"/>   |
| 210   | Calcinatale placentei               | <input type="checkbox"/>   |
| 211   | Semne de infecție intrauterină      | <input type="checkbox"/>   |
| 212   | LA, mm                              |  |
| 213   | Polihidramnion                      | <input type="checkbox"/>   |
| 214   | Oligoamnion                         | <input type="checkbox"/>   |
| 215   | Anomalie de dezvoltare la făt       | <input type="checkbox"/>   |
| 216   | Specifică anomalie                  |  |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 217 | Patologia cordonului ombilical              | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Circulară unică cervicală<br><input type="checkbox"/> Circulară dublă cervicală<br><input type="checkbox"/> Circulară triplă de cordon<br><input type="checkbox"/> Circulară cvadriplă sau> de cordon<br><input type="checkbox"/> Nod veritabil<br><input type="checkbox"/> Inserție marginală<br><input type="checkbox"/> Inserție vilamentoasă<br><input type="checkbox"/> Inserție excentrică<br><input type="checkbox"/> Procidența/prolaba rea anselor<br><input type="checkbox"/> 2 vase<br><input type="checkbox"/> Cordon scurt |
| 218 | Semne de fetopatie diabetică                | <input type="checkbox"/>  |
| 219 | Semne de boală hemolitică                   | <input type="checkbox"/>  |
| 220 | Masa probabilă a fătului, gr                |   |
| 221 | Doppler ombilical                           | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Insuf gr IA<br><input type="radio"/> Insuf gr IB<br><input type="radio"/> Insuf gr II<br><input type="radio"/> Insuf gr. III(nul/inversat)  |
| 222 | Doppler pe a. cerebra medie                 | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Patologic   |
| 223 | Doppler aa.uterine                          | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Patologic   |
| 224 | <b>USG sarcinii 2 (staționar/ambulator)</b> |   |
| 225 | Data USG                                    |   |
| 226 | V.G. (biometrie)                            |   |
| 227 | D.B.P.                                      |   |
| 228 | L.F.  |   |
| 229 | C.A.  |   |
| 230 | C.C.  |   |
| 231 | B.C.F.                                      | <input type="radio"/> Prezente<br><input type="radio"/> Absente   |
| 232 | Prezența fătului                            | <input type="radio"/> Craniană<br><input type="radio"/> Pelvină<br><input type="radio"/> Transversă/oblică  |
| 233 | Inserția placentei                          | <input type="checkbox"/> Anterior<br><input type="checkbox"/> Anterior pe dreapta<br><input type="checkbox"/> Anterior pe stânga<br><input type="checkbox"/> Posterior<br><input type="checkbox"/> Posterior pe dreapta<br><input type="checkbox"/> Posterior pe stânga<br><input type="checkbox"/> Fundic  |

|     |                                     |  |
|-----|-------------------------------------|--|
|     |                                     | <input type="checkbox"/> jos înserată<br><input type="checkbox"/> Praevia<br><input type="checkbox"/> Lateral pe stânga<br><input type="checkbox"/> Lateral pe dreapta   |
| 234 | Gradul de maturitate a placentei    | <input type="radio"/> 0<br><input type="radio"/> 0-1<br><input type="radio"/> 1<br><input type="radio"/> 1-2<br><input type="radio"/> 2<br><input type="radio"/> 2-3<br><input type="radio"/> 3  |
| 235 | Grosimea placentei, mm              |  |
| 236 | Schimbări chistice/lacune placentei | <input type="checkbox"/>   |
| 237 | Calcinat ale placentei              | <input type="checkbox"/>   |
| 238 | Semne de infecție intrauterină      | <input type="checkbox"/>   |
| 239 | LA, mm                              |  |
| 240 | Polihidramnion                      | <input type="checkbox"/>   |
| 241 | Oligoamnion                         | <input type="checkbox"/>   |
| 242 | Anomalie de dezvoltare la făt       | <input type="checkbox"/>   |
| 243 | Specifică anomalie                  |  |
| 244 | Patologia cordonului ombilical      | <input type="checkbox"/> Circulară unică cervicală<br><input type="checkbox"/> Circulară dublă cervicală<br><input type="checkbox"/> Circulară triplă de cordon<br><input type="checkbox"/> Circulară cvadriplă sau> de cordon<br><input type="checkbox"/> Nod veritabil<br><input type="checkbox"/> Inserție marginală<br><input type="checkbox"/> Inserție vilamentoasă<br><input type="checkbox"/> Procidența/prolaba rea anselor<br><input type="checkbox"/> 2 vase<br><input type="checkbox"/> Cordon scurt |
| 245 | Semne de fetopatie diabetică        | <input type="checkbox"/>   |
| 246 | Semne de boală hemolitică           | <input type="checkbox"/>   |
| 247 | Masa probabilă a fătului, gr        |  |
| 248 | Doppler ombilical                   | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Insuf gr IA<br><input type="radio"/> Insuf gr IB<br><input type="radio"/> Insuf gr II  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <input type="radio"/> Insuf gr. III(nul/inversat)                     |
| 249  | Doppler pe a. cerebra medie                  | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Patologic       |
| 250  | Doppler aa.uterine                           | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Patologic       |
| 251  | <b>USG postpartum:</b>                       | <input type="radio"/> Normal<br><input type="radio"/> Patologic       |
| <b>Investigația histo-patologică a placentei</b> |  |   |
| 252  | Nr studiului placentei                       |   |
| 253  | Rezultatul nașterii                          | <input type="radio"/> Viu-născut<br><input type="radio"/> Mort-născut |
| 254  | Biopsie extemporanee a complexului placentar | <input type="checkbox"/>  |
| 255  | Rezultat extemporanee                        |   |
| 256  | Masa fătului la naștere, gr                  |   |
| 257  | Masa placentei, gr.                          |   |
| 258  | Raport masa fătului/masa placentei           | / /   |
| 259  | Dimensiunile placentei                       |   |
| 260  | Volumul placentei, cm <sup>3</sup>           |   |
| 261  | Hipoplazia placentei                         | <input type="checkbox"/>  |
| 262  | <b>Placenta (text) Macro:</b>                |   |
| 263  | <b>Placenta (text) Micro:</b>                |   |

|     |                                       |  |
|-----|---------------------------------------|--|
| 264 | <b>Membrane (text) Macro:</b>         |  |
| 265 | <b>Membrane (text) Micro:</b>         |  |
| 266 | <b>Cordon ombilical (text) Macro:</b> |  |
| 267 | <b>Cordon ombilical (text) Micro:</b> |  |
| 268 | Inserția cordonului                   |  |

| DECES INTRAUTERIN A FĂTULUI<br>MATUR                                |  |
|---|--|
| 1. Nr cazului   |  |
| 2. Anul cazului   |  |
| 3. NPP  |  |
| 4. Nr fișei de staționar  |  |
| 5. În d-ul de trimitere specificată moarte antenatală?              | <input type="checkbox"/>   |
| 6. În d-ul la internare specificată moarte antenatală a fătului?    |  |
| 7. Perioada lipsei mișcărilor fetale, ore                           |  |
| 8. Timpul de la confirmare decesului până la rezolvare cazului, ore |  |
| 9. Locul survenirii decesului                                       | <input type="radio"/> La domiciliul Nivelul I<br><input type="radio"/> Nivelul II<br><input type="radio"/> Nivelul III<br><input type="radio"/> În timpul transport de la nivel inferior |
| 10. Sex (masc/fem)  |  |
| 11. Masa fătului  |  |
| 12. Talia, cm   |  |
| 13. CC, cm  |  |
| 14. CT, cm  |  |
| 15. Studiul MORFO-PATOLOGIC mort-născutului efectuat                | <input type="checkbox"/>   |
| 16. Boala principală (text)   |  |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| 17. Fond (text)                  |  |
| 18. Complicații (text)           |  |
| 19. Concomitent (text)           |  |
| 20. Cauza principală a decesului | <input type="radio"/> Infecția intrauterină a fătului<br><input type="radio"/> Hipoxia intrauterină cronică<br><input type="radio"/> Hipoxia intrauterină acută<br><input type="radio"/> Anomalii de dezvoltare a fătului<br><input type="radio"/> Disfuncție sau anomalie placentei<br><input type="radio"/> Patologie cordonului ombilical<br><input type="radio"/> Trauma<br><input type="radio"/> Neidentificată<br><input type="radio"/> Alta |
| 21. Cauze decesului (morfopat)   | <input type="checkbox"/> Infecția intrauterină<br><input type="checkbox"/> Hipoxia intrauterină cronică<br><input type="checkbox"/> Hipoxia intrauterină acută<br><input type="checkbox"/> Anomalii de dezvoltare a fătului<br><input type="checkbox"/> Afecțiuni inflamatorii a placentei<br><input type="checkbox"/> Disfuncție sau anomalie placentei sau<br><input type="checkbox"/> Patologie sau anomalie cordonului ombilical               |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   |  | <input type="checkbox"/> Trauma<br><input type="checkbox"/> Neidentificată<br><input type="checkbox"/> Altă   |
| 22. Hipotrofia congenitală a fătului                        |  | <input type="checkbox"/>  |
| 23. Divergențe între d-ul clinic și morfopatologic          |  | <input type="checkbox"/>  |
| 24. Specificați divergențe în d-ul clinic și morfopatologic |  |   |
| 25. Cazul este clasat la nivel spitalicesc                  |  | <input type="radio"/> Inevitabil<br><input type="radio"/> Cond. evitabil<br><input type="radio"/> Evitabil  |
| <b>Clasificare ReCoDe</b>                                   |  |   |
| 26. FĂTUL A   |  | <input type="checkbox"/> Anomalie congenitală letală<br><input type="checkbox"/> Infecție<br><input type="checkbox"/> Infecție cronică (TORCH)<br><input type="checkbox"/> Infecție acută<br><input type="checkbox"/> Hidrops non-imun<br><input type="checkbox"/> Hemoragie fetomaternală<br><input type="checkbox"/> Transfuzie de la geamăn la geamăn<br><input type="checkbox"/> Retenție de creștere intrauterină(<10 centile<br><input type="checkbox"/> Alte |
| 27. Specifică alte  |  |   |
| 28. CORDON OMBILICAL B                                      |  | <input type="checkbox"/> Prolabare<br><input type="checkbox"/> Circulară sau nod cu constricție<br><input type="checkbox"/> Inserție vilamentoasă<br><input type="checkbox"/> Alte  |
| 29. Specifică alte  |  |   |
| 30. PLACENTA C  |  | <input type="checkbox"/> Decolare<br><input type="checkbox"/> Praevia<br><input type="checkbox"/> Vasa praevia  |

|                              |  |   |
|------------------------------|--|---|
|                              |  | <input type="checkbox"/> Altă „insuficiența placentară” (infarcte)<br><input type="checkbox"/> Altă patologie placentară  |
| 31. Specifică altă patologie |  |   |
| 32. LICHID AMNIOTIC D        |  | <input type="checkbox"/> Corioamnionita<br><input type="checkbox"/> Oligoamnion<br><input type="checkbox"/> Polihidramnion<br><input type="checkbox"/> Alte   |
| 33. Specifică alte           |  |   |
| 34. UTERE                    |  | <input type="checkbox"/> Ruptura<br><input type="checkbox"/> Alte   |
| 35. Specifică alte           |  |   |
| 36. MAMA F                   |  | <input type="checkbox"/> Diabet<br><input type="checkbox"/> Afecțiunile glandei tiroide<br><input type="checkbox"/> Hipertensiunea esențială<br><input type="checkbox"/> Dereglări hipertensive în sarcină<br><input type="checkbox"/> Sindrom lupus/antifosfolipidic<br><input type="checkbox"/> Colestază<br><input type="checkbox"/> Abuz de substanțe/medicamente |
| 37. INTRAPARTUM G            |  | <input type="checkbox"/> Asfixia<br><input type="checkbox"/> Trauma în naștere  |
| 38. TRAUMA H                 |  | <input type="checkbox"/> Externă<br><input type="checkbox"/> Iatrogenă  |
| 39. NECLASIFICABIL I         |  | <input type="radio"/> Condiție relevantă nedepistată<br><input type="radio"/> Nu există informație disponibilă  |
| 40. NB                       |  |   |

## Anexa 2. Chestionarul autopsiei verbale

| AUTOPSIE VERBALĂ<br>STUDIUL MORTINATALITĂȚII LA<br>TERMEN |                   |   |
|---|-------------------|---|
| 1.  | NPP               |   |
| 2.  | Nr cazului        |   |
| 3.  | Anul cazului      |   |
| 4.  | Nr fișei medicale |   |
| 5.  | Telefon           | Mob:<br><br>Dom:  |
| 6.  | Studii            | <input type="radio"/> Primare<br><input type="radio"/> Medii incomplete<br><input type="radio"/> Medii<br><input type="radio"/> Medii speciale<br><input type="radio"/> Superioare incomplete<br><input type="radio"/> Superioare<br><input type="radio"/> Lipsa completă de studii<br><input type="radio"/> Nu dorește să răspundă |
| 7.  | Statut marital    | <input type="radio"/> Celibatară<br><input type="radio"/> Căsătorită<br><input type="radio"/> Concubină<br><input type="radio"/> Divorțată<br><input type="radio"/> Văduvă<br><input type="radio"/> Nu dorește să răspundă  |
| 8.  | Copii născuți     | <input type="radio"/> De la un singur partener<br><input type="radio"/> Diferiți parteneri<br><input type="radio"/> Nu dorește să răspundă  |
| 9.  | Naționalitatea    | <input type="radio"/> Mold<br><input type="radio"/> Rus<br><input type="radio"/> Ucrainean<br><input type="radio"/> Bulgar<br><input type="radio"/> Gagauz<br><input type="radio"/> Altă  |

|     |   |  |
|-----|---|--|
|     |   | <input type="radio"/> Nu dorește să răspundă   |
| 10. | Locul de muncă                                  | <input type="checkbox"/>   |
| 11. | Profesia sau funcția                            |  |
| 12. | Caracterul muncii                               | <input type="radio"/> Fizic<br><input type="radio"/> Intelectual<br><input type="radio"/> Nu poate specifica   |
| 13. | Condiții de muncă                               | <input type="radio"/> Favorabile<br><input type="radio"/> Nocive<br><input type="radio"/> Nu poate specifica   |
| 14. | Specificați factori nocivi                      |  |
| 15. | Oferit concediul de maternitate la 30 săpt.     | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 16. | A lucrat gravida după 30 săpt. de sarcină?      | <input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Parțial<br><input type="radio"/> În volum deplin   |
| 17. | Condiții de trai                                | <input type="radio"/> Satisfăcătoare<br><input type="radio"/> Nesatisfăcătoare   |
| 18. | Venitul lunar al familiei, lei                  |  |
| 19. | Cum apreciază femeia venitul lunar al familiei  | <input type="radio"/> Înalt<br><input type="radio"/> Mediu<br><input type="radio"/> Inferior de mediu<br><input type="radio"/> Extrem de jos<br><input type="radio"/> Nu dorește să răspundă |
| 20. | Relații de rudenie între soți (consangvinitate) | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 21. | Abuzul în familie                               | <input type="checkbox"/> Nu<br><input type="checkbox"/> Psihic<br><input type="checkbox"/> Fizic<br><input type="checkbox"/> Sexual<br><input type="checkbox"/> Nu dorește să răspundă       |
| 22. | Debutul vieții sexuale, ani                     |  |
| 23. | Graviditate (nr)                                |  |
| 24. | Paritate (nr)                                   |  |

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 25. | Avorturi medicale (nr)   |  |
| 26. | Avorturi medicale  | <input type="checkbox"/> Vacuum-aspirația sau chiuretaj<br><input type="checkbox"/> Medicamentos<br><input type="checkbox"/> La indicații după 12 săpt   |
| 27. | Avorturi spontane (nr)   |  |
| 28. | Avorturi spontane  | <input type="checkbox"/> ≤8 săpt<br><input type="checkbox"/> 8-12 săpt.<br><input type="checkbox"/> ≥ 12 săpt.   |
| 29. | Utilizarea metodelor de contracepție înainte de sarcina actuală                  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 30. | Metoda de contracepție utilizată înainte de sarcină actuală și durata utilizării | <input type="checkbox"/> Coitus întrerupt<br><input type="checkbox"/> De barieră<br><input type="checkbox"/> DIU<br><input type="checkbox"/> Hormonală (COC, progestine)<br><input type="checkbox"/> Locală (spermicide)<br><input type="checkbox"/> Alta  |
| 31. | Evaluare medicală preconcepțională de către medicul de familie                   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 32. | Evaluare medicală preconcepțională de către ginecolog                            | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 33. | Factori de risc preconcepționali social-biologici*                               | <input type="checkbox"/> Vârsta < 20 de ani<br><input type="checkbox"/> Vârsta >35 de ani<br><input type="checkbox"/> Vârsta partenerului ≥ 40 ani<br><input type="checkbox"/> Consanguitatea<br><input type="checkbox"/> Factori profesionali dăunători la mama și la tată<br><input type="checkbox"/> Fumatul<br><input type="checkbox"/> Alcoolul |

|     |  |  |
|-----|--|--|
|     |  | <input type="checkbox"/> Cofeina<br><input type="checkbox"/> Obezitatea<br><input type="checkbox"/> Factori stresanți<br><input type="checkbox"/> Înălțimea mamei mai joasă de 150 cm<br><input type="checkbox"/> Sarcina nedorită<br><input type="checkbox"/> Lipsesc   |
| 34. | Factori de risc preconcepționali extragenitali*<br><br>Specificați:  | <input type="checkbox"/> Boala cardiacă<br><input type="checkbox"/> HTA<br><input type="checkbox"/> Maladie pulmonară<br><input type="checkbox"/> Maladie renală<br><input type="checkbox"/> Diabet<br><input type="checkbox"/> Patologie a gl. tiroide<br><input type="checkbox"/> Anemie<br><input type="checkbox"/> Coagulopatie<br><input type="checkbox"/> Miopie sau alte maladii oftalmologice<br><input type="checkbox"/> Infecții specifice cronice (tuberculoză, bruceleză, sifilis, toxoplazmoză) |
| 35. | Consultul pregravidar al specialiștilor în prezența patologiei extragenitale (ex.:internist, endocrinolog) | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 36. | Tratament patologiei somatice asociate pînă la instalarea sarcinii actuale                                 | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 37. | Factori de risc preconcepționali obstetricali*<br><br>Specificați:   | <input type="checkbox"/> Avorturi în anamneză (≥ 2)<br><input type="checkbox"/> ASH (>2 avorturi)<br><input type="checkbox"/> Avort electiv în al 2-lea trimestru<br><input type="checkbox"/> > 4 nașteri în anamneză<br><input type="checkbox"/> Nașteri premature  |

|     |  |  |
|-----|--|--|
|     |  | <input type="checkbox"/> Interval între nașteri <2 ani<br><input type="checkbox"/> Anomalii congenitale la copii precedenți<br><input type="checkbox"/> Masa copilului <2500 gr<br><input type="checkbox"/> Masa copilului >4000gr<br><input type="checkbox"/> Sterilitate în anamneză<br><input type="checkbox"/> Cicatrice pe uter după operație<br><input type="checkbox"/> Tumori ale uterului și ovarelor<br><input type="checkbox"/> Sarcina ectopică în anamneză<br><input type="checkbox"/> Anomalii de dezvoltare ale uterului<br><input type="checkbox"/> Infecțiile tractului reproductiv |
| 38. | Boli sexual transmisibile suportate                    | <input type="checkbox"/> Sifilis<br><input type="checkbox"/> HIV/SIDA<br><input type="checkbox"/> Gonoreea<br><input type="checkbox"/> Trihomonioza<br><input type="checkbox"/> Herpes genital<br><input type="checkbox"/> Pediculoza pubiană<br><input type="checkbox"/> Condiloame acuminate   |
| 39. | Efectuat tratamentul maladiilor sexual transmisibile   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 40. | Hemoragie în nașterile precedente                      | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 41. | Specificați cauza hemoragiilor în nașterile precedente |  |
| 42. | Hemoragie după întreruperea sarcinii                   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 43. | Intervenții chirurgicale în nașteri precedente         | <input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Operație cezariană<br><input type="radio"/> Forceps  |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     |   | <input type="radio"/> Vacuum extracție<br><input type="radio"/> Epiziotomie<br><input type="radio"/> Chiuretaj postpartum   |
| 44. | Afecțiuni puerperale în postpartum  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 45. | Gr sangvină   | <input type="radio"/> I (O)<br><input type="radio"/> II(A)<br><input type="radio"/> III(B)<br><input type="radio"/> IV(AB)<br><input type="radio"/> Nu poate specifica  |
| 46. | Rh factor pacientei   | <input type="radio"/> Pozitiv<br><input type="radio"/> Negativ  |
| 47. | S-a administrat Ig anti-Rh timp de 72 ore după naștere sau avort precedent la femeia cu Rh (-) neg.           | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 48. | Dacă nu, specificați de ce nu a fost efectuat   | <input type="radio"/> Actuală sarcina este prima<br><input type="radio"/> Partener are Rh (-)neg<br><input type="radio"/> Nu a fost propusă<br><input type="radio"/> Pacienta a refuzat<br><input type="radio"/> Nu poate specifica |
| 49. | Tratament preconcepțional în cazul antecedentelor obstetricale complicate (ex. ASH)                           | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 50. | Recomandări pentru pregătirea cuplului către sarcina (consultul medical, fumatul, alcoolul, alimentația etc.) | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 51. | Acid folic preconcepțional și durată administrării(lun)   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu<br><hr/>   |

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 52. | Sarcina actuală planificată   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 53. | Sarcina actuală dorită  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 54. | Dacă nedorită, a avut dorința ca sarcina să fie întreruptă                              | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 55. | Dacă ați solicitat întreruperea sarcinii, specificați cauze de ce nu a fost întreruptă? | <input type="radio"/> Termenul sarcinii >12 săpt.<br><input type="radio"/> Lipsa resurselor financiare pentru întreruperea la cerere a sarcinii în tr. I<br><input type="radio"/> La insistența partenerului<br><input type="radio"/> Altă cauză<br><input type="radio"/> Nu poate specifica |
| 56. | Termenul luării la evidență (săpt.compl.)   |  |
| 57. | Luată la evidență   | <input type="radio"/> <12 s.<br><input type="radio"/> ≥ 12 s.<br><input type="radio"/> Nu poate specifica  |
| 58. | Cauza luării tardive la evidență  | <input type="radio"/> Lipsa informării<br><input type="radio"/> Lipsa dorinței<br><input type="radio"/> Depistare tardivă a sarcinii<br><input type="radio"/> Aflare peste hotare<br><input type="radio"/> Altă cauză  |
| 59. | Prescris acidul folic în I tr. de sarcină de către medic                                | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 60. | A consumat gravida comp. de acid folic  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 61. | Prescrise comprimate de fier în cazul anemiei la gravida de către medic                 | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 62. | A consumat gravida preparate de fier  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |
| 63. | Greutate la începutul sarcinii, kg  |  |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 64. | Adaos ponderal în sarcină, kg   |   |
| 65. | Examen USG pe parcursul sarcinii  | <input type="checkbox"/>  |
| 66. | Nr de USG în sarcină  |   |
| 67. | USG la 11-13 săpt (neobligator)   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 68. | USG la 18-21 săptămîni (obligator)  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 69. | Consult genetic (vârsta mamei >35ani, anamneza familială agravată, 3 pierderi de sarcină la rând, un copil născut cu defecte sau boli genetice) | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 70. | L-fetoproteina în sarcină la indicații  | <input type="checkbox"/>  |
| 71. | Dublu test în sarcină   | <input type="checkbox"/>  |
| 72. | Triplu test în sarcină  | <input type="checkbox"/>  |
| 73. | Amniocenteza în sarcină la indicații și rezultat  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Cariotip normal<br><input type="radio"/> Cariotip patologic   |
| 74. | Nr de vizite la medicul de familie  |   |
| 75. | Nr de vizite la ginecolog   |   |
| 76. | Consultații ginecologice în afara CCD sau CS  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 77. | Determinat riscul în sarcină  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 78. | Evoluția sarcinii   | <input type="checkbox"/> Fără particularit.<br><input type="checkbox"/> Iminență de avort spontan precoce<br><input type="checkbox"/> Gestoza precoce<br><input type="checkbox"/> Iminență de avort spontan tardiv<br><input type="checkbox"/> Iminență de naștere prematură<br><input type="checkbox"/> Infecție i/uterină<br><input type="checkbox"/> Oligoamnion |

|     |  |  |
|-----|--|--|
|     |  | <input type="checkbox"/> Polihidramnion<br><input type="checkbox"/> Colpită<br><input type="checkbox"/> Acutizare pielonefritei cronice<br><input type="checkbox"/> HTA<br><input type="checkbox"/> IRA<br><input type="checkbox"/> RDIUF<br><input type="checkbox"/> Alte   |
| 79. | Spitalizări pe parcursul sarcinii și Nr                                    | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Nr   |
| 80. | Preparate administrate pe parcursul sarcinii                               | <input type="checkbox"/> Acid folic<br><input type="checkbox"/> Iodomarin<br><input type="checkbox"/> Ogestan<br><input type="checkbox"/> Preparate de fier<br><input type="checkbox"/> Preparate de calciu<br><input type="checkbox"/> MgB <sub>6</sub><br><input type="checkbox"/> MgSO <sub>4</sub><br><input type="checkbox"/> Diufaston<br><input type="checkbox"/> Utrogestan<br><input type="checkbox"/> Papaverina<br><input type="checkbox"/> Drotaverina<br><input type="checkbox"/> Antibiotice<br><input type="checkbox"/> Canephron<br><input type="checkbox"/> Uroseptice<br><input type="checkbox"/> L-tiroxina<br><input type="checkbox"/> Dexametazona<br><input type="checkbox"/> Dopeghyt<br><input type="checkbox"/> Nifedipina<br><input type="checkbox"/> Metoclopramid<br><input type="checkbox"/> Alte |
| 81. | I-a fost recomandată frecventarea ședințelor de pregătire psiho-emoțională | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu   |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     | stipulate în Carnet Perinatal   |   |
| 82. | A frecventat gravida ședințe de pregătire psiho-emoțională stipulate în Carnet Perinatal  | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu<br><input type="radio"/> Nr(din 4 obligatorii)   |
| 83. | Informată gravidei despre semne de pericol în sarcină   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 84. | Informată gravida despre necesitatea supravegherii mișcărilor fetale și adresării după ajutor medical în cazul schimbării caracterului mișcărilor lui | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 85. | A fost prezentă încetinirea mișcărilor fetale în sarcina actuală?   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 86. | A fost prezentă dispariția completă a mișcărilor fetale în sarcina actuală?   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 87. | S-a adresat gravida după ajutor medical în cazul schimbării caracterului mișcărilor fătului   | <input type="radio"/> Da<br><input type="radio"/> Nu  |
| 88. | Unde primar s-a adresat gravida în cazul încetinerii/dispariției mișcărilor fetale sau prezenței altor semne de pericol?                              | <input type="radio"/> AMU<br><input type="radio"/> Medic de familie<br><input type="radio"/> Ginecolog (centrul consultativ)<br><input type="radio"/> Ginecolog (staționar) |
| 89. | La cât timp după apariția semnelor de pericol s-a   |   |

|     |  |   |
|-----|--|---|
|     | adresat pacienta după ajutor (ore)   |   |
| 90. | La cât după apariția semnelor de pericol a fost spitalizată gravida în staționar (ore) |   |
| 91. | Gravida transportată   | <input type="radio"/> AMU<br><input type="radio"/> Transport public<br><input type="radio"/> De sine stătător   |
| 92. | Poziție preferabilă în timpul somnului   | <input type="checkbox"/> Decubit dorsal<br><input type="checkbox"/> Lateral pe stângă<br><input type="checkbox"/> Lateral pe dreapta<br><input type="checkbox"/> Pe abdomen<br><input type="checkbox"/> Nu există poziție preferabilă |
| 93. | Durata somnului pe parcursul nopții (ore)  |   |
| 94. | Somnul pe parcursul zilei  | <input type="radio"/> Niciodată<br><input type="radio"/> Rar<br><input type="radio"/> Regular   |
| 95. | Durata somnului pe parcursul zilei (ore)   |   |
| 96. | Înainte de încetinirea mișcărilor fetale în ce poziție ultima dată a dormit gravida    | <input type="radio"/> Decubit dorsal<br><input type="radio"/> Lateral pe stângă<br><input type="radio"/> Lateral pe dreapta<br><input type="radio"/> Pe abdomen<br><input type="radio"/> Nu poate relata                              |
| 97. | Suport psiho-emoțional din partea lucrătorilor medicali (ambulatoriu)                  | <input type="radio"/> Satisfăcător<br><input type="radio"/> Nesatisfăcător  |
| 98. | Suport psiho-emoțional din partea lucrătorilor medicali (staționar)                    | <input type="radio"/> Satisfăcător<br><input type="radio"/> Nesatisfăcător  |
| 99. | Suport psiho-emoțional din partea familiei   | <input type="radio"/> Satisfăcător<br><input type="radio"/> Nesatisfăcător  |

|   |           |
|---|-----------|
| 100.  | <b>NB</b> |
| *Conform Ghidului A Național de perinatologie |           |

### Anexe 3. Certificate de inovator

  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)  
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

## Certificat de inovator

Nr. 465 data 14 mai 2018  
acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **BURSACOVȘCHI N., SINIȚINA L., DAVID V., PETROVICI V., SAMCIUC ȘT., ȘAPTEFRĂȚI L.**  
(autorilor & coautorilor, grad științific, locul de muncă)

Pentru inovația **”METODĂ DE EVALUARE MACROSCOPICĂ A PARTICULARITĂȚILOR VASCULARIZĂRII CORIONULUI VILAR PLACENTAR”**  
(denumirea)



Director general IMSP IMșiC  
Dr. șt. med., conf. univ.  
**Sergiu GLADUN**

  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)  
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

## Certificat de inovator

Nr. 484 data 28 martie 2022  
acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **DORIF Alexandr, BURSACOVȘCAIA Natalia, SACARĂ Victoria, OPALCO Igor, GLADUN Sergiu**  
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația **”METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI rs5985 A GENEI F13A1 CA O CAUZĂ TROMBOFILOR EREDITARE”**  
(denumirea)



Director general IMSP IMșiC  
Dr. șt. med., conf. univ.  
**Sergiu GLADUN**







MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)  
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

## Certificat de inovator

Nr. 487

data 28 martie 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **DORIF Alexandr, BURSACOVSCAIA Natalia, SACARĂ Victoria, OPALCO Igor,**  
**GLADUN Sergiu**

(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația **„METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICAREA POLIMORFISMULUI  
RS1801131 A GENEI MTHFR CA O CAUZĂ DE REGLARILOR EREDITARE A METABOLISMULUI  
ACIDULUI FOLIC”**



Director general IMSP IMșiC  
Dr. șt. med., conf. univer.  
**Sergiu GLADUN**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)  
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

## Certificat de inovator

Nr. 488

data 28 martie 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **DORIF Alexandr, BURSACOVSCAIA Natalia, SACARĂ Victoria, OPALCO Igor,**  
**GLADUN Sergiu**

(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația **„METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICAREA POLIMORFISMULUI  
RS1801133 A GENEI MTHFR CA O CAUZĂ DE REGLARILOR EREDITARE A METABOLISMULUI  
ACIDULUI FOLIC SI A METIONINEI”**



Director general IMSP IMșiC  
Dr. șt. med., conf. univer.  
**Sergiu GLADUN**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)  
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

## Certificat de inovator

Nr. 489

data 28 martie 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele  
GLADUN Sergiu

DORIF Alexandr, BURSACOVSCAIA Natalia, SACARĂ Victoria, OPALCO Igor,

(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI RS1801394 A GENEI MTRR CA O CAUZĂ DEREGLĂRILOR EREDITARE A METABOLISMULUI METIONINEI”



Director general IMSP IMșiC  
Dr. șt. med., conf. univ.  
Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)  
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

## Certificat de inovator

Nr. 490

data 28 martie 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele  
GLADUN Sergiu

DORIF Alexandr, BURSACOVSCAIA Natalia, SACARĂ Victoria, OPALCO Igor,

(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI RS1805087 A GENEI MTRR CA O CAUZĂ DEREGLĂRILOR EREDITARE A METABOLISMULUI METIONINEI”



Director general IMSP IMșiC  
Dr. șt. med., conf. univ.  
Sergiu GLADUN

## Anexa 4. Acte de implementare

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93  
MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ПМСУ ИМИР)

ул. Бурбиста, 93  
MD-2062, мун/г Кишинэу  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



APROB

Director IMSP IMȘIC  
Dr. șt. med. conf. univ.  
Sergiu GLADUN


28" Martie 2022

### ACT DE IMPLEMENTARE N4

1. Denumirea propunerii de implementare: "UTILIZAREA METODEI TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI rs5985 A GENEI F13A1 CA O CAUZĂ A TROMBOFILIEI EREDITARE"
2. De cine a fost propusă: DORIF, A., BURSACOVSCAIA, N., SACARĂ, V., OPALCO I., GLADUN, S.
3. Unde a fost implementată: Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘIC
4. Surse de informație:  
<https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>  
[www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html](http://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html)  
[https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf)
5. Anul implementării: aa. 2021-2022
6. Rezultatele implementării: Eficientizarea diagnosticului molecular genetic a pacienților cu trombifilia ereditară legată de gena F13A1.
7. Eficacitatea implementării: Importanța social-medicală și economică rezidă în posibilitatea de diagnosticare rapidă, cu un de etape mai puțin și posibilitatea de a diagnostica simultan până la 96 de probe.

Șef centru CSRGM

Dr. șt. med., conf. cerc.

 Igor OPALCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere de inovație certificată cu nr. 484.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;

[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ПМСУ ИМнР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун.г Кишинэу

Тел. + 373 22 52-36-61;

[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



APROB

Director IMSP IMȘIC  
Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

"28" Martie 2022

#### ACT DE IMPLEMENTARE N5

1. Denumirea propunerii de implementare: "METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI RS6025 A GENEI *FV* CA O CAUZĂ A TROMBOFILIEI EREDITARE"
2. De cine a fost propusă: DORIF, A., BURSACOVSCAIA, N., SACARĂ, V., OPALCO I., GLADUN, S.
3. Unde a fost implementată: Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘIC
4. Surse de informație:  
<https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>  
[www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html](http://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html)  
[https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf)
5. Anul implementării: aa. 2021-2022
6. Rezultatele implementării: Eficientizarea diagnosticului molecular genetic a pacienților cu trombofilia ereditară legată de factorul V Leiden.
7. Eficacitatea implementării: Importanța social-medicală și economică rezidă în posibilitatea de diagnosticare rapidă, cu un de etape mai puțin și posibilitatea de a diagnostica simultan până la 96 de probe.

Șef centru CSRGM

Dr. șt. med., conf. cerc.

Igor OPALCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere de inovație certificată cu nr. 485

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93  
MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ИМСУ ИМШР)

ул. Бурбиста, 93  
MD-2062, мун/г Кишинэу  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)

APROB

Director IMSP IMȘIC  
Dr. șt. med., conf. univ.  
Sergiu GLADUN


28 Martie 2022

#### ACT DE IMPLEMENTARE №6

1. Denumirea propunerii de implementare: ” METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI rs1799963 A GENEI *FII* CA O CAUZĂ A TROMBOFILIEI EREDITARE”
2. De cine a fost propusă: DORIF, A., BURSACOVSCAIA, N., SACARĂ, V., OPALCO I., GLADUN, S.
3. Unde a fost implementată: Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘIC
4. Surse de informație:  
<https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>  
[www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html](http://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html)  
[https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf)
5. Anul implementării: aa. 2021-2022
6. Rezultatele implementării: Eficientizarea diagnosticului molecular genetic a pacienților cu trombofilia ereditară legată de factorul V Leiden.
7. Eficacitatea implementării: Importanța social-medicală și economică rezidă în posibilitatea de diagnosticare rapidă, cu un număr de etape mai puțin și posibilitatea de a diagnostica simultan până la 96 de probe.

Șef centru CSRGM

Dr. șt. med., conf. cerc.

 Igor OPALCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere de inovație certificată cu nr. 486

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93  
MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ПМСУ ИМяР)

ул. Буребиста, 93  
MD-2062, мун/г Кишинэу  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)

APROB

Director IMSP IMȘIC

Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

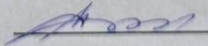
28 Martie 2022

#### ACT DE IMPLEMENTARE *N7*

1. Denumirea propunerii de implementare: "METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI RS1801131 A GENEI *MTHFR* CA O CAUZĂ DEREGLARILOR EREDITARE A METABOLISMULUI ACIDULUI FOLIC"
2. De cine a fost propusă: DORIF, A., BURSACOVSCAIA, N., SACARĂ, V., OPALCO I., GLADUN, S.
3. Unde a fost implementată: Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘIC
4. Surse de informație:  
<https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>  
[www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html](http://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html)  
[https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf)
5. Anul implementării: aa. 2021-2022
6. Rezultatele implementării: Eficientizarea diagnosticului molecular genetic a pacienților cu dereglarea metabolismului metioninei legate de gena *MTHFR*.
7. Eficacitatea implementării: Importanța social-medicală și economică rezidă în posibilitatea de diagnosticare rapidă, cu un de etape mai puțin și posibilitatea de a diagnostica simultan până la 96 de probe.

Șef centru CSRGM

Dr. șt. med., conf. cerc.

 Igor OPALCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere de inovație certificată cu nr. 487

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93  
MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ПМСУ ИМиР)

ул. Бурбиста, 93  
MD-2062, мун/г Кишинэу  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



APROB

Director IMSP IMȘIC  
Dr. șt. med., conf. univ.

**Sergiu GLADUN**

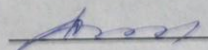
"28" Martie 2022

#### ACT DE IMPLEMENTARE №8

1. Denumirea propunerii de implementare: "METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI RS1801133 A GENEI *MTHFR* CA O CAUZĂ DEREGLARILOR EREDITARE A METABOLISMULUI ACIDULUI FOLIC"
2. De cine a fost propusă: DORIF, A., BURSACOVSCAIA, N., SACARĂ, V., OPALCO I., GLADUN, S.
3. Unde a fost implementată: Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘIC
4. Surse de informație:  
<https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>  
[www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html](http://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html)  
[https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf)
5. Anul implementării: aa. 2021-2022
6. Rezultatele implementării: Eficientizarea diagnosticului molecular genetic a pacienților cu dereglarea metabolismului metioninei legate de gena *MTHFR*.
7. Eficacitatea implementării: Importanța social-medicală și economică rezidă în posibilitatea de diagnosticare rapidă, cu un de etape mai puțin și posibilitatea de a diagnostica simultan până la 96 de probe.

Șef centru CSRGM

Dr. șt. med., conf. cerc.

 Igor OPALCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere de inovație certificată cu nr. 488

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93  
MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ПМСУ ИМшР)

ул. Бурбиста, 93  
MD-2062, мун/г Кишинэу  
Tel. + 373 22 52-36-61;  
[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



APROB

Director IMSP IMȘIC

Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

"28" Martie 2022

#### ACT DE IMPLEMENTARE *19*

1. Denumirea propunerii de implementare: "METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI RS1805087 A GENEI *MTRR* CA O CAUZĂ DEREGLARILOR EREDITARE A METABOLISMULUI METIONINEI"
2. De cine a fost propusă: DORIF, A., BURSACOVSCAIA, N., SACARĂ, V., OPALCO I., GLADUN, S.
3. Unde a fost implementată: Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘIC
4. Surse de informație:  
<https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>  
[www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html](http://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html)  
[https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf)
5. Anul implementării: aa. 2021-2022
6. Rezultatele implementării: Eficientizarea diagnosticului molecular genetic a pacienților cu dereglarea metabolismului metioninei legate de gena *MTRR*.
7. Eficacitatea implementării: Importanța social-medicală și economică rezidă în posibilitatea de diagnosticare rapidă, cu un de etape mai puțin și posibilitatea de a diagnostica simultan până la 96 de probe.

Șef centru CSRGM

Dr. șt. med., conf. cerc.

Igor OPALCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere de inovație certificată cu nr. 489



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;

[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ИМСУ ИМИР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу  
Tel. + 373 22 52-36-61;

[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



APROB

Director IMSP IMȘIC

Dr. Șt. medic., conf. univ.

Sergiu GLADUN

"28" Martie 2022

#### ACT DE IMPLEMENTARE N°10

1. Denumirea propunerii de implementare: "METODA TaqMan qPCR PENTRU DIAGNOSTICARE POLIMORFISMULUI RS1805087 A GENEI MTR CA O CAUZĂ DEREGLARILOR EREDITARE A METABOLISMULUI METIONINEI"
2. De cine a fost propusă: DORIF, A., BURSACOVSCAIA, N., SACARĂ, V., OPALCO I., GLADUN, S.
3. Unde a fost implementată: Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘIC
4. Surse de informație:  
<https://www.applied-maths.com/applications/taqman-based-snp-genotyping>  
[www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html](http://www.thermofisher.com/md/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html)  
[https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan\\_SNP\\_Genotyping\\_Assays\\_man.pdf](https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf)
5. Anul implementării: aa. 2021-2022
6. Rezultatele implementării: Eficientizarea diagnosticului molecular genetic a pacienților cu dereglarea metabolismului acidului folic și metioninei legate de gena MTR.
7. Eficacitatea implementării: Importanța social-medicală și economică rezidă în posibilitatea de diagnosticare rapidă, cu un de etape mai puțin și posibilitatea de a diagnostica simultan până la 96 de probe.

Șef centru CSRGM

Dr. șt. med., conf. cerc.

Igor OPALCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere de inovație certificată cu nr. 490

**Anexa 5. Genotipurile observate și așteptate în cele două loturi de studiu**

**Tabelul A5.1. Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR C677T în cele două loturi de studiu**

| Lotul de bază   | MTHFR C677T |          |          |        |
|---|-------------|----------|----------|--------|
| Genotipuri observate  | AA          | AB       | BB       | Total  |
| Numărul de genotipuri observate<br>[ <i>O</i> ]               | 17          | 15       | 3        | 35     |
|   |             |          |          |        |
| Alele observate   | A           | B        |          |        |
| Număr observat de alele                                       | 49          | 21       |          | 70     |
| Frecvența alelelor observate[ <i>p, q</i> ]                   | 0,70000     | 0,30000  |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor[ $p^2, 2pq, q^2$ ]        | 0,49000     | 0,42000  | 0,09000  |        |
|   |             |          |          |        |
| Genotipuri așteptate  | AA'         | AB'      | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri[ <i>E</i> ]                    | 17,15000    | 14,70000 | 3,15000  | 35     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ <i>O-E</i> ]       | -0,15000    | 0,30000  | -0,15000 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat<br>[ $(O-E)^2$ ] | 0,02250     | 0,09000  | 0,02250  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]   | 0,00131     | 0,00612  | 0,00714  |        |
|   |             |          |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                              | 0,01458     |          |          |        |
| Numărul de grade de libertate[ <i>f</i> ]                     | 1           |          |          |        |
| Probabilitate de distribuție[ <i>P</i> ]                      | 0,90390     |          |          | 90,39% |
|   |             |          |          |        |
| Lotul de control  | MTHFR C677T |          |          |        |
| Genotipuri observate  | AA          | AB       | BB       | Total  |
| Numărul de genotipuri observant<br>[ <i>O</i> ]               | 36          | 41       | 8        | 85     |
|   |             |          |          |        |
| Alele observate   | A           | B        |          |        |
| Număr observat de alele                                       | 113         | 57       |          | 170    |
| Frecvența alelelor observate[ <i>p, q</i> ]                   | 0,66471     | 0,33529  |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor[ $p^2, 2pq, q^2$ ]        | 0,44183     | 0,44574  | 0,11242  |        |
|   |             |          |          |        |
| Genotipuri așteptate  | AA'         | AB'      | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri[ <i>E</i> ]                    | 37,55588    | 37,88824 | 9,55588  | 85     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ <i>O-E</i> ]       | -1,55588    | 3,11176  | -1,55588 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat<br>[ $(O-E)^2$ ] | 2,42077     | 9,68308  | 2,42077  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]   | 0,06446     | 0,25557  | 0,25333  |        |
|   |             |          |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                              | 0,57336     |          |          |        |
| Numărul de grade de libertate[ <i>f</i> ]                     | 1           |          |          |        |
| Probabilitate de distribuție[ <i>P</i> ]                      | 0,44893     |          |          | 44,89% |

**Tabelul A5.2. Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR A1298C în cele două loturi de studiu**

| Lotul de bază   | MTHFR A1298C |          |          |        |
|---|--------------|----------|----------|--------|
| Genotipuri observate                                      | AA           | AB       | BB       | Total  |
| Numărul de genotipuri observate<br>[ <i>O</i> ]           | 10           | 20       | 5        | 35     |
|   |              |          |          |        |
| Alele observate   | A            | B        |          |        |
| Număr observat de alele                                   | 40           | 30       |          | 70     |
| Frecvența alelelor observate[ <i>p, q</i> ]               | 0,57143      | 0,42857  |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor[ $p^2, 2pq, q^2$ ]    | 0,32653      | 0,48980  | 0,18367  |        |
|   |              |          |          |        |
| Genotipuri așteptate                                      | AA'          | AB'      | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri[ <i>E</i> ]                | 11,42857     | 17,14286 | 6,42857  | 35     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ <i>O-E</i> ]   | -1,42857     | 2,85714  | -1,42857 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat[ $(O-E)^2$ ] | 2,04082      | 8,16327  | 2,04082  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]   | 0,17857      | 0,47619  | 0,31746  |        |
|   |              |          |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                          | 0,97222      |          |          |        |
| Numărul de grade de libertate[ <i>f</i> ]                 | 1            |          |          |        |
| Probabilitate de distribuție[ <i>P</i> ]                  | 0,32413      |          |          | 32,41% |
|   |              |          |          |        |
| Lotul de control  | MTHFR A1298C |          |          |        |
| Genotipuri observate                                      | AA           | AB       | BB       | Total  |
| Numărul de genotipuri observant [ <i>O</i> ]              | 44           | 31       | 10       | 85     |
|   |              |          |          |        |
| Alele observate   | A            | B        |          |        |
| Număr observat de alele                                   | 119          | 51       |          | 170    |
| Frecvența alelelor observate[ <i>p, q</i> ]               | 0,70000      | 0,30000  |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor[ $p^2, 2pq, q^2$ ]    | 0,49000      | 0,42000  | 0,09000  |        |
|   |              |          |          |        |
| Genotipuri așteptate                                      | AA'          | AB'      | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri[ <i>E</i> ]                | 41,65000     | 35,70000 | 7,65000  | 85     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ <i>O-E</i> ]   | 2,35000      | -4,70000 | 2,35000  |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat[ $(O-E)^2$ ] | 5,52250      | 22,09000 | 5,52250  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]   | 0,13259      | 0,61877  | 0,72190  |        |
|   |              |          |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                          | 1,47326      |          |          |        |
| Numărul de grade de libertate[ <i>f</i> ]                 | 1            |          |          |        |
| Probabilitate de distribuție[ <i>P</i> ]                  | 0,22483      |          |          | 22,48% |

**Tabelul A5.3. Genotipurile pentru polimorfismul MTHFR A1298C în cele două loturi de studiu**

| Lotul de bază  | Factor V Leiden |         |          |        |
|--|-----------------|---------|----------|--------|
| Genotipuri observate                                       | AA              | AB      | BB       | Bcero  |
| Numărul de genotipuri observate<br>[ $O$ ]                 | 33              | 2       | 0        | 33     |
|  |                 |         |          |        |
| Alele observate  | A               | B       |          |        |
| Număr observat de alele                                    | 68              | 2       |          | 70     |
| Frecvența alelelor observate [ $p, q$ ]                    | 0,97143         | 0,02857 |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor [ $p^2, 2pq, q^2$ ]    | 0,94367         | 0,05551 | 0,00082  |        |
|  |                 |         |          |        |
| Genotipuri așteptate                                       | AA'             | AB'     | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri [ $E$ ]                     | 31,14122        | 1,83184 | 0,02694  | 33     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ $O-E$ ]         | 1,85878         | 0,16816 | -0,02694 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat [ $(O-E)^2$ ] | 3,45505         | 0,02828 | 0,00073  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]  | 0,11095         | 0,01544 | 0,02694  |        |
|  |                 |         |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                           | 0,15332         |         |          |        |
| Numărul de grade de libertate [ $f$ ]                      | 1               |         |          |        |
| Probabilitate de distribuție [ $P$ ]                       | 0,69538         |         |          | 69,54% |
|  |                 |         |          |        |
| Lotul de control   | Factor V Leiden |         |          |        |
| Genotipuri observate                                       | AA              | AB      | BB       | Bcero  |
| Numărul de genotipuri observant [ $O$ ]                    | 79              | 6       | 0        | 85     |
|  |                 |         |          |        |
| Alele observate  | A               | B       |          |        |
| Număr observat de alele                                    | 164             | 6       |          | 170    |
| Frecvența alelelor observate [ $p, q$ ]                    | 0,96471         | 0,03529 |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor [ $p^2, 2pq, q^2$ ]    | 0,93066         | 0,06810 | 0,00125  |        |
|  |                 |         |          |        |
| Genotipuri așteptate                                       | AA'             | AB'     | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri [ $E$ ]                     | 79,10588        | 5,78824 | 0,10588  | 85     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ $O-E$ ]         | -0,10588        | 0,21176 | -0,10588 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat [ $(O-E)^2$ ] | 0,01121         | 0,04484 | 0,01121  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]  | 0,00014         | 0,00775 | 0,10588  |        |
|  |                 |         |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                           | 0,11377         |         |          |        |
| Numărul de grade de libertate [ $f$ ]                      | 1               |         |          |        |
| Probabilitate de distribuție [ $P$ ]                       | 0,44893         |         |          | 44,89% |

**Tabelul A5.4. Genotipurile pentru polimorfismul protrombinei G20210A în cele două loturi de studiu**

| Lotul de bază  | Protrombina G20210A |         |          |        |
|--|---------------------|---------|----------|--------|
| Genotipuri observate                                       | AA                  | AB      | BB       | Total  |
| Numărul de genotipuri observate<br>[ $O$ ]                 | 33                  | 2       | 0        | 33     |
|  |                     |         |          |        |
| Alele observate  | A                   | B       |          |        |
| Număr observat de alele                                    | 68                  | 2       |          | 70     |
| Frecvența alelelor observate [ $p, q$ ]                    | 0,97143             | 0,02857 |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor [ $p^2, 2pq, q^2$ ]    | 0,94367             | 0,05551 | 0,00082  |        |
|  |                     |         |          |        |
| Genotipuri așteptate                                       | AA'                 | AB'     | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri [ $E$ ]                     | 31,14122            | 1,83184 | 0,02694  | 33     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ $O-E$ ]         | 1,85878             | 0,16816 | -0,02694 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat [ $(O-E)^2$ ] | 3,45505             | 0,02828 | 0,00073  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]  | 0,11095             | 0,01544 | 0,02694  |        |
|  |                     |         |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                           | 0,15332             |         |          |        |
| Numărul de grade de libertate [ $f$ ]                      | 1                   |         |          |        |
| Probabilitate de distribuție [ $P$ ]                       | 0,69538             |         |          | 69,54% |
|  |                     |         |          |        |
| Lotul de control   | Protrombina G20210A |         |          |        |
| Genotipuri observate                                       | AA                  | AB      | BB       | Total  |
| Numărul de genotipuri observant [ $O$ ]                    | 83                  | 2       | 0        | 85     |
|  |                     |         |          |        |
| Alele observate  | A                   | B       |          |        |
| Număr observat de alele                                    | 168                 | 2       |          | 170    |
| Frecvența alelelor observate [ $p, q$ ]                    | 0,98824             | 0,01176 |          |        |
| Frecvența observată a genotipurilor [ $p^2, 2pq, q^2$ ]    | 0,97661             | 0,02325 | 0,00014  |        |
|  |                     |         |          |        |
| Genotipuri așteptate                                       | AA'                 | AB'     | BB'      |        |
| Numărul așteptat de genotipuri [ $E$ ]                     | 83,01176            | 1,97647 | 0,01176  | 85     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ $O-E$ ]         | -0,01176            | 0,02353 | -0,01176 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat [ $(O-E)^2$ ] | 0,00014             | 0,00055 | 0,00014  |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]  | 0,00000             | 0,00028 | 0,01176  |        |
|  |                     |         |          |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                           | 0,01205             |         |          |        |
| Numărul de grade de libertate [ $f$ ]                      | 1                   |         |          |        |
| Probabilitate de distribuție [ $P$ ]                       | 0,44893             |         |          | 44,89% |

**Tabelul A 5.5. Genotipurile pentru polimorfismul protrombinei G20210A în cele două loturi de studiu**

| Lotul de bază   | F13a1    |          |         |        |
|---|----------|----------|---------|--------|
| Genotipuri observate  | AA       | AB       | BB      | Total  |
| Numărul de genotipuri observate<br>[ $O$ ]                    | 22       | 11       | 2       | 35     |
|   |          |          |         |        |
| Alele observate   | A        | B        |         |        |
| Număr observat de alele                                       | 55       | 15       |         | 70     |
| Frecvența alelelor observate [ $p, q$ ]                       | 0,78571  | 0,21429  |         |        |
| Frecvența observată a genotipurilor [ $p^2, 2pq, q^2$ ]       | 0,61735  | 0,33673  | 0,04592 |        |
|   |          |          |         |        |
| Genotipuri așteptate  | AA'      | AB'      | BB'     |        |
| Numărul așteptat de genotipuri [ $E$ ]                        | 21,60714 | 11,78571 | 1,60714 | 35     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ $O-E$ ]            | 0,39286  | -0,78571 | 0,39286 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat<br>[ $(O-E)^2$ ] | 0,15434  | 0,61735  | 0,15434 |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]   | 0,00714  | 0,05238  | 0,09603 |        |
|   |          |          |         |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                              | 0,15556  |          |         |        |
| Numărul de grade de libertate [ $f$ ]                         | 1        |          |         |        |
| Probabilitate de distribuție [ $P$ ]                          | 0,69328  |          |         | 69,33% |
|   |          |          |         |        |
| Lotul de control  | F13a1    |          |         |        |
| Genotipuri observate  | AA       | AB       | BB      | Total  |
| Numărul de genotipuri observant [ $O$ ]                       | 44       | 31       | 10      | 85     |
|   |          |          |         |        |
| Alele observate   | A        | B        |         |        |
| Număr observat de alele                                       | 119      | 51       |         | 170    |
| Frecvența alelelor observate [ $p, q$ ]                       | 0,70000  | 0,30000  |         |        |
| Frecvența observată a genotipurilor [ $p^2, 2pq, q^2$ ]       | 0,49000  | 0,42000  | 0,09000 |        |
|   |          |          |         |        |
| Genotipuri așteptate  | AA'      | AB'      | BB'     |        |
| Numărul așteptat de genotipuri [ $E$ ]                        | 41,65000 | 35,70000 | 7,65000 | 85     |
| Diferența dintre observat și așteptat<br>[ $O-E$ ]            | 2,35000  | -4,70000 | 2,35000 |        |
| Diferența pătrată între observat și așteptat<br>[ $(O-E)^2$ ] | 5,52250  | 22,09000 | 5,52250 |        |
| [ $(O-E)^2/E$ ]   | 0,13259  | 0,61877  | 0,72190 |        |
|   |          |          |         |        |
| Distribuție Chi-pătrat [ $X^2$ ]                              | 1,47326  |          |         |        |
| Numărul de grade de libertate [ $f$ ]                         | 1        |          |         |        |
| Probabilitate de distribuție [ $P$ ]                          | 0,22483  |          |         | 22,48% |

## Anexa 6. Dovezile prin care se certifică participarea la congrese, conferințe









UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

Universitatea de Medicină și Farmacie  
"Grigore T. Popa" Iași



Colegiul Medicilor Tulcea

## CERTIFICAT DE PARTICIPARE

DI./D-na Dr. BURACOVȘCHI NATALIA

a participat la conferința ZILELE NEONATOLOGIEI MOLDAVE, Ediția  
a X-a, desfășurată la Murighiol, în perioada 16-17 iunie 2017.

Manifestarea a fost creditată de CMR cu 9 credite EMC, conform  
adresei nr. 4086 din 23/05/2017.

Președintele Conferinței,  
Prof. Dr. Maria STAMATIN


Seria CMTL, nr. 58 din 17/06/2017

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului

Societatea de Pediatrie din Republica Moldova



## CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ cu participare internațională “35 ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului”

Chișinău, 20 octombrie 2017

|   |   |
|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>Sesiunea II: 12<sup>30</sup> - 15<sup>00</sup></b></p> <p><b>Locație:</b> Auditoriul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie pediatrică “Natalia Gheorghiu”</p> <p><b>Moderatori:</b> Acad. Eva Gudumac, Prof. Gavril Boian, Conf. Lilia Sinițin</p><br><p>12<sup>30</sup> - 12<sup>50</sup> Actualități în evaluarea particularităților structural-funcționale ale sistemului nervos enteral –<br/><i>Conf. Lilia Sinițin</i></p> <p>12<sup>50</sup> - 13<sup>10</sup> Malformațiile anorectale la copii –<br/><i>Prof. G. Aprodu</i></p> <p>13<sup>10</sup> - 13<sup>25</sup> Diagnosticul și tratamentul invaginației intestinale la copil –<br/><i>Conf. Iu. Nepoliuc</i></p> <p>13<sup>25</sup> - 13<sup>40</sup> Malformațiile vasculare la copii –<br/><i>Conf. S. Gavrilesco</i></p> <p>13<sup>40</sup> - 13<sup>55</sup> Actualități în diagnosticul malformațiilor congenitale ano-rectale și colonice la copii –<br/><i>Dr. Veceslav Boian</i></p> <p>13<sup>55</sup> - 14<sup>10</sup> Protocolul de diagnostic și tratament în malformațiile reno-urinare la copil –<br/><i>Prof. Jana Bernic</i></p> <p>14<sup>10</sup> - 14<sup>25</sup> Limforeticuloza la copil. Tehnica de diagnostic și tratament –<br/><i>Dr. N. Șipitco</i></p> <p>14<sup>25</sup> - 14<sup>40</sup> Tratatamentul chirurgical al tibiei vara la copil –<br/><i>Conf. L. Stati</i></p> <p>14<sup>40</sup> - 14<sup>50</sup> Actualități în tratamentul patologiei neurochirurgicale –<br/><i>Dr. hab. L. Litovenco</i></p> <p>14<sup>50</sup> - 15<sup>00</sup> Discuții</p> | <p style="text-align: center;"><b>Sesiunea III: 12<sup>30</sup> - 15<sup>30</sup></b></p> <p><b>Locație:</b> Maternitate, Sala de Conferințe, et. 4</p> <p><b>Moderatori:</b> Acad. Gheorghe Paladi, Prof. Olga Cernetchi, Conf. Sergiu Gladun</p><br><p>12<sup>30</sup> - 12<sup>50</sup> Problemele alimentației copiilor prematuri și modalități de rezolvare – <i>Prof. Iulia Godovaneț</i></p> <p>12<sup>50</sup> - 13<sup>10</sup> Argumentarea patogenetică a gestagenoterapiei la femeile gravide din grupul de risc – <i>Conf. Lilia Iurieva</i></p> <p>13<sup>10</sup> - 13<sup>20</sup> Analiza trendurilor alimentației naturale în R. Moldova: actualități și perspective – <i>Dr. Tatiana Carauș</i></p> <p>13<sup>20</sup> - 13<sup>30</sup> Analiza mortalității la termen la nivel republican – <i>Natalia Bursacovschi</i></p> <p>13<sup>30</sup> - 13<sup>40</sup> Valoarea predictivă a imaturității neuromusculare pentru patologia neurologică la copilul cu retard de creștere intrauterină – <i>Dr. Ala Jitarciuc</i></p> <p>13<sup>40</sup> - 13<sup>50</sup> Criterii de prognostic antenatal al afectării hipoxico-ischemice a sistemului nervos central fetal la gravidele cu preeclampsie – <i>Dr. Natalia Bașcăneanu</i></p> <p>13<sup>50</sup> - 14<sup>00</sup> Sarcina asociată cu diabet zaharat: unele particularități ale nașterii (studiu retrospectiv) – <i>Dr. Daniela Roșca</i></p> <p>14<sup>00</sup> - 14<sup>10</sup> Infecția cu streptococ din grupul B la nou-născut – <i>Dr. Carolina Călugăreanu</i></p> <p>14<sup>10</sup> - 14<sup>20</sup> Diagnosticul preclinic al persistenței ductului arterial la nou-născutul prematur: primele rezultate – <i>Dr. Victoria Ieșanu</i></p> <p>14<sup>20</sup> - 14<sup>30</sup> Circumstanțele perioadei perinatale asociată cu procesele inflamatorii în cazul mortalității pretermen – <i>Dr. Valeriu Pădure</i></p> <p>14<sup>30</sup> - 14<sup>40</sup> Rolul factorilor de risc obstetrici în mortalitate – <i>Dr. Chiril Grecu</i></p> <p>14<sup>40</sup> - 14<sup>50</sup> Particularitățile evoluției travaliului la gravidele cu RCIUF – <i>Dr. Maria Manceva</i></p> <p>14<sup>50</sup> - 15<sup>00</sup> O nouă metodă de tratament al algii pelvine cronice de cauză genitală – <i>Dr. Vasile Bodnar</i></p> <p>15<sup>00</sup> - 15<sup>30</sup> Discuții</p> |
|---|---|



PROGRAM CONGRES **CASA VINULUI** VINERI, 14 SEPTEMBRIE, 2018

| SALA III  |  | SALA IV  |   |
|---|--|--|---|
| 14.00 - 16.00   |  |  |   |
| OBSTETRICA CLINICĂ  |  | ACTUALITĂȚI ÎN GINECOLOGIE   |   |
| <b>MODERATORI:</b><br>Prof. Ludmila Ețco (Moldova)<br>Conf. Maria Paclitari (Moldova)<br>Assoc. Prof. Konstantinos D. Dinas (Grecia)<br>Conf. Stelian Hodoroșea (Moldova) |  | <b>MODERATORI:</b><br>Conf. Constantin Ostrofeț (Moldova)<br>Assoc. Prof. Marica Păvăleanu (România)<br>Conf. Valentina Diug (Moldova)<br>Conf. Victor Ciobanu (Moldova) |   |
| <b>14:00</b><br><b>14:20</b>  | Пролактинома во время беременности. <i>Joseph Schenker</i> (Israel)                                    | <b>14:00</b><br><b>14:20</b>   | Синдром поликистозных яичников. Что дальше? <i>Olga Pustotina</i> (Rusia)   |
| <b>14:20</b><br><b>14:40</b>  | Роль эндотелиальной дисфункции в развитии БАС. <i>Elena Nosenko</i> (Ucraina)                          | <b>14:20</b><br><b>14:40</b>   | Аномальные маточные кровотечения. <i>Natalia Zaharenko</i> (Ucraina)  |
| <b>14:40</b><br><b>14:55</b>  | Breast cancer and pregnancy <i>Konstantinos D. Dinas</i> . (Grecia)                                    | <b>14:40</b><br><b>14:50</b>   | Colpopoleza peritoneală la pacientele cu sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: rezultatele anatomice și funcțional. <i>Ana Mișina</i> (Moldova)           |
| <b>14:55</b><br><b>15:05</b>  | Managementul sarcinii și nașterii la pacientele cu chist ovarian. <i>Igor Murteanu</i> (Moldova)       | <b>14:50</b><br><b>15:00</b>   | Metoda nouă de tratament a recidivelor de prolaps uterin total. <i>Victor Ciobanu</i> (Moldova)   |
| <b>15:05</b><br><b>15:20</b>  | Trombofilia și mortalitatea: legătură dovedită. <i>Natalia Bursacovschi</i> (Moldova)                  | <b>15:00</b><br><b>15:10</b>   | Histerectomia totală vaginală ca parte componentă a tratamentului chirurgical complex al formelor severe de prolaps genital. <i>Petru Nedelciuc</i> (Moldova) |
| <b>15:20</b><br><b>15:30</b>  | Profilaxia nașterii premature prin aplicarea pesarului cervical. <i>Maxim Calaraș</i> (Moldova)        | <b>15:10</b><br><b>15:20</b>   | Rolul laparoscopiei în diagnosticul și tratamentul maladiilor septico-purulente. <i>Constantin Ostrofeț</i>   |
| <b>15:30</b><br><b>15:40</b>  | Incompetența istmico-cervicală – aspecte statistice și de tratament. <i>Rodica Catrinici</i> (Moldova) | <b>15:20</b><br><b>15:30</b>   | Algile pelviene la femei, considerații diagnostice și terapeutice. <i>Vasile Bodnar</i> (România)   |

VI Congres Național cu Participare Internațională 21 AMOG | 13-15 septembrie



Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale



Universitatea de Stat  
de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"



Universitatea „Gr. T. Popa” Iași, România



Asociația de Medicină  
Perinatală din  
Republica Moldova



Maternitatea Cuza Voda, Iași,  
România



IMSP Institutul  
Mamei și Copilului

# Certificat de participare

Seria MMX Codul XVIII Nr. 11764 (15 credite), conform dispoziției MSMPS Nr. 732 din 13.06.2018

D-na/ul Bursacovscaia Natalia

A participat la Conferința internațională  
Zilele Neonatologiei Moldave ediția a XI-a  
"ACTUALITĂȚI ÎN NEONATOLOGIE"  
14.06.2018– 16.06.2018

Președintele Conferinței  
Conf.univer., dr. Larisa Crivceanscaia

Vice Președintele Conferinței  
Prof.dr. Maria Stamatina



Міністерство охорони здоров'я України  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"  
ГО "Асоціація акушер-гінекологів України"  
Українська асоціація медичних освітніх симуляційних технологій



## СЕРТИФІКАТ № 58

доповідача  
науково-практичної конференції з міжнародною участю

Бурсаковської І.

Сучасні аспекти збереження  
та відновлення здоров'я жінки

Ректор Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
академік НАМН України, д.мед.н., проф.  
В.М. Мороз

Директор ДУ "Інститут педіатрії,  
акушерства і гінекології НАМН України",  
академік НАМН України, д.мед.н., проф.  
Ю.Г. Антипкін

Президент ГО "Асоціація акушер-  
гінекологів України"  
академік НАМН України, д.мед.н., проф.  
В.М. Запорожан

м.Вінниця - 2018  
10-11 травня



Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale  
al Republicii Moldova



Universitatea de Stat  
de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”



Institutul  
Mamei și Copilului



Societatea de Pediatrie din  
Republica Moldova

## CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Seria MMX, Codul XIX Nr. 13902 (5 credite EMC)

conform Ordinului MSMPS nr. 1195 din 23.10.2019

Se acordă Dlui/Dnei Bursacovscaia Natalia pentru participare la

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ A INSTITUTULUI MAMEI ȘI COPILULUI  
organizată de către Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului  
de comun cu Societatea de Pediatrie din Republica Moldova.

Chișinău | 25 octombrie 2019

Conf. Sergiu Gladun

Doctor în științe medicale  
Conferențiar universitar  
Director IMSP Institutul Mamei și Copilului

Prof. Ninel Revenco

Doctor habilitat în medicină, profesor universitar  
Vicedirector Cercetare, Inovare și Transfer tehnologic IMSP IMC  
Director Departament Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”  
Președintele Societății de Pediatrie din RM



EUROPEAN ASSOCIATION OF  
PERINATAL MEDICINE

XXVII EUROPEAN CONGRESS  
OF PERINATAL MEDICINE



LIVE ONLINE CONGRESS

14-17 JULY 2021

ecpmcongress.eu

Certificate of Attendance **Participant**  
this is to certify that

**Bursacovscaia Natalia**

attended the

**XXVII EUROPEAN CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE**

**14-17 JULY | 2021**

Elie Saliba  
EAPM President

Diogo Ayres de Campos  
President - Elect



POWERED BY  
MCA  
scientific events

Міністерство охорони здоров'я України  
 Вищий державний навчальний заклад України  
 «Буковинський державний медичний університет»  
 ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»  
 ВГО «Асоціація неонатологів України»  
 Департамент охорони здоров'я Чернівецької ОДА



## ПРОГРАМА

Науково-практичної конференції  
 з міжнародною участю

«ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА В УКРАЇНІ:  
 ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПРІОРИТЕТИ»  
 присвяченої пам'яті вчителя – професора  
 Михайленка Омеляна Трохимовича

21-22 лютого 2019 року  
 м. Чернівці

### НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

|     |  |   |
|-----|--|---|
|     |  | (г. Кишинев, Республіка Молдова)<br>Бурсаковская Н.С.<br>доцент<br>Петров В.,<br>Сакара В.,<br>Дориф А.<br>(г. Кишинев, Республіка Молдова) |
| 7.  | Целесообразность скрининга врожденной тромбофилии при мертворождении в срок  |   |
| 8.  | Ендометріоз яєчників та безпліддя  | Андрієць А.В.<br>(м. Чернівці)<br>доцент  |
| 9.  | Вплив генітального ендометріозу і асоційованих захворювань на безплідність за даними ретроспективного аналізу історій хвороб | Бакун О.В.<br>(м. Чернівці)<br>доцент   |
| 10. | Вивчення стану компенсаторно-приспосовчих механізмів у вагітних з плацентарною дисфункцією                                   | доцент<br>Косілова С.С.<br>(м. Чернівці)<br>доцент<br>Роціна Г.Ф.<br>(м. Київ)  |
| 11. | Вплив біоенергетики на перебіг вагітності  | доцент<br>Ніцович І.Р.<br>(м. Чернівці)   |
| 12. | Можливості профілактики аномалій розвитку плода  | доцент<br>Семеняк А.В.<br>(м. Чернівці)   |
| 13. | Комплексна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія   | доцент<br>Бирчак І.В.<br>(м. Чернівці)  |
| 14. | Порівняльна характеристика перебігу пологів та стану новонароджених залежно від методу преіндукційної підготовки             | доцент<br>Ясніківська С.М.<br>(м. Чернівці)   |
| 15. | Корекція плацентарної дисфункції при відшаруванні хоріону в І триместрі гестації   | доцент<br>Ясніківська С.М.<br>(м. Чернівці)   |
| 16. | Сучасні концепції патології прееклампсії   | доцент<br>Юр'єва Л.М.<br>(м. Чернівці)  |
| 17. | Результати преіндукційної підготовки шийки матки із використанням катетера Фолея при перенесеній вагітності                  | доцент<br>Юр'єва Л.М.<br>(м. Чернівці)  |
| 18. | Оцінка кровоплину в спіральних артеріях в ранні терміни гестації   | к.мед.н.<br>Маринчина І.М.<br>(м. Чернівці)   |

20

### ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПРІОРИТЕТИ

|          |   |  |
|----------|---|--|
| 19.      | Розвиток плацентарної дисфункції жінок з багатоплідною вагітністю   | к.мед.н.<br>Гошовська А.В.<br>(м. Чернівці)                  |
| 20.      | Особливості перебігу вагітності та пологів при аномальній плацентатії   | к.мед.н.<br>Печеряга С.В.<br>(м. Чернівці)                   |
| 21.      | Роль кольпоскопічного дослідження в виборі тактики лікування передракової патології шийки матки                       | Каштальян Н.М.,<br>доцент<br>Степановичус О.М.<br>(м. Одеса) |
| 22.      | Розробка моделі росту міоми матки в прегравідарний період   | Косей Т.В.<br>(м. Одеса)                                     |
| 23.      | Методика кесаревого розтину в модифікації Tihomir Vejnovic  | доцент Шаблій Т.П.<br>(м. Одеса)                             |
| 24.      | Діагностично-лікувальні можливості гістероскопії у пацієнток з аномаліями розвитку матки та невиношуванням вагітності | доцент<br>Вереснюк Н.С.<br>(м. Львів)                        |
| 25.      | Прогноз розвитку диспластичних процесів ендометрія за наявності вірусу папіломи людини                                | доцент<br>Бобрицька В.В.<br>(м. Харків)                      |
| Дискусія |   |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Постерні доповіді<br><a href="http://conference.bsmu.edu.ua/perinat/index">http://conference.bsmu.edu.ua/perinat/index</a> |  |   |
| 1.   | Динаміка нервово-психічного розвитку дітей після дотації калію йодиду                                      | професор<br>Сорокман Т.В.,<br>Бачу М.І.<br>(м. Чернівці)  |
| 2.   | Епідеміологічні тренди частоти народження дітей з завеликою масою до гестаційного віку                     | професор<br>Ковалева О.М.,<br>доцент Цвіренко С.М.,<br>к.мед.н. Соловійова Г.О.,<br>аспірант Муртова О.В.,<br>к.мед.н. Фастовець М.М.<br>(м. Полтава) |
| 3.   | Детермінанти розвитку надмірної ваги у передчасно народжених дітей, які народились від матерів з ожирінням | професор<br>Покилько В.І.,<br>доцент Гасюк Н.І.,<br>доцент Калюжна О.О.,<br>аспірант Климчук Ю.Ю.,<br>доцент Зюжина Л.С.<br>(м. Полтава)              |

21



Ukraine NOW <sup>ua</sup>

МАКСИМОВИЧ-АМБОДИК  
НЕСТОР МАКСИМОВИЧ  
(1744-1812)



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ

# СЕРТИФІКАТ\* №4 020 0131 - 2021

Доповідача

**Бурсаковская Наталья**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ ОНЛАЙН КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
**III ПОЛТАВСЬКІ ПЕРИНАТАЛЬНІ ЧИТАННЯ ІМ. Н.М.МАКСИМОВИЧА-АМБОДИКА:  
«НОВІ СТРАТЕГІЇ ТА ПІДХОДИ ДО ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ВАГІТНИМ, РОДІЛЛЯМ,  
ПОРОДІЛЛЯМ ТА НОВОНАРОДЖЕНИМ В УМОВАХ РЕГІОНАЛІЗАЦІЇ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ СЛУЖБИ»  
ПРИСВЯЧЕНІЙ 100-РІЧЧЮ ПОЛТАВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

\*Відповідає 30 балам за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку,  
відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1753 від 18.08.2021 р., зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13.10.2021 р. за № 1338/36960

Ректор Полтавського державного медичного університету  
д.мед.н., професор



Вячеслав Ждан

ПОЛТАВА  
26-27 листопада 2021 року



Ministerul Sănătății al  
Republicii Moldova



Universitatea de Stat de Medicină și  
Farmacie „Nicolae Testemitanu”



Institutul Mamei și Copilului



Societatea de Pediatrie din  
Republica Moldova



Asociația de Medicină Perinatală  
din Republica Moldova



Societatea Națională de Chirurgie Pediatrică  
din Republica Moldova

## CERTIFICAT DE LECTOR

Dna/Dl Dr. Bursacovscaia Natalia

a fost lector în cadrul

Conferința științifico-practică cu participare internațională,  
dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului  
desfășurată la Chișinău, în perioada 3-5 noiembrie 2022

MS RM acordă pentru această conferință un număr de **18 credite de EMC**,  
ordin nr. 1044 din 01.11.2022, Seria MMX

Coordonator program  
**Sergiu GLADUN**

Doctor în științe medicale, Conferențiar universitar,  
Director al Institutului Mamei și Copilului

**Președintele Conferinței**





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

DISPOZIȚIE  
mun. Chișinău

24 decembrie 2021

nr. 980

Cu privire la conferința științifică anuală  
a IMSP Institutul Mamei și Copilului

Pentru organizarea eficientă a întrunirilor științifico-practice cu tematică medicală și farmaceutică, în scopul îmbunătățirii continue a calității serviciilor medicale și farmaceutice, precum și întru perfecționarea nivelului profesional al medicilor și farmaciștilor, în baza articolelor 195, 212, 213, 214 ale Codului Muncii, Hotărârii Guvernului nr. 10 din 05.01.2012 pentru aprobarea Regulamentului cu privire la detașarea salariaților entităților din Republica Moldova, în temeiul prevederilor art. 121 al Codului Educației al Republicii Moldova, Ordinului Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 1048 din 12.11.2020 „Cu privire la reglementarea sistemului național de educație medicală și farmaceutică continuă”, Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148 din 25.08.2021,

DISPUN:

1. A organiza, în date 28 decembrie 2021 conferința științifică anuală a IMSP Institutul Mamei și Copilului pentru medici obstetricieni, neonatologi, pediatri, medici de familie și specialiști principali în asistență medicală acordată mamei și copilului.
2. Coordonatorul programului, dl Gladun Sergiu, dr. șt. med., conf. univ., directorul IMSP Institutul Mamei și Copilului de comun cu dna Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”, cercetător coordonator al Laboratorului Științific Pediatrie, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova și formatorii programului vor asigura buna desfășurare a evenimentului menționat, în conformitate cu agenda (anexa nr.1).
3. Conferinței științifice anuale a IMSP Institutul Mamei și Copilului i se acordă 8 credite de educație medicală continuă, seria MMX, codul XXI și numerele 23599-23818 pentru certificatele de participare, în conformitate cu ~~art. 14 din Regulamentul cu privire la~~ sistemul național de educație medicală și farmaceutică lucrătorilor medicali și farmaceutici cu studii me Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale;
4. Conducătorii instituțiilor medico-sanitare vor specialiştilor din subordine, conform listei (anexa n
5. Controlul executării Dispoziției în cauză mi-l asum

Secretar de Stat

Anexa nr. 1  
la Dispoziția nr. 980  
din „24” decembrie 2021

AGENDA

Conferinței științifice anuale a IMSP Institutului Mamei și Copilului  
28 decembrie 2021

Președinți conferință:

Sergiu Gladun – dr. șt. med., conferențiar universitar  
Ninel Revenco – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Comitetul științific:

Victor Petrov - dr. șt. med., conferențiar cercetător  
Ala Curteanu - dr. șt. med., conferențiar cercetător  
Natalia Ușurelu - dr. șt. med., conferențiar cercetător  
Lilia Siniștin - dr. șt. med., conferențiar cercetător  
Veaceslav Boian - dr. șt. med.

Comitetul organizatoric:

Tatiana Carauș - dr. șt. med.  
Adela Horodișteanu-Banuh – dr. șt. med., conferențiar cercetător  
Igor Opalco - dr. vmed., conferențiar cercetător

PROGRAM ȘTIINȚIFIC

|   |  |
|---|--|
| 11.00 – 11.20   | Deschiderea lucrărilor conferinței   |
| <b>Moderatori:</b><br>Conf. Sergiu Gladun<br>Prof. Ninel Revenco<br>Conf. Victor Petrov |  |
| <b>Comunicări</b>   |  |
| 11.20 – 11.35   | Patternul rezistenței antimicrobiene a bacteriilor în cazul infecțiilor respiratorii acute la copii până la 5 ani.<br>Prof. Ninel Revenco,<br>cercetător științific stagiar, doctorand Bujor Dina  |
| 11.35 – 11.50   | Eficacitatea vaccinării VCP -13 și VCHib în structura morbidității respiratorii la copii de până la 5 ani: Rezultatele preliminare ale studiu observational de tip caz control.<br>Prof. Ninel Revenco,<br>Cercetător științific stagiar, doctorand Balanuța Ana-Mihaela |
| 11.50 – 12.05   | Influența maladiilor non-transmisive asupra mortalității.<br>Cercetător științific Bursacovschi Natalia  |
| 12.05 – 12.20   | Complicațiile sarcini și nașterii la femeile cu sindrom dismetabolic.<br>Cercetător științific Grecu Chiril  |
| 12.20 – 12.35   | Influența factorilor sociali și medicali asupra dezvoltării sau agravării BNT tip hipertensiv în sarcină.<br>Cercetător științific Pădure Valeriu,<br>Cercetător științific Podolean Oxana   |
| 12.35 – 13.00   | Discuții   |





ORDIN  
mun. Chișinău

22 februarie 2024

nr. 184

Cu privire la organizarea conferinței  
naționale „Ziua Bolilor Rare 2024”

Pentru organizarea eficientă a întrunirilor științifico-practice cu tematică medicală și farmaceutică, în scopul îmbunătățirii continue a calității serviciilor medicale și farmaceutice, precum și întru perfecționarea nivelului profesional al medicilor și farmaciștilor, în baza articolelor 195, 212, 213, 214 ale Codului Muncii, Hotărârii Guvernului nr. 10/2012 pentru aprobarea Regulamentului cu privire la detașarea salariaților entităților din Republica Moldova, în temeiul prevederilor art. 121 al Codului Educației al Republicii Moldova, Ordinului Ministerului Sănătății nr. 435/2022 „Cu privire la reglementarea sistemului național de educație medicală și farmaceutică continuă”, Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

ORDON:

1. A organiza, în perioada 28-29 februarie 2024, conferința națională „Ziua Bolilor Rare 2024” pentru medici pediatri, neonatologi, specialiști pediatri, medicilor de familie.
2. A desemna în calitate de organizator Societatea de Pediatrie din Republica Moldova, care vor asigura buna desfășurare a evenimentului menționat, în conformitate cu agenda (anexa nr. 1).
3. Participanților la conferința națională „Ziua Bolilor Rare 2024” li se acordă **10 credite** de educație medicală continuă, **seria MPD, codul XXIV și numerele 001-680** pentru certificatele de participare, în conformitate cu pct. 31 din Regulamentul cu privire la reglementarea sistemului național de educație medicală și farmaceutică contii nr. 435/2022.
4. Conducătorii instituțiilor medico-sanitare vor pen din subordine conform listei fără a fi afectat proce (anexa nr. 2).
5. Controlul executării Ordinului în cauză se atribuie adjunct.

MINISTRU

- |             |   |
|-------------|---|
| 13:55-14:05 | <b>Dinamica screening-ului neonatal la Fenilcetonurie în Moldova.</b><br><i>Ușurelu Dan-Cristian, biolog CSRGM IMSP IMC</i>   |
| 14:05-14:15 | <b>Sindroame microdeleționale rare în practica autohtonă.</b><br><i>Dr. Egorov Vladimir, cercet.șt. superior, IMSP IMC</i>  |
| 14:15-14:25 | <b>Persistența cloacii. Posibilități și limite curative.</b><br><i>Dr. Draganel Andrei, cercet. și. Lab. Chirurgie, IMSP IMC</i>  |
| 14:25-14:35 | <b>Identificarea și asocierea plomorfismelor genetice MTHFR la pacientele cu mortinatalitate la termen.</b> <i>Drd Natalia Bursacovschi, medic, CSRGM IMSP IMC</i>        |
| 14:35-14:45 | <b>Gena PRKDS asociată cu imunodeficiență – prezentare caz clinic.</b><br><i>Drd Cristina Tomacinschi, IMSP IMC.</i>  |
| 14:45-14:55 | <b>Aspecte genetice ale hipocuziei neurosensoriale nonsindromice: mutațiile la nivelul geni GJB2.</b> <i>Drd Buza Anastasia, Lab Genetică, USMF "Nicolae Testemițanu"</i> |
| 14:55-15:05 | <b>Diagnosticul molecular-citogenetic în practica medicală a CSRGM.</b><br><i>Tamara Croitori, biolog lab, CSRGM IMSP IMC</i>   |
| 15:05-15:15 | <b>Screening-ul neonatal-pilot molecular-genetic pentru Amiotrofia Spinală (SMA) – aspecte metodologice și practice.</b> <i>Drd. Iulia Coliban, cercet. șt. IMSP IMC</i>  |
| 15:15-15:30 | <b>Pubertate precoce. Sindromul McCune-Albright.</b> <i>Dr. hab.med., Conf. Galina Gorbunov</i>   |
| 15:30-16:00 | <b>Întrebări și discuții/ Încheierea lucrărilor sesiunii</b>  |

29.02.2024 – sesiune plenară

Locație: IMSP Institutul Mamei și Copilului, Aula „Victor Ghețeu” (Blocul Morfologic, str. Burebista, 93)

- |             |   |
|-------------|---|
| 13:00-13:30 | <b>Înregistrarea participanților.</b> <i>Film de fundal "Ziua Bolilor Rare 2024", Video Retrospectiva Flash-mob 2016-2023</i>   |
| 13:30-14:00 | <b>Deschiderea evenimentului.</b>   |
| 14:00-14:25 | <b>Perspectivile Programului Național pe Boli Rare în Moldova.</b> <i>Dr. șt. med., Conf. Natalia Ușurelu, IMSP IMC</i>   |
| 14:25-14:50 | <b>Bolile autoinflamatorii: diagnostic și tratament.</b> <i>Dr. hab. șt. med., Prof. Ninel Revenco, Președinte Societatea Pediatrie din Moldova, Șef Department Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"</i> |
| 14:50-15:15 | <b>Perspectivile diagnosticului molecular-genetic al bolilor rare în Moldova</b><br><i>Dr. hab. șt. biol., Conf. Victoria Sacară, IMSP IMC</i>  |
| 15:15-15:40 | <b>Sindroame genetice asociate cu maladii neurologice la copii</b><br><i>Dr. hab. șt. med., Prof. Svetlana Hadjiu, USMF "Nicolae Testemițanu"</i>   |

## Anexa 7. Confirmarea burselor obținute în cadrul doctoratului

OFICIAL AL REPUBLICII MOLDOVA

### 37 HOTĂRIRE privind desemnarea unui membru al Colegiului Centrului Național Anticorupție

În conformitate cu prevederile art. 10 alin.(1) din Legea nr.1104-XV din 6 iunie 2002 cu privire la Centrul Național Anticorupție (republicată în Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2012, nr. 209-211, art. 683), cu modificările

ulterioare, Guvernul HOTĂRĂȘTE:

Se desemnează domnul Vladimir Cebotari, ministru al justiției, în calitate de membru al Colegiului Centrului Național Anticorupție.

**PRIM-MINISTRU**

**Pavel FILIP**

Nr. 30. Chișinău, 1 februarie 2016.

### 38 HOTĂRIRE cu privire la abrogarea unor hotăriri ale Guvernului

În temeiul art.65 alin. (1) din Legea nr.317-XV din 18 iulie 2003 privind actele normative ale Guvernului și ale altor autorități ale administrației publice centrale și locale (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2003, nr. 208-210, art. 783), cu modificările și completările ulterioare, Guvernul HOTĂRĂȘTE:

Se abrogă:  
Hotărîrea Guvernului nr. 112 din 28 februarie 1996 „Despre aprobarea Regulamentului cu privire la organi-

zarea și desfășurarea concursului pentru postul de rector al instituției de învățămînt superior universitar” (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 1996, nr. 32-33, art. 223);

Hotărîrea Guvernului nr. 388 din 31 martie 2003 „Pentru aprobarea Regulamentului cu privire la numirea, transferarea și concedierea personalului din învățămîntul preuniversitar și din direcțiile generale județene (municipale) învățămînt” (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2003, nr. 62-66, art. 407).

**PRIM-MINISTRU**

**Pavel FILIP**

**Contrasemnează:  
Ministrul educației**

**Corina Fusu**

Nr. 31. Chișinău, 1 februarie 2016.

### 39 HOTĂRIRE cu privire la aprobarea proiectului de lege pentru modificarea articolului 18 din Legea nr. 289-XV din 22 iulie 2004 privind indemnizațiile pentru incapacitate temporară de muncă și alte prestații de asigurări sociale

Guvernul HOTĂRĂȘTE:  
Se aprobă și se prezintă Parlamentului spre examinare proiectul de lege pentru modificarea articolului 18 din

Legea nr. 289-XV din 22 iulie 2004 privind indemnizațiile pentru incapacitate temporară de muncă și alte prestații de asigurări sociale.

**PRIM-MINISTRU**

**Pavel FILIP**

**Contrasemnează:  
Ministrul muncii, protecției  
sociale și familiei  
Ministrul finanțelor  
Ministrul justiției**

**Stela Grigoraș  
Octavian Armașu  
Vladimir Cebotari**

Nr. 32. Chișinău, 1 februarie 2016.

### 40 HOTĂRIRE cu privire la acordarea Bursei de excelență a Guvernului și a Bursei nominale (pe domenii) pentru doctoranzi pe anul 2016

În scopul eficientizării procesului de pregătire a cadrelor științifice prin doctorat și al motivării încadrării tinerilor în activitatea de cercetare-dezvoltare, Guvernul HOTĂRĂȘTE:

1. Se acordă:  
Bursa de excelență a Guvernului pentru doctoranzi pe anul 2016, conform anexei nr.1;

Bursa nominală (pe domenii) pentru doctoranzi pe anul

2016, conform anexei nr.2.

2. Academia de Științe a Moldovei și ministerele de resort vor asigura, în anul 2016, finanțarea instituțiilor cu activitate de doctorat din subordine pentru achitarea burselor nominalizate.

3. Achitarea burselor pentru doctoranzii anului III va fi sistată odată cu finalizarea studiilor de doctorat.

**PRIM-MINISTRU**

**Pavel FILIP**

**Contrasemnează:  
Ministrul educației  
Ministrul finanțelor**

**Corina Fusu  
Octavian Armașu**

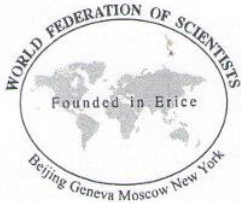
Nr. 33. Chișinău, 1 februarie 2016.

**LISTA**  
**doctoranzilor cărora li se acordă Bursa de excelență**  
**a Guvernului pe anul 2016**

|                     |   |                           |  |
|---------------------|---|---------------------------|--|
| BACALOV Irina       | - specialitatea 165.01 - Fiziologia omului și animalelor, anul III, Universitatea de Stat din Moldova, Ministerul Educației                                       | LAȘCU Lilia               | activitate, anul II, Institutul Național de Cercetări Economice, Academia de Științe a Moldovei  |
| BIVOL Ninela        | - specialitatea 532.02 - Didactica școlară (pe trepte și discipline de învățământ), anul II, Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă”, Ministerul Educației | LUNGU Lidia               | - specialitatea 531.01 - Teoria generală a educației, anul III, Universitatea de Stat din Tiraspol, Ministerul Educației   |
| BURSACOVSKI Natalia | - specialitatea 321.15 - Obstetrică și ginecologie, anul II, Institutul Mamei și Copilului, Ministerul Sănătății  | MAFTEUTA Rodica           | - specialitatea 143.04 - Chimie biorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi, anul III, Institutul de Chimie, Academia de Științe a Moldovei  |
| CASTRAVEȚ Diana     | - specialitatea 553.01 - Drept civil, anul II, Institutul de Cercetări Juridice și Politice, Academia de Științe a Moldovei                                       | MANCIU Alexandr           | - specialitatea 531.01 - Teoria generală a educației, anul III, Universitatea de Stat din Tiraspol, Ministerul Educației   |
| CIOBANU Marina      | - specialitatea 134.01 - Fizică și tehnologia materialelor, anul III, Universitatea Tehnică a Moldovei, Ministerul Educației                                      | MORDOVAN Anna             | - specialitatea 431.03 - Microbiologie, virusologie, epidemiologie, micologie și imunologie veterinară, anul III, Universitatea Agrară de Stat din Moldova, Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare |
| CHEPTINARI Valeria  | - specialitatea 411.09 - Protecția plantelor, anul II, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Academia de Științe a Moldovei                | MODVALA Susana            | - specialitatea 421.03 - Tehnologia creșterii animalelor și obținerea produselor animaliere, anul III, Universitatea Agrară de Stat din Moldova, Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare            |
| CHIPERI Anastasia   | - specialitatea 533.04 - Educația fizică, sport, kinetoterapie și recreație, anul III, Universitatea de Stat de Educație Fizică și Sport, Ministerul Educației    | MOLDOVAN Anna             | - specialitatea 167.01 - Biotehnologie, bionotehnologie, anul II, Universitatea de Stat din Moldova, Ministerul Educației  |
| CHISELIȚA Natalia   | - specialitatea 167.01 - Biotehnologie, bionotehnologie, anul II, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Academia de Științe a Moldovei                    | MOROZ Ivan                | - specialitatea 154.01 - Geografie economică și socială, anul II, Academia de Studii Economice a Moldovei, Ministerul Educației  |
| CULIGHIN Elena      | - specialitatea 145.01 - Chimie ecologică, anul III, Institutul de Chimie, Academia de Științe a Moldovei   | SADOVICI-BOBEICĂ Victoria | - specialitatea 321.04 - Reumatologie, anul II, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Ministerul Sănătății  |
| DUȘACOVA Irina      | - specialitatea 612.01 - Etnologie, anul III, Institutul Patrimoniului Cultural, Academia de Științe a Moldovei   | SÂNICA Elena              | - specialitatea 165.01 - Fiziologia omului și animalelor, anul II, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Academia de Științe a Moldovei   |
| GARABAJII Ecaterina | - specialitatea 521.03 - Economie și management în domeniul de  |                           |  |

**LISTA**  
**doctoranzilor cărora li se acordă Bursa nominală**  
**(pe domenii) pe anul 2016**

|                                 |  |                                  |   |
|---------------------------------|--|----------------------------------|---|
| <b>Bursa „Sergiu Rădăușanu”</b> |  | <b>Bursa „Dimitrie Cantemir”</b> |   |
| ANDRONIC Silvia                 | - specialitatea 131.03 - Fizică statistică și cinetică, anul III, Universitatea Tehnică a Moldovei, Ministerul Educației | CARUNTU-CARAMAN Livia            | - specialitatea 621.04 - Lexicologie și lexicografie, anul III, Institutul de Filologie, Academia de Științe a Moldovei |



## WORLD FEDERATION OF SCIENTISTS

THE PRESIDENT

Ms. Natalia Bursacovschi  
Institute of Mother and Child (PMSI)  
Department of Obstetrics  
MD-2062 Chisinau  
Republic of Moldova

Geneva, 22<sup>nd</sup> November 2016

Concerns: Moldovan Scholarship Programme

Dear Ms. Bursacovschi,

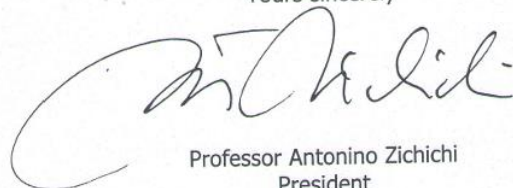
Following the recommendation made by Academician Gheorghe Duca, National Representative of the World Federation of Scientists in Moldova, I have the pleasure of granting you a one-year scholarship to conduct research under the direct supervision of Dr. Victor Petrov at the Institute of Mother and Child, Chisinau. The topic of your research, related to the WFS Planetary Emergency "Medicine and Biotechnology", will be "*Stillbirth at term in the Republic of Moldova*".

The scholarship will amount to 150 Swiss Francs per month and will be paid to you every 2 months against receipt. Please note that we must receive the following for the continuation of the scholarship:

- 1) A copy of this letter signed for acceptance by return mail.
- 2) The delivery of an interim report after six months, and a final report at the end of the scholarship.
- 3) Signed receipts every two months.

Wishing you success with your research work, I remain,

Yours sincerely



Professor Antonino Zichichi  
President

Enclosures: Basic Rules & Guidelines and Receipt Form

**Main centres:**  
OPERATIONAL CENTRE – 1211 Geneva – Switzerland – C/o CERN, LAA Building #29 - Tel: +41/227679957 - Fax: +41/227679965 - E-mail: info@worldlab.ch  
ESTONIA - EE0010 TALLIN - 10 Ravalva Boulevard - Tel: +372/2/441304 - Fax: +372/2/440640 - E-mail: rebanek@park.tartu.ee  
GEORGIA - 300008 TBILISI - 52 Rustaveli Avenue - Tel: +995/32/998891 - Fax: +995/32/998823 - Telex: 212133 ECO SU - E-mail: lado@acad.acnet.ge  
LITHUANIA - 232600 VILNIUS - 3 Gedimino Avenue - Tel: +3702/613651 - Fax: +3702/618464 - Telex: 261141 LMA SU - E-mail: tmkc.plis@vilb.lt  
MEDITERRANEAN area - CCSEM, 1 91016 ERICE - 26 Via Guarnotta - Tel: +39/923/869133 - Fax: +39/923/869226 - E-mail: hq@emsc.ccsem.infn.it  
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA - BEIJING - 52 Sanlihe Road - Tel: +86/1/8597701 - Fax: +86/1/8511095 - Telex: 22474 ASCHI CN  
UKRAINE - 252054 KIEV - 32-A Str. Turguevskaya - Tel: +380/44/2167012 - Fax: +380/44/2167012 - Telex: 131376 IDEA SU  
USA - Columbia University in the City of New York, NY 10027 NEW YORK - 538 West 120<sup>th</sup> Street - Tel: +1/212/8543339 - Fax: +1/212/9323169  
CH-1211 GENEVA 23, Switzerland - Tel: +41/22/7678167 - Fax: +41/22/7850207 - Telex: 419000 CERN CH - Telegram: CERNLAB-Geneva

**Sections in the following countries:**  
ALGERIA • ARGENTINA • BELARUS • BELGIUM • BULGARIA • BURKINA FASO • CANADA • CHILE • CHINA • COLUMBIA • CZECH REPUBLIC  
DENMARK • EGYPT • ESTONIA • FINLAND • FRANCE • GERMANY • GREECE • HUNGARY • INDIA • ISRAEL • ITALY • JAPAN • JORDAN  
KENYA • KOREA • LITHUANIA • NIGERIA • PAKISTAN • POLAND • PORTUGAL • REPUBLIC OF GEORGIA • ROMANIA • RUSSIA • SLOVENIA  
SPAIN • SWEDEN • SWITZERLAND • THE NETHERLANDS • TUNISIA • TURKEY • UK • UKRAINE • USA • VIETNAM • YUGOSLAVIA

### Anexa 8. Clasificarea ReCoDe (relevant condition at death)

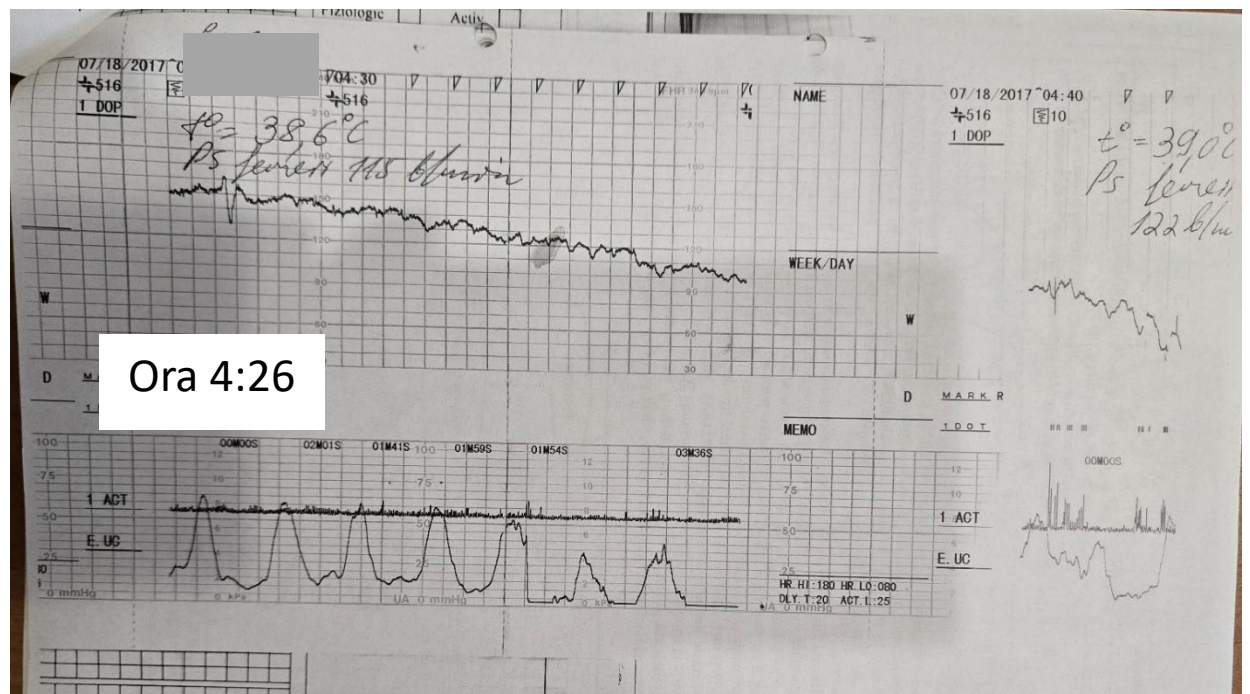
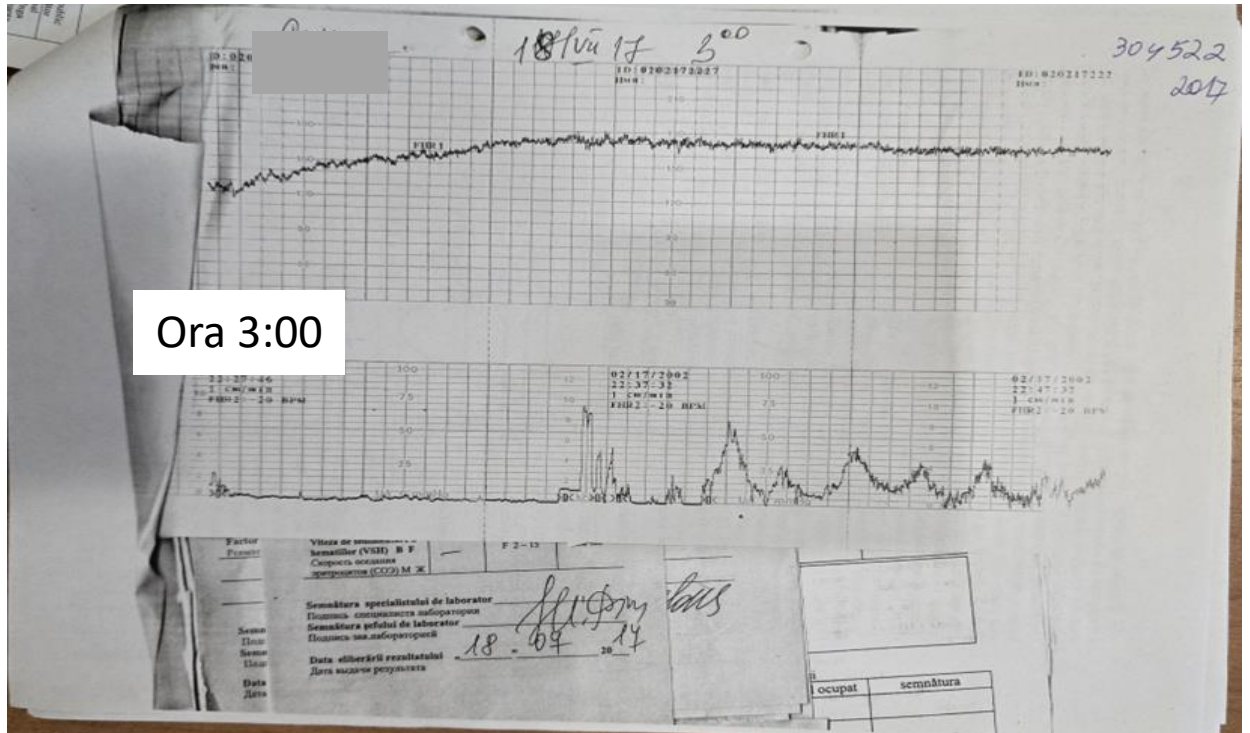
|                      |  |
|----------------------|--|
| FĂTUL (A)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie congenitală letală</li> <li>• Infecție</li> <li>• Infecție cronică (TORCH)</li> <li>• Infecție acută</li> <li>• Hidrops nonimun</li> <li>• Hemoragie feto-maternă</li> <li>• Transfuzie de la geamăn la geamăn</li> <li>• Retenție de creștere intrauterină &lt; 10 centile</li> <li>• Altele</li> </ul> |
| CORDON OMBILICAL (B) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolabare</li> <li>• Circulară sau nod cu constricție</li> <li>• Inserție vilamentoasă</li> <li>• Altele</li> </ul>   |
| PLACENTA (C)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decolare</li> <li>• Praevia</li> <li>• Vasa praevia</li> <li>• Altă „insuficiența placentară” (infarcte)</li> <li>• Altă patologie placentară</li> </ul>  |
| LICHID AMNIOTIC (D)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corioamnionită</li> <li>• Oligoamnios</li> <li>• Polihidramnios</li> <li>• Altele</li> </ul>  |
| UTER (E)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruptură</li> <li>• Altele</li> </ul>  |
| MAMA (F)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabet</li> <li>• Afecțiuni ale glandei tiroide</li> <li>• Hipertensiune esențială</li> <li>• Dereglări hipertensive în sarcină</li> <li>• Sindrom lupus/antifosfolipidic</li> <li>• Colestază</li> <li>• Abuz de substanțe/medicamente</li> </ul>  |
| INTRAPARTUM (G)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asfixie</li> <li>• Trauma în naștere</li> </ul>   |
| TRAUMA (H)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externă</li> <li>• Iatrogenă</li> </ul>   |
| NECLASIFICABIL (I)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiție relevantă nedepistată</li> <li>• Nu există informație disponibilă</li> </ul>   |

(Jason Gardosi et al., 2005)

## Anexa 9. Exemple de CTG patologic în naștere

Caz CM, 31 ani, G5,N5, 40s+0zile, deces intranatal, febră în naștere, nivelul III.

Operație cezariană urgentă, extrasă fetiță 05:06, g 3120 , scor Apgar 0/0



## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDIRII**

Subsemnata, Bursacovscaia Natalia, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Bursacovscaia Natalia

Data

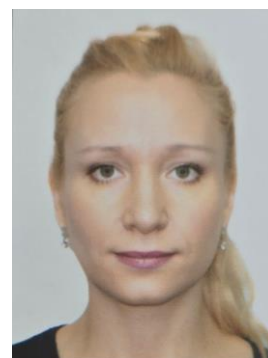
## CV-ul AUTORULUI

### INFORMAȚII PERSONALE

**BURSACOVSCAIA NATALIA**

Sexul feminin | Data nașterii 22/02/1986|

Naționalitatea MD



### STUDII

- 2017-2014** Studii postuniversitare de doctorat, frecvența la zi  
IMSP IMȘIC, Laborator Științific de Obstetrică, Specialitatea  
321.15
- 2014-2010** Studii postuniversitare de rezidențiat. Facultatea Rezidențiat și  
Secundariat clinic, Catedra de Obstetrică și Ginecologie FECMF,  
USMF "Nicolae Testemițanu",  
Diplomă de licență seria AL, № 006037, Specializarea Obstetrică și ginecologie, media examenului  
de licență 9,8 (nouă,8). Calificare – medic obstetrician-ginecolog.
- 2010-2004** Studii superioare universitare. USMF „Nicolae Testemițanu”, specialitatea Medicină Generală, media  
examenului de stat 9,92 (nouă,92), generală de studii 9,19 (nouă,19). Calificare – medic. Seria și nr.  
diplomei ASM 000001547

### STAGII

- 2022** Cursul de instruire în bază de simulare, "Urgențe obstetricale  
**7-22 iunie** și neonatale în condiții de pandemie SARS- Cov 2", lector, ordin MS RM 525 din 3.06.22
- 2021** TAIEX Workshop on Clinical guidelines on sexual and reproductive health in the South-  
**9-10 Noiembrie** Eastern Europe Health Network, Event ID 80821. VIDEO Tele Conferință. Dispoziția MS RM  
nr.0315402(9640) of 13.10.2021.
- 2018,** Cursul avansat de formare a formatorilor "Calitatea Serviciilor și Abordarea Centrată pe  
**26-27 martie** Beneficiar în Planificarea Familială și Asistența Maternă", organizat de către UNFPA și  
USMF "Nicolae Testemițanu".
- 2017, 8-11** Cursul pentru Formatori ALSO, 25 credite EMC, seria MOG, codul XVII, nr. 8426  
**noiembrie**
- 2017,** Screening Neonatal Senzorial – o necesitate. România, Murighiol, 15 iunie 2017. Certificat de  
**15 iunie** absolvire Seria CMTL, nr. 58 din 15.06.17., 6 EMC.
- 2017,** Cursurile de Simulare în Obstetrică de Urgență organizate de Centrul de Instruire în obstetrică și  
**26-28 aprilie** neonatologie de Urgență în Baza de Simulare IMȘIC, Chișinău, Certificat de participare Seria MX  
Codul XVII nr. 92362, 30 credite EMC.
- 2016,** Seminarul cu participare internațională: "Cultura comună referitor la copilul cu handicap". 15 credite  
**15 martie** EMC. Seria MP codul XVI nr. 2650
- 2016,** Atelierul: "Auditul și revizuirea cazurilor de mortalitate și a deceselor neonatale, organizat de  
**1-3 martie** Ministerul Sănătății și Biroul OMS din Republica Moldova". 25 credite EMC, seria MX, codul XVI,  
Nr. 69348
- 2015, 21 iunie** Cursul de formare continuă preconferință "Resuscitare neonatală".  
Sucevița, România. 6 credite EMC. Seria CMIS 70 din 21.06. 2015
- 2015,** Cursul de instruire cu genericul "Evaluarea tehnologiilor medicale și Statistica Medicală", mun.  
**15-17 aprilie** Chișinău. Certificat MX XV 53419, 25 EMC.

### DOMENIILE DE INTERES ȘTIINȚIFIC

Sănătatea mamei și copilului, obstetrică; Biostatistica medicală

### PARTICIPĂRI ÎN PROIECTE ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE

- 2023-2020** Proiectul din cadrul Programului de Stat "Integrarea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei  
bolilor netransmisibile în continuitatea îngrijirilor materne și perinatale bazate pe ciclul vieții". Cifrul  
proiectului 20.80009.8007.21
- 2018-2017** Studiul "Cercetarea profilului transcriptom al răspunsului imun la vaccinarea nou-născuților cu BCG  
în Moldova", în comun cu Universitatea George Washington, SUA. Executor.
- 2017, 28.11-04.12** Studiul Global Gloss- Sepsis matern/neonatal. Coordonator local IMSP IMȘIC
- 2018-2015** Proiect instituțional aplicativ "Mortalitatea în Republica Moldova: estimarea factorilor medico-  
sociali și direcțiile principale de micșorare a pierderilor fetale", Cifrul proiectului 15.817.04.30A



## **PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE (NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE)**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>28-29 februarie 2024</b> | Conferința Națională "Ziua Bolilor Rare" (2024, Chișinău);   |
| <b>2022,</b>                | Conferința științifică jubiliară cu participare internațională dedicată împlinirii a 40 de ani de la   |
| <b>3-5 noiembrie</b>        | fondarea IMSP Institutul Mamei și Copilului. Prezentare orală. 18 credite de EMC, ordin nr.1044 din 01.11.2022, seria MMX. Certificat de lector. |
| <b>2021,</b>                | Conferința științifică anuală IMSP IMȘIC (online), Dispoziția MS nr. 980 din 24.12.21. Prezentare  |
| <b>28 decembrie</b>         | orală.   |
| <b>2021,</b>                | Ucraina, Poltava. Conferința online practico-științifică cu participare internațională (online).   |
| <b>26-27 noiembrie</b>      | Prezentare orală. Certificat nr. 40200131-2021   |
| <b>2021,</b>                | XXVII European Congress of Perinatal medicine. Live Online Congress. Certificate of Attendance.  |
| <b>14-17 iulie</b>          |  |
| <b>2020,</b>                | International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78 International   |
| <b>14 februarie</b>         | Scientific Conference of the University of Latvia. Riga, Latvia.   |
| <b>2019,</b>                | Conferința științifico-practică cu participare internațională. Ucraina, Cernăuți. Sesiune nr.7,  |
| <b>21-22 februarie</b>      | Prezentare orală.  |
| <b>2019, 25 octomb.</b>     | Conferința științifică anuală IMSP IMȘIC. Prezentare orală.  |
| <b>2018,</b>                | Al VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională, Chișinău.   |
| <b>13-15 septembrie</b>     | Prezentare orală.  |
| <b>2018,</b>                | Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a XI-a. Chișinău. Prezentare orală.   |
| <b>14-16 iunie</b>          |  |
| <b>2017,</b>                | Conferința Științifică cu participare internațională "35 ani de la fondarea Institutului Mamei și  |
| <b>20 octombrie</b>         | Copilului". Chișinău. Prezentare orală.  |
| <b>2017,</b>                | Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a X.  |
| <b>15-18 iunie</b>          | România, Murighiol. Prezentare orală   |
| <b>2016,</b>                | 3rd European Congress of Intrapartum care "Making Birth Safer", Sweden, Stockholm. Poster.   |
| <b>25-27 mai</b>            |  |
| <b>2016, 15-18 iunie</b>    | XXV Congres European de Medicină Perinatală. Olanda, Maastricht. Poster.   |
| <b>2016,</b>                | Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a IX. Asfixia nou-născutului.   |
| <b>23-25 iunie</b>          | Infecția nosocomială la nou-născut. Chișinău. Prezentare orală.  |
| <b>2015,</b>                | Conferința internațională "Zilele Neonatologiei Moldave", Ediția a VIII. "Consecințele ale stresului   |
| <b>22-23 iunie</b>          | oxidativ în perioada fetală și neonatală" România, Sucevița. Prezentare orală.   |
| <b>2015, iunie</b>          | Federația Rusă, Sanct-Petersburg, 31 International Congress "Fetus as a Patient", Poster.  |
| <b>2015, 25 aprilie</b>     | Ucraina, Kiev. Conferința internațională a tinerilor cercetători. Poster.  |

## **LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI ȘTIINȚIFICO-METODICE PUBLICATE**

Articole - 14, materiale ale comunicărilor științifice-9, lucrări metodice și ghiduri-7, monografie-1

## **PREMII, MENȚIUNI, DISTINCȚII, TITLURI ONORIFICE**

- 2017-2016** Deținător Bursei oferite de Federația Mondială a Savanților (Anexa 7).  
**2016** Bursa de excelență a Guvernului, Specialitatea 321.15 – Obstetrică și Ginecologie  
Hotărâre Guvernului nr. 33 din 1 februarie 2016 (Anexa 7).

## **APARTINENȚA LA SOCIETĂȚI/ASOCIAȚII ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE/INTERNAȚIONAL**

Membru al Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova,  
Membru al Asociației Medicilor Obstetricieni-ginecologi din Republica Moldova

## **CUNOAȘTEREA LIMBILOR**

Română, Rusă, Engleză C ½

## **DATE DE CONTACT DE SERVICIU (ADRESĂ, TELEFON, E-MAIL)**

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, str. Burebista 93, MD 2062  
Telefon: (+373) 22 929538 (serv.) (+373) 69191635 (mob.)  
e-mail: n.bursacovschi@gmail.com