

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

CZU: 618.3-06:616-008.6(043.2)

OLEINIC VERA

**PREECLAMPSIA ȘI ROLUL FACTORILOR DE PREDICȚIE ÎN
TRIMESTRUL TREI DE SARCINĂ**

321.15 - OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului de Obstetrică și Ginecologie, Disciplina Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Friptu Valentin

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Bologan Ion

dr. șt. med., conf. univ.

Mihalcean Luminița

dr. șt. med., conf. univ.

Ostrofeț Constantin

dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la data de 28 mai, ora 14:00, în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 10.04.2025 (*proces verbal nr.58*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Cernețchi Olga

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii:

Friptu Valentin

dr. hab. st. med., prof. univ.

Sofroni Dumitru

dr. had. st. med., prof. univ.

Iliadi-Tulbure Corina

dr. șt. med., conf. univ.

Marian-Pavlenko Angela

dr. st. med., conf. univ.

Autor

Oleinic Vera

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	4
INTRODUCERE.....	5
1. ROLUL BIOMARKERILOR ÎN PREZICEREA PREECLAMPSIEI.....	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	8
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, ANAMNESTICE ȘI EVOLUTIVE LA GRAVIDELE CU PREECLAMPSIE.....	9
3.1. Stabilirea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii la gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină.....	9
4. PROGNOSTICUL PREECLAMPSIEI LA GRAVIDELE CU FACTORI DE RISC ÎN TRIMESTRUL TREI DE SARCINĂ.....	10
4.1. Analizarea particularităților clinico-evolutive la gravidele cu și fără preeclampsie în trimestrul trei de sarcină.....	10
5. PARTICULARITĂȚILE PARACLINICE ȘI INDICII VELOCIMETRIEI DOPPLER LA GRAVIDELE INCLUSE ÎN STUDIU.....	13
5.1. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6 și indicilor velocimetriei Doppler a arterelor uterine.....	13
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	19
BIBLIOGRAFIE.....	21
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	22
ADNOTARE.....	24
АННОТАЦИЯ.....	25
ANNOTATION.....	27

LISTA ABREVIERILOR

ALAT	alaninaminotransferaza
ASAT	aspartataminotransferaza
BCC	boala cardiacă congenitală
FIV	fertilizare in vitro
HTA	hipertensiune arterială
HIF	factor indus de hipoxie
IL-6	interleukina 6
IMC	indicele de masă corporală
LDH	lactat dehidrogenaza
PE	preeclampsie
PI	indicele pulsatile
PES	preeclampsie severă
PEN	preeclampsie neseveră
RCF	retenție de creștere a fătului
RI	indicele de rezistență
S/D	raportul sistolă/diastolă
SCM	spitalul clinic municipal
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
USG	ultrasonografie.

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. Preeclampsia (PE) rămâne o problemă actuală în obstetrica contemporană și poate complica 2-8% din toate sarcinile, este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate maternă și perinatală la nivel mondial, prezintă de asemenea, riscuri materne pe termen lung pentru a dezvolta hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral și tromboembolism venos [6, 10, 13].

Mai multe studii au abordat studiarea factorilor de risc pentru PE, care sunt: vârsta înaintată a mamei, femeile de rasă neagră și obezitatea maternă. Vârsta de >35 ani s-a demonstrat în mod repetat a fi asociată cu un risc crescut de aproximativ 2 ori mai mare pentru PE postpartum, un risc crescut de până la 7 ori este asociat cu indicele de masă corporală crescut >40 kg/m² [5, 6].

Creșterea indicelui de masă corporală (IMC) este asociată pozitiv cu un risc crescut de PE. Femeile cu un IMC înainte de sarcină de 35 kg/m² sau mai mult au un risc cu 30% mai mare de a dezvolta PE [6, 8].

Mecanismele patologice exacte care duc la dezvoltarea PE sunt necunoscute. Patogenia este multifactorială, rezultată dintr-o interacțiune a factorilor genetici, de mediu și a placentăției anormale. Etiologia genetică a PE este evidentă prin riscul crescut la pacientele cu antecedente familiale de PE, cu dovezi epidemiologice actuale de origine maternă, iar influența mediului este evidentă prin contribuția statutului socio-economic, greutatea corporală, paritatea [7, 12].

Schimbările ce pot duce la PE au loc la începutul sarcinii, și sunt caracterizate prin invazia anormală a trofoblastului și remodelarea arterelor spiralate uterine, iar placentăția anormală, la rândul său, are ca rezultat un răspuns vascular matern anormal, rezultând un dezechilibru al factorilor angiogenici și antiangiogeni, un răspuns imun și inflamator matern, rezistență vasculară crescută, activarea sistemului de coagulare și disfuncție endotelială [15, 18].

Hipertensiunea arterială poate fi considerată un răspuns adaptiv al placentei lezate, care semnalează mamei nevoia de a menține perfuzia, acest lucru se realizează prin creșterea debitului cardiac matern [7, 14].

În ultimul deceniu, au fost dezvoltate două teste de screening care au fost integrate în îngrijirea clinică. Primul este un test de screening pentru primul trimestru de sarcină, care identifică persoanele cu risc de a dezvolta PE prematură. Al doilea este conceput pentru trimestrul doi și trei de sarcină. Există mai multe linii directoare pentru a stratifica riscul utilizând factorii de risc materni [1, 16, 17]. În prezent, predicția PE se bazează pe screeningul femeilor însărcinate prin analizarea factorilor clinici, sau teste biochimice și biofizice în prima jumătate a sarcinii. Testul ideal pentru identificarea femeilor care vor dezvolta PE ar trebui să fie simplu, rapid și ușor de efectuat, non-invaziv, accesibil, aplicabil, să provoace disconfort sau risc minim, precum și valid, reproductibil, cu sensibilitate și specificitate ridicate [2, 3, 9].

În acest context, identificarea celor mai eficiente metode de predicție a PE și efectuarea unei profilaxii adecvate rămâne sarcina principală în obstetrică. O combinație a factorilor de risc materni personali, evaluarea indicilor Doppler a arterelor uterine, în asociere cu efectuarea de biomarkeri specifici pentru PE, ne poate oferi o

mai mare acuratețe în depistarea precoce a gravidelor cu risc de a dezvolta PE [3, 4, 18].

Teza finalizată vine cu o soluție, pentru a prezice PE în trimestrul trei de sarcină, pentru prevenirea complicațiilor severe. Identificarea factorilor de risc materni personali, a parametrilor clinici și biochimici care pot fi implicați în etiopatogenia PE, a mecanismelor care stau la baza dezvoltării acestei afecțiuni, care ar putea fi implementate în practica clinică pentru a îmbunătăți prognosticul în PE. Cercetarea efectuată a analizat factorii etiologici, precum și metodele eficiente de predicție a PE, pentru a putea aplica cât mai precoce măsurile profilactice.

Astfel, în urma rezultatelor obținute în studiul efectuat, putem confirma că indicii HIF-1a, IL-6 și Doppler (PI) a arterelor uterine pot fi considerați markeri relevanți pentru a prezice PE și pot fi recomandați pentru utilizare în practică.

Scopul studiului. Evaluarea rolului factorilor de predicție a PE în trimestrul trei de sarcină, pentru optimizarea managementului și îmbunătățirea prognosticului materno-fetal.

Obiectivele studiului:

1. Stabilirea particularităților anamnestice și evolutive ale sarcinii la gravidele cu PE în trimestrul trei de sarcină.
2. Evaluarea factorilor de risc ce contribuie la apariția PE în trimestrul trei de sarcină.
3. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6, indicilor Doppler a arterelor uterine, și stabilirea interrelației acestora în prezicerea PE.
4. Stabilirea algoritmului de conduită pentru gravidele cu risc de a dezvolta PE.

Metodologia generală a cercetării. Cercetarea a fost efectuată la Departamentul de Obstetrică și Ginecologie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP SCM „Gheorghe Paladi”, AMT Buiucani și Laboratorul de Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” în cursul anului 2018 - 2023 și prevede toate etapele cercetării. Cercetarea a fost aprobată pozitiv de Comisia de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 22 din 08.04.2019).

Tema tezei a fost aprobată în cadrul ședinței Catedrei de Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană (proces verbal nr. 8 din 21.01.2019) și în cardul Seminarului Științific de Profil 321.15 – Obstetrică și ginecologie (proces verbal nr.3 din 16.04.2019).

Rezultatele studiului au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței Disciplinei de Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană (proces verbal nr.8 din 29.02.2024) și în cardul Seminarului Științific de Profil 321.15 – Obstetrică și ginecologie (proces verbal nr.11 din 17.04.2024).

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Prin analizarea detaliată a factorilor de risc personali și medicali asociați PE, precum și a evoluției sarcinii, cercetarea a contribuit la înțelegerea complexității acestei afecțiuni. Această abordare ne-a permis identificarea factorilor de risc, și a demonstrat rolul biomarkerilor HIF-1a, IL-6 și interrelația acestora cu indicii Doppler a arterelor uterine în prezicerea PE. Realizarea algoritmului de conduită pentru prezicerea PE reprezintă o contribuție în practica medicală, pentru a preveni apariția complicațiilor severe materno-fetale.

Problema științifică rezolvată în teză constă în determinarea rolului biomarkerilor HIF-1a, IL-6 și indicilor Doppler a arterelor uterine în dezvoltarea PE, iar rezultatele acestei cercetări confirmă relevanța studiului.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele studiului extind baza teoretică pentru utilizarea biomarkerilor în prezicerea PE. Au fost stabilite nivelurile prag pentru HIF-1a ($>320,65$ pg/ml) și IL-6 ($>15,08$ pg/ml) care împreună cu parametrii Doppler (PI) a arterelor uterine modificate, sunt asociate cu un risc crescut de apariție a PE. În baza rezultatelor primite a fost realizat algoritmul de conduită pentru prezicerea PE în al treilea trimestru de sarcină.

Valoarea aplicativă a lucrării. Aplicarea algoritmului propus, ce constă în identificarea factorilor de risc materni, nivelul seric crescut a HIF-1a ($>320,65$ pg/ml) și IL-6 ($>15,08$ pg/ml), indicele velocimetriei Doppler (PI) a arterelor uterine patologic, ne permit identificarea gravidelor cu risc de a dezvolta PE. Astfel, performanța acestor biomarkeri este necesară pentru predicția PE în trimestrul trei de sarcină. Rezultatele obținute ne oferă informații teoretice extinse care pot fi folosite în practică pentru optimizarea managementului gravidelor cu PE.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele au fost prezentate și discutate în cadrul Congresului dedicat Aniversării a 75 de ani de la înființarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău 2020), Conferința Zilele Spitalului „Elena Doamna” (Iași 2023), Conferința Științifică Anuală (Chișinău 2023).

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 103 de pagini cu următoarea structură: cuprins, adnotare, lista abrevierilor, introducere, analiza bibliografică la tema tezei, materiale și metode de cercetare, rezultate proprii expuse în 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, bibliografie ce include 120 de surse naționale și internaționale, 44 de figuri, 6 tabele, 90 de anexe. Rezultatele cercetării proprii sunt prezentate în 9 lucrări științifice și prezentate la 3 conferințe naționale și internaționale.

Cuvinte-cheie: preeclampsie, markeri de predicție, al treilea trimestru, ecografie Doppler.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ROLUL BIOMARKERILOR ÎN PREZICEREA PREECLAMPSIEI

Acest capitol al tezei a inclus sinteza datelor din literatura autohtonă și internațională, ce cuprinde ultimele studii din domeniul obstetricii și ginecologiei ce studiază problema PE și complicațiilor induse de această afecțiune. Conform datelor din literatură, PE rămâne a fi una din problema principală în obstetrica contemporană, și este cauza majoră a morbidității și mortalității materno-fetale, iar mecanismul etiologic este multifactorial. Sarcina principală a specialiștilor în domeniul este totuși prezicerea PE, și identificarea celei mai eficiente metode care poate fi aplicată, iar această metodă trebuie să fie sigură, inofensivă pentru gravide, cost eficientă și cu o specificitate și sensibilitate crescută, pentru a putea fi indicată profilaxia cât mai precoce și a monitoriza minuțios gravidele cu factori de risc. Identificarea factorilor de risc în combinație cu efectuarea biomarkerilor și markerilor ultrasonografici sunt descriși tot mai frecvent în literatura internațională ca o metodă eficientă pentru a prezice PE, și pentru a determina gradul de severitate al bolii.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Pentru atingerea scopului cercetării și a obiectivelor propuse a fost realizat un studiu de cohortă, realizat în două faze care a cuprins studiul retrospectiv și prospectiv. Cercetarea a fost efectuată la Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Disciplina Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP SCM „Gheorghe Paladi”, AMT Buiucani și Laboratorul de Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” în cursul anului 2018 - 2023 și prevede toate etapele cercetării:

- 1) elaborarea planului de studiu, determinarea eșantionului;
- 2) acumularea materialului de cercetare;
- 3) prelucrarea materialului statistic;
- 4) analizarea rezultatelor obținute și elaborarea concluziilor.

Cercetarea a fost aprobată pozitiv de Comisia de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 22 din 08.04.2019).

S-a analizat literatura medicală științifică actuală cu descrierea momentelor relevante în Revista Literaturii. În baza informației acumulate din diverse surse precum articole, studii multicentrice, și surse on-line de literatură cu pondere științifică, au fost elucidate datele statistice de incidență din diferite țări, despre factorii de risc, etiologici și predictivi pentru PE.

S-au stabilit scopul și obiectivele cercetării, și a fost elaborat planul pentru studiile retrospectiv descriptiv și prospectiv observațional analitic de cohortă.

Faza I- studiul retrospectiv, a fost realizat un studiu descriptiv (n=128), cazurile cu preeclampsie neseveră (PEN) și preeclampsie severă (PES) selectate din arhiva IMSP SCM „Gheorghe Paladi”, din perioada anilor 2018-2020.

La această etapă au fost elucidate aspectele clinice, anamnestice și evoluția sarcinii la gravidele cu PE. Datele necesare au fost culese din fișele de observație ale gravidelor, pe baza chestionarului special elaborat pentru cercetare. Au fost analizate evoluția sarcinii actuale și particularitățile sarcinii la gravidele cu PE. Aceste date au fost necesare pentru a confirma actualitatea PE și analizarea factorilor predictivi.

Faza II- studiul prospectiv, unde au fost incluse gravidele aflate în al treilea trimestru de sarcină, în lotul de studiu au fost incluse gravidele care se aflau la tratament în secțiile de patologie a sarcinii din cadrul IMSP SCM „Gheorghe Paladi” sau au fost internate de urgență în legătură cu valori crescute ale tensiunii arteriale, asociate cu simptome caracteristice PE, iar în lotul de control au fost incluse gravidele care s-au adresat la medic pentru controlul de rutină din trimestrul trei de sarcină în cadrul AMT Buiucani, termenul de sarcină a gravidelor incluse în studiu a fost cuprins între 29⁺⁰ - 39⁺⁶ s.a., în perioada anilor 2020 – 2023.

Lotul de cercetare L1 a fost selectat pe baza următoarelor criterii de includere în studiu: Gravide în trimestrul trei de sarcină cu PE; Vârsta gravidelor >18 ani; Consimțământul femeii de a participa la studiu. Criterii de excludere din studiu: Vârsta gravidelor < 18 ani; Gravide în primul și al doilea trimestru de sarcină; Gravide cu hipertensiune arterială esențială, sindrom HELLP; Lipsa consimțământului pentru a participa la studiu.

Lotul de control L₀ a fost format din 48 de gravide selectate în baza următoarelor criterii de includere în studiu: Vârsta gravidelor >18 ani; Gravide în al treilea trimestru de sarcină fiziologică; Consimțământul femeii însărcinate de a participa la studiu. Criterii de excludere din studiu: Vârsta gravidelor < 18 ani; Gravide în primul și al doilea trimestru de sarcină; Gravide cu hipertensiune arterială esențială, hipertensiune gestațională, sindrom HELLP; Lipsa consimțământului pentru a participa la studiu.

Au fost aplicate următoarele metode de colectare a datelor: metoda analitică, metoda comparației, metoda observației statistice și metoda matematică. Metoda analitică a fost aplicată pentru studiul rolului biomarkerilor în predicția și diagnosticarea PE. Metoda observației statistice a studiat rolul HIF-1a, IL-6 și indicilor Doppler pe arterele uterine. Au fost colectate datele prin: investigarea și extragerea informațiilor din documentele medicale. Pentru prelucrarea informațiilor obținute a fost folosită metoda statistică.

Datele colectate au fost procesate prin intermediul softului RStudio (rstudio-com.netlify.app) și IBM SPSS Statistics versiunea 26.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, ANAMNESTICE ȘI EVOLUTIVE LA GRAVIDELE CU PREECLAMPSIE

3.1. Stabilirea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii la gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină

Pentru atingerea scopului propus a fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv, realizat în perioada 2018-2020, unde au fost incluse 128 de gravide, împărțite în două grupe: gravide cu PES și PEN, din cadrul IMSP CSM „Gheorghe Paladi”. Pentru stabilirea particularităților anamnestice și evoluția sarcinii actuale, au fost studiate fișele medicale ale gravidelor, pentru a determina caracteristicile obstetricale relevante.

În urma acestei analize efectuate, putem descrie că, femeile însărcinate care dezvoltă preeclampsie pot relata frecvent în anamneză prezența avorturilor spontane, cu predominanță în lotul cu PES - 32 (50,0%) față de PEN - 13 (20,3%), sarcini stagnante - cu o prevalență a cazurilor în lotul cu PES - 26 (40,6%) față de lotul cu PEN - 12 (18,8%) și prezența patologiei SCV - în lotul gravidelor cu PES au fost înregistrate mai frecvent, și anume în 23 (35,9%) cazuri, iar în lotul cu PEN 13 (20,3%) gravide au raportat tulburări ale SCV.

Femeile însărcinate cu un IMC crescut înainte de sarcină au un risc mai mare de a dezvolta PES comparativ cu PEN ($p=0.005$).

Prezența hipertensiunii gestaționale la gravide poate fi complicată cu PE pe parcursul sarcinii, astfel, 85 (66,4%) din numărul total de gravide care au fost monitorizate cu hipertensiune gestațională au dezvoltat ulterior PE ($p<0.001$), în special PES 55 (85,9%).

Rata operațiilor cezariene cauzate de PE este în creștere, din numărul total de gravide în 99 (77,3%) cazuri sarcina a fost finisată prin OC.

În urma analizei datelor obținute în studiul retrospectiv, putem stabili că gravidele cu avorturi spontane și sarcini stagnante în anamneză, prezintă un risc mai mare de a dezvolta PE și îndeosebi PE severă.

IMC crescut la femei este, de asemenea, unul dintre factorii de risc pentru PE, iar ținând cont de faptul că obezitatea este în creștere în întreaga populație și în special la femei, acest lucru ar putea duce la o creștere a numărului de cazuri de PE în viitor, în special PES, ceea ce poate duce la consecințe grave pentru sănătatea mamei și a fătului. Iar odată cu creșterea numărului de cazuri de PES, crește numărul feților afectați de RCF și prematuritate, și respectiv se majorează numărul operațiilor cezariene.

Astfel, este justificată efectuarea studiilor suplimentare pentru a stabili cei mai frecvenți factori de risc pentru PE la gravide și descoperirea noilor biomarkeri pentru prezicerea PE.

4. PROGNOTICUL PREECLAMPSIEI LA GRAVIDELE CU FACTORI DE RISC ÎN TRIMESTRUL TREI DE SARCINĂ

4.1. Analizarea particularităților clinico-evolutive la gravidele cu și fără preeclampsie în trimestrul trei de sarcină

Pentru realizarea scopului propus, a fost efectuat un studiu prospectiv, realizat în perioada 2018-2023. În studiul efectuat, au fost incluse 96 de gravide, care au fost divizate în două loturi: L₁- gravide ce au fost diagnosticate cu PE (lotul de studiu), L₀ – gravide ce nu au prezentat diagnostic de PE (lotul de control).

În analiza generală a loturilor, au fost descrise caracteristica gravidelor incluse în studiu, anamneza obstetrical-ginecologică și somatică. Examinând datele anamnestice a gravidelor din ambele loturi putem identifica pacientele care au prezentat factori de risc pentru PE, selectând gravidele care ulterior pot fi supuse screeningului de laborator și imagistic pentru PE.

Cele mai frecvente semne și simptome prezentate de gravide la momentul internării au fost: cefalee – 46.9% (IC95% 37.1, 56.8), dureri epigastrice – 18.8% (IC95% 11.9, 27.4), greață/vome – 6.3% (IC95% 2.7, 12.4), dereglări vizuale – 10.4% (IC95% 5.5, 17.7) și prezența edemelor patologice – 50.0% (IC95% 40.1, 59.9).

Vârsta pacientelor a variat într-un interval de 19 ani și 39 ani pentru L₀, cu o medie de 30 ani și o deviație standard de 5 ani, iar pentru L₁ a oscilat între 18 ani și maxim 43 ani, cu o medie de 30 ani și o deviație standard de 7 ani.

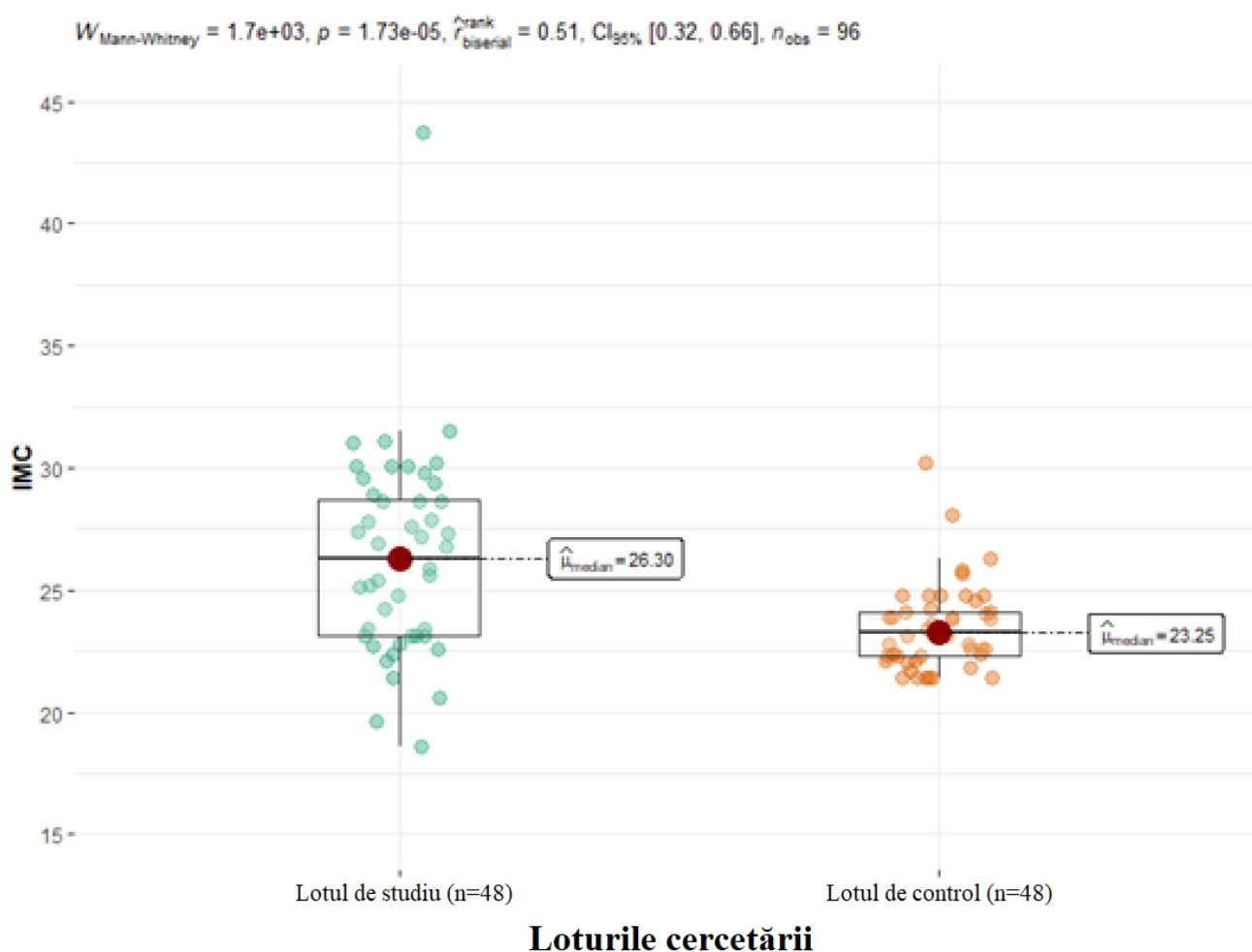
După cum este descris în literatură de specialitate, obezitatea este asociată cu un risc crescut de PE și hipertensiune gestațională [4, 8].

Prin urmare, analizând distribuția datelor ambelor loturi de cercetare, observăm că IMC a gravidelor din lotul diagnosticat cu PE a variat într-un interval cu minim 18.6 kg/m² și maxim 43.7 kg/m². Media lotului L₁ a fost 26.3 kg/m².

În lotul gravidelor fără PE, IMC a fost situat într-un interval cu un minim de 21.4 kg/m² și un maxim de 30.2 kg/m², media IMC este situată la aproximativ 23.3 kg/m².

S-a calculat ulterior testul Mann-Whitney pentru a determina dacă IMC crescut al pacientelor este asociat cu riscul de a dezvolta PE.

Din aceste date, se poate concluziona că IMC a fost semnificativ mai mare în grupul gravidelor cu PE (U= 1738.5, p < 0.001) comparativ cu grupul gravidelor fără PE (figura 1). Astfel, IMC crescut poate fi un factor de risc pentru apariția PE.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 1. Distribuția după IMC în loturile de studiu

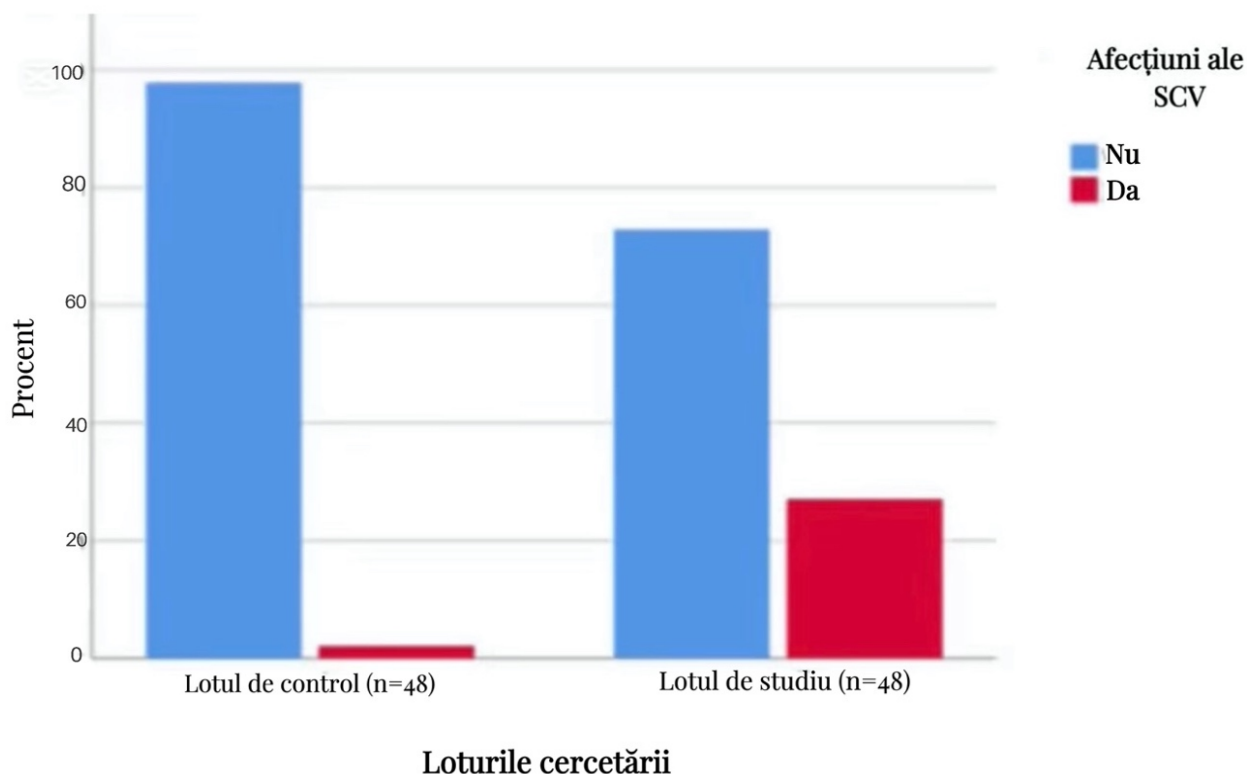
Este relatat în literatura de specialitate că afecțiunile cardiace preexistente reprezintă un factor de risc pentru apariția PE. Patologia sistemului cardiovascular (SCV) descrise în cercetarea actuală a inclus afecțiuni cardiace, reprezentate de diverse tulburări dobândite și congenitale ale inimii. Astfel, putem observa că afecțiuni cardiovasculare au suportat circa 2.1% (IC95% 0.2, 9.3) dintre gravidele fără PE și 27.1% (IC95% 16.1, 40.7) dintre gravidele diagnosticate cu PE, observându-se un nivel de corelație între boala CVS și PE.

În Histograma din figura 2, se observă o frecvență crescută a cazurilor de afecțiuni ale sistemului cardiovascular în lotul gravidelor diagnosticate cu PE.

Distribuția datelor afecțiunilor cardiovasculare, a fost demonstrată și în acest caz de valorile testului Pearson Chi pătrat, care a fost 12.04 (df = 1, $p = 0.001$), semnificativ statistic, prin urmare, putem concluziona că loturile din cercetare au fost diferite la capitolul afecțiuni cardiace în contextul apariției PE.

Adaosul ponderal patologic poate fi un semn de alarmă timpuriu în dezvoltarea PE și servește motiv de monitorizare mai minuțioasă a stării gravidei. În cazul pacientelor incluse în cercetarea actuală, adaos ponderal patologic au luat doar 16.7% (IC95% 8.2, 29.0) dintre gravidele lotului fără PE, comparativ cu 39.6% (IC95% 26.7,

53.7) dintre gravidele lotului cu PE, se observă o predominare a cazurilor de adaos ponderal în lotul gravidelor diagnosticate cu PE, ($p = 0.013$).



Notă: * $p = 0.001$

Figura 2. Repartizarea conform frecvenței afecțiunilor SCV (%)

HTA până la momentul internării nu a fost determinată în lotul gravidelor fără PE, în schimb, s-a determinat în 33.3% (IC95% 21.3, 47.3) la gravidele cu PE. Astfel, 33,3% dintre gravidele cu PE s-au aflat la tratament ambulator sau tratate în staționar cu hipertensiune gestațională, pe fonul căreia au dezvoltat PE, respectiv putem stabili că hipertensiunea gestațională este un factor de risc pentru dezvoltarea PE ($p < 0.001$).

Valorile medii ale TA sistolice în L1 au constituit 168 mm/Hg iar valorile medii ale TA diastolice 103 mm/Hg ($p < 0.001$).

RCF pe parcursul sarcinii prezente nu a fost prezent în lotul gravidelor fără PE comparativ cu lotul gravidelor diagnosticate cu PE, care au avut această complicație în 16.7% cazuri (IC95% 8.2, 29.0).

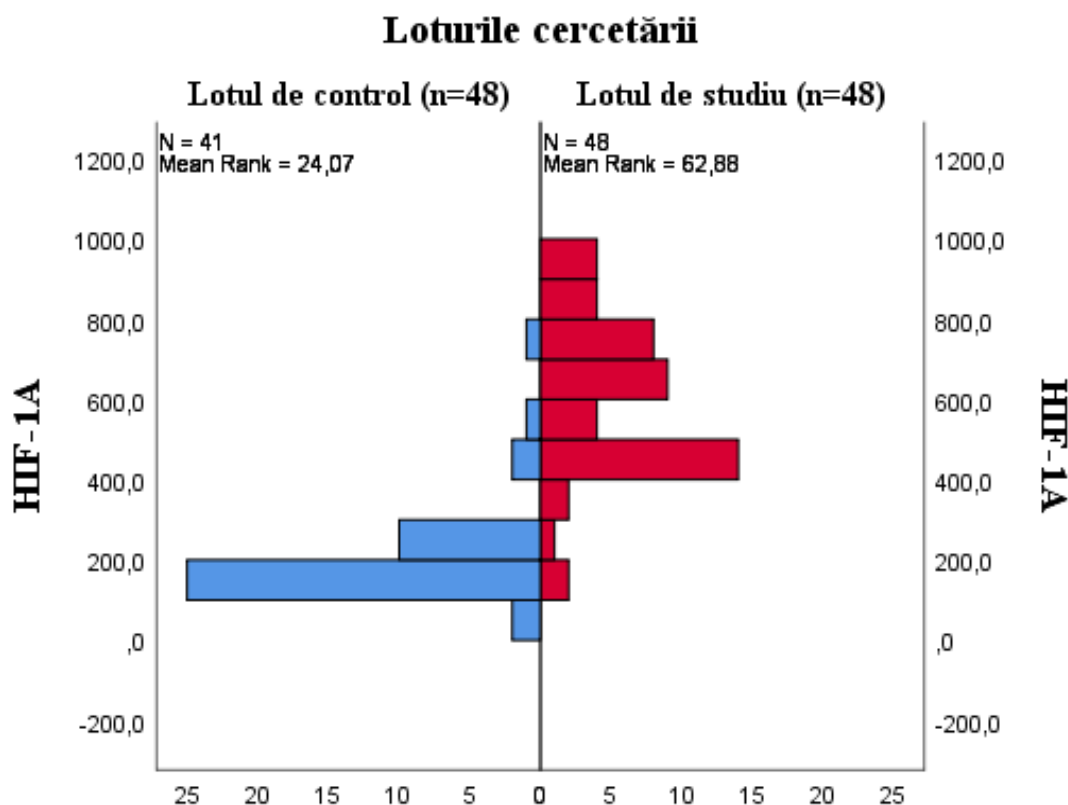
Examinând datele anamnestice a gravidelor din ambele loturi putem identifica pacientele care au prezentat factori de risc pentru PE, astfel selectând gravidele care ulterior pot fi supuse screeningului de laborator și imagistic pentru PE.

5. PARTICULARITĂȚILE PARACLINICE ȘI INDICII EXAMINĂRII USG CU DOPPLER PENTRU GRAVIDELE INCLUSE ÎN STUDIU

5.1. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6, indicilor Doppler a arterelor uterine, și stabilirea interrelației acestora în prezicerea preeclampsiei

Examenul ecografic efectuat împreună cu Velocimetria Doppler au pus în evidență diferite rezultate în dependență de vasul sangvin studiat. Astfel, Velocimetria Doppler în artera uterină dreaptă PI a variat între un minim de 0.59 și un maxim de 1.85, media a fost 0.98, iar valorile au deviat de la aceasta cu 0.29. Velocimetria Doppler în artera uterină dreaptă RI a luat valori între 0.40 și 0.86, media a fost calculată 0.59, iar abaterea standard de 0.11. Velocimetria Doppler în artera uterină dreaptă S/D a luat valori între un minim de 1.70 și maxim de 4.07, media- 2.44, iar abaterea standard de 0.55.

Velocimetria Doppler în artera uterină stângă PI a variat între 0.68 și 1.86, media 1.11, iar abaterea standard 0.29. Velocimetria Doppler în artera uterină stângă RI a luat valori între 0.44 și 0.94, media 0.68, iar abaterea standard 0.11. Velocimetria Doppler în artera uterină stângă S/D a variat între 2.01 și 4.30, media 2.72, iar abaterea standard 0.53.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 3. Analiza comparativă după concentrația HIF-1a (pg/ml)

Nivelul trombocitelor în lotul fără preeclampsie s-a situat între un minim de 195 și maxim de 320, media fiind 267. În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, trombocitele au variat într-un interval de 122 și 329, media 208.

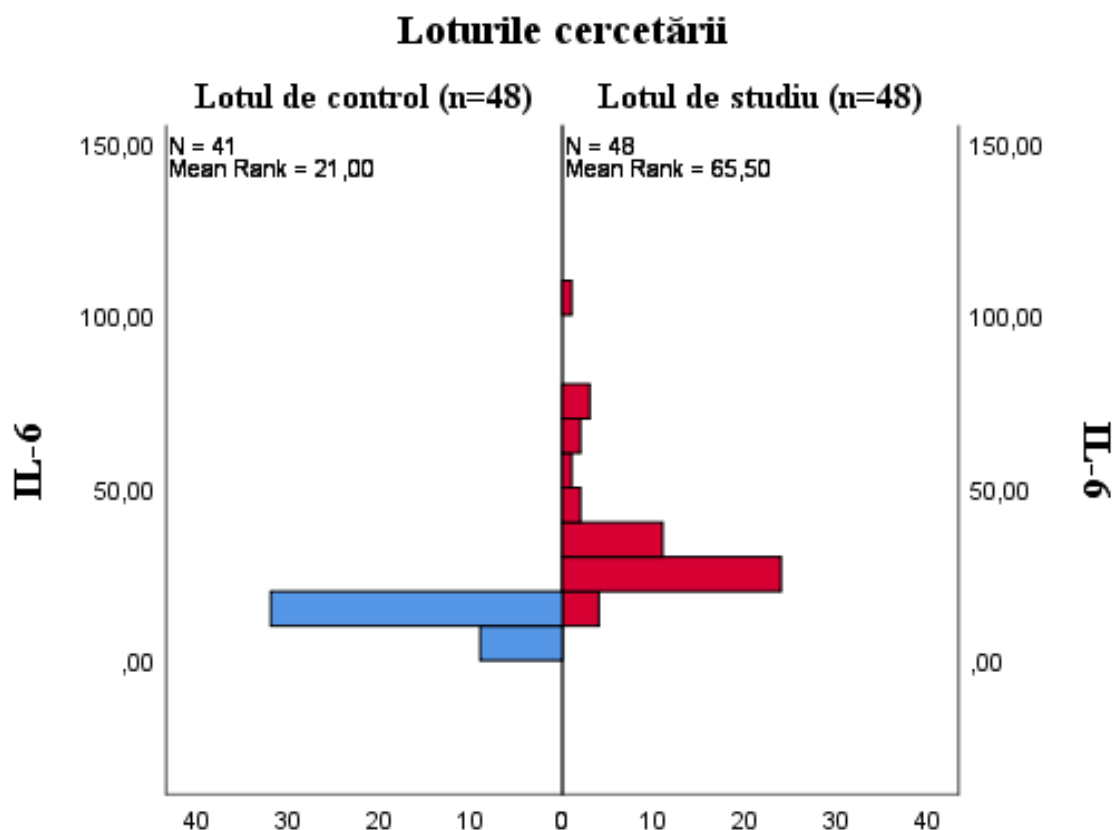
Proteina în urină reprezintă unul din criteriile de diagnostic al PE, astfel, în lotul gravidelor fără PE nu a fost depistată proteină în urina, în schimb, în lotul gravidelor diagnosticate cu PE, proteina a fost depistată în urină și a variat între 0.033 și 2.31, media a luat valoarea 0.77, ($p < 0.001$).

LDH-UL a variat între 220 și 390, în lotul gravidelor fără PE, cu media valorilor de 294 și în lotul gravidelor cu PE, intervalul de valori al LDH-ului a variat cu un minim de 64 și un maxim de 680, media a fost 490. Diferența de distribuție a valorilor LDH-ului a fost demonstrată de rezultatul testului Mann-Whitney $U = 216.0$ ($p < 0.001$), semnificativ statistic.

În lotul gravidelor fără PE, HIF-1a a variat într-un interval cu minim 78.1 și un maxim 708.2. Media a fost 213.7, iar abaterea standard de 117.4.

În lotul gravidelor cu PE, valorile HIF-1a au fost mult mai mari comparativ cu primul lot de studiu, astfel, acestea au variat între minim 151.8 și maxim 985.1, media a fost 601.1, iar abaterea standard de 199.6. Rezultatul testului Mann-Whitney $U = 1842.0$ ($p < 0.001$), demonstrează o diferență de distribuție semnificativ statistic între acest criteriu și apariția PE.

Un alt factor studiat și descris comparativ în loturile de studiu, este IL-6, care a variat în lotul gravidelor fără PE, într-un interval cu un minim de 4.12 și maxim 14.59. Media a luat valoare 10.59, iar abaterea standard – 2.16.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 4. **Analiza comparativă a repartizării după concentrația IL-6 (pg/ml)**

În lotul gravidelor cu PE, valorile IL-6 au oscilat între 15.57 și 104.71, media a fost 35.0, iar abaterea standard-18.41. Distribuția valorilor a variat între loturi, fapt demonstrat de testul Mann-Whitney U. Astfel, s-a obținut $U = 1968.0$ ($p < 0.001$), un rezultat semnificativ statistic, putând concluziona faptul că există o asociere dintre IL-6 și PE.

Analiza corelațiilor între HIF-1a, IL-6 și indicii velocimetrice a arterelor uterine

Pentru a identifica eventualele corelații dintre HIF-1a, IL-6 și indicatorii velocimetriei Doppler, s-a alcătuit matricea corelațională. După cum s-a observat, parametrul sanguin HIF-1a a avut un coeficient de corelație, semnificativ statistic cu IL-6 ($CC=0.664$, $IC95\%$ 0.51, 0.73, $p<0.001$), cu PI arterei uterine dreaptă ($CC=0.537$, $IC95\%$ 0.36, 0.66 $p<0.001$), cu RI arterei uterine dreaptă ($CC=0.502$, $IC95\%$ 0.32, 0.63 $p<0.001$), cu S/D arterei uterine dreaptă ($CC=0.594$, $IC95\%$ 0.46, 0.69 $p<0.001$), cu PI arterei uterine stângă ($CC=0.529$, $IC95\%$ 0.36, 0.65 $p<0.001$), cu RI arterei uterine stângă ($CC=0.456$, $IC95\%$ 0.26, 0.61, $p<0.001$) și cu S/D arterei uterine stângă ($CC=0.608$, $IC95\%$ 0.46, 0.72 $p<0.001$).

Ulterior, și parametrul sanguin IL-6 a prezentat relații corelaționale cu unele rezultate ale velocimetriei, cu PI arterei uterine dreaptă se determină o corelație moderată, semnificativă statistic ($CC=0.589$, $IC95\%$ 0.41, 0.71, $p<0.001$), cu RI arterei uterine dreaptă ($CC=0.628$, $IC95\%$ 0.47, 0.73, $p<0.001$) și cu S/D arterei uterine dreaptă ($CC=0.692$, $IC95\%$ 0.56, 0.77, $p<0.001$) corelația a fost puternică și semnificativă statistic.

Corelația IL-6 cu PI arterei uterine stângă ($CC=0.589$, $IC95\%$ 0.42, 0.71 $p<0.001$) și cu RI arterei uterine stângă ($CC=0.568$, $IC95\%$ 0.40, 0.70 $p<0.001$) a fost una moderată, dar semnificativă statistic, în schimb, corelația cu S/D arterei uterine stângă ($CC=0.682$, $IC95\%$ 0.57, 0.76 $p<0.001$) a fost una puternică și semnificativă statistic.

Testul diagnostic cu predictorii descriși a determinat corect rezultatul pentru aproximativ 80 % din cazurile întâlnite. Sensibilitatea și specificitatea au constituit 89,6% și 70,8% respectiv, pentru variabila IMC, statistica Wald demonstrează faptul că coeficientul de regresie este semnificativ diferit de zero ($Wald = 14.46$, $df=1$, $p < 0.001$).

Coeficientul de regresie determinat ($B=0.383$, $p < 0.001$) demonstrează că creșterea IMC este asociat cu șanse crescute pentru a dezvolta PE. Mai exact, IMC crescut determină șanse de 1,5 ori mai mari de a dezvolta PE.

Pentru variabila Afecțiuni cardiovasculare, statistica Wald a demonstrat faptul că coeficientul de regresie este semnificativ diferit de zero ($Wald = 5.464$, $df = 1$, $p < 0.001$).

Prin urmare, coeficientul de regresie determinat ($B= 2.565$, $p < 0.001$) denotă șanse crescute de a dezvolta preeclampsie de către gravidele care au afecțiuni cardiovasculare. Mai precis, această variabilă determină șanse de aproximativ 13 ori mai mari de a dezvolta PE.

Pentru variabila HIF-1a, studiată în modelul dat, statistica Wald demonstrează faptul că coeficientul de regresie este semnificativ diferit de zero ($Wald = 26.913$,

df=1, $p < 0.001$). Coeficientul de regresie determinat ($B=0.013$, $p < 0.001$) demonstrează faptul că HIF-1a este asociat cu șanse crescute pentru a dezvolta PE.

Valoarea optimă critică a HIF-1a pentru prezicerea PE a fost estimată la 320,65 pg/ml, cu un indice Youden de 0,84.

Această valoare indică un prag optim care maximizează diferența dintre sensibilitate și specificitate, contribuind astfel la îmbunătățirea preciziei de predicție a PE.

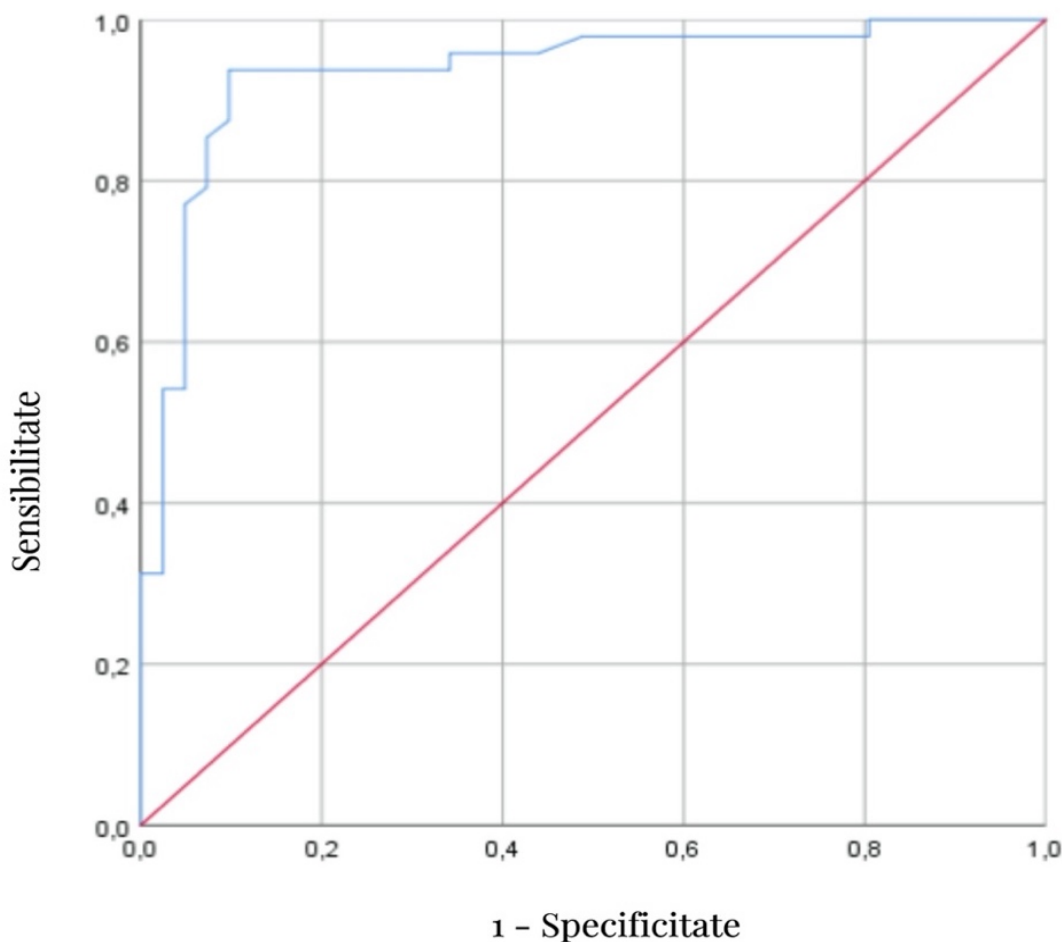


Figura 5. Curba ROC pentru modelul predictiv HIF-1a

Suprafața sub Curba ROC pentru modelul predictiv (HIF-1 a) a constituit 0.936, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică foarte bună, cu 95% intervalul de încredere (0.882, 0.990), și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p < 0.001$), Figura 5.

Suprafața sub Curba ROC pentru modelul predictiv (IL-6) a constituit 1.000, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică excelentă, cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p < 0.001$).

S-a calculat că testul diagnostic după IL-6 face o diferență perfectă între gravidele cu și fără PE la o valoare de referință egală cu 15.08 pg/mL.

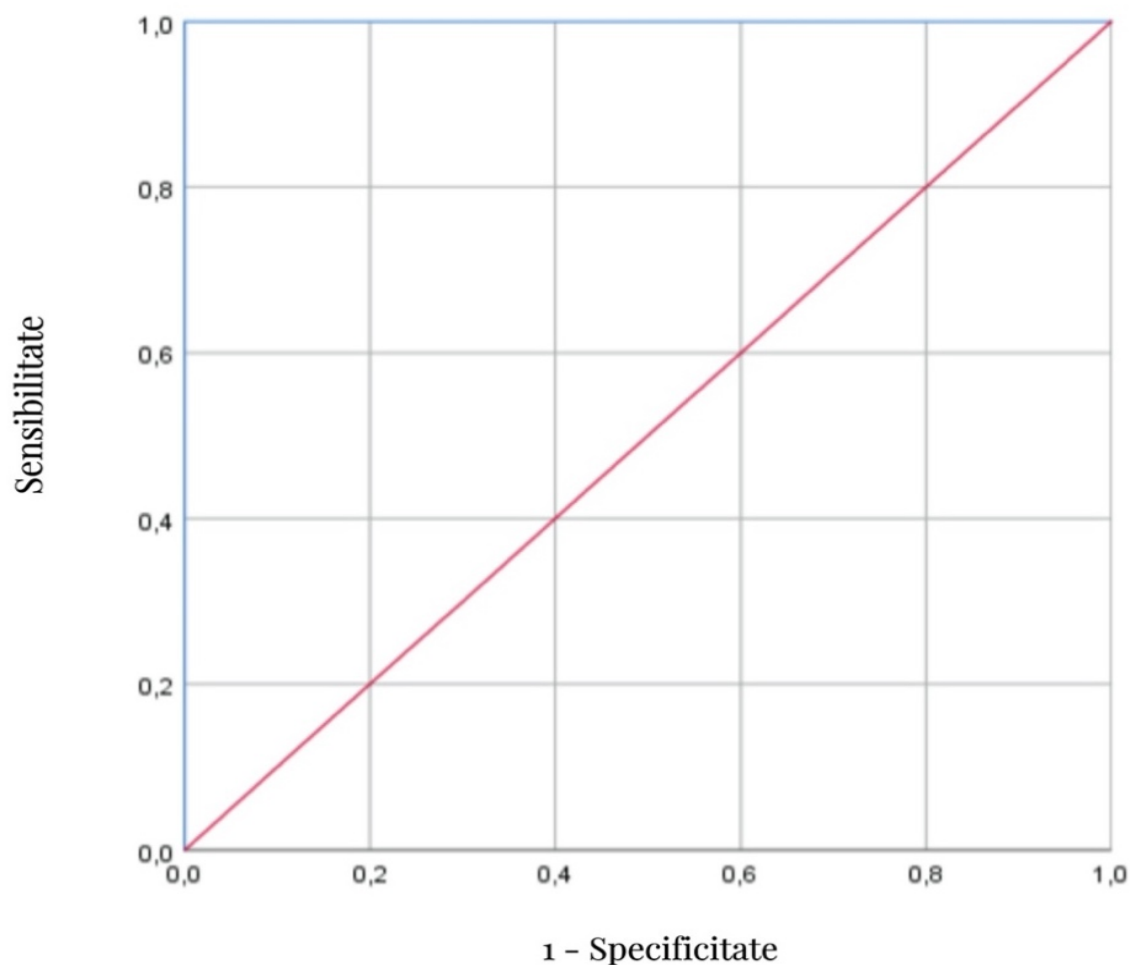


Figura 6. Curba ROC pentru modelul predictiv IL-6

În concluzie, putem afirma că indicii HIF-1a și IL-6 pot fi utilizați în predicția PE, având o specificitate și sensibilitate crescută, precum și factorii de risc analizați (IMC, boli cardiovasculare) care indică asupra probabilității sporite de a dezvolta PE.

Caracteristica nou-născuților

Masa fătului la naștere a fost diferită între loturi, în lotul fără PE, greutatea a variat între un minim de 2900 și un maxim de 4000, media a fost 3364. În lotul gravidelor cu diagnostic de PE, masa fătului a variat de la 490 la 4440, media a fost 2807. RCF nu a avut nici un nou-născut în lotul gravidelor fără PE și 16.7% (IC95% 8.2, 29.0) au avut în lotul gravidelor cu PE ($p = 0.01$).

Evoluția post-natală, în lotul gravidelor fără diagnostic de PE a fost finalizată cu externare în 100%, iar în cazul gravidelor cu diagnostic de PE, aceasta a finalizat cu externare doar în 66.7%, iar în celelalte cazuri 31.3% au fost transferați la etapa II/III, cu deces în 2.1%.

Algoritmul de conduită în trimestrul trei de sarcină pentru gravidele cu risc de PE

În scopul aprecierii criteriilor de prezicere a PE în trimestrul trei de sarcină a fost propus un algoritm de conduită (Figura 7). Recomandările principale expuse în acest algoritm se bazează pe rezultatele obținute în cercetarea efectuată.

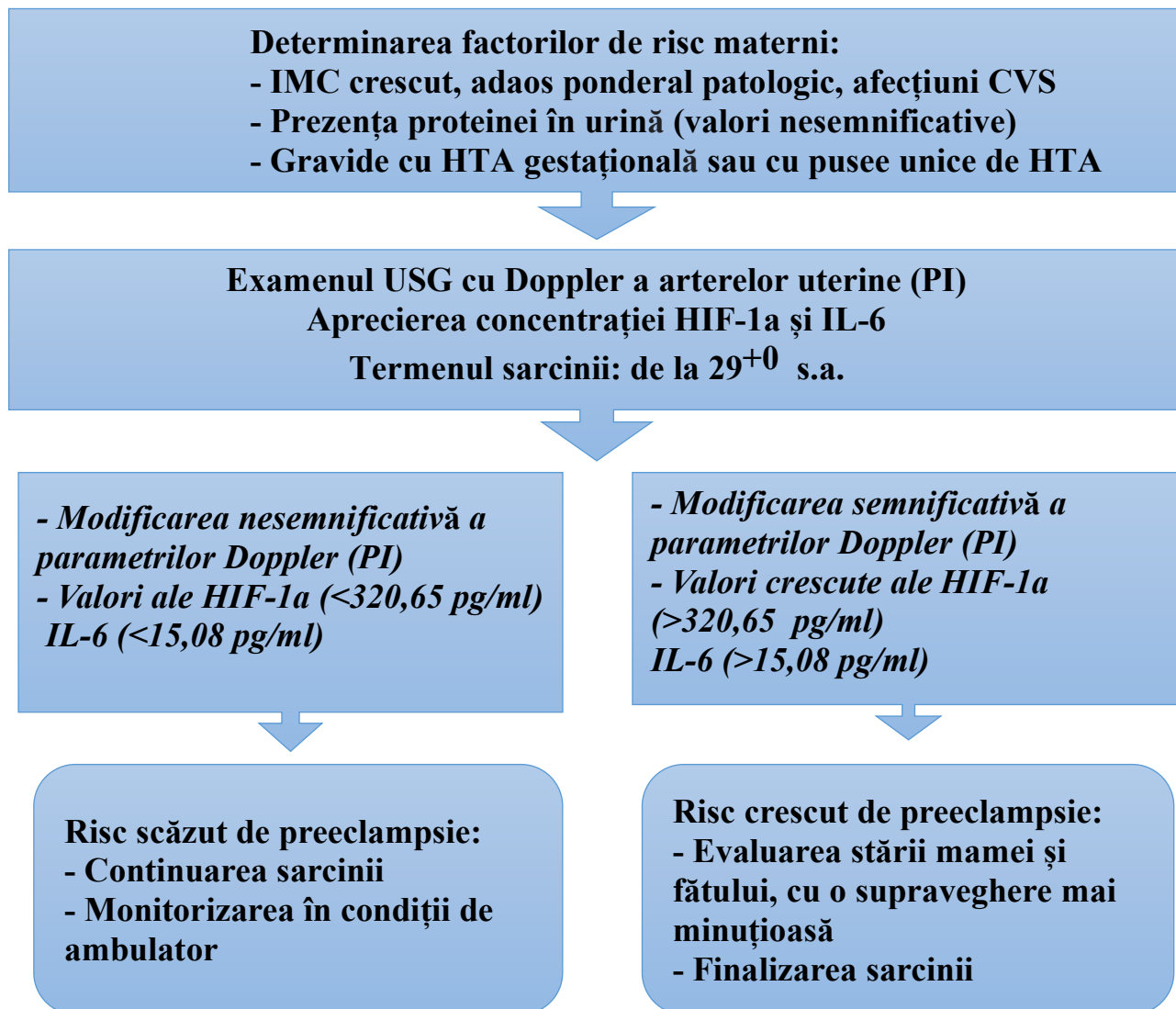


Figura 7. Algoritm de conduită în trimestrul trei de sarcină pentru gravidele cu risc de PE

Toți factorii studiului au fost supuși cercetării prin metoda regresiei logistice. Acești factori au fost reprezentați de particularitățile anamnezei obstetricale complicate prin: avorturi spontane în anamneză, nașteri premature și PE în anamneză, afecțiunile medicale preexistente sarcinii: patologia cardiovasculară, obezitate. Ulterior, la aceste paciente au fost evaluați parametrii velocimetriei Doppler (IP) a arterelor uterine.

Urmatorul pas a fost examinarea nivelului seric al HIF-1a și IL-6 în sângele matern, care atunci când ating valori mai mari de HIF-1a (>320,65 pg/ml), IL-6 (>15,08 pg/ml), gravidele sunt clasate în grupul cu risc crescut. În cazul clasării gravidelor în grupul cu risc crescut de PE se recomandă evaluarea clinico-paraclinică a stării materne (coagulograma, LDH, ALAT, ASAT, nivelul trombocitelor, proteina în

urină în 24h, monitorizarea TA) și fetale (fetometria, CTG, Doppler AO, ACM), cu o supraveghere minuțioasă sau finalizarea sarcinii, în dependență de starea materno-fetală.

În urma aplicării metodei de regresie logistică au fost evaluați acești factori cu rol în prezicerea PE. Pentru a confirma valoarea modelului dat, acești factori au fost supuși analizei prin curba ROC. Astfel, Curba ROC pentru modelul predictiv (HIF-1 a) a constituit 0.936, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică acceptabilă, cu 95% intervalul de încredere (0.882, 0.990) ($p < 0.001$), cu specificitate 90,2% și sensibilitatea de 93,8%, modelul fiind în stare să determine 92 % dintre cazuri. Valoarea optimă critică a HIF-1a pentru prezicerea PE a fost estimată la 320,65 pg/ml, cu un indice Youden de 0,84. Această valoare indică un prag optim care maximizează diferența dintre sensibilitate și specificitate, contribuind astfel la îmbunătățirea preciziei de predicție a PE.

Curba ROC pentru modelul predictiv (IL-6) a constituit 1.000, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică foarte bună, modelul creat a fost în stare să determine diagnosticul în 100% cazuri, cu o specificitate și sensibilitate de 100%, testul diagnostic IL-6 poate face diferență între gravidele cu și fără PE la o valoare de referință egală cu 15.08 pg/mL.

Astfel, rezumând datele obținute putem concluziona că între indicii de laborator HIF-1a, IL-6, și indicii Velocimetriei Doppler a arterelor uterine (PI) s-a determinat un coeficient de corelație puternic fiind demonstrată eficacitatea complexului de examinare în ansamblu a indicilor Doppler a arterelor uterine (PI) și indicii paraclinici HIF-1a și IL-6 pentru o precizie mai bună, și ar putea funcționa ca test în prezicerea PE în trimestrul trei de sarcină.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII

1. Cele mai frecvente manifestări asociate PE, prezente la internarea gravidelor, au fost cefaleea 93.8% ($p < 0.001$), durerile epigastrice 37.5% ($p < 0.001$), grețuri/vome 12.5% ($p = 0.035$), dereglările vizuale 20.8% ($p = 0.003$), prezența edemelor 93.8% ($p < 0.001$) și valori medii ale TA sistolice 168 mm/Hg iar valorile medii ale TA diastolice 103 mm/Hg ($p < 0.001$). Apariția PE în trimestrul trei de sarcină crește riscul de finisare a sarcinii prin operație cezariană, ceea ce s-a stabilit în cadrul studiului realizat, unde în lotul pacienților cu PE a fost efectuată în 93,8% cazuri ($p < 0.001$).
2. În urma studiului realizat au fost identificați factorii de risc majori pentru dezvoltarea PE, din care fac parte: IMC crescut ($p < 0.001$), afecțiuni ale sistemului cardiovascular, care au inclus afecțiuni cardiace, reprezentate de diverse tulburări dobândite sau congenitale ale inimii ($p = 0.001$), adaosul ponderal patologic ($p = 0.013$), avorturi spontane în anamneză ($p < 0.001$) și sarcini stagnante în anamneză ($p = 0.012$).

3. Conform rezultatelor cercetării, concentrația serică a HIF-1a a fost mai ridicată în lotul gravidelor cu PE ($p < 0.001$), nivelul prag a indicelui HIF-1a a fost estimată la 320,65 pg/ml, modelul dat fiind în stare să determine 92% dintre cazuri de PE, cu specificitate de 90,2% și sensibilitatea de 93,8%. Nivelul IL-6 la fel a fost semnificativ mai crescut în lotul gravidelor cu PE ($p < 0.001$), testul diagnostic poate face o diferență foarte bună între gravidele cu și fără PE de la o valoare de referință egală cu 15.08 pg/mL, cu o specificitate și sensibilitate de 100%.
4. Problema științifică soluționată în studiu a fost optimizarea managementului de conduită a gravidelor cu risc de PE, prin elaborarea algoritmului de conduită, ce include: identificarea factorilor de risc materni, nivelul seric crescut a HIF-1a ($>320,65$ pg/ml) și IL-6 ($>15,08$ pg/ml), indicii velocimetriei Doppler (PI) patologici.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Femeile însărcinate care prezintă factorii de risc așa ca, IMC crescut, creșterea patologică în greutate, afecțiuni SCV, proteină în urină (valori nesemnificative), gravidele cu HTA gestațională sau cu pusee unice de hipertensiune arterială, vor fi incluse în grupul de risc pentru dezvoltarea PE.
2. La pacientele care au fost identificați factorii de risc pentru PE, se recomandă evaluarea parametrilor Doppler a arterelor uterine (PI), investigarea nivelului seric al HIF-1a și IL-6, pentru a evalua riscul de dezvoltare a PE. În cazul clasării gravidelor în grupul cu risc crescut de PE se recomandă evaluarea clinico-paraclinică a stării materne (coagulograma, LDH, ALAT, ASAT, nivelul trombocitelor, proteina în urină în 24h, monitorizarea TA) și fetale (fetometria, CTG, Doppler AO, AC), cu o supraveghere minuțioasă sau finalizarea sarcinii, în dependență de starea materno-fetală.
3. În scopul determinării gravidelor cu risc crescut de apariție a PE în trimestrul trei de sarcină se propune implementarea algoritmului de conduită elaborat în cadrul studiului, ce include: identificarea factorilor de risc materni, nivelul seric crescut a HIF-1a ($>320,65$ pg/ml) și IL-6 ($>15,08$ pg/ml), indicele velocimetriei Doppler (PI) patologic.
4. Suplimentarea programului educațional-didactic, cu informații care vizează conduita pacientelor cu risc de PE, cu scop de a facilita prezicerea PE în al treilea trimestru de sarcină.

BIBLIOGRAFIE

1. Boșcaneanu N. Factorii de risc pentru dezvoltarea suferinței sistemului nervos fetal și neonatal la gravida cu preeclampsie: studiu prospectiv, descriptiv. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2018, nr. 4(17), p. 35-41. ISSN 2345-1467.
2. Friptu V, **Oleinic V**. Rolul factorilor inductibili de hipoxie în diagnosticul precoce al preeclampsiei. *Buletin de perinatologie*. 2021, nr. 3(92), pp. 8-11. ISSN 1810-5289.
3. Friptu V, **Oleinic V**. Sugestii în diagnosticul precoce al preeclampsiei. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2020, nr. 1(56), p. 67-70. ISSN 1857-0461.
4. **Oleinic V**. Metode contemporane de screening și prevenire a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020, nr. 1(83), p. 43-47. ISSN 1729-8687.
5. Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. *Cells*. 2022 May 5;11(9):1548. doi: 10.3390/cells11091548.
6. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients*. 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087.
7. Febres-Cordero DA, Young BC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Neoreviews*. 2021 Nov;22(11):e760-e766. doi: 10.1542/neo.22-11-e760.
8. Heimberger S, Perdigao JL, Mueller A, Arenas G, Kuriloff M, Duncan C, et al. Women's perspectives and attitudes towards the utility of angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun;28:109-113. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.005.
9. Hurrell A, Sparkes J, Duhig K, Seed PT, Myers J, Battersby C, et al. Placental growth factor Repeat sampling for Reduction of adverse perinatal Outcomes in women with suspected pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial (PARROT-2). *Trials*. 2022 Sep 2;23(1):722. doi: 10.1186/s13063-022-06652-8.
10. Kim YR, Jung I, Heo SJ, Chang SW, Cho HY. A preeclampsia risk prediction model based on maternal characteristics and serum markers in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Nov;34(21):3623-3628. doi: 10.1080/14767058.2019.1686757.
11. Karumanchi SA, Libermann T. Discovery of antiangiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1035-S1036.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1350.
12. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, Agarwala A, Wild RA. Hyperlipidemia and risk for preclampsia. *J Clin Lipidol*. 2022 May-Jun;16(3):253-260. doi: 10.1016/j.jacl.2022.02.005.
13. Park F, Deeming S, Bennett N, Hyett J. Cost-effectiveness analysis of a model of first-trimester prediction and prevention of preterm pre-eclampsia compared with usual care. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Nov;58(5):688-697. doi: 10.1002/uog.22193.

14. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S835-S843. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1371.
15. Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Aug;225(2):205-206. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.239.
16. Wiles K, Damodaram M, Frise C. Severe hypertension in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2021 Sep;21(5):e451-e456. doi:10.7861/clinmed.2021-0508. Yang Y.
17. Recent research on the effect of preeclampsia on maternal-infant intestinal flora interactions. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022 Jan 15;24(1):102-103. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2110034.
18. Zhang J. Risk of preeclampsia in artificial cycles of frozen embryo transfer in vitro fertilization pregnancies: a response. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Oct;225(4):467-468. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.064.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

Manual:

1. Friptu V., Marian-Pavlenko A., Catrinici R., **Oleinic V.**, și alți. Asistența preconcepțională. În: *Manualul „Obstetrică”*. Chișinău: ÎS FEP „Tipografia Centrală”; 2023, cap. II. 4. 59 p. ISBN 978-5-88554-203-6.

Articole în reviste științifice naționale acreditate:

articole în reviste de categoria B

2. Friptu V., **Oleinic V.** Rolul factorilor inductibili de hipoxie în diagnosticul precoce al preeclampsiei. În: *Buletin de perinatologie.* 2021; 3(92): 8-11. ISSN 1810-5289.
3. **Oleinic V.** Metode contemporane de screening și prevenire a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2020; 1(83): 43-47. ISSN 1729-8687 / ISSNe 2587-3873.
4. Friptu V., **Oleinic V.** Sugestii în diagnosticul precoce al preeclampsiei. În: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”.* 2020; 1(56): 67-70. ISSN 1857-0461 / ISSNe 2587-3687.
5. **Oleinic V.** Factorii de risc predictivi pentru preeclampsie în trimestrul trei de sarcină. În: *Arta Medica.* 2024;93(4):4-8.
6. **Oleinic V.** Rolul ecografiei Doppler al arterelor uterine în predicția preeclampsiei. În: *Arta Medica.* 2024;93(4):28-32.

Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale

7. **Oleinic V.**, Friptu V., Tofan-Scutaru L. Biomarkerii albuminei ischemic modificate și autoanticorpii împotriva receptorului tip 1 angiotensinei II în predicția preeclampsiei. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-*

- a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Chișinău; 2020, 2(53), p. 610.
8. **Oleinic V.**, Friptu V. New biomarker for risk determination of the appearance of preeclampsia. In: *The materials of the congress the 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”*. Chișinău; 2023, p. 181.
 9. **Oleinic V.**, Friptu V. Analysis of essential risk factors in the occurrence of preeclampsia. In: *The materials of the congress the 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”*. Chișinău; 2023, p. 182.
 10. **Oleinic V.** Rolul ecografiei Doppler a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Chișinău; 2023; 10(3), p. 618.

Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

11. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul indicelui de pulsilitate a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei. Certificat de inovator. Nr. 6133. 25. 09. 2023.
12. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul biomarkerilor HIF-1a și IL-6 în prezicerea preeclampsiei. Certificat de inovator. Nr. 6135. 26. 09. 2023.
13. **Oleinic V.**, Friptu V. Stabilirea algoritmului de conduită pentru gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină. Certificat de inovator. Nr. 6136. 26. 09. 2023.
14. **Oleinic V.**, Friptu V. Elaborarea chestionarului pentru studii clinice ”Patologia gravidității și urgențe obstetrice”. Nr. 6137. 26. 09. 2023.

Acte de implementare

15. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul indicelui de pulsilitate a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei. Act de implementare nr. 164 din 25. 09. 2023.
16. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul biomarkerilor HIF-1a și IL-6 în prezicerea preeclampsiei. Act de implementare nr. 165 din 26. 09. 2023.
17. **Oleinic V.**, Friptu V. Stabilirea algoritmului de conduită pentru gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină. Act de implementare nr. 166 din 26. 09. 2023.
18. **Oleinic V.**, Friptu V. Elaborarea chestionarului pentru studii clinice ”Patologia gravidității și urgențe obstetrice”. Act de implementare nr. 167 din 26. 09. 2023.

Diplomă cu medalie de aur

19. Valentin Friptu, Angela Marian-Pavlenko, Rodica Catrinici, **Vera Oleinic** și alți. Pentru manualul „Obstetrică”. **Diplomă cu Medalia de Aur**, Expoziția Internațională de Inovație și Transfer Tehnologic „*Excellent Idea-2023*”, ediția a II-a, 19-21 septembrie 2023, Chișinău.

Participări cu comunicări la forumuri științifice:

naționale

20. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul ecografiei Doppler a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 18-23 octombrie 2023.

Participări cu postere la foruri științifice:

internaționale

21. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul corelației între IL-6 și indicii Doppler a arterelor uterine în predicția preeclampsiei. *Conferința Zilele Spitalului „Elena Doamna”*. Iași, România, 21-23 Septembrie 2023.

naționale

22. **Oleinic V.**, Friptu V., Tofan-Scutaru L. Biomarkerii albuminei ischemic modificate și autoanticorpii împotriva receptorului tip 1 angiotensinei II în predicția preeclampsiei. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.

ADNOTARE

Oleinic Vera

„Preeclampsia și rolul factorilor de predicție în trimestrul trei de sarcină”

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2025

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 103 de pagini, cu următoarea structură: cuprins, adnotare, lista abrevierilor, introducere, analiza bibliografică la tema tezei din literatura de specialitate, materiale și metode de cercetare, rezultate proprii expuse în 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie ce include 120 de surse naționale și internaționale, 44 de figuri, 6 tabele, 90 de anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 9 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: preeclampsie, markeri de predicție, al treilea trimestru, ecografie Doppler.

Scopul studiului. Evaluarea rolului factorilor de predicție a preeclampsiei în trimestrul trei de sarcină, pentru optimizarea managementului și îmbunătățirea prognosticului materno-fetal.

Obiectivele studiului. Stabilirea particularităților anamnestice și evolutive ale sarcinii la gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină. Evaluarea factorilor de risc ce contribuie la apariția preeclampsiei în trimestrul trei de sarcină. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6, indicilor Doppler a arterelor uterine, și stabilirea interrelației acestora în prezicerea preeclampsiei. Stabilirea algoritmului de conduită pentru gravidele cu risc de a dezvolta preeclampsie.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Prin analizarea detaliată a factorilor de risc personali și medicali asociați preeclampsiei, precum și a evoluției sarcinii, cercetarea a contribuit la înțelegerea complexității acestei afecțiuni. Această abordare ne-a permis identificarea factorilor de risc, și a demonstrat rolul biomarkerilor HIF-1a, IL-6 și interrelația acestora cu indicii Doppler a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei. Realizarea algoritmului de conduită pentru prezicerea PE reprezintă o contribuție în practica medicală, pentru a preveni apariția complicațiilor severe materno-fetale.

Problema științifică rezolvată în teză constă în determinarea rolului biomarkerilor HIF-1a, IL-6 și indicilor Doppler a arterelor uterine în dezvoltarea preeclampsiei, iar rezultatele acestei cercetări confirmă relevanța studiului.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele studiului extind baza teoretică pentru utilizarea biomarkerilor în prezicerea preeclampsiei. Au fost stabilite nivelurile prag pentru HIF-1a ($>320,65$ pg/ml) și IL-6 ($>15,08$ pg/ml) care împreună cu parametrii Doppler (PI) a arterelor uterine modificați, sunt asociate cu un risc crescut de apariție a preeclampsiei. În baza rezultatelor primite a fost realizat algoritmul de conduită pentru prezicerea preeclampsiei în al treilea trimestru de sarcină.

Valoarea aplicativă a lucrării. Aplicarea algoritmului propus, ce constă în identificarea factorilor de risc materni, nivelul seric crescut a HIF-1a ($>320,65$ pg/ml) și IL-6 ($>15,08$ pg/ml), indicele velocimetriei Doppler (PI) a arterelor uterine patologic, ne permit identificarea gravidelor cu risc de a dezvolta preeclampsie. Astfel, performanța acestor biomarkeri este necesară pentru predicția PE în trimestrul trei de sarcină. Rezultatele obținute ne oferă informații teoretice extinse care pot fi folosite în practică pentru optimizarea managementului gravidelor cu preeclampsie.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea curativă curentă a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*.

АННОТАЦИЯ

Олейник Вера

Преэклампсия и роль прогностических факторов в третьем триместре беременности

Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2025 г.

Структура диссертации. Работа представлена на 103 страницах, включает оглавление, аннотации, список сокращений, введение, анализ литературы по теме диссертации, материалы и методы исследования, собственные результаты, представленные в 3 главах, обобщение полученных результатов, общие выводы, библиографию, включающую 120 отечественных и зарубежных источников, 44

рисунков, 6 таблиц, 90 приложений. Полученные результаты опубликованы в 9 научных работах.

Ключевые слова: преэклампсия, прогностические маркеры, третий триместр, доплерография.

Цель исследования. Оценка роли предикторов преэклампсии в третьем триместре беременности, для оптимизации тактики ведения и улучшения прогноза для матери и плода.

Задачи исследования. Установление особенностей анамнеза и течения периода гестации у пациенток с преэклампсией в третьем триместре беременности. Оценка факторов риска, способствующих возникновению преэклампсии в третьем триместре беременности. Оценка уровня HIF-1a, IL-6, показателей доплерографии маточных артерий и их сочетанных изменений в прогнозировании гипертензивных нарушений. Разработка алгоритма ведения беременных с риском развития преэклампсии.

Научная новизна полученных результатов. Подробно анализируя личностные и медицинские факторы риска, связанные с преэклампсией, а также течение беременности, исследование способствовало пониманию многогранности патогенеза этого состояния. Такой подход позволил выявить индивидуальные факторы риска и продемонстрировать роль биомаркеров HIF-1a, IL-6 в сочетании с показателями доплерографии маточных артерий в прогнозировании преэклампсии. Реализация алгоритма обследования с целью прогнозирования ПЭ представляет собой вклад в медицинскую практику, предотвращающую возникновение серьезных осложнений у матери и плода.

Научная задача, решённая в диссертации, заключается в обосновании сочетанного определения биомаркеров HIF-1a, IL-6 и доплерометрии кровотока в маточных артериях с целью прогнозирования преэклампсии, а результаты данного исследования подтверждают его актуальность.

Теоретическая значимость работы. Результаты исследования расширяют теоретические основы использования биомаркеров с целью прогнозирования преэклампсии. Установлены пороговые уровни для HIF-1a ($>320,65$ пг/мл), IL-6 ($>15,08$ пг/мл) а также измененные параметры доплерографии маточных артерий (PI) связаны с повышенным риском преэклампсии. Эффективное их внедрение в медицинскую практику возможно на основании разработанного алгоритма прогнозирования преэклампсии в третьем триместре беременности.

Прикладная ценность работы. Применение предложенного алгоритма заключается в выявлении материнских факторов риска, повышении сывороточного уровня HIF-1a ($>320,65$ пг/мл) и IL-6 ($>15,08$ пг/мл), патологического индекса доплеровской велосиметрии маточных артерий (PI), позволяют выявить беременных женщин с риском развития преэклампсии. Таким образом, показатели этих биомаркеров необходимы для прогнозирования ПЭ в третьем триместре беременности.

Внедрение результатов. Результаты исследования внедрены в текущую лечебную деятельность Муниципальной клинической больницы ПМСУ имени Георгия Палади.

ANNOTATION

Oleinic Vera

„Preeclampsia and the role of prognostic factors in it third trimester of pregnancy”

PhD thesis in Medical Sciences. Chisinau, 2025

The structure of the dissertation. The work is presented on 103 pages, has the following structure: table of contents, annotation, list of abbreviations, introduction, bibliographic analysis on the topic of the dissertation from the specialized literature, research materials and methods, own results presented in 3 chapters, summary of the work. results obtained, general conclusions, bibliography, including 120 national and international sources, 44 figures, 6 tables, 90 applications. The obtained results were published in 9 scientific papers.

Key words: preeclampsia, prognostic markers, third trimester, Doppler ultrasound.

The purpose of the study. Assessing the role of predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy to optimize management and improve maternal and fetal prognosis.

Objectives of the study. Establishing the anamnestic and evolutionary characteristics of pregnancy in pregnant women with preeclampsia in the third trimester of pregnancy. Evaluation of risk factors that contribute to the occurrence of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. Assessment of the level of HIF-1a, IL-6, Doppler indices of uterine arteries, and establishment of their interrelation in predicting preeclampsia. Development of an algorithm for the management of pregnant women at risk of developing preeclampsia.

Scientific novelty of the results obtained. By analyzing in detail the personal and medical risk factors associated with preeclampsia, as well as the evolution of pregnancy, the research contributed to understanding the complexity of this condition. This approach allowed us to identify risk factors, and demonstrated the role of biomarkers HIF-1a, IL-6 and their interrelation with Doppler indices of uterine arteries in predicting preeclampsia. The implementation of the behavioral algorithm for predicting PE represents a contribution to medical practice, in order to prevent the occurrence of severe maternal-fetal complications.

The scientific problem solved in the thesis consists in determining the role of biomarkers HIF-1a, IL-6 and Doppler indices of uterine arteries in the development of preeclampsia, and the results of this research confirm the relevance of the study.

Theoretical significance of the work. The results of the study expand the theoretical basis for the use of biomarkers in predicting preeclampsia. Threshold levels for HIF-1a ($>320,65$ pg/ml) and IL-6 (>15.08 pg/ml) were established, which together with altered uterine artery Doppler parameters (PI) are associated with an increased risk of preeclampsia. Based on the results received, a behavioral algorithm for predicting preeclampsia in the third trimester of pregnancy was developed.

Applicative value of the work. The application of the proposed algorithm, which consists of identifying maternal risk factors, elevated serum levels of HIF-1a (>320.65 pg/ml) and IL-6 (>15.08 pg/ml), pathological Doppler velocimetry index (PI), allows us to identify pregnant women at risk of developing preeclampsia. Thus, the performance of these biomarkers is necessary for the prediction of PE in the third trimester of pregnancy. The results obtained provide us with extensive theoretical

information that can be used in practice to optimize the management of pregnant women with preeclampsia.

Implementation of scientific results. The research results were implemented in the current curative activity of IMSP SCM Gheorghe Paladi.