



Irina Sagaidac

**ASPECTE CONTEMPORANE ALE PATOGENIEI DECOLĂRII PREMATURE  
A PLACENTEI NORMAL INSERATE**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie " Nicolae Testemițanu",  
Catedra Obstetrică Ginecologie, FECMF (Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)*

Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) continuă să fie una dintre cele mai grave complicații ale sarcinii și nașterii, care deseori conduce la consecințe grave pentru mamă și făt. Chiar și în condițiile obstetricii contemporane cu utilizarea tehnicilor standardizate și protocoalelor clinice de asistență în sarcină și naștere, frecvența acestei patologii variază destul de mult - de la 0,3-06% [1] la 1,2-1,4% [2,17]. DPPNI determină o rată mare de mortalitate perinatală sau nașterea copiilor într-o stare de asfixie gravă [22]. Rata de mortalitate perinatală variază între 20 și 67% , în funcție de vârsta gestațională, greutatea fetală și gradul de decolare al placentei [1,5,17].

Decolarea de placentă normal inserată este una dintre cauzele majore ale mortalității materne prin hemoragie în timpul sarcinii. Printre cauzele hemoragice ale mortalității materne, DPPNI este pe locul al doilea, după hemoragiile hipotonice și atonice, reprezentând 32,5-42 % cazuri. În structura generală a hemoragiilor obstetricale, rata acestei patologii este de 20-45,1 % și de 45,3 % în cazul gravidelor cu hipertensiune indusă de sarcină. Dezlipirea de placentă este asociată cu o varietate de complicații materne: CID, șoc hemoragic, ruptură uterină, histerectomie, insuficiență renală acută și deces matern [2,4,22].

Diagnosticul de DPPNI se bazează pe prezența unui tablou clinic tipic cu un debut acut, durere localizată, uter hipertonic și sângerare vaginală [1,22].

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

Decolarea de placentă normal inserată pare a fi o afecțiune patologică de origine multifactorială. Etiologia ei nu este pe deplin elucidată.

În prezent sunt publicate tot mai multe date despre factorii materni care participă la realizarea patogenică a DPPNI. Printre ei pot fi menționați sarcina și nașterea la femeile cu vârsta peste 35 ani, nașterile premature, prezența vasculopatiilor, anomaliilor cordonului ombilical, diabetului zaharat. Un rol important revine unor factori cum sunt traumelor abdominale în timpul sar-

cinii, tabagismul, disfuncțiile miometrului și prezența a hematomelelor subcoriale în anamneză [21,24]. Unii savanți apreciază ca factori de risc pentru dezvoltarea DPPNI corioamnionita, avorturile multiple, pierderile recurente de sarcină, patologii autoimune și ruperea prematură a pungii amniotice. Ca factori determinanți ai DPPNI sunt descrise așa stări patologice ca preeclampsia, adenomioza patului placentar, endometrita cronică. DPPNI se dezvoltă mai frecvent pe fondul bolii hipertentive, incompatibilității Rh, sarcinilor gemelare, mortalității antenatale a fătului [1,2,6,11,17,22].

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

G. Savițkii (2011) în lucrările sale consacrate patologiei placentare determină minimum două aspecte ale patogeniei DPPNI. Primul aspect ține de așa - numitul "factor dominant al decolării" care este același în toate cazurile, și anume mărirea presiunii sangvine în sistemul vascular uteroplacentar cu ruptura ulterioară a vaselor membranei deciduale și formarea hematomelelor retroplacentar. La rândul său declanșarea "factorului dominant" este posibilă numai în condițiile unor patologii placentare preexistente determinate de distociile uterine, iminența de întrerupere a sarcinii pe tot parcursul ei, cu prezența sângerărilor vaginale, de ruperea prematură a pungii amniotice, diverse tipuri de hipertensiune de origine centrală sau renală, trombofilii . În patogeneza dezlipirii de placentă rolul principal îi revine disfuncției hipertentive a miometrului, cauza principală a căreia este insuficiența morfologică și funcțională a sistemului vascular uteroplacentar. Apariția markerilor specifici pentru trombogeneză în sistemul vascular uteroplacentar și în spațiul intervilo-zitar trebuie luată în considerare ca semnal de disponibilitate în lansarea DPPNI [24].

Ca mecanisme-cheie care provoacă decolarea de placentă sunt descrise și placentăția defectuoasă, insu-

ficiența placentară și uteroplacentară, hipoxia intrauterină a fătului [2,6,11,14].

Spasmul acut al vaselor placentare mici poate precede decolarea placentei. De asemenea, sunt adesea prezente trombozele deciduale asociate cu necroza deciduală și hemoragie venoasă. În unele cazuri, traumele uterine sau decomprimiunea rapidă a uterului (uter prea dilatat) pot cauza decolarea, dar în majoritatea cazurilor ea pare a fi consecința unui proces de lungă durată, probabil, din primul trimestru de sarcină [11].

Unii cercetători consideră că DPPNI este precedată de un proces de coagulare intravasculară uteroplacentară. În arterele spiralate pot apărea o varietate de condiții patologice ca formarea cheagurilor sangvine, depunerea de fibrină în spațiul intervillozitar, accidentele ischemice și hemoragice. S-a observat o legătură directă între leziunile arterelor spiralate și dezvoltarea preeclampsiei. Ca urmare a deteriorării vaselor și septurilor intervillozitare, pereții arterelor spiralate pierd elasticitatea și devin foarte fragili chiar la cele mai mici modificări de presiune în vasele uterine sau punga amniotică. Lezarea arterelor spiralate conduce la o perturbare a fluxului sangvin și formarea hematomului retroplacentar [23].

Defectele imunologice pot fi o cauză importantă a dezlipirii de placentă. Aceste defecte declanșează un răspuns inflamator matern excesiv cu eliberare crescută de citokine și inițiază un lanț de evenimente, inclusiv o invazie superficială de trofoblast, remodelare a arterelor spiralate defectuoasă, infarctele placentare și tromboză. Activarea excesivă a sistemului imun poate sugera o expunere în trecut la antigeni majori [14].

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

Rezultatele cercetărilor lui A. Steinborn et al. (2003) demonstrează că nivelurile de ALU reprezintă un factor decisiv pentru evitarea respingerii fătului, acestea fiind diminuate considerabil la femeile cu dezlipire de placentă. Nivelul de antigeni leucocitari solubili trebuie să fie crescut pentru a schimba profilul citokinelor către răspunsul celulelor T helper 2. Interacțiunea defectuoasă între celulele trofoblastice și celulele killer va provoca dereglări ale invaziei trofoblastului și remodelarea defectuoasă a arterelor spiralate în termene mici de sarcină. Aceasta poate conduce la o stare disfuncțională, hipoxică a placentei, la infarctul placentar și tromboză și, în cele din urmă, la inflamație generalizată, în care disfuncția endotelial sistemică este o componentă esențială [14]. Astfel, dezlipirea de placentă poate rezulta din insuficiența

placentației cauzată de răspunsul imun matern eronat către antigenii paternali. O activare excesivă a sistemului imun în dezlipirea de placentă poate sugera și expunerea în trecut la supraantigeni puternici.

Desprinderea de placentă poate fi o manifestare și a unui proces inflamator acut sau cronic [6]. Infecțiile și leziunile tisulare determină o eliberare rapidă de diferiți mediatori bioactivi la interfața materno-fetală [2,11]. Ca urmare, se înregistrează un număr sporit de neutrofile și macrofage în placentele femeilor cu DPPNI comparativ cu grupul de control [1]. Stresul oxidativ și produsele ce apar ca rezultat al activării vasculare și al coagulării, cum ar fi trombina, pot avea efecte similare [23]. Dezlipirea de placentă este asociată și cu sporirea sintezei de interleukină (IL) 8 determinată de creșterea nivelului de trombină, ceea ce conduce la o infiltrare marcantă a neutrofilelor deciduale [13].

C. Ananth et al. (2006) sugerează că sinteza crescută de citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală (FNT) și IL, poate stimula producția metaloproteinelor matriceale (MPM) de către trofoblaști și alte tipuri de celule. La rândul său sinteza prematură crescută de MPM contribuie la distrugerea matricei extracelulare și la interacțiunile intracelulare care conduc la dezlipirea prematură a placentei. Astfel, MPM pare să joace un rol important în DPPNI. În experiment, activitatea redusă a MPM a fost asociată cu resturi placentare la animale [1].

Rezultatele studiului lui C. Ananth et al. (2010) arată că 51% din femeile cu dezlipire de placentă înainte de termen (<37 săptămâni) și 44% dintre femeile cu dezlipire la termen (peste 37 săptămâni) au avut o condiție clinică asociată cu inflamația acută sau o stare asociată cu un proces clinic cronic, comparativ cu 37% din femeile din grupul de control cu naștere prematură și 255 de femei din grupul de control cu naștere la termen [1].

Proteina C-reactivă (CRP) este un marker obiectiv și sensibil al infecției și inflamației. Nivelurile și cinetica de PCR în caz de DPPNI nu au fost studiate, deși PCR a fost implicată în mai multe complicații ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia, diabetul gestațional și nașterea prematură, cu sau fără corioamniotită [12].

Placentația normală, după cum se știe, este determinată de invazia trofoblastului în arterele spiralate materne, cu stabilirea unei circulații cu un flux înalt, cu o rezistență uteroplacentară scăzută. Remodelarea vasculară în sarcină are loc sub influența mai multor factori proangiogenici și antiangiogenici [8]. Factorii proangiogenici, adică factorul de creștere placentară (PIGF) și factorul de creștere vasculară endotelială (VEGF), contribuie la vasculogeneza placentei precum și facilitează invazia trofoblastului în arterele spiralate [8,9].

Factorii antiangiogenici includ tirozin kinaza 1 solubila de tip fms (sFlt1), care leagă formele biologice active de PIGF și VEGF, și endoglina solubilă (Seng) care blochează legarea izoformelor factorului de creștere cu receptorii endoteliali [16]. În dezlipirea de placentă inva-

zia trofoblastului în arterele spiralate și, ulterior, vascularizarea precoce este defectă. Se pare că deficitul de PIGF și excesul de sFlt1 pot rezulta din hipoxia placentară asociată cu remodelarea incompletă a arterelor spiralate maternelor. Ultima cauzează o rezistență crescută către fluxul de sânge din arterele uterine care poate predispuce la ruptura vasului din patul placentar și conduce la dezlipirea de placentă. Acest mecanism induce "o decolare clasică", cu sângerare arterială și alte simptome mai severe. Dezlipirea de placentă poate fi de asemenea cauzată de o hemoragie venoasă din lacurile marginale ale placentei, în special, în nașterile premature [5].

Datorită modificărilor fiziologice care apar în timpul sarcinii riscul pentru tromboză este crescut în perioada de sarcină și post-partum. Modificările de ordin anatomic, la fel, duc la dereglarea circulației și perfuziei în bazinul mic, din cauza creșterii presiunii uterului gravid asupra venelor pelviene și a fluxului sanguin diminuat către membrele inferioare. Nivelul factorilor de coagulare, inclusiv factorul VII, factorul VIII, factorul X, factorul von Willebrand, și fibrinogenul, sunt crescute ca urmare a modificărilor hormonale. În același timp, rezistența la proteina C-activată crește în cel de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, iar activitatea proteinei S este scăzută din cauza schimbărilor nivelului total de antigen la proteina S. Există de asemenea o creștere a unui număr de inhibitori ai fibrinolizei, cum ar fi inhibitorul de activare fibrinolică și inhibitorii 1 și 2 ai activatorului de plasminogen [25].

Boli concomitente, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau siclemia, precum și alți factori de risc, inclusiv obezitatea, mobilitatea scăzută și fumatul, toate cresc riscul de tromboză. Astfel, s-a stabilit că femeile care au peste 35 de ani și sunt însărcinate au un risc de 1,38 ori mai mare de a avea un eveniment de coagulare în timpul perioadei peripartum. Femeile care au avut episoade de coagulare în trecut au un risc crescut de a dezvolta un alt episod de tromboză, cu o rată estimată de reapariție la 10,9% în timpul sarcinii următoare [25].

Datele contemporane despre patogenia DPPNI denotă apariția ei în tulburările genetice determinate de hemostază, cum sunt mutația factorului V Leiden, deficitul proteinei C și protrombinei, sindromul antifosfolipidic și alte trombofilii [7,10,18]. Un rol aparte în dezvoltarea DPPNI revine hiperhomocisteinemia și altor trombofilii congenitale. Hiperhomocisteinemia provoacă deteriorarea celulelor endoteliale și disfuncția lor, provocând la procesele de arterioscleroză prematură și tromboembolism [2,10]. Nivelul sporit al homocisteinei induce deteriorarea endotelului vascular și conduce la vasculopatii placentare. Rolul hiperhomocisteinemia moderate în dezvoltarea mai multor complicații ale sarcinii a fost demonstrat în mai multe studii [10,15,18]. Astfel, rezultatele cercetării lui M. Zeinulina [19] indică faptul că hiperhomocisteinemia și alte trombofilii congenitale pot fi cauze ale dezvoltării DPPNI. Owen E. et al (1997) a înregistrat hiperhomo-

cisteinemia la 29% din femeile cu decolare de placentă inexplicabilă [10]. Studiul lui Gebhardt G. et al (2001) a arătat că mutațiile MTHFR C677T și A1298C erau prezente la 22,2% din cazurile de DPPNI. Acestea denotă faptul că aceste două mutații pot reprezenta un marker genetic pentru decolarea placentei. În plus, combinația hiperhomocisteinemia și altor factori trombotici cum ar fi rezistența la proteina C-activată, proteina C, proteina S, antitrombina III și mutația factorului V Leiden, sporește riscul pentru dezlipirea de placentă [15].

Deoarece rezistența la proteina C-activată și mutația factorului V Leiden au fost găsite frecvent (25% -30%) la pacientele cu decolare de placentă, Wiener-Megnagi Z. et al (1998) sugerează că la dezvoltarea acestei complicații femeile trebuie investigate pentru excluderea trombofiliiilor congenitale. Conform datelor acestor cercetători, gravidele cu sindrom antifosfolipidic, care implică două tipuri de anticorpi lupus anticoagulant și anticardiolipinici care provoacă tromboza, pot prezenta risc nu numai pentru pierderea sarcinii recurente, preeclampsie și restricția de creștere intrauterină a fătului, dar și pentru DPPNI [18]. La pacientele cu decolare de placentă, de Vries et al. (1997) raportează o prevalență de 13% de anticorpi anticardiolipinici (față de 4% în populația generală) [3].

Astfel, decolarea prematură de placentă normal inserată reprezintă o complicație obstetricală avansată, determinată de tulburări endoteliale și vasculare, implicarea factorilor imunologici, procese inflamatoare ale placentei și trombofilii congenitale. Aceste stări patologice, aparte sau asociate între ele, au ca efect, dezvoltarea insuficienței uteroplacentare, care este factorul etiopatogenic de bază în instalarea DPPNI.

### Bibliografie

1. Ananth CV. Epidemiology of placental abruption. In: Sheiner E, editor. Textbook of perinatal epidemiology. Nova Science Publisher Hauppauge NY, USA; 2010 (chapter 28, in press).

2. Cheng W.W. Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption / Cheng W.W., Lin S.Q. // Department of Obstetrics, Affiliated International Peace Maternity and Child Health Hospital. – 2008. – N.43 (8). – P.593-596.

3. DeVries JI, Dekker GA, Huijgens PC et al. // Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. Br J Obstet Gynecol., 1997, Vol. 104, P. 1248-1254.

4. Hall D.R. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy // Department of Obstetrics and Gynecology. – 2009. – N.33 (3). – P.189-195.

5. Hladky K., Yankowitz J., Hansen WF. Placental abruption // Obstet Gynecol Surv., 2002, 57(5):P.299-305.

6. Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, Shen-Schwarz S, Kaminsky L. // Placental Abruption Study Investigators. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. Am J Obstet Gynecol 2007;197: P.319.e1–319.e6.

7. Lakasing L, Poston L., Adverse pregnancy outcome in the antiphospholipid syndrome: Focus for future research. //Lupus 6, 1997,P.681-684.
8. Levine, R.J., Lam, C., Qian, C et al. //Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N. Engl. J. Med., 2006, 355, P.992 -1005.
9. Maynard S, Min J, Merchan J, Lim K, Li J, Mondal S, et al. //Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia". J Clin Invest 2003;111: P.649-658.
10. Owen EP, Human L, Carolissen AA et al.// Hyperhomocysteinaemia: A risk factor for abruptio placentae. J Inherit Metab Dis 20:359, 1997,P.369-362.
11. Oyelese Y, Smulian JC.// Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. Obstet. Gynecol. 2006 ;107(4): P.927-941.
12. Pitiphat W., Matthew W., Gillman et al. Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery.// American Journal of Epidemiology Vol. 162, No. 11, P. 1108-1113.
13. Rosen T, Schatz F, Kuczynski E, Lam H, Koo AB, Lockwood CJ. //Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11(1):P.11-17.
- 14 Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C and Grosse-Wilde H //Placental abruption is associated with decreased maternal plasma levels of soluble HLA-G. J. Clin Immunol., 2003. 23, P.307-314.
15. Gebhardt GS, Scholtz CL, Hillermann R et al., Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruptio placentae but not with intrauterine growth restriction. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001, 97:P.174 -1716.Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C. et al.// Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat. Med., 2006,12, P.642-649.
17. Wang Y.N. Multivariate analysis of risk factors with placental abruption in preeclampsia/. Wang Y.N., Yang Z. // Department of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – N. 45(11). – P.825-828.
18. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y et al.// Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: High prevalence in patients with abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol, 1998,179, P.1565-1567.
19. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII. – В.4. – С.19-25.
20. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Акушерство и гинекология- №5- 2015, С. 30-35.
21. Милованов А.П., Корнилова Н.К., Фадеев А.С., Фёдорова М.В. Патоморфология матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / // Архив патологии. – 2006. – Т. 68. – №. 1. – С. 25-27.
22. Перетятко Л.П., Стороженко Т.В. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: предрасполагающие факторы, этиология, патогенез, клинко-морфологическая классификация // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4;
23. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром ДВС в акушерской практике // М., 2002. – 494 с.
24. Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2. – N. 3. – С. 63-75.
25. Elisabeth M. Battinelli, Ariela Marshall, and Jean M. Connors, The Role of Thrombophilia in Pregnancy, Thrombosis, vol. 2013, Article ID 516420, 9 pages, 2013. doi:10.1155/2013/516420

© S.Babuci, N.Dogotari

S.Babuci, N.Dogotari  
**CONSIDERAȚIUNI ISTORICE ȘI ASPECTE CONTEMPORANE  
 ÎN TRATAMENTUL CHISTULUI HIDATIC PULMONAR**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
 (rector – academician al AȘM Ion Ababii)*

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)*

Hidatidoza chistică reprezintă o ciclozoonoză endemică cauzată de stadiile larvare (metacestode) ale cestodului *Echinococcus granulosus*, caracterizată prin leziuni chistice, situate în orice organ, mai frecvent în ficat și plămâni [18].

Conform unor studii contemporane, hidatidoza hepatică prevalează față de alte forme cu 50-80 % [29, 44], inclusiv la copii [24]. Raportul de implicare ficat/plămân poate varia de la 2:1 la 7:1 [17]. Unii autori indică prevalența la copii a chistului hidatic pulmonar