

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
CZU: [618.396-092:577.112+618.346-002-06](043.2)

COTELEA Veronica

ROLUL PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE
IMUNOMODULATOARE ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ
DECLANȘATĂ

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului *Obstetrică și Ginecologie*, Disciplina de obstetrică și ginecologie, al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*.

Conducător:

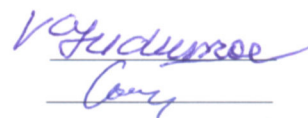
Dondiuc Iurie, dr. hab. șt. med., conf. univ.



Membrii comisiei de îndrumare:

Gudumac Valentin, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Corolcova Natalia, dr. șt. med., conf. univ.



Susținerea va avea loc la *17 septembrie 2025* ora *14:00* în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 10.04.2025 (*proces verbal nr. 60*).

Membrii comisiei de doctorat:

Moșin Veaceslav, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Disciplina de obstetrică și ginecologie,
Departamentul Obstetrică și Ginecologie,
președinte;



Dondiuc Iurie, dr. hab. șt. med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Disciplina de obstetrică și ginecologie,
Departamentul Obstetrică și Ginecologie,
conducător științific;



Gudumac Valentin, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de medicină de laborator
referent oficial, membru al comisiei de îndrumare;



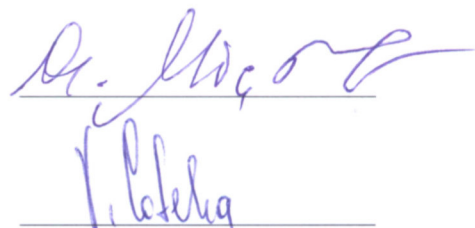
Cernețchi Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Disciplina de obstetrică și ginecologie,
Departamentul Obstetrică și Ginecologie,
referent oficial;



Rotaru Marin, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
IMSP Institutul Mamei și copilului,
referent oficial;



Mișina Ana, dr. hab. șt. med., conf. univ.,
IMSP Institutul Mamei și copilului,
referent oficial.



Autor,

Cotelea Veronica

CUPRINS

ADNOTARE	5
LISTA ABREVIERILOR.....	11
LISTA TABELELOR.....	13
LISTA FIGURILOR	14
INTRODUCERE	15
1. NAȘTEREA PREMATURĂ, PROBLEMĂ ACTUALĂ ÎN OBSTETRICĂ CONTEMPORANĂ. ROLUL SISTEMULUI IMUN ÎNNĂSCUT ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE.....	19
1.1. DATE EPIDEMIOLOGICE ȘI CRITERII DE CLASIFICARE A NAȘTERII PREMATURE	19
1.2. FACTORII DE RISC PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ	23
1.3. CONCEPTUL MODERN AL ETIOPATOGENIEI NAȘTERII PREMATURE	28
1.4. SISTEMUL IMUN ÎNNĂSCUT ȘI SEMNIFICAȚIA PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE	33
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	40
2.1. CARACTERISTICA GENERALĂ A STUDIULUI: LOTURI DE CERCETARE, ETAPELE ȘI DESIGNUL STUDIULUI	40
2.2. METODELE CLINICO-PARACLINICE DE CERCETARE	43
2.3. METODE DE EVALUARE STATISTICĂ PENTRU ANALIZA REZULTATELOR.....	48
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-ANAMNESTICE, EVOLUȚIA SARCINII, A NAȘTERII ȘI STABILIREA FACTORILOR DE RISC PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ.....	52
3.1. PARTICULARITĂȚILE ANAMNESTICE ȘI CLINICO-EVOLUTIVE ALE GESTANTELOR CU NAȘTERE PREMATURĂ	52
3.2. PARTICULARITĂȚILE NAȘTERII ȘI PERIOADEI POSTNATALE LA GESTANTELE INCLUSE ÎN STUDIU	60
4. DINAMICA VALORILOR PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI A CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ.....	67
4.1. PARTICULARITĂȚILE VALORILOR SERICE ALE PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE LA FEMEILE INCLUSE ÎN STUDIU	67
4.2. APRECIEREA VALORILOR SERICE ALE CITOKINELOR PROINFLAMATORII LA PARTICIPANȚII DIN STUDIU	71
4.3. ANALIZA CORELAȚIONALĂ A PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI CITOKINELOR PROINFLAMATORII	76
5. DETERMINAREA PREDICTORILOR POTENȚIALI PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ CU ELABORAREA ALGORITMULUI PENTRU OPTIMIZAREA CONDUITEI OBSTETRICALE ȘI ÎMBUNĂȚĂȚIREA REZULTATELOR PERINATALE	81
5.1. ELABORAREA MODELELOR CLINICE PREDICTIVE PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ	81
5.2. EVALUAREA COMPARATIVĂ A MODELELOR CLINICE PREDICTIVE PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ	91
5.3. DEZVOLTAREA ALGORITMULUI PENTRU PREDICȚIA NAȘTERII PREMATURE	94
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	99
CONCLUZII GENERALE.....	115
RECOMANDĂRI PRACTICE	117
BIBLIOGRAFIE	118
ANEXE	135
ANEXA 1. FORMULAR DE CHESTIONAR PENTRU ANALIZA FIȘELOR OBSTETRICALE ALE PACIENTELOR DIN LOTURILE DE STUDIU	135
ANEXA 2. EVALUAREA COMPARATIVĂ A NIVELURILOR SERICE ALE PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI A CITOKINELOR PRO INFLAMATORII ÎN LOTURILE CERCETATE	141

ANEXA 3. ANALIZA CORELAȚIONALĂ (P SPEARMAN) A PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI CITOKINELOR PROINFLAMATORII LA RESPONDENTELE DIN LOTUL DE STUDIU	142
ANEXA 4. REPREZENTAREA GRAFICĂ A ANALIZEI CORELAȚIONALE DINTRE PROTEINELE POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI CITOKINELOR PROINFLAMATORII LA RESPONDENTELE DIN LOTUL DE STUDIU	144
ANEXA 5. ANALIZA CORELAȚIONALĂ (P SPEARMAN) A PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI CITOKINELOR PROINFLAMATORII LA RESPONDENTELE DIN LOTUL DE CONTROL...	145
ANEXA 6. REPREZENTAREA GRAFICĂ A ANALIZEI CORELAȚIONALE DINTRE PROTEINELE POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI CITOKINELOR PROINFLAMATORII LA RESPONDENTELE DIN LOTUL DE CONTROL	147
ANEXA 7. RECOMANDARE METODICĂ „SISTEMUL IMUN ÎNNĂSCUT – VERIGĂ ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE”	148
ANEXA 8. CERTIFICAT DE INOVATOR.....	150
ANEXA 9. MODEL PREDICTIV PENTRU DIAGNOSTICUL GRAVIDELOR CU RISC DE TRAVALIU PREMATUR	151
ANEXA 10. ACT DE IMPLEMENTARE.....	152
ANEXA 11. CERTIFICAT DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR.....	153
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	155
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	158
CURRICULUM VITAE.....	159

ADNOTARE

Cotelea Veronica. Rolul proteinelor polifuncționale imunomodulatoare în nașterea prematură declanșată, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025

Teza este expusă pe 162 de pagini și constă din: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie cu 203 de surse, 11 anexe, 20 de tabele, 22 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 25 de lucrări, inclusiv 2 articole fără coautori și 2 articole cu includerea coautorilor.

Cuvinte cheie: naștere prematură, imunitate înăscută, inflamație, inflamație sterilă, proteine polifuncționale imunomodulatoare, lactoferina, $\alpha 2$ – macroglobulina, morbiditate, mortalitate.

Domeniul de studiu: medicină, obstetrică și ginecologie.

Scopul studiului: a fost de a determina rolul proteinelor polifuncționale imunomodulatoare în nașterea prematură declanșată pentru optimizarea conduitei obstetricale și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Obiectivele studiului: 1. Studierea evoluției sarcinii, nașterii și a rezultatelor perinatale la femeile cu naștere prematură spontană. 2. Aprecierea valorilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare (LF și $\alpha 2$ – MG) în nașterea prematură spontană. 3. Evaluarea valorilor serice ale citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6 și TNF- α) în nașterea prematură spontană. 4. Determinarea raportului corelațional între valorile serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare și a citokinelor proinflamatorii în nașterea prematură spontană. 5. Determinarea predictorilor potențiali pentru nașterea prematură cu elaborarea algoritmului pentru optimizarea conduitei obstetricale și îmbunătățirea rezultatelor perinatale a gravidelor cu risc de naștere prematură.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: Studiul efectuat a elucidat particularitățile de evoluție a sarcinii, nașterii și a rezultatelor perinatale la gestantele cu naștere prematură spontană. În cadrul studiului, în ansamblu au fost apreciate valorile serice atât ale LF și $\alpha 2$ – MG, cât și ale citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6 și TNF- α), precum și corelația acestor markeri inflamatori la femeile cu naștere prematură spontană. A fost elaborat un model predictiv de naștere prematură, în baza anamnezei, comorbidităților femeilor a căror sarcină s-a complicat cu naștere prematură. În baza rezultatelor obținute a fost propus un algoritm de diagnostic și de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană pentru optimizarea conduitei clinice și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Semnificația teoretică a tezei: Rezultatele acestui studiu aduc contribuții importante în înțelegerea mecanismelor patogenetice ale nașterii premature, confirmând rolul determinant al inflamației intrauterine și al dezechilibrului imunologic în inițierea travaliului prematur. Analiza biomarkerilor serici, în special Lactoferina (LF), α 2-Macroglobulina (α 2-MG) și citokinele proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF- α), a oferit noi perspective asupra screeningului și prevenției prematurității, deschizând calea pentru implementarea unor metode mai eficiente de identificare și management al pacienților cu risc crescut de naștere prematură.

Valoarea aplicativă a lucrării: Integrarea testării biomarkerilor în screeningul prenatal permite identificarea gravidelor cu risc ridicat, înainte ca semnele clinice ale travaliului prematur să devină evidente.

Monitorizarea nivelurilor serice de LF și α 2-MG ar putea ajuta medicii obstetricieni să stabilească prognosticul evoluției sarcinii și să ajusteze planul de îngrijire individualizat.

Modelele predictive dezvoltate în cadrul cercetării curente pot fi folosite pentru a ghida intervențiile clinice, asigurând o mai bună alocare a resurselor medicale și evitând tratamentul excesiv la paciențele cu risc scăzut.

Protocolul terapeutic personalizat propus pe baza acestui studiu ar putea conduce la strategii de prevenție mai eficiente, prin administrarea corticosteroizilor antenatali la paciențele selectate corect, la utilizarea terapiilor antiinflamatoare și a antibioterapiei preventive.

Identificarea biomarkerilor serici ai prematurității poate optimiza monitorizarea sarcinilor cu risc crescut, permițând un diagnostic precoce, tratamente mai bine direcționate și reducerea intervențiilor medicale inutile.

Implementarea unui algoritm de management obstetrical, bazat pe biomarkerii proteinelor polifuncționale imunomodulatoare, propus în urma studiului realizat, ar putea îmbunătăți precizia diagnosticului, ghidarea tratamentului și reducerea complicațiilor neonatale asociate prematurității.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza studiului realizat a fost propus *Model predictiv de naștere prematură*, care a fost implementat în *Secția Consultativă* a Centrului Perinatologic din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*. La fel, poate fi recomandat pentru activitatea practică a medicilor specialiști din domeniu: obstetricii și ginecologi, medicinei de familie ai IP USMF *Nicolae Testemițanu*. În baza studiului efectuat a fost elaborat o *Recomandare Metodică* implementată în procesul didactic al disciplinei *Obstetrică și Ginecologie* în cadrul USMF *Nicolae Testemițanu* și în activitatea serviciului perinatal al Centrului Perinatologic din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*.

АННОТАЦИЯ

Котеля Вероника. Роль иммуномодулирующих полифункциональных белков в развитие спонтанных преждевременных родах, на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2025.

Диссертация представлена на 162 страницах, состоит из: введения, 5 глав, синтеза полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, 11 приложений, 20 таблиц, 22 рисунков. Библиография включает 203 источников. Полученные результаты опубликованы в 25 научных работ.

Ключевые слова: преждевременные роды, врожденный иммунитет, воспаление, стерильное воспаление, многофункциональные иммуномодулирующие белки, лактоферрин, $\alpha 2$ -макроглобулин, заболеваемость, смертность.

Область исследования: медицина, акушерство и гинекология.

Цель исследования: изучить роль иммуномодулирующих полифункциональных белков при преждевременных родах для оптимизации акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования: 1. Изучить течение беременности, родов и перинатального исхода у женщин со спонтанными преждевременными родами. 2. Оценка сывороточного значения иммуномодулирующих полифункциональных белков (LF и $\alpha 2$ -МГ) при спонтанных преждевременных родах. 3. Оценка сывороточного значения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α) при спонтанных преждевременных родах. 4. Оценка корреляции между сывороточными показателями иммуномодулирующих полифункциональных белков и провоспалительных цитокинов при спонтанных преждевременных родах. 5. Определение потенциальных предикторов преждевременных родов с разработкой алгоритма оптимизации акушерского ведения и улучшения перинатального исхода у беременных из группы риска.

Научная новизна и оригинальность полученных результатов: Проведенное исследование выявило особенности течение беременности, родов и перинатального исхода у беременных с спонтанными преждевременными родам. В ходе исследования оценивались сывороточные значения ЛФ и $\alpha 2$ -МГ, а также провоспалительных цитокинов. Разработаны прогностические модели преждевременных родов.

Теоретическая значимость: Данное исследование дополняет научные знания по выявлению новых особенностей эволюции гестации и родов у женщин с преждевременными родами. Были выявлены маркеры врожденной иммунной системы и

гематологические маркеры воспаления участвующие в развитие преждевременных родов. Были разработаны прогностические модели преждевременных родов.

Практическая значимость: Выявлены новые эволюционные особенности течения беременности и родов у женщин с преждевременными родами, что позволило выяснить новые аспекты ведения случаев риска преждевременных родов. На основании полученных результатов предложен алгоритм диагностики и ведения женщин с риском преждевременных.

Внедрение научных результатов: На основе исследования была предложена прогностическая модель преждевременных родов, которая была внедрена в практику акушерской деятельности Перинатологического центра при Муниципальной клинической больнице им. Георгия Палади, мун. Кишинэу. На основе исследования была разработана Методическая рекомендация, которая променяется в учебный деятельности Дисциплины *Акушерства и гинекологии* ГУМФ им. *Николая Тестемицану* РМ и в деятельность ПМСУ Муниципальной клинической больницы им. *Георгия Палади*.

ANNOTATION

Cotelea Veronica. *The role of immunomodulatory multifunctional proteins in spontaneous preterm birth*, Phd thesis in medical sciences, Chisinau, 2025

The thesis is presented on 162 pages and consists of: introduction, 5 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions, practical recommendations, bibliographic index of 203 sources, 11 annexes, 20 tables, 22 figures. The obtained results are published in 25 papers.

Keywords: preterm birth, innate immunity, inflammation, sterile inflammation, multifunctional immunomodulatory proteins, lactoferrin, α 2-macroglobulin, morbidity, mortality.

Field of study: medicine, obstetrics and gynecology.

The aim of the study: To assess the role of immunomodulatory polyfunctional proteins in preterm birth for optimization of obstetric management and improve perinatal outcomes.

Study objectives: 1. To study the course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in women with spontaneous preterm birth. 2. Assessment of serum values of immunomodulatory polyfunctional proteins (LF and α 2-MG) in spontaneous preterm birth. 3. Assessment of serum values of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6 and TNF- α) in spontaneous preterm birth. 4. Evaluation of the correlation between the serum values of immunomodulatory polyfunctional proteins and proinflammatory cytokines in spontaneous preterm birth. 5. Determination of potential predictors for premature birth with the development of the algorithm for optimizing obstetric management and improving perinatal outcomes of pregnant women with risk of premature birth.

Scientific novelty and originality: The study elucidated the particularities of the evolution of pregnancy, birth and perinatal outcomes in pregnant women with preterm delivery. Predictive models of preterm birth have been developed. Also in the study, serum values of LF and α 2-MG as well as pro-inflammatory cytokines were assessed. Based on the results obtained. The management algorithm for women with risk of the preterm birth was proposed for optimizing clinical management and improving perinatal outcomes.

The theoretical significance: The research complements the scientific knowledge regarding the determination of the new particularities of the evolution of gestation and childbirth in women with preterm birth. At the same time, markers of the innate immune system and hematological markers of inflammation in preterm birth were elucidated. The predictive models have been developed to identify women with risk of preterm delivery.

The applicative value of the study: The research carried out outlines new evolutionary particularities of pregnancy and birth in women with preterm birth, which allowed the elucidation

of new aspects in the management of cases with risk of preterm delivery. The results obtained demonstrate an activation of the innate immune system and pro-inflammatory cytokines among women with spontaneous preterm birth.

Implementation of scientific results: Based on the study, a predictive model of preterm birth was proposed, which was implemented in the Perinatological Center of the PMI *Gheorghe Paladi* Municipal Clinical Hospital. Based on the study, a Methodological Recommendation was developed and implemented in the teaching process of the Department of Obstetrics and Gynecology of *Nicolae Testemițanu* PI SUMPh, as well as in the current activities of PMI *Gheorghe Paladi* Municipal Clinical Hospital.

LISTA ABREVIERILOR

$\alpha 2 - \text{MG}$	alpha 2 Macroglobulina
ADN	acidul dezoxiribonucleic
ARN	acidul ribonucleic
CI	confidence interval
CIM	Clasificarea Internațională a Maladiilor
cm	centimetri
g	grame
$\hat{I}\hat{I}$	intervalul de încredere
IL – 1β	interleuchina 1β
IL – 6	interleuchina 6
IMC	indicele de masă corporală
kDa	kilodaltoni
LA	lichid amniotic
LF	lactoferina
Me	medie
mm	milimetri
Mn	mediana
NK	natural killers
NP	naștere prematură
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	raportul șanselor
PCR	reacția de polimerizare în lanț
RP	raportul de probabilitate
RPPA	ruperea prenatală a membranelor amniotice
SA	săptămâni de amenoree
SDR	sindrom de detresă respiratorie
Se	sensibilitate
SG	săptămâni de gestație
Sp	specificitate
SUA	Statele Unite ale Americii
TGF- β	transforming growth factor beta – factor de creștere și transformare beta
TNF- α	tumor necrosis factor – factor de necroză tumorală alfa

USG	ultrasonografie
vs	versus

LISTA TABELELOR

Tabelul 1	Acțiunea factorilor nocivi la locul de muncă al pacientelor din loturile de studiu.....	53
Tabelul 2	Anamneza obstetricală a pacientelor din loturile cercetare anamneză.....	55
Tabelul 3	Repartizarea cazurilor în funcție de patologia extragenitală a gestantelor în anamneză.....	57
Tabelul 4	Repartizarea cazurilor în funcție de patologia infecțioasă-inflamatorie a gestantelor.....	59
Tabelul 5	Distribuția loturilor după adaosul ponderal în sarcină.....	60
Tabelul 6	Frecvența patologiei neonatale la nou-născuții din loturile studiate.....	65
Tabelul 7	Nivelul seric mediu al LF la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP.....	68
Tabelul 8	Nivelul seric mediu al $\alpha 2$ -MG la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP.....	70
Tabelul 9	Nivelul seric mediu al IL-1 β la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP.....	73
Tabelul 10	Nivelul seric mediu al IL-6 la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP.....	74
Tabelul 11	Nivelul seric mediu al TNF- α la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP.....	75
Tabelul 12	Analiza corelațională (ρ Spearman) pentru proteinele polifuncționale imunomodulatoare și citokinele proinflamatorii din serul matern în lotul de studiu.....	77
Tabelul 13	Analiza corelațională (ρ Spearman) pentru proteinele polifuncționale imunomodulatoare și citokinele proinflamatorii din serul matern în lotul de control.....	78
Tabelul 14	Variabilele din ecuația finală pentru Modelul clinic predictiv 1.....	83
Tabelul 15	Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în Modelul clinic predictiv 1.....	84
Tabelul 16	Variabilele din ecuația finală a Modelului clinic predictiv.....	86
Tabelul 17	Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în Modelul clinic predictiv 2.....	87
Tabelul 18	Variabilele din ecuația finală a Modelului clinic predictiv 3.....	89
Tabelul 19	Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în Modelul clinic predictiv 3.....	90
Tabelul 20	Evaluarea comparativă a curbelor ROC pentru modelele clinice predictive	

elaborate.....	91
----------------	----

LISTA FIGURILOR

Figura 1 Prevalența NP raportată în diferite țări ale lumii.....	20
Figura 2 Prevalența NP în dependență de mecanismul de debut.....	22
Figura 3 Rolul celulelor T reglatoare și macrofagelelor homeostatice în mecanismul nașterii premature.....	33
Figura 4 Designul studiului.....	42
Figura 5 Distribuția loturilor de cercetare după criteriul de vârstă (%).....	52
Figura 6 Distribuția loturilor conform criteriilor de paritate (%).....	54
Figura 7 Distribuția loturilor conform modalității de finisare a sarcinii (%).....	61
Figura 8 Distribuția loturilor conform duratei perioadei alichidiene (%).....	62
Figura 9 Distribuția loturilor conform scorului Apgar la minutul 1 de viață a nou-născuților (puncte).....	63
Figura 10 Distribuția loturilor conform scorului Apgar la minutul 5 de viață a nou-născuților (puncte).....	63
Figura 11 Distribuția loturilor conform masei corporale a nou-născuților la naștere.....	64
Figura 12 Nivelul seric al LF la femeile incluse în studiu.....	67
Figura 13 Nivelul seric al $\alpha 2$ -MG la femeile incluse în studiu.....	69
Figura 14 Nivelul seric al IL-1 β la femeile incluse în studiu.....	72
Figura 15 Nivelul seric al IL-6 la femeile incluse în studiu.....	73
Figura 16 Nivelul seric al TNF- α la femeile incluse în studiu.....	75
Figura 17 Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 1.....	83
Figura 18 Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 1.....	84
Figura 19 Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 2.....	86
Figura 20 Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 2.....	88
Figura 21 Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 3.....	89
Figura 22 Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 3.....	90

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Nașterea prematură rămâne una dintre cele mai mari provocări ale obstetricii contemporane, reprezentând cauza principală a morbidității și mortalității perinatale la nivel mondial.

Anual, 1 din 10 copii se nasc înainte de termen (< 37 săptămâni de gestație), ceea ce reprezintă o naștere prematură la fiecare două secunde [8, 129, 148, 191]. În ultimul deceniu, frecvența prematurității a păstrat o tendință stabilă la nivel global, cu toate că în unele țări rata acestei patologii obstetricale a crescut [191, 198, 200].

Nașterea prematură se consideră cea survenită de la 22-36⁺⁶ săptămâni de gestație sau 154–259 de zile calendaristice numărate de la prima zi a ciclului menstrual, cu masa fătului mai mare de 500 g [12].

În prezent, în practica obstetricală sunt utilizate pe larg metode contemporane de prognostic și prevenție a nașterii premature. În pofida acestui fapt, aproximativ 1 milion de nou-născuți anual decedează din cauza complicațiilor asociate prematurității, ceea ce constituie un deces la 40 de secunde, iar alte milioane de prematuri care supraviețuiesc rămân cu dizabilități pe tot parcursul vieții [195, 199].

Este cunoscut faptul că în structura nașterii premature 2/3 o reprezintă nașterea prematură spontană [115, 118, 121], iar cercetările științifice din domeniul obstetricii contemporane afirmă că nașterea prematură reprezintă un sindrom care include cauze multiple și etiologii asociate [38, 53, 65, 102]. Astfel, printre cauzele certe ale nașterii premature spontane au fost demonstrate cele inflamatorii, în special inflamația intraamniotică [158, 161]. Inflamația intraamniotică poate surveni în două contexte diferite: prin invazia microbiană intra-amnională și în absența substratului microbian, fiind asociată cu o creștere locală a semnalelor de pericol endogen, numită inflamația sterilă [64, 66, 79].

Într-un număr tot mai mare de publicații științifice este subliniat că aceste două stări inflamatorii au mecanisme de desfășurare și rezultate clinice similare, iar corelația dintre răspunsul imun înăscut și evoluția infecției intraamniotice sterile și nonsterile este crucială [62, 158, 161].

Studiile realizate în ultimul timp au constatat existența unei legături între sistemul imun și evoluția infecției intraamniotice și inflamației sterile. Prin urmare, cunoașterea modificărilor în sistemul imun înăscut survenite în cazul infecției intraamniotice și al inflamației sterile intraamniotice, fiind esențială pentru înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a nașterii premature și determinarea corectă a managementului pacienților cu risc de prematuritate [63, 70, 72, 83, 91]. Totodată, identificarea precoce a schimbărilor în sistemul imun înăscut ar oferi posibilitatea unui prognostic de dezvoltare a inflamației sterile sau infecțioase (nonsterile) asociate riscului de

naștere prematură, ar oferi posibilitatea elaborării unei conduite obstetricale adecvate, care poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor perinatale [192, 196, 200].

Declanșarea travaliului prematur este un fenomen complex, influențat de numeroși factori biologici, dintre care inflamația joacă un rol central. Înțelegerea interacțiunilor dintre procesele inflamatorii și mecanismele de declanșare a travaliului poate deschide noi perspective pentru prevenirea și gestionarea acestei complicații obstetricale. Totodată, continuarea cercetărilor în privința identificării biomarkerilor timpurii ai travaliului prematur este esențială pentru a îmbunătăți rezultatele materno-fetale și pentru a reduce incidența nașterii premature.

Pornind de la faptul că unul din componentele esențiale ale imunității înăscute, de primă linie de defensă, îl constituie proteinele polifuncționale imunomodulatoare, care reacționează primele la declanșarea procesului inflamator, indiferent de geneza acestuia, am considerat că studierea nivelurilor de Lactoferină (LF) și $\alpha 2$ -Macroglobulină ($\alpha 2$ -MG) în sângele matern ne-ar permite stabilirea legăturii dintre valoarea acestor proteine polifuncționale imunomodulatoare și declanșarea prematură a travaliului, precum și posibilitatea utilizării acestora în calitate de predictor al nașterii premature.

Scopul studiului: a fost de a determina rolul proteinelor polifuncționale imunomodulatoare în nașterea prematură declanșată pentru optimizarea conduitei obstetricale și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Obiectivele studiului:

1. Studierea evoluției sarcinii, nașterii și a rezultatelor perinatale la femeile cu naștere prematură spontană.
2. Aprecierea valorilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare (LF și $\alpha 2$ – MG) în nașterea prematură spontană.
3. Evaluarea valorilor serice ale citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6 și TNF- α) în nașterea prematură spontană.
4. Determinarea raportului corelațional dintre valorile serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare și ale citokinelor proinflamatorii în nașterea prematură spontană.
5. Determinarea predictorilor potențiali pentru nașterea prematură cu elaborarea algoritmului pentru optimizarea conduitei obstetricale și îmbunătățirea rezultatelor perinatale ale gravidelor cu risc de naștere prematură.

Metodologia generală a cercetării. Cercetarea a fost organizată și realizată în baza Departamentului *Obstetrică și Ginecologie* din cadrul IP USMF Nicolae Testemițanu, în secțiile obstetricale 1, 2, 3 ale Centrului Perinatologic din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* și Laboratorul *Biochimie* al IP USMF Nicolae Testemițanu, cu permisiunea administrației instituțiilor respective pentru colectarea și prelucrarea datelor primare în perioada

2018-2022. Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* (proces-verbal nr. 16 din 21 noiembrie 2017) și de Comitetul de Bioetică al IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* (proces-verbal nr. 1-A din 2 februarie 2018).

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. Studiul efectuat a elucidat particularitățile de evoluție a sarcinii, nașterii și a rezultatelor perinatale la gestantele cu naștere prematură spontană. În cadrul studiului, în ansamblu au fost apreciate valorile serice atât ale LF și $\alpha 2 - \text{MG}$, cât și ale citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6 și TNF- α), precum și corelația acestor markeri inflamatori la femeile cu naștere prematură spontană. A fost elaborat un model predictiv de naștere prematură, în baza anamnezei, comorbidităților femeilor a căror sarcină s-a complicat cu naștere prematură. În baza rezultatelor obținute a fost propus un algoritm de diagnostic și de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană pentru optimizarea conduitei clinice și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Importanța teoretică a tezei. Rezultatele acestui studiu aduc contribuții importante în înțelegerea mecanismelor patogenetice ale nașterii premature, confirmând rolul determinant al inflamației intrauterine și al dezechilibrului imunologic în inițierea travaliului prematur. Analiza biomarkerilor serici, în special Lactoferina (LF), $\alpha 2$ -Macroglobulina ($\alpha 2$ -MG) și citokinele proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF- α), a oferit noi perspective asupra screeningului și prevenției prematurității, deschizând calea pentru implementarea unor metode mai eficiente de identificare și management al pacientelor cu risc crescut de naștere prematură.

Valoarea aplicativă a lucrării. Integrarea testării biomarkerilor în screeningul prenatal permite identificarea gravidelor cu risc ridicat, înainte ca semnele clinice ale travaliului prematur să devină evidente.

Monitorizarea nivelurilor serice de LF și $\alpha 2$ -MG ar putea ajuta medicii obstetricieni să stabilească prognosticul evoluției sarcinii și să ajusteze planul de îngrijire individualizat.

Modelele predictive dezvoltate în cadrul cercetării curente pot fi folosite pentru a ghida intervențiile clinice, asigurând o mai bună alocare a resurselor medicale și evitând tratamentul excesiv la pacientele cu risc scăzut.

Protocolul terapeutic personalizat propus pe baza acestui studiu ar putea conduce la strategii de prevenție mai eficiente, prin administrarea corticosteroizilor antenatali la pacientele selectate corect, la utilizarea terapiilor antiinflamatoare și a antibioterapiei preventive.

Identificarea biomarkerilor serici ai prematurității poate optimiza monitorizarea sarcinilor cu risc crescut, permițând un diagnostic precoce, tratamente mai bine direcționate și reducerea intervențiilor medicale inutile.

Implementarea unui algoritm de management obstetrical, bazat pe biomarkerii proteinelor polifuncționale imunomodulatoare, propus în urma studiului realizat, ar putea îmbunătăți precizia diagnosticului, ghidarea tratamentului și reducerea complicațiilor neonatale asociate prematurității.

Aprobarea rezultatelor științifice. Principiile de bază ale lucrării au fost raportate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința *Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
- The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera*. Chisinau, May 3-5, 2018.
- The 15th International Congress for Medical Students and Young Doctors. Romania, Iasi, May 3-6, 2018.
- The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera*. Chisinau, September 24-26, 2020.
- Congresul Național de Medicină fetală și Neonatală cu participare internațională. România, București, 11-13 mai 2023.
- The 28th EBCOG CONGRESS. Polonia, Krakow, 18-20 May, 2023.
- European Exhibition of Creativity and Innovation *EUROINVENT* 15-st edition, 26-28 mai 2023.
- The 37th Balkan Medical Week "PERSPECTIVES OF BALKAN MEDICINE IN THE POST COVID-19 ERA". Chișinău, 7-9 iunie 2023.
- Conferința științifico-practică națională „*ZILELE ACADEMICIANULUI GHEORGHE PALADI LA A 95-A ANIVERSARE*". Chișinău, 17 mai 2024.
- Al 13-lea Congres Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România. România, București, 21-23 noiembrie 2024.

Cuvinte-cheie: naștere prematură, imunitate înăscută, inflamație, inflamație sterilă, proteine polifuncționale imunomodulatoare, lactoferina, α 2-macroglobulina, morbiditate, mortalitate.

1. NAȘTEREA PREMATURĂ, PROBLEMĂ ACTUALĂ ÎN OBSTETRICĂ CONTEMPORANĂ. ROLUL SISTEMULUI IMUN ÎNNĂSCUT ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE

1.1. Date epidemiologice și criterii de clasificare a nașterii premature

Nașterea prematură reprezintă o complicație asociată sarcinii care, conform Organizației Mondiale a Sănătății, se definește ca nașterea survenită la o vârstă gestațională mai mică de 37 de săptămâni amenoree [200].

Din punct de vedere istoric, în literatura de specialitate, nașterea prematură a fost definită de către OMS pentru prima dată în anul 1948 prin prisma caracterizării nou-născutului prematur. Astfel, prematur era considerat orice nou-născut care cântărește 2.500 g sau mai puțin. Însă, odată cu progresele înregistrate în neonatologie pentru îngrijirea nou-născuților cu o masă foarte mică și extrem de mică, în anul 1977 OMS a propus o nouă definiție a nașterii premature: „Expulzia unui produs de concepție care cântărește cel puțin 500 g sau de o vârstă gestațională egală cu 22 SA / 20 SG (când nu se cunoaște greutatea), cu o talie de cel puțin 25 cm (când nu sunt cunoscute nici greutatea, nici vârsta de gestație), care, odată expulzat, manifestă semne de viață (bătăi cardiace, pulsații ale cordonului ombilical, contractură musculară la stimulii externi), indiferent dacă placenta rămâne sau nu atașată și cordonul ombilical este sau nu secționat” [22].

Concluzionând cele expuse anterior, este necesar de menționat faptul că definiția contemporană a nașterii premature propusă de OMS nu se aplică standard în toate țările lumii. Astfel, în țările dezvoltate, care au resurse financiare și rezultate excepționale în îngrijirea nou-născuților extrem de prematuri, se aplică definiția dată complet, însă în multe țări slab dezvoltate definiția prematurității este ajustată în vederea limitei inferioare a termenului de gestație [22, 188, 192, 200].

În Republica Moldova NP este definită ca nașterea care a intervenit la termen de 22⁺⁰ SA până la 36⁺⁶ SA sau masa fătului mai mare sau egală cu 500 grame [12].

Un aspect important în stabilirea diagnosticului de NP este calcularea corectă a termenului de gestație, astfel unele studii subliniază importanța calculării exacte a termenului de gestație pentru excluderea greșelilor matematice care se pot solda cu hiperdiagnosticul de NP sau diagnosticarea carentă a acestei complicații obstetrice [12, 97, 142, 156].

Astfel, standardul de aur pentru stabilirea termenului de gestație îl reprezintă metoda ultrasonografică (USG). Alte metode de estimare a termenului de gestație sunt: calculul efectuat conform primei zile a ultimei menstruații, măsurarea înălțimii fundului uterin sau examinarea postnatală a nou-născutului, cu toate că aceste metode pot duce la erori în diagnostic. Prin urmare,

unele studii sugerează aplicarea metodei mixte de calculare exactă a termenului de gestație, folosind un algoritm combinat între datele obținute din examenul USG, calculul efectuat conform primei zile a ultimei menstruații, măsurarea înălțimii fundului uterin și examinarea postnatală a nou-născutului [12, 52, 57, 97, 142, 156].

Datele recentelor cercetări sugerează că incidența NP variază în funcție de etnie și de distribuția geografică (figura 1). La nivel global, numărul nașterilor premature a scăzut cu 5,26 % de la 16,06 milioane în 1990 la 15,22 milioane în anul 2019. În conformitate cu datele prezentate de Lawn J. E. și colab. (2023), numărul deceselor din acest grup s-a redus cu 47,71% de la 1,27 milioane în 1990 la 0,66 milioane în 2019 [101]. În 2019, 1 din 10 sugari s-a născut prematur în SUA, rata constituind 12-13% [156]. În Europa și alte țări dezvoltate ratele raportate sunt de 5-9%, iar în Republica Moldova frecvența NP are o rată constantă, cu o ușoară tendință de creștere în ultimii ani, de la 5,1% în anul 2001 la 5,7 % în anul 2022 [192, 194, 196, 200].

În majoritatea țărilor industrial dezvoltate are loc creșterea frecvenței nașterii premature [192, 196, 200], în pofida cunoștințelor avansate acumulate despre factorii de risc și mecanismele de dezvoltare a travaliului prematur, precum și în pofida programelor preventive implemenate, menite să reducă nivelul NP, fiind influențată, posibil, de sporirea numărului factorilor de risc pentru această stare patologică.

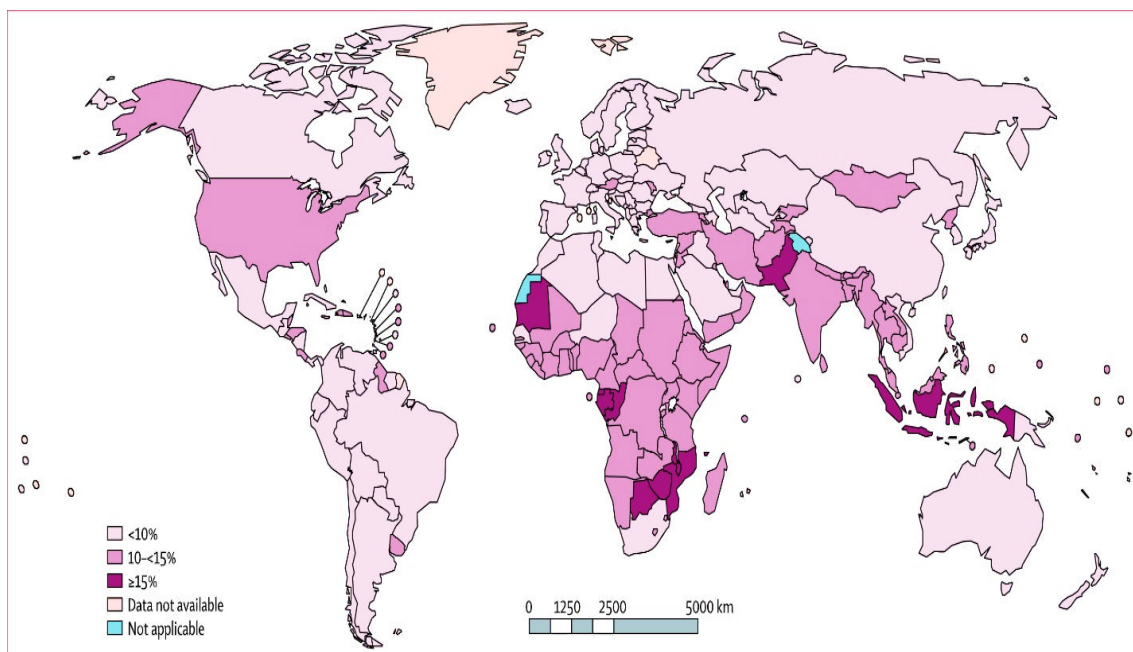


Figura 1. Prevalența NP raportată în diferite țări ale lumii [200]

Studiile recente sugerează că NP reprezintă o problemă globală care implică o serie de consecințe pentru nou-născut, familia acestuia și sistemul de sănătate [13, 14, 191, 198, 199]. Prematuritatea, complicația predominantă a nașterii premature, este asociată cu o morbiditate și mortalitate perinatală înaltă a nou-născutului [109, 120, 121, 127].

Este important de menționat faptul că, în perioada de adaptare, prematurii sunt expuși riscului de diverse probleme precum tulburări de termoreglare, hemoragie periventricular-intraventriculară, hiperbilirubinemie, infecții, sindrom de detresă respiratorie, enterocolită necrozantă și retinopatie a prematurității [97, 101, 109, 114]. La rândul lor, complicațiile tardive legate de nașterea prematură includ riscul de astm bronșic, obezitate, hipertensiune arterială și patologii cronice renale [109, 114, 177].

Unele studii de specialitate relevă că șansele de supraviețuire a nou-născuților prematuri variază foarte mult în funcție de locul în care se nasc [97, 101, 109, 114]. Riscul de deces al unui nou-născutului prematur care s-a născut pe continentul african este de peste nouă ori mai mare decât cel al unui nou-născut în Europa [52, 53, 57, 102, 156].

Astfel, cele mai înalte rate de NP se înregistrează în Africa, ceea ce reprezintă jumătate din nașterile premature la nivel mondial [52, 53, 57, 102, 156, 192]. Așadar, regiunile din Africa Subsahariană și Asia sunt responsabile pentru 60% dintre copiii prematuri din lume și pentru mai mult de 80% din cele 1,1 milioane de decese neonatale din lume înregistrate anual [195, 196].

În literatura de specialitate există date care sugerează implicarea multiplelor resurse medicale și materiale pentru îngrijirea prematurilor, care au nevoie de echipamente speciale, instruire a personalului medical și acces la rapoartele științifice actuale în domeniul dat [101, 120, 127]. Datele literaturii contemporane denotă că NP constituie subiectul numeroaselor studii de specialitate și un domeniu important pentru mulți cercetători, în special, în contextul identificării factorilor de risc pentru această complicație obstetricală [97, 101, 109, 114, 120, 198, 200].

În ce privește clasificarea NP, în practica obstetricală, inclusiv autohtonă, este utilizată clasificarea recomandată de OMS, care se bazează pe termenul de gestație.

Conform acestei clasificări [200], NP este subdivizată în nașterea:

- extrem de prematură: < 28 de săptămâni amenoree;
- foarte prematură: 28-31⁺⁶ de săptămâni amenoree;
- moderat prematură: 32-37 de săptămâni amenoree.

În conformitate cu clasificarea NP bazată pe termenul de gestație, a fost estimată frecvența acesteia, aproximativ 5% dintre nașterile premature au loc la un termen de gestație mai mic de 28 SA, iar 15% din numărul total de nașteri premature au loc la termenul de gestație de 28-31⁺⁶ SA, 20% de nașteri premature survin la termenul de gestație de 32-33 SA. Cea mai mare rată a NP este raportată la termenul de gestație de 34-36⁺⁶ SA [114, 142, 200].

O altă clasificare a NP se bazează pe mecanismul declanșator al acestei patologii obstetricale (figura 2). Astfel, NP poate fi divizată în nașterea care a survenit spontan (fără intervenția unor factori externi) și NP iatrogenă (nașterea care a fost declanșată de către medicul obstetrician în legătură cu indicațiile materne sau fetale), precum hipertensiunea gestațională sau restricția de

dezvoltare intrauterină a fătului [14, 109, 120, 121, 127, 142]. Aproximativ 30-35% dintre nașterile premature sunt iatrogene, 40-45% din numărul total de nașteri premature, cea mai mare rată fiind atribuită NP spontane.

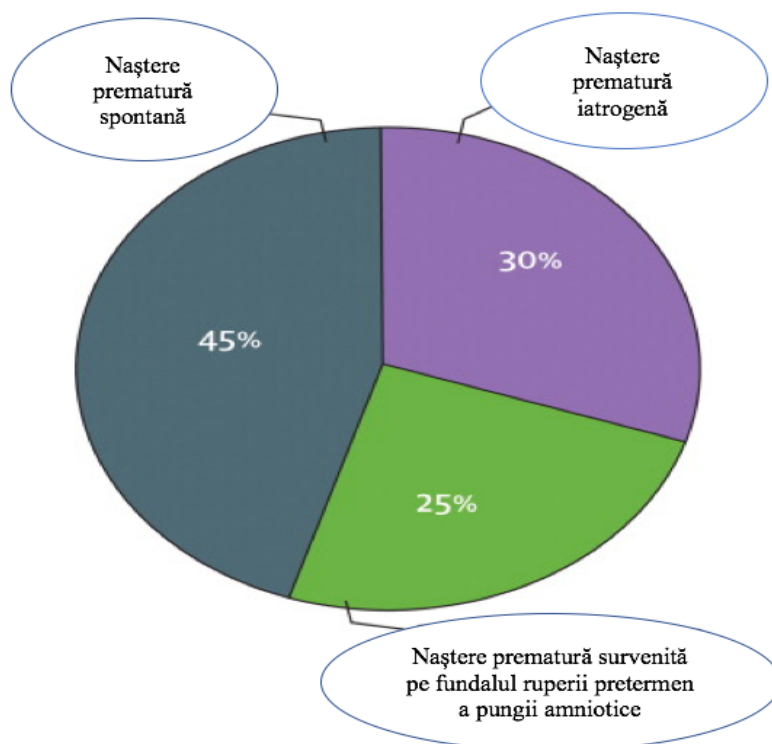


Figura 2. Prevalența NP în dependență de mecanismul de debut [114]

Din alt punct de vedere, diagnosticul de NP adesea este dificil de stabilit, probabil din cauza cunoștințelor precare privind semnele clinice specifice acestei patologii. Astfel, OMS a stabilit criterii certe ale semnelor clinice de NP declanșată care se bazează pe prezența unui tablou clar definit, tipic caracterizat prin:

- Constrații uterine ≥ 6 pe oră;
- Dilatarea colului uterin ≥ 3 cm;
- Scurtarea colului uterin ≤ 10 mm;
- Eliminări vaginale hemoragice [12].

Cea mai distinctivă manifestare clinică este apariția constrațiilor uterine, care pot fi prezente în circa 90% din cazuri. În situația dată, contractile regulate uterine duc la apariția modificărilor în colul uterin cu scurtarea acestuia și ulterioara dilatare.

Un alt semn clinic important al NP este modificarea culorii și consistenței (stria hemoragice, apoase, aspect meconial) secrețiilor vaginale, fapt indus de modificările care se produc în colul uterin, scurtarea și dilatarea acestuia. Din acest motiv, NP este adesea confundată cu alte complicații obstetricale asociate cu semnele clinice enumerate anterior [57, 102].

1.2. Factorii de risc pentru nașterea prematură

Studiile recente sugerează că nașterea prematură reprezintă un sindrom inițiat de mecanisme multiple, printre care infecția sau inflamația, ischemia sau hemoragia uteroplacentară, supraextensia uterină, stresul și alte procese mediate imunologic [45, 57].

În prezent sunt publicate tot mai multe date despre rolul factorilor ce favorizează apariția NP. Deși evoluția speciei umane a perfecționat mecanismul de declanșare a unei nașteri fiziologice la termen, NP ar putea rezulta fie din activarea prematură a acestor mecanisme normale pentru nașterea la termen, fie din influențe patologice care declanșează travaliul prin mijloace distincte [166].

Totodată, în literatura de specialitate există date care sugerează că aproximativ 30–35 % dintre nașterile premature sunt induse, 40–45 % dintre cazurile de nașteri premature survin spontan, în lipsa unui precursor bine determinat, iar 25–30 % survin în urma ruperii prenatale pretermen a pungii amniotice. Totodată, conform acelorași surse, contribuția cauzelor NP diferă în funcție de regiunea geografică și de grupurile etnice [192, 196].

Studiile recente evidențiază necesitatea identificării factorilor de risc pentru predicția nașterii premature în contextul identificării femeilor expuse riscului prematurității și inițierea tratamentului specific riscului. În altă ordine de idei, factorii de risc ar putea defini populația utilă pentru studierea intervențiilor specifice și oferirea informației importante privind mecanismele care conduc la nașterea prematură [142].

Există multiple condiții materne sau fetale care au fost asociate cu nașterea prematură, inclusiv caracteristicile demografice materne, statutul nutrițional și psiho-emoțional, istoricul obstetrical și ginecologic, particularitățile actuale ale sarcinii, infecția și markerii biologici [117, 131, 152].

Cercetările efectuate cu scopul identificării factorilor potențiali de risc pentru NP au relatat că travaliul prematur spontan este un proces multifactorial, rezultat din interacțiunea factorilor care induc contractilitatea uterină [38]. Astfel, precursorii nașterii premature spontane variază în funcție de vârsta gestațională, factorii sociali și de mediu, însă este important de menționat că în peste jumătate din NP spontane nu au fost asociate cu niciun factor potențial [33, 45].

În literatura de specialitate au fost prezentate date despre factorii de risc demografici importanți asociați NP, printre aceștia sunt menționați: statutul socioeconomic și educațional precar, vârsta maternă în perioada adolescenței sau avansată, precum și starea civilă. Prin urmare, mecanismele prin care caracteristicile demografice materne sunt asociate de nașterea prematură nu sunt pe deplin elucidate [101, 102, 200].

Unele studii au arătat o relație strânsă între riscul de naștere prematură și nivelul de stres psihologic sau social. Astfel, gestantele care se confruntă cu un nivel ridicat de stres psihologic sau social prezintă un risc crescut de peste două ori de NP. În plus, expunerea la condițiile de stres în mod obiectiv, precum instabilitatea locului de trai și dificultățile materiale severe, sunt, de asemenea, asociate cu nașterea prematură. Deși mecanismul care stă la baza asocierii dintre stresul psihologic sau social și riscul crescut de naștere prematură este necunoscut, au fost propuse două teorii: prima care este corelată cu stresul cronic și un nivel ridicat de cortizol; a doua teorie este asociată cu creșterea markerilor inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă și citokinele proinflamatorii, prin intermediul căreia stresul crește riscul de naștere prematură [200, 201].

Pe de o parte, riscul crescut de naștere prematură în rândul femeilor tinere este, probabil, asociat de factori socioeconomi, precum nivelul de educație scăzut, condițiile de viață și alimentație nesatisfăcătoare, care afectează sănătatea. Totodată, acești factori afectează sarcina, sporind astfel riscul prematurității. Pe de altă parte, asocierea sporită dintre vârsta avansată a mamei și NP este înrolată în procesele biologice ale organismului care se produc odată cu avansarea vârstei. Perfuzia placentară insuficientă și ischemia utero-placentară reprezintă unul din triggerii majori ai NP și sunt frecvent identificați la femeile cu vârsta avansată [200, 201]. Mai mulți cercetători asociază acest factor cu o anamneză obstetricală agravată, cu creșterea frecvenței complicațiilor obstetricale secundare, cu micșorarea rezervelor cardiovasculare și cu o capacitate redusă de a se adapta la un stres fizic odată cu înaintarea în vârstă [200].

Studiile epidemiologice observaționale ale tipurilor de muncă și activitatea fizică asociate cu nașterea prematură au relevat rezultate contradictorii. Astfel, munca îndelungată cu efort fizic sporit în condiții de stres este, probabil, asociată cu creșterea ratei de NP, însă nivelul de activitate fizică nu întotdeauna se asociază cu travaliul pretermen [57, 157, 166].

Statutul nutrițional și indicele de masă corporală (IMC) joacă un rol important în progresia unei sarcini fiziologice, astfel, un IMC redus preconcepțional este asociat cu un risc crescut de NP spontană, iar un IMC crescut poate avea un rol protectiv în evoluția unei gestații; în timp ce femeile obeze au mai multe șanse de a dezvolta patologii asociate sarcinii, precum eclampsia și diabetul gestational care sunt asociate direct cu o frecvență înaltă de prematuritate de origine iatrogenă [123, 174].

Rezultatul unor studii observaționale denotă că deficitul de micronutrienți cum ar fi carența de fier, acid folic, precum și vitamina D, sunt asociate cu o rată înaltă de nașteri premature. Aceste deficiențe, probabil, reflectă subnutriția femeilor din grupurile socialmente vulnerabile sau din țările cu nivel economic precar, care sunt mai predispuse la această complicație. În mai multe studii au fost stabilite corelații între deficitul de fier, vitamina D și nașterea prematură [145, 195, 199, 200].

Deprinderile nocive precum tabagismul, consumul de alcool și substanțe psihotrope sunt atribuite factorilor de risc major pentru NP. Prin urmare, au fost propuse mai multe mecanisme potențiale prin care fumatul, consumul de alcool și substanțe psihotrope induc dezvoltarea travaliului prematur. Astfel, nicotina provoacă vasoconstricția arterelor uterine și ombilicale, în paralel cu creșterea concentrației de carboxihemoglobină, care interferează cu oxigenul. Aceste modificări conduc la dezvoltarea microinfarctelor, a focarelor de necroză și, ulterior, la dezlipirea placentei cu declanșarea travaliului prematur. Pe de altă parte, alți autori sugerează că fumatul condiționează o hipoxie cronică, prin care scade capacitatea de perfuzie a uterului și sporește riscul de NP, determinând anumite tulburări în sinteza substanțelor vasoactive, ca prostaciclina și oxidul nitric, sau deteriorând celulele endoteliale [31, 101, 120, 200]. Alte studii indică asupra faptului că fumatul poate induce schimbări endoteliale, care ulterior provoacă vasoconstricția și rigiditatea pereților vasculari, rezultând în tulburări de perfuzie placentară. Acest fenomen, la rândul său, poate conduce la ischemia membranei deciduale bazale, cu eventuala declanșare a travaliului prematur [120].

Un alt factor de risc important pentru nașterea prematură reprezintă intervalul mic între sarcini. Prin urmare, un interval mai mic de 6 luni între sarcini atribuie un risc dublu de naștere prematură. Deși mecanismul nu este clar pe deplin, o explicație potențială este că uterul necesită timp pentru a reveni la starea sa normală, inclusiv rezoluția stării inflamatorii asociate cu sarcina anterioară [191, 195, 199].

O serie de cercetări au fost consacrate recurenței de naștere prematură. Astfel, riscul de recurență la femeile cu o naștere prematură anterioară variază între 15% la 50% și mai mult, fapt ce este corelat cu numărul și vârsta gestațională a nașterilor anterioare. Prin urmare, riscul unei nașteri premature ulterioare este invers proporțional cu vârsta gestațională a nașterii premature anterioare. Mecanismul recurenței de NP nu este pe deplin elucidat, însă o explicație ar prezenta prezența infecțiilor intrauterine persistente sau recurente [166].

Un alt factor important de risc este supraextinderea uterină cauzată de sarcina multiplă. Există un șir de rapoarte care sugerează că sarcina multiplă (dupleți, tripleți etc.) prezintă un risc de aproape 10 ori mai mare de NP comparativ cu sarcinile monofetale. În ultimele decenii se atestă o frecvență ridicată a sarcinilor multiple cauzată de creșterea vârstei materne și disponibilitatea tot mai mare la reproducerea asistată. Prin urmare, politicile recente de a limita numărul de embrioni transferați în timpul fertilizării in vitro ar putea să scadă numărul de sarcini multiple și astfel să conducă la descreșterea prematurității [195, 196, 198].

Conform datelor oferite de literatură, un grup de factori importanți asociați cu NP îl constituie complicațiile asociate sarcinii. Astfel, iminența de întrerupere a sarcinii în primul și al doilea trimestru de gestație este corelată cu o frecvență sporită de naștere prematură. Sângerările

vaginale cauzate de patologia de inserție a placentei, precum placenta previa sau decolarea de placentă normal inserată sunt asociate cu un risc foarte mare de naștere prematură [195, 200].

Un alt factor de risc pentru nașterea prematură este scurtarea colului uterin pe parcursul sarcinii, ultrasonografia reprezentând metoda optimă de diagnostic. Astfel, studiile observaționale au relatat că ecografia este deosebit de utilă în două circumstanțe: la gestantele asimptomatice și la gestantele care se prezintă cu contracții uterine. Mai mult decât atât, la gestantele asimptomatice cu o lungime a colului uterin mai mică de 25 mm riscul de naștere prematură este iminent; iar o lungime a colului uterin mai mare de 30 mm se asociază cu o probabilitate foarte mică, aproximativ 1% [42, 84] de a naște în săptămâna următoare.

Chirurgia abdominală maternă în al doilea și al treilea trimestru de gestație poate stimula contractilitatea uterină care culminează cu NP. Alte studii au raportat o incidență mai mare a NP la femeile care au patologii extragenitale asociate sarcinii, cum ar fi bolile tiroidiene, diabetul, astmul bronșic și hipertensiunea arterială. Istoricul de excizie prin electrocauterizare a colului uterin în cazul patologiei cervicale, de asemenea se asociază cu o creștere a ratei de NP [191, 200].

O altă componentă majoră a riscului de naștere prematură o reprezintă infecția intrauterină. Cercetările au relatat o corelație directă între infecția intrauterină și travaliul prematur. Mecanismele prin care infecția intrauterină declanșează travaliul prematur sunt asociate cu activarea sistemului imunitar înăscut [4, 39, 41]. Prin urmare, microorganismele sunt recunoscute de toll-like receptori care, la rândul lor, determină eliberarea de chemokine și citokine proinflamatorii – cum ar fi Interleukina 8, Interleukina 1 β și factorul de necroză tumorală (TNF) α [59, 69, 83]. Endotoxinele microbiene și citokinele proinflamatorii stimulează producția de prostaglandine, alți mediatori inflamatori și enzime care degradează matricea extracelulară. Prostaglandinele stimulează contractilitatea uterină, în timp ce degradarea matricei extracelulare în membrana amniotică duce la ruperea pretermen a pungii amniotice [58, 68, 104, 150].

Studiile microbiologice contemporane sugerează că infecția intrauterină reprezintă 25–40% din nașterile premature. Totuși, această estimare a incidenței de infecție intrauterină este subestimată din considerentul că în multe situații infecția intrauterină este dificil de detectat prin tehnicile convenționale de cultură [104, 150, 151, 159]. Mai mult, din moment ce rata de colonizare microbiană a corioamnionului este de două ori mai mare decât cea observată în cavitatea amniotică, ratele infecției intrauterine bazate doar pe culturi de lichid amniotic subestimează substanțial nivelul de asociere [159]. Este important de subliniat că cu cât vârsta gestațională la care femeile prezintă travaliu prematur este mai mică, cu atât este mai mare frecvența infecției intrauterine [159, 164, 171].

De remarcat că infecția intrauterină poate fi limitată la decidua sau se poate extinde până la spațiul dintre amnion și corion, mai mult ca atât, poate ajunge până la cavitatea amniotică și făt

[171, 176]. Cavitatea amniotică este de obicei sterilă pentru bacterii, însă recente cercetări au relatat că hibridizarea *in situ* cu fluorescență cu sondă ADN specifică regiunilor conservate ale ADN-ului bacterian (ARN ribosomal 16S) a detectat bacterii în membranele a peste 70% dintre femeile supuse unei operații cezariene electiv la termen. Aceste constatări sugerează că prezența bacteriilor în corioamnion nu poate fi suficientă pentru a provoca un răspuns inflamator și travaliu prematur. Cu toate acestea, prezența bacteriilor în membranele coriale asociată cu un răspuns inflamator patologic a fost identificată la peste 80% dintre femeile aflate în travaliu prematur cu membrane intacte, a căror sarcină s-a finisat prin operație cezariană. Astfel, se poate concluziona că infecția bacteriană este asociată direct cu NP [179, 186].

Prin urmare, microorganismele pot avea acces în cavitatea amniotică pe mai multe căi [159, 162]:

- calea ascendentă din vagin și col;
- calea hematogenă de diseminare prin placentă;
- calea retrogradă prin trompele uterine;
- calea accidentală, în momentul procedurilor invazive.

Cea mai frecventă cale de pătrundere a microorganismelor în cavitatea amniotică este cea ascendentă. Deși majoritatea cercetătorilor presupun că ascensiunea microbiană are loc cel mai frecvent în trimestrul doi de gestație, momentul nu se cunoaște cu certitudine, deoarece unele femei prezintă colonizare endometrială asimptomatică înainte de gestația propriu-zisă [96, 150, 152].

De notat că stadiul avansat al infecției intrauterine ascendente reprezintă infectarea fetală. Astfel, unele studii au raportat că bacteriemia fetală este prezentă la 33% dintre feteșii cu culturi pozitive de lichid amniotic versus 4 % cu culturi negative. Într-un alt studiu, speciile de micoplasmă genitală au fost detectate în 23% din culturile de cordon ombilical de la nou-născuții cu vârsta gestațională mai mică de 32 de săptămâni amenoree [132, 141]. Ambele studii sugerează că infecția fetală subclinică este mult mai frecventă decât se recunoaște în mod tradițional. Invazia microbiană a cavității amniotice este frecvent asociată cu inflamația intraamniotică și cu un răspuns inflamator fetal. Răspunsul inflamator fetal este direct corelat cu debutul travaliului prematur și cu leziunile fetale, precum handicap pe termen lung, inclusiv leucomalacie periventriculară, paralizie cerebrală și boala pulmonară cronică [94, 97, 121].

Unele studii au relatat că riscul de naștere prematură este asociat direct cu vaginoza bacteriană și alte infecții ale tractului genital [93, 130, 141]. Mai mult decât atât, unele infecții specifice ale tractului genital sunt asociate direct cu nașterea prematură: trichomonioza cu un risc

relativ de 3,105, clamidioza este asociată cu un risc relativ de 2,106 numai în prezența unui răspuns imun matern, sifilisul și gonoreea cu un risc relativ de 2,107. Totodată, colonizarea vaginală cu streptococ vaginal de grup B, ureoplasma și micoplasma nu sunt asociate cu risc crescut de travaliu prematur [45, 104, 159].

Mai mult de atât, infecții non genitale, cum ar fi pielonefrita, bacteriuria asimptomatică, pneumonia și apendicita au fost asociate cu un risc crescut de travaliu prematur [117]. Boala parodontală a fost analizată pe scară largă în mai multe studii caz–control, sugerând un risc crescut de NP independent de alți factori, însă calea biologică care stă la baza relației dintre boala parodontală și travaliul prematur rămâne evazivă și controversată [164].

În comparație cu infecțiile bacteriene, există dovezi puține care demonstrează că infecțiile virale predispun la nașterea prematură. În mai multe studii ADN-urile virale, care au fost identificate prin tehnici PCR, în lichidul amniotic al gravidelor asimptomatice supuse amniocentezei nu au fost corelate cu riscul de NP. Prin urmare, puțin probabil este faptul că infecția virală maternă joacă un rol important în nașterea prematură, însă această ipoteză rămâne a fi controversată și dezbătută până în prezent de multiplele cercetări din domeniul dat [37, 39, 44].

1.3. Conceptul modern al etiopatogeniei nașterii premature

Modelul după care survine nașterea la specia umană, fie la termen, fie prematur, nu este elucidat definitiv. Extrapolarea mecanismelor de declanșare a nașterii de la primate, în urma studiilor experimentale, nu a fost posibilă din cauza diferențelor marcate în reglarea hormonală a acestor două specii [60].

Rezultatele unor studii observaționale denotă că atât la specia umană, cât și la primate, nivelul de progesteron crește pe parcursul gestației [65]. Datele analizei moleculare, raportate recent, sugerează că dezechilibrul între izoformele receptorilor de progesteron, coactivatori și corepresori, ce apare în urma procesului inflamator, poate duce la scăderea activității progesteronului total în sângele matern [76].

Totuși, nu este stabilit definitiv dacă aceste modificări de receptori ai progesteronului sunt suficiente pentru declanșarea unui travaliu prematur [78, 79]. Mai mult, analiza genomică comparativă a exonilor de codificare ai receptorilor de progesteron la mai multe primate non-umane și la alte mamifere a evidențiat evoluția adaptivă la specia umană, care poate contribui la diferențierea mecanismului activator sau supresor al progesteronului pe parcursul gestației [76].

Diferențele endocrine și ale genelor asociate sarcinii au condus la ideea că nașterea la specia umană este unică, iar modificările fiziologice în sarcină care, fiind studiate în filogeneza mamiferelor sugerează că parturiția umană reprezintă un apogeu al totalității mecanismelor evolutive, protective și adaptive ale mamiferilor de a prolunga o sarcină.

O serie de cercetări au relatat necesitatea evolutivă a mecanismului de declanșare a NP prin prisma conservării speciei umane. Astfel, debutul prematur al unui travaliu pe fundalul unei gestații infectate sau compromise poate păstra viabilitatea maternă sau fetală.

Nașterea prematură spontană rezultă din travaliul prematur, un fenomen care include multiple etiologii cauzale și asociate [160]. Dintre acestea, inflamația cavității amniotice (adică inflamația intraamniotică) este cauza cea mai ferm dovedită [69, 161, 163, 164]. Inflamația intraamniotică poate apărea în două contexte diferite:

- I. Prin invazia cavității amniotice de către microorganisme, denumită infecția intraamniotică;
- II. În lipsa invaziei cavității amniotice de către microorganisme, asociată cu o creștere locală a defensei (apărării) imune, denumită inflamația intraamniotică sterilă [160, 162].

Un număr tot mai mare de cercetări arată că, deși aceste două stări inflamatorii au rezultate clinice similare, sunt intrinsec distincte una de cealaltă [63, 159, 163, 165]. Prin urmare, înțelegerea diferențelor dintre patogeniza infecției intraamniotice și inflamației intraamniotice sterile este esențială pentru determinarea mecanismelor de dezvoltare a NP cât și pentru ajustarea managementului clinic al gravidelor cu risc de prematuritate.

Inflamația este implicată în mecanismele responsabile pentru declanșarea travaliului la termen și pretermen, precum și leziunea fetală [160]. Din toate cauzele suspecte de declanșare a nașterii premature, infecția și/sau inflamația este singurul proces patologic, al cărui mecanism fiziopatologic cauză-efect a fost demonstrat. Inflamația reprezintă procesul de bază prin care țesuturile corpului uman răspund la insulte. Prima descriere cuprinzătoare a semnelor clinice ale inflamației i-au fost atribuite lui Celsius, care a introdus patru din cele cinci semne clasice, precum calor (căldură), dolor (durere), rubor (roșeață) și tumor (tumefiere), mai târziu Galen adăugând al cincelea semn – funcția leasa, ce semnifică funcționare afectată [160, 162]. Ulterior, inflamația clinică a fost definită clasic prin prezența acestor cinci semne cardinale, toate reflectând efectele chemokinelor și altor mediatorii inflamatori asupra țesuturilor locale și vaselor sangvine. Vasodilatarea și creșterea permeabilității țesuturilor sunt responsabile pentru schimbările de temperatură, hiperemie și edem, în timp ce migrarea celulelor în țesutul „lezat” și acțiunea mediatorilor lor asupra terminațiilor nervoase reprezintă semnul clinic de durere și tumefiere. În schimb, aspectul histologic al inflamației este reprezentat de infiltrarea țesutului de către neutrofile, macrofage și limfocite. Tipul de infiltrat celular este utilizat pentru a clasifica inflamația în acută sau cronică. Totuși, această clasificare poate avea unele limitări în țesuturile tractului genital, în care există infiltrare fiziologică a celulelor inflamatorii. De exemplu, neutrofilele sunt prezente în mod fiziologic în endometrul menstrual [169, 175], iar diagnosticul diferențial dintre endometrita acută și endometrul perimenstrual necesită examinarea mărimii infiltrației.

Examenul patologic a reprezentat standardul de aur pentru diagnosticul inflamației. Cu toate acestea, semnele chemotactice necesită a fi prezente pentru ca celulele albe din sânge să migreze la locul leziunii inflamatorii sau infecției. Prin urmare, există o fereastră de timp în care „amprenta moleculară a inflamației” înainte de detectarea dovezilor histologice este identificată. De exemplu, analiza transcriptomului sau detectarea markerilor în fluidele corporale (de exemplu, plasma, lichidul cefalorahidian sau lichidul amniotic) fac posibilă detectarea semnelor precoce de inflamație care pot să nu fie identificate în cadrul examenului histologic tradițional [176, 178, 179].

Prin urmare, o înțelegere mai exactă a spectrului de inflamație este importantă deoarece există o concepție greșită comună că absența semnelor clinice sistemice, cum ar fi cele clasice inflamatorii, expuse anterior, face ca inflamația sau/și infecția să fie identificată. În realitate, dovezile precum cele fiziopatologice sunt de natură subclinică și eronează substratul inflamator al travaliului prematur [158, 160].

Procesul inflamator este considerat pe scară largă drept un mecanism fundamental al organismului pluricelular pentru a se apăra de „atacurile” atât de natură infecțioasă, cât și neinfecțioasă. Cu toate acestea, inflamația joacă un rol esențial în mecanismele fiziologice ale organismului uman, în special în cele ale tractului reproductiv, spre exemplu, în procesul de ovulație, implantare a blastocistului, menstruație și nașterea propriu-zisă [160].

Astfel, în prezența microorganismelor invadatoare, inflamația îndeplinește trei obiective principale:

1. să furnizeze celule și molecule bioactive pentru a suprima infecția;
2. să genereze o barieră fizică în calea răspândirii infecției;
3. să promoveze regenerarea țesuturilor lezate.

Celulele care sunt secretate în urma declanșării procesului inflamator includ: peptide antimicrobiene, citokine, chemokine și alți mediatori ai inflamației precum prostaglandinele [186]. Acești mediatori ai inflamației duc la activarea la nivel local a macrofagelor și neutrofilelor, care ulterior eliberează specii active de oxigen, astfel încât distrugerea microbiană este facilitată. Momentul în care mediatorii inflamației sunt eliberați din fagocite are loc o lezare și a țesuturilor gazdă, iar starea în care există o generare și o activare necontrolată a metaboliților reactivi ai oxigenului se numește stres oxidativ, care reprezintă o etapă a inflamației sistemice [28, 31, 36, 39, 43]. Al doilea obiectiv major al inflamației este de a preveni răspândirea microorganismelor prin activarea sistemului de coagulare și formare de trombi în vasele de sânge care drenează regiunile infectate/inflamate. Prin urmare, trombina care este secretată cu scopul de a regla viteza de coagulare are, de asemenea, proprietăți proinflamatorii, iar studiile experimentale in vitro au

demonstrat că trombina facilitează secreția unor citokine proinflamatorii precum IL-1 și TNF- α din monocite [41].

Răspunsul imun are la baza sa două componente esențiale: cea înnăscută și cea adaptogenă. Mecanismele înnăscute ale răspunsului imun sunt nespecifice și lipsite de memorie imunologică, iar răspunsul imun adaptiv (dobândit), pe de altă parte, este unul specific, necesitând timp pentru a se dezvolta și prezentând o memorie celulară de durată [41]. Inflamația propriu-zisă, anterior, era considerată ca parte componentă a răspunsul imun înnăscut, cu toate că cercetările recente axate pe diferențierea markerilor imunității înnăscute și dobândite aliniaza inflamația la răspunsul imun adaptiv. Prin urmare, inflamația poate fi considerată ca fiind esențială pentru menținerea homeostazei tisulare și parte componentă a imunității atât înnăscute, cât și adaptive [28, 58].

O mare parte din nașterile premature spontane, totuși, nu sunt asociate cu inflamația cavității amniotice și a fătului (fie microbiană, fie sterilă) și au fost astfel grupate în categoria largă a nașterilor premature idiopatice [59]. Una din teoriile propuse care stă la baza declanșării nașterii premature idiopatice, în cadrul unor cercetări, a fost cea de alterare a toleranței materno-fetale, ca un potențial trigger al răspunsului imun inflamator matern și derularea travaliului prematur [146, 152, 153].

Sarcina reprezintă un răspuns imun matern strict controlat, care necesită un echilibru delicat între protecția eficientă a gazdei (mamei) împotriva eventualei infecții și menținerea toleranței asupra produsului de concepție care este alogen [61, 63]. Mai mult decât atât, dovezile recente au sugerat că fătul însuși poate prezenta un răspuns imun și, prin urmare, trebuie să tolereze gazda sa, organismul matern [67]. O astfel de toleranță bidirecțională este, prin urmare, rezultatul unor adaptări imunologice complexe, care apar atât sistemic, cât și local (la nivelul interfeței materno-fetale); aceasta din urmă implică atât componentele imune celulare înnăscute, cât și adaptative [4, 66, 186, 202]. În special limfocitele T (celule T) sunt considerate mediatori importanți specifici antigenului toleranței materno-fetale, iar într-o sarcină fiziologică activitatea acestora este suprimată (*figura 3*), astfel disfuncția celulelor T, activarea lor sunt nemijlocit implicate în cascada declanșatoare a NP [64, 69, 146].

La fel, unele studii experimentale pe șoareci, în care s-a efectuat transferul de celule T activate prin metoda de cordocinteză, au indus declanșarea travaliului prematur, oferind dovezi suplimentare, *in vivo*, ale rolului celulelor T activate în mecanismul travaliului prematur [67, 68, 77].

Din punctul de vedere al mecanismului de declanșare a travaliului prematur celulele T joacă un rol important în medierea toleranței materno-fetale. Astfel, celulele T își prezintă funcțiile imunosupresoare prin mai multe mecanisme, inclusiv secreția de TGF- β care exercită acțiune paracrină asupra celulelor din jur [60, 64]. Prin urmare, scăderea considerabilă a nivelului de celule

T în sângele matern și cel fetal duce, inevitabil, la favorizarea unui mediu proinflamator care are ca rezultat dezvoltarea diverselor complicații obstetrice precum travaliul prematur [64].

În contextul importanței sistemului imun înăscut, prezintă interes cercetările care atribuie un rol semnificativ macrofagelor în declanșarea travaliului pretermen [62, 67]. Astfel, rezultatele acestor studii relevă că macrofagele reprezintă componenta celulară critică a interfeței materno-fetale și exercită funcția antiinflamatoare (M2) ce menține homeostaza materno-fetală până la sfârșitul sarcinii. La finalul unei sarcini fiziologice, macrofagele dobândesc un fenotip proinflamator (M1), astfel favorizând declanșarea travaliului [67]. Macrofagele constituie a doua cea mai mare populație de leucocite (20-30%) la interfața materno-fetală și contribuie la mai multe procese necesare pentru stabilirea unei gestații reușite, inclusiv implantarea embrionului, invazia trofoblastului, precum și remodelarea arterelor spiralate.

Totodată, rezultatul acestor cercetări denotă că alterarea funcției macrofagelor prin schimbarea fenotipică a acestora din M2, cu proprietăți de fagocitare, antiinflamatoare și promovare a remodelării țesuturilor, în fenotipul M1, cu proprietăți puternice proinflamatorii, de secreție a oxidului nitric și a citokinelor proinflamatorii ca Il-1, Il-6 și TNF- α pe parcursul unei sarcini, influențată fie de factori interni, fie externi, duce, inevitabil, la travaliul prematur (figura 3).

În același timp, studierea fenotipurilor de macrofage localizate la interfața materno-fetală, într-o sarcină fiziologică, a evidențiat fenotipuri unice antiinflamatoare (M2) [68-70, 72].

Odată ce patogenii au pătruns în cavitatea amniotică, se instalează infecția intraamniotică ce duce la activarea diferitor mecanisme locale și generale ale sistemului imun înăscut matern și fetal, cu formarea unui răspuns inflamator local, care se caracterizează printr-o infiltrare masivă de leucocite, precum și majorarea concentrației de citokine în lichidul amniotic, cu ulterioara creștere a nivelului de prostaglandine [69].

În proceul de imunofenotipare a componentelor acestui răspuns imun la pacientele cu infecție intraamniotică s-a evidențiat că cele mai frecvente celule implicate în răspunsul inflamator sunt neutrofilele, monocitele și macrofagele, într-o măsură mai mică, celulele T, celulele B și celulele NK (natural killers). Totodată, folosirea amprentei ADN, obținute prin metoda de hibridizare fluorescentă *in situ*, a demonstrat că totalitatea celulelor sistemului înăscut, activate în urma inflamației intraamniotice, are geneză dublă, maternă și fetală. Astfel, s-a demonstrat repetat că în procesul de protecție și progresie a unei gestații participă inevitabil atât celulele sistemul imun matur matern, cât și cele ale sistemul imun fetal [60].

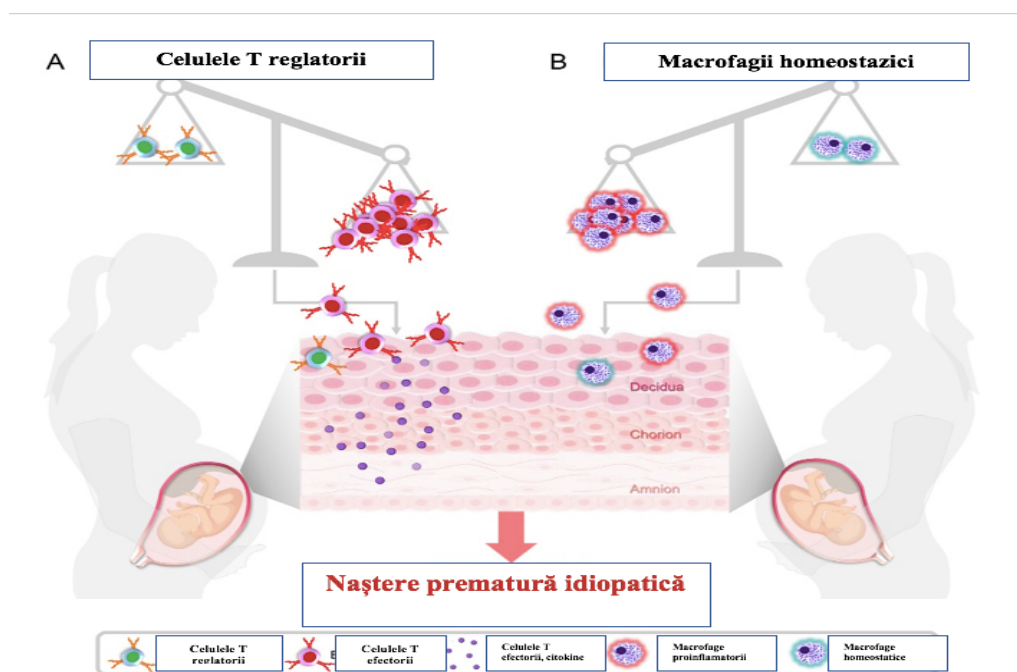


Figura 3. Rolul celulelor T reglatoare și macrofagelor homeostatice în mecanismul nașterii premature [72]

În ultimii ani au fost efectuate numeroase studii care subliniază importanța răspunsului inflamator sistemic în dezvoltarea complicațiilor sarcinii precum travaliul prematur [50, 62]. Factorii care provoacă un răspuns inflamator sistemic sunt citokinele proinflamatorii. Rolul protector al citokinelor proinflamatorii se manifestă local în focarul de inflamație. Totodată, sinteza lor generalizată provoacă deteriorări la nivel tisular [78].

În urma multiplelor cercetări a fost demonstrat faptul că sinteza crescută de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-1, IL-6 și TNF- α joacă un rol important în debutul travaliului prematur [4, 7, 50, 59]. Recent, IL-6 a fost identificată ca un marker critic al infecției intraamniotice, al inflamației intraamniotice sterile și un predictor al NP. Astfel, nivelul crescut de IL-6 începând cu trimestrul doi al sarcinii este ferm asociat cu riscul de NP [7]. Așadar, interacțiunea dintre citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii joacă un rol important în mecanismul nașterii premature.

1.4. Sistemul imun înnăscut și semnificația proteinelor polifuncționale imunomodulatoare în declanșarea nașterii premature

Prevenirea nașterii premature reprezintă o provocare globală și este una dintre cele mai importante probleme care ar trebui abordată în îngrijirea perinatală. În ultimul timp, multiple cercetări abordează ipoteza inflamației intraamniotice septică, cauzată de invazia de patogeni, dar și celei aseptice, care are la baza sa perturbarea homeostazei în sistemului imun înnăscut la interfața materno-fetală, ce contribuie la declanșarea travaliului prematur [74].

Astfel, indiferent de mecanismul declanșator al inflamației intraamniotice, fie cel septic, fie cel steril, debutul travaliului prematur survine în urma activării sistemului imun înăscut, care la rândul său declanșează o avalanșă de procese biochimice, soldate cu eliberarea de chemokine și citokine inflamatoare, cum ar fi IL-1, IL-6 și TNF- α [74, 81, 83]. Rolul acestor citokine în declanșarea travaliului prematur a fost demonstrat în numeroase cercetări *in vitro* și *in vivo* [161, 167, 168, 179].

Astfel, ultima verigă a sistemului imun înăscut, cum este activarea și secreția de citokine proinflamatorii, a fost pe deplin studiată și demonstrată, însă mecanismul primordial care stă la baza declanșării avalanșei de schimbări la interfața materno-fetală rămâne a fi o enigmă cu numeroase teorii controversate [5, 72].

Printre provocările obstetricii contemporane se numără și identificarea unor predictori serologici care anticipează răspunsul imun înăscut, inclusiv în nașterea prematură.

Pe parcursul sarcinii, perioada care necesită îngrijire și atenție deosebită, au loc numeroase schimbări adaptative ale sistemului imun înăscut cu activarea substanțelor biologice active cu rol protector, modulator al răspunsului imun. O importanță deosebită pentru o bună dezvoltare a toleranței materno-fetale și a progresării sarcinii până la termen au proteinele polifuncționale imunomodulatoare prezentate de Lactoferină (LF) și alpha 2-Macroglobulină ($\alpha 2$ – MG) [4, 5].

Starea de inflamație fiziologică este inerentă în sarcina fiziologică [203]. Cu toate acestea, inflamația maternă patologică, indiferent de trigger-ul acesteia (septic sau aseptice), se asociază cu rezultate obstetricale adverse, cum ar fi: avorturile spontane, nașterea prematură, restricția de creștere intrauterină a fătului sau preeclampsia [75].

Procesele inflamatorii rezultă dintr-un dezechilibru imun între citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii, iar IL-6, cum a fost menționat anterior, joacă un rol-cheie în activitatea fazei acute a răspunsului imun și este un stimulator principal al producției de proteine de fază acută a inflamației [143, 155, 160]. IL-6 împreună cu alte citokine proinflamatorii inițiază sinteza mediatorilor secundari, de exemplu, prostaglandinele cervicale, care contribuie la scurtarea colului uterin, ruperea prematură de membrane amniotice și în final la debutul travaliului prematur [179].

LF, una din importantele proteine polifuncționale imunomodulatoare, o moleculă cu efect puternic antiinflamator, contribuie la reglarea supresiei inflamatorii a nivelurilor mediatorilor proinflamatori și antiinflamatori, îmbunătățind astfel starea clinică și prelungind sarcina până la termen.

Lactoferina reprezintă o metalo-glicoproteină polifuncțională cu masa moleculară 80 kDa și conține 700 aminoacizi, un membru al familiei transferinelor, cu capacitatea de a lega și transfera ionii de Fe³⁺. Lactoferina a fost izolată pentru prima dată de către Sorensen, din laptele bovin în 1939. În anul 1960 s-a concluzionat de către trei laboratoare diferite că este principala proteină din

laptele matern capabilă de a lega fierul. Este răspândită în toate secrețiile fiziologice ale corpului uman (lapte matern, salivă, lacrimi, secret vaginal, lichid amniotic).

Cercetările ulterioare au identificat prezența LF în secrețiile glandelor exocrine și în granulațiile specifice ale neutrofilelor, acesta fiind eliminată activ în prezența unui proces infecțios. Datorită proprietății sale de a lega fierul și de a interacționa cu celulele-țintă, LF poate influența atât celulele sistemului imun, cât și celulele inflamatoare. LF susține procesul de proliferare, diferențiere și activare a celulelor imunitare, de asemenea, stimulează răspunsul imun, iar pe de altă parte acționează ca un factor antiinflamator. Datorită activității antimicrobiene și a capacității de a lega componentele peretelui bacterian sau receptorii acestora, poate împiedica propagarea inflamației și lezarea țesuturilor, consecutiv eliberării citokinelor proinflamatorii și a speciilor reactive de oxigen. Efectul protector al LF este dat prin modularea producției unor citokine pro-inflamatorii ca TNF- α , IL-1 β , IL-6. Fierul, component al LF, reprezintă un catalizator esențial în producerea de specii reactive de oxigen. Astfel, LF poate scădea influența negativă a speciilor reactive de oxigen în focarul inflamator. La fel, LF are acțiune asupra sistemului imun adaptativ prin favorizarea accelerării maturizării predecesorilor celulelor T, diferențierea celulelor B imature și mărirea funcției de fagocitare a macrofagelor [4].

Mai multe studii au demonstrat că administrarea combinată orală și intravaginală de LF poate servi ca profilaxie a travaliului prematur prin reducerea concentrațiilor de IL-6 în lichidul cervico-vaginal și a concentrațiilor de prostaglandine cervico-vaginale, care reprezintă principalii activatori ai contracțiilor uterine [7, 54, 129, 143, 155].

Unele cercetări au demonstrat eficacitatea LF în blocarea scurtării colului uterin cu creșterea fibronectinei fetale, astfel prelungind durata sarcinii [56].

Cercetările consacrate efectelor terapeutice ale LF în baza studiului clinic pe un grup de femei supuse amniocentezei care preventiv au administrat 300 mg de LF intravaginal cu 4 sau 12 ore înainte de procedură au avut valori substanțiale scăzute de citokine proinflamatorii în lichidul amniotic, comparativ cu lotul de control [6, 54].

LF ca moleculă imunomodulatoare naturală are capacitatea de a modula și de a afecta răspunsul ambelor sisteme imunitare: înnăscut și adaptiv. Această activitate este posibilă datorită prezenței receptorilor LF pe o mare varietate de celule imune și capacitatea acestora de a lega molecula de lactoferină [54]. LF joacă un rol important în reglarea răspunsului imun înnăscut, fiind o linie primordială de apărare a gazdei împotriva agenților patogeni. Mai mult, LF prin inducerea mediatorilor răspunsului imun înnăscut declanșează căi de semnalizare care influențează ulterior imunitatea adaptivă celulară. LF influențează sistemul imun înnăscut într-o varietate de moduri, inclusiv creșterea activității celulelor NK, promovând funcția neutrofilelor prin

îmbunătățirea fagocitozei, activând macrofagele cu limitarea proliferării intracelulare a agenților patogeni [4, 7, 54, 58].

Pe lângă modificările exercitate asupra leucocitelor menționate mai sus, LF modulează producția de citokine din populația leucocitelor. Într-un mod real, dependent de starea imună a gazdei, LF poate să crească sau să scadă producția de citokine proinflamatorii, amplificând sau diminuând răspunsul imun [4, 7, 54]. LF mediază funcția celulelor de prezentare a antigenului cum ar fi activarea, maturarea și migrarea antigenului prezentat care afectează direct funcția limfocitelor. Prin urmare, LF reprezintă o substanță activă, care combină în sine reglarea sistemului imun înnăscut și cel adaptiv, funcția celulară atât pentru celulele T, cât și pentru celulele B [6, 7].

LF afectează linia celulelor T într-o varietate de moduri, adesea legate de maturizarea, diferențierea, activarea acestora și prezentarea antigenului [64].

Una din funcțiile primordiale ale LF este de exercitare a unui efect antimicrobian asupra unui spectru larg de microorganisme Gramm pozitive și Gramm negative, fungi, protozoare și viruși [68]. Activitatea antimicrobiană a LF a fost descoperită în stadiile incipiente și a fost confirmată în numeroase studii clinice și de laborator. Proprietățile antimicrobiene ale LF sunt datorate, în mare parte, interacțiunii sale directe cu agentul infecțios sau exercitării unui efect static, prin privarea microorganismelor de ioni de fier, care sunt vitali pentru activitatea acestora [4, 6, 7].

Activitatea antimicrobiană este manifestată atât de proteinele secretoare de pe suprafața mucoaselor, cât și de cele conținute în granulele neutrofilelor. Granulocitele sunt unele dintre cele mai importante celule în eradicarea procesului infecțios, astfel, în procesul de degranulare, în care numeroase enzime (inclusiv LF) sunt eliberate în circulație sau în țesuturile afectate de infecție și distrug agenții patogeni acestea își manifestă activitatea sa.

În afară de LF, unul din importanții mediatori polifuncționali ai sistemului imun este reprezentat de $\alpha 2$ -MG, care are un rol crucial în generarea și medierea răspunsului imun.

$\alpha 2$ -Macroglobulina reprezintă o glicoproteidă solubilă cu o masă moleculară de 720 kDa, alcătuită din patru ramuri indentice a câte 1451 aminoacizi. $\alpha 2$ -MG posedă o funcție inhibitoare polifuncțională a proteazelor celulare și bacteriene. Se sintetizează preponderent în ficat, iar într-o concentrație mai mică este sintetizat de celulele stromale ale endometriului. În literatura de specialitate se descrie corelația dintre valorile serice crescute de $\alpha 2$ -MG și procesul inflamator cronic la nivel uterin. Pe suprafața a 15-30% de celule endometriale se atestă receptori către $\alpha 2$ -MG, astfel a fost demonstrată importanța acestei proteine în procesul de implantare și dezvoltare a produsului de concepție. Pe lângă funcția de inhibiție a proteazelor, $\alpha 2$ -MG leagă și transportă oligonucleotide, lipide, hormoni, interleukine, interferoni, TNF- α , prezintă antigenii alogeni ai

celulelor sistemului imun, reglează apoptoza și remodelarea țesuturilor, participă activ în reacțiile inflamatorii, precum și în procesul de fecundare, implantare și creștere a produsului de concepție. La fel, a fost demonstrată importanța α 2-MG în invazia trofoblastului [4].

α 2-MG este o macromoleculă extracelulară unică, care interacționează cu o gamă largă de endopeptidaze, cu diferite funcții, inclusiv de transport ionic și proteic, precum și importantul său rol de inhibiție a proteazelor. Pe baza acestor caracteristici și a capacității sale de a inhiba proteazele, relevanța acestui mediator al sistemului imun înăscut este enormă [4, 6, 7]. În timpul inflamației septică sau sterile, α 2-MG protejează gazda împotriva daunelor structurale, prin inhibarea proteazelor eliberate de leucocitele activate. În același timp, α 2-MG inhibă proteazele secretate de microorganisme invadatoare [95].

În timp ce α 2-MG este cunoscută ca un inhibitor general de proteaze, recente cercetări au relevat că funcția α 2-MG este mult mai sofisticată decât inhibitoare [6, 7, 95]. Mecanismul prin care α 2-MG impune suprimarea proteazelor oferă primul indiciu pentru alte funcții ale acestei substanțe active. Astfel, α 2-MG inhibă proteazele active ale patogenilor prin formarea unei „capcane” moleculare în jurul acestora și blocarea proteazei patogene de a interacționa cu substraturile tisulare ale gazdei [155, 95]. Acest mecanism de blocare a proteazelor poartă denumirea de „capcană-capcană” de proteaze. În consecință, proteazele „prinse” de α 2-MG sunt împiedicate să scindeze moleculele de substrat mari, precum colagenul. Capacitatea α 2-MG de a capta selectiv doar proteazele active se bazează pe prezența în structura sa a unei regiuni chimice sensibile, formate dintr-un șir de aminoacizi, substrat favorabil pentru endopeptidazele de toate tipurile catalitice [147, 203].

Astfel, proteazele care induc inflamația sunt captate de către α 2-MG, iar complexul α 2-MG – proteaze va fi eliminat fiziologic din sângele circulant. Prin urmare, α 2-MG joacă un rol important în protejarea organismului matern de leziunile inflamatorii endogene și exogene.

Este cunoscută și o altă proprietate a α 2-MG – cea antiinfecțioasă și antiinflamatoare prin captarea și inhibarea proteazelor eliberate de neutrofile.

Pe lângă rolul său reglator al proteolizei extracelulare, α 2-MG are un șir de alte funcții, cum ar fi comutarea proteolizei către substraturi mici, facilitarea migrației celulare și legarea citokinelor, factorilor de creștere și a proteinelor extracelulare deteriorate. Aceste calități par deosebit de importante în contextul funcției celulelor imune [4, 6, 7].

Există studii care au relatat încă din anii 1970 rolul esențial al α 2-MG de a se lega cu factorii de creștere a macrofagelor. În continuare, mult mai multe substanțe active, participante în desfășurarea răspunsului imun leagă α 2-MG. Studiile de interacțiune biochimică au relatat că

majoritatea citokinelor și factorilor de creștere se leagă de preferință cu $\alpha 2$ -MG activată de către proteazele bacteriene [6].

Natura interacțiunii dintre $\alpha 2$ -MG și citokinele proinflamatorii, în special Il-1, Il-6 și TNF- α poate fi atât covalentă, cât și necovalentă. Adesea interacțiunile date sunt necovalente și reversibile, iar ulterior se transformă lent în interacțiuni covalente ireversibile.

În general, au fost propuse trei mecanisme pentru legarea $\alpha 2$ -MG – citokinei:

- interacțiune necovalentă prin capturarea în ”capcană” moleculară a $\alpha 2$ -MG;
- interacțiune covalentă prin schimb tiol-disulfură cu o grupare tiol liber expusă la activarea $\alpha 2$ -MG;
- legarea covalentă prin gruparea tioester activă, expusă la protează [95].

De menționat rolul crucial al $\alpha 2$ -MG în desfășurarea răspunsului imun în cazul unei inflamații intraamniotice septice sau sterile prin potențarea timpului de înjumătățire a citokinelor proinflamatorii, astfel prelungind răspunsul imun; și prin faptul că $\alpha 2$ -MG reprezintă un rezervor pentru citokinele proinflamatorii. Prin urmare, în condiții fiziologice, când sarcina decurge pe un substrat sănătos și intact imun, citokinele sunt legate de $\alpha 2$ -MG și rămân neactive în circulația sangvină. Însă, în cazul unui proces infecțios sau de alterare a răspunsului imun, pe parcursul sarcinii, are loc creșterea activității proteazice, conversia din $\alpha 2$ -MG inactivă în $\alpha 2$ -MG activă, ca rezultat se produce eliminarea rapidă a complexelor $\alpha 2$ -MG – citokine și transportarea acestora la locul unde s-a produs invazia patogenică, astfel are loc creșterea locală și sistemică a concentrației de citokine proinflamatorii precum Il-1, Il-6 și TNF- α care inevitabil duc la secreția locală de prostaglandine cu creșterea activității contractile a miocitelor uterine și debutul travaliului prematur [6, 95].

De menționat, de asemenea, că datele unor autori relevă, oxidarea $\alpha 2$ -MG de către hipoclorit (un agent oxidant secretat de neutrofile) crește afinitatea $\alpha 2$ -MG pentru Il-1, Il-6 și TNF- α . Aceste date implică faptul că modificarea oxidativă a $\alpha 2$ -MG în timpul inflamației ar putea modifica repertoriul citokinelor care sunt legate de această macroglobulină cu ulterioară secreție locală excesivă de citokine proinflamatorii și inevitabil declanșarea travaliului prematur [95].

Declanșarea travaliului prematur reprezintă un proces multifactorial, în care inflamația joacă un rol central. Mecanismele implicate, de la activarea sistemului imun înăscut prin sinteza de proteine polifuncționale imunomodulatoare care gestionează secreția de citokine și sinteza prostaglandinelor până la influența infecțiilor și a factorilor sistemici, subliniază complexitatea acestui fenomen. Înțelegerea acestor interacțiuni este esențială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire și management al travaliului pretermen.

Pornind de la cele expuse mai sus, conchidem că sistemul imun înăscut joacă un rol important în sănătatea reproductivă, iar în contextul nașterii premature acest rol devine crucial. Înțelegerea interacțiunilor dintre sistemul imun și componentele sale reprezentative, cu factorii care pot contribui la nașterea prematură poate ajuta la dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire și tratament, îmbunătățind astfel rezultatele neonatale. Printr-o abordare integrată s-ar putea reduce incidența nașterilor premature și s-ar asigura o sănătate mai bună pentru copiii născuți înainte de termen, astfel micșorând morbiditatea și morbiditatea perinatală.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

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

Pentru realizarea scopului studiului propus și a obiectivelor trasate, a fost realizat un studiu prospectiv observațional de tip analitic, începând cu anul 2018, prin care s-a apreciat particularitățile anamnestice obstetricale și somatice, ale examenului clinic obiectiv și rezultatele examinărilor paraclinice.

Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* (proces-verbal nr. 1-A din 2 februarie 2018).

Cercetarea a fost organizată și realizată în baza Departamentului *Obstetrică și Ginecologie* din cadrul IP USMF *Nicolae Testemițanu*, în secțiile obstetricale 1, 2, 3 ale Centrului Perinatologic din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* și *Laboratorul Biochimie* al IP USMF *Nicolae Testemițanu*, cu permisiunea administrației instituțiilor respective pentru colectarea și prelucrarea datelor primare în perioada 2018-2022.

Cercetarea a inclus următoarele etape:

Etapa I. Definirea problemei și elaborarea planului de cercetare.

1. Analiza literaturii științifice de specialitate la tema studiată.
2. Stabilirea scopului și obiectivelor cercetării.
3. Determinarea numărului eșantioanelor, metodelor de cercetare și a perioadei de studiu.
4. Elaborarea chestionarului și metodelor de colectare a materialului de studiu.

Etapa II. Acumularea materialului primar de cercetare și prelucrarea statistică a informației obținute.

1. Selectarea pacienților pentru studiu conform criteriilor de includere și excludere.
2. Colectarea și analiza informației din documentația medicală (carnetul perinatal, fișele de observație a pacientei și a nou-născutului), examinarea clinico-paraclinică și completarea datelor din chestionare (*Anexa I*).

3. Colectarea și evaluarea parametrilor clinici și paraclinici ai femeilor și nou-născuților incluși în studiu.

4. Evaluarea și monitorizarea modalității și a corectitudinii completării chestionarelor și prelucrării materialului.

Etapa III. Analiza statistică și sinteza rezultatelor obținute.

Etapa IV. Elaborarea tezei.

La etapa inițială, în urma analizei datelor din literatura de specialitate la temă, ce vizează cercetarea, determinarea scopului și a obiectivelor, precizarea perioadei de studiu, elaborarea planului cercetării, a fost planificat și realizat un studiu prospectiv de cohortă, în cadrul căruia au fost examinate cazurile cu naștere prematură spontană (*figura 4*).

Numărul necesar de unități de cercetare a fost apreciat în baza formulei (1) [20]:

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

unde:

P_0 – Conform datelor bibliografice [161], cota factorului inflamator în declanșarea nașterii premature constituie 65,0% ($P_0=0,65$);

P_1 – Presupunem că în lotul de cercetare valoarea nașterilor premature spontane cauzate de un factor inflamator va fi de 90,0% ($P_1=0,90$);

$P = (P_0 + P_1)/2=0,775$;

Z_{α} – valoarea tabelară. Pentru semnificația statistică a rezultatelor de 95,0% coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Pentru puterea statistică a comparației de 90,0% coeficientul $Z_{\beta}= 1,28$;

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

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.775 \times 0.225}{(0.65-0.90)^2} = 65$$

Prin urmare, numărul optimal de respondente al unui lot de cercetare, cu o valoare reprezentativă, este de cel puțin 65 de pacienți. În cadrul cercetării a fost selectat un număr total de 150 de femei și după selecție, conform criteriilor de includere și excludere, precum și în baza refuzului de participare, am ajuns la cifra reprezentativă de 130 de pacienți, care au fost repartizate în două loturi cu raportul 1:1, după cum urmează:

Lotul de cercetare (L_1) a inclus 65 de respondente care au născut prematur.

Lotul de control (L_0) a inclus 65 de respondente care au născut la termen.

Pentru selectarea pacienților au fost aplicate criterii de includere și de excludere din cercetare.

Criterii de includere în cercetare:

1. Vârsta gestațională între 22^{+0} și 36^{+6} săptămâni internate în secțiile obstetrice cu naștere prematură spontană;
2. Sarcină survenită spontan;
3. Sarcină monofetală;
4. Naștere prematură spontană;
5. Vârsta pacientei ≥ 18 ani;
6. Acordul informat, în formă scrisă, pentru participarea în studiu.

Criteriile de excludere din cercetare:

1. Vârsta gestațională între 22^{+0} și 36^{+6} săptămâni internate în secțiile obstetrice cu naștere prematură indusă;
2. Sarcina survenită prin aplicarea tehnologiilor de reproducere asistată;
3. Sarcină multiplă;
4. Prezența malformațiilor congenitale ale fătului;
5. Patologie extragenitală gravă (decompensată) a pacientei;
6. Patologie infecțioasă acută la momentul nașterii;
7. Naștere prematură iatrogenă;
8. Perioada alichidiană îndelungată ≥ 18 ore;
9. Vârsta pacientei ≤ 18 ani;
10. Lipsa acordului informat de participare în studiu.

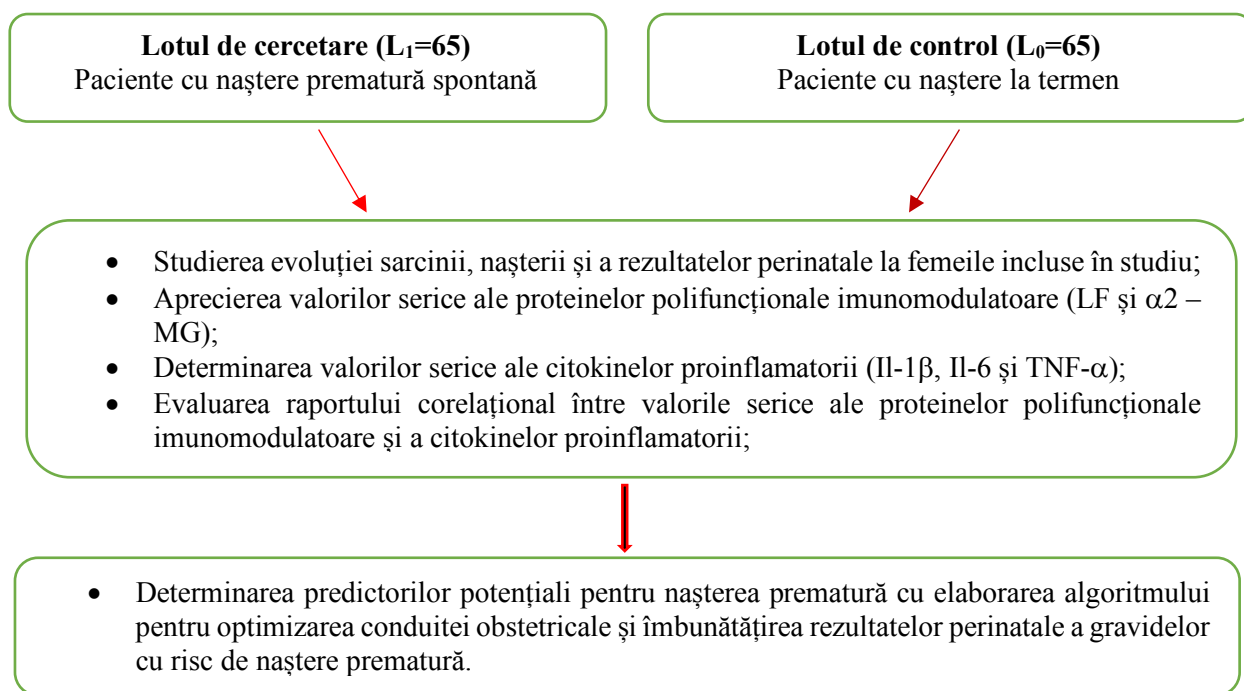


Figura 4. Designul studiului

Acordul de participare în cercetare a fost obținut direct de la participante. Participantele recrutate în studiu au fost informate despre scopul, modul de efectuare a cercetării, obligativitatea participării (modul de participare) și posibilitatea de a refuza la orice etapă, despre beneficiile, dezavantajele și riscurile posibile ale participării. Participantele au fost încurajate să adreseze întrebări (Formularul de informare), după care li s-a prezentat acest acord pentru studiere (examinare) și semnare ulterioară (Formularul de acceptare). În scopul păstrării unui grad rezonabil de confidențialitate, datele despre paciente au fost codificate, cu atribuirea unui cod numeric unic. Rezultatele cercetării au fost expuse în publicații științifice cu respectarea confidențialității datelor obținute.

2.2. Metodele clinico-paraclinice de cercetare

În vederea realizării scopului și a obiectivelor propuse, au fost utilizate o serie de metode de acumulare a datelor primare:

1. Directe:

- a) Intervievarea respondentelor conform chestionarului elaborat;
- b) Examenul clinic;
- c) Examenul paraclinic.

2. Indirecte:

- a) Studiarea datelor bibliografice;
- b) Extragerea datelor din documentația medicală.

Totodată, în urma studierii și extragerii datelor din documentația medicală (carnet perinatal, fișa de observație a parturientei, fișa nou-născutului), a fost efectuată examinarea complexă a pacientei și nou-născutului, care a inclus aspectul clinic și cel paraclinic.

Examenul clinic

Metodele de cercetare anamnestice și clinice joacă un rol esențial în evaluarea comprehensivă a riscului de naștere prematură spontană. Identificarea timpurie a factorilor de risc permite intervenții preventive și monitorizare intensivă, cu impact semnificativ asupra reducerii complicațiilor perinatale.

Pentru o înțelegere cuprinzătoare a cauzelor și mecanismelor implicate în declanșarea travaliului prematur spontan, în cadrul actualului studiu a fost aplicat un set riguros de metode de cercetare, atât anamnestice, cât și clinice (conform anchetei special elaborate), în vederea identificării factorilor de risc relevanți.

Metoda anamnezei a presupus colectarea sistematică a informațiilor relevante din istoricul medical, obstetrical, familial și social al pacientelor incluse în cercetare. Aceste date au fost obținute, prin interviuri structurate sau semistructurate și completarea de chestionare standardizate.

Astfel, pentru o imagine de ansamblu asupra evoluției sarcinii, identificării potențialilor factori de risc demografici, socioeconomiici și medicali pentru NP a fost stabilită vârsta parturientei, starea civilă, mediul de trai, nivelul de școlarizare, locul de muncă, prezența factorilor și deprinderilor nocive.

Evaluarea factorilor de risc nocivi a presupus identificarea expunerii la substanțe toxice din mediu, locul de muncă sau consum personal (ex. tutun, alcool, droguri, poluanți industriali), prin metode **multimodale**, care combină date **subiective** (chestionare, interviuri), și **contextuale** (factori socio-economiici, acces la servicii medicale). **Chestionare structurate**: se aplică pacientei pentru a obține informații despre expunerea la:

1. Factori de risc fizici:

- radiații ionizante (ex: radiografii frecvente);
- termici (expunerea la temperaturi extreme, în special căldură excesivă) prin evaluarea anamnezei profesionale și de mediu: întrebări despre activitatea fizică intensă în condiții de temperaturi ridicate (ex. muncă agricolă, construcții); durata și frecvența expunerii la temperaturi extreme;
- zgomote puternice (expunere îndelungată).

2. Factori de risc chimici:

- fumat activ sau pasiv;
- alcool;
- droguri recreaționale (ex. cannabis);
- substanțe toxice profesionale (solvenți, pesticide, metale grele);
- utilizarea medicamentelor contraindicate în sarcină.

3. Factori de risc biologici:

- infecții (ex: toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirus, herpes, virusul imunodeficienței, etc.);
- boli cu transmitere sexuală;
- parazitoze.

4. Factori de risc legați de stilul de viață:

- alimentație dezechilibrată;
- lipsa somnului;

- exerciții fizice excesive sau sedentarism.

5. Factori de risc psihosociali:

- stresul intens sau cronic;
- depresie și anxietate;
- violență domestică;
- lipsa suportului familial sau social.

Evaluarea acestor factori a presupus: Aplicarea de scală psihometrică validată, cum ar fi *Perceived Stress Scale (PSS)* – pentru evaluarea stresului perceput.

Întrebările la care fiecare respondentă din cercetare a răspuns pentru aprecierea nivelului de stres:

1. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ai fost supărat din cauza a ceva care s-a întâmplat pe neașteptate?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

2. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ai simțit că nu poți controla lucrurile importante din viața ta?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

3. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des te-ai simțit nervos și "stresat"?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

4. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des v-ați simțit încrezător în capacitatea dvs. de a vă gestiona problemele personale?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

5. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ai simțit că lucrurile merg așa cum ți-ai fi dorit?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

6. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ai constatat că nu poți face față tuturor lucrurilor pe care trebuia să le faci?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

7. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ai reușit să îți controlezi iritațiile din viața ta?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

8. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ai simțit că ai avut totul sub control?

- ☐ Niciodată
- ☐ Rareori
- ☐ Uneori
- ☐ Deseori
- ☐ Foarte des

9. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ai fost furioasă din cauza unor lucruri care nu ți se puteau controla?

- Niciodată
- Rareori
- Uneori
- Deseori
- Foarte des

10. Pe parcursul sarcinii curente, cât de des ați simțit că dificultățile s-au acumulat atât de mult încât nu le puteți depăși?

- Niciodată
- Rareori
- Uneori
- Deseori
- Foarte des

Interpretare:

Scala de stres perceput (gamă: 0-40 puncte; „niciodată” – 0 puncte, „rareori” – 1 punct, „uneori” – 2 puncte, „deseori” – 3 puncte, „foarte des” – 4 puncte).

- 0-26 puncte: nivel scăzut de stres
- 27-40 puncte: nivel ridicat de stres

Metoda de cercetare clinică a presupus evaluarea stării generale a parturientei, prin identificarea eventualelor afecțiuni somatice și ginecologice preexistente sau apărute în sarcina curentă, precum și evoluția sarcinii, nașterii, a complicațiilor survenite în travaliu, administrarea de oxitocină și a altor medicamente, precum și metoda de finisare a nașterii.

Nou-născuților incluși în studiu li s-a apreciat vârsta getațională și corelația acesteia cu datele antropometrice, precum și starea generală a acestora conform scorului Apgar. S-a apreciat starea de adaptare a nou-născuților, prezența semnelor de prematuritate, a reflexelor, anomaliilor de dezvoltare, morbiditate și tipul acesteia. Un indicator important estimat în cadrul cercetării curente a fost durata de spitalizare și necesitatea de tratament specializat al nou-născuților.

Examenul paraclinic a fost efectuat în *Laboratorul Biochimic al IP USMF „Nicolae Testemițanu”*. Astfel, pentru elucidarea rolului proteinelor polifuncționale imunomodulatoare în nașterea prematură spontană, a fost cercetat nivelul seric matern al LF și $\alpha 2$ -MG. De asemenea, a fost apreciat nivelul seric matern al citokinelor proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α . Prin urmare, pentru aprecierea markerilor biochimici propuși, la parturientele incluse în cercetare au fost prelevate câte 10 ml de sânge venos periferic din vena cubitală în prima perioadă a nașterii.

Ulterior, sângele obținut a fost centrifugat, iar serul obținut a servit în calitate de material de cercetare pentru determinarea parametrilor vizați în studiu.

Determinarea proteinelor polifuncționale imunomodulatoare a fost efectuată cu ajutorul chiturilor de analize ELISA-sandwich enzyme-linked imunosorbente produse de firma AESKU.DIAGNOSTICS GmbH & Co.KG (Germania) pentru LF și CLOUD-CLONE Corp. (SUA) pentru α 2-MG conform instrucțiunilor anexate la setul de reactivi.

Determinarea citokinelor proinflamatorii a fost efectuată cu ajutorul chiturilor de analize sandwich imunosorbente cu utilizarea anticorpilor mono- și policlonali produse de firma VECTOR-BEST (Rusia) conform instrucțiunilor anexate la setul de reactivi.

2.3. Metode de evaluare statistică pentru analiza rezultatelor

Datele colectate au fost analizate prin intermediul programelor RStudio versiunea 4.1.3 ([rstudio-com.netlify.app](https://www.rstudio.com/netlify.app)) și IBM SPSS Statistics versiunea 26.0 (<https://www.ibm.com/support/pages/ibm-spss-statistics-26-documentation>), ceea ce a asigurat validitatea și reproductibilitatea procedurilor efectuate.

Prelucrarea statistică a datelor obținute prin aplicarea operațiilor statistice specifice:

- Pentru variabilele numerice au fost estimate valoarea minimală, valoarea maximală, valoarea medie cu devierea standard, valoarea medianei cu abaterea interquartilă, indicatorii sus-numiți fiind partea componentă a statisticii descriptive.
- Evaluarea comparativă pentru variabilele cantitative din cadrul loturilor formate a fost estimată prin intermediul testelor neparametrice în corespundere cu numărul de grupe formate, și anume, testul Mann-Whitney-Wilcoxon pentru grupele independente.
- Vizualizarea a fost realizată prin intermediul box-plot combinat cu jitter-plot.
- A fost estimată și mărimea efectului (*rang biserial test*) cu intervalul de încredere 95%. Acest test permite estimarea atât de semnificație statistică, cât și semnificație practică.
- Pentru variabilele categoricale (fie ordinale, fie nominale) au fost estimate: frecvențele absolute, frecvențele relative (%), completate cu 95% interval de încredere.
- Vizualizarea a fost realizată prin intermediul graficelor barplot.
- Testarea ipotezelor pentru parametrii categoriali a fost efectuată prin intermediul testului Pearson's Chi-square (în cazul tabelelor de contingență 2x2 fiind aplicată corecția de continuitate după Yates's).
- Analiza corelațională pentru datele numerice a fost efectuată prin intermediul testului p Spearman, interpretarea coeficienților determinați fiind efectuată în contextul intervalelor de încredere 95%.

- Identificarea predictorilor potențiali pentru nașterea prematură a fost efectuată prin intermediul analizei multivariate, și anume, prin regresia logistică, considerând că variabila de interes (*outcome variable*) este una dihotomică. Această abordare permite de a considera totalitatea predictorilor potențiali simultan, ajustând efectele fiecărei variabile pentru efectele altor variabile.
- Inițial, pentru fiecare model au fost formulate ipoteze (cea nulă, precum și cea alternativă), după care s-a aplicat testul Omnibus Test of Model Coefficients (testarea ipotezei nule) și testul Hosmer-Lemeshow de calibrare, estimat indicatorul Nagelkerke R Square (rata variantei explicate).
- Pentru graficul de clasificare, precum indicatorii de discriminare (sensibilitatea și specificitatea) a fost utilizată curba ROC (*Receiver Operating Characteristics*) cu intervalele de încredere 95%. Informativitatea curbei ROC este considerată excelentă în cazul în care aria sub curba (AUC) ROC > 0,9; foarte bună: 0,81-0,9; bună: 0,71-0,8; satisfăcătoare: 0,61-0,7; nesatisfăcătoare dacă (AUC) ROC este < 0,6.
- De asemenea, au fost estimați coeficienții pentru ecuații respective (coeficienții B), valorile riscului relativ (OR) cu intervalul de încredere 95%. În final prin tehnica de bootstrapping a fost estimată și stabilitatea rezultatelor pentru fiecare model propus.
- Pentru totalitatea testelor statistice aplicate în cadrul prezentei lucrări, valoarea prag (α) a fost considerată 0.05.

În cadrul cercetării efectuate a fost utilizată tehnica multivariată de analiză a datelor, și anume, regresia logistică. Această metodă statistică poate fi aplicată pentru diferite tipuri prezentate în conformitate cu principiile expuse în capitolul dat. Tehnica regresiei logistice, fiind o metodă analitică de prelucrare a datelor, prezintă mai multe avantaje, având opțiuni de includere a covariatelor potențiale în model, estimarea efectelor covariatelor incluse, principalul avantaj constă în ajustarea predictorilor din model pentru alte covariate și estimarea efectului „real” al predictorilor studiați, în special dacă prezintă coeficientul de determinare aproape de 0.8. Mai mult decât atât, având informații privind evenimentul studiat, nașterea prematură spontană, există posibilitatea de a monitoriza pacientele incluse în grupul de risc, în contextul modelelor elaborate, utilizând informații „de rutină”, colectate zilnic. Astfel, regresia logistică reprezintă un instrument statistic puternic și versatil pentru analiza datelor binare. Datorită capacității sale de a interpreta efectele variabilelor independente asupra probabilității ca un eveniment să se întâmple, aceasta joacă un rol crucial în analiza statistică, în special în cercetarea biomedicală.

În cadrul analizei de regresie, în afară de caracteristicile menționate pe parcurs, s-au estimat și coeficienții pentru expresia matematică a rezultatelor obținute, formulele fiind necesare pentru

aplicarea în practică a predictorilor validați sau elaborați și validați. Analiza stabilității confirmată/infirmată prin reeșanționare este importantă pentru studiile pe un număr relativ redus de unități statistice și a fost în special utilă pentru a demonstra relevanța predictorilor potențiali pentru nașterea prematură. Mai mult decât atât, au fost estimate și raportul șanselor (OR) cu intervalul de încredere – indicator de baza pentru interpretarea parametrilor incluși în modelele elaborate.

Modelele predictive elaborate au fost evaluate comparativ în conformitate cu principiile expuse anterior (determinare, calibrare și discriminare), scopul fiind evidențierea scorului optimal care poate fi recomandat spre implementare. Pentru estimarea potențialului predictiv, precum și pentru evaluarea comparativă a modelelor elaborate, vor fi luate în calcul următoarele caracteristici. Pentru regresia logistică – coeficientul de determinare (Nagelkerke R Square), indicatorii de calibrare (testul Hosmer-Lemeshow și graficul de clasificare), indicatorii de discriminare (specificitatea, sensibilitatea, suprafața de sub curba ROC cu optimizarea relațiilor sensibilitate/specificitate prin modificarea punctului critic (cut-off)), evaluarea stabilității modelelor (rereeșanționare prin bootstrapping), analiza multicolinearității, analiza reziduurilor.

- *Construirea modelului de regresie logistică:* Se aplică modelul de regresie logistică pe setul de date „de antrenament” pentru a obține o relație între variabilele explicative și variabila țintă. În loc de o relație liniară (ca în regresia liniară), regresia logistică folosește funcția logistică (sigmoidă) pentru a transforma predicțiile într-o probabilitate de apariție a evenimentului (între 0 și 1).
- *Estimarea coeficienților din cadrul modelului predictiv:* coeficienții pentru fiecare predictor se estimează prin metoda maxim verosimilă, astfel încât probabilitățile obținute să fie cât mai apropiate de valorile reale din setul de date de antrenament. Interpretarea coeficienților se face astfel: un coeficient pozitiv indică o relație directă între variabilă și probabilitatea evenimentului, iar un coeficient negativ sugerează o relație inversă. Luând în calcul numărul relativ redus al respondentelor incluse în elaborarea modelelor predictive, a fost analizată și stabilitatea modelelor obținute prin reeșanționare (bootstrapping, 1000 de eșantioane). Luând în considerare caracteristicile menționate mai sus, a fost luată decizia privind potrivirea modelelor și efectelor parametrilor incluși în modelele finale, precum și relevanța modelelor propuse.
- *Evaluarea modelului predictiv:* Modelul este evaluat pe setul de testare folosind metrici de performanță precum: Acuratețea: Procentul de predicții corecte. ROC-AUC: Măsoară capacitatea modelului de a diferenția între cele două clase. Matricea de

confuzie: Oferă o imagine detaliată a ratei de clasificare corectă și incorectă. F1 Score: Util pentru seturi dezechilibrate, deoarece mediază între precizie și recall.

- *Interpretarea și utilizarea modelului predictiv*: Modelul furnizează nu doar predicții, ci și probabilități pentru fiecare observație. Această capacitate a sa ajută la luarea deciziilor bazate pe risc. Coeficienții fiecărui predictor ajută la înțelegerea influenței fiecărui factor asupra probabilității de apariție a evenimentului.

Procesul de elaborare a modelelor predictive prin regresie logistică permite analizarea relațiilor dintre variabile și prezicerea probabilităților, fiind aplicabil în diverse domenii, inclusiv în medicină.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-ANAMNESTICE, EVOLUȚIA SARCINII, A NAȘTERII ȘI STABILIREA FACTORILOR DE RISC PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ

3.1. Particularitățile anamnestice și clinico-evolutive ale gestantelor cu naștere prematură

Gestantele incluse în studiu, în funcție de vârstă, au fost repartizate în următoarele grupuri în lotul de bază (L1): <20 ani – 7 paciente (10,8%; 95% ÎÎ: 4,9-20,0%); 21-30 ani – 26 de paciente (40,0%; 95% ÎÎ: 28,7-52,1%); > 30 ani – 32 de paciente (49,2%; 95% ÎÎ: 37,9-61,2%). În lotul de control (L0) au fost identificate următoarele date despre vârsta respondentelor. Până la: <20 ani – 7 paciente (10,8%; 95% ÎÎ: 4,9-20,0%); 21-30 de ani – 36 de paciente (55,4%; 95% ÎÎ: 43,3-67,0%); > 30 de ani – 22 de paciente (33,8%; 95% ÎÎ: 23,2-45,9%) cu $\chi^2_{2df}=3,465$, $p=0,177$. Datele privind structura vârstei gestantelor cercetate sunt prezentate în figura 5.

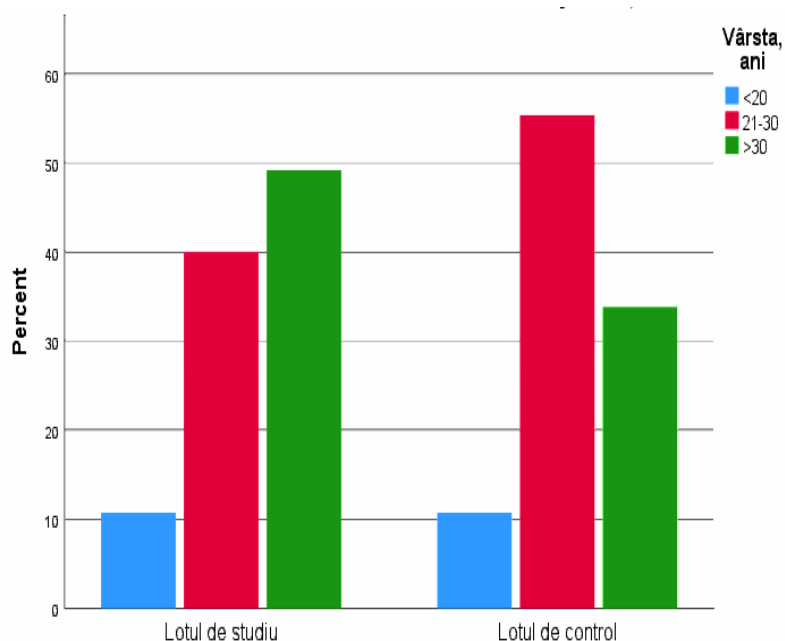


Figura 5. Distribuția loturilor de cercetare după criteriul de vârstă (%)

Rezultatele studiului denotă că nașterea prematură s-a dezvoltat mai frecvent la femeii cu vârsta peste 30 de ani, constituind 49,2% (95% ÎÎ: 37,7-61,2%) vs grupul de control în care incidența nașterii la femeile cu vârsta de peste 30 de ani a constituit 33,8% (95% ÎÎ: 23,2-45,9%). Totodată, atrage atenția faptul că o incidență sporită – 26 de cazuri, 40,0% (95% ÎÎ: 28,7-52,1%) din cazuri de naștere prematură s-au dezvoltat în grupul de vârstă 21-30 de ani. Rezultatele obținute pot fi comparate cu datele din literatura de specialitate, care sugerează următoarele: corelația dintre vârsta gestantei și nașterea prematură reprezintă un subiect important în domeniul sănătății reproductive. Studiile arată că vârsta mamei poate influența riscul de naștere prematură, iar femeile

cu vârsta de peste 35 de ani sunt expuse unui risc mai mare. Acest risc poate fi asociat cu o serie de factori, inclusiv posibile afecțiuni preexistente sarcinii [191].

Pe parcursul studiului am manifestat interes pentru repartizarea respondentelor în funcție de mediul de trai. Astfel, am constatat următoarele: în lotul de studiu, 60 de paciente – 92,3% (95% ÎI: 84,0-97,0%) proveneau din mediul urban și 7,7% (95% ÎI: 3,0-16,0%) din mediul rural. În lotul de control, 52 de paciente – 80,0% (95% ÎI: 80,0-69,1%) erau din mediul urban versus 13 respondente – 20,0% (95% ÎI: 11,7-30,9%) din mediul rural, $\chi^2_{1df}=4,127$, $p=0.042$. Rezultatele cercetării arată că majoritatea absolută dintre femeile care au născut pretermen provin dintr-un mediu urban, ceea ce denotă că mediul de trai influențează riscul de NP în moduri complexe, printr-o combinație de factori fizici, psihologici și socioeconomi.

Datele privind angajarea în câmpul muncii și durata muncii pe parcursul sarcinii relevă că în L₁ 45 de respondente au fost antrenate în câmpul muncii, dintre care 1 caz, 1,5% (95% ÎI: 0,2-7,0%) au lucrat doar în trimestrul I de sarcină, 29 de respondente sau 44,6% (95% ÎI: 33,0-56,7%) au lucrat până la sfârșitul trimestrului II de gestație, iar 15 respondente, ceea ce constituie 23,1% (95% ÎI: 14,1-34,3%) au lucrat și în trimestrul III al sarcinii. În lotul de control L₀ s-a constatat că 34 de respondente au fost angajate în câmpul de muncă, dintre care 1 caz, 1,5% (95% ÎI: 0,2-7,0%) a lucrat doar în trimestrul I de sarcină, 27 de respondente sau 41,5% (95% ÎI: 30,1-53,7%) au fost antrenate în câmpul muncii până la sfârșitul trimestrului II de gestație, iar 6 respondente, ceea ce constituie 9,2% (95% ÎI: 3,9-18,0%) au lucrat și în trimestrul III al sarcinii, $\chi^2_{3df}=6,301$, $p=0.098$.

În studiul realizat au fost evaluați factorii nocivi la locul de muncă al pacientelor incluse în studiu, cum ar fi: chimici, fizici, biologici, psihosociali, stil de viață (sedentarism) (tabelul 1).

Tabelul 1. Acțiunea factorilor nocivi la locul de muncă al pacientelor din loturile de studiu

Factori nocivi	Frecvența	χ^2	95% ÎI	p
	L ₀ abs (%) / L ₁ abs (%)			
Chimici	3 (4,6) / 1 (1,5)	1,032	1,3-11,8%/1,5-0,2%	0,310
Fizici	0 / 0	-	-	-
Biologici	0 / 0	-	-	-
Stil de viață (Sedentarism)	0 / 0	-	-	-
Psihosociali	4 (6,2) / 0 (0,0)	4,795	2,1-14,0%	0,029

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 . ÎI – intervalul de încredere 95%

Evaluând frecvența factorilor nocivi în rândul gestantelor la care a survenit nașterea prematură comparativ cu gestantele care au născut la termen, s-a constatat că dintre toți factorii studiați numai suprasolicitarea psihoemoțională la locul de muncă a avut o incidență statistică

semnificativă în rândul femeilor care au născut prematur $\chi^2_{1df}=4,795$, $p=0,029$. Prin urmare, datele obținute sunt confirmate și de alți cercetători care consideră că suprasolicitarea psihoemoțională reprezintă unul dintre factorii psihologici cei mai influenți în riscul de NP.

La fel, în cadrul studiului desfășurat a fost efectuată analiza factorilor de risc comportamentali, în urma căreia s-a constatat o incidență înaltă a deprinderilor nocive la femeile care au născut prematur în ceea ce privește fumatul. Prin urmare, rezultatele cercetării relatează că în L₁ 7 respondente (10,8%) erau fumătoare active, care au menționat că fumează de la 4 până la 22 de țigări pe zi (95% ÎÎ: 4,9-20,0%).

Analiza datelor privind supravegherea și conduita medicală a sarcinii a stabilit că valoarea absolută a respondentelor din ambele loturi au beneficiat de îngrijire (asistență) medicală antenatală în proporție de 65 (100%) în L₀ și L₁ 65 (100%).

Pe parcursul studiului a fost analizat criteriul de paritate a participantelor în cercetare. Astfel, repartizarea gestantelor conform criteriilor de paritate este reprezentată în figura 6.

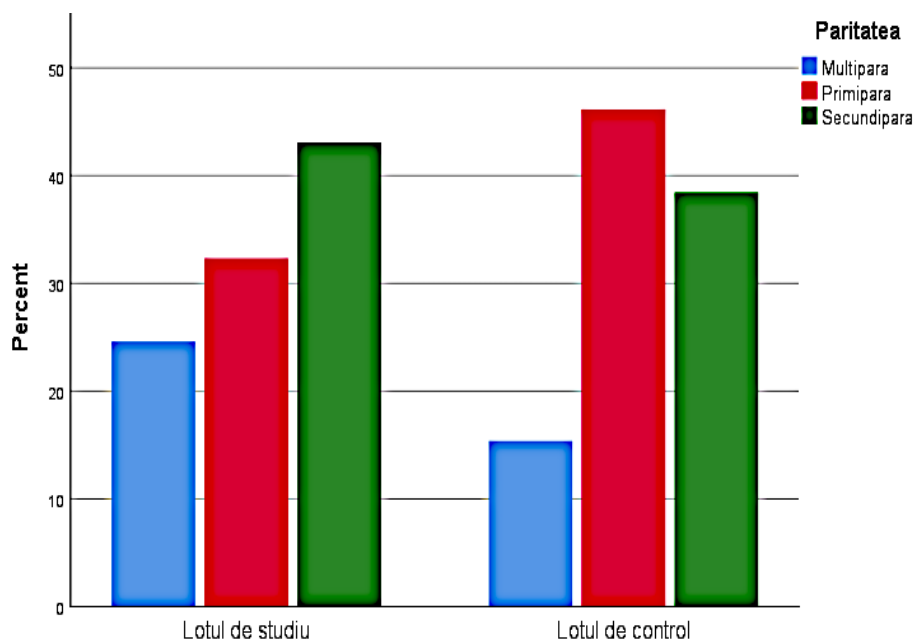


Figura 6. Distribuția loturilor conform criteriilor de paritate (%)

În lotul de cercetare ponderea primiparelor a constituit 21 de cazuri sau 32,6% (95% ÎÎ: 21,9-44,3%) gestante, 28 de cazuri sau 43,1% (95% ÎÎ: 31,6-55,2%) fiind secundipare și 16 cazuri sau 24,6% (95% ÎÎ: 15,4-36,0%) multipare. În lotul de control, primipare au fost 30 de femei sau 46,2% (95% ÎÎ: 34,4-58,2%), secundipare – 25 de femei sau 38,5% (95% ÎÎ: 27,3-50,6%), iar multipare 10 femei, 15,4% (95% ÎÎ: 8,2-25,6%).

Analiza statistică denotă că 16 cazuri, ceea ce reprezintă 24,6% din lotul de studiu au constituit multiparele, fiind mai mare decât în lotul de control de 10 cazuri (15,4%), însă rezultatele obținute nu au avut o diferență statistică semnificativă $\chi^2_{2df}=3,143$, $p=0,208$.

De asemenea, a prezentat un interes studierea anamnezei obstetricale a femeilor cu naștere prematură. Datele obținute sunt detaliat expuse în tabelul 2.

Tabelul 2. **Anamneza obstetricală a pacientelor din loturile cercetare**

Criterii		Loturile de studiu					
		L ₁ , n ₁ =65		L ₀ , n ₂ =65		χ^2	p
		abs.	% (95% ÎÎ)	abs.	% (95% ÎÎ)		
Avort medical	Nr.						
	1	7	10,8% (4,9-20,0%)	5	7,7% (3,0-16,0%)	4,649	0,199
	2	2	3,1%(0,6-9,5%)	0	0,0%	4,649	0,199
	3	2	3,1% (0,6-9,5%)	0	0,0%	4,649	0,199
Avort spontan	1	8	12,3% (6,0-21,9%)	4	6,2% (2,1-14,0%)	2,410	0,300
	2	0	0,0%	1	1,5% (0,2-7,0%)	2,410	0,300
Sarcină stagnată	1	3	4,6% (1,3-11,8%)	2	3,1% (0,6-9,5%)	2,273	0,518
	2	1	1,5 (0,2-7,0%)	0	0,0%	2,273	0,518
	3	1	1,5% (0,2-7,0%)	0	0,0%	2,273	0,518
Sarcină ectopică		1	1,5% (0,2-7,0%)	2	3,1% (0,6-9,5%)	0,341	0,559
Iminență de naștere prematură în anamneză		16	24,6% (15,4-36,0%)	0	0,0%	18,246	0,0001
Naștere prematură în anamneză		7	10,8% (4,9-20,0%)	0	0,0%	7,398	0,007
Operație cezariană		3	4,6% (1,3-11,8%)	1	1,5% (0,2-7,0%)	1,032	0,310

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

Prin urmare, am stabilit următoarele: avort medical în anamneză au avut 11 femei –16,9%, dintre care: 1 avort medical în anamneză 7 femei sau 10,8% (95% ÎÎ: 4,9-20,0%); 2 avorturi medicale în anamneză 2 femei sau 3,1% (95% ÎÎ: 0,6-9,5%) și 3 sau mai multe avorturi medicale în anamneză 2 cazuri sau 3,1% (95% ÎÎ: 0,6-9,5%) din L₁, comparativ cu 5 femei – 7,7%, dintre care: 1 avort medical în anamneză 5 cazuri sau 7,7% (95% ÎÎ: 3,0-16,0%). Respondentele cu 2, 3 sau mai multe avorturi medicale în anameză nu au fost depistate în lotul de control L₀ (χ^2_{3df} 4,649, p=0,199); avort spontan au raportat 8 gravide sau 12,3% (95% ÎÎ: 6,0-21,9%) din L₁ vs 5 cazuri sau 7,7%, dintre care 1 avort spontan în anamneză 4 cazuri – 6,2% (95% ÎÎ: 2,1-14,0%) și 2 avorturi spontane în anamneză 1 caz – 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) din L₀ (χ^2_{2df} 2,410, p=0,300); sarcină

stagnată – 5 femei sau 7,6%, dintre care cu 1 sarcină stagnată în anamneză 3 cazuri sau 4,6% (95% ÎI: 1,3-11,8%), 2 sarcini stagnate în anamneză 1 caz sau 1,5% (95% ÎI: 0,2-7,0%) și 3 sau mai multe sarcini stagnate în anamneză 1 caz sau 1,5% (95% ÎI: 0,2-7,0%) din L₁, comparativ cu 3 cazuri sau 3,1% cu 1 sarcină stagnată în anamneză (95% ÎI: 0,6-9,5%) din L₀, iar respondente cu 2 sau 3 sarcini stagnate în anamneză nu au fost identificate ($\chi^2_{3df} 2,273$, $p=0,518$).

Sarcină extrauterină a avut 1 participantă sau 1,5% (95% ÎI: 0,2-7,0%) din L₁, iar în L₀ au fost 2 cazuri sau 3,1% (95% ÎI: 0,6-9,5%) de sarcini extrauterine în anamneză ($\chi^2_{1df} 0,341$, $p=0,559$). Astfel, asocierea anamnezei obstetricale complicate cu nașterea prematură este ne semnificativă sub aspect statistic.

De menționat faptul că în lotul de cercetare s-a înregistrat o frecvență mare a iminenței de naștere prematură în anamneză 16 (24,6%), în comparație cu lotul-martor, în care aceasta nu s-a înregistrat în niciun caz (0,0%), datele fiind semnificative sub aspect statistic, $\chi^2_{1df} = 18,246$, $p=0,0001$. Astfel, luând în considerare faptul că în studiul efectuat iminența de naștere prematură în anamneză a fost înregistrată cu mult mai frecvent în L₁ comparativ cu L₀, aceasta poate servi ca obiect de referire a pacienților cu iminență de naștere prematură în anamneză la grupul de risc pentru apariția posibilă a complicațiilor obstetricale ca nașterea prematură.

Un aspect important al anamnezei obstetricale a prezentat rata de recurență a nașterii premature pentru sarcinile viitoare. Ca urmare, rezultatele cercetării au demonstrat că 7 femei sau 10,8% (95% ÎI: 4,9-20,0%) din lotul de cercetare au fost diagnosticate cu naștere prematură în sarcinile precedente. În lotul de control, nicio gestantă nu a avut naștere prematură în anamneză, diferențele fiind semnificative sub aspect statistic ($\chi^2_{1df} 7,398$, $p=0,007$; 95% ÎI: 4,9-20,0%). Așadar, rezultatele obținute în cadrul studiului actual confirmă datele din literatură care relatează că NP anterioară reprezintă un factor de risc major pentru NP în sarcina ulterioară. Această legătură a fost stabilită prin numeroase studii clinice și observaționale, care au arătat că istoricul de NP poate dubla riscul de recurență a acestei complicații obstetricale [187, 188].

Un alt aspect important de cercetare a fost evaluarea anamnezei extragenitale la gestantele incluse în studiu (tabelul 3).

Astfel, conform datelor prezentate, în majoritatea cazurilor, evoluția sarcinii la o gravidă din lotul de studiu a survenit pe fundalul unei patologii cronice preexistente sarcinii, în special de origine inflamator-infecțioasă. În special, în structura patologiei extragenitale diagnosticate la pacientele din lotul de cercetare, afecțiunile tractului nefroureter (pielonefrită cronică, bacteriurie, cistită cronică, colică renală, nefrolitiază) au fost înregistrate mai des, cu o rată de 25 sau 38,5% (95% ÎI: 27,3-50,6%) cazuri în L₁, comparativ cu 3 sau 4,6% (95% ÎI: 1,3-11,8%) cazuri în L₀, cu $\chi^2_{1df} 22,031$, $p=0,0001$. Prin urmare, patologia inflamatorie a sistemului renal joacă un rol important în declanșarea NP prin activarea răspunsului imun inflamator sistemic, cu eliberarea de

citokine proinflamatorii și a prostaglandinelor care pot induce contracții uterine și ruperea prematură a membranelor amniotice.

Tabelul 3. Repartizarea cazurilor în funcție de patologia extragenitală a gestantelor în anamneză

Patologia extragenitală	Loturile de studiu				χ^2	p
	L ₁ , n=65		L ₀ , n=65			
	abs	%	abs.	%		
Afecțiuni cardiovasculare	1	1,5 (0,2-7,0%)	0	0	1,008	0,315
Afecțiuni nefrouinare	25	38,5 (27,3-50,6%)	3	4,6 (4,6-11,8%)	22,031	0,0001
Afecțiuni respiratorii	3	4,6 (1,3-11,8%)	1	1,5 (0,2-7,0%)	1,032	0,310
Afecțiuni endocrine	2	3,1 (0,6-9,5%)	1	1,5 (0,2-7,0%)	0,341	0,559
Afecțiuni gastrointestinale	2	3,1 (0,6-9,5%)	4	6,2 (2,1-14,0%)	0,699	0,403
Afecțiuni neurologice	2	3,1 (0,6-9,5%)	0	0	2,031	0,154
Afecțiuni oculare	0	0	1	1,5 (0,2-7,0%)	1,008	0,315
Afecțiuni autoimune	0	0	0	0	-	-

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

Astfel, datele studiului antecedentelor personale ale respondentelor incluse în studiu s-au caracterizat printr-o frecvență mai mare de depistare a patologiei nefrouinare la femeile din lotul de studiu (L₁) cu diferențe statistice semnificative p=0,0001 și denotă o legătură directă cu nașterea prematură. În ceea ce privește alte patologii extragenitale, precum afecțiuni cardiovasculare, respiratorii, gastrointestinale, endocrine, neurologice și oculare, nu au fost constatate diferențe statistice semnificative între L₁ și L₀, p>0,05.

Un factor de influență directă asupra indicilor perinatali reprezintă prezența anemiei ferodeficitare, care poate avea un impact semnificativ asupra evoluției sarcinii și poate crește riscul de NP. În urma studiului realizat am constatat diferențe statistice semnificative între loturile cercetate ale nivelului de hemoglobină la gestante în sarcina actuală. Astfel, în lotul de studiu (L₁) valorile serice ale hemoglobinei >110 g/l au fost remarcate în 8 (12,3%) (95% ÎÎ: 6,0-21,9%) cazuri, comparativ cu lotul-martor (L₀) – 17 (26,2%) (95% ÎÎ: 6,0-21,9%) cazuri. Valorile serice ale hemoglobinei 109-100 g/l au fost diagnosticate în 53 (81,5%) (95% ÎÎ: 70,9-89,5%) de cazuri, comparativ cu lotul-martor (L₀) – 48 (73,8%) (95% ÎÎ: 62,3-83,3%) cazuri. Valorile serice ale hemoglobinei 99-70 g/l au fost diagnosticate în 4 (6,2%) (95% ÎÎ: 2,1-14,0%) cazuri, comparativ

cu lotul-martor (L_0) – niciun caz relatat. Anemie severă cu nivelul seric al hemoglobinei mai jos de 70 g/l nu a fost diagnosticată în niciun caz din ambele loturi. Astfel, aproximativ fiecare femeie din lotul de studiu a avut nivel scăzut de hemoglobină serică în anamneză, $\chi^2_{2df} 7,488$, $p=0,024$.

Prin urmare, pe baza rezultatelor obținute în cadrul cercetării se poate concluziona că anemia fierodeficitară a reprezentat cea mai frecventă patologie extragenitală la femeile care au născut înainte de termen, depistată în 57 de cazuri; ca frecvență fiind urmată de afecțiunile nefro-urinare – 25 de cazuri, reprezentate de pielonefrită cronică, bacteriurie, cistită cronică, colică renală, nefrolitiază. Celelalte patologii extragenitale au fost sporadice, fără diferențe statistice semnificative în ambele loturi.

În conformitate cu scopul și obiectivele propuse în studiul prezent a fost analizată evoluția și complicațiile survenite în cadrul sarcinii actuale. Așadar, disgravidia precoce a complicat sarcina în lotul de bază în 11 sau 16,9% (95% ÎI: 9,3-27,4%) cazuri, comparativ cu lotul martor – 0 cazuri, cu $\chi^2_{2df} 13,692$, $p=0,001$, ceea ce denotă o diferență statistică evidentă. Iminența de avort spontan în sarcina actuală a avut loc la fiecare a 3-a gravidă din lotul de studiu – 25 sau 38,5% (95% ÎI: 27,3-50,6%) vs 3 cazuri sau 4,6% (95% ÎI: 1,3-11,8%) în lotul de control, cu o semnificație statistică evidentă: $\chi^2_{1df} 22,031$, $p=0,0001$. Iminența de naștere prematură la respondentele incluse în lotul de studiu s-a identificat în 24 de cazuri sau 36,9% (95% ÎI: 26,0-49,0%) vs 2 cazuri sau 3,1% (95% ÎI: 0,6-9,5%) în lotul de control, cu o semnificație statistică evidentă: $\chi^2_{1df} 23,269$, $p=0,0001$. Astfel, fiecare a 2-a – a 3-a femeie din lotul de studiu a avut cel puțin un episod de iminență de naștere prematură, ceea ce confirmă o dată în plus că între iminența de naștere prematură și nașterea prematură propriu-zisă există o legătură reciprocă.

În același timp, datele studiului relevă o semnificație statistică evidentă ($p=0,003$) în ambele loturi în ceea ce privește acutizarea patologiei inflamatorii preexistente sarcinii (a sistemului respirator, nefroureterar și organelor genitale), care a fost diagnosticată în 13 sau 20,0% (95% ÎI: 11,7-30,9%) cazuri în lotul de studiu vs 2 sau 3,1% (95% ÎI: 0,6-9,5%) cazuri în lotul- martor: $\chi^2_{1df} = 9,119$.

Datele obținute în urma prezentei cercetări au demonstrat la pacientele cu naștere prematură, comparativ cu femeile care au născut la termen, o incidență sporită a patologiei infecțioase-inflamatorii a sistemului respirator, nefroureterar și organelor genitale, prezentate în tabelul 4. Conform datelor, fiecare din patologiile infecțioase-inflamatorii asociate sarcinii au fost identificate ca factor determinant pentru nașterea prematură, datele fiind semnificative sub aspect statistic. Astfel, în studiu a fost analizată incidența patologiilor infecțioase-inflamatorii în

trimestrele II și III ale sarcinii. Conform acesteia, afecțiuni respiratorii în lotul de bază în trimestrul I de sarcină au fost raportate la 2 respondente sau 3,1% (95% ÎÎ: 0,6-9,5%) în lotul de studiu vs 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) în lotul-martor; în trimestrul II – 7 respondente sau 10,8% (95% ÎÎ: 4,9-20,0%) vs nicio respondentă în lotul-martor; în trimestrul III – 11 respondente sau 16,9% (95% ÎÎ: 9,3-27,4%) vs 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) în lotul-martor. Afecțiuni nefrouinare în lotul de bază au fost constatate: în trimestrul I – 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) vs 3 respondente sau 4,6% (95% ÎÎ: 1,3-11,8%) în lotul-martor; în trimestrul II – 7 respondente sau 10,8% (95% ÎÎ: 4,9-20,0%) vs 4 respondente sau 6,2% (95% ÎÎ: 2,1-14,0%) în lotul-martor; în trimestrul III – 13 respondente sau 20,0% (95% ÎÎ: 11,7-30,9%) vs 3 respondente sau 4,6% (95% ÎÎ: 1,3-11,8%) în lotul-martor. Afecțiuni ale tractului genital în lotul de bază în trimestrul I nu au fost raportate la nicio respondentă vs 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) în lotul-martor; în trimestrul II – 6 respondente sau 9,2% (95% ÎÎ: 3,9-18,0%) vs 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) în lotul-martor; în trimestrul III – 10 respondente sau 15,4% (95% ÎÎ: 8,2-25,6%) vs nicio respondentă în lotul-martor.

Tabelul 4. Repartizarea cazurilor în funcție de patologia infecțioasă-inflamatorie a gestantelor

Patologia infecțioasă-inflamatorie		Loturile de studiu				χ^2	p
		L ₁ , n=65		L ₀ , n=65			
		abs.	%	abs.	%		
Afecțiuni respiratorii	Trimestrul I	2	3,1	1	1,5	18,667	0,0001
	Trimestrul II	7	10,8	0	0		
	Trimestrul III	11	16,9	1	1,5		
Afecțiuni nefrouinare	Trimestrul I	1	1,5	3	4,6	9,290	0,026
	Trimestrul II	7	10,8	4	6,2		
	Trimestrul III	13	20,0	3	4,6		
Afecțiuni ale tractului genital	Trimestrul I	0	0	1	1,5	16,321	0,001
	Trimestrul II	6	9,2	1	1,5		
	Trimestrul III	10	15,4	0	0		

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

Este cunoscut faptul că masa corporală a gravidei influențează asupra evoluției unei sarcini și asupra riscurul de complicații obstetricale. Astfel, greutatea corporală insuficientă sau, dimpotrivă, excesul de greutate înainte de sarcină și în timpul acesteia sunt corelate cu riscul crescut de NP. Din aceste considerente, un alt reper important al studiului realizat a fost efectuarea analizei comparative a parametrilor constituționali în grupurile selectate. Prin urmare, examinând IMC al respondentelor incluse în studiu, am constatat că majoritatea dintre acestea din ambele loturi au fost normoponderale – 41 de respondente, 63,1% (95% ÎÎ: 51,0-74,0%) cazuri în L₀ și 44

de respondente, 67,7% (95% ÎI: 55,7-78,1%) în L₁. Supraponderale au fost 20 de respondente, 30,8% (95% ÎI: 20,6-42,6%) în L₀ vs 16 respondente, 24,6% (95% ÎI: 15,4-36,0%) în L₁. Obezitate de gradul I a fost constatată la 2 respondente, 3,1% (95% ÎI: 0,6-9,5%) în L₀ și 2 respondente, 3,1% (95% ÎI: 0,6-9,5%) cazuri în L₁. Respondente cu obezitate morbidă nu au fost identificate în ambele loturi.

Concomitent, a fost estimat adaosul ponderal pe parcursul sarcinii în ambele loturi (tabelul 5).

Tabelul 5. Distribuția loturilor după adaosul ponderal în sarcină

	<i>Loturile de studiu</i>							
	Lotul₁, n=65				Lotul₀, n=65			
	Min, Max	Mean (SD)	Median	Per 25, Per 75	Min, Max	Mean (SD)	Median	Per 25, Per 75
Adaosul ponderal	3,21	11,3 (3,8)	11	10,13	0,28	13,1 (4,6)	13	10,15

Așadar, la evaluarea adaosului ponderal pe parcursul sarcinii la respondentele incluse în cercetare am constatat că valoarea medie a acestui indicator a constituit circa 3 kg și 11,3 kg, cu $\mu_{\text{median}}=11$ kg în lotul de studiu vs 0,5 kg și 13,1 kg în lotul-martor, $\mu_{\text{median}}=13$ kg, ($r_{\text{rank biserial}}=0,28$, 95% ÎI: 8,0-45,0%), astfel, nu au fost constatate diferențe statistice semnificative între L₁ și L₀, $p>0,05$.

3.2. Particularitățile nașterii și perioadei postnatale la gestantele incluse în studiu

În conformitate cu scopul și obiectivele propuse în studiul prezent, a fost efectuată analiza particularităților evoluției nașterii și a rezultatelor perinatale la respondentele din loturile studiate. Prin urmare, am studiat și am cercetat modalitatea de finalizare a sarcinii, durata nașterii per vias naturalis, incidența și structura operației cezariene. La fel, un interes aparte a prezentat evaluarea stării nou-născuților din loturile cercetate.

Un aspect important evaluat a fost modalitatea de finalizare a sarcinii prezente la femeile incluse în cercetare. În ambele loturi de studiu a prevalat conduita de naștere pe cale naturală: în L₁ 51 sau 78,5% (95% ÎI: 67,4-87,1%) cazuri vs 62 sau 95,4% (95% ÎI: 88,2-98,7%) cazuri în L₀.

De remarcat faptul că la pacientele cu naștere prematură s-a identificat o frecvență mai mare a prezentațiilor fetale anormale – prezentație pelvină în 7 (10,8%) cazuri în lotul de studiu vs 2 (3,1%) cazuri în lotul de control; prezentație transversală în 2 (3,1%) cazuri în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control; cu $\chi^2_{2df}=5,190$, $p=0,075$.

La fel este important de menționat este faptul că la paciențele cu naștere prematură a fost atestată o incidență mai ridicată a nașterilor prin operație cezariană – 14 sau 21,5% (95% ÎÎ: 12,9-32,6%) cazuri vs 3 sau 4,6% (95% ÎÎ: 1,3-11,8%) cazuri în L₀, diferența fiind semnificativă sub aspect statistic, cu $\chi^2_{1df} = 5,190$, $p=0,004$ (figura 7). De specificat faptul că indicația cea mai frecventă pentru operație cezariană a fost prezentația fetală anormală. Rezultatele cercetării noastre pot fi comparabile cu datele din literatura de specialitate, care relatează existența unei corelații între NP și incidența operației cezariene. Această legătură este rezultatul mai multor factori medicali și al complicațiilor asociate travaliului pretermen [192, 195].

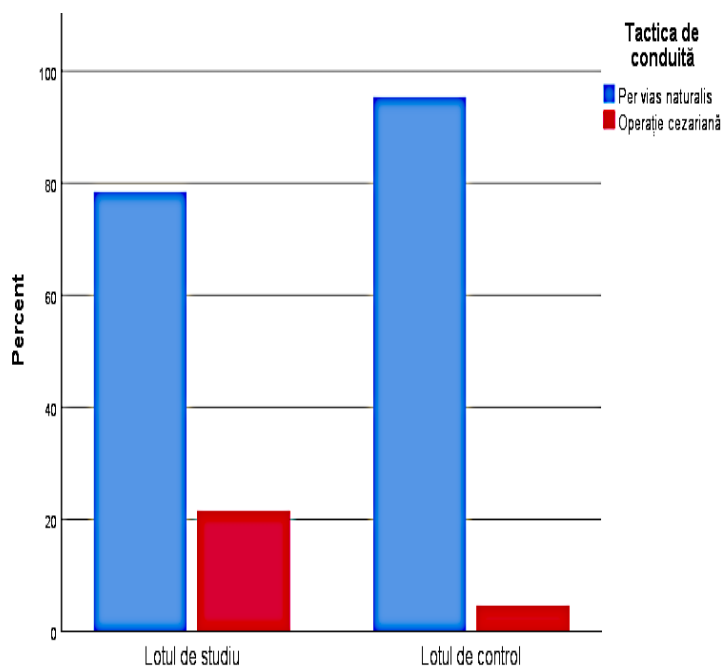


Figura 7. Distribuția loturilor conform modalității de finisare a sarcinii (%)

Totodată, rezultatele studiului nostru au arătat că, în majoritatea cazurilor, s-a atestat prezentație craniană: L₁ 56 sau 86,2% (95% ÎÎ: 76,3-92,9%) cazuri, cu 63 sau 96,9% (95% ÎÎ: 90,5-99,4%) cazuri în L₀. Prezentație pelvină: L₁ 7 sau 10,8% (95% ÎÎ: 4,9-20,0%) cazuri și 2 sau 3,1% (95% ÎÎ: 0,6-9,5%) cazuri în L₀; situs transvers: L₁ 2 sau 3,1% (95% ÎÎ: 0,6-9,5%) cazuri și 0 cazuri în L₀, diferența fiind nesemnificativă sub aspect statistic.

Conduita nașterii la respondentele cu naștere prematură a inclus analgezia travaliului mai frecventă în comparație cu lotul de control – 17 (26,2%) vs 5 (7,7%) cazuri, cu $\chi^2_{2df} = 10,317$, $p=0,006$. Astfel, putem concluziona că necesitatea de aplicare mai frecventă a analgeziei travaliului a fost asociată în marea majoritate a cazurilor cu operația cezariană care a avut o incidență mai mare în lotul de studiu.

Nu au fost constatate diferențe statistice semnificative între loturi cu privire la durata perioadei alichidiene, care a constituit: până la 12 ore – 61 (93,8%) de cazuri în lotul de cercetare

vs 60 (92,3%) de cazuri în lotul de control și 12-18 ore – 4 (6,2%) cazuri în lotul de studiu vs 5 (7,7%) cazuri în lotul de control, cu $\chi^2_{1df} = 0,119$ $p=0,730$ (figura 8).

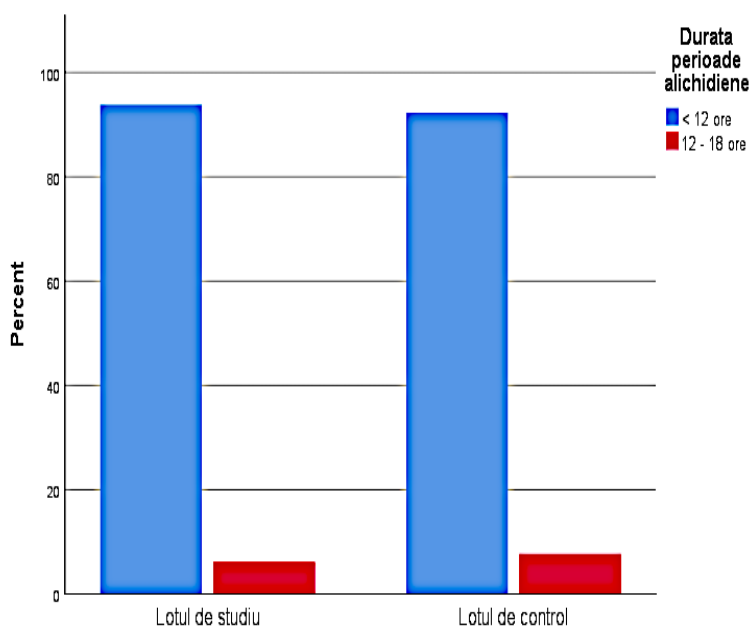


Figura 8. Distribuția loturilor conform duratei perioadei alichidiene (%)

În studiul actual nu a fost depistată o diferență statistică între complicațiile nașterii în ambele loturi în ceea ce privește insuficiența forțelor de contracție: 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) vs 3 respondente sau 4,6% (95% ÎÎ: 1,3-11,8%) în lotul-martor. Corijarea insuficienței forțelor de contracție cu oxitocină i/v a fost eficientă în toate cazurile. Dereglări de ritm cardiac la făt, de tip bradicardie nu s-au depistat în niciun caz în ambele loturi cercetate.

Defecte de țesut placentar și/sau membranal au fost raportate la 2 respondente sau 3,1% (95% ÎÎ: 0,6-9,5%) în lotul de studiu vs 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) în lotul- martor. De menționat că în ambele loturi nu au fost depistate cazuri de placentăție patologică.

Incidența lacerățiilor căilor moi de naștere nu diferă semnificativ în ambele loturi, atestându-se 1 respondentă sau 1,5% (95% ÎÎ: 0,2-7,0%) în lotul de studiu vs 6 respondente sau 9,2% (95% ÎÎ: 3,9-18,0%) în lotul-martor.

Impactul patologiei cercetate asupra rezultatelor perinatale rămâne a fi unul colosal. Astfel, a prezentat interes evaluarea caracteristicilor copiilor născuți de la mamele incluse în cercetare.

Pentru aprecierea stării nou-născuților la naștere a fost utilizat scorul Apgar la primul și al cincilea minut de viață (figurile 9, 10).

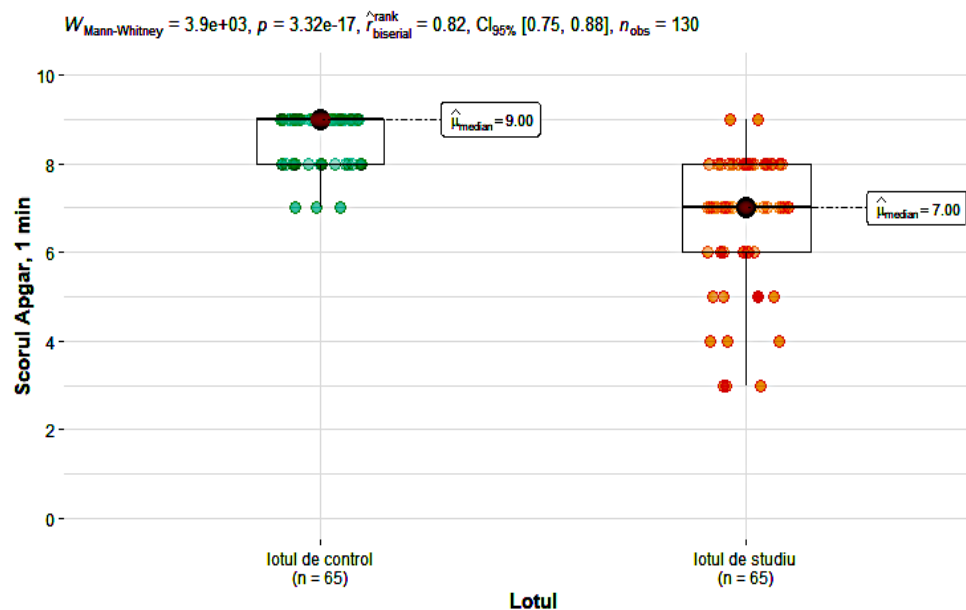


Figura 9. Distribuția loturilor conform scorului Apgar la minutul 1 de viață a nou-născuților (puncte)

În baza datelor obținute a fost evaluată frecvența asfíxiei nou-născutului, care a constatat că în primul minut de viață scorul Apgar a fost de 3-9 puncte, $\mu_{\text{median}}=7$ în lotul de cercetare vs 7-9 puncte, $\mu_{\text{median}}=9$ în lotul de control ($r_{\text{rank biserial}}=0,82$, 95% ÎÎ: 75,0-88,0%), iar în minutul al 5-lea scorul Apgar a constituit 1-9 puncte, $\mu_{\text{median}}=8$ în lotul de cercetare vs 7-10 puncte cu $\mu_{\text{median}}=9$ în lotul de control ($r_{\text{rank biserial}}=0,78$, 95% ÎÎ: 68,0-84,0%).

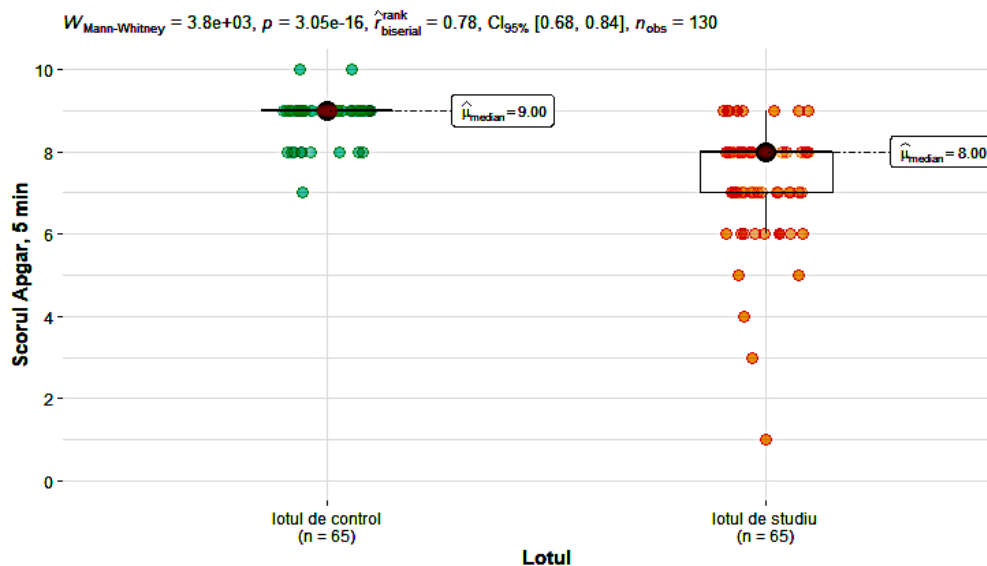


Figura 10. Distribuția loturilor conform scorului Apgar la minutul 5 de viață a nou-născuților (puncte)

Conform acestor date, copiii născuți înainte de termen, mai frecvent s-au născut în stare de hipoxie de divers grad și au fost apreciați cu un punctaj Apgar mai mic decât în lotul-martor. Starea generală a nou-născuților incluși în lotul de control în primul minut de viață și cel de al 5-lea minut a fost satisfăcătoare în toate cazurile.

Un factor cu influență directă asupra indicilor perinatali este masa corporală a nou-născuților la naștere. În urma studiului realizat, am constatat că majoritatea copiilor născuți în lotul de studiu au avut masa corporală 700-3330 g; $\mu_{\text{median}}=2440$ g vs 2100-4491 g; $\mu_{\text{median}}=3440$ g în lotul de control, cu $\chi^2_{1df}=68,129$, ($r_{\text{rank biserial}}=0,90$, 95% ÎÎ: 85,0-93,0%), $p=0,0001$ (figura 11).

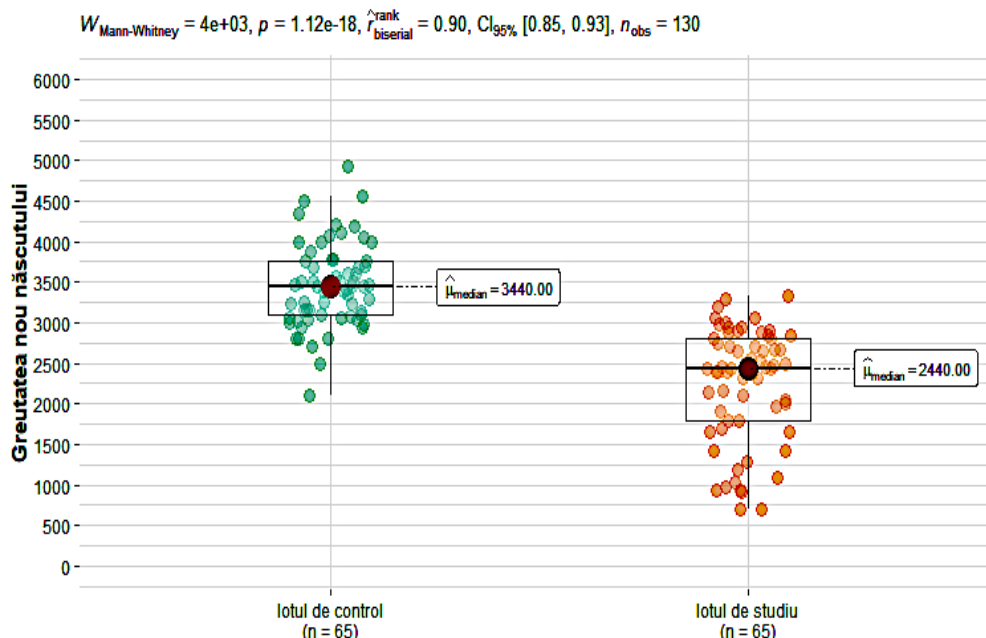


Figura 11. Distribuția loturilor conform masei corporale a nou-născuților la naștere

A prezentat interes studierea numărului copiilor în funcție de sex, astfel, repartizarea în ambele loturi cercetate a fost omogenă: nou-născuți de sex feminin – 37 sau 56,9% (95% ÎÎ: 44,8-68,4%) în lotul de bază vs 39 sau 60,0% (95% ÎÎ: 47,9-71,3%) în lotul de control; nou-născuți de sex masculin – 28 sau 43,1% (95% ÎÎ: 31,6-55,2%) în lotul de bază vs 26 sau 40,0% (95% ÎÎ: 28,7-52,1%), cu $\chi^2_{1df} = 0,127$, $p=0,859$.

NP este asociată cu o incidență crescută a morbidității neonatale. Prin urmare, a prezentat un interes evaluarea incidenței și structurii patologiei nou-născuților în loturile cercetate. Este necesar de menționat că în lotul de studiu s-a atestat o incidență înaltă a diferitor stări patologice la nou-născuți, datele fiind prezentate în tabelul 6.

Printre patologiiile diagnosticate la nou-născuții de la mame cu NP, frecvent s-a atestat sindromul de detresă respiratorie neonatală – 21 cazuri sau 32,3% (95% ÎÎ: 21,9-44,3%) cu $\chi^2_{1df} = 25,045$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control. Totodată, s-a determinat o incidență crescută a infecției intrauterine în lotul copiilor născuți de la mame care au născut prematur – 17 cazuri sau 26,2% (95% ÎÎ: 16,7-37,7%) cu $\chi^2_{1df} = 19,558$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control. La fel, s-a constatat o incidență înaltă a pneumoniei congenitale – 14 cazuri sau 21,5% (95% ÎÎ: 12,9-32,6%) cu $\chi^2_{1df} = 15,690$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control.

Tabelul 6. Frecvența patologiei neonatale la nou-născuții din loturile studiate

Variabile	Lotul ₁ , n=65 (abs., %)	Lotul ₀ , n=65 (abs., %)	χ^2	p
Sindromul de detresă respiratorie neonatală	21 (32,3%)	0 (0%)	25,045	0,0001
Pneumonie congenitală	14 (21,5%)	0 (0%)	15,690	0,0001
Infecție intrauterină	17 (26,2%)	0 (0%)	19,558	0,0001
Sepsis neonatal	6 (9,2%)	0 (0%)	6,290	0,037
Septicemie	2 (3,1%)	0 (0%)	2,031	0,476
Mortalitate (tardivă)	2 (3,1%)	0 (0%)	2,031	0,476

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

Este important de menționat faptul că în lotul de studiu s-au atestat 2 cazuri sau 3,1% (95% ÎI: 0,6-9,5%) de decese ale nou-născuților cauzate de prematuritate extremă și de complicațiile asociate acestora, versus niciun caz în lotul de control, la femeile cu naștere la termen.

Un alt aspect important ce ține de complicațiile nașterii pretermen este prezența semnelor de prematuritate la nou-născuți, care în mod direct poate afecta morbiditatea și mortalitatea acestora. Astfel, am constatat că copiii din lotul de cercetare au următoarele semne de prematuritate: lanugo – 51 de copii sau 78,5% (95% ÎI: 67,4-87,1%) cu $\chi^2_{1df} = 83,924$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control; țesutul adipos subdezvoltat – 43 de copii sau 66,2% (95% ÎI: 54,1-76,8%) cu $\chi^2_{1df} = 64,253$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control; pavilioanele urechii moi și deformate – 39 de copii sau 60,9% (95% ÎI: 47,9-71,3%) cu $\chi^2_{1df} = 55,714$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control; unghiile nu acoperă loja unghială – 46 de copii sau 70,8% (95% ÎI: 59,0-80,7%) cu $\chi^2_{1df} = 71,190$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control; turgorul pielii diminuat – 38 de copii sau 58,5% (95% ÎI: 46,3-69,9%) cu $\chi^2_{1df} = 53,696$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs niciun caz în lotul de control. Prin urmare, copiii născuți înainte de termen în majoritatea cazurilor, indiferent de gradul de prematuritate, au semne specifice de subdezvoltare și, prin urmare, de dezadaptare care au indus necesitatea de îngrijiri suplimentare postpartum pe o perioadă de timp mai îndelungată.

Un alt criteriu cu diferențe statistice semnificative între loturile de studiu a fost durata internării pacientelor în staționar. În lotul de control aceasta a variat între 1 și 3 zile/pat și a fost atestată în toate cele 65 de cazuri (100%), iar în lotul de studiu, între 3 și 294 zile/pat, 46 (70,8%) de cazuri, cu $\chi^2_{1df} = 71,190$, (95% ÎI: 59,0-80,7%), $p=0,0001$. Deci, pacientele cu naștere prematură s-au aflat o perioadă de timp mai îndelungată în staționar, cauza fiind morbiditatea neonatală la nou-născuții prematuri, care au necesitat îngrijiri postpartum suplimentare, îndelungate și costisitoare.

Pentru a preveni efectele adverse asociate cu nașterea prematură, este necesar de a identifica factorii determinanți. Cunoașterea acestora ar permite includerea gravidelor într-un grup de risc separat pentru nașterea prematură, cu aplicarea oportună a măsurilor de prevenire a complicațiilor gestaționale.

Așadar, analiza particularităților anamnestice și evolutiv-clinice ale perioadei perinatale la pacientele cu naștere prematură, comparativ cu gestantele care au născut la termen, ne-a permis să confirmăm că această patologie obstetricală survine pe fundalul unor stări patologice genitale și extragenitale, reprezentând un factor de risc pentru complicațiile perinatale, al repercusiunilor asupra nou-născutului, factor de care este important să se țină cont în managementul clinic, în supravegherea și conduita sarcinii, nașterii și în îngrijirea nou-născuților.

4. DINAMICA VALORILOR PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI A CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ

4.1. Particularitățile valorilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare la femeile incluse în studiu

Nașterea prematură reprezintă una dintre cele mai mari provocări ale medicinei perinatale, având implicații majore asupra prognosticului neonatal și asupra sănătății pe termen lung a noul-născutului.

Studiile recente au demonstrat că inflamația intrauterină reprezintă un factor determinant în declanșarea travaliului prematur, din aceste considerente este importantă înțelegerea mecanismelor care stau la baza acestor acțiuni. Astfel, în acest proces un rol semnificativ le revine proteinelor polifuncționale imunomodulatoare, precum Lactoferina (LF) și $\alpha 2$ - Macroglobulina ($\alpha 2$ -MG), care sunt implicate în menținerea echilibrului imunologic și protecția împotriva inflamației.

Pornind de la obiectivele studiului prezent, de a identifica rolul proteinelor polifuncționale imunomodulatoare ca verigă patogenetică în procesul de dezvoltare a nașterii premature, a fost apreciat nivelul seric al Lactoferinei (LF) și $\alpha 2$ -Macroglobulinei ($\alpha 2$ -MG) la femeile incluse în studiu.

În urma analizei efectuate am determinat că valorile serice materne ale LF în lotul de cercetare au variat în limitele 0,02 – 10,90 U/ml, valoarea medie constituind $\mu_{\text{median}} = 0,99$ U/ml. În lotul de control, valoarea medie a LF din serul matern a constituit $\mu_{\text{median}} = 40,68$ U/ml, variind între 0,78 și 62,73 U/ml. Dimensiunea efectului a fost una mare ($r_{\text{rank biserial}} = 0,98$, 95%CI 0,97, 0,99; $p < 0,001$), datele fiind prezentate în figura 12.

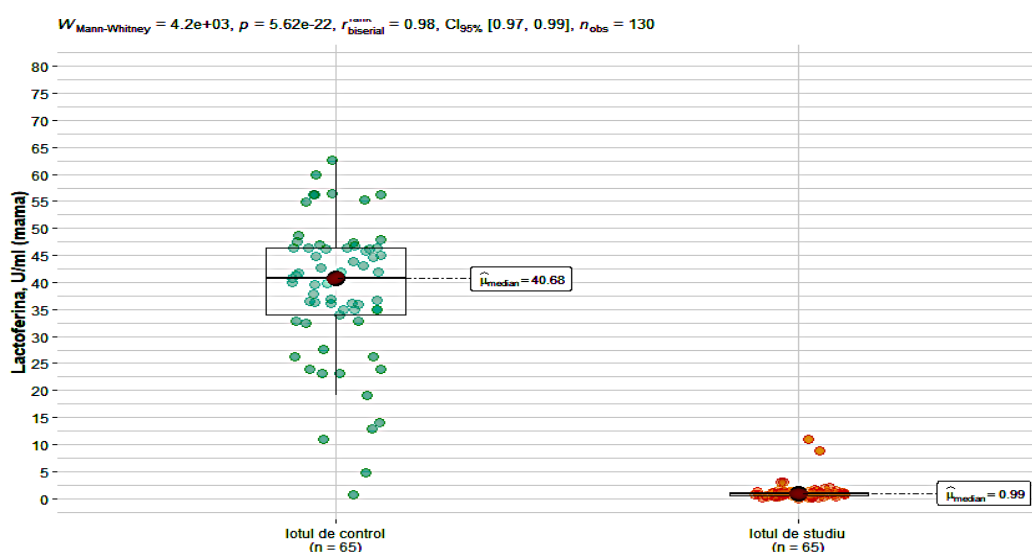


Figura 12. Nivelul seric al LF la femeile incluse în studiu

Prin urmare, rezultatele studiului nostru demonstrează că în cadrul travaliului prematur, când procesul adaptativ al sistemului imun înăscut este afectat, cauzat de factori endogeni sau exogeni, expresia LF este în scădere. Deci, această substanță biologic activă, care constituie un stimulator și reglator al răspunsului imun cu o puternică acțiune antiinflamatoare, reprezintă o verigă importantă în declanșarea complicațiilor obstetricale precum NP [4, 7, 46, 51].

Pe parcursul studiului am urmărit evoluția nivelului seric al LF materne în dependență de subgrupele de NP. Pentru a aprecia dinamica nivelului seric de LF în raport cu severitatea prematurității, parturientele din lotul de bază au fost împărțite în trei subgrupe după cum urmează: nașterea extrem de prematură (<28 de săptămâni amenoree), nașterea foarte prematură (28-31⁺⁶ de săptămâni amenoree) și nașterea moderat prematură (32-37 de săptămâni amenoree). Datele oferite de literatură relevă că travaliul pretermen se declanșează la vârsta gestațională mai precoce, în dependență de gravitatea procesului inflamator și reactivitatea sistemului imun înăscut. Prin urmare, în cazul când activitatea sistemului imun înăscut este carentă, inflamația induce activarea căilor biochimice ce duc la declanșarea travaliului înainte de termen [46].

Rezultatele cercetării efectuate relevă că valoarea medie serică a LF a fost semnificativ mai scăzută în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 săptămâni amenoree) - $\mu_{\text{median}} = 0,29$ U/ml, fiind de 2 ori mai scăzută față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ de săptămâni amenoree) și de aproape 5 ori mai joasă decât în cazul nașterilor moderat premature – $\mu_{\text{median}} = 1,41$ U/ml, ceea ce denotă o capacitate de apărare carentă a sistemului imun înăscut (tabelul 7).

Tabelul 7. Nivelul seric mediu al LF la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP

Subgrupele de NP	Nr.	Lactoferina, U/ml (maternă)	p<0,001
Extrem de prematură: < 28 de săptămâni amenoree	8 (12,31%)	0,29	
Foarte prematură: 28-31 ⁺⁶ de săptămâni amenoree	6 (9,23%)	0,67	
Moderat prematură: 32-37 de săptămâni amenoree	51 (78,46%)	1,41	

Scăderea semnificativă a LF în prematuritate sugerează un deficit al sistemului imun înăscut, ceea ce favorizează activarea proceselor inflamatorii intrauterine. Acest fapt ne permite să presupunem că LF joacă un rol protector împotriva infecțiilor intrauterine, iar nivelul scăzut al acestei proteine polifuncționale imunomodulatoare contribuie la colonizarea bacteriană excesivă și poate servi drept un factor declanșator al prematurității.

Aceste rezultate sunt susținute de numeroase studii internaționale, care confirmă faptul că deficitul seric de LF este asociat cu nașterea prematură și inflamația intrauterină cronică, deoarece LF reglează secreția citokinelor proinflamatorii, iar scăderea sa este asociată cu creșterea IL-6 și TNF- α , care declanșează contracțiile uterine premature. În acest caz LF are un rol protector pe parcursul unei sarcini fiziologice, iar dezechilibrul în nivelurile LF sau în răspunsul imun pot fi asociate cu riscul de travaliu pretermen [54, 56].

Un alt indicator biochimic important al actualului studiu a fost $\alpha 2$ -MG. Astfel, nivelul mediu al $\alpha 2$ -MG în serul matern a constituit $\mu_{\text{median}} = 41,91$ pg/ml în lotul de cercetare, comparativ cu $\mu_{\text{median}} = 1,10$ pg/ml în lotul de control; dimensiunile efectului au fost mari ($r_{\text{rank biserial}} = 0,97$, 95%CI -0,98, -0,96 $p < 0,001$), variind în ambele loturi de studiu ($L_1 - 5,06-99,88$ pg/ml vs $L_0 - 0,76-80,84$ U/ml), datele fiind reflectate în figura 13.

Este important de menționat faptul că datele obținute în cadrul cercetării curente sunt susținute și de rezultatele altor cercetări care relevă că un nivel crescut de $\alpha 2$ -MG poate fi asociat cu inflamația, care ulterior poate declanșa travaliul prematur. Astfel, rolul $\alpha 2$ -MG în declanșarea travaliului prematur este legat de modul în care această proteină polifuncțională imunomodulatoare modulează inflamația, prin inducerea secreției de citokine și prostaglandine, afectând în cele din urmă procesele care duc la nașterea înainte de termen [29].

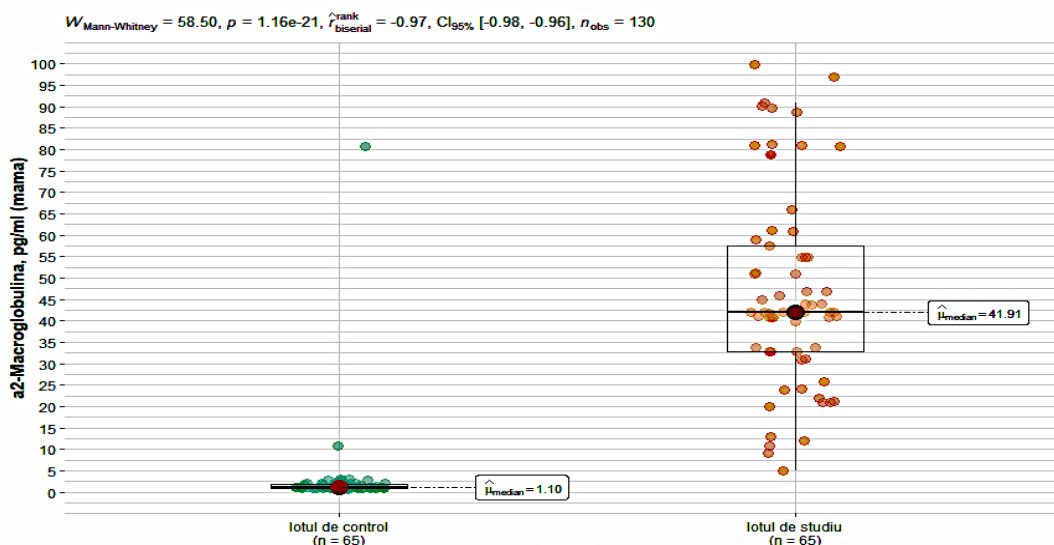


Figura 13. Nivelul seric al $\alpha 2$ -MG la femeile incluse în studiu

Nivelul mediu de $\alpha 2$ -sMG a variat considerabil în lotul de studiu versus lotul de control, fiind semnificativ ridicat la femeile care au născut prematur față de cele care au născut la termen cu o diferență statistică semnificativă $p < 0,001$.

Totodată, pe parcursul cercetării am studiat fluctuația nivelului seric al $\alpha 2$ -MG materne în dependență de subgrupele de NP: nașterea extrem de prematură (< 28 de săptămâni amenoree), nașterea foarte prematură ($28-31^{+6}$ de săptămâni amenoree) și nașterea moderat prematură ($32-37$

de săptămâni amenoree) (tabelul 8). Analiza datelor de literatură relevă că valorile medii ale $\alpha 2$ -MG sunt mai ridicate în cazul în care nașterea prematură survine mai devreme. Acest fapt se datorează activării mecanismelor de apărare ale organismului în răspunsul la inflamația asociată cu travaliul prematur. Iar unele cercetări sugerează că monitorizarea nivelului $\alpha 2$ -MG poate oferi informații utile pentru evaluarea riscurilor asociate cu NP și pentru înțelegerea mecanismelor subiacente [4].

Tabelul 8. Nivelul seric mediu al $\alpha 2$ -MG la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP

Subgrupele de NP	Nr.	$\alpha 2$ -MG, pg/ml (maternă)	
extrem de prematură: < 28 de săptămâni amenoree	8 (12,31%)	85,89	p<0.001
foarte prematură: 28-31 ⁺⁶ de săptămâni amenoree	6 (9,23%)	78,64	
moderat prematură: 32-37 de săptămâni amenoree	51 (78,46%)	39,13	

Prin urmare, datele obținute relevă că valoarea medie serică a $\alpha 2$ -MG a fost semnificativ mai ridicată în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 85,89$ pg/ml, fiind de peste 2 ori mai ridicată decât în cazul nașterilor moderat premature – $\mu_{\text{median}} = 39,13$ pg/ml, ceea ce denotă o activare a mecanismelor de apărare ale sistemului imun înăscut.

Rezultatele obținute în cercetarea efectuată demonstrează faptul că nivelurile crescute de $\alpha 2$ -MG sunt direct proporționale cu severitatea prematurității, iar având în vedere că creșterea $\alpha 2$ -MG este asociată cu inflamația severă, putem presupune că această proteină are un rol substanțial în declanșarea nașterii. Ca urmare, rezultatele obținute ne permit să susținem ipotezele mecanismelor biologice, prin care $\alpha 2$ -MG favorizează prematuritatea. Unul din ele ar fi că $\alpha 2$ -MG provoacă secreția citokinelor proinflamatorii, inclusiv IL-6 și TNF- α , ceea ce intensifică răspunsul imun și determină activarea prematură a contracțiilor uterine, contribuind la debutul înainte de termen al nașterii.

Studiul nostru a evidențiat diferențe semnificative între lotul de femei cu naștere prematură și lotul de control în ceea ce privește nivelurile proteinelor polifuncționale imunomodulatoare, precum Lactoferina (LF) și $\alpha 2$ -Macroglobulina ($\alpha 2$ -MG) care sunt implicate în reglarea răspunsului imun și în protecția țesuturilor împotriva stresului inflamator.

Rezultatele obținute au arătat că nivelurile serice de LF au fost semnificativ mai scăzute la femeile care au avut naștere prematură, comparativ cu grupul de control, indicând o capacitate

redușă de reglare a inflamației la acest grup de paciente. Aceasta demonstrează rolul protector al LF în menținerea homeostaziei imunologice materno-fetale. În schimb, $\alpha 2$ -MG a fost semnificativ crescută la pacientele cu naștere prematură, ceea ce confirmă o activare accentuată a proceselor inflamatorii, având în vedere faptul că această proteină facilitează activitatea citokinelor proinflamatorii, amplificând starea inflamatorie sistemică, ce poate contribui la inițierea travaliului prematur.

Interpretarea acestor rezultate este extrem de relevantă din punct de vedere clinic, deoarece ar putea sugera o potențială utilizare a Lactoferinei și $\alpha 2$ -Macroglobulinei ca biomarkeri predictivi ai prematurității. Prin corelarea nivelurilor acestora cu factori de risc obstetricali și parametrii clinici ai evoluției sarcinii, ar putea fi dezvoltat un model mai precis de identificare a gravidelor cu risc de naștere prematură.

4.2. Aprecierea valorilor serice ale citokinelor proinflamatorii la participantele din studiu

Pentru a evalua intensitatea inflamației la pacientele cu naștere prematură, am măsurat nivelurile serice ale citokinelor proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α , cunoscute ca factori esențiali în răspunsul inflamator și în activarea mecanismelor care determină inițierea travaliului la femeile cu naștere prematură.

Datele oferite de literatură relatează că valoarea serică a IL-1 β în nașterea prematură reprezintă un subiect de interes, având în vedere rolul acestei citokine în procesele inflamatorii și în mecanismele de declanșare a nașterii. Prin urmare, cercetările au arătat că nivelurile ridicate de IL-1 β sunt adesea asociate cu NP, mai ales în cadrul unui proces infecțios/inflamator, iar măsurarea nivelurilor acestei citokine proinflamatorii poate oferi informații despre riscul nașterii pretermen și despre posibilele complicații asociate. Un nivel crescut poate reprezenta un indicator al unui risc mai mare de NP [167].

Astfel, în conformitate cu scopul propus, a fost stabilită valoarea serică a IL-1 β în cazul tuturor respondentelor incluse în cercetare (figura 14).

Prin urmare, valoarea serică maternă a IL-1 β a constituit $\mu_{\text{median}}=3,99$ pg/ml în lotul de cercetare, comparativ cu $\mu_{\text{median}}=1,08$ pg/ml în lotul de control, dimensiunile efectului fiind mai mari ($r_{\text{rank biserial}} = 0,84$, 95%CI -0,89, -0,77 $p<0,001$), variind semnificativ în ambele loturi de studiu ($L_1 - 0,99-10,60$ pg/ml vs $L_0 - 0,05-3,16$ pg/ml).

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că nivelurile serice ale IL-1 β au fost semnificativ mai mari în grupul cu naștere prematură față de grupul de control. Această observație susține ipoteza conform căreia inflamația sistemică maternă joacă un rol determinant în patogeneza prematurității, având în vedere faptul că IL-1 β este o citokină cu dublu rol – inflamator și

imunomodulator –, iar creșterea sa semnificativă la pacientele cu naștere prematură confirmă rolul inflamației în inițierea prematură a travaliului.

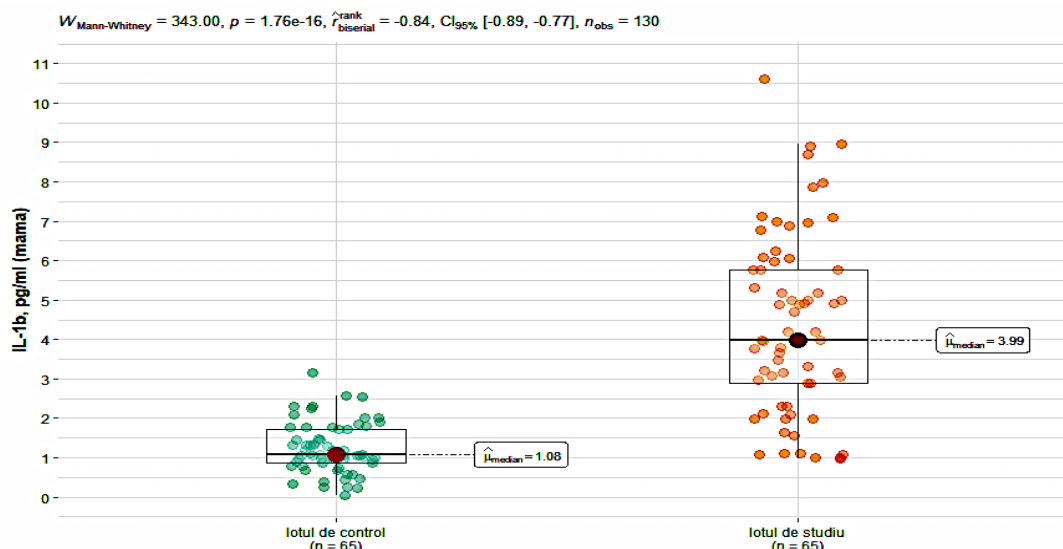


Figura 14. Nivelul seric al IL-1 β la femeile incluse în studiu

Aceste date au fost confirmate și de alte cercetări, care consideră că valoarea serică a IL-1 β în nașterea prematură poate fi un indicator util în evaluarea stării de sănătate a mamei și fătului. Monitorizarea acestor niveluri ar putea ajuta la gestionarea mai eficientă a sarcinii cu risc crescut [134].

Un alt aspect important a fost cercetarea oscilației nivelului seric matern al IL-1 β în dependență de subgrupele de NP: nașterea extrem de prematură (<28 de săptămâni amenoree), nașterea foarte prematură (28-31⁺⁶ de săptămâni amenoree) și nașterea moderat prematură (32-37 de săptămâni amenoree).

Analiza datelor oferite de literatură relevă că există o corelație directă între nivelul seric al IL-1 β și termenul la care survine nașterea prematură. Această corelație poate fi explicată prin faptul că nivelurile mari de IL-1 β în sângele matern pot prezice un risc crescut de NP, iar o evaluare a IL-1 β poate oferi indicii despre severitatea procesului inflamator. Nivelurile extrem de ridicate indică o inflamație acută, care poate induce travaliul pretermen, comparativ cu niveluri moderat crescute care sugerează o inflamație cronică [161].

Rezultatele cercetării relevă că valoarea medie serică a IL-1 β a fost semnificativ mai ridicată în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree) $\mu_{\text{median}} = 8,39$ pg/ml, fiind de peste 2 ori mai ridicată decât în cazul nașterilor moderat premature (32-37 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 3,68$ pg/ml și aproape dublă față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 4,81$ pg/ml, ceea ce caracterizează severitatea procesului inflamator care este mai remarcant în subgrupul de nașteri extrem de premature, $p < 0.001$ (tabelul 9).

Tabelul 9. Nivelul seric mediu al IL-1 β la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP

Subgrupele de NP	Nr.	IL-1 β , pg/ml (maternă)	p<0.001
extrem de prematură: < 28 de săptămâni amenoree	8 12,31%	8,39	
foarte prematură: 28-31 ⁺⁶ de săptămâni amenoree	6 9,23%	4,81	
moderat prematură: 32-37 de săptămâni amenoree	51 78,46%	3,68	

Rezultatele propriei cercetări pot fi comparabile cu datele din literatura de specialitate, care sugerează că nivelul seric a IL-1 β este strâns legat de termenul la care a survenit nașterea prematură, servind ca un potențial biomarker pentru evaluarea riscurilor asociate [134, 161].

Un alt indicator biochimic analizat în actualul studiu a fost Il-6, ale cărui valori ridicate pot influența inflamația sistemică și induce travaliul pretermen. Astfel, nivelul seric mediu matern al Il-6 a constituit: $\mu_{\text{median}}=51,90$ pg/ml în lotul de cercetare, comparativ cu $\mu_{\text{median}}=21,51$ pg/ml în lotul de control, cu dimensiunile efectului mare ($r_{\text{rank biserial}}=0,85$, 95%CI -0,89, -0,78 p<0,001), variind semnificativ în ambele loturi de studiu ($L_1 - 0,99-192,93$ pg/ml vs $L_0 - 9,65-137,97$ pg/ml), datele fiind prezentate în figura 15.

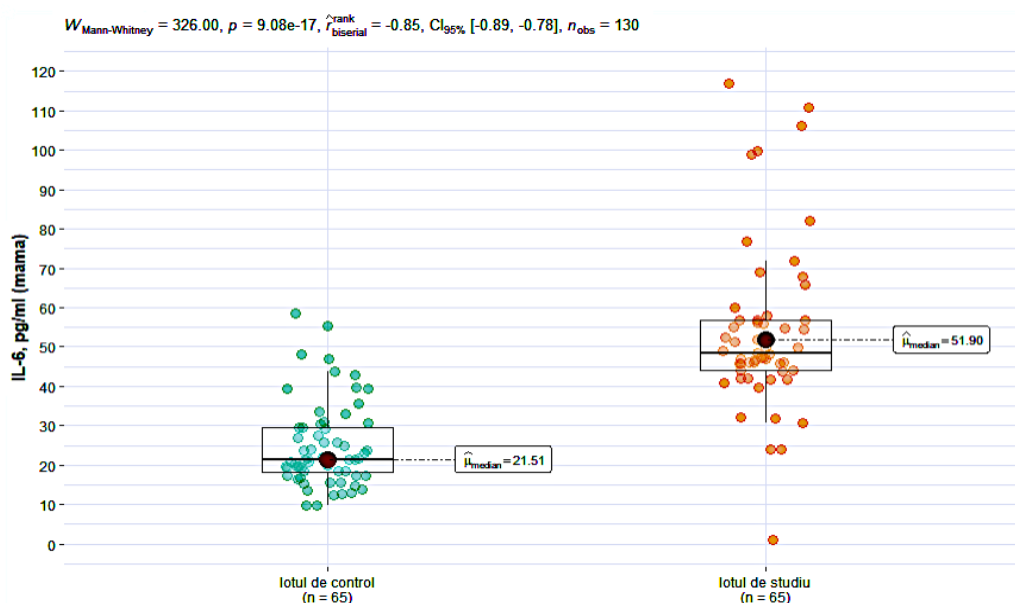


Figura 15. Nivelul seric al IL-6 la femeile incluse în studiu

Datele obținute în cercetarea actuală coincid cu cele relatate în alte studii care relevă că Il-6 joacă un rol de mediere în rețeaua complexă de citokine, influențând expresia altor molecule proinflamatorii care pot contribui la procesul de naștere, iar nivelul crescut de Il-6 în sângele matern este asociat cu un risc crescut de naștere prematură [118].

Un alt aspect de interes în cadrul cercetării a fost studierea oscilației nivelului seric matern al IL-6 în dependență de subgrupele de NP (tabelul 10).

Tabelul 10. Nivelul seric mediu al IL-6 la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP

Subgrupele de NP	Nr.	IL-6, pg/ml (maternă)	p<0.001
extrem de prematură: < 28 de săptămâni amenoree	8 12,31%	144,06	
foarte prematură: 28-31 ⁺⁶ de săptămâni amenoree	6 9,23%	124,73	
moderat prematură: 32-37 de săptămâni amenoree	51 78,46%	52,11	

Prin urmare, rezultatele cercetării relevă că valoarea medie serică maternă a IL-6 a fost semnificativ mai ridicată în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=144,06$ pg/ml, fiind de aproape 3 ori mai ridicată decât în cazul nașterilor moderat premature (32-37 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=52,11$ pg/ml și mai ridicată față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=124,73$ pg/ml, ceea ce caracterizează severitatea procesului inflamator, mai ales în cazul subgrupului de nașteri extrem de premature, p<0.001.

Creșterea nivelului seric de IL-6 este deosebit de importantă, deoarece această citokină joacă un rol-cheie în cascada inflamatorie, favorizând degradarea collagenului din colul uterin și inițierea contracțiilor uterine, iar corelația pozitivă, constatată în cercetarea realizată, între creșterea nivelului de IL-6 și severitatea prematurității, indică faptul că acest biomarker ar putea fi utilizat în viitor pentru identificarea gravidelor cu risc de naștere prematură.

Un alt indicator biochimic analizat în actualul studiu a fost TNF- α , a cărui valoare poate avea un impact semnificativ asupra declanșării nașterii premature, prin mecanismele complexe de interacțiune între sistemul imun și procesele de maturare a colului uterin și a membranelor fetale. Astfel, valoarea medie a TNF- α în sângele matern a constituit: $\mu_{\text{median}}=26,54$ pg/ml în lotul de cercetare, comparativ cu $\mu_{\text{median}}=12,40$ pg/ml în lotul de control, diferența fiind mare ($r_{\text{rank biserial}}=-0,78$, 95%CI -0,85, -0,69 p<0,001), variind în ambele loturi de studiu semnificativ ($L_1 - 12,51-121,72$ pg/ml vs $L_0 - 9,23-45,42$ pg/ml), datele fiind prezentate în figura 16.

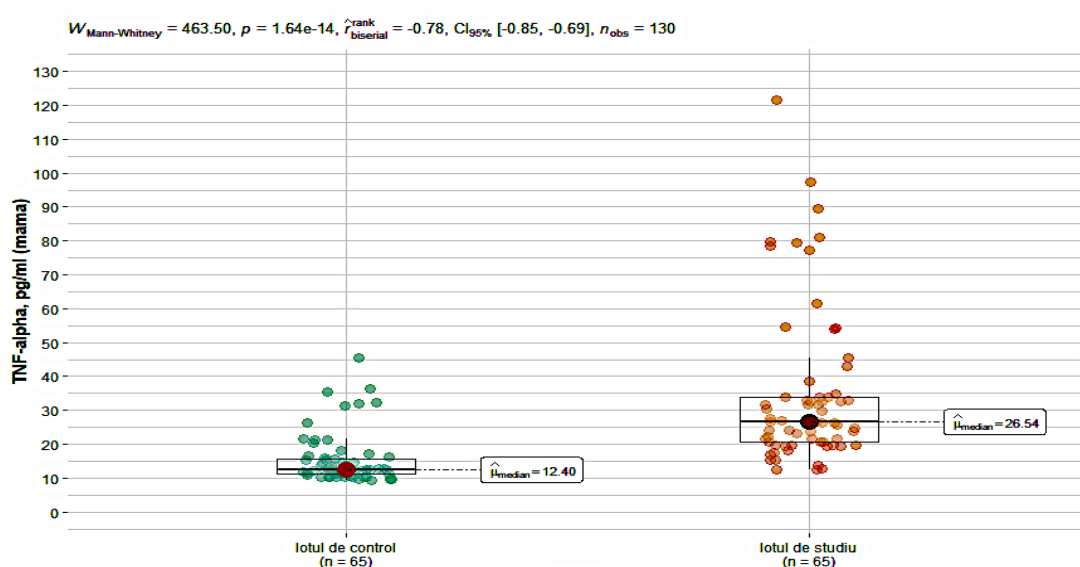


Figura 16. Nivelul seric al TNF- α la femeile incluse în studiu

Influența TNF- α în nașterea prematură este complexă și multifactorială. Această citokină pro-inflamatorie joacă un rol crucial în inițierea proceselor inflamatorii și în activarea contracțiilor uterine. Astfel, a prezentat interes, în cadrul cercetării actuale, aprecierea nivelurilor medii ale TNF- α în dependență de subgrupele de nașteri premature, pentru a înțelege mai bine cum această citokină proinflamatorie contribuie la activarea travaliului prematur.

Prin urmare, rezultatele cercetării relevă că valoarea medie serică a TNF- α a fost semnificativ mai ridicată în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=71,55$ pg/ml, fiind de aproape 3 ori mai ridicată decât în cazul nașterilor moderat premature (32-37 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=25,77$ pg/ml și mai ridicată față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=60,28$ pg/ml (tabelul 11), ceea ce caracterizează severitatea procesului inflamator, mai ales în cazul subgrupului de nașteri extrem de premature.

Tabelul 11. Nivelul seric mediu al TNF- α la femeile incluse în studiu în dependență de subgrupele de NP

Subgrupele de NP	Nr.	TNF- α , pg/ml (maternă)	p<0.001
extrem de prematură: < 28 de săptămâni amenoree	8 12,31%	71,55	
foarte prematură: 28-31 ⁺⁶ de săptămâni amenoree	6 9,23%	60,28	
moderat prematură: 32-37 de săptămâni amenoree	51 78,46%	25,77	

Rezultatele obținute confirmă faptul că această citokină proinflamatorie reprezintă unul dintre cei mai importanți mediatori ai inflamației sistemice și ar putea reprezenta un element central în lanțul de evenimente care determină NP. De asemenea, valorile crescute ale TNF- α ,

asociate cu răspunsul inflamator agresiv, indică o activare puternică a căilor imune care favorizează contractibilitatea uterină și contribuie la debutul precoce al nașterii.

În concluzie, nivelurile crescute ale citokinelor proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α joacă un rol determinant în patogeneza nașterii premature prin activarea și menținerea procesului inflamator sistemic matern. Rezultatele obținute în cadrul studiului actual sunt susținute și de alte cercetări care indică faptul că fluctuația nivelurilor citokinelor proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α variază semnificativ în funcție de subgrupa de prematuritate și reflectă impactul inflamației asupra nașterii premature și a prognosticului neonatal [30, 35, 36, 160, 161]. Astfel, niveluri semnificativ mai ridicate ale acestor citokine proinflamatorii sunt atestate în subgrupul de nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree), ceea ce explică mecanismul care a declanșat NP la un astfel de termen de gestație, iar pe măsură ce vârsta gestațională crește, nivelurile acestor citokine sunt mai moderate. Prin urmare, monitorizarea în dinamică a citokinelor proinflamatorii poate avea un rol esențial în stratificarea riscurilor, prognosticul neonatal și ghidarea intervențiilor terapeutice pentru prevenirea prematurității și a complicațiilor asociate [28, 30, 35, 68, 72, 167].

Astfel, rezultatele obținute în cadrul studiului susțin ipoteza conform căreia citokinele proinflamatorii ar putea fi utilizate ca biomarkeri predictivi ai prematurității, permițând identificarea precoce a gravidelor cu risc crescut.

4.3. Analiza corelațională a proteinelor polifuncționale imunomodulatoare și citokinelor proinflamatorii

Pentru a înțelege relația dintre răspunsul imun înăscut și inflamația intrauterină, am realizat o analiză corelațională între nivelurile serice ale LF și α 2-MG cu concentrațiile citokinelor proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α .

Majoritatea studiilor susțin rolul antiinflamator al LF, observând o corelație inversă între nivelurile acestora și concentrațiile de citokine proinflamatorii. Aceasta indică faptul că LF poate reduce inflamația prin limitarea producției acestor citokine, cu potențiale aplicații în tratamentul inflamației cronice și acute [144].

Analiza corelațională, efectuată în scopul determinării unei legături între valorile serice materne ale LF și IL-1 β în lotul de studiu, a stabilit un coeficient de corelație negativ ($r_s = -0,396$ 95%CI -0,608, -0,133; $p = 0,001$), corelația Pearson fiind invers proporțională, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează în sens opus: cu cât nivelul seric al LF este mai mic, cu atât este mai mare nivelul seric al IL-1 β , datele fiind prezentate în tabelul 12.

Analiza corelațională efectuată pentru a determina relația dintre valorile serice materne ale LF și IL-6 în lotul de studiu a stabilit un coeficient de corelație negativ ($r_s = -0,377$ 95%CI -0,580,

-0,148; $p=0,002$), corelația Pearson fiind invers proporțională, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează în sens opus: cu cât nivelul seric al LF este mai mic, cu atât este mai mare nivelul seric al IL-6.

Tabelul 12. Analiza corelațională (ρ Spearman) pentru proteinele polifuncționale imunomodulatoare și citokinele proinflamatorii din serul matern în lotul de studiu

	IL-1 β , pg/ml	IL-6, pg/ml	TNF- α , pg/ml
LF, U/ml	-0,396**	-0,377**	-0,450**
Sig. (2-tailed)	0,001	0,002	<0,001
95% CI	-0,608	-0,580	-0,654
	-0,133	-0,149	-0,212
α 2-MG, pg/ml	0,289*	0,609**	0,522**
Sig. (2-tailed)	0,019	<0,001	<0,001
95% CI	0,028	0,406	0,291
	0,525	0,757	0,693

În același timp, analiza corelațională, efectuată cu scopul de a determina legătura dintre valorile serice materne ale LF și TNF- α în lotul de studiu, a stabilit, la fel, un coeficient de corelație negativ ($r_s=-0,450$ 95%CI -0, 654, -0, 212; $p<0,002$), corelația Pearson fiind invers proporțională, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează în sens opus: cu cât nivelul seric al LF este mai mic, cu atât este mai mare nivelul seric al TNF- α .

Analiza corelațională dintre proteinele imunomodulatoare și citokinele proinflamatorii a oferit informații esențiale despre interacțiunea dintre aceste biomolecule în contextul nașterii premature. Rezultatele studiului nostru au evidențiat o corelație inversă semnificativă între nivelurile serice de LF și citokinele proinflamatorii, confirmând ipoteza conform căreia deficitul de LF este asociat cu un răspuns inflamator amplificat.

Totodată, în cadrul actualei cercetări am fost interesați să studiem raportul corelațional dintre LF și citokinele proinflamatorii la femeile din lotul de control. Prin urmare, analiza corelațională, efectuată în scopul determinării unei legături între valorile serice materne ale LF și IL-1 β în lotul de control, a stabilit un coeficient de corelație negativ ($r_s=-0,018$ 95%CI -0,290, 0,242; $p=0,889$), corelația Pearson fiind invers proporțională, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează în sens opus (tabelul 13).

Tabelul 13. Analiza corelațională (ρ Spearman) pentru proteinele polifuncționale imunomodulatoare și citokinele proinflamatorii din serul matern în lotul de control

	IL-1β, pg/ml	IL-6, pg/ml	TNF-α, pg/ml
LF, U/ml	-0,018	0,078	0,122
Sig. (2-tailed)	0,889	0,539	0,332
95% CI	-0,290	-0,191	-0,173
	0,242	0,328	0,399
α2-MG, pg/ml	0,230	-0,113	-0,066
Sig. (2-tailed)	0,066	0,371	0,602
95% CI	-0,008	-0,385	-0,336
	0,471	0,182	0,227

Analiza corelațională efectuată pentru a determina relația dintre valorile serice materne ale LF și IL-6 în lotul de control a stabilit un coeficient de corelație pozitiv ($r_s=0,078$ 95%CI -0,191, -0,328; $p=0,539$), corelația Pearson fiind direct proporțională, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează în sens direct. Analiza corelațională, efectuată cu scopul de a determina legătura dintre valorile serice materne ale LF și TNF- α în lotul de control, a stabilit, la fel, un coeficient de corelație pozitiv ($r_s=0,122$ 95%CI -0,173, -0,399; $p=0,332$), corelația Pearson fiind direct proporțională, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează în sens direct.

Datele obținute în cadrul studiului au fost confirmate și de alți cercetători, care consideră că LF joacă un rol important în modularea inflamației în contextul NP, având potențialul de a influența nivelurile citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-1 β , IL-6 și TNF- α . Prin urmare, un nivel optim de LF ar putea acționa ca un agent protector, antiinflamator, ajutând la menținerea unei stări de echilibru în sistemul imun matern, iar nivelurile scăzute ale LF scad capacitatea de defensă a organismului gestant, astfel inducând creșterea valorilor IL-1 β , IL-6 și TNF- α și riscul de travaliu prematur [139].

α 2-MG joacă un rol important în sinteza, transportul de citokine proinflamatorii. Astfel, în cadrul studiului actual am fost interesați să identificăm legătura dintre valorile serice materne ale α 2-MG și cele ale citokinelor proinflamatorii cum ar fi IL-1 β , IL-6 și TNF- α . Deși nu este identificată direct ca un factor de declanșare a NP, există dovezi că un dezechilibru în nivelurile de α 2-MG sau activarea anormală a acesteia ar putea influența procesele biologice asociate travaliului prematur.

Astfel, în cadrul cercetării actuale am fost interesați să stabilim legătura dintre valorile serice materne ale α 2-MG și citokinele proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α . Prin urmare, în

urma analizei corelaționale efectuate pentru determinarea unei legături între valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG și IL-1 β în lotul de studiu, s-a stabilit un coeficient de corelație pozitiv ($r_s=0,289$ 95%CI 0,028, 0,525; $p=0,019$), corelația Pearson fiind directă, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează direct proporțional: cu cât nivelul seric al $\alpha 2$ -MG crește, cu atât este mai mare nivelul seric al IL-1 β .

Datele ce reflectă analiza corelațională pentru determinarea unei legături între valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG și IL-6 în lotul de studiu indică un coeficient de corelație pozitiv ($r_s=0,609$ 95%CI 0,406, 0,757; $p<0,001$), corelația Pearson fiind directă, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează direct proporțional: cu cât nivelul seric al $\alpha 2$ -MG crește, cu atât este mai mare nivelul seric al IL-6.

La fel, datele ce reflectă analiza pentru determinarea unei legături între valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG și TNF- α în lotul de studiu prezintă un coeficient de corelație pozitiv ($r_s=0,522$ 95%CI 0,291, 0,693; $p<0,001$), corelația Pearson fiind directă, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează direct proporțional: cu cât nivelul seric al $\alpha 2$ -MG crește, cu atât este mai mare nivelul seric al TNF- α .

Totodată, în cadrul cercetării actuale ne-am propus să stabilim legătura dintre valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG cu citokinele proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α la femeile din lotul de control. Așadar, în urma analizei corelaționale efectuate pentru determinarea unei legături între valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG și IL-1 β în lotul de control s-a stabilit un coeficient de corelație pozitiv ($r_s=0,230$ 95%CI -0,008, 0,471; $p=0,066$), corelația Pearson fiind directă, ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează direct proporțional. Datele ce reflectă analiza corelațională pentru determinarea unei legături între valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG și IL-6 în lotul de control au arătat un coeficient de corelație negativ ($r_s=-0,113$ 95%CI -0,385, 0,182; $p=0,371$), corelația Pearson fiind inversă. Iar datele ce reflectă analiza pentru determinarea unei legături între valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG și TNF- α în lotul de control au evidențiat un coeficient de corelație negativ ($r_s=-0,066$ 95%CI -0,336, 0,227; $p=0,227$), corelația Pearson fiind indirectă.

Rezumând datele obținute, putem concluziona că inflamația joacă un rol semnificativ în declanșarea NP. Rezultatele studiului actual au identificat corelații directe între nivelurile scăzute ale LF și ridicate ale $\alpha 2$ -MG cu markerii inflamatori dovediți în implicarea mecanismelor de declanșare a NP, precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α , sugerând o legătură între dereglările sistemului imun înăscut și complicațiile sarcinii. Totodată, rezultatele studiului realizat au arătat că în cazul femeilor care au născut prematur a fost stabilită o corelație strânsă între valorile serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare cum sunt LF și $\alpha 2$ -MG din sângele periferic matern

cu valorile serice ridicate ale interleukinelor proinflamatorii precum IL-1 β , IL-6 și TNF- α din sângele periferic matern. Prin urmare, putem susține rolul acestor proteine ca biomarkeri predictivi pentru nașterea prematură, când monitorizarea lor poate îmbunătăți managementul clinic, facilitând identificarea precoce a sarcinilor cu risc crescut.

5. DETERMINAREA PREDICTORILOR POTENȚIALI PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ CU ELABORAREA ALGORITMULUI PENTRU OPTIMIZAREA CONDUITEI OBSTETRICALE ȘI ÎMBUNĂȚĂȚIREA REZULTATELOR PERINATALE

5.1. Elaborarea modelelor clinice predictive pentru nașterea prematură

Unul din obiectivele studiului nostru a fost determinarea predictorilor potențiali pentru nașterea prematură cu ajutorul modelelor predictive. Prin urmare, modelele predictive pot combina o varietate de factori de risc, ceea ce nu permite o simplă analiză, oferind o estimare mai exactă a probabilității de naștere prematură comparativ cu evaluarea clinică tradițională. Astfel, integrarea modelelor predictive în practica clinică pentru predicția nașterii premature în baza datelor despre evoluția sarcinii, prezența patologiei asociate sarcinii și/sau acutizarea patologiei cronice preexistente permit implementarea intervențiilor țintite și timpurii pentru îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Modelele predictive reprezintă un instrument statistic și de învățare automată care utilizează date clinice și demografice pentru a estima probabilitatea ca o femeie însărcinată să nască prematur. Prin urmare, acest instrument statistic elaborat poate fi extrem de util în identificarea precoce a gestantelor cu risc sporit din primul trimestru de sarcină, permițând astfel o monitorizare mai atentă, personalizată și o intervenție mai timpurie în managementul de prevenție a acestei complicații obstetricale.

Pornind de la cele expuse anterior, în scopul elaborării modelelor clinice predictive pentru nașterea prematură a fost utilizată metoda statistică de regresie logistică. Această metodă este practică pentru a modela relația dintre o variabilă dependentă binară (0 – informația despre evoluția sarcinii, prezența patologiei asociate sarcinii și/sau acutizarea patologiei cronice preexistente nu poate să prezică probabilitatea de naștere prematură mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă (o singură patologie) și 1 – informația despre evoluția sarcinii, prezența patologiei asociate sarcinii și/sau acutizarea patologiei cronice preexistente poate să prezică probabilitatea de naștere prematură mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă) și o variabilă independentă, în cazul cercetării curente este NP. Estimarea coeficienților în regresia logistică se efectuează prin metode de maximă verosimilitate. Prin urmare, metoda aplicată se referă la găsirea coeficienților (datelor anamnestice și de evoluție a sarcinii) care maximizează probabilitatea de observare a setului de date, care va fi inclus în modelul predictiv.

Având în vedere obiectivul propus în cadrul studiului curent, pentru a răspunde la întrebarea de bază din compartimentul dat al cercetării, au fost elaborate următoarele modele clinice predictive:

Modelul clinic predictiv 1 propus este elaborat în baza regresiei logistice; el a inclus date anamnestice și de evoluție a sarcinii cu următoarele covariabile: anemia ferodeficitară în sarcină, iminența de avort spontan, prezența vulvovaginitei și acutizarea patologiei preexistente sarcinii.

Pentru validarea acestui model predictiv au fost formulate următoarele ipoteze:

Ipoteza nulă – care presupune că informația despre evoluția sarcinii, prezența patologiei asociate sarcinii și/sau acutizarea patologiei cronice preexistente nu poate să prezică probabilitatea de naștere prematură mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă (o singură patologie).

Ipoteza alternativă – care presupune că informația despre evoluția sarcinii, prezența patologiei asociate sarcinii și/sau acutizarea patologiei cronice preexistente poate să anticipeze probabilitatea de naștere prematură mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă (o singură patologie).

Astfel, pornind de la analiza datelor pentru „*Modelul clinic predictiv 1*”, au fost obținute informații confirmative ce au demonstrat abilitatea acestuia de a prezice probabilitatea de naștere prematură, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df4} = 63,311$, $p < 0,001$). Rezultatul obținut asigură că modelul de regresie logistică construit este util, iar predictorii incluși în acesta au o putere explicativă semnificativă, valoarea $p < 0,001$ indicând faptul că este foarte puțin probabil să obținem un rezultat similar din întâmplare. Analiza ulterioară a prezentat următoarele caracteristici ale modelului validat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square* obținut, care reprezintă o măsură statistică utilizată pentru a evalua cât de bine modelul elaborat prezice o variabilă dependentă pe baza unei sau mai multor variabile independente, a prezentat o valoare de 0,533. Valoarea obținută relevă că predictorii (covariabilele din acest model) au explicat mai mult de jumătate (53,3%) din variabilele dependente. Cu alte cuvinte, modelul obținut captează peste jumătate din variația totală a datelor, însă valoarea obținută de 0,533 sugerează că modelul are o putere predictivă moderată și oferă o explicație parțială a fenomenului studiat de NP.

Indicatorul de calibrare (*testul Hosmer–Lemeshow*) din cadrul acestui model predictiv a demonstrat o valoare: $\chi^2_{df4} = 0,864$, $p = 0,930$, ceea ce indică faptul că există o probabilitate foarte mare (93%) de a obține o statistică de test cel puțin la fel de extremă, în alte cazuri, ca cea observată, presupunând că modelul este corect specificat. Rezultatul obținut sugerează că nu există suficiente dovezi pentru a respinge ipoteza alternativă. Prin urmare, o valoare p mare, precum 0,930 indică o bună calibrare a modelului, ceea ce denotă că probabilitatea predictată de model este în acord cu probabilitățile observate ale datelor. Cu alte cuvinte, modelul este bine calibrat și poate fi folosit pentru a estima cu acuratețe probabilitatea de NP pentru noi observații. Scorul

obținut al modelului elaborat are o capacitate bună de a determina dacă gestanta va naște prematur cu abilitatea de a stratifica bine riscurile.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare a acestui model predictiv, și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egali cu 69,2% și 90,8%. Prin urmare, rezultatele obținute relevă că modelul identifică corect 90,8% dintre cazurile reale de NP. Procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 80,0%, rezultatele au fost obținute la valoarea de 0,5 a punctului critic (figura 17).

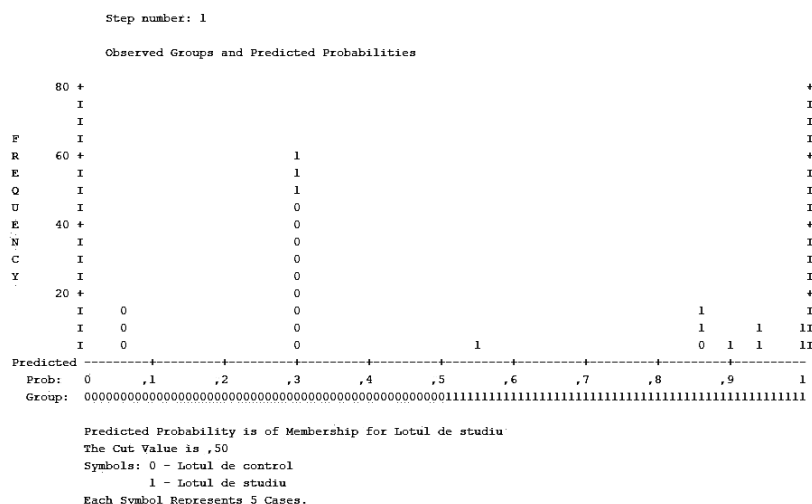


Figura 17. Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 1

Modelul elaborat a prezentat următoarele caracteristici ale constantelor, reprezentate în tabelul 14.

Tabelul 14. Variabilele din ecuația finală pentru Modelul clinic predictiv 1

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Anemia ferodeficitară în sarcină	-1,977	0,718	7,576	1	0,006	0,139	0,034	0,566
Iminență de avort spontan	2,671	0,699	14,599	1	0,000	14,458	3,673	56,914
Vulvovaginită	3,553	1,129	9,908	1	0,002	34,927	3,822	319,159
Acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii	3,040	0,993	9,379	1	0,002	20,897	2,987	146,195
Constanta	1,114	0,785	2,011	1	0,156	3,046		

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației, B – coeficienții B, S.E. – erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig. – semnificație statistică, Exp (B) – valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) – intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanselor), Lower – valoarea minimă, Upper – valoarea maximală.

Modelul elaborat a inclus constanta (B = 1,114), dintre care: anemia fierodeficitară în sarcină (B = -1,977) cu ($\chi^2_{df1} = 7,576$, $p < 0,001$) (95% ÎÎ: 0,034-0,566%), iminența de avort

spontan ($B = 2,671$) cu ($\chi^2_{df1} = 14,599$, $p < 0,001$) (95% Î: 3,673-56,914%), vulvovaginita în timpul sarcinii ($B = 3,553$) cu ($\chi^2_{df1} = 9,908$, $p < 0,002$) (95% Î: 3,822-319,159%), precum și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($B = 3,040$) cu ($\chi^2_{df1} = 9,379$, $p < 0,002$) (95% Î: 2,987-146,195%).

Analiza stabilității prin reeșantionarea modelului propus pentru determinarea probabilității nașterii premature prin metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a arătat că coeficientul este stabil, semnificativ și semnul în față rămâne neschimbat (tabelul 15).

Tabelul 15. **Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în Modelul clinic predictiv 1**

	B	Bootstrap ^a				
		Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Anemia fierodeficitară în sarcină	-1,977	-1,379	4,740	0,003	-20,175	-0,896
Iminență de avort spontan	2,671	1,124	5,007	0,001	1,436	21,709
Vulvovaginită	3,553	7,555	10,874	0,004	1,875	38,747
Acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii	3,040	3,549	7,588	0,001	1,867	22,283
Constanta	1,114	1,360	4,739	0,071	-0,131	19,252

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației, B – coeficienții B, S.E. – erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig. – semnificație statistică, Exp (B) – valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) – intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanselor), Lower – valoarea minimă, Upper – valoarea maximală.

Suprafața sub curba ROC, pentru *Modelul clinic predictiv 1*, a constituit 0,852 (95% Î 0,786, 0,918), cu o diferență semnificativă față de valoarea 0,5 ($p < 0,001$) (figura 18).

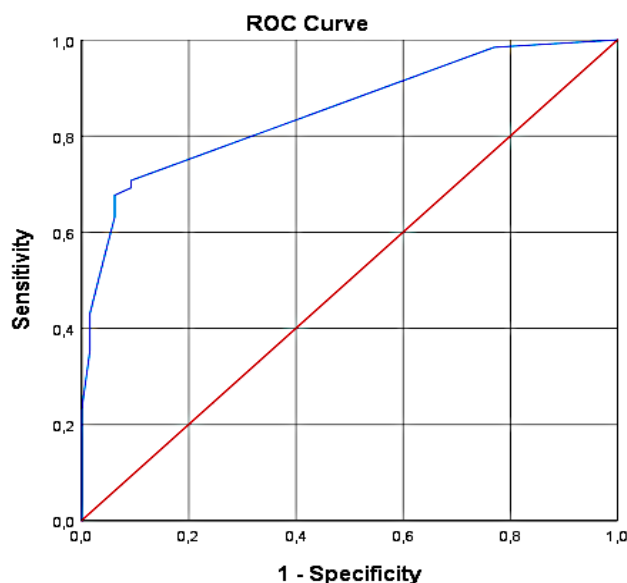


Figura 18. **Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 1**

Prin urmare, modelul predictiv elaborat cu o valoare AUC de 0,852, o sensibilitate de 90,8% și o specificitate de 69,2% este considerat un model foarte bun pentru identificarea cazurilor pozitive (sensibilitatea ridicată) și a cazurilor negative (specificitatea bună) și distingerea cu încredere între cele două clase.

Așadar, modelul elaborat are capacitatea predictivă pentru nașterea prematură, având 4 predictorii după cum urmează. Anemia fierodeficitară în sarcină reprezintă un predictor care crește probabilitatea pentru nașterea prematură cu $OR=0,139$ (95%ÎÎ 0,34-0,566%). Iminența de avort spontan crește probabilitatea nașterii premature cu $OR=14,458$ (95%ÎÎ 3,673-56,914%). Un alt predictor – prezența vulvovaginitei în timpul sarcinii crește probabilitatea de naștere prematură cu $OR=34,927$ (95%ÎÎ 3,822-319,159%), ultimul predictor fiind acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii cu $OR=20,897$ (95%ÎÎ 2,987-146,195%).

Modelul clinic predictiv 2 elaborat în baza regresiei logistice a fost suplinit în comparație cu *Modelul clinic predictiv 1* cu mai multe covariabile, printre care: vârsta pacientei și existența patologiei inflamatoare-infecțioase a sistemului respirator. Astfel, elaborarea *Modelului clinic predictiv 2* a permis completarea informației despre gravidă și evoluția sarcinii curente, cu detalierea relațiilor din cadrul ecuației eventuale și, drept rezultat, a îmbunătățit modelul elaborat.

Modelul clinic predictiv 2 a demonstrat abilitatea de a prezice nașterea prematură, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df6} = 90,309$, $p<0,001$), ceea ce asigură că modelul de regresie logistică construit este util și predictorii incluși în acesta au o putere explicativă semnificativă, iar valoarea $p<0,001$ indică faptul că este foarte puțin probabil să obținem un asemenea rezultat din întâmplare. Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a prezentat valoarea 0,668 (66,8%), ceea ce înseamnă că predictorii incluși din cadrul acestui model predictiv au explicat/acoperit 2/3 din dispersia variabilei de interes dependente (NP). Important este de menționat faptul că valoarea acestui model este mai mare decât în modelul precedent.

Indicatorul de calibrare (*testul Hosmer–Lemeshow*) a prezentat o valoare nesemnificativă, $\chi^2_{df6} = 2,102$, $p = 0,910$, ceea ce exprimă un indicator al calibrării suficient, adică, scorul are capacitate bună (91%) de a determina dacă gestanta va naște prematur cu abilitatea de a stratifica bine riscurile.

Modelul a inclus constanta ($B = -1,758$) cu următoarele variabile: anemie fierodeficitară în sarcină ($B = -2,124$) cu ($\chi^2_{df1} = 6,494$, $p<0,011$) (95% ÎÎ: 0,023-0,612%), iminență de avort spontan ($B = 3,084$) cu ($\chi^2_{df1} = 13,581$, $p<0,0001$) (95% ÎÎ: 4,237-112,668%), vulvovaginita în timpul sarcinii ($B = 3,525$) cu ($\chi^2_{df1} = 10,063$, $p<0,002$) (95% ÎÎ: 3,846-299,735%), precum și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($B = 3,887$) cu ($\chi^2_{df1} = 12,762$, $p<0,0001$) (95% ÎÎ: 5,779-

Analiza stabilității modelului predictiv efectuată prin reeșantionarea variabilelor prin metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a determinat că coeficientul este stabil, semnificativ și semnul în față rămâne neschimbat, ceea ce înseamnă că predictorii potențiali identificați în acest model rămân a fi stabili (tabelul 17).

Tabelul 17. **Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în Modelul clinic predictiv 2**

	B	Bootstrap ^a				
		Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Vârsta mai mare de 30 de ani	1,026	0,153	0,530	0,011	0,262	2,365
Patologii inflamatorii asociate sarcinii [Sistemul respirator]	1,512	2,020	4,374	0,003	0,934	15,255
Vulvovaginită în sarcină	3,525	7,164	10,309	0,002	2,131	37,215
Acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii	3,887	4,301	8,086	0,001	2,350	24,523
Anemie fierodeficitară în sarcină	-2,124	-2,089	6,594	0,013	-24,724	-0,506
Iminență de avort spontan	3,084	1,454	6,452	0,001	1,625	23,475
Constanta	-1,758	1,606	6,704	0,203	-5,421	19,588

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației, B – coeficienții B, S.E.– erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.– semnificație statistică, Exp (B) – valorile odds ratio (OR), 95% C.I.for EXP(B) – intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanselor), Lower – valoarea minimă, Upper – valoarea maximală.

Suprafața sub curba (AUC) ROC, pentru modelul predictiv, a constituit 0,914, informativitatea testului fiind apreciată excelentă, cu 95% ÎI (0,865-0,963%) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0,5 ($p < 0,001$) (figura 20).

Prin urmare, o valoare de 0,914 a (AUC) ROC indică faptul că *Modelul clinic predictiv 2* elaborat are o performanță excelentă și indică un model de clasificare avansat, ceea ce sugerează o precizie înaltă a acestuia în a identifica gravidele cu risc de travaliu prematur.

Așadar, modelul elaborat are capacitatea de predicție a nașterii premature, având 6 predictorii după cum urmează. Vârsta gestantei mai mare de 30 de ani reprezintă un indicator semnificativ pentru nașterea prematură cu OR=2,789 (95%ÎI 1,068-7,281%); prezența patologiei infecțioase-inflamatorii a sistemului respirator crește probabilitatea nașterii premature cu OR=4,534 (95% ÎI 1, 852-11,098%). Anemia fierodeficitară în sarcină este un predictor care crește probabilitatea pentru nașterea prematură cu OR=0,12 (95%ÎI 0,23-0,612%), iar iminența de avort spontan crește probabilitatea nașterii premature cu OR=21,849 (95% ÎI 4,237-112,668%), un alt predictor –

vulvovaginita în timpul sarcinii crește probabilitatea de naștere prematură cu $OR=33,952$ (95%ÎI 3,846-299,735%), ultimul predictor fiind acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii cu $OR = 48,740$ (95%ÎI 5,779-411,077%).

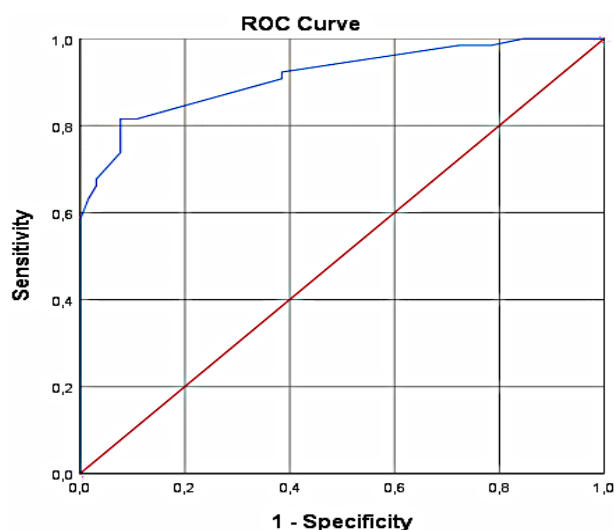


Figura 20. **Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 2**

Sumarizând cele expuse anterior, putem concluziona că *Modelul clinic predictiv 2* demonstrează o performanță remarcabilă în clasificarea datelor, având la baza sa șase predictorii potențiali și valoarea AUC excelentă de 0,914. Această metrică înaltă sugerează că modelul este capabil să distingă cu acuratețe între clasele pozitive și negative, oferind un nivel de încredere ridicat în predicția sa.

Modelul clinic predictiv 3 elaborat a înrolat în calitate de covariate următoarele date: patologiiile inflamatoare-infecțioase asociate sarcinii precum: cele ale sistemului respirator, tractului genital și ale sistemului renal, adițional fiind inclusă și variabila de vârstă a gestantei mai mare de 30 de ani.

Modelul dat elaborat a demonstrat abilitatea de a prezice nașterea prematură, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df=56,076}$, $p<0,001$), ceea ce asigură că modelul elaborat în baza regresiei logistice este util, iar predictorii incluși au o putere explicativă semnificativă; valoarea $p<0,001$ indică faptul că este foarte puțin probabil să obținem un asemenea rezultat din întâmplare. Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a prezentat valoarea 0,467 (46,7%), ceea ce ne arată că 46,7% din dispersia de interes (nașterea prematură) a fost explicată/acoperită de către covariatele din modelul predictiv propus. Cu alte cuvinte, modelul elaborat este moderat de bun pentru a prezice NP.

Indicatorul de calibrare (*testul Hosmer-Lemeshow*) a demonstrat o valoare nesemnificativă, $\chi^2_{df=7}=10,636$, $p=0,155$ – un indicator al calibrării suficient, datele fiind fidele în sensul preciziei

rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor cu abilitatea de a stratifica pacientele după riscurile studiate din cadrul grupelor evidențiate.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare, și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egali cu 67,7% și 90,8%, respectiv, procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 79,2%. Rezultatele au fost obținute la valoarea de 0,5 a punctului critic (figura 21).

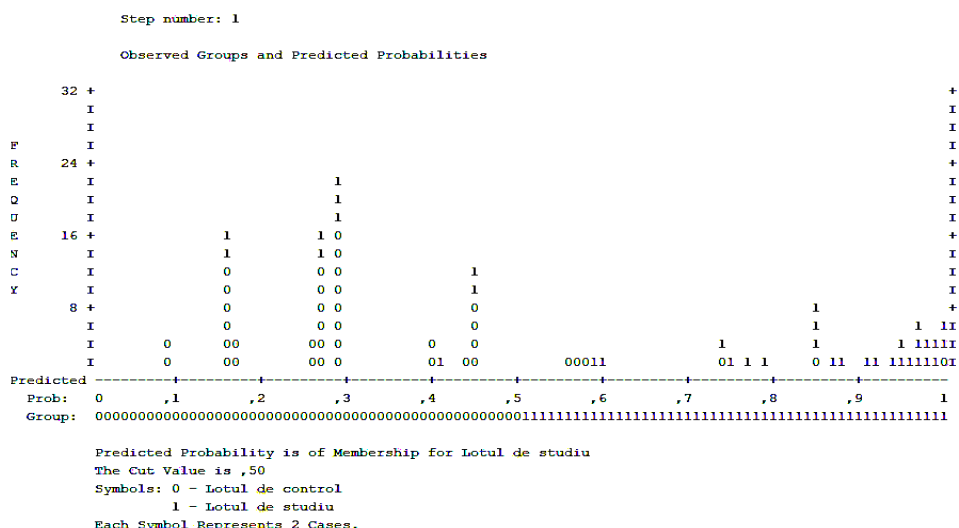


Figura 21. Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 3

Prin urmare, o sensibilitate atât de mare sugerează că modelul elaborat este foarte bun în a identifica cazurile pozitive, dar o specificitate mai mică indică faptul că ar putea clasifica un număr semnificativ de observații negative ca fiind pozitive (fals pozitive).

Modelul elaborat a prezentat următoarele caracteristici ale constantelor, prezentate în tabelul 18.

Tabelul 18. Variabilele din ecuația finală a Modelului clinic predictiv 3

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Vârsta mai mare de 30 de ani	0,681	0,375	3,301	1	0,069	1,975	0,948	4,115
Patologii inflamatorii asociate sarcinii [Sistemul respirator]	1,436	0,413	12,115	1	0,001	4,204	1,873	9,436
Patologii inflamatorii asociate sarcinii [Tractul genital]	1,308	0,429	9,275	1	0,002	3,698	1,594	8,578
Patologii inflamatorii asociate sarcinii [Sistemul renal]	0,646	0,219	8,671	1	0,003	1,908	1,241	2,933
Constanta	-3,062	1,002	9,327	1	0,002	0,047		

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației, B – coeficienții B, S.E.– erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.– semnificație statistică, Exp (B) – valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) – intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanselor), Lower – valoarea minimă, Upper – valoarea maximală.

Așadar, modelul elaborat a inclus constanta de bază ($B=-3,062$), dintre care: vârsta mai mare de 30 de ani ($B=0,681$) cu ($\chi^2_{df1}=3,301$, $p=0,069$) (95% ÎI:0,948-4,115%), patologii inflamatorii asociate sarcinii ale sistemului renal ($B=0,646$) cu ($\chi^2_{df1}=8,671$, $p=0,003$) (95% ÎI:1,241-2,933)%, tractului genital ($B=1,308$) cu ($\chi^2_{df1}=9,275$, $p=0,002$) (95% ÎI:1,594-8,578%) și ale sistemului respirator ($B=1,436$) cu ($\chi^2_{df1}=12,115$, $p=0,001$) (95% ÎI:1,873-9,436%).

Analiza stabilității prin reeșantionarea modelului propus pentru determinarea probabilității nașterii premature prin metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a arătat că coeficientul este stabil, semnificativ și semnul în față rămâne neschimbat (tabelul 19).

Tabelul 19. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în Modelul clinic predictiv 3

	B	Bootstrap ^a				
		Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Vârsta mai mare de 30 de ani	0,681	0,065	0,368	0,042	0,065	1,551
Patologii inflamatorii asociate sarcinii [Sistemul respirator]	1,436	2,161	5,234	0,006	0,750	19,379
Patologii inflamatorii asociate sarcinii [Tractul genital]	1,308	1,164	2,890	0,002	0,770	10,355
Patologii inflamatorii asociate sarcinii [Sistemul urinar]	0,646	0,063	0,272	0,001	0,232	1,300
Constanta	-3,062	-0,268	0,987	0,002	-5,458	-1,620

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației, B – coeficienții B, S.E.– erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.– semnificație statistică, Exp (B) – valorile odds ratio (OR), 95% C.I.for EXP(B) – intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanselor), Lower – valoarea minimă, Upper – valoarea maximală.

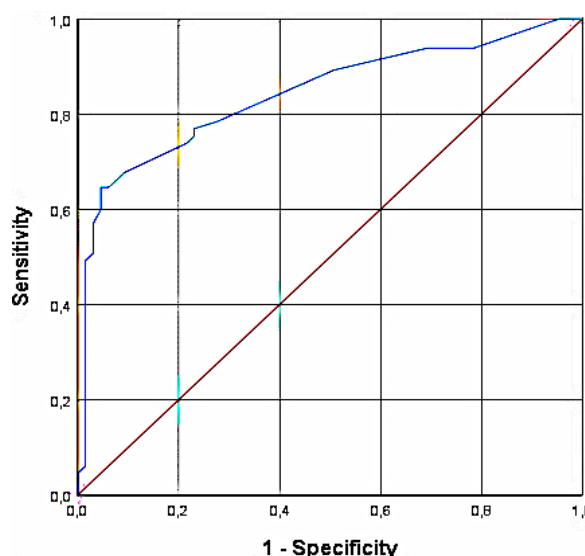


Figura 22. Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 3

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv, a constituit 0,842, informativitatea testului fiind una foarte bună, cu 95%ÎÎ (0,771, 0,912) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0,5 ($p < 0,001$) (figura 22). Astfel, o valoare AUC de 0,842 indică o performanță bună a acestui model predictiv.

Așadar, modelul elaborat are capacitatea de predicție a nașterii premature, având 4 predictori după cum urmează: vârsta gravidei mai mare de 30 de ani – cu cât e mai mare vârsta gestantei, cu atât mai mult crește probabilitatea nașterii premature cu $OR=1,975$ (95%ÎÎ 0,948-4,115%), existența patologiilor inflamatorii ale sistemului renal, tractului genital și ale sistemului respirator, respectiv, va crește probabilitatea de naștere prematură cu $OR=1,908$ (95%ÎÎ 1,241-2,933%), $OR=3,698$ (95%ÎÎ 1,594-8,578%) și $OR=4,204$ (95%ÎÎ 1,873-9,436%).

În ansamblu, rezultatele *Modelului clinic predictiv 3* indică o performanță satisfăcătoare. Modelul dat explică o parte semnificativă din variația datelor, se potrivește bine cu datele și prezice cu acuratețe cazurile de NP. Cu toate acestea, este important de menționat că modelul ar putea clasifica un număr semnificativ de observații negative ca fiind pozitive. Astfel, modelul oferă o bună bază pentru luarea deciziilor, dar este important să fie perfecționat, având în vedere atât punctele sale forte, cât și limitările.

5.2. Evaluarea comparativă a modelelor clinice predictive pentru nașterea prematură

În procesul cercetării, pornind de la obiectivele studiului și de la rezultatele obținute, am fost interesați de efectuarea analizei comparative a modelelor predictive obținute pentru a determina care din aceste trei a prezentat valori semnificative mai mari și care poate fi propus spre aplicare în practică (tabelul 20).

Tabelul 20. **Evaluarea comparativă a curbelor ROC pentru modelele clinice predictive elaborate**

Test Result Pair(s)	Asymptotic		AUC Difference	Std. Error Difference ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	z	Sig. (2-tail) ^a			Lower Bound	Upper Bound
Modelul 1 – Modelul 2	-2,948	0,003	-0,062	0,231	-0,103	-0,021
Modelul 1 – Modelul 3	0,247	0,805	0,010	0,255	-0,071	0,092
Modelul 2 – Modelul 3	2,375	0,018	0,072	0,243	0,013	0,132

Prin urmare, analiza comparativă a *modelului clinic predictiv 1* cu *modelul clinic predictiv 2* a stabilit că ambele modele sunt semnificative sub aspect statistic (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df4} = 63,311$, $p < 0,001$) vs (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df6} = 90,309$,

$p < 0,001$), ceea ce relevă că cel puțin un predictor din ecuația ambelor modele contribuie semnificativ la evocarea variației în variabila dependentă (NP). La fel, a fost stabilit că *modelul clinic predictiv 1* comparativ cu *modelul clinic predictiv 2* a demonstrat inferioritatea sa printr-un coeficient mai mic de determinare (55,3% vs 66,8%), ceea ce sugerează că *modelul clinic predictiv 2* explică o proporție mai mare din variația datelor, indicând o putere predictivă mai înaltă, incluzând mai multe variabile în componența sa (6) precum: anemia fierodeficitară în sarcină ($B = -2,124$) cu ($\chi^2_{df1} = 6,494$, $p < 0,011$) (95% ÎI: 0,023-0,612%), iminența de avort spontan ($B = 3,084$) cu ($\chi^2_{df1} = 13,581$, $p < 0,0001$) (95% ÎI: 4,237-112,668%), vulvovaginita în timpul sarcinii ($B = 3,525$) cu ($\chi^2_{df1} = 10,063$, $p < 0,002$) (95% ÎI: 3,846-299,735%), acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($B = 3,887$) cu ($\chi^2_{df1} = 12,762$, $p < 0,0001$) (95% ÎI: 5,779-411,077%), vârsta femeii mai mare de 30 de ani ($B = 1,026$), ($\chi^2_{df1} = 4,388$, $p < 0,036$) (95% ÎI: 1,068-7,281%) și patologiile inflamatorii asociate sarcinii ale sistemului respirator ($B = 1,512$) cu ($\chi^2_{df1} = 10,953$, $p < 0,001$) (95% ÎI: 1,852-11,098%). Calibrarea este adecvată în cazul ambelor modele: *modelul clinic predictiv 1* ($\chi^2_{df4} = 0,864$, $p = 0,930$) comparativ cu *modelul clinic predictiv 2* ($\chi^2_{df6} = 2,102$, $p = 0,910$), însă *modelul clinic predictiv 2* pare să se potrivească mai bine, având o valoare p puțin mai mică. *Modelul clinic predictiv 2* clasifică mai bine cazurile negative din cadrul ecuației create, indicând o precizie mai mare în a identifica observațiile care nu aparțin clasei pozitive cu specificitatea 81,5% și sensibilitatea 92,3%, versus *modelul clinic predictiv 1* cu specificitatea 69,2% și sensibilitatea 90,8%. Mai mult decât atât, a fost determinată și diferența semnificativă a valorilor suprafeței sub curba ROC ($z = -2,948$, $p = 0,003$), fiind mai extinsă pentru *modelul clinic predictiv 2* – un indicator ce determină că acest model prezintă o abilitate discriminativă mai bună față de *modelul clinic predictiv 1*.

Analiza comparativă a *modelului clinic predictiv 1* cu *modelul clinic predictiv 3* a prezentat următoarele rezultate: ambele modele sunt semnificative din punct de vedere statistic (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df4} = 63,311$, $p < 0,001$) vs (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df} = 56,076$, $p < 0,001$), indicând că cel puțin un predictor identificat în cadrul acestor ecuații contribuie semnificativ la explicarea variației în variabila dependentă (NP). *Modelul clinic predictiv 1* explică o proporție mai mare din variația datelor Nagelkerke *R Square* – el a prezentat o valoare de 0,533 versus Nagelkerke *R Square* cu valoarea 0,467 a *modelului clinic predictiv 3*, sugerând astfel o putere predictivă mai bună. La fel, *modelul clinic predictiv 1* prezintă o specificitate mai mare – 69,2% versus 67,7% în cazul *modelului clinic predictiv 3*, clasificând mai bine cazurile negative. Ambele modele au aceeași sensibilitate de 90,8%, astfel clasificând corect cazurile pozitive, iar *modelul clinic predictiv 1* pare a fi mai calibrat ($\chi^2_{df4} = 0,864$, $p = 0,930$), având o valoare p mai mare decât *modelul clinic predictiv 3* ($\chi^2_{df7} = 10,636$, $p = 0,155$). *Modelul clinic predictiv 1* are o valoare AUC sub curba ROC mai mare 0,852 față de *modelul clinic predictiv 3* care a prezentat

un coeficient de determinare inferior 0,84 ($z = 0.247$, $p = 0.805$), indicând o performanță mai bună în ceea ce privește capacitatea de a desține între cele două clase.

Concluzionând cele expuse anterior, putem deduce că *modelul clinic predictiv 1* este superior *modelului clinic predictiv 3*, oferind o explicație mai bună a variației datelor și prezintă o specificitate a acestuia mai bună.

Analizând *modelul clinic predictiv 2*, care a inclus mai multe comorbidități, precum și variabila de vârstă a pacientei, comparativ cu *modelul clinic predictiv 3*, am obținut următoarele rezultate: ambele modele sunt semnificative sub aspect statistic (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df6} = 90,309$, $p < 0,001$) vs (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df} = 56,076$, $p < 0,001$), indicând că cel puțin un predictor identificat în cadrul acestor ecuații contribuie semnificativ la explicarea variației în variabila dependentă (NP). *Modelul clinic predictiv 2* justifică o proporție mai mare din variația datelor *Nagelkerke R Square* și a prezentat o valoare de 0,668 versus *Nagelkerke R Square* cu valoarea 0,467 a *modelului clinic predictiv 3*, sugerând astfel o putere predictivă mai bună. Ambele modele se potrivesc bine cu datele din cadrul ecuațiilor, însă *modelul clinic predictiv 2* se concordează mai bine, având o valoare p mai mare – $p = 0,910$ vs $p = 0,155$ în cazul *modelului clinic predictiv 3*. La fel, *modelul clinic predictiv 2* prezintă o specificitate mai mare – 81,5% versus 67,7% în cazul *modelului clinic predictiv 3*, clasificând mai bine cazurile negative. *Modelul clinic predictiv 2* prezintă o sensibilitate ușor mai mare, clasificând corect ca pozitive un procent mai mare din cazurile pozitive. *Modelul predictiv 2* are o valoare AUC sub curba ROC mai mare de 0,914 față de *modelul clinic predictiv 3*, care a prezentat un coeficient de determinare inferior 0,842 ($z = 2,375$, $p = 0,018$).

În concluzie, pe baza indicatorilor furnizați, *Modelul clinic predictiv 2* are indicatori mai înalți decât *modelul clinic predictiv 3*. Oferă o explicație mai bună a variației datelor, se potrivește mai bine cu datele din cadrul ecuației create și prezintă o acuratețe mai mare în clasificare.

Pornind de la rezultatele obținute, s-a stabilit că *Modelul clinic predictiv 2* prezintă o performanță generală mai bună față de *Modelul clinic predictiv 1* și *Modelul clinic predictiv 3*, atât în ceea ce privește explicarea variației datelor, cât și în ceea ce privește numărul mai mare de variabile incluse în ecuație (6) precum: anemia fierodeficitară în sarcină ($B = -2,124$) cu ($\chi^2_{df1} = 6,494$, $p < 0,011$) (95% ÎI: 0,023-0,612%), iminența de avort spontan ($B = 3,084$) cu ($\chi^2_{df1} = 13,581$, $p < 0,0001$) (95% ÎI: 4,237-112,668%), vulvovaginita în timpul sarcinii ($B = 3,525$) cu ($\chi^2_{df1} = 10,063$, $p < 0,002$) (95% ÎI: 3,846-299,735%), acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($B = 3,887$) cu ($\chi^2_{df1} = 12,762$, $p < 0,0001$) (95% ÎI: 5,779-411,077%), vârsta femeii mai mare de 30 de ani ($B = 1,026$), ($\chi^2_{df1} = 4,388$, $p < 0,036$) (95% ÎI: 1,068-7,281%) și patologiiile inflamatorii asociate sarcinii ale sistemului respirator ($B = 1,512$) cu ($\chi^2_{df1} = 10,953$, $p < 0,001$) (95% ÎI: 1,852-

11,098%). Prin urmare, cu cât mai mulți parametri sunt incluși într-un model predictiv, cu atât probabilitatea de NP poate fi calculată mai exact.

Așadar, modelul elaborat are capacitatea de predicție a nașterii premature, având 6 predictori după cum urmează: vârsta femeii mai mare de 30 de ani reprezintă un indicator semnificativ pentru nașterea prematură cu $OR=2,789$ (95%ÎÎ 1,068-7,281%); prezența patologiei infecțioase-inflamatorii a sistemului respirator crește probabilitatea nașterii premature cu $OR=4,534$ (95% ÎÎ 1, 852-11,098%); anemia fierodeficitară în sarcină este un predictor care crește probabilitatea pentru nașterea prematură cu $OR=0,12$ (95%ÎÎ 0,23-0,612%), iar iminența de avort spontan crește probabilitatea nașterii premature cu $OR=21,849$ (95% ÎÎ 4,237-112,668%) ; un alt predictor – vulvovaginita în timpul sarcinii crește probabilitatea de naștere prematură cu $OR=33,952$ (95%ÎÎ 3,846-299,735%), ultimul predictor cu cea mai mare putere de predicție reprezintă acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii cu $OR = 48,740$ (95%ÎÎ 5,779-411,077%).

La fel, *Modelul clinic predictiv 2* este mai echilibrat, oferind atât o sensibilitate ridicată (determină corect majoritatea cazurilor pozitive), cât și o specificitate bună (detectează corect majoritatea cazurilor negative).

În concluzie, pe baza indicatorilor prezentați anterior, *Modelul clinic predictiv 2* este de elecție, oferă o performanță mai bună atât în ceea ce privește explicarea variației datelor, cât și în ceea ce privește acuratețea clasificării și complexitatea datelor incluse în cadrul acestuia pentru predicția NP.

A prezentat valori semnificativ mai mari comparativ cu *Modelul clinic predictiv 1* ($z = -2.948$, $p = 0.003$) și *Modelul clinic predictiv 3* ($z = 2.375$, $p = 0.018$), cu suprafețe sub curba ROC a *Modelului clinic predictiv 1* și a *Modelului clinic predictiv 3* similare ($z = 0.247$, $p = 0.805$) comparativ cu cea a *Modelului clinic predictiv 2* ($z=-2,948$, $p=0,003$), care, fiind mai extinsă, a determinat un indicator superior celorlalte modele și acest model prezintă o abilitate discriminativă mai bună față de celelalte modele elaborate.

5.3. Dezvoltarea algoritmului pentru predicția nașterii premature

Elaborarea unui algorit pentru predicția nașterii premature reprezintă o directivă importantă în contextul provocărilor legate de morbiditatea și mortalitatea neonatală asociată. Astfel, integrarea complexă a factorilor de risc din cadrul modelelor predictive în algoritmul predictiv permite identificarea timpurie și exactă a gravidelor cu risc crescut de NP. Iar elaborarea unui algorit pentru predicția NP, bazat pe modele predictive clinice care integrează biomarkeri serici, precum Lactoferina și $\alpha 2$ -Macroglobulina, reprezintă un pas esențial în îmbunătățirea îngrijirii prenatale. Asocierea acestor biomarkeri serici cu alți factori clinici, precum istoricul somatic și cel obstetrical, vârsta gestantei, prezența patologiei asociate sarcinii cu modelele clinice predictive oferă un avantaj semnificativ prin reflectarea în mod direct a proceselor biologice asociate riscului

de naștere prematură, cum ar fi inflamația. Algoritmii bazați pe astfel de date permit o stratificare mai exactă a riscurilor și oferă instrumente pentru luarea deciziilor și intervențiilor timpurii.

Astfel, în conformitate cu rezultatele propriului studiu, a fost elaborat *Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană*. Drept urmare, detalierea unui algoritm pentru identificarea gravidelor cu risc de travaliu prematur permite aplicarea unor intervenții timpurii și strategii de management personalizat, facilitând intervenții terapeutice care ar putea îmbunătăți rezultatele materno-fetale.

Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană este structurat în trei etape esențiale, fiecare contribuind la identificarea și trierea țintită a gravidelor cu risc de travaliu prematur.

Etapa I: Identificarea inițială a gravidelor cu risc potențial de travaliu prematur.

Așadar, pentru identificarea inițială (la prima vizită prenatală) a gestantelor care sunt supuse riscului de travaliu pretermen, se va aplica *Modelul clinic predictiv 2 de naștere prematură*, care a fost elaborat în cadrul cercetării curente și care a prezentat valori semnificative mai mari comparativ cu celelalte modele predictive elaborate. Astfel, se va realiza o evaluare amănunțită a istoricului medical și obstetrical, inclusiv vârsta, antecedentele obstetricale și comorbiditățile existente. Se va aplica un sistem de punctaj, în care fiecare covariabilă din *Modelul clinic predictiv* va primi punctaj corespunzător:

- vârsta mai mare de 30 de ani: 0-1 puncte;
- valoarea serică scăzută a Hg<11 g/dl: 0-1 puncte;
- prezența patologiei inflamatorii a sistemului respirator asociată sarcinii: 0-1 puncte;
- acutizarea patologiei cronice infecțioase asociate sarcinii: 0-1 puncte;
- iminență de avort spontan: 0-1 puncte;
- prezența vulvovaginitei în sarcina curentă: 0-1 puncte.

Punctajul total se va obține prin sumarea punctelor pentru fiecare covariabilă, cu un punctaj maxim total de 6 puncte, astfel se va determina nivelul de risc pentru fiecare gravidă, permițând o clasificare preliminară în funcție de scorul obținut.

Scorurile vor fi interpretate și clasificate după cum urmează:

- 0-1 punct: risc scăzut;
- 2-6 puncte: risc înalt.

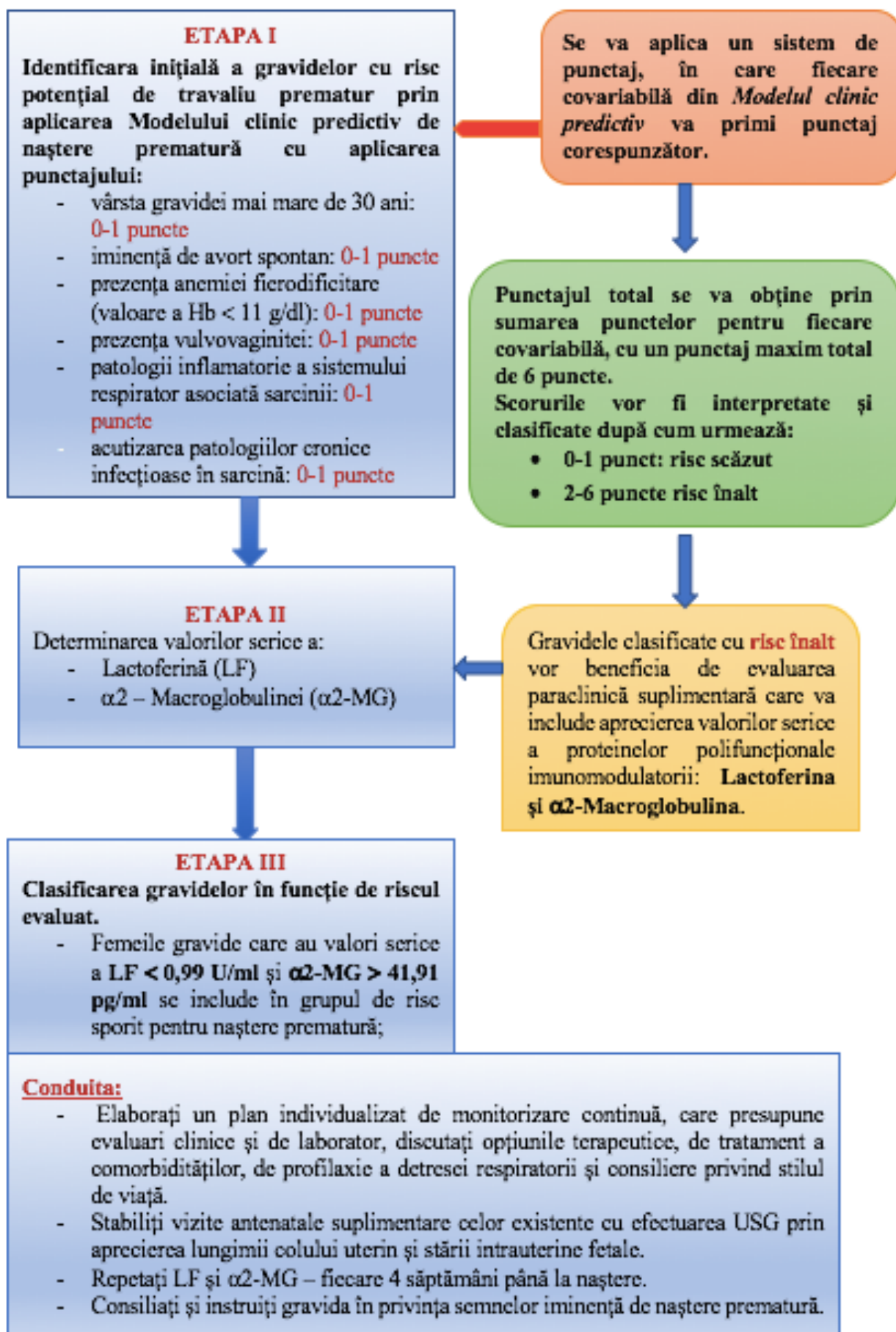
Etapa II: Determinarea valorilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare. Gravidele care vor fi incluse în grupul de risc înalt vor beneficia de evaluarea paraclinică suplimentară care va include aprecierea valorilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare precum Lactoferina și α 2-Macroglobulina.

Etapa III: Clasificarea gravidelor în funcție de riscul evaluat. Gestantele cu valori serice ale **LF < 0,99 U/ml** și **α 2-MG > 41,91 pg/ml** vor fi incluse în grupul de risc sporit pentru nașterea prematură și li se va aplica un protocol individualizat de evaluare clinică și intervenție.

Conduita propusă pentru aceste gravide include:

- Elaborarea unui plan individualizat de monitorizare continuă, care presupune evaluări clinice și de laborator, se vor discuta opțiunile terapeutice, de tratament al comorbidităților, de profilaxie a detresei respiratorii și consiliere privind stilul de viață.
- Aprecierea repetată a valorilor serice ale LF și α 2-MG la fiecare patru săptămâni, pentru a monitoriza dinamica acestor biomarkeri imunitari.
- Efectuarea USG pentru aprecierea lungimii colului uterin și stării intrauterine fetale, la fiecare 4 săptămâni.
- Consilierea gravidelor cu privire la semnele iminente de naștere prematură și educarea acestora pentru a recunoaște simptomele de alarmă.

Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană



Prin urmare, algoritmul propus oferă un cadru comprehensiv pentru managementul gravidelor cu risc crescut de naștere prematură. Prin integrarea factorilor de risc clinici și biomarkerilor serici, algoritmul permite o identificare timpurie și o intervenție personalizată a gravidelor cu risc de NP, având ca obiectiv principal îmbunătățirea prognosticului materno-fetal și reducerea incidenței nașterii premature.

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Nașterea prematură rămâne a fi o prioritate de sănătate publică la nivel mondial, reprezentând cauza principală a morbidității și mortalității neonatale, rezultată din travaliu pretermen, un sindrom care include etiologii multiple [33, 34, 195, 196].

Estimativ 152 de milioane de copii s-au născut înainte de termen în ultimul deceniu. Din 10 copii născuți, 1 este prematur, iar la fiecare 40 de secunde 1 dintre acești copii decedează. Rata natalității premature nu s-a schimbat în ultimul deceniu în nicio regiune a lumii, mai mult ca atât, în unele țări înalt dezvoltate aceasta are o tendință de creștere, fapt ce este puțin explicat prin prisma posibilităților financiare implicate în asistența medicală a acestor țări [195, 200].

Cauzele NP au fost studiate și relatate în literatura de specialitate, fiind determinat caracterul polifactorial precum: nivelul scăzut de cultură, igiena alimentară precară, gestațiile multiple, parietatea, vârsta mamei, infecțiile materne etc. [31, 38, 45, 48, 114, 117].

Literatura recentă subliniază că declanșarea travaliului pretermen reprezintă un proces complex și multifactorial, influențat de o combinație de factori biologici, endocrini, psihologici și genetici. Înțelegerea mai detaliată a acestor ipoteze moderne poate contribui la dezvoltarea de intervenții preventive și terapeutice mai eficiente, pentru a reduce incidența NP și a îmbunătăți rezultatele perinatale. Una din cele mai certe ipoteze asociate cu declanșarea travaliului prematur spontan este cea inflamatorie. Studiile recente au arătat că inflamația poate induce contracții uterine prin declanșarea secreției de citokine proinflamatorii și prostaglandine, substanțe care joacă un rol crucial în procesul travaliului [149, 155, 160].

Actualmente există puține instrumente predictive eficiente pentru nașterea prematură. Predictorii disponibili existenți au de obicei o valoare predictivă pozitivă scăzută și un profil ridicat al valorii predictive negative, prin urmare, încă nu au o capacitate ideală pentru a identifica toate gestantele cu risc de travaliu pretermen [192, 198].

Analizând datele din literatura existentă despre factorii de risc, al căror management permite descreșterea ratei natalității premature, pare valid să ne concentrăm pe o analiză aprofundată a factorilor de risc individuali și a efectului acestora asupra rezultatelor perinatale [166, 177]. Prin urmare, o înțelegere complexă a interacțiunilor dintre factorii biologici (ai sistemului imun înăscut), psihologici și sociali care stau la baza declanșării NP rămâne a fi o prioritate a medicinei perinatale.

Astfel, a prezentat un interes deosebit evaluarea unor mecanisme etiopatogenetice, aspectelor clinice și a relevanței sistemului imun înăscut, reprezentat de proteinele polifuncționale imunomodulatoare, în mecanismul de dezvoltare a nașterii premature spontane.

Analiza datelor obținute privind vârsta gestantelor incluse în studiu a constatat că aproximativ jumătate din toate cazurile de NP s-au dezvoltat în limitele de vârstă peste 30 de ani (49,2%). Totuși, în urma studierii factorului de vârstă a participantelor din ambele loturi, nu s-a atestat o diferență statistică în privința acestui indicator ($p=0,177$). Rezultate similare au fost relatate și în cercetările altor autori, care menționează că vârsta mamei reprezintă un factor de risc semnificativ în declanșarea NP, iar o incidență ridicată a nașterii premature se atestă în grupurile de populație cu vârsta de peste 35 de ani. Prin urmare, factorul de vârstă este unul semnificativ în declanșarea NP, influențând riscurile și complicațiile de-a lungul gestației atât pentru mamele foarte tinere, cât și pentru cele de vârstă avansată. Astfel, pentru femeile de peste 35 de ani, scăderea calității ovocitelor și prevalența bolilor cronice influențează negativ evoluția sarcinii. În plus, vârsta avansată este adesea asociată cu procese fiziologice mai lente de adaptare a sistemului imun înăscut la sarcină, ceea ce crește considerabil vulnerabilitatea la inflamații și infecții care pot induce declanșarea travaliului pretermen [142, 156, 166].

În urma analizei statutului socioeconomic al participantelor din ambele loturi (starea civilă, nivelul educațional și locul de muncă) nu au fost atestate diferențe statistice semnificative între loturi ($p>0,05$). Totodată, este necesar de menționat faptul că numărul cazurilor de naștere prematură a fost crescut la femeile care proveneau din mediul urban cu o diferență statistică semnificativă ($\chi^2_{1df}=4,127$, $p=0.042$). Date similare au fost relatate în revizuirea sistematică a literaturii efectuată de Bekkar B și colab. (2020), pe baza a 68 de studii și 57 de publicații, care au confirmat rolul nociv al poluanților din aer (cum ar fi particule fine, oxizii de azot și ozonul) din zonele urbane și asocierea cu o creștere semnificativă a inflamațiilor materne și a stresului oxidativ, care pot declanșa procese fiziologice ce inițiază travaliul prematur [33]. Aceste date subliniază importanța analizei mediului înconjurător asupra sănătății sarcinii și sugerează necesitatea unor măsuri de reducere a impactului factorilor de poluare.

Un subiect de interes au constituit datele despre acțiunea factorilor nocivi la locul de muncă, analizate în detaliu în studiul nostru. După cum a fost menționat, unii autori sugerează existența legăturii strânse dintre factorii nocivi la locul de muncă și frecvența ridicată a riscului de naștere prematură [196]. Analiza factorilor nocivi în viața cotidiană sau la locul de muncă al femeilor incluse în cercetare precum: factori chimici, fizici, psihosociali etc. a constatat că dintre toți factorii studiați numai suprasolicitarea psihoemoțională la locul de muncă a avut o diferență statistică semnificativă în rândul femeilor care au născut prematur ($p=0,029$). Prin urmare, rezultatele obținute în cadrul cercetării curente susțin concluziile altor autori care subliniază rolul evocator al stresului psihoemoțional asupra declanșării NP. Stresul psihologic cronic în timpul gestației este asociat cu modificări hormonale, cum ar fi nivelul crescut de cortizol și adrenalină, care activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și răspunsul inflamator sistemic [191, 195, 196, 200].

De menționat că, în urma evaluării factorilor de risc comportamentali, a fost stabilită o incidență înaltă a deprinderilor nocive (fumat) la femeile care au născut prematur (10,8%). Date similare au fost publicate și în revizuirea sistematică a literaturii efectuată de Matei A. și colab. (2019), pe baza a 112 articole publicate, care a identificat că prezența factorilor socioeconomi și comportamentali precum locul de trai, nivelul socioeconomic scăzut, incidența înaltă a deprinderilor nocive, în special fumatul, este asociată cu o rată ridicată de NP [117].

A prezentat un interes deosebit evaluarea aspectelor anamnestice și de evoluție a sarcinii, nașterii la femeile cu travaliu prematur. Așadar, un element relevant care a fost cercetat în studiul nostru îl constituie parietatea femeilor. Rezultatele mai multor cercetări indică faptul că nașterea prematură este asociată direct cu numărul de parietate, prin urmare, gestantele multipare au un risc înalt de travaliu pretermen prin activarea mecanismelor distincte, în funcție de experiența reproductivă anterioară, printr-o combinație de factori mecanici, hormonal, infecțioși și nutriționali. Astfel, la femeile multipare colul uterin poate deveni mai lax și dezvoltă o insuficiență istmico-cervicală, iar miometrul suferă schimbări structurale care pot crește riscul de placentă defectuoasă, iar sarcinile survenite la intervale scurte duc la epuizarea rezervelor nutriționale ale organismului cu suprasolicitarea capacității fiziologice de regenerare a uterului. Deficiențele nutriționale, în special de fier, calciu și proteine, sunt frecvente la femeile multipare și contribuie la riscul de travaliu pretermen [8, 13, 31, 38, 45]. Datele cercetării noastre nu au stabilit diferențe statistice între loturi în ceea ce privește parietatea ($p=0,208$), însă este important de remarcat faptul că o treime din femeile care au născut prematur au fost multipare (24,6%).

Un aspect relevant l-au constituit datele privind anamneza obstetricală. Astfel, rezultatele cercetării noastre au atestat prezența anamnezei obstetricale agravate care a exercitat, de asemenea, un impact asupra riscului de naștere prematură. Prin urmare, iminența de naștere prematură în sarcina precedentă a avut o incidență ridicată în rândul femeilor care au născut pretermen, cu o diferență statistică semnificativă ($\chi^2_{1df}=16,036$, $p=0,0001$). Date similare au fost obținute într-un studiu comprehensiv de către Mohiddin A. și colab. (2023). Astfel, cercetarea dată identifică iminența de naștere prematură în sarcina precedentă ca factor de risc pentru dezvoltarea travaliului prematur. [127]. Un alt aspect important al anamnezei obstetricale a fost rata de recurență a nașterii premature. Așadar, studiul a demonstrat o incidență sporită a respondentelor din lotul de cercetare cu un istoric de NP în sarcinile anterioare, diferența fiind semnificativă sub aspect statistic ($\chi^2_{1df}=7,398$, $p=0,007$). Rezultatele noastre au fost confirmate de către alți cercetători, care relatează că femeile care au avut în anamneză o naștere prematură au o rată înaltă de recurență a acestei patologii obstetricale. Factorii care contribuie la acest risc includ o combinație de cauze fiziologice, genetice și contextuale, astfel, condițiile medicale care au determinat prima NP pot persista și în sarcinile următoare, menținând riscul de recurență [45, 97, 166]. Este important de

remarcat că, în conformitate cu datele actualului studiu, nu s-au depistat diferențe statistice semnificative între numărul de avorturi medicale ($p=0,199$), avorturi spontane ($p=0,300$) și sarcini stagnante ($p=0,518$), date ce contravin cu rezultatele mai multor studii care afirmă că incidența înaltă de avorturi medicale, spontane și sarcini stagnante este asociată cu o rată sporită de NP [45, 127, 192].

Evaluând particularitățile anamnezei extragenitale la femeile incluse în studiu, am determinat că în majoritatea cazurilor evoluția sarcinii la o gravidă din lotul de studiu a survenit pe fundalul unei patologii cronice preexistente sarcinii, în special de origine inflamatoare-infecțioasă. Astfel, în structura patologiei extragenitale, cea a tractului urinar (pielonefrită cronică, bacteriurie, cistită cronică, colică renală, nefrolitiază) a fost înregistrată mai frecvent, cu o incidență statistică semnificativă în rândul femeilor care au născut prematur ($p=0,0001$). La fel, este important de menționat că rezultatele cercetării noastre au relatat o frecvență relativ mare de depistare a patologiei extragenitale, și anume: afecțiuni cardiovasculare, respiratorii, gastrointestinale și oculare, însă fără diferențe statistice semnificative ($p>0,05$). Datele noastre au fost confirmate și de alți cercetători, care au raportat că patologia infecțioasă cronică, cum ar fi infecțiile persistente la nivelul tractului urinar, genital sau infecțiile peridontale, reprezintă un factor de risc major pentru NP. Prin urmare, infecțiile cronice generează un răspuns inflamator constant în organism, care poate afecta atât sănătatea femeii, cât și dezvoltarea fătului. Inflamația prelungită și substanțele proinflamatorii, precum citokinele, eliberate în timpul unei infecții cronice pot activa căile care declanșează travaliul prematur [45].

Mai mult, rezultatele obținute ne permit să concluzionăm că anemia fierodeficitară a reprezentat cea mai frecventă patologie extragenitală la femeile care au născut înainte de termen, depistată în 57 de cazuri; ca frecvență, au urmat afecțiunile nefro-urinare – 25 de cazuri, reprezentate de pielonefrită cronică, bacteriurie, cistită cronică, colică renală, nefrolitiază). Celelalte patologii extragenitale cercetate au fost sporadice, fără diferențe statistice semnificative în ambele loturi.

Analiza evoluției sarcinii la femeile cu NP a depistat anumite particularități importante. Astfel, s-a depistat o frecvență crescută a hiperemezei gravidarum ($p=0,001$), a iminenței de avort spontan, care a afectat fiecare a 3-a gravidă din lotul de studiu ($p=0,0001$) și a iminenței de naștere prematură ($p=0,0001$). Prin urmare, fiecare a 2-a – a 3-a femeie din lotul de studiu a avut cel puțin un episod de iminență de naștere prematură. Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele conținute în literatura de specialitate, care relatează că hiperemeza gravidarum crește riscul de NP prin multitudinea de efecte asupra organismului gestant, provocând deshidratare severă, dezechilibre electrolitice și deficiențe nutriționale, toate acestea afectând starea generală de sănătate și capacitatea organismului de a menține sarcina până la termen. Totodată, iminența de

avort spontan crește riscul de NP prin activarea proceselor inflamatorii care destabilizează parcursul fiziologic al unei gestații [13, 14, 45].

Studiile clinice și observaționale de specialitate au evidențiat că infecțiile și inflamațiile cronice, în special ale tractului urinar și genital, pot crește semnificativ riscul de NP. Aceste condiții pot genera un mediu intrauterin proinflamator, favorizând activarea prematură a cascadei inflamatorii care declanșează travaliul. Prin urmare, prezența patologiilor inflamatorii înaintea sarcinii reprezintă un factor de risc major pentru NP [155, 162, 163, 181]. În același timp, datele studiului relevă o diferență statistică semnificativă ($p=0,003$) între loturi în ceea ce privește acutizarea patologiei inflamatorii preexistente sarcinii. Astfel, s-a înregistrat o incidență sporită la paciențele cu naștere prematură, comparativ cu femeile care au născut la termen, a patologiei infecțioase-inflamatorii a sistemul respirator ($p=0,001$), patologiei nefrouinare ($0,026$) și a organelor genitale ($p=0,001$). Așadar, conform datelor prezentate, fiecare din patologiile infecțioase-inflamatorii asociate sarcinii a fost identificată ca factor determinant pentru nașterea prematură, diferențele fiind semnificative sub aspect statistic.

De remarcat că rata cea mai înaltă de acutizare a patologiei inflamatorii preexistente sarcinii, în lotul de cercetare, s-a înregistrat în trimestrul II și III al sarcinii, fapt ce poate fi cert corelat cu mecanismul de inducere a NP. Date similare au fost obținute într-un studiu recent (2020), patologiile respective reprezentând factori de risc pentru dezvoltarea travaliului prematur [44, 45].

Analiza referitoare la adaosul ponderal pe parcursul sarcinii a relatat că adaosul ponderal pe parcursul gestației a constituit circa 3 kg și 11,3 kg, $\mu_{\text{median}}=11$ kg în lotul de studiu vs 0,5 kg și 13,1 kg în lotul-martor, $\mu_{\text{median}}=13$ kg, astfel, nu au fost stabilite diferențe între loturi ($p>0,05$). Totodată, este important de menționat faptul că printre respondentele din lotul de cercetare nu au fost identificate femei cu masă corporală subponderală sau cu obezitate. Prin urmare, datele obținute contravin cu cele relatate în literatura de specialitate, care prezintă o incidență ridicată de NP spontană printre femeile cu masă corporală subponderală [49, 174].

A prezentat un interes deosebit evaluarea aspectelor clinice de evoluție a nașterii. Astfel, analizând rezultatele obținute, am constatat că NP a fost asociată cu un risc crescut de apariție a rezultatelor materne și neonatale adverse [13, 14, 16, 25, 38]. De menționat faptul că la paciențele cu naștere prematură a fost identificată o frecvență mai mare a prezentațiilor fetale anormale în lotul de studiu – prezentație pelvină în 7 cazuri (10,8%), prezentație transversală în 2 cazuri (3,1%), ($p=0,075$).

De precizat faptul că la paciențele cu naștere prematură a fost atestată o incidență mai ridicată a nașterilor prin operație cezariană cu $\chi^2_{1df}=5,190$, $p=0,004$. Indicația cea mai frecventă pentru operație cezariană au constituit-o prezentațiile fetale anormale. Datele noastre au fost confirmate și de alți cercetători, care au raportat o incidență ridicată a operației cezariene în NP, determinată

de o combinație de factori medicali, tehnologici și sociali, având ca obiectiv principal reducerea riscului pentru mamă și făt. Prin urmare, prezentația fetală anormală și maturitatea insuficientă a fătului prematur pot face nașterea vaginală mai riscantă, crescând probabilitatea de traumatism fetal sau eșec al progresiei travaliului, contribuind la preferința pentru operație cezariană ca metodă mai sigură de naștere [197, 198, 201].

Un factor cu influență directă asupra indicilor perinatali reprezintă masa corporală a nou-născuților la naștere. În urma studiului realizat, am constatat că majoritatea copiilor născuți în lotul de studiu au avut masa corporală 700 – 3330 g; $\mu_{\text{median}}=2440$ g vs 2100 – 4491 g; $\mu_{\text{median}}=3440$ g în lotul de control ($p=0,0001$). Un alt criteriu cu diferențe statistice semnificative între loturile de studiu a fost durata internării pacientelor în staționar ($p=0,0001$). Deci, pacientele cu naștere prematură s-au aflat o perioadă de timp mai îndelungată în staționar, cauza fiind morbiditatea neonatală a nou-născuților prematuri, care au necesitat îngrijiri postpartum suplimentare, îndelungate și costisitoare. Datele noastre au fost confirmate și de rezultatele obținute de către alți cercetători, care demonstrează că prematuritatea are un impact colosal asupra sistemului de sănătate prin necesitatea îngrijirilor îndelungate ale copiilor născuți înainte de termen [61, 87, 102, 126, 201]. Astfel, De Paula E. și colab. într-o revizuire sistematică (2019) a cauzelor aflării îndelungate în staționar a copiilor născuți prematur au raportat o incidență înaltă a spitalizării îndelungate a acestora, asociată direct cu consecințele prematurității, precum greutatea mică la naștere și morbiditatea poliorganică, care a necesitat o asistență medicală multidisciplinară și costisitoare [47].

Romero R. și colab. într-o serie de publicații au menționat importanța sistemului imun în menținerea unei gestații. Astfel, autorii relatează că activarea sistemului imun proinflamator cu secreția nemijlocită de citokine proinflamatorii reprezintă verigi principale ale declanșării travaliului prematur [57, 160, 161]. Alți autori au raportat importanța sistemului imun înăscut în medierea și direcționarea răspunsului imun în cazul unei gestații fiziologice și patologice. Prin urmare, totalitatea mecanismelor patologice care precurează activarea verigii proinflamatorii în cazul unei nașteri premature reprezintă cauza primordială a unei nașteri premature spontane, iar identificarea precoce a markerilor sugestivi pentru această cascadă de evenimente biochimice poate anticipa travaliul prematur, astfel facilitând descreșterea ratei acestei complicații obstetricele cu impact perinatologic semnificativ [81, 129, 162].

Prin urmare, printre markerii biochimici de laborator stabiliți în conformitate cu protocolul cercetării, a fost propusă evaluarea nivelului de LF și $\alpha 2$ -MG din sângele periferic al femeilor incluse în studiu. Studiarea acestor indicatori importanți ai sistemului imun înăscut în sângele periferic matern este deosebit de importantă pentru înțelegerea mecanismelor care stau la baza

declanșării spontane a travaliului prematur, precum și pentru prognozarea dereglărilor posibile la interfața materno-fetală [4, 29, 98, 144, 155].

Rezultatele recenteii cercetări denotă că în cazurile cu NP, valorile LF serice materne au avut niveluri medii net inferioare celor de referință, cu o mediană de $\mu_{\text{median}} = 0,99$ U/ml, ce explică o capacitate deficitară de defensă a sistemului imun înăscut, prin scăderea drastică a LF, substanță biologic activă, de primă linie a imunității înăscute. Totodată, în lotul de control, am depistat valori medii ale LF cu mult mai ridicate, care au constituit $\mu_{\text{median}} = 40,68$ U/ml, aceste diferențe fiind semnificative sub aspect statistic ($r_{\text{rank biserial}} = 0,98$, 95%CI 0,97, 0,99; $p < 0,001$). În cadrul cercetării actuale am manifestat interes pentru fluctuația nivelului seric al LF materne în dependență de subgrupele de NP. Datele de literatură relevă că travaliul pretermen se declanșează la termen mai precoce în dependență de gravitatea procesului inflamator și reactivitatea sistemului imun înăscut. Prin urmare, în cazul când activitatea sistemului imun înăscut este carentă, inflamația induce activarea căilor biochimice care duc la declanșarea travaliului înainte de termen [46]. Rezultatele studiului evidențiază că valoarea medie serică a LF a fost semnificativ mai scăzută în cazul femeilor cu naștere extrem de prematură (< 28 de săptămâni amenoree) cu $\mu_{\text{median}} = 0,29$ U/ml, fiind de 2 ori mai scăzută față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ de săptămâni amenoree) cu $\mu_{\text{median}} = 0,67$ U/ml și de aproape 5 ori mai joasă decât în cazul nașterilor moderat premature – $\mu_{\text{median}} = 1,41$ U/ml, ceea ce denotă o capacitate de apărare carentă a sistemului imun înăscut.

Rezultatele cercetării noastre sunt în concordanță cu cele din literatura de specialitate, care relatează că LF reprezintă o componentă importantă a sistemului imun înăscut pentru menținerea procesului de reproducere și progresie a unei gestații până la termen [144], astfel pentru prolongarea gestației și răspunsului imun adecvat este necesară menținerea unui nivel fiziologic al LF.

În cadrul studiului nostru am constatat o creștere semnificativă, în cazul nașterilor premature, a valorilor serice materne de $\alpha 2$ -MG. În lotul de cercetare, valoarea medie a $\alpha 2$ -MG în serul matern a constituit $\mu_{\text{median}} = 41,91$ pg/ml, fiind semnificativ mai mare decât în lotul de control – $\mu_{\text{median}} = 1,10$ pg/ml ($r_{\text{rank biserial}} = 0,97$, 95%CI -0,98, -0,96 $p < 0,001$).

De menționat faptul că în cadrul cercetării au fost identificate valori medii serice ale $\alpha 2$ -MG semnificativ mai ridicate în cazul grupului de femei cu nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 85,89$ pg/ml, fiind de peste 2 ori mai ridicate decât în cazul grupului de nașteri moderat premature – $\mu_{\text{median}} = 39,13$ pg/ml, ceea ce semnifică o activare a răspunsului imun înăscut prin modularea inflamației.

Prin urmare, rezultatele studiului nostru relevă că valori medii semnificativ mai ridicate au fost depistate în serul femeilor, în cazul nașterilor extrem de premature. Aceste date au fost confirmate în cadrul altor cercetări, care consideră că valoarea α 2-MG poate varia în funcție de termenul la care survine nașterea prematură, fiind mai ridicată în cazul nașterilor premature comparativ cu cele la termen, reflectând astfel gravitatea procesului inflamator și adaptativ al organismului matern [29].

Potrivit mai multor cercetări, pe parcursul evoluției unei sarcini fiziologice are loc supresia sistemului imun înăscut matern, cu scopul de a proteja produsul de concepție alogen, astfel scad expresiile componentelor proinflamatorii ale acestuia, care derivă din necesitatea de asigurare a procesului de creștere și dezvoltare până la termen a sarcinii [94, 100, 160]. Dat fiind faptul că α 2-MG are o activitate polifuncțională de reglare, mediere a răspunsului imun, menținerea unor valori optime în lichidele biologice, inclusiv endometru, joacă un rol crucial în prolongarea unei gestații. Excedența concentrației de α 2-MG a fost determinată în sânge, endometru și lichidul amniotic în manifestările clinice inflamatorii [3, 4, 6, 7, 29, 88, 95].

Datele obținute în urma cercetării realizate subliniază încă o dată rolul important al Lactoferinei și al α 2-Macroglobulinei. Nivelurile scăzute de lactoferină ($\mu_{\text{median}}=0,99$ U/ml, $p<0,001$) la gravidele cu prematuritate sugerează o capacitate redusă de apărare imunologică, ceea ce favorizează colonizarea bacteriană excesivă și inflamația intrauterină. Nivelurile crescute de α 2-Macroglobulină ($\mu_{\text{median}}=41,91$ pg/ml, $p<0,001$) sunt asociate cu hiperactivarea răspunsului inflamator. Aceste rezultate sunt susținute de studii internaționale care au arătat că dezechilibrul între aceste proteine reprezintă un mecanism-cheie în declanșarea prematurității (Mohiddin et al., 2023).

Așadar, rezultatele studiului nostru denotă că travaliul prematur spontan se dezvoltă pe fundalul afectării sistemului imun, manifestat prin activarea cascadei proinflamatorii, sporirea valorilor de α 2-MG și reducerea nivelului de LF, care reprezintă un puternic agent protector antiinflamator [4, 29, 88, 95, 98, 139, 144].

Este recunoscut faptul că pe parcursul unei gestații fiziologice au loc o serie de modificări adaptative ce vizează menținerea și progresarea acesteia, cu scopul de prevenire a respingerii produsului de concepție aloimun prin protecția acestuia împotriva factorilor inflamatori endogeni și exogeni. În momentul declanșării cascadei răspunsului imun la factorul inflamator are loc generarea unui răspuns imun sistemic manifestat prin activarea neutrofilelor și monocitelor, cu creșterea concentrației de interleukine proinflamatorii și scăderea celor antiinflamatorii [4, 5, 15, 82, 88, 118].

Studiile observaționale umane susțin asocierea dintre nivelurile crescute de citokine pro-inflamatorii circulante și nașterea prematură. Mai exact, aceste cercetări relatează implicarea IL-1 β , IL-6 și TNF- α ca mediatori primordiali în declanșarea travaliului pretermen. În plus, polimorfismele genelor pro și antiinflamatorii, inclusiv mediatorii menționați mai sus, au fost asociate direct cu multe complicații obstetricale, inclusiv NP [4, 5, 15, 82, 88, 118, 125, 134, 146].

Dat fiind faptul că numeroase studii care sunt bazate pe identificarea markerilor biologici predictivi ai nașterii premature relatează o expresie sporită a citokinelor proinflamatorii la femeile cu travaliu prematur, ne-am propus să studiem valorile serice ale IL-1 β , IL-6 și TNF- α în sângele periferic la femeile care au născut prematur, comparativ cu valorile obținute ale citokinelor vizate la gestantele din lotul-martor, cele cu naștere la termen.

Datele cercetării noastre au arătat o diferență semnificativă crescută a valorii serice medii IL-1 β – $\mu_{\text{median}}=3,99$ pg/ml în lotul de cercetare, fiind de peste 3 ori mai mare la femeile care au născut prematur, comparativ cu $\mu_{\text{median}}=1,08$ pg/ml lotul de control ($r_{\text{rank biserial}}=0,84$, 95%CI -0,89, -0,77 $p<0,001$). La fel, este important de menționat faptul că rezultatele cercetării au identificat o valoare medie serică a IL-1 β semnificativ mai ridicată în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=8,39$ pg/ml, fiind de peste 2 ori mai ridicate decât în cazul nașterilor moderat premature (32-37 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=3,68$ pg/ml și aproape duble față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}}=4,81$ pg/ml, ceea ce caracterizează severitatea procesului inflamator, care prevalează în subgrupul de nașteri extrem de premature, $p<0,001$. Astfel, rezultatele cercetării noastre pot fi comparabile cu datele din literatura de specialitate, care sugerează că nivelul seric al IL-1 β este strâns legat de termenul nașterii premature, servind drept un potențial biomarker pentru evaluarea riscurilor asociate [134, 161].

Este necesar de menționat faptul că datele obținute în cadrul cercetării noastre confirmă datele prezentate în mai multe studii care identifică IL-1 β ca fiind unul dintre cei mai importanți mediatori ai inflamației, la fel, cercetările relatează implicarea IL-1 β în diferite procese inflamatorii în diverse organe, inclusiv tractul genital [4, 28, 30, 43, 128]. IL-1 β este prima citokină proinflamatorie asociată cu declanșarea travaliului prematur, astfel aceasta a fost detectată în miometru, colul uterin și membranele amniotice la femeile care au născut prematur [43, 50, 59]. Conform datelor relatate de alte cercetări, concentrația de IL-1 β este mărită în plasma și lichidul amniotic al femeilor cu naștere prematură [63, 118, 168].

O tendință similară a fost determinată pentru IL-6. Prin urmare, la pacientele cu NP, valoarea serică a IL-6 a fost de circa 2,4 ori mai ridicată și a constituit $\mu_{\text{median}}=51,90$ pg/ml, versus $\mu_{\text{median}}=21,51$ pg/ml în lotul de control, la femeile care au născut la termen ($r_{\text{rank biserial}}=0,85$, 95%CI

-0,89, -0,78 $p < 0,001$). Nivelul ridicat de IL-6, una din cele mai importante citokine pro-inflamatorii, în sângele femeilor care au născut înainte de termen, reprezintă un indicator al activării răspunsului imun, cauzat de factori intrinseci sau extrinseci, cu ulterioara derulare a cascadei proinflamatorii și activarea fazei acute a inflamației. Prin urmare, nivelurile ridicate de IL-6 induc blocarea receptorilor de progesteron, secreție a oxidului nitric și inevitabil declanșarea travaliului prematur [30, 35, 58, 118, 168]. Un alt aspect important abordat în studiu a fost aprecierea valorilor IL-6 la femeile care au născut înainte de termen, în dependență de subgrupa de NP. Astfel, rezultatele cercetării relevă că valoarea medie serică a IL-6 a fost semnificativ mai ridicată în cazul femeilor cu naștere extrem de prematură (< 28 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 144,06$ pg/ml, fiind de aproape 3 ori mai ridicată decât în cazul nașterilor moderat premature (32-37 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 52,11$ pg/ml și mai ridicată față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 124,73$ pg/ml, ceea ce caracterizează severitatea procesului inflamator, mai ales în cazul subgrupului de nașteri extrem de premature, $p < 0,001$.

Rolul TNF- α în nașterea prematură este complex și multifactorial. Această citokină pro-inflamatorie joacă un rol crucial în inițierea proceselor inflamatorii și în activarea contracțiilor uterine. Prin urmare, a prezentat un interes, în cadrul cercetării actuale, aprecierea nivelurilor medii ale TNF- α în dependență de subgrupele de nașteri premature pentru a înțelege mai bine cum această citokină proinflamatorie contribuie la activarea travaliului prematur. Astfel, rezultatele cercetării noastre au evidențiat o diferență statistică semnificativă a valorilor TNF- α la femeile care au născut pretermen. Valoarea medie a TNF- α în sângele matern a constituit: $\mu_{\text{median}} = 26,54$ pg/ml în lotul de cercetare, comparativ cu $\mu_{\text{median}} = 12,40$ pg/ml în lotul de control ($r_{\text{rank biserial}} = -0,78$, 95%CI -0,85, -0,69 $p < 0,001$). La fel, a prezentat un interes, în cadrul cercetării actuale, aprecierea nivelurilor medii ale TNF- α în dependență de subgrupele de nașteri premature pentru a înțelege mai bine cum această citokină proinflamatorie contribuie la activarea travaliului prematur. Așadar, rezultatele cercetării relevă că valoarea medie serică a TNF- α a fost semnificativ mai ridicată în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 71,55$ pg/ml, fiind de aproape 3 ori mai ridicată decât în cazul nașterilor moderat premature (32-37 de săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 25,77$ pg/ml și mai ridicată față de grupul de nașteri foarte premature (28-31⁺⁶ săptămâni amenoree) – $\mu_{\text{median}} = 60,28$ pg/ml, ceea ce caracterizează severitatea procesului inflamator, mai ales în cazul subgrupului de nașteri extrem de premature.

Este stabilit deja faptul că, pe parcursul gestației, are loc o serie de modificări adaptative ce vizează menținerea sarcinii, cu prevenirea inițierii travaliului prematur. În cazul unei gestații dominate de activarea sistemului imun cu secreție de citokine proinflamatorii precum TNF- α , are

loc dinamizarea prematură a enzimei fosfolipaza, care în tandem cu TNF- α stimulează eliberarea acidului arahidonic din membranele amniotice și inițierea travaliului prematur [58, 62, 79, 80]. Conform opiniei altor cercetători, TNF- α reprezintă una din cele mai importante citokine care inițiază travaliul la termen și cel prematur, însă valorile acestei citokine, în cazul unei sarcini fiziologice, sunt menținute la nivel minim în lichidul amniotic și cervix, iar în cazul unei sarcini compromise de un proces inflamator, nivelul local de TNF- α crește considerabil, astfel se declanșează cascada travaliului pretermen prin inițierea de producție a acidului arahidonic, eliberarea de prostaglandine, stimularea contracțiilor uterine [28, 35, 58, 62, 68, 79, 80]. Așadar, rezultatele studiului nostru denotă că travaliul prematur spontan se dezvoltă pe fundalul perturbării homeostazei în sistemul imun înăscut, manifestat prin activarea cascadei pro-inflamatorii prin sporirea valorilor de TNF- α .

Totodată, în cadrul obiectivelor inițiale, conform algoritmului elaborat, ne-am propus aprecierea corelației dintre markerii sistemului imun înăscut reprezentați de LF, α 2-MG și citokinele proinflamatorii (I-1 β , IL-6 și TNF- α). Astfel, analiza corelațională, efectuată în scopul determinării unei relații între valorile serice materne ale LF și IL-1 β în lotul de studiu, a stabilit un coeficient de corelație negativ ($p=0,001$), corelația Pearson fiind inversă, ceea ce demonstrează faptul că cu cât nivelul seric al LF este mai mic, cu atât este mai mare nivelul seric al IL-1 β . Rezultatele obținute relevă că în cadrul studiului dat, în lotul de bază, nașterile premature au survenit pe fundalul unei defense imune atenuate a sistemului de apărare fiziologică a organismului unam, reprezentat de LF și secreția în exces a citokinei proinflamatorii IL-1 β . La fel, în urma analizei corelaționale dintre valoarea serică maternă a LF și IL-6 în lotul de studiu, a fost stabilit un coeficient de corelație negativ ($p=0,002$), corelația Pearson fiind inversă. Date similare au fost obținute în urma analizei corelaționale dintre valorile serice materne ale LF și TNF- α în lotul pacienților cu naștere prematură, în care s-a stabilit un coeficient de corelație negativ ($p<0,002$), corelația Pearson fiind inversă.

Potrivit numeroaselor cercetări, sarcina fiziologică este dominată de o stare inerentă a inflamației materne. Cu toate acestea, inflamația maternă patologică în timpul unei gestații este asociată cu numeroase complicații precum avort spontan, sarcina stagnată, restricția de creștere intrauterină și nașterea prematură. În plus, inflamația patologică produsă în organismul matern poate afecta negativ sistemul imun fetal cu ulterioare dereglări poliorganice. Procesul inflamator matern rezultă dintr-un dezechilibru imun între citokinele pro- și antiinflamatorii, cu predominarea celor proinflamatorii (I-1 β , IL-6 și TNF- α). Acest proces inițiază sinteza unei cascade de mediatori secundari, precum prostaglandinele cervicale care contribuie la scurtarea lungimii colului uterin, ruperea prematură pretermen a membranelor amniotice și în final la debutul travaliului prematur

[4, 5, 28, 62, 64, 67, 68, 80]. LF ca o proteină polifuncțională cu activitate antiinflamatoare puternică poate contribui la reglarea și supresia răspunsului inflamator prin corecția nivelului mediatorilor pro- și antiinflamatori, îmbunătățind astfel starea clinică și prelungirea sarcinii până la termen [56, 98, 136, 138, 139]. Mai multe studii au demonstrat că menținerea unui nivel seric adecvat al LF poate servi drept profilaxia travaliului prematur prin reducerea concentrației de citokine proinflamatorii și prostaglandine în lichidul cervicovaginal [144].

Așadar, rezultatele studiului nostru denotă că nașterea prematură se dezvoltă pe fundalul unei inflamații materne patologice, care se manifestă sub forma unui dezechilibru între factorii imuni protectori ai sarcinii reprezentați de LF și sporirea valorilor de citokine proinflamatorii precum I-1 β , IL-6 și TNF- α .

Rezultatele înregistrate în privința analizei corelaționale între valorile serice materne ale α 2-MG și ale citokinelor proinflamatorii IL-1 β , IL-6 și TNF- α în lotul pacientelor care au născut prematur au stabilit o corelație Pearson directă cu un coeficient de corelație pozitiv între α 2-MG și IL-1 β ($p=0,019$), α 2-MG și IL-6 ($p<0,001$), α 2-MG și TNF- α ($p<0,001$), corelația Pearson fiind directă, ceea ce demonstrează că acești biomarkeri interacționează în același sens: cu cât nivelul seric al α 2-MG crește, cu atât este mai mare nivelul seric al citokinelor proinflamatorii.

Se știe că α 2-MG reprezintă o proteină polifuncțională, pleiotropă cu multiple acțiuni, inclusiv de modelare a răspunsului imun. Recentele studii de interacțiune biochimică au arătat că majoritatea citokinelor proinflamatorii sunt legate și transportate de către forma activă a α 2-MG. Prin urmare, α 2-MG servește drept rezervor și potențiator al timpului de înjumătățire a citokinelor, astfel mărindu-le durata de viață. Cu toate acestea, alți cercetători au arătat că în condiții fiziologice, în circulația sangvină, citokinele proinflamatorii sunt inactive, fiind legate de α 2-MG, în schimb, în timpul declanșării răspunsului inflamator are loc proteoliza α 2-MG cu eliberarea rapidă a formelor active de citokine proinflamatorii [29, 160, 161, 181].

În cadrul capitolelor precedente, a fost pregătit un teren pentru elaborarea modelelor predictive pentru precizia probabilității nașterii premature spontane. Prin urmare, au fost identificate variabile „eficiente” care conduc la dezvoltarea acestei complicații obstetrice. Analiza efectuată a dat posibilitatea de a obține informații prețioase în sensul impactului covariatelor și utilizarea acestora pentru predicție, inclusiv prin analiza complexă. De asemenea, au fost analizate modalitățile de includere și interacțiunile posibile în cadrul modelelor elaborate, ceea ce ar crește puterea lor predictivă. La fel, a fost efectuată evaluarea comparativă a modelelor predictive elaborate pentru identificarea modelului cu cea mai mare putere de prognozare a travaliului prematur.

Așadar, au fost elaborate modele predictive pentru dezvoltarea nașterii premature în baza datelor anamnestice, de evoluție a sarcinii și a patologiei asociate acestuia. Astfel, au fost elaborate trei modele predictive: *Modelul clinic predictiv 1* a demonstrat abilitatea de a prezice probabilitatea nașterii premature având 4 predictorii, după cum urmează: valoarea serică joasă a hemoglobinei, iminența de avort spontan, vulvovaginita în timpul sarcinii și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii. *Modelul clinic predictiv 1* elaborat a demonstrat abilitatea de a prezice travaliul prematur, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df4} = 63,311$, $p < 0,001$)). Iar analiza ulterioară a manifestat următoarele caracteristici ale acestui model. Astfel, indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0,533 (53,3%), ceea ce înseamnă că predictorii (covariabilele din acest model precum: valoarea serică joasă a hemoglobinei, iminența de avort spontan, vulvovaginita în timpul sarcinii și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii) au explicat mai mult de jumătate din dispersiile variabilele dependente.

Dat fiind faptul că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de unități statistice, ceea ce crește riscul de instabilitate a acestuia, a fost efectuată reeșantionarea prin booststapping. Prin urmare, modelul a arătat stabilitatea predictorilor incluși: anemia fierodeficitară în sarcină, iminența de avort spontan, vulvovaginita în timpul sarcinii și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,004$ și $p = 0,001$, respectiv). Astfel, indicatorii determinați reprezintă potențiali predictorii pentru travaliul prematur.

Din neajunsurile modelului elaborat, este important de menționat faptul că aproximativ 40% din dispersie a rămas neexplicată, constanta fiind semnificativă. Deci, modelul elaborat are nevoie de completare cu parametri/variabile, care reprezintă asociere cu NP fără a fi corelate cu parametrii incluși în modelul elaborat, cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare.

Modelul clinic predictiv 2 elaborat a fost suplinit cu mai multe covariabile precum: vârsta pacientei și existența patologiei inflamatoare-infecțioase a sistemului respirator. Aceasta, probabil, a permis includerea mai multor informații despre gravidă și evoluția sarcinii curente, în felul acesta, a propus detalierea relațiilor din cadrul ecuației eventuale și drept rezultat a îmbunătățit caracteristicile modelului elaborat. Acest model a demonstrat abilitatea de a prezice nașterea prematură, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df6} = 90,309$, $p < 0,001$)). Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0,668 (66,8%), ceea ce denotă că predictorii au explicat/acoperit 2/3 din dispersia variabilei de interes dependente. Dat fiind faptul că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de unități statistice, ceea ce crește riscul de instabilitate a acestuia, a fost efectuată reeșantionarea prin booststapping pentru a crește stabilitatea modelului elaborat. Prin urmare, modelul a arătat stabilitatea predictorilor incluși în ecuație precum: patologii inflamatorii asociate sarcinii (a sistemului respirator), vârsta gestantei mai mare de 30 de ani, anemia fierodeficitară în sarcina curentă, iminența de avort spontan,

vulvovaginita în timpul sarcinii și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($p = 0,003$, $p = 0,011$, $p = 0,013$, $p = 0,001$, $p = 0,002$ și $p = 0,001$, respectiv). Prin urmare, indicatorii determinați reprezintă potențiali predictorii pentru travaliul prematur.

Din dezavantajele modelului elaborat este important de menționat faptul că aproximativ 30% din dispersie a rămas neexplicată, constanta fiind relativă. Deci, modelul elaborat ar putea fi completat cu parametri/variaibile, care reprezintă asociere cu NP fără a fi corelate cu parametrii incluși în modelul elaborat, până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare

Modelul clinic predictiv 3 elaborat a înrolat în calitate de covariate următoarele variabile: patologiile inflamatoare-infecțioase asociate sarcinii, a sistemului respirator, tractului genital și a sistemului renal, adițional fiind inclusă și variabila de vârstă a gestantei, cu abilitatea de a prezice nașterea prematură, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df=56,076}$, $p < 0,001$). Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0,467 (46,7%), ceea ce denotă că aproape 50% din dispersia de interes (nașterea prematură) a fost explicată/acoperită de către covariatele din modelul predictiv propus. Având în vedere faptul că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de unități statistice, ceea ce crește riscul de instabilitate a acestuia, a fost efectuată reeșantionarea prin booststapping. Prin urmare, modelul a arătat stabilitatea predictorilor incluși în ecuație precum: patologiile inflamatoare-infecțioase asociate sarcinii: (sistemului respirator, tractului genital și a sistemului renal) și vârsta gestantei mai mare de 30 de ani ($p = 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,003$ și $p = 0,069$, respectiv). Toți indicatorii determinați reprezintă potențiali predictorii pentru travaliul prematur.

Din dezavantajele modelului elaborat este important de menționat faptul că marea majoritate a cazurilor, aproximativ 50% din dispersie a rămas neexplicată, constanta fiind relativă. Deci, modelul elaborat are nevoie de completare cu parametri/variaibile, care reprezintă asociere cu NP fără a fi corelate cu parametrii incluși în modelul elaborat până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare.

Evaluarea comparativă a modelelor elaborate a arătat caracteristici (coeficientul de determinare, indicatorii de calibrare a modelelor și capacitatea discriminativă) superioare ale *Modelului clinic predictiv 2* elaborat și validat față de celelalte modele ($z=-2,948$, $p=0,003$), fiind mai extins – acest model prezintă o abilitate discriminativă mai bună față de celelalte modele elaborate. Pornind de la concluziile trasate, a fost cuantificat un model predictiv capabil să anticipeze riscul de travaliu prematur. Totuși, efectele *Modelului clinic predictiv 2* necesită a fi elucidate în studii clinice ulterioare, în pofida semnificației și stabilității din cadrul regresiei liniare și reeșantionării, precum și semnului coeficientului B.

Analiza rezultatelor obținute arată că parametrii examinați în cadrul modelelor predictive prezintă corelații în conformitate cu datele descrise în literatura de specialitate, și anume, vârsta

gestantei mai mare de 30 de ani, prezența patologiilor inflamatoare-infecțioase asociate sarcinii, acutizarea patologiilor cronice în sarcină reprezintă particularități care pot fi explicate prin relații complexe între componentele răspunsului imun, prin efectele multiple ale cascadei de reacții pro-inflamatorii care variază în diferite momente de evoluție a sarcinii sau prin răspunsul organismului matern la triggerii dați [31, 38, 45, 48, 49, 114, 117, 127].

Pe baza rezultatelor obținute, a fost elaborat un Algoritm de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană, structurat în trei etape:

- **Etapa I:** Screening inițial: aplicarea Modelului clinic predictiv 2 pentru identificarea gravidelor cu risc crescut.
- **Etapa II:** Determinarea biomarkerilor serici: măsurarea Lactoferinei și $\alpha 2$ -Macroglobulinei.
- **Etapa III:** Intervenție personalizată: monitorizare intensivă, administrarea de corticosteroizi, antibioticoterapie profilactică și prevenția detresei respiratorii.

Astfel, la **Etapa I: Identificarea inițială a gravidelor cu risc potențial de travaliu prematur,**

pentru o identificare precoce (de la prima vizită prenatală) și țintită a gravidelor cu risc de travaliu prematur, se va aplica *Modelul clinic predictiv 2 de naștere prematură*, dezvoltat în cadrul cercetării curente. Fiecărei variabile din *Modelul clinic predictiv 1* se va atribui un punctaj specific de la 0 la 1 punct. Gravidele care vor acumula un punctaj de 2-6 puncte vor fi incluse în grupul de risc înalt și vor fi trecute la următoarea etapă de evaluare.

Etapa II: Determinarea valorilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare prin monitorizarea nivelurilor de LF și $\alpha 2$ -MG ca metodă de screening prenatal pentru identificarea gravidelor predispuse la naștere prematură. Scăderea nivelului seric al Lactoferinei ar putea fi utilizată ca un indicator timpuriu al unui proces inflamator intrauterin, oferind posibilitatea unei intervenții prompte. Creșterea nivelului seric al $\alpha 2$ -Macroglobulinei poate sugera activarea unui răspuns inflamator sever, permițând supravegherea intensivă și ajustarea tratamentului obstetrical.

Etapa III: Clasificarea gravidelor în funcție de riscul evaluat. Gestantele cu valori serice ale **LF < 0,99 U/ml** și **$\alpha 2$ -MG > 41,91 pg/ml** vor fi incluse în grupul de risc sporit pentru nașterea prematură.

Utilizarea unui model predictiv bazat pe biomarkeri imunologici și factori clinici va putea îmbunătăți precizia diagnosticării riscului de prematuritate și optimizarea managementului clinic al gravidelor cu risc de prematuritate.

Pacientele cu risc ridicat de prematuritate pot beneficia de măsuri preventive adaptate, precum:

- Elaborarea unui plan individualizat de monitorizare continuă, care presupune evaluări clinice și de laborator, cu discutarea opțiunilor terapeutice, de tratament al comorbidităților, de profilaxie a detresei respiratorii și consiliere privind stilul de viață și nutriție.
- Aprecierea repetată a valorilor serice ale LF și α 2-MG la fiecare patru săptămâni, pentru a monitoriza dinamica acestor biomarkeri imunitari.
- Efectuarea USG pentru aprecierea lungimii colului uterin și a stării intrauterine fetale, la fiecare 3-4 săptămâni.
- Administrarea de corticosteroizi antenatal pentru maturizarea pulmonară fetală la termenele oportune.
- Terapie antiinflamatoare specifică, bazată pe monitorizarea biomarkerilor.
- Antibioterapie profilactică pentru prevenirea infecțiilor asociate cu inflamația intrauterină.
- Consilierea gravidelor cu privire la semnele iminente de naștere prematură și educarea acestora pentru a recunoaște simptomele de pericol.

În concluzie, *Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană* elaborat reprezintă o metodă structurată și integrată de identificare și gestionare a gravidelor cu risc crescut de NP. Prin combinarea factorilor de risc anamnestici, clinici cu biomarkerii serici ai sistemului imun înăscut, algoritmul permite o evaluare precisă și timpurie a gravidelor predispuse la complicații obstetricale. Această abordare facilitează implementarea unor strategii de supraveghere și intervenție personalizată, contribuind la reducerea incidenței nașterii premature și la îmbunătățirea rezultatelor materno-fetale. Astfel, algoritmul se dovedește a fi un instrument valoros în practica medicală, optimizând managementul gravidelor și sporind siguranța sarcinii și a nașterii.

Așadar, rezultatele cercetării noastre, realizate pe un vast material clinic, cu utilizarea metodelor contemporane de diagnostic, au identificat o nouă verigă de înțelegere detaliată a proceselor biologice la interfața materno-fetală, a infecției/inflamației, imunologiei care stau la baza travaliului prematur. Studiul dat vine să completeze teoriile patogenetice ale proceselor imunologice și ale mecanismelor celulare și moleculare care declanșează travaliul prematur cu oferirea de oportunități de reducere a morbidității și mortalității asociate nașterii premature. În afară de aceasta, algoritmul de management propus poate ghida medicii obstetricieni în luarea deciziilor privind supravegherea sarcinii și momentul optim al nașterii.

CONCLUZII GENERALE

Rezultatele studiului realizat ne-au permis să formulăm următoarele concluzii:

1. Evaluarea particularităților anamnestice și de evoluție a sarcinii la femeile care au născut prematur a stabilit o frecvență mai mare a iminenței de avort spontan ($\chi^2_{1df}=22,031$, $p=0,0001$), iminenței de naștere prematură ($\chi^2_{1df}=23,269$, $p=0,0001$), cât și a recurenței de naștere prematură ($\chi^2_{1df}=7,398$, $p=0,007$), a afecțiunilor tractului nefroureinar preexistente sarcinii ($\chi^2_{1df}=22,031$, $p=0,0001$), a unei rate înalte de anemie feriprivă ($\chi^2_{2df}=7,488$, $p=0,024$), a patologiei infecțioase-inflamatorii în trimestrul II și III al sarcinii ((respiratorie ($\chi^2=18,667$, $p=0,001$), nefroureinare ($\chi^2=9,290$, $p=0,026$), a tractului genital ($\chi^2=16,321$, $p=0,001$)), precum și a suprasolicitării psihoemoționale ($\chi^2_{1df}=4,795$, $p=0,029$), comparativ cu lotul de control.
2. Nivelurile serice scăzute ale Lactoferinei (LF) la pacientele cu naștere prematură, comparativ cu respondentele care au născut la termen ($\mu_{median}=0,99$ U/ml, $r_{rank\ biserial}=0,98$, $95\%I\hat{I}$ 0,97, 0,99; $p<0,001$), confirmă rolul protector al acestei proteine în menținerea echilibrului imunologic și prevenirea inflamației intrauterine. Valoarea semnificativ redusă a LF în grupul cu prematuritate sugerează că deficitul acestui biomarker este un semnal de alarmă pentru inițierea prematură a travaliului. Concomitent, nivelurile serice crescute ale $\alpha 2$ -Macroglobulinei ($\alpha 2$ -MG) la femeile cu naștere prematură ($\mu_{median}=41,91$ pg/ml, $r_{biseria\l}=0,97$, $95\%I\hat{I}$ -0,98, -0,96; $p<0,001$) indică o activare excesivă a răspunsului inflamator, ceea ce poate accelera maturizarea colului uterin și inițierea contracțiilor uterine.
3. În urma studiului s-a constatat că citokinele proinflamatorii IL-1 β , IL-6 și TNF- α au fost semnificativ mai ridicate la pacientele cu naștere prematură comparativ cu nașterea la termen ((IL-1 β ($r_{rank\ biserial}=0,84$, $95\%I\hat{I}$ -0,89, -0,77; $p<0,001$), IL-6 ($r_{rank\ biserial}=0,85$, $95\%I\hat{I}$ -0,89, -0,78; $p<0,001$) și TNF- α ($r_{rank\ biserial}=0,78$, $95\%I\hat{I}$ -0,85, -0,69; $p<0,001$)), ceea ce confirmă importanța inflamației sistemice materne în inițierea prematură a travaliului. Complementar, citokinele IL-6 ($\mu_{median}=144,06$ pg/ml; $\mu_{median}=52,11$ pg/ml; $\mu_{median}=124,73$ pg/ml; $\mu_{median}=124,73$ pg/ml; $p<0,001$) și TNF- α ($\mu_{median}=71,55$ pg/ml; $\mu_{median}=25,77$ pg/ml; $\mu_{median}=60,28$ pg/ml; $p<0,001$) au prezentat corelații puternice cu severitatea prematurității, consolidând rolul acestor citokine ca potențiali biomarkeri predictivi pentru această complicație obstetricală.
4. Analiza corelațională dintre biomarkerii imunomodulatori și citokinele proinflamatorii în lotul de studiu a demonstrat o relație inversă între LF și citokinele IL-1 β , IL-6, TNF- α ((LF și IL-1 β ($r_s=-0,396$ $95\%CI$ -0,608, -0,133; $p=0,001$); LF și IL-6 ($r_s=-0,377$ $95\%CI$ -0,580,

-0,148; $p=0,002$); LF și TNF- α ($r_s=-0,450$ 95%CI -0,654, -0,212; $p<0,002$, corelația Pearson fiind inversă)), dar o corelație pozitivă între $\alpha 2$ -MG și IL-1 β ($r_s=0,289$ 95%CI 0,028, 0,525; $p=0,019$), $\alpha 2$ -MG și IL-6 ($r_s=0,609$ 95%CI 0,406, 0,757; $p<0,001$, $\alpha 2$ -MG și TNF- α ($r_s=0,522$ 95%CI 0,291, 0,693; $p<0,001$, corelația Pearson fiind directă, ceea ce sugerează un dezechilibru imunologic puternic la paciențele cu naștere prematură.

5. În urma cercetării au fost elaborate trei modele predictive, care au demonstrat abilitatea de a prezice probabilitatea nașterii premature: *Modelul clinic predictiv 1*, indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square* - 0,533 (55,3%), *Modelul clinic predictiv 2*, indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square* - 0,668 (66,8%) și *Modelul clinic predictiv 3*, cu indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square* - 0,467 (46,7%). Evaluarea comparativă a modelelor elaborate a demonstrat caracteristici superioare ale *Modelului clinic predictiv 2* față de celelalte modele ($z=-2,948$, $p=0,003$). Utilizarea în practica clinică a acestui model predictiv permite identificarea gestantelor supuse riscului sporit de travaliu pretermen, cu includerea ulterioară a lor în „*Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană*”, elaborat pe baza studiului realizat, ce ar putea optimiza managementul sarcinilor cu risc, permițând o intervenție medicală timpurie și mai eficientă.
6. Rezultatele obținute confirmă că nașterea prematură este un fenomen complex, determinat de condiții socio-anamnestice și patologice, iar factorii de risc identificați în studiu au evidențiat importanța anamnezei obstetricale și a stării de sănătate a gravidei asupra evoluției sarcinii și a prognosticului perinatal. Identificarea timpurie a gravidelor cu risc, prin evaluarea anamnezei obstetricale și a istoricului medical ar permite aplicarea unor strategii personalizate de prevenție, ceea ce ar putea reduce incidența nașterii premature.
7. Datele obținute validează ipoteza conform căreia descreșterea valorilor serice ale LF și ridicarea valorilor $\alpha 2$ -MG acționează ca un amplificator al inflamației, contribuind la declanșarea travaliului prematur, iar integrarea testării LF și $\alpha 2$ -MG în screeningul prenatal ar putea duce la o mai bună stratificare a riscului obstetrical, permițând intervenții preventive personalizate.

RECOMANDĂRI PRACTICE

În baza rezultatelor obținute și a factorilor de risc identificați pentru nașterea prematură, se propun următoarele recomandări clinice pentru optimizarea supravegherii gravidelor și prevenirea prematurității în practica obstetricală:

1. Implementarea unui screening precoce și detaliat al gravidelor, prin stabilirea antecedentelor obstetricale (inclusiv istoricului de avorturi spontane, nașteri premature anterioare), a comorbidităților (în special infecții urinare, respiratorii, a tractului genital, anemie feriprivă și patologii renale), va permite identificarea timpurie a gestantelor cu risc crescut de naștere prematură.
2. Elaborarea unui plan individualizat de monitorizare antenatală pentru gravidele cu istoric de naștere prematură și integrarea acestora în programe specializate de supraveghere. Asigurarea la aceste femei a unor consulturi regulate, multidisciplinare, cu evaluări ecografice repetate și interpretarea dinamică a parametrilor clinici.
3. Realizarea unui screening infecțios riguros la gravidele din grupul de risc prin identificarea precoce a infecțiilor materne (vaginale, urinare, virale și bacteriene), urmat de instituirea tratamentului corespunzător, ce va contribui la reducerea incidenței inflamației intrauterine – un factor major în declanșarea travaliului prematur.
4. Integrarea markerilor imunologici în algoritmi de screening prenatal, în special testarea Lactoferinei (LF) și a α 2-Macroglobulinei (α 2-MG), în paralel cu parametrii clinici și ecografici, pentru o stratificare mai precisă a pacientelor cu risc înalt de naștere prematură.
5. Monitorizarea profilului citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF- α) la gravidele cu factori de risc potențiali, corelat cu evaluarea ecografică a lungimii colului uterin, pentru creșterea sensibilității și specificității diagnosticului de risc a nașterii premature.
6. Optimizarea managementului clinic al gravidelor cu risc de prematuritate, conform „Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană”, prin monitorizarea intensivă a pacientelor cu valori serice anormale ale LF, α 2-MG, IL-1 β , IL-6 și TNF- α cu includerea lor într-un program de supraveghere medicală frecventă, cu controale ecografice regulate și evaluări serologice periodice ce ar permite aplicarea unor măsuri preventive eficiente.
7. Dezvoltarea și implementarea unui model predictiv multifactorial, care să integreze anamneza obstetricală, datele ecografice și parametrii imunologici (LF, α 2-MG, IL-1 β , IL-6 și TNF- α). Acest model ar permite personalizarea conduitei medicale, reducerea intervențiilor obstetricale inutile și îmbunătățirea alocării resurselor disponibile, cu impact direct asupra descreșterii morbidității și mortalității perinatale.

BIBLIOGRAFIE

1. Cardaniuc C, Friptu V, Bologan I. ș.a. *Monitorizarea electronică fetală în sarcină și naștere*. Protocol clinic standardizat, aprobat prin Ordinal MSMPS nr. 118 din 22.11.2019. Chișinău, 2019. 24 p.
2. Catrinici R. Fiziologia și patologia anexelor fetale și a lichidului amniotic. In: *Obstetrică și ginecologie*. Suport de curs. Chișinău: CE-P „Medicina”; 2018: 275-289. ISBN 978-9975-82-099-8.
3. **Cotelea V**, Corolcova N, Mihalcean L, Burac M, Profire L. Are Lactoferrin and Interleukine-6 preterm birth participants. *Moldovan Medical Journal*. 2023; 66(2):4: 20-23. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.01>.
4. **Cotelea V**, Friptu V, Burac M. *Sisitemul imun înăscut - verigă în declanșarea nașterii premature*. Chișinău. Taicom; 2021. 64 p. ISBN 978-9975-58-264-3.
5. **Cotelea V**, Friptu V. The value of proinflammatory cytokines in women with preterm birth. *Journal for continuing medical education*. 2023; 40(2):17. doi: 100.26416/Gine.40.2.2023.
6. **Cotelea V**. Plasmal levels of Lactoferin in women and newborns with preterm and term labor. *MEDICUS. International medical Journal*. 2022; 6(48): 8-12. ISSN 2409-563X.
7. **Cotelea V**. The impact of mediators present in amniotic fluids on spontaneous preterm labour. *MEDICUS. International medical Journal*. 2019; 6(30): 8-21. ISSN 2409-563X.
8. Ețco, L.; Petrov, V.; Arapu, N. Factorii de risc obstetricali majori în mortalitatea perinatală. *Buletin de perinatologie. Revistă științifico - practică*. 2007; 1: 14-16.
9. Friptu V, Bologan I. *Organizarea asistenței medicale perinatale. Indicatorii principali în serviciul perinatal*. În: Obstetrică și ginecologie. Suport de curs. Chișinău. CE-P „Medicina”;
10. Gladun E, Ștemberg M, Stratulat P, Friptu V, Petrov V, Corolcova N. *Complexul fetoplacentar: (aspecte perinatale)*. Chișinău; 2000. 190 p.
11. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Protocol clinic național (PCN-377) *Anemia feriprivă în sarcină*. [Accesat 10.05.23]. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/04/PCN-377-Anemia-feripriva-in-sarcina.pdf>.
12. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Protocol clinic național. *Nașterea prematură*. [Accesat 04.08.23]. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/20.500.12710/19997/1/Nasterea-prematura-protocol-clinic-national-PCN-185.pdf.pdf>.
13. Paladi Gh. Indicatorii principali ai sănătății reproductive și influența lor asupra fenomenului demografic în Republica Moldova. Actualități și controverse în obstetrică. *Materialele Congresului al V-lea de obstetrică și ginecologie cu participare internațională*. Chișinău; 2010. p. 173-178.
14. Paladi Gh, Tabuica U, Stavinskaia L. Aspecte contemporane de conduită și rezultatele perinatale în nașterii premature. *Buletin de perinatologie*. 2014; 2(62): 5-8.
15. Paladi Gh, Tabuica U. Fiziologia și patologia cordonului ombilical. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2007; (2):102-110.

16. Rădulescu C, Pătrașcu G, Mateescu R, Matei A, Antoine E. Mortalitatea perinatală. Studiu clinic. *Practica medicală*, București. 2014; 9(2/34):95-100.
17. Sagaidac I, Cemortan M, Hodorogea S. Evaluarea satisfacției pacienților privind calitatea asistenței medicale antenatale primare. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 66(2): 162-170.
18. Serbencu A, Fuior I, Moșin V, Darii A. Dezvoltarea, structura și funcțiile placentei umane: material didactic. Chișinău; 1999. 48 p.
19. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Colegiul Medicilor din România; Vlădăreanu R, Suciu N, coord. *Nașterea înainte de termen*. București; 2018. 61 p. (Seria Ghiduri clinice pentru obstetrică și ginecologie).
20. Spinei L. *Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate*. Chișinău. Tipografia centrală; 2012. 512 p. ISBN 978-9975-53-163-4.
21. Spinei L, Ștefanet S, Moraru C, ș.a. *Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare*. Chișinău: Bons Offices, 2006. 224 p.
22. Stan D, Mitran M. Nașterea prematură spontană. *Obstetrica și Ginecologia*. 2014; 3(2). doi:10.26416/Gine.3.2.2014.5094.
23. Stratulat P, Curteanu A. Proiectul “Modernizarea sistemului perinatal din Republica Moldova”. Realizări principale și perspective (2006-2011). *Buletin de perinatologie*. 2010; (4/48):3-12.
24. Stratulat P, Paladi Gh, Gațcan Ș. *Prematuritatea: aspecte obstetricale și neonatale*. Chișinău; 2013. 454 p. ISBN 978-9975-120-30-2.
25. Surguci M, **Cotelea V**, Mihalcean L, Capros H. Un caz de sarcină prelungată la o gravidă cu ruperea prematură a membranelor amniotice înainte de termen - prezentare de caz. *Obstetrica și Ginecologia*. 2022; 70(4). doi:10.26416/ObsGin.70.4.2022.7496.
26. Tintiuc D, Badan V, Raevschi E. *Biostatistica și metodologia cercetării științifice: (suport de curs)*. Chișinău. CEP Medicina; 2011. 344 p. ISBN 978-9975-113-28-1.
27. Ahmed B, Abushama M, & Konle J C. Prevention of spontaneous preterm delivery-an update on whehe we are today. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2183756>.
28. Arenas-Hernandez M, Romero R, Gershater M, Tao L, Xu Y, GarciaFlores V, et al. Specific innate immune cells uptake fetal antigen and display homeostatic phenotypes in the maternal circulation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2022; (111): 519–538. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1002/JLB.5HI0321-179RR>.
29. Arimura Y, & Funabiki H. Structural Mechanics of the Alpha-2-Macroglobulin Transformation. *Journal of Molecular Biology*. 2022; 434(5). Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167413>.
30. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nature Medicine*. 2000; (6): 435–442. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/74697>.
31. Barros FC, Papageorghiou AT, Victora CG, Noble JA, Pang R, Iams J, et al. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for

- prevention. *JAMA Pediatrics*. 2015; (169) 220–229. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3040>.
32. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V & Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG*. 2002; (109): 527–533. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01349.x>.
 33. Bekkar B, Pacheco S, Basu R, DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure with Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth in the US: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e208243. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8243.
 34. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(6).
 35. Bhatti G, Romero R, Rice GE, Fitzgerald W, Pacora P, Gomez-Lopez N, et al. Compartmentalized profiling of amniotic fluid cytokines in women with preterm labor. *PLoS ONE*. 2020; (15): e0227881.
 36. Burn GL, Foti A, Marsman G, Patel DF & Zychlinsky A. The neutrophil. *Immunity*. 2021; (54): 1377–1391. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.006>.
 37. Burnham P, Gomez-Lopez N, Heyang M, Cheng AP, Lenz JS, Dadhania DM, et al. Separating the signal from the noise in metagenomic cell-free DNA sequencing. *Microbiome*. 2020; (8): 18. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-0793-4>.
 38. Campbell F, Salam S, Sutton A, Jayasooriya SM, Mitchell C, Amabebe E, et al. Interventions for the prevention of spontaneous preterm birth: a scoping review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2022; 12(5): e052576.
 39. Cappelletti M, Presicce P, Feiyang M, Senthamaraikannan P, Miller LA, Pellegrini M, et al. The induction of preterm labor in rhesus macaques is determined by the strength of immune response to intrauterine infection. *PLoS Biology*. 2021; (19): e3001385. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001385>.
 40. Care AS, Bourque SL, Morton JS, Hjartarson EP, Robertson SA & Davidge ST. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice. *Hypertension*. 2018; (72): 177–187.
 41. Cha JM & Aronoff DM. A role for cellular senescence in birth timing. *Cell Cycle*. 2017; (16): 2023–2031. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1371888>.
 42. Chalupska M, Kacerovsky M, Stranik J, Gregor M, Maly J, Jacobsson B & Musilova I. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation in cervical insufficiency with prolapsed fetal membranes: clinical implications. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2021; (48): 58–69. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1159/000512102>.
 43. Chambers M, Rees A, Cronin JG, Nair M, Jones N & Thornton CA. Macrophage plasticity in reproduction and environmental influences on their function. *Frontiers in Immunology*. 2020; (11): 607328. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607328>.
 44. Chersich MF, Pham MD, Areal A, Haghighi MM, Manyuchi A, Swift CP, et al. Associations between high temperatures in pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight, and stillbirths: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2020; m:3811.

45. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):17-23.
46. D' Amico D, Buca D, Tinari S, Oronzi L, Luccidi A, Di Sebastiano F, et al. Role of Lactoferrin in preventing preterm birth and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Obstetrics and Gynecology*, 2023; 75(3): 273-278. Disponibil pe: <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05032-1>.
47. de Paula Eduardo JAF, de Rezende MG, Menezes PR, Del-Ben CM. Preterm birth as a risk factor for postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019; 259: 392-403.
48. Desta M, Getaneh T, Memiah P, Akalu TY, Shiferaw WS, Yimer NB, et al. Is preterm birth associated with intimate partner violence and maternal malnutrition during pregnancy in Ethiopia? A systematic review and meta analysis. *Heliyon.* 2021; 7(10): e08103.
49. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D & D'adda Di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology.* 2021; (22): 75–95. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>.
50. Di Paolo NC & Shayakhmetov DM. Interleukin 1alpha and the inflammatory process. *Nature Immunology.* 2016; (17): 906–913. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/ni.3503>.
51. Embleton N D, &Berrington J E. Clinical Trials of Lactoferrin in the newborn: Effects on Infection and the Gut Microbiome. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series.* 2020; (94): 141-151. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1159/000505334>.
52. European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI). GLANCE - *Global Alliance for Newborn Care* (website). EFCNI Disponibil la: <https://www.efcni.org/activities/projects/glance-globalalliance-for-newborn-care/>.
53. Farnsworth C, Schuler E, Woodworth A, Straseski J, Pschirrer E R, & Nerenz R D. AACC Guidance Document on Laboratory Testing for the Assessment of Preterm Delivery. *Journal of Applied Laboratory Medicine.* 2021; 6(4): 1032-1044. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab039>.
54. Faust K B, Moser K, Bartels M, Fortmann I, Hanke K, Wieg C, et al. Lactoferrin and Human Neutrophil Protein (HNP) 1-3 Levels During the Neonatal Period in Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics,* 10. 2022. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909176>.
55. Ghosh R, Causey K, Burkart K, Wozniak S, Cohen A, Brauer M. Ambient and household PM2.5 pollution and adverse perinatal outcomes: A meta-regression and analysis of attributable global burden for 204 countries and territories. *PLoS Medicine.* 2021; 18(9): e1003718.
56. Giunta G, Giuffrida L, Manano K, Fagone P, & Ciani A. Influence of lactoferrin in preventing preterm delivery: A pilot study. *Molecular Medicine Reports.* 2012; 5(1): 162-166. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.584>.
57. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet: Global Health.* 2019; (7): e37–e46. Disponibil pe: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0).

58. Gomez-Lopez N, Garcia-Flores V, Chin PY, Groome HM, Bijland MT, Diener KR, et al. Macrophages exert homeostatic actions in pregnancy to protect against preterm birth and fetal inflammatory injury. *JCI Insight*. 2021a; (6): e146089. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.146089>.
59. Gomez-Lopez N, Motomura K, Miller D, Garcia-Flores V, Galaz J & Romero R. Inflammasomes: their role in normal and complicated pregnancies. *Journal of Immunology*. 2019a; (203): 2757–2769. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900901>.
60. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, Leng Y, Garcia-Flores V, Miller D, et al. Are amniotic fluid neutrophils in women with intraamniotic infection and/or inflammation of fetal or maternal origin? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017f; (217): 693.e1–693.e16. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.013>.
61. Gomez-Lopez N, Arenas-Hernandez M, Romero R, Miller D, GarciaFlores V, Leng Y, et al. Regulatory T cells play a role in a subset of idiopathic preterm labor/ birth and adverse neonatal outcomes. *Cell Reports*. 2020; (32): 107874. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107874>.
62. Gomez-Lopez N, Guilbert LJ & Olson DM. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *Journal of Leukocyte Biology*. 2010; (88): 625–633. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1189/jlb.1209796>.
63. Gomez-Lopez N, Romero R, Arenas-Hernandez M, Panaitescu B, Garcia-Flores V, Mial TN, et al. Intra-amniotic administration of lipopolysaccharide induces spontaneous preterm labor and birth in the absence of a body temperature change. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018a; (31): 439–446. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1287894>.
64. Gomez-Lopez N, Romero R, Arenas-Hernandez M, Schwenkel G, St Louis D, Hassan SS & Mial TN. In vivo activation of invariant natural killer T cells induces systemic and local alterations in T-cell subsets prior to preterm birth. *Clinical and Experimental Immunology*. 2017a; (189): 211–225. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/cei.12968>.
65. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Unkel R, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017d; (217): 592.e1–592.e17. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.008>.
66. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, Miller D, Unkel R, Shaman M, et al. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intra-amniotic infection: a new mechanism of host defense. *Reproductive Sciences*. 2017g; (24): 1139–1153. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1177/1933719116678690>.
67. Gomez-Lopez N, Romero R, Arenas-Hernandez M, Ahn H, Panaitescu B, Vadillo-Ortega F, et al. In vivo T-cell activation by a monoclonal α CD3 ϵ antibody induces preterm labor and birth. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016b; (76): 386–390. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.12562>.
68. Gomez-Lopez N, Romero R, Galaz J, Xu Y, Panaitescu B, Slutsky R, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm labor and intraamniotic

- infection or intra-amniotic inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019b; (82): e13171. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.13171>.
69. Gomez-Lopez N, Romero R, Garcia-Flores V, Leng Y, Miller D, Hassan SS, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome can prevent sterile intra-amniotic inflammation, preterm labor/ birth, and adverse neonatal outcomes. *Biology of Reproduction*. 2019c; (100): 1306–1318. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1093/biolre/iy264>.
 70. Gomez-Lopez N, Romero R, Garcia-Flores V, Xu Y, Leng Y, Alhousseini A, et al. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: a mechanism for microbial killing in the amniotic cavity. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017b; (78): e12723. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.12723>.
 71. Gomez-Lopez N, Romero R, Leng Y, Garcia-Flores V, Xu Y, Miller D & Hassan SS. Neutrophil extracellular traps in acute chorioamnionitis: a mechanism of host defense. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017c; (77): e12617. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.12617>.
 72. Gomez-Lopez N, Romero R, Leng Y, Xu Y, Slutsky R, Levenson D, et al. The origin of amniotic fluid monocytes/macrophages in women with intra-amniotic inflammation or infection. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019d; (47): 822–840. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0262>.
 73. Gomez-Lopez N, Romero R, Maymon E, Kusanovic JP, Panaitescu B, Miller D, et al. Clinical chorioamnionitis at term IX: in vivo evidence of intra-amniotic inflammasome activation. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019e; (47): 276–287. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0271>.
 74. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, Leng Y, Xu Y, Tarca AL, et al. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intraamniotic inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018b; (80): e13049. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.13049>.
 75. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, Leng Y, Xu Y, Tarca AL, et al. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intraamniotic inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018b; (80): e13049. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.13049>.
 76. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, Miller D, Zou C, Gudicha DW, et al. Gasdermin D: in vivo evidence of pyroptosis in spontaneous labor at term. *Journal of MaternalFetal and Neonatal Medicine*. 2021b; (34): 569–579. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1610740>.
 77. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Panaitescu B, Furcron AE, Miller D, et al. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016c; (75): 3–7. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.12443>.
 78. Gomez-Lopez N, Romero R, Tarca AL, Miller D, Panaitescu B, Schwenkel G, et al. Gasdermin D: evidence of pyroptosis in spontaneous preterm labor with sterile intra-amniotic inflammation or intra-amniotic infection. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019f; (82): e13184. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.13184>.
 79. Gomez-Lopez N, Romero R, Varrey A, Leng Y, Miller D, Done B, et al. RNA sequencing reveals diverse functions of amniotic fluid neutrophils and monocytes/

- macrophages in intra-amniotic infection. *Journal of Innate Immunity*. 2021c; (13): 63–82. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1159/000509718>.
80. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, Plazyo O, Unkel R, Than NG, et al. A role for the inflammasome in spontaneous labor at term with acute histologic chorioamnionitis. *Reproductive Sciences*. 2017i; (24): 934–953. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1177/1933719116675058>.
 81. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, Garcia-Flores V, Leng Y, Panaitescu B, et al. Inflammasome assembly in the chorioamniotic membranes during spontaneous labor at term. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017e; (77): e12648. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.12648>.
 82. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, Miller D, Arenas-Hernandez M, Garcia-Flores V, et al. Fetal T cell activation in the amniotic cavity during preterm labor: a potential mechanism for a subset of idiopathic preterm birth. *Journal of Immunology*. 2019g; (203): 1793–1807. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900621>.
 83. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, Plazyo O, Unkel R, Leng Y, et al. A role for the inflammasome in spontaneous preterm labor with acute histologic chorioamnionitis. *Reproductive Sciences*. 2017h; (24): 1382–1401. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1177/1933719116687656>.
 84. Gudicha DW, Romero R, Kabiri D, Hernandez-Andrade E, Pacora P, Erez O, et al. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; (224): 288.e1–288.e17. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.002>.
 85. Habib MA, Soofi S, Cousens S, Anwar S, Haque NU, Ahmed I, et al. Community engagement and integrated health and polio immunisation campaigns in conflict-affected areas of Pakistan: a cluster randomised controlled trial. *The Lancet Global Health* 2017; 5(6): e593–603.
 86. Hadebe R, Seed PT, Essien D, Headen K, Mahmud S, Owasil S, et al. Can birth outcome inequality be reduced using targeted caseload midwifery in a deprived diverse inner city population? A retrospective cohort study. London: *BMJ open*. 2021; 11(11): e049991.
 87. Heazell AE, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *Lancet*. 2016; 387(10018): 604–16.
 88. Henao-Mejia J, Elinav E, Strowig T & Flavell RA. Inflammasomes: far beyond inflammation. *Nature Immunology*. 2012; (13): 321–324. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/ni.2257>.
 89. Huang Q, Wu H, Li M, Yang Y & Fu X. Prednisone improves pregnancy outcome in repeated implantation failure by enhance regulatory T cells bias. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021; (143): 103245. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103245>.
 90. Ismael S, Nasoohi S & Ishrat T. MCC950, the selective inhibitor of nucleotide oligomerization domain-like receptor protein-3 inflammasome, protects mice against traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2018a; (35): 1294–1303. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5344>.

91. Ismael S, Zhao L, Nasoohi S & Ishrat T. Inhibition of the NLRP3- inflammasome as a potential approach for neuroprotection after stroke. *Scientific Reports*. 2018b; (8): 5971. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41598-018- 24350-x>.
92. Jiang X, Du MR, Li M & Wang H. Three macrophage subsets are identified in the uterus during early human pregnancy. *Cellular and Molecular Immunology*. 2018; (15): 1027–1037. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/ s41423-018-0008-0>.
93. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, Maly J, Pliskova L, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; (223): 114.e1–114.e20. Disponibil pe: <https://doi. org/10.1016/j.ajog.2020.01.043>.
94. Kadam L, Gomez-Lopez N, Mial TN, Kohan-Ghadr HR & Drewlo S. Rosiglitazone regulates TLR4 and rescues HO-1 and NRF2 expression in myometrial and decidual macrophages in inflammation-induced preterm birth. *Reproductive Sciences*. 2017; (24): 1590–1599. Disponibil pe: <https://doi. org/10.1177/1933719117697128>.
95. Kashiwagi H, Ishimoto H, Isuzu S, Seki T, Kinami R, Otomo A, et al. Human PZP and common marmoset A2ML1 as pregnancy related proteins. *Scientific Report*. 2020; 10(1). Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61714-8>.
96. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P & Kim. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; (213) (Supplement): S53–S69. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.041>.
97. Kostlin-Gille N, Hartel C, Haug C, Gopel W, Zemlin M, Muller A, et al. Epidemiology of early and late onset neonatal sepsis in very low birthweight infants: data from the German Neonatal Network. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021; (40): 255–259. Disponibil pe: <https://doi. org/10.1097/INF.0000000000002976>.
98. Kruzel M L, Zimecki M, Actor J K. Lactoferrin in a context of inflammation-induced pathology. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S. A.. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01438>.
99. Kumar P, Marinelarena A, Raghunathan D, Ragothaman VK, Saini S, Bhattacharya P. Critical role of OX40 signaling in the TCR-independent phase of human and murine thymic Treg generation. *Cellular and Molecular Immunology*. 2019; (16): 138–153. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/cmi.2018.8>.
100. Lash GE, Pitman H, Morgan HL, Innes BA, Agwu CN & Bulmer JN. 2016 Decidual macrophages: key regulators of vascular remodeling in human pregnancy. *Journal of Leukocyte Biology*. 2016; (100): 315–325. Disponibil pe: <https://doi. org/10.1189/jlb.1A0815-351R>.
101. Lawn JE, Bhutta ZA, Ezeaka C, Saugstad O. Ending Preventable Neonatal Deaths: multi-country mortality change to inform accelerated progress to the SDG of 12 per 1000 births for every country by 2030. *Neonatology journal*. 2023; (6):1453-1512. doi:10.1159/000530496.
102. Lawn JE, Bradley E, Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, Suárez I, et al (in press). Lancet series: Small Vulnerable Newborn 2. Small babies, big risks: Global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *Lancet*. 2023.

103. Le QA, Eslick GD, Coulton KM, Akhter R, Condous G, Eberhard J & Nanan R. Does treatment of gingivitis during pregnancy improve pregnancy outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2021; (19): 565–572. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b2183059>.
104. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P & Yoon BH. 2016b A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/ infection in patients with preterm PROM. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016b; (29): 2727–2737. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1103729>.
105. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Park CW, Park JS, et al. A new antimicrobial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016a; (29): 707–720. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1020293>.
106. Leng Y, Romero R, Xu Y, Galaz J, Slutsky R, Arenas-Hernandez M, et al. Are B cells altered in the decidua of women with preterm or term labor? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019; (81): e13102. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.13102>.
107. Leong M, Karr CJ, Shah SI, Brumberg LH. Before the first breath: why ambient air pollution and climate change should matter to neonatal-perinatal providers. *J Perinatal*. 2022; (65):342-354. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01479-2>.
108. Lepanto M S, Rosa L, Paesano R, Valenti P, & Coutone A. Lactoferrin in aseptic and septic inflammation. *Molecules*. 2019; 24(7). Disponibil pe: <https://doi.org/10.3390/molecules24071323>.
109. *Levels and trends in child mortality: Report 2022*. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). 2023. New York. Disponibil pe: <https://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality/>.
110. Logiodice F, Lombardelli L, Kullolli O, Haller H, Maggi E, Rukavina D & Piccinni MP. Decidual interleukin-22-producing CD4+ T cells (Th17/Th0/IL-22+ and Th17/Th2/IL-22+, Th2/IL-22+, Th0/IL-22+), which also produce IL-4, are involved in the success of pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; (20): 428. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3390/ijms20020428>.
111. Lombardelli L, Logiodice F, Aguerre-Girr M, Kullolli O, Haller H, Casart Y, et al. Interleukin-17-producing decidual CD4+ T cells are not deleterious for human pregnancy when they also produce interleukin-4. *Clinical and Molecular Allergy*. 2016; (14): 1. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0039-y>.
112. Lu J, Francis J, Doster R, Haley K, Craft K, Moore R, et al. Lactoferrin: A Critical Mediator of Both Host Immune Response and Antimicrobial Activity in Response to Streptococcal Infections. *ACS Infectious Diseases*. 2020; 6(7): 1615-1623. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00050>.
113. Mann J K, & Ndung'u T. The potential of lactoferrin, ovotransferrin and lysozyme as antiviral and immunomodulating agents in COVID-19. *Future Virology*. Future Medicine Ltd. 2020. Disponibil pe: <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0170>.
114. March of Dimes. March of Dimes 2022 Report Card Shows US Preterm Birth Rate Hits 15-Year High Rates (website). March of Dimes; 2022 Disponibil pe: <https://www.marchofdimes.org/about/news/march-dimes-2022-report-card-shows->

uspreterm-birth-rate-hits-15-year-high

rates#:~:text=The%20report%20shows%20that%20the,as%20compared%20to%20White%20women (accessed at 04.04. 2023).

115. Marquardt N, Ivarsson MA, Sundstrom E, Akesson E, Martini E, Eidsmo L, et al. Fetal CD103+ IL17-producing group 3 innate lymphoid cells represent the dominant lymphocyte subset in human amniotic fluid. *Journal of Immunology*. 2016; (197): 3069–3075. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502204>.
116. Martinez-Varea A, Romero R, Xu Y, Miller D, Ahmed AI, Chaemsaitong P, et al. Clinical chorioamnionitis at term VII: the amniotic fluid cellular immune response. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017; (45): 523–538. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0225>.
117. Matei A, Saccone G, Vogel JP, Armson AB. Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 236: 224-239.
118. McCartney SA, Kapur R, Liggitt HD, Baldessari A, Coleman M, Orvis A, et. al. Amniotic fluid interleukin 6 and interleukin 8 are superior predictors of fetal lung injury compared with maternal or fetal plasma cytokines or placental histopathology in a nonhuman primate model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; (225): 89.e1–89.e16. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1214>.
119. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (7): CD004074.
120. McElroy S, Ilango S, Dimitrova A, Gershunov A, Benmarhnia T. Extreme heat, preterm birth, and stillbirth: A global analysis across 14 lower-middle income countries. *Environ Int*. 2022; 158: 106902.
121. McGoldrick E, Stewart F, Parker R & Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; (12): CD004454. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>.
122. McGovern N, Shin A, Low G, Low D, Duan K, Yao LJ, et al. Human fetal dendritic cells promote prenatal T-cell immune suppression through arginase-2. *Nature*. 2017; (546): 662–666. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/nature22795>.
123. Medley N, Vogel J, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2018 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480756/>).
124. Miller D, Motomura K, Garcia-Flores V, Romero R & Gomez-Lopez N. Innate lymphoid cells in the maternal and fetal compartments. *Frontiers in Immunology*. 2018; (9): 2396. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02396>.
125. Mithal LB, Palac HL, Yogev R, Ernst LM, & Mestan KK. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants. *PLoS ONE*. 2017; 12(1). Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168677>.
126. Mixed signature of activation and dysfunction allows human decidual CD8+ T cells to provide both tolerance and immunity. *PNAS*. 2018; (115): 385–390. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1073/pnas.1713957115>.

127. Mohiddin A, Semrau K, Simon J, Langlois EV, Shiffman J, Nabwera H, et al. (in press). Lancet series: *Small Vulnerable Newborns 5. The ethical, economic and developmental imperative to prevent small vulnerable newborns and stillbirths: Essential and urgent actions to improve the country and global response*. Lancet. 2023.
128. Motomura K, Romero R, Garcia-Flores V, Leng Y, Xu Y, Galaz J, et al. The alarmin interleukin-1alpha causes preterm birth through the NLRP3 inflammasome. *Molecular Human Reproduction*. 2020a; (26): 712–726. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa054>.
129. Motomura K, Romero R, Plazyo O, Garcia-Flores V, Gershater M, Galaz J, et. al. The alarmin S100A12 causes sterile inflammation of the human chorioamniotic membranes as well as preterm birth and neonatal mortality in mice. *Biology of Reproduction*. 2021b; (105): 1494–1509. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab188>.
130. Motomura K, Romero R, Xu Y, Theis KR, Galaz J, Winters AD, et al. Intra-amniotic infection with *Ureaplasma parvum* causes preterm birth and neonatal mortality that are prevented by treatment with clarithromycin. *mBio*. 2020b; (11): e00797-20. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1128/mBio.00797-20>.
131. Muyayalo KP, Huang XB, Qian Z, Li ZH, Mor G & Liao AH. Low circulating levels of vitamin D may contribute to the occurrence of preeclampsia through deregulation of Treg/Th17 cell ratio. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019; (82): e13168. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.13168>.
132. Nadeau-Vallee M, Obari D, Palacios J, Brien MÈ, Duval C, Chemtob S & Girard S. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction*. 2016a; (152): R277–R292. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1530/REP16-0453>.
133. Nadeau-Vallee M, Chin PY, Belarbi L, Brien MÈ, Pundir S, Berryer MH, et al. Antenatal suppression of IL-1 protects against inflammation-induced fetal injury and improves neonatal and developmental outcomes in mice. *Journal of Immunology*. 2017a; (198): 2047–2062. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601600>.
134. Nadeau-Vallee M, Obari D, Quiniou C, Lubell WD, Olson DM, Girard S & Chemtob S. A. critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2016b; (28): 37–51. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.11.001>.
135. Nadeem L, Shynlova O, Matysiak-Zablocki E, Mesiano S, Dong X & Lye S. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nature Communications*. 2016b; (7): 11565. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/ncomms11565>.
136. Naidu SAG, Clemens R A, Pressman P, Zaighman M, Davies KJA, & Naidu A S. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum: Antiviral Spectrum of Maternal Lactoferrin in Fetal and Neonatal Defens. *Journal of Dietary Supplements*. Taylor and Francis Ltd. 2022. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1834047>.
137. Neary E, McCallion N, Keevane B, Cooter M, Egan K, Irene R, et al. To Characterize Standard Laboratory Coagulation Parameters and Plasma Thrombin Generation in Very Preterm Infants and Investigate Their Relationship to Clinical Outcomes. *Blood*. 2014; 124(21): 2827-2827. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.2827.2827>.

138. Nedic O, Sunderic M, Robajac D, Milijus G, Cetec D, & Penezic A. Major trace elements and their binding proteins in the early phase of COVID-19 infection. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2022; 27(2): 261-269. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1007/s00775-022-01931-w>.
139. Ochoa T, Sizonenko S. Lactoferrin and prematurity: A promising milk protein? *Biochemistry and Cell Biology*. 2017; 95(1): 22-30. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0066>.
140. Oh KJ, Hong JS, Romero R & Yoon BH. The frequency and clinical significance of intra-amniotic inflammation in twin pregnancies with preterm labor and intact membranes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019a; (32): 527–541. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1384460>.
141. Oh KJ, Romero R, Park JY, Lee J, Conde-Agudelo A, Hong JS & Yoon BH. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019b; (221): 140.e1–140.e18. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.017>.
142. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E (in press). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023.
143. OSkovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdic AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *Journal of Pregnancy*. 2018. Hindawi. Limited. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1155/2018/8367571>.
144. Otsuki K, Hasegawa A, Sasaki Y, Sawada M, Yakuwa K, Mitsukawa K, et al. Potential lactoferrin in the prevention of preterm delivery. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 2005. Disponibil pe: [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60123-6](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60123-6).
145. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 7: CD008873.
146. Para R, Romero R, Miller D, Galaz J, Done B, Peyvandipour A, et al. The distinct immune nature of the fetal inflammatory response syndrome type I and type II. *Immunohorizons*. 2021; (5): 735–751. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2100047>.
147. Para R, Romero R, Miller D, Panaitescu B, Varrey A, Chaiworapongsa T, et al. Human beta-defensin-3 participates in intra-amniotic host defense in women with labor at term, spontaneous preterm labor and intact membranes, and preterm prelabor rupture of membranes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020; (33): 4117–4132. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1597047>.
148. Pavlidis I, Spiller OB, Sammut Demarco G, Macpherson H, Howie SEM, Norman JE & Stock SJ. Cervical epithelial damage promotes *Ureaplasma parvum* ascending infection, intrauterine inflammation and preterm birth induction in mice. *Nature Communications*. 2020; (11): 199. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14089-y>.
149. Peiri HN, Romero R, Vaswani K, Reed S, Gomez-Lopez N, Tarca AL, et al. Preterm labor is characterized by a high abundance of amniotic fluid prostaglandins in

- patients with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021; (34): 4009–4024. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1702953>.
150. Peiris HN, Romero R, Vaswani K, Gomez-Lopez N, Tarca AL, Gudicha DW, et al. Prostaglandin and prostamide concentrations in amniotic fluid of women with spontaneous labor at term with and without clinical chorioamnionitis. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. 2020; (163): 102195. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102195>.
 151. Perera AP, Fernando R, Shinde T, Gundamaraju R, Southam B, Sohal SS, et al. MCC950, a specific small molecule inhibitor of NLRP3 inflammasome attenuates colonic inflammation in spontaneous colitis mice. *Scientific Reports*. 2018; (8): 8618. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26775-w>.
 152. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE & Walter J. A critical assessment of the ‘sterile womb’ and ‘in utero colonization’ hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017; (5): 48. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>.
 153. Powell RM, Lissauer D, Tamblyn J, Beggs A, Cox P, Moss P & Kilby MD. Decidual T cells exhibit a highly differentiated phenotype and demonstrate potential fetal specificity and a strong transcriptional response to IFN. *Journal of Immunology*. 2017; (199): 3406–3417. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700114>.
 154. Qiao J, Wang Y, Li X, Jiang F, Zhang Y, Ma J, et al. A Lancet Commission on 70 years of women’s reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China. *Lancet*. 2022; (397): 10293 (<https://www.thelancet.com/commissions/RMNCAH-in-China>).
 155. Renge LV, Grigoryeva EY, Zorina VN, & Vlasenko AE. New prognostic protein markers for intrauterine infections in preterm birth. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2020; 19(5): 29-35. Disponibil pe: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-29-35>.
 156. Respectful Maternity Care Charter: Universal rights of mothers and newborns. Washington DC: White Ribbon Alliance; 2019 (https://whiteribbonalliance.org/wp-content/uploads/2022/05/WRA_RMC_Charter_FINAL.pdf).
 157. Ribeiro VR, Romao-Veiga M, Nunes PR, Matias ML, Peracoli JC & Peracoli MTS. Vitamin D modulates the transcription factors of T cell subsets to anti-inflammatory and regulatory profiles in preeclampsia. *International Immunopharmacology*. 2021; (101): 108366. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108366>.
 158. Robertson SA, Care AS & Moldenhauer LM. 2018 Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*. 2018; (128): 4224–4235. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1172/JCI122182>.
 159. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion – a molecular microbiological study. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019; (47): 915–931. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0297>.
 160. Romero R, Xu Y, Plazyo O, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Unkel R, et al. A role for the inflammasome in spontaneous labor at term. *American Journal of*

- Reproductive Immunology*. 2018; (79): e12440. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aji.12440>.
161. Romero R, Grivel JC, Tarca AL, Chaemsaitong P, Xu Z, Fitzgerald W, et al. Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015a; (213): 836.e1–836.e18. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.037>.
 162. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015b; (28): 1394–1409. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.958463>.
 163. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Gotsch F, Dong Z, et al. Sterile intraamniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine*. 2018d; (28): 1343–1359. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.954243>.
 164. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Martinez A, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *Journal of Perinatal Medicine*. 2015d; (43): 19–36. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0249>.
 165. Rosenbloom JI, Raghuraman N, Temming LA, Stout MJ, Tuuli MG, Dicke JM, et al. Predictive value of midtrimester universal cervical length screening based on parity. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020; (39): 147–154. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1002/jum.15091>.
 166. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Švancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2015; 69(9): 826–33. Disponibil pe: <https://dx.doi.org/10.1136/jech-2014-205387>.
 167. Sadowsky DW, Adams KM, Gravett MG, Witkin SS & Novy MJ. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006; (195): 1578–1589. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.072>.
 168. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y & Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine*. 1993; (5): 81–88. Disponibil pe: [https://doi.org/10.1016/1043-4666\(93\)90027-3](https://doi.org/10.1016/1043-4666(93)90027-3).
 169. Salvany-Celades M, Van Der Zwan A, Benner M, Setrajcic-Dragos V, Bougleux Gomes HA, Iyer V, et al. Three types of functional regulatory T cells control T cell responses at the human maternal-fetal interface. *Cell Reports*. 2019; (27) 2537–2547.e5. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.109>.
 170. Saravia J, Chapman NM & Chi H 2019 Helper T cell differentiation. *Cellular and Molecular Immunology*. 2019; (16): 634–643. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0220-6>.

171. Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA & Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to Foster fetal development. *Journal of Immunology*. 2018; (201): 325–334. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800058>.
172. Schwenkel G, Romero R, Slutsky R, Motomura K, Hsu CD & GomezLopez N. HSP70: an alarmin that does not induce high rates of preterm birth but does cause adverse neonatal outcomes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021; (34): 4110–4118. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1706470>.
173. Sharps MC, Baker BC, Guevara T, Bischof H, Jones RL, Greenwood SL & Heazell AEP. Increased placental macrophages and a proinflammatory profile in placentas and maternal serum in infants with a decreased growth rate in the third trimester of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020; (84): e13267.
174. Slack E, Best KE, Rankin J, Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; (19): 434. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2585-z>.
175. Slutsky R, Romero R, Xu Y, Galaz J, Miller D, Done B, et al. Exhausted and senescent T cells at the maternal-fetal interface in preterm and term labor. *Journal of Immunology Research*. 2019; 3128010. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1155/2019/3128010>.
176. Son GH, Kim Y, Lee JJ, Lee KY, Ham H, Song JE, et al. MicroRNA-548 regulates high mobility group box 1 expression in patients with preterm birth and chorioamnionitis. *Scientific Reports*. 2019; (9): 19746. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56327-9>.
177. *Standards for improving the quality of care for small and sick newborns in health facilities*. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334126>) 7
178. Swanson KV, Deng M & Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews: Immunology*. 2019; (19): 477–489. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.
179. Terzieva A, Dimitrova V, Djerov L, Dimitrova P, Zapryanova S, Hristova I, et al. Early pregnancy human decidua is enriched with activated, fully differentiated and pro-inflammatory gamma/delta T cells with diverse TCR repertoires. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; (20) 687. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3390/ijms20030687>.
180. The Lancet Countdown on health and climate change (<https://www.thelancet.com/countdownhealth-climate>)
181. Theis KR, Romero R, Motomura K, Galaz J, Winters AD, Pacora P, et al. Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020; (48): 115–131. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0398>.
182. Tsuda S, Nakashima A, Morita K, Shima T, Yoneda S, Kishi H & Saito S. The role of decidual regulatory T cells in the induction and maintenance of fetal antigen-specific tolerance: imbalance between regulatory and cytotoxic T cells in pregnancy

- complications. *Human Immunology*. 2021; (82): 346–352. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.019>.
183. United Nations Children's Fund (online database). *Never Forgotten: The situation of stillbirth around the globe*. UNICEF; 2023. Disponibil la: <https://data.unicef.org/resources/never-forgotten-stillbirthestimates-report/>.
 184. United Nations. Human rights instruments (website). *United Nations Human Rights Office of the High Commissioner* (OHCHR). Disponibil la: <https://www.ohchr.org/en/instruments-listings#tab-1>.
 185. Uwambaye P, Munyanshongore C, Rulisa S, Shiau H, Nuhu A & Kerr MS. Assessing the association between periodontitis and premature birth: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2021; (21): 204. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03700-0>.
 186. Van der Zwan A, Bi K, Norwitz ER, Crespo ÂC, Claas FHJ, Strominger JL & Tilburgs T. Mixed signature of activation and dysfunction allows human decidual CD8⁺ T Cells to provide both tolerance and immunity. *PNAS*. 2018; 115(2): 385-390. Disponibil pe: <https://doi/pdf/10.1073/pnas.1713957115>
 187. Victora CG, Christian P, Vdaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, Black RE. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet*. 2021; 397(10282): 1388-99.
 188. Vogel JP, Ramson J, Darmstadt GL, Qureshi ZP, Chou D, Bahl R, et al. Updated WHO recommendations on antenatal corticosteroids and tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. *Lancet Glob Health*. 2022; 10(12): e1707-e8.
 189. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
 190. Wahid HH, Dorian CL, Chin PY, Hutchinson MR, Rice KC, et al. Toll-like receptor 4 is an essential upstream regulator of on-time parturition and perinatal viability in mice. *Endocrinology*. 2015; (156): 3828–3841. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1210/EN.2015-1089>.
 191. White Ribbon Alliance; Washington DC: *Respectful Maternity Care Charter: Universal rights of mothers and newborns*. 2019. Disponibili la: https://whiteribbonalliance.org/wp-content/uploads/2022/05/WRA_RMC_Charter_FINAL.pdf.
 192. *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>).
 193. Wise PH, Shiel A, Southard N, Bendavid E, Welsh J, Stedman S, et al. The political and security dimensions of the humanitarian health response to violent conflict. *Lancet*. 2021; 397(10273): 511–21.
 194. Wise PH. The epidemiologic challenge to the conduct of just war: confronting indirect civilian casualties of war. *Daedalus*. 2017; 146(1): 139-154.
 195. World Health Organization and the United Nations Children's Fund, Geneva. *Protect the promise: 2022 progress report on the Every Woman Every Child Global*

- Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016–2030)*. 2022
Disponibil la: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060104>.
196. World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF), United Nations Population Fund (UNFPA). *Together for change: for every pregnant woman, every new mother, every newborn*. Geneva: World Health Organization; 2023.
 197. World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). *Survive and Thrive. Transforming care for every small and sick newborn*. Geneva: World Health Organization; 2019 Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515887>)
 198. World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). *Ending preventable newborn deaths and stillbirths by 2030*. Geneva: UNICEF; 2020.
 199. World Health Organization. *Ending Preventable Maternal Mortality* (website). World Health Organization (<https://www.who.int/initiatives/ending-preventable-maternal-mortality>).
 200. World Health Organization. Geneva. *Born too soon: decade of action on preterm birth*. 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponibil la: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>.
 201. World Health Organization. *WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant*. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2022. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586704/>.
 202. Xu X, Yin D, Ren H, Gao W, Li F, Sun D, Wu Y, Zhou S, Lyu L, Yang M et al. Selective NLRP3 inflammasome inhibitor reduces neuroinflammation and improves long-term neurological outcomes in a murine model of traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease*. 2018a; (117): 15–27. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.016>.
 203. Zhang D, Lin Y, Li Y, Zhao D & Du M. Mesenchymal stem cells enhance Treg immunosuppressive function at the fetal-maternal interface. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021; (148): 103366. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103366>.

ANEXE

Anexa 1. Formular de chestionar pentru analiza fișelor obstetricale ale pacientelor din loturile de studiu

Chestionar № _____

Fișa de observație nr. (Formular nr. 096-1/e) _____

Secția _____

Data, ora internării _____

Data nașterii _____

Data completării chestionarului _____

I. DATE GENERALE:

- 1. Vârsta:** 1. <20 ani; 2. 21-30 ani; 3. 31-40 ani; 4. >40 ani.
- 2. Starea civilă:** 1. căsătorie înregistrată; 2. concubinaj; 3. necăsătorită.
- 3. Mediul de trai:** 1. urban; 2. rural.
- 4. Studii:** 1. Superioare; 2. Medii; 3. Lipsesc.
- 5. Locul de muncă:** 1. Funcționară; 2. Muncitoare; 3. Casnică;
4. Studentă
- 6. Naționalitatea** _____
- 7. Până la ce termen de sarcină ați lucrat în timpul sarcinii?**
1. I trimestru; 2. II trimestru; 3. III trimestru.
- 8. Factori nocivi:** 1. Chimici (substanțe toxice __, medicamente contraindicate în sarcină __, fumatul activ sau pasiv __, alcoolul __, droguri recreaționale __); 2. Fizici (radiație ionizantă __, căldură excesivă __, zgomot puternic __); 3. Biologici (infecții (toxoplasmoza __, rubeola __, CMV __, herpes __, HIV __, TORCH __, alte __); 4. Psihosociali (stres intens __, stres cronic __, depresie __, anxietate __, violență domestică __, lipsa suportului familial sau social __); 5. Stilul de viață (alimentație dezechilibrată __, lipsa somnului __, exerciții fizice excesive sau sedentarism __); 6. Alte; 7. Nu.
- 9. Deprinderi nocive:** 1. Fumat; 2. Consumul de alcool; 3. Consumul de droguri; 4. Alimentație nesănătoasă; 5. Automedicație; 6. Lipsa activității fizice (sedentarismul); 7. Privare de somn; 8. Expunerea la stres prelungit; 9. Lipsa deprinderilor nocive.
- 10. Evidența la medicul de familie:** 1. Da; 2. Nu.
- 11. A vizitat medicul obstetrician-ginecolog în timpul sarcinii actuale?**
1. Da; 2. Nu.
- 12. Grupa de sânge:** 1. O(I); 2. A(II); 3. B(III); 4. AB(IV).
- 13. Rh-factor:** 1. Rh(+); 2. Rh(-).
- 14. Reacții alergice:** 1. da, __; 2. nu.

15. Diagnosticul de trimitere: _____
16. Diagnosticul la internare: _____
17. Diagnosticul clinic: _____

II. ANAMNEZA SOMATICĂ:

18. Tipul constituțional: 1.-Normostenic; 2. Hipostenic; 3. Astenic.
19. Înălțimea: 1. Mai puțin de 160 cm; 2. Între 160-165 cm; 3. Mai mult de 165cm.
20. Indicele masei corporale: 1. Normal 18,5-24,9; 2. Subponderal <18,5;
3.-Supraponderal 25-29,9; 4. Obezitate gr. I 30-34,9; 5. Obezitate gr. II 35-39,9 6.
Obezitate gr. III >40.
21. Hemoglobina: 1. Mai puțin de 71 g/l; 2. 71-90 g/l; 3. 91-110 g/l; 4. 120 g/l și mai mult.
22. RW: 1.-Da, termenul _____ s.a; 2.-Nu.
23. Examenul la Gonoree: 1.-Pozitiv; 2.-Negativ.
24. Afecțiuni cardiovasculare: 1. Da _____; 2.-Nu.
25. Afecțiuni nefro-urinare: 1. Da _____; 2.-Nu.
26. Afecțiuni respiratorii: 1. Da _____; 2.-Nu.
27. Afecțiuni endocrine: 1. Da _____; 2.-Nu.
28. Afecțiuni digestive: 1. Da _____; 2.-Nu.
29. Afecțiuni SNC: 1. Da _____; 2.-Nu.
30. Traumatisme: 1. Da _____; 2.-Nu.
31. Afecțiune osteo-articulară: 1. Da _____; 2.-Nu.
32. Afecțiune oculară: 1. Da _____; 2.-Nu.
33. Afecțiune autoimună: 1. Da _____; 2.-Nu.

III. ANAMNEZA OBSTETRICALĂ:

34. Paritatea: 1.-Primipară; 2.-Secundipară; 3.-Multipară.
35. Avorturi medicale: 1.-0 2.-1; 3.-2; 4.-3; 5.-mai multe.
36. Avorturi spontane: 1.-0; 2.-1; 3.-2; 4.-3; 5.-mai multe.
37. Sarcini stagnate: 1. 0; 2.-1; 3.-2; 4.-3; 5.-mai multe.
38. Sarcină ectopică în anamneză: 1.-Da; 2.-Nu.
39. Nașteri premature în anamneză: 1.- Da termenul _____; 2.-Nu. .
40. Dacă a fost naștere prematură în anamneză, la care termen: 1.<28 s.a.;

2. 28-<32 s.a.; 3. 32-<37 s.a..

41. Sarcină multiplă în anamneză: 1.-Duplex; 2.-Triplex; 3.-Cvadriplex.
42. Prezență patologică a fătului în anamneză: 1.-Prezență pelvină;
2.-Prezență oblică; 3.-Prezență transversală.
43. Iminență de naștere prematură în anamneză: 1.-Da; b)-Nu.
44. Patologie asociată sarcinii în anamneză: 1. Renală _____;
2. Hepatică _____;
3. Cardiovasculară _____; 4. Respiratorie _____;
45. Operație cezariană: 1.-0; 2.-1; 3.-2; 4.-3; 5.-mai multe (indicați _____).
46. Moarte în perioada neonatală: 1.-Da, termenul _____ s.a.; 2.-Nu.
47. Mortalitate intranatală în anamneză: 1.-Da, termenul _____ s.a.; 2.-Nu.
48. Mortalitate antenatală în anamneză: 1.-Da, termenul _____ s.a.; 2.-Nu.

IV. ANAMNEZA GINECOLOGICĂ:

49. Menarha: 1.- până la 13 ani; 2.- 13-16 ani; 3.- >16 ani.
50. Ciclul menstrual: 1.-regulat; 2.-neregulat.
51. Infantilism: 1.-Da; 2.-Nu.
52. Boala inflamatorie pelvină: 1.-Salpingite; 2.-Ooforite; 3.-Anexite; 4.-Pelvioperitonite;
5.-Peritonite generalizată; 6.-Colpită; 7.-Vulvovaginită.
53. TORCH infecții: 1.-Da,specificat _____; 2.-Nu.
54. Miom uterin: 1.-Difuz; 2.-Nodular; 3.-Lipsește.
55. Chist ovarian: 1.-Da; 2.-Nu.
56. Endometrioza: 1.-Adenomioza; 2.-Anexelor uterine; 3.-Alte organe.
57. Sterilitate: 1.-Primară; 2.-Secundară; Cauza _____.
58. Contracepție înainte de sarcină: 1.-Hormonală; 2.-De barieră; 3.-Calendaristică; 4.-DIU.
59. Alte patologii ginecologice: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.

V. PATOLOGIA EXTREGENITALĂ:

60. Afecțiuni cardiovasculare: 1.-Da,specificat _____; 2.-Nu.
61. Afecțiuni nefro-urinare: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.
62. Afecțiuni respiratorii: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.
63. Afecțiuni endocrine: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.
64. Afecțiuni digestive: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.
65. Afecțiuni ale SNC: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.

66. Traumatisme: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.
67. Afecțiuni osteo-articulare: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.
68. Afecțiuni oculare: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.
69. Afecțiuni autoimune: 1.-Da, specificat _____; 2.-Nu.

VI. EVOLUȚIA SARCINII PREZENTE:

70. Termenul la care s-a spitalizat pacienta: _____ s.a..
71. Conceperea sarcinii: 1.- spontană; 2.- prin tehnologii de reproducere asistată (de specificat _____).
72. Iminență de avort spontan: 1.-Da, termenul _____ s.a.; 2.-Nu.
73. Iminență de naștere prematură: 1.-Da, termenul _____ s.a.; 2.-Nu.
74. Eliminări sangvinolente pe parcursul sarcinii: 1.- Da, termenul _____ s.a.; 2.-Nu.
75. Patologia LA: 1.- Absentă; 2.-Oligoamnios; 3.- Hidroamnios.
76. Insuficiență circulatorie: 1.-Da, gradul _____; 2.-Nu.
77. Restricție de creștere intrauterină a fătului: 1.-Da; 2.-Nu.
78. Anemie feriprivă: 1.-Da; 2.-Nu.
79. Gestoza: 1.-Precoce; 2.-Tardivă; 3.-Lipsește.
80. Prezența HTA gestaționale: 1.-Da; 2.-Nu.
81. Localizarea placentei la examenul ecografic: 1.-Anterior; 2.-Posterior; 3.-Fundul uterin; 4.-Nu sunt date.
82. Medicamente administrate în sarcină: 1.-Da _____; 2.Nu.
83. Acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii:
1.-Da (care? _____); 2.-Nu.

VII. DATELE EXAMENULUI OBIECTIV AL GRAVIDE:

84. Talia: _____ cm.
85. Masa ponderală până la sarcină: _____ kg.
86. Adaosul ponderal pe parcursul sarcinii: _____ kg.
87. Exopelvixul: 1.-Normal; 2.-Patologic.
88. Circumferința abdominală: 1.-Corespunde termenului de gestație; 2.-Mai mic; 3.-Mai mare.
89. IFU: 1.-Corespunde termenului; 2.-Mai mică; 3.-Mai mare.
90. Prezența fetală: 1.-Craniană; 2.-Pelvină; 3.-Transversă.
91. Situs fetal: 1.-Longitudinal; 2.-Oblic; 3.-Transvers.
92. Varietatea: 1.-Anterioară; 2.-Posterioară.
93. BCF: 1.-Normocardie; 2.-Bradycardie; 3.-Tahicardie.

94. Caracterul lichidului amniotic: 1.-Curat;2.-Meconial fluid;3.-Meconial dens;4.-Hemoragic.

95. Maturitatea colului uterin: 1.-Da; 2.-Nu (Scorul Bishop _____ puncte).

VIII. TERMENUL SARCINII:

96. Conform primei zile a ultimei menstruației_____s.a..

97. Conform datelor USG_____s.a..

IX. EVOLUTIA NAȘTERII:

98. Tactica de conduită: 1.-Naștere per vias naturalis; 2.-Operație cezariană plană; 3.-Operație cezariană urgentă.

99. Durata nașterii per vias naturalis: 1.-<6h; 2.-7h-12h; 3.->13h.

100. Durata perioade alichidiene: 1.-<12h; 2.-12-16h; 3.-18h>.

101. Analgezia travaliului: 1.-Nu; 2.-Epidurală; 3.-i/v; 4.-Alte _____.

102. Insuficiența forțelor de contracție: 1.-Primară; 2.-Secundară.

103. Perfuzie cu oxitocină: 1.-Da; 2.-Nu.

104. Operație cezariană: 1.-Planică; 2.-Urgentă,(indicații _____).

105. Aplicarea ventuzei obstetricale: 1.-Da; 2.-Nu.

106. Emisia de sânge la naștere: 1.-Fiziologică; 2.-Patologică_____ml..

X. STATUTUL NOU-NĂSCUTULUI:

107. Nou-născut: 1.-Viu; 2.-Mort.

108. Mortalitate: 1.-Antenatală; 2.-Intranatală; 3.-Neonatală precoce; 4.-Neonatală tardivă.

109. Sexul nou-născutului: 1.-Masculin; 2.-Feminin.

110. Greutatea nou-născutului: _____g.

111. Talia nou-născutului: _____cm.

112. Starea nou-născutului: 1. Satisfăcătoare; 2.-Asfixie ușoară, medie, gravă; 3.-Insuficiență respiratorie; 4.-Insuficiență cardiovasculară; 5.-Sdr. de aspirație; 6.-Afecțiune hipoxico-ischemică; 7.-Traumatism.

113. Scorul Apgar (la 1min): 1.-0-3 puncte; 2.-4-5 puncte; 3.-6-7puncte; 4.-8puncte; 5.->8 puncte.

114. Scorul Apgar (la 5 min): 1.-0-3 puncte; 2.-4-5 puncte; 3.-6-7 puncte; 4.-8 puncte; 5.->8 puncte.

115. Circulară de cordon: 1.-absent; 2.-1 dată; 3.-2; 4.-3; 5.->3.

116. Starea de adaptare a nou-născutului: 1.-Normală; 2.-Transferat în secția de reanimare; 3.-Transferat la respirație asistată.

117. **Prezența semnelor de prematuritate:** 1.-Lanugo 2.-Țesut adipos subdezvoltat; 3.-Turgorul pielii; 4.-Unghiile nu acoperă loja unghială; 5.-Pavilioanele urechii moi și deformate.
118. **Reflexele nou-născutului:** 1.-Prezente; 2.-Atenuate; 3.-Absente.
119. **Anomalii de dezvoltare a nou-născutului:** 1.-Prezente, 2.-Absente.
120. **Morbiditatea nou-născutului:** 1.-Prezentă, 2.-Absentă.
121. **Tipul morbidității nou-născutului:** 1.-Infecție intrauterină;
2.-Pneumonie congenitală acută; 3.-SDR ușor; 4.-SDR mediu; 5.-SDR sever; 6.-Sepsis neonatal; 7.-Boala membranelor hialine; 8.-Septicemie; 9.-Meningită; 10.-Hiperbilirubinemie; 11.-Atelectazie pulmonară; 12.-Hepatomegalie; 13.-Persistența circulației fetale; 14.-Hipoplazie pulmonară; 15.-Apneea prematurului; 16.-Hipotermie; 17.-Hipoglicemie; 18.-Acidoză; 19.-Pareză intestinală. 20.-Altă patologie_____.
122. **105. La cât timp după naștere s-a instalat lactația:** 1.-Imediat; 2.-2-3 zile; 3.-peste 1 săptămână; 4.-nu s-a stabilit deloc.
123. **La cât timp după naștere a fost aplicat copilul la sân:** 1.-< 30 min; 2.-2-3 ore; 3.-2-3 zi; 4.-mai mult.
124. **USG la 3-a zi a nou-născutului:**
_____.
125. **Externat:** 1.- La domiciliu; 2.-La etapa II-a.
126. **Transferat în altă secție:**_____.

XI. EXAMENUL DE LABORATOR:

130. **Nivelul Lactoferine din sângele periferic matern:** _____ U/ml.
131. **Nivelul Lactoferine din sângele cordonul ombilical:** _____ U/ml.
132. **Nivelul α 2-Macroglobulinei din sângele periferic matern:** _____ pg/ml.
133. **Nivelul α 2-Macroglobulinei din sângele cordonului ombilical:** _____ pg/ml.
134. **Nivelul IL-1 β din sângele periferic matern:** _____ pg/ml.
135. **Nivelul IL-1 β din sângele cordonului ombilical:** _____ pg/ml.
136. **Nivelul IL-6 din sângele periferic matern:** _____ pg/ml.
137. **Nivelul IL-6 din sângele cordonului ombilical:** _____ pg/ml.
138. **Nivelul TNF α din sângele periferic matern:** _____ pg/ml.
139. **Nivelul TNF α din sângele cordonului ombilical:** _____ pg/ml.

Anexa 2. Evaluarea comparativă a nivelurilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare și a citokinelor pro inflamatorii în loturile cercetate

	Lotul													
	Lotul de studiu							Lotul de control						
	Min	Max	Mean	SD	Median	Per 25	Per 75	Min	Max	Mean	SD	Median	Per 25	Per 75
LF, U/ml	0.02	10.90	1.19	1.68	0.99	0.48	1.17	0.78	62.73	38.46	12.80	40.68	33.98	46.34
α2-MG, pg/ml	5.06	99.88	46.97	23.14	41.91	32.90	57.56	0.76	80.84	2.75	9.93	1.10	0.99	1.79
IL-1β, pg/ml	0.99	10.60	4.36	2.28	3.99	2.88	5.77	0.05	3.16	1.23	0.63	1.08	0.88	1.71
IL-6, pg/ml	0.99	192.93	70.83	45.67	51.90	45.81	76.87	9.65	137.97	26.44	17.57	21.51	18.51	29.56
TNF-α, pg/ml	12.51	121.72	34.78	23.11	26.54	20.56	33.77	9.23	45.42	15.34	7.41	12.40	11.35	15.67

Nota. Min – valoarea minimală, Max – valoarea maximală, Mean – valoarea medie, SD – devierea standard, Median – mediana, Per 25 – percentila 25, Per 75 – percentila 75 +.

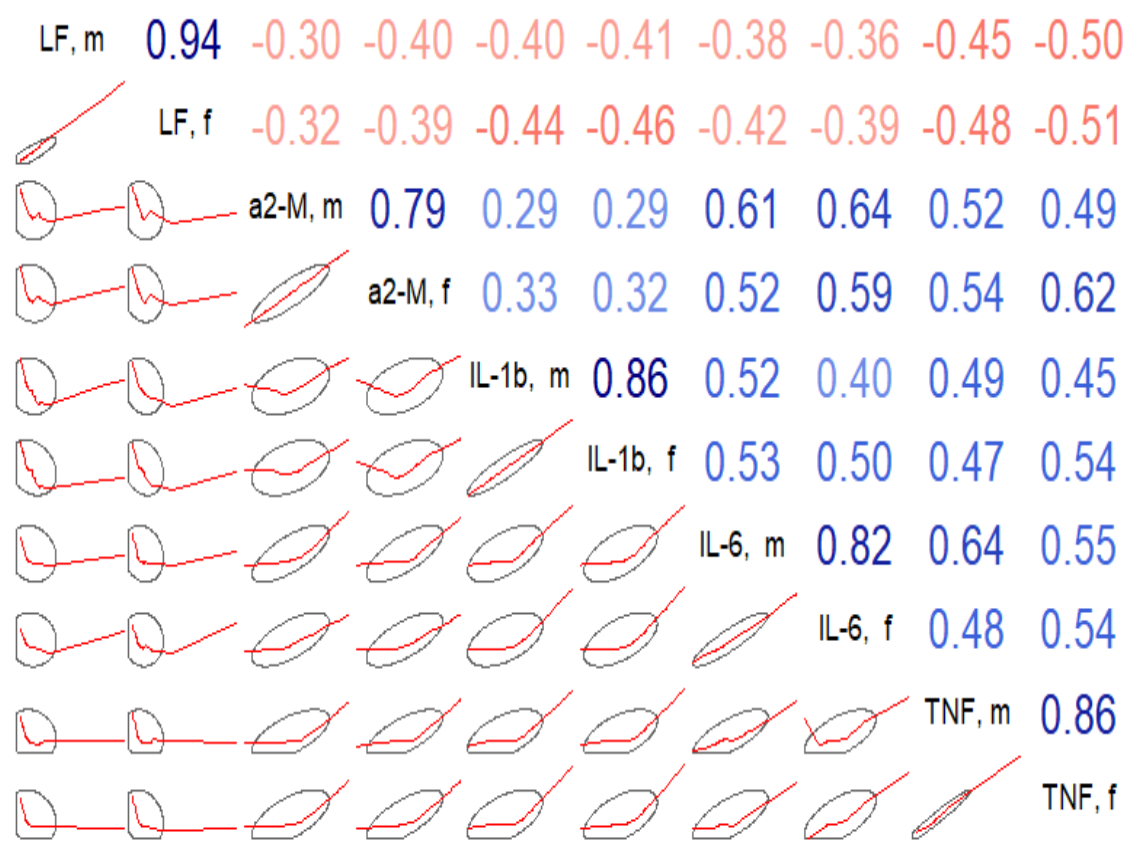
**Anexa 3. Analiza corelațională (p Spearman) a proteinelor polifuncționale
imunomodulatoare și citokinelor proinflamatorii la respondentele din lotul de studiu**

	LF, U/ml (m)	LF, U/ml (f)	α 2-MG, pg/ml (m)	α 2-MG, pg/ml (f)	IL-1 β , pg/ml (m)	IL-1 β , pg/ml (f)	IL-6, pg/ml (m)	IL-6, pg/ml (f)	TNF- α , pg/ml (m)	TNF- α , pg/ml (f)
LF, U/ml (m)		0.940**	-0.305*	-0.399**	-0.396**	-0.409**	-0.377**	-0.361**	-0.450**	-0.499**
Sig. (2- tailed)		<0.001	0.014	0.001	0.001	0.001	0.002	0.003	<0.001	<0.001
95% CI		0.883	-0.536	-0.575	-0.608	-0.616	-0.580	-0.558	-0.654	-0.674
		0.971	-0.041	-0.171	-0.133	-0.141	-0.149	-0.125	-0.212	-0.280
LF, U/ml (f)	0.940**		-0.316*	-0.387**	-0.437**	-0.459**	-0.418**	-0.390**	-0.480**	-0.513**
Sig. (2- tailed)	<0.001		0.010	0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001
95% CI	0.883		-0.553	-0.581	-0.627	-0.653	-0.610	-0.584	-0.654	-0.694
	0.971		-0.050	-0.150	-0.187	-0.221	-0.190	-0.160	-0.244	-0.282
α 2- MG, pg/ml (m)	-0.305*	-0.316*		0.795**	0.289*	0.294*	0.609**	0.636**	0.522**	0.489**
Sig. (2- tailed)	0.014	0.010		<0.001	0.019	0.017	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
95% CI	-0.536	-0.553		0.628	0.028	0.034	0.406	0.449	0.291	0.263
	-0.041	-0.050		0.914	0.525	0.518	0.757	0.792	0.693	0.665
α 2- MG , pg/ml (f)	-0.399**	-0.387**	0.795**		0.328**	0.318**	0.524**	0.587**	0.542**	0.622**
Sig. (2- tailed)	0.001	0.001	<0.001		0.008	0.010	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
95% CI	-0.575	-0.581	0.628		0.065	0.046	0.284	0.363	0.315	0.426
	-0.171	-0.150	0.914		0.559	0.533	0.704	0.742	0.717	0.761
IL- 1 β , pg/ml (m)	-0.396**	-0.437**	0.289*	0.328**		0.858**	0.522**	0.404**	0.486**	0.449**
Sig. (2- tailed)	0.001	<0.001	0.019	0.008		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

95% CI	-0.608	-0.627	0.028	0.065		0.712	0.290	0.159	0.241	0.216
	-0.133	-0.187	0.525	0.559		0.956	0.680	0.613	0.663	0.644
IL-1 β , pg/ml (f)	-0.409**	-0.459**	0.294*	0.318**	0.858**		0.528**	0.500**	0.475**	0.544**
Sig. (2-tailed)	0.001	<0.001	0.017	0.010	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
95% CI	-0.616	-0.653	0.034	0.046	0.712		0.324	0.276	0.258	0.345
	-0.141	-0.221	0.518	0.533	0.956		0.691	0.673	0.663	0.706
IL-6, pg/ml (m)	-0.692**	-0.418**	0.716**	0.699**	0.671**	0.699**		0.846**	0.687**	0.712**
Sig. (2-tailed)	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001
95% CI	-0.776	-0.610	0.591	0.576	0.575	0.610		0.745	0.558	0.588
	-0.578	-0.190	0.815	0.803	0.742	0.772		0.914	0.791	0.812
IL-6, pg/ml (f)	-0.766**	-.390**	0.833**	0.821**	0.663**	0.713**	0.846**		0.666**	0.754**
Sig. (2-tailed)	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
95% CI	-0.821	-0.584	0.742	0.729	0.549	0.610	0.745		0.526	0.641
	-0.689	-0.160	0.892	0.885	0.750	0.790	0.914		0.782	0.847
TNF- α , pg/ml (m)	-0.642**	-0.480**	0.673**	0.667**	0.654**	0.653**	0.687**	0.666**		0.918**
Sig. (2-tailed)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001
95% CI	-0.748	-0.654	0.554	0.545	0.533	0.530	0.558	0.526		0.863
	-0.516	-0.244	0.770	0.771	0.740	0.742	0.791	0.782		0.953
TNF- α , pg/ml (f)	-0.727**	-0.513**	0.745**	0.767**	0.660**	0.682**	0.712**	0.754**	0.918**	
Sig. (2-tailed)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
95% CI	-0.799	-0.694	0.649	0.676	0.545	0.572	0.588	0.641	0.863	
	-0.623	-0.282	0.811	0.830	0.748	0.767	0.812	0.847	0.953	

Notă. 95% CI – 95% confidence interval, **Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed), *Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Anexa 4. Reprezentarea grafică a analizei corelaționale dintre proteinele polifuncționale imunomodulatoare și citokinelor proinflamatorii la respondentele din lotul de studiu



**Anexa 5. Analiza corelațională (p Spearman) a proteinelor polifuncționale
imunomodulatoare și citokinelor proinflamatorii la respondentele din lotul de control**

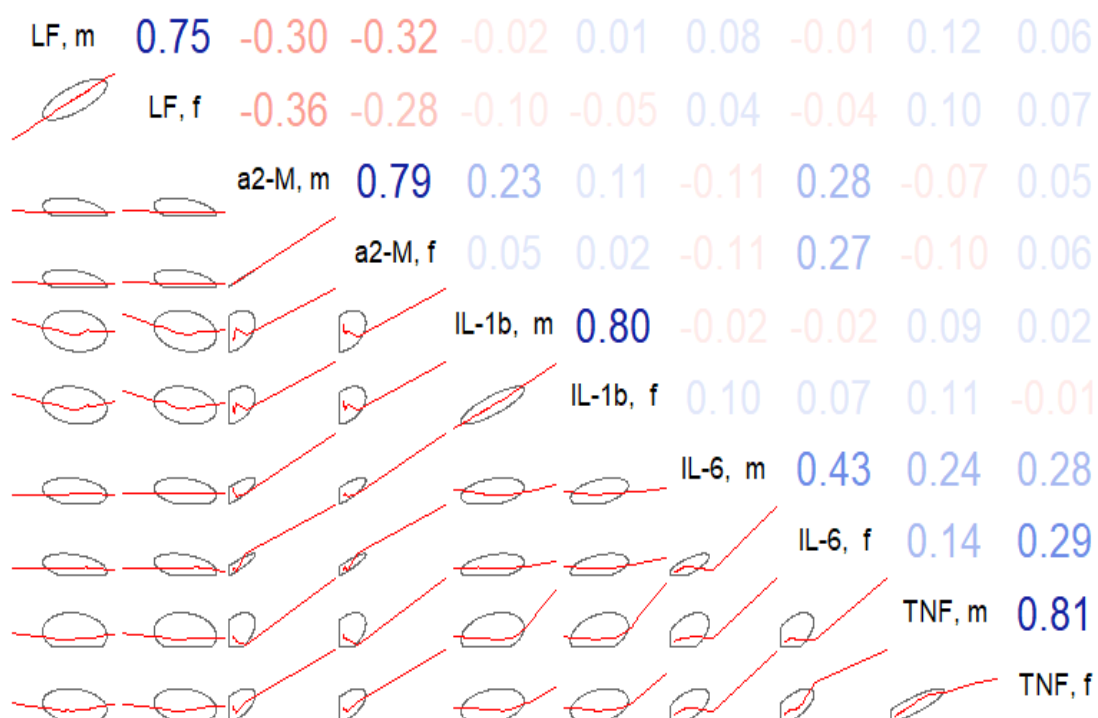
	LF, U/ml (m)	LF, U/ml (f)	α 2-MG, pg/ml (m)	α 2-MG, pg/ml (f)	IL-1 β , pg/ml (m)	IL-1 β , pg/ml (f)	IL-6, pg/ml (m)	IL-6, pg/ml (f)	TNF- α , pg/ml (m)	TNF- α , pg/ml (f)
LF, U/ml (m)		0.751**	-0.297*	-0.322**	-0.018	0.015	0.078	-0.014	0.122	0.063
Sig. (2- tailed)		<0.001	0.016	0.009	0.889	0.907	0.539	0.911	0.332	0.621
95% CI		0.560	-0.514	-0.524	-0.290	-0.259	-0.191	-0.294	-0.173	-0.230
		0.909	-0.036	-0.079	0.242	0.279	0.328	0.257	0.399	0.321
LF, U/ml (f)	0.751**		-0.362**	-0.276*	-0.097	-0.047	0.036	-0.036	0.104	0.066
Sig. (2- tailed)	<0.001		0.003	0.026	0.444	0.707	0.774	0.778	0.408	0.603
95% CI	0.560		-0.563	-0.487	-0.339	-0.301	-0.244	-0.299	-0.183	-0.229
	0.909		-0.108	-0.034	0.163	0.225	0.279	0.234	0.370	0.328
α 2-MG, pg/ml (m)	-0.297*	-0.362**		0.787**	0.230	0.110	-0.113	0.279*	-0.066	0.049
Sig. (2- tailed)	0.016	0.003		<0.001	0.066	0.384	0.371	0.025	0.602	0.700
95% CI	-0.514	-0.563		0.611	-0.008	-0.142	-0.385	0.003	-0.336	-0.212
	-0.036	-0.108		0.918	0.471	0.367	0.182	0.528	0.227	0.313
α 2-MG , pg/ml (f)	-0.322**	-0.276*	0.787**		0.054	0.023	-0.107	0.268*	-0.096	0.062
Sig. (2- tailed)	0.009	0.026	<0.001		0.672	0.853	0.396	0.031	0.448	0.626
95% CI	-0.524	-0.487	0.611		-0.203	-0.233	-0.362	-0.024	-0.371	-0.188
	-0.079	-0.034	0.918		0.326	0.294	0.154	0.506	0.202	0.313
IL-1 β , pg/ml (m)	-0.018	-0.097	0.230	0.054		0.800**	-0.020	-0.021	0.088	0.023
Sig. (2- tailed)	0.889	0.444	0.066	0.672		<0.001	0.876	0.866	0.487	0.853
95% CI	-0.290	-0.339	-0.008	-0.203		0.610	-0.299	-0.319	-0.179	-0.241
	0.242	0.163	0.471	0.326		0.914	0.250	0.238	0.344	0.297
IL-1 β , pg/ml (f)	0.015	-0.047	0.110	0.023	0.800**		0.098	0.066	0.106	-0.010
Sig. (2- tailed)	0.907	0.707	0.384	0.853	<0.001		0.437	0.602	0.402	0.935
95% CI	-0.259	-0.301	-0.142	-0.233	0.610		-0.161	-0.234	-0.147	-0.278
	0.279	0.225	0.367	0.294	0.914		0.343	0.336	0.347	0.234
IL-6, pg/ml (m)	0.078	0.036	-0.113	-0.107	-0.020	0.098		0.425**	0.239	0.281*

Sig. (2-tailed)	0.539	0.774	0.371	0.396	0.876	0.437		<0.001	0.055	0.024
95% CI	-0.191	-0.244	-0.385	-0.362	-0.299	-0.161		0.170	-0.018	0.022
	0.328	0.279	0.182	0.154	0.250	0.343		0.641	0.479	0.519
IL-6, pg/ml (f)	-0.014	-0.036	0.279*	0.268*	-0.021	0.066	0.425**		0.144	0.290*
Sig. (2-tailed)	0.911	0.778	0.025	0.031	0.866	0.602	<0.001		0.252	0.019
95% CI	-0.294	-0.299	0.003	-0.024	-0.319	-0.234	0.170		-0.142	0.021
	0.257	0.234	0.528	0.506	0.238	0.336	0.641		0.424	0.536
TNF- α , pg/ml (m)	0.122	0.104	-0.066	-0.096	0.088	0.106	0.239	0.144		0.809**
Sig. (2-tailed)	0.332	0.408	0.602	0.448	0.487	0.402	0.055	0.252		<0.001
95% CI	-0.173	-0.183	-0.336	-0.371	-0.179	-0.147	-0.018	-0.142		0.644
	0.399	0.370	0.227	0.202	0.344	0.347	0.479	0.424		0.916
TNF- α , pg/ml (f)	0.063	0.066	0.049	0.062	0.023	-0.010	0.281*	0.290*	0.809**	
Sig. (2-tailed)	0.621	0.603	0.700	0.626	0.853	0.935	0.024	0.019	<0.001	
95% CI	-0.230	-0.229	-0.212	-0.188	-0.241	-0.278	0.022	0.021	0.644	
	0.321	0.328	0.313	0.313	0.297	0.234	0.519	0.536	0.916	

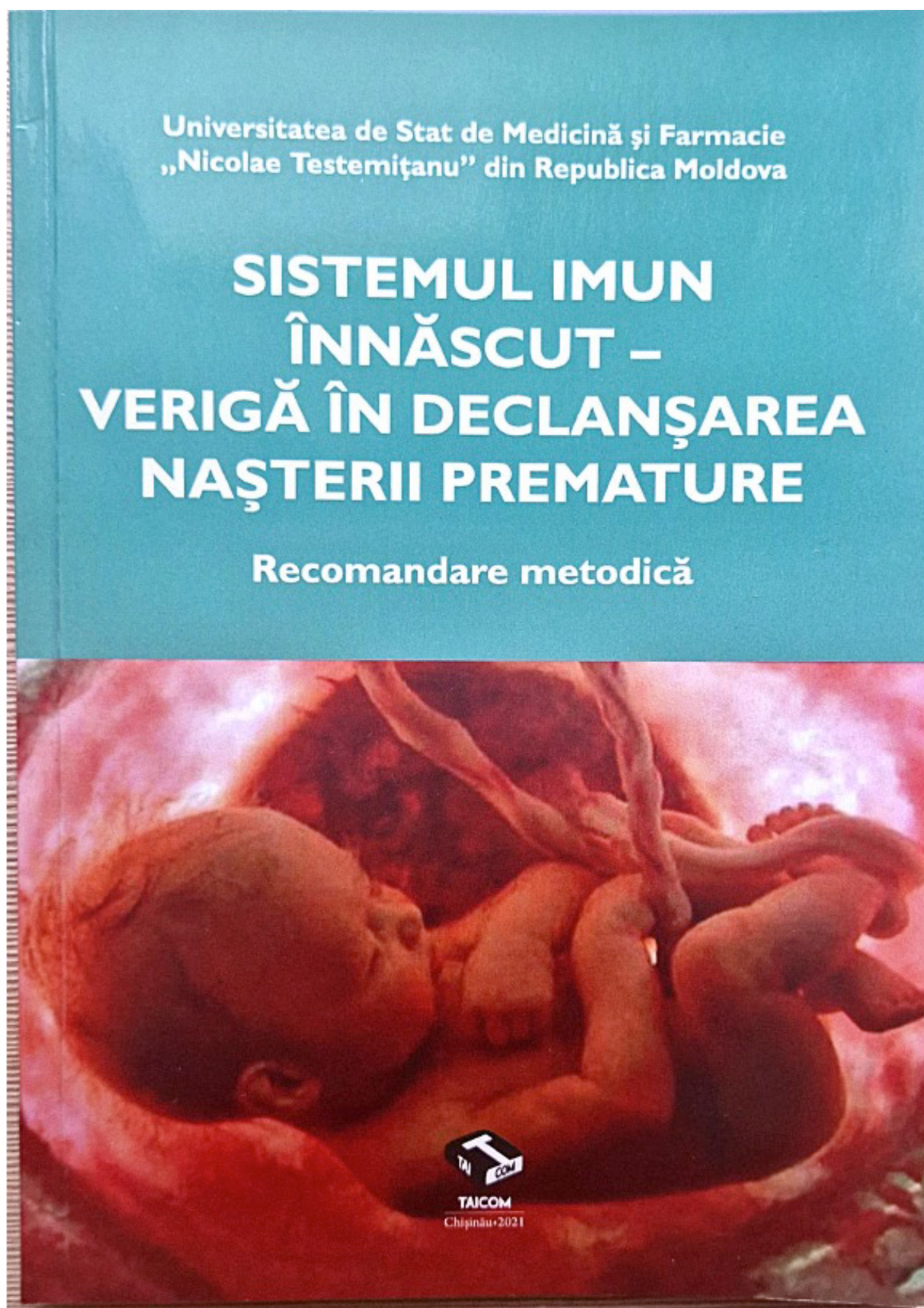
Notă. 95% CI – 95% confidence interval, **Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed),

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Anexa 6. Reprezentarea grafică a analizei corelaționale dintre proteinele polifuncționale imunomodulatoare și citokinelor proinflamatorii la respondentele din lotul de control



Anexa 7. **Recomandare metodică „Sistemul imun înnăscut – verigă în declanșarea nașterii premature”**



CZU 618.39-092(076.5)

C 76

Autori:

Veronica Cotelea

asistent universitar, Disciplina *Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană*, IP USMF Nicolae Testemițanu

Valentin Friptu

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Disciplina *Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană*, IP USMF Nicolae Testemițanu

Mihaela Burac

asistent universitar, Disciplina *Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană*, IP USMF Nicolae Testemițanu

Materialul a fost discutat și aprobat spre editare de către Consiliul de Management al Calității al Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din 05.07.2021, proces verbal nr. 1.

Recenzenți:

Constantin Ostrofeț

dr. șt. med., conferențiar universitar Departamentul de Obstetrică și Ginecologie USMF „Nicolae Testemițanu”.

Profire Liliana

dr. șt. med., conferențiar universitar Departamentul de Obstetrică și Ginecologie USMF „Nicolae Testemițanu”.

Această recomandare metodică a fost elaborată în scopul instruirii studenților, medicilor-rezidenți, medicilor obstetricieni-ginecologi.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Cotelea, Veronica.

Sistemul imun înăscut – verigă în declanșarea nașterii premature : Recomandare metodică / Veronica Cotelea, Valentin Friptu, Mihaela Burac. – Chișinău : Taicom, 2021 (Ridgeone Group SRL). – 64 p. : fig., fig. color.

Referințe bibliogr.: p. 52-63 (101 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-58-264-3.

618.39-092(076.5)

C 76

© 2021 Veronica Cotelea, Valentin Friptu, Mihaela Burac

Anexa 8. Certificat de inovator



Anexa 9. Model predictiv pentru diagnosticul gravidelor cu risc de travaliu prematur

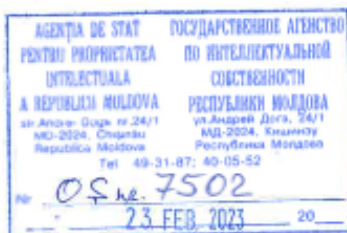
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN RM

Instituția Medico-Sanitară Publică
INSTITUTUL DE MEDICINA URGENTĂ

Intituția medico-sanitară publică
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL "GHEORGHE PALADI"

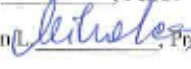
COTELEA Veronica, ARNAUT Oleg, PETROV Victor,
SURGUCI Mihail, MIHALCEAN Luminița, PROFIRE Liliana

MODELUL PREDICTIV PENTRU DIAGNOSTICUL
GRAVIDELOR CU RISC DE TRAVALIU PREMATUR



CHISINAU 2023

Cotelea V. , Arnaut O. , Petrov V. 

Surguci M. , Mihalcean L. , Profire L. 

Anexa 10. Act de implementare

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA	1 Pag. / 1
APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al ASM, prof. univ., dr. hab., șt. med. Stanislav GROPPA 2023		
ACTUL nr. 8. DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
Denumirea ofertei pentru implementare: "APLICAREA MODELULUI PREDICTIV PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ ÎN BAZA DATELOR EVOLUȚIEI SARCINII, DATELOR ANAMNESTICE ȘI PATOLOGILOR ASOCIATE SARCINII". Autori: COTELEA Veronica, asis. univ., studentă doctorandă, ARNAUT Oleg, dr. hab. șt. med., conf. univ., SURGUCI Mihai, dr. șt. med., conf. univ., MIHALCEAN Luminița, dr. șt. med., conf. univ. Numărul inovației: Nr.5977 din 24 ianuarie 2023. Unde și când a fost implementată: IMSP SCM „Gheorghe Paladi”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2023. Eficacitatea implementării: Implementarea acestui model predictiv permite de a identifica și selecta gestantele cu risc sporit de naștere prematură cu potențial factor de risc precum, nivelul scăzut de hemoglobină, iminența de avort spontan, persistența/acutizarea vulvovaginitei pe parcursul sarcinii, existența patologiei cronice inflamatorii asociate sarcinii și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii, astfel, ca rezultat, permițând elaborarea planului de corijare/tratare a acestor gestante. Iar măsurile întreprinse potențează progresia sarcinii cu risc de prematuritate, ca rezultat descrește considerabil rata acestei patologii obstetricale. Metoda se recomandă în special medicilor obstetricieni care activează la toate nivelele sistemului de sănătate. Rezultatele: Implementarea acestui model predictiv permite individualizarea screeningului și tratamentului gestanțelor care au un risc înalt de naștere prematură precum și inițierea programelor naționale cu scopul descreșterii ratei de nașteri premature și, ca urmare, îmbunătățirea rezultatelor perinatale prin diminuarea semnificativă a mortalității și morbidității infantile.		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i>		
IMSP SCM „Gheorghe Paladi” Vicedirector pe probleme obstetrical-ginecologice POTACEVSCHI Oleg		
Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. Elena RAEVSCHI		

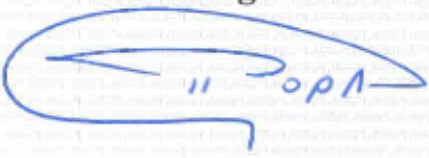
Anexa 11. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor


REPUBLICA MOLDOVA
Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

ADEVERINȚĂ
privind înscrierea obiectelor
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7502
DIN 17.03.2023

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe


Director general

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înscriere: 7502

Data înscrierii: 23.02.2023

Numărul cererii: 2289

Denumirea obiectului: „MODELUL PREDICTIV PENTRU DIAGNOSTICUL
GRAVIDELOR CU RISC DE TRAVALIU
PREMATUR”

Autori:

Cotelea Veronica **IDNP:** 2000033068815

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Petrov Victor **IDNP:** 0960308540982

Surguci Mihail **IDNP:** 0980605034191

Mihalcean Luminița **IDNP:** 0981407882618

Profire Liliana **IDNP:** 0980206247172

Titularii drepturilor patrimoniale:

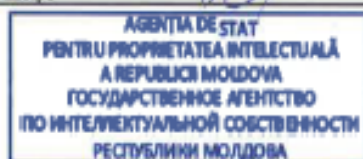
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"
IDNO: 1003600152606

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ SPITALUL CLINIC
MUNICIPAL "GHEORGHE PALADI" **IDNO:** 1003600152673

L.S.

Șefă Direcție Drept de Autor



INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare**
 - ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate:**
 - **Cotelea V.** The impact of mediators present in amniotic fluid on spontaneous preterm labour. In: *MEDICUS. International Medical Scientific Journal*. Volgograd, 2019; 6(30): 8-21. ISSN 2409-563X.
http://en.scimedicus.ru/f/medicus_no_6_30_november.pdf
 - **Cotelea V.** Plasma level of lactoferrine in women and newborns with preterm and term birth. *MEDICUS. International Medical Scientific Journal*. Volgograd, 2022; 6(48): 8-12. ISSN 2409-563X.
http://scimedicus.ru/f/medicus_no_6_48_november.pdf
 - Surguci M, **Cotelea V**, Mihalcean L, Capros H. Case of pregnancy prolongation at premature rupture of membranes before reaching viability term. *Obstetrica și Ginecologia*. 2022; Volum LXX, Numărul 4. DOI: <https://doi.org/10.26416/ObsGin.70.4.2022.7496>.
- **Articole în diferite reviste științifice naționale acreditate**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B + :**
 - **Cotelea V**, Corolcova N, Mihalcean L, Burac M, Profire L. Are Lactoferrin and Interleukine-6 preterm birth participants?. *Moldovan Medical Journal*. 2023; 66(2): 20-23, DOI: : <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.01>
UDC: 618.396-07:577.17.083.3+612.017.1.
- **Articole în lucrările conferințelor științifice**
 - ✓ **internaționale desfășurate peste hotare:**
 - **Cotelea V**, Friptu V. The value of proinflammatory cytokines in women with preterm and term birth. In: *Journal for continuing medical education. Abstracts of the national congress of fetal and neonatal medicine*. 2023; 40(2): 17, suppl.1. ISSN 2457-5666; ISSN-L 2457-5666. DOI: <https://doi.org/10.26416/Gine.40.2.2023>.
- **Rezumate/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
 - **Cotelea V.** Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. In: *The 15th International Congress for Medical Students and Young Doctors. May 3-6, 2018, România, Iași*; 2018, p. 77. ISSN 2501-4641.
 - **Cotelea V**, Alsatou A, Burac M, Gheorghieva N. Premature rupture of membranes in preterm birth: risk factors and perinatal outcomes. In: *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors. MedEspera, May 3-5, 2018. Chisinau*, 2018; p. 76. ISBN 978-9975-47-174-9.
<https://medespera.md/storage/Gs3ev9SEDvyihyrT1Jww1W9oD4BLsTT3PdvUmJS.pdf>.
 - **Cotelea V.** The role of the inflammation in preterm birth. In: *The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors. MedEspera, September 24-26, 2020. Chișinău*. 2020; p. 183. ID 194. ISBN 978-9975-151-11-5.
<https://medespera.md/storage/BBRbCYQzNVnkQ6AG0tPymtwbuxF5Hs51gItmdPNG.pdf>.

- **Cotelea V.** Clinical and anamnestical features of women with spontaneous preterm birth. [Particularitățile clinico – anamnestice la femeile cu naștere premature spontană]. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. 2020; p. 595.* <https://conferinta.usmf.md/congres-2020/>.
- **Cotelea V, Friptu V, Hodorogea S, Surguci M, Corolcova N, Burac M.** The comparative value of $\alpha 2$ - macroglobuline and Interleukine-6 in the women with preterm and term birth. In: *Abstract book of the 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post COVID-19 era.* Chișinău, 2023; p. 175. ISSN Print: ISSN 1584-9244 ISSN-L 1584-9244 Online: ISSN 2558-815X.
<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/REZUMATE%20Congres%20Sa ptamana%20Medicala%20Balcanica%202023.pdf>.
- **Cotelea V, Dondiu I, Corolcova N, Surguci M, Mihalcean L, Burac M.** Valoarea serică a Interleukinei-1 β la femeile cu naștere prematură spontană. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2024, nr. 1(98_S), pp. 58-59. ISSN 1729-8687.
https://revistaspepm.md/wp-content/uploads/2024/10/CM198_2024_WEB-3-6.pdf
- **Surguci M, Capros H, Cotelea V.** Conduita gravidelor cu ruperea prenatală a membranelor amniotice pretermen. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2024, nr. 1(98_S), pp. 15-16. ISSN 1729-8687.
https://revistaspepm.md/wp-content/uploads/2024/10/CM198_2024_WEB-3-6.pdf
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloane de invenții:**
 - **Cotelea V, Arnaut O, Surguci M, Mihalcean L.** *Aplicarea modelului predictiv pentru nașterea prematură în baza datelor evoluției sarcinii, datelor anamnestice și patologiei asociate sarcinii.* Certificat de inovator nr. 5977 din 24.01.2023.
 - **Cotelea V, Arnaut O, Petrov V, Surguci M, Mihalcean L, Profire L.** *Model predictiv pentru diagnosticul gravidelor cu risc de travaliu prematur.* Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe seria OȘ MD 7502 din 17.03.2023. Disponibil:
<http://www.db.agepi.md/opere/Details.aspx?id=16566518861487265883228426&nr=17566515861487260883228422>
- **Participări cu comunicări la forurile științifice**
 - ✓ **internaționale:**
 - **Cotelea V, Alsatou A, Burac M, Gheorghieva N.** Premature rupture of membranes in preterm birth: risk factors and perinatal outcomes. In: *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors. MedEspera*, May 3-5, Chisinau, 2018.
 - **Cotelea V.** Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. In: *The 15th International Congress for Medical Students and Young Doctors.* May 3-6, 2018, România, Iași; 2018.
 - **Cotelea V, Friptu V, Hodorogea S, Surguci M, Corolcova N, Burac M.** The comparative value of $\alpha 2$ - macroglobuline and Interleukine-6 in the women with preterm and term birth. In: *The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post COVID-19 era.* June 7-9, Chișinău, 2023.
<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/PROGRAM%20%20Congres%20Sa ptamana%20Medicala%20Balcanica%202023.pdf>

- **Cotelea V**, Dondiu I, Surguci M, Corolcova N, Mihalcean L, Burac M, Capros H. Preterm birth and inflammatory response in mother and fetus. In: *Conferința Națională Zilele medicale „Vasile Dobrovici”, ediția XVII, Actualități în obstetrică și ginecologie*. June 20-22, 2024, România, Iași.
<https://airdrive.eventsair.com/eventsairwesteuprod/production-medcongresses-public/48b79be7e4ae460888a1622a57926279>
- ✓ **naționale:**
 - **Cotelea V**. *Relevanța proteinelor imunomodulatorii în nașterea prematură*. Conferința Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
<https://cercetare.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2019%20Programul%20Conferin%C5%A3ei%20%C5%9Ftiin%C5%A3ifice%20anuale%2C%2016-18%20octombrie.pdf>
 - **Cotelea V**, Dondiu I, Corolcova N, Surguci M, Mihalcean L, Burac M. *Valoarea serică a Interleukinei-1 β la femeile cu naștere prematură spontană*. Conferința științifico-practică națională cu genericul „Zilele academicianului Gheorghe Paladi la a 95-a aniversare”. Chișinău, 17 mai 2024.
<https://usmf.md/sites/default/files/inlinefiles/Program%20Conferinta%20Gheorghe%20Paladi.pdf>
- **Participări cu postere la foruri științifice**
 - ✓ **internaționale:**
 - **Cotelea V**. Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. In: *The 15th International Congress for Medical Students and Young Doctors*. May 3-6, 2018, România, Iași; 2018.
 - **Cotelea V**. The role of the inflammation in preterm birth. In: *The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. MedEspera, September 24-26, 2020. Chișinău. 2020.
https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/MedEspera%2B2020_Program_Book.pdf
 - **Cotelea V**, Friptu V. The value of proinflammatory cytokines in women with preterm and term birth. In: *The National Congress of Fetal and Neonatal Medicine, 11-13 May, 2023*, România, București.
<https://fetal-neonatal2023.medical-congresses.ro/program-si-brosura/>
 - **Cotelea V**, Mihalcean L. Comparative analysis of the levels of plyfunctional immunomodulator proteins in the women with preterm and term birth”. *28th EBCOG CONGRES, 18-20 mai 2023*, Polonia, Krakow.
<https://www.ebcog2023.com/>
 - Mihalcean L, **Cotelea V**, Surguci M, Corolcova N, Ostrofeț C, Burac M. Macroscopic findings of the placenta in the women with preterm birth. In: *Al 13-lea Congres Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. România, București, 21-23 noiembrie 2024.
<https://airdrive.eventsair.com/eventsairwesteuprod/production-medcongresses-public/ed4fb49189ec4ebf970b385e843e5573>

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cotelea Veronica

Semnătura

Data

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Cotelea Veronica

Signature

Date

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

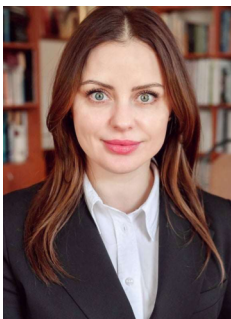
Cotelea Veronica

Signature

Date

CURRICULUM VITAE

INFORMAȚII PERSONALE



Cotelea Veronica

📍 Str. Alba Iulia 89 ap. 105

☎ (+ 373) 60005454

✉ veronica.cotelea@usmf.md

Sexul Feminin | Data nașterii 09/11/1983

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

01\04\2025 – prezent	Șef secție obstetricală IMSP „Maternitatea Municipală Nr.2”
14\04\2016 – prezent	Asistent Universitar, Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană USMF <i>Nicolae Testemițanu</i> , Chișinău (Republica Moldova)
01/11/2011–14/04/2016	Medic Obstetrician-Ginecolog Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău (Republica Moldova)

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2019 – 2020	Recalificare, Modulul psihopedagogic USMF <i>Nicolae Testemițanu</i> , Chișinău (Republica Moldova)
2016– 2021	Studii doctorale: <i>Departamentul Obstetrică și Ginecologie</i> USMF <i>Nicolae Testemițanu</i> , Chișinău (Republica Moldova)
2007–2011	Rezidențiat, specialitatea Obstetrică și Ginecologie USMF <i>Nicolae Testemițanu</i> , Chișinău (Republica Moldova)

2001–2007 Medic, specialitatea Medicină Generală
 USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău (Republica Moldova)

1990–2001 Diplomă Bacalaureat
 Liceul Republican Universitar Real, Chișinău (Republica Moldova)

COMPETENȚE

PERSONALE

Limba(i) maternă(e)	Română, Rusă				
Alte limbi străine cunoscute	ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
engleză	C2	B2	B2	C1	B2
franceză	B1	B1	A2	A2	B1
	Niveluri: A1 și A2: Utilizator elementar - B1 și B2: Utilizator independent - C1 și C2: Utilizator experimentat <u>Cadrul european comun de referință pentru limbi străine</u>				

Competențe

de comunicare

- Lucrez armonios și constructiv cu colegii, formând o echipă eficientă;
- Pot să abordez neînțelegerile și confruntările;
- Pun întrebări deschise care îi încurajează pe cei din jur să își expună punctul de vedere;
- Îmi expun opiniile într-o manieră potrivită cu contextul.

Competențe organizaționale/

- Capacitate de comunicare, convingere și abilități organizatorice;
- Flexibilitate, spirit dezvoltat de echipă, atitudine corectă și respectuoasă față de cei din jur.

manageriale

Competențe dobândite la locul de muncă

- Consultații de specialitate și diagnosticare a pacienților;
- Prescrierea tratamentelor, întocmirea rețetelor și identificarea necesității de spitalizare;
- Efectuarea manoperelor chirurgicale de profil;
- Monitorizarea permanentă a pacienților, supervizarea administrării tratamentelor prescrise;
- Informarea continuă privind cele mai noi și eficiente metode de diagnostic și tratament din domeniu.

Competențe informatice

- O bună stăpânire a Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint etc.)
- Abilități de utilizare a diferitelor echipamente (camera video, aparat foto etc.).

Permis de conducere A, B.

PARTICIPĂRI LA CONFERINȚE ȘI FORUMURI NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE

- Conferința Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
- The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera*. Chisinau, May 3-5, 2018.
- The 15th International Congress for Medical Students and Young Doctors. Romania, Iasi, May 3-6, 2018.
- The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera*. Chisinau, September 24-26, 2020.
- Congresul Național de Medicină fetală și Neonatală cu participare internațională. România, București, 11-13 mai 2023.
- The 28th EBCOG CONGRESS. Polonia, Krakow, 18-20 May, 2023.

- The 37th Balkan Medical Week "PERSPECTIVES OF BALKAN MEDICINE IN THE POST COVID-19 ERA". Chişinău, 7-9 iunie 2023.
- Conferinţa ştiinţifico-practică naţională cu genericul „Zilele academicianului Gheorghe Paladi la a 95-a aniversare”. Chişinău, 17 mai 2024.
- Conferinţa Naţională Zilele medicale „Vasile Dobrovici”, ediţia XVII, Actualităţi în obstetrică şi ginecologie. June 20-22; 2024, România, Iaşi.
- Al 13-lea Congres Naţional al Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România. România, Bucureşti, 21-23 noiembrie 2024.

