

**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

Rezumatul tezei 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).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP USMF *Nicolae Testemițanu* și pe pagina web ANACEC www.anacec.md

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.

Președinte Comisiei de doctorat,

Moșin Veaceslav

dr. hab. șt. med., prof. univ.

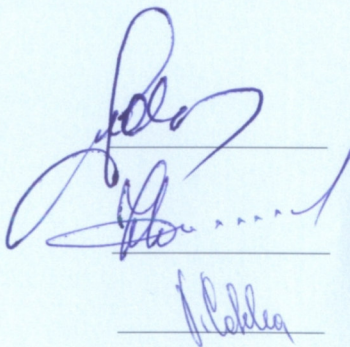
Conducător științific,

Dondiuc Iurie

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Autor,

Cotelea Veronica



The block contains two handwritten signatures in blue ink. The first signature is large and stylized, likely belonging to the President of the Doctoral Commission, Moșin Veaceslav. The second signature is smaller and located below the first, likely belonging to the author, Cotelea Veronica.

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. NAȘTEREA PREMATURĂ, PROBLEMĂ ACTUALĂ ÎN OBSTETRICĂ CONTEMPORANĂ. ROLUL SISTEMULUI IMUN ÎNNĂSCUT ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	8
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-ANAMNESTICE, EVOLUȚIA SARCINII, A NAȘTERII ȘI STABILIREA FACTORILOR DE RISC PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ	11
3.1. Particularitățile anamnestice și clinico-evolutive ale gestantelor cu naștere prematură	11
3.2. Particularitățile nașterii și perioadei postnatale la gestantele incluse în studiu	14
4. DINAMICA VALORILOR PROTEINELOR POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI A CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ	17
4.1. Particularitățile valorilor serice ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare la femeile incluse în studiu.....	17
4.2. Aprecierea valorilor serice ale citokinelor proinflamatorii la participantele din studiu	18
4.3. Analiza corelațională a proteinelor polifuncționale imunomodulatoare și citokinelor proinflamatorii.....	19
5. DETERMINAREA PREDICTORILOR POTENȚIALI PENTRU NAȘTEREA PREMATURĂ CU ELABORAREA ALGORITMULUI PENTRU OPTIMIZAREA CONDUITEI OBSTETRICALĂ ȘI ÎMBUNĂȚĂȚIREA REZULTATELOR PERINATALE	20
5.1. Elaborarea modelelor predictive clinice pentru nașterea prematură	20
5.2. Evaluarea comparativă a modelelor predictive pentru nașterea prematură....	27
5.3 Dezvoltarea algoritmului pentru predicția nașterii premature.....	28
CONCLUZII GENERALE	30
RECOMANDĂRI PRACTICE	32
BIBLIOGRAFIE	34
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	37
ADNOTARE	40

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordat

Nașterea prematură (NP) reprezintă una dintre cele mai mari provocări ale obstetricii contemporane, o problemă de sănătate perinatală globală, reprezentând cauza principală a morbidității, mortalității neonatale și infantile la nivel mondial. Conform datelor statistice, în ultimul deceniu frecvența prematurității a păstrat o tendință stabilă la nivel global, mai mult ca atât, în unele țări înalt dezvoltate, rata acestei patologii obstetricale a crescut [19, 22, 25]

În prezent, în practica obstetricală sunt utilizate pe larg metode contemporane de prognostic și prevenție a nașterii premature. Totuși, în pofida acestui fapt, aproximativ 1 milion de nou-născuți anual decedează din cauza complicațiilor asociate prematurității, iar alte milioane de prematuri supraviețuiți rămân cu dizabilități pe tot parcursul vieții [21, 24]. Astfel, Organizația Mondială a Sănătății (2023) a stabilit noi strategii de prevenție a nașterii premature prin aprofundarea cercetărilor în domeniul identificării mecanismelor ce stau la baza travaliului pretermen, precum și detectarea predictorilor eficienți ai acestei patologii obstetricale.

Datele literaturii de specialitate relatează că în structura nașterii premature 2/3 reprezintă nașterea prematură spontană [14, 15, 16], iar cercetările științifice din domeniul obstetricii contemporane afirmă că nașterea prematură reprezintă un sindrom care include cauze multiple și etiologii asociate [1, 2, 8, 13]. Astfel, printre cauzele certe ale nașterii premature spontane au fost demonstrate cele inflamatorii, în special inflamația intraamniotică [17, 18]. Aceasta poate surveni în două contexte diferite: prin invazia microbiană intraamniotică, în timp ce a doua survine în absența substratului microbian și este asociată cu o creștere locală a semnalelor de pericol endogen, numită astfel inflamația sterilă [5, 9, 10].

Într-un număr tot mai mare de publicații științifice este subliniat că aceste două stări inflamatorii au rezultate clinice similare, iar corelația dintre sistemul imun înăscut și evoluția infecției intraamniotice sterile ori nonsterile este crucială [3, 17, 18].

Studiile realizate în ultimul timp au constatat existența unei legături între sistemul imun și evoluția inflamației sterile sau nonsterile (infecției intraamniotice). Prin urmare, modificările care survin în sistemul imun înăscut în cazul infecției intraamniotice sau al inflamației sterile intraamniotice este esențială pentru înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a nașterii premature și determinarea corectă a managementului pacienților cu risc de prematuritate [4, 6, 7, 11, 12]. 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 [20, 23, 25].

Sumarizând cele expuse, concluzionăm că nașterea prematură reprezintă o problemă perinatală importantă prin complexitatea și subtilitatea mecanismelor polietologice ce stau la baza acesteia. În același timp, înțelegerea mai detaliată a modificărilor în sistemul imun matern oferă posibilitatea elaborării noilor metode prognostice, care vor facilita prevenția în timp util a nașterii premature și dezvoltarea strategiilor terapeutice care vor îmbunătăți rezultatele perinatale scontate [20, 23, 25].

Prin urmare, particularitățile polietologice și complexe ce stau la baza nașterii premature au stat la baza elaborării studiului prezent, definind scopul și obiectivele de cercetare.

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. Studiarea 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 proinflamatoare (IL-1 β , IL-6 și TNF- α) în nașterea prematură spontană.
4. Determinarea raportului corelațional dintre 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.

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 către 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 $\alpha 2$ -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), α 2-Macroglobulina (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 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 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, utilizarea terapiilor antiinflamatoare și a antibioterapiei preventive.

Identificarea biomarkerilor serici ai prematurității poate optimiza monitorizarea sarcinilor cu risc crescut, permițând diagnosticul 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.

Publicațiile la tema tezei. În baza materialelor studiului au fost publicate 25 de lucrări, inclusiv 2 articole fără coautori și 2 articole cu includerea coautorilor, 7 rezumate în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale, 1 certificat de inovator, 1 certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe, 4 comunicări la foruri științifice internaționale și 2 naționale, 5 postere internaționale, 1 recomandare metodică.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 162 pagini de text dactilografiat și constă din: introducere, review-ul literaturii (capitolul 1), material și metode de cercetare (capitolul 2), trei capitole de rezultate proprii (capitolele 3, 4, 5), sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie cu 203 surse, 11 anexe, informații privind valorificarea rezultatelor cercetării. Lucrarea conține 20 de tabele, 22 de figuri.

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

Capitolul constituie o sinteză a datelor bibliografice care vizează: actualitatea problemei nașterii premature, configurații legate de etiopatogenie și factorii de risc,

criterii de clasificare, conceptul modern de predicție a nașterii premature, impactul patologiei date asupra rezultatelor perinatale.

Este bine cunoscut faptul că evoluția unei sarcini este direct dependentă de statutul imunologic matern, astfel, în momentul declanșării nașterii premature pe fundalul unui proces inflamator are loc activarea sistemului imun cu catalizarea răspunsului imun și drept rezultat schimbarea raportului elementelor pro- și antiinflamatorii care duc la compromiterea evoluției sarcinii. Din păcate, cu toate că sunt bine cunoscuți factorii de risc ai travaliului prematur, în prezent, nu există metode eficiente de predicție, prevenire sau tratament al nașterilor premature spontane, iar eforturile țărilor dezvoltate de aplicare a tehnologiilor care cresc rata de supraviețuire a copiilor prematuri nu ameliorează impactul maladiei pe plan mondial, măbind astfel morbiditatea la distanță a acestor copii.

Astfel, o înțelegere mai bună a mecanismelor sistemului imun va permite clarificarea patogenezei nașterii premature. În mod cert, se vor putea dezvolta noi metode prognostice, care vor facilita prevenirea în timp util a nașterii premature cu dezvoltarea strategiilor terapeutice care vor îmbunătăți rezultatele perinatale.

Nașterea prematură reprezintă o problemă stringentă a obstetricii contemporane, condiționând, prin urmare, succesiunea cercetărilor, pentru a descrește rata morbidității și mortalității perinatale.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

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.

A fost planificat și realizat un studiu prospectiv de cohortă, în cadrul căruia au fost examinate cazurile cu naștere prematură spontană.

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

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

Prin urmare, numărul optimal de respondente al unui lot de cercetare, cu o valoare reprezentativă, este de cel puțin 65 de paciente. În cadrul cercetării a fost selectat un număr total de 150 de femei și după selecție, conform criteriilor de includere și excludere, precum și după refuzul de participare, am ajuns la cifra reprezentativă de 130 de paciente, care au fost repartizate în două loturi cu raportul 1:1, după cum urmează: **lotul de cercetare (L₁)** 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 pacientelor 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 obstetricale 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} de săptămâni internate în secțiile obstetricale 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.

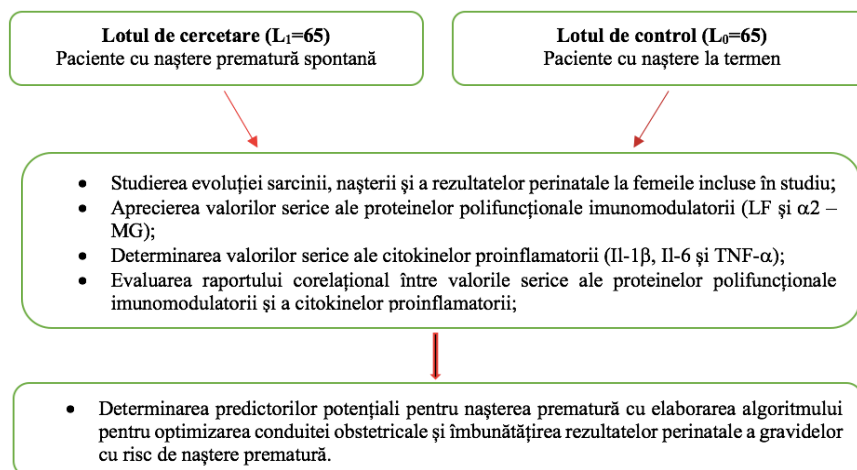


Figura 1. Designul studiului

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

Examenul *clinic* (culegerea datelor anamnestice și clinice prin interviu standardizat, determinarea statutului obiectiv general și a celui obstetrical-ginecologic

al pacientei, aprecierea datelor antropometrice, a vârstei de gestație și stării nou-născutului la naștere (scorul Apgar)). Examenul *paraclinic și cel de laborator* au fost efectuate în *Laboratorul Biochimic al IP USMF „Nicolae Testemițanu”* prin detectarea valorilor serice materne și, respectiv, fetale ale proteinelor polifuncționale imunomodulatoare ca LF și α 2-MG, precum și aprecierea nivelului seric al citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6 și TNF- α). Astfel, pentru aprecierea markerilor biochimici propuși, la respondente au fost prelevate câte 10 ml de sânge venos periferic din vena cubitală în prima perioadă de naștere. Ulterior, sângele obținut a fost centrifugat, iar serul obținut a servit ca material de cercetare pentru determinarea parametrilor vizați în cercetare. Determinarea proteinelor polifuncționale imunomodulatoare a fost efectuată cu ajutorul chiturilor de analize ELISA-sandwich enzyme-linked imunosorbente ale firmei AESKU.DIAGNOSTICS GmbH & Co.KG (Germania) pentru LF și CLOUD-CLONE Corp. (SUA) pentru α 2-MG conform instrucțiunilor anexate la setul de reactivi. Aprecierea citokinelor proinflamatorii a fost efectuată cu ajutorul chiturilor de analize sandwich imunosorbente cu utilizarea anticorpilor mono- și policlonali ale firmei VECTOR-BEST (Rusia) conform instrucțiunilor anexate la setul de reactivi.

Rezultatele obținute au fost incluse în chestionarul special elaborat și aplicabil pentru ambele loturi, care a inclus unsprezece compartimente și 139 de întrebări (Anexa 1). Acordul de participare în cercetare a fost obținut direct de la participante (formulare de informare și acceptare).

Datele colectate au fost analizate cu ajutorul programelor RStudio versiunea 4.1.3 (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 testului 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 cu semnificație statistică, cât și cu 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 ρ 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 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).
- 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 lucrării actuale, valoarea prag (α) a fost considerată valoarea 0.05.

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

În contextul obiectivelor stabilite, au fost evaluate particularitățile anamnestice și

clinico-evolutive ale participantelor în studiu. În urma analizei datelor obținute privind vârsta gestantelor incluse în studiu, am constatat că NP s-a dezvoltat mai frecvent în limitele de vârstă de peste 30 de ani (49,2%; 95% ÎÎ: 37,9-61,2%), iar în lotul de control, nașterea a survenit mai frecvent în intervalul de vârstă 21-30 de ani (55,4%; 95% ÎÎ: 43,3-67,0%). Analiza coeficientului de variație a vârstei participantelor în studiu din ambele loturi nu a relevat o diferență statistică în privința acestui indicator, cu $\chi^2_{2df} = 3,465$, $p = 0,177$, ceea ce indică o omogenitate a grupurilor după acest criteriu. În lotul de studiu, respondentele proveneau prevalent din mediul urban – 92,3% (95% ÎÎ: 84,0-97,0%), $\chi^2_{1df} = 4,127$, $p = 0,042$. Examinarea statutului socioeconomic (starea civilă, nivelul educațional, locul de muncă) al participantelor în cercetare nu a stabilit diferențe semnificative sub aspect statistic între loturi ($p > 0,05$). Evaluarea frecvenței factorilor nocivi în rândul gestantelor la care a survenit nașterea prematură comparativ cu gestantele care au născut la termen a constatat că, dintre toți factorii studiați, numai suprasolicitarea psihoemoțională la locul de muncă a avut o incidență semnificativă sub aspect statistic în rândul femeilor care au născut prematur cu $\chi^2_{1df} = 4,795$, $p = 0,029$. Studiarea factorilor de risc comportamentali a remarcat o incidență înaltă a deprinderilor nocive la femeile care au născut prematur, astfel 10,8% (95% ÎÎ: 4,9-20,0%) erau fumătoare active și au menționat că fumează de la 4 până la 22 de țigări pe zi. Analiza repartizării gestantelor conform criteriilor de parietate a determinat că majoritatea femeilor care au născut prematur sunt secundipare – 43,1% (95% ÎÎ: 31,6-55,2%), $\chi^2_{2df} = 3,143$, $p = 0,208$. De menționat faptul că în lotul de cercetare s-a înregistrat o frecvență mare de iminență a nașterii premature în anamneza sarcinilor precedente, cu rata de 16 (24,6%) cazuri, diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic ($\chi^2_{1df} = 18,246$, $p = 0,0001$; 95% ÎÎ: 15,4-36,0%). Un aspect important al anamnezei obstetricale l-a constituit rata de recurență a nașterii premature pentru sarcinile viitoare. Ca urmare, rezultatele cercetării au demonstrat că 7 femei sau 10,8% (95% ÎÎ: 4,9-20,0%) din lotul de cercetare au fost diagnosticate cu naștere prematură în sarcinile anterioare. 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% ÎÎ: 4,9-20,0%). În structura patologiei extragenitale am constatat 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. În special, în structura patologiei extragenitale diagnosticate la pacientele din lotul de cercetare, afecțiunile tractului nefroureteral (pielonefrită cronică, bacteriurie, cistită cronică, colică renală, nefrolitiază) au fost înregistrate mai des, cu o rată de 21 sau 32,3% (95% ÎÎ: 21,9-44,3%) cazuri în L₁, comparativ cu 9 sau 13,8% (95% ÎÎ: 7,1-23,7%) cazuri în L₀, cu $\chi^2_{1df} = 6,240$, $p = 0,012$.

În cercetarea realizată au fost examinate evoluția, conduita clinică și complicațiile survenite în cursul sarcinii actuale, constatându-se că fiecare a 2-a femeie din lotul de

studiu a avut valori serice scăzute de hemoglobină, cu $\chi^2_{2df} 7,488$, $p=0,024$. La fel, s-a depistat o frecvență crescută a hiperimezei 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 iminenței de naștere prematură ($p=0,0001$).

Tabelul 1. **Anamneza obstetricală a pacientelor din loturile cercetare**

Criterii		Loturile de studiu					
		L ₁ =65		L ₀ =65		χ^2	p
		abs	% (95% ÎÎ)	abs	% (95% ÎÎ)		
Nr.							
Avort medical	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

Prin urmare, fiecare a 2-a – a 3-a femeie din lotul de studiu a avut cel puțin un episod de iminență a nașterii premature. Conform datelor actualului studiu, nu s-au depistat diferențe semnificative sub aspect statistic între numărul de avorturi medicale ($p=0,199$), avorturi spontane ($p=0,300$) și sarcini stagnante ($p=0,518$) (tabelul 1).

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 des, cu o incidență semnificativă sub aspect statistic în rândul femeilor care au născut prematur ($p=0,026$). În același timp, datele studiului relevă o diferență semnificativă sub aspect statistic ($p=0,003$) între loturi în ceea ce privește acutizarea patologiei inflamatorii preexistente sarcinii. La fel, s-a înregistrat o incidență sporită la pacientele cu naștere prematură, comparativ cu femeile care au născut la termen, a patologiei infecțioase-inflamatorii a sistemului respirator ($p=0,001$), nefroureter (0,026) și organelor genitale ($p=0,001$) (tabelul 2).

**Tabelul 2. Repartizarea cazurilor în funcție de patologia infecțioasă—
inflamatorie a gestantelor**

Patologia infecțioasă- inflamatorie		Loturile de studiu				χ^2	p
		L=65		L=65			
		abs.	%	abs.	%		
Afecțiuni respiratorii	Trimestrul I	2	3,1	1	1,5	18,66 7	0,0001
	Trimestrul II	7	10,8	0	0		
	Trimestrul III	11	16,9	1	1,5		
Afecțiuni nefrourinare	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	16,32 1	0,001
	Trimestrul II	6	9,2	1	1,5		
	Trimestrul III	10	15,4	0	0		

Prin urmare, conform datelor prezentate, fiecare din patologiiile infecțioase-inflamatorii asociate sarcinii a fost identificată ca factor determinant pentru nașterea prematură, datele fiind semnificative sub aspect statistic, iar rata cea mai înaltă a acutizării 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.

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

Analiza particularităților evoluției nașterii la femeile din loturile de studiu, modalitatea de finalizare a sarcinii, incidența și structura operației cezariene, complicațiile care au survenit în travaliu, caracteristica nou-născuților, precum și

structura morbidității și a mortalității perinatale a stabilit următoarele: în lotul de bază, rata nașterii prin operație cezariană a fost semnificativ mai ridicată în comparație cu femeile care au născut la termen cu $\chi^2_{1df} = 5,190$, $p=0,004$. De menționat faptul că indicația cea mai frecventă pentru operație cezariană a constituit-o prezentațiile fetale anormale. 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 semnificative sub aspect statistic 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 $\chi^2_{1df} = 0,119$ $p=0,730$. 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 (figura 2).

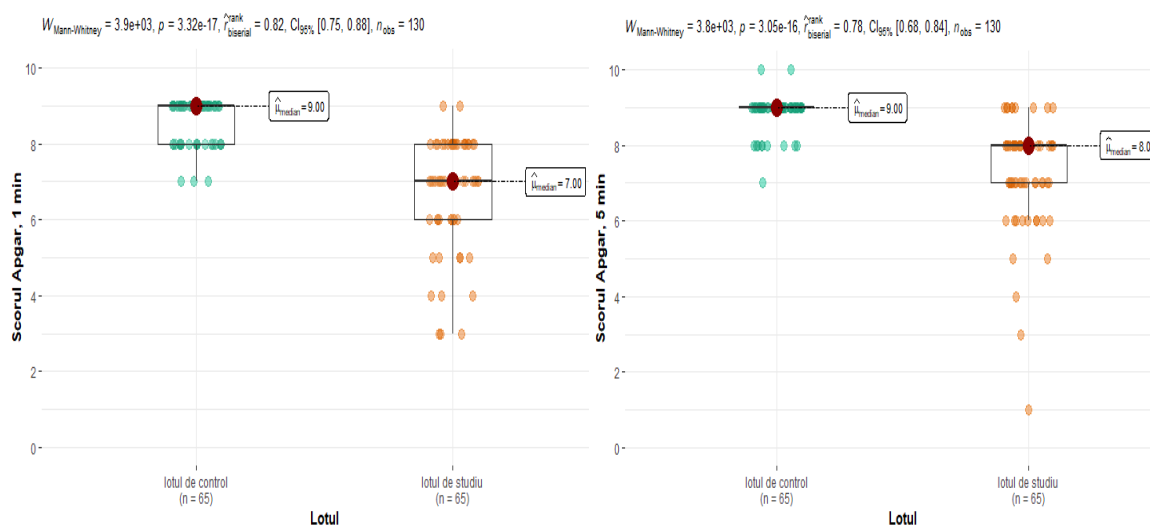


Figura 2. Distribuția loturilor conform scorului Apgar la minutul 1 și minutul 5 de viață a nou-născuților (puncte)

În baza datelor obținute a fost evaluată frecvența asfixiei 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 la 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%).

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 ($p=0,0001$). 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 $\chi^2_{1df}=0,127$, $p=0,859$.

În procesul de evaluare a nou-născuților în lotul de studiu s-a atestat o incidență înaltă a diferitor stări patologice.

Printre patologiiile diagnosticate la nou-născuții de la mame cu NP, frecvent s-a atestat sindromul de detresă respiratorie neonatală – 21 de cazuri sau 32,3% (95% ÎÎ: 21,9-44,3%) cu $\chi^2_{1df}=25,045$, $p=0,0001$ în lotul de studiu vs nici un caz în lotul de control. Totodată, a fost determinată o incidență crescută a infecției intrauterine în lotul copiilor născuți de la mame care au născut prematur – 17 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 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.

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 acestora. Astfel, am constatat că copiii din lotul de cercetare au următoarele semne de prematuritate: lanugo – 51 de copii sau 78,5% (95% ÎÎ: 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% ÎÎ: 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% ÎÎ: 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% ÎÎ: 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% ÎÎ: 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.

Rezultatele referitoare la durata internării pacientelor în staționar au scos în evidență un șir de devieri: în lotul de studiu aceasta a variat între 3 și 294 zile/pat, 46 (70,8%) de cazuri vs 1 și 3 zile/pat, 65 (100%), cu $\chi^2_{1df}=71,190$, (95% ÎÎ: 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.

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

În cadrul cercetării realizate, cu scopul evaluării rolului 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) în sângele matern. 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 – 62,73 U/ml, dimensiunea efectului fiind una mare ($r_{\text{rank biserial}} = 0,98$, 95%CI 0,97, 0,99; $p < 0,001$) (figura 3).

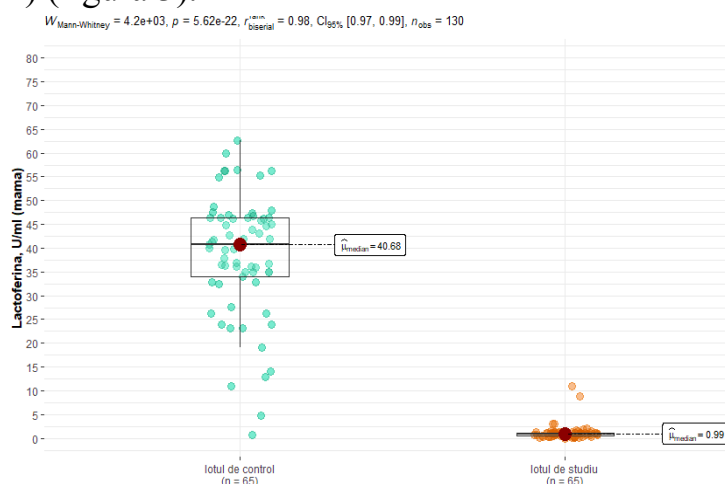


Figura 3. Nivelul seric al LF la femeile incluse în studiu

Rezultatele studiului evidențiază că valoarea medie serică a LF materne fluctuează considerabil în dependență de termenul de gestație la care a survenit NP. Astfel, valoarea medie serică a LF a fost semnificativ mai scăzută în cazul femeilor cu nașteri extrem de premature (< 28 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.

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) (figura 4).

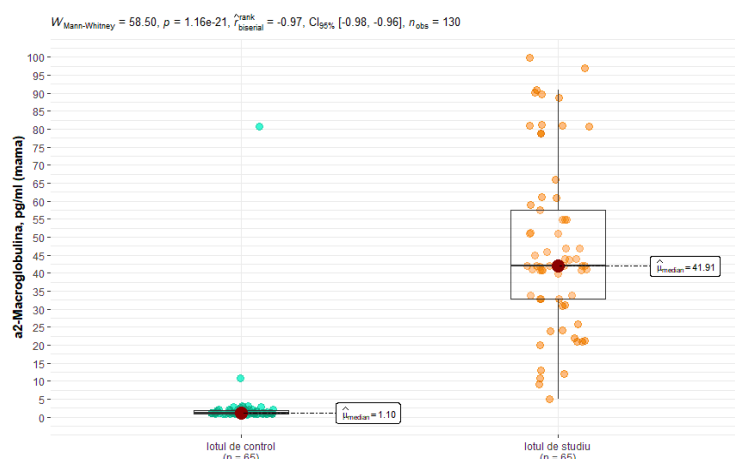


Figura 4. Nivelul seric al $\alpha 2$ -MG la femeile incluse în studiu

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

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

În cadrul studiului realizat am analizat nivelul seric al citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6 și TNF- α) pentru aprecierea severității sindromului inflamator la femeile cu naștere prematură. Prin urmare, în cazul tuturor respondentelor incluse în cercetare, în conformitate cu scopul propus, a fost stabilită valoarea serică a IL-1 β , care a determinat o valoare medie de $\mu_{\text{median}} = 3,99$ pg/ml în lotul de cercetare, comparativ cu $\mu_{\text{median}} = 1,08$ pg/ml în lotul de control, dimensiunile efectului ($r_{\text{rank biserial}} = 0,84$, 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). Totodată, 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 remarcat în subgrupul de nașteri extrem de premature, $p < 0,001$.

Valorarea serică medie maternă a 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, dimensiunile efectului ($r_{\text{rank biserial}} = 0,85$, 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). La fel, 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, $p<0.001$.

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 semnificativ în ambele loturi de studiu ($L_1 - 12,51-121,72$ pg/ml vs $L_0 - 9,23-45,42$ pg/ml). 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.

4.3. Analiza corelațională a proteinelor polifuncționale imunomodulatoare și citokinelor proinflamatorii

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 . 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. 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 (tabelul 4).

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 (tabelul 3).

Tabelul 3. 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
$\alpha 2$-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

Datele ce reflectă analiza corelațională pentru determinarea unei legături între valorile serice materne ale $\alpha 2$ -MG și IL-6 în lotul de studiu au stabilit 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 în sens 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 relevă 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 .

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

5.1. Elaborarea modelelor predictive clinice pentru nașterea prematură

Unul din obiectivele cercetării a fost elaborarea modelelor predictive pentru dezvoltarea nașterii premature în baza datelor anamnestice, de evoluție a sarcinii și a patologiei asociate. Astfel, pentru a răspunde la întrebarea de bază din cercetare au fost elaborate următoarele modele predictive: *Modelul clinic predictiv 1* propus este un model elaborat în baza datelor anamnestice și de evoluție a sarcinii, care a inclus covariabilele: anemia feriprivă 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* – 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 *Ipoteza alternativă* – 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. Pentru „Modelul clinic predictiv 1” au fost obținute date confirmative ce au demonstrat abilitatea acestuia de a prezice probabilitatea nașterii premature, ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ($\chi^2_{df4} = 63,311$, $p < 0,001$), iar analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat. Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0,533 (53,3%), ceea ce înseamnă că predictorii (covariabilele din acest model) au explicat mai mult de jumătate (53,3%) din dispervariabilele dependente. Iar indicatorul de calibrare (*testul Hosmer-Lemeshow*) a demonstrat o valoare nesemnificativă, $\chi^2_{df4} = 0,864$, $p = 0,930$ – un indicator al calibrării suficiente, adică, scorul are capacitatea bună de a determina dacă gestanta va naște la termen sau prematur cu abilitatea de a stratifica riscurile. Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare, și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 69,2% și, respectiv, 90,8%, procentul sumar (global) fiind apreciat la nivel de 80,0%. Rezultatele au fost obținute la valoarea de 0,5 a punctului critic (figura 5).

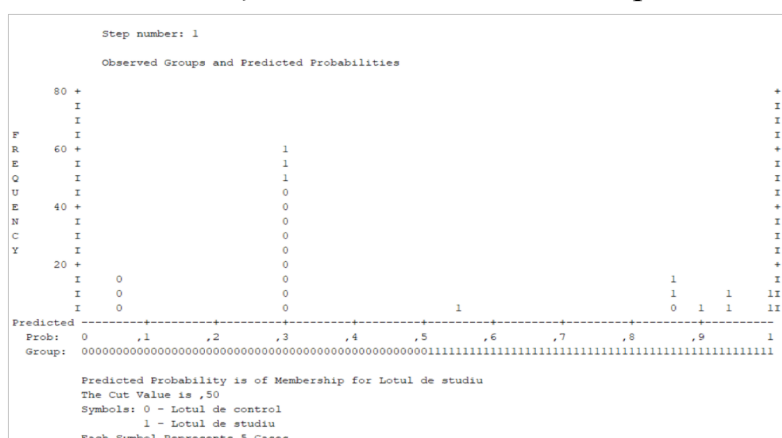


Figura 5. Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 1

Modelul a inclus constanta ($B = 1,114$), dintre care: valoarea serică scăzută a hemoglobinei ($B = -1,977$) 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% ÎÎ: 3,673-56,914%), vulvovaginita în timpul sarcinii ($B = 3,553$) cu ($\chi^2_{df1} = 9,908$, $p < 0,002$) (95% ÎÎ: 3,822-319,159%), precum și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($B = 3,040$) cu ($\chi^2_{df1} = 9,379$, $p < 0,002$) (95% ÎÎ: 2,987-146,195%).

Tabelul 4. 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
Anemie 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.

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 4).

Suprafața sub curba ROC, pentru *Modelul clinic predictiv 1*, a constituit 0,852 (95% ÎÎ 0,786, 0,918), cu diferență semnificativă față de valoarea 0,5 ($p < 0,001$) (figura 6).

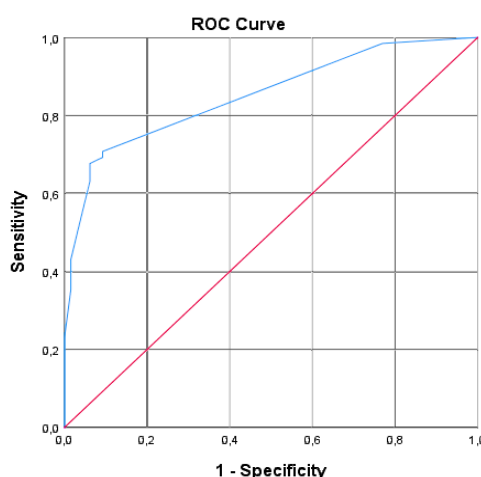


Figura 6. Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură a Modelului clinic predictiv 1

Așadar, modelul elaborat are capacitatea predictivă pentru nașterea prematură, având 4 predictorii după cum urmează. Anemia fierodeficitară în sarcină este 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 $OR=34,927$ de ori (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 a fost suplinit, în comparație cu *Modelul clinic predictiv 1*, cu mai multe covariabile, printre care: vârsta femeii mai mare de 30 de ani și existența patologiei inflamatoare-infecțioase a sistemului respirator. Astfel, elaborarea *Modelului clinic predictiv 2* a permis suplinirea informațiilor 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* ($\chi^2_{df6} = 90,309$, $p<0,001$), iar analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat. 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. De menționat faptul că valoarea acestui model este mai mare decât în modelul precedent. Indicatorul de calibrare (*testul Hosmer–Lemeshow*) a arătat o valoare nesemnificativă, $\chi^2_{df6} = 2,102$, $p = 0,910$, ceea ce semnifică un indicator al calibrării suficient, adică, scorul are capacitate bună de a determina dacă gestanta va naște la termen sau prematur, cu abilitatea de a stratifica riscurile. Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare, și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egali cu 81,5% și 92,3%, respectiv, procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 86,9%. Rezultatele au fost obținute la valoarea de 0,5 a punctului critic (figura 7).

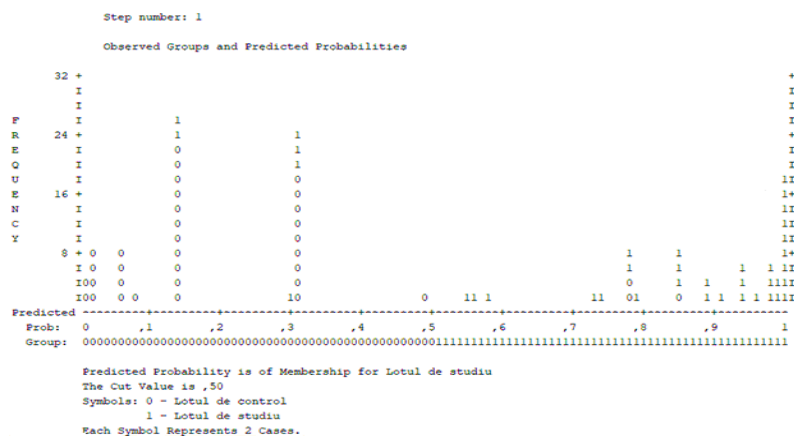


Figura 7. Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 2

Modelul a inclus constanta ($B = -1,758$) cu următoarele variabile: anemia 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% Î: 3,846-299,735%), precum și acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii ($B = 3,887$) cu ($\chi^2_{df1} = 12,762$, $p < 0,0001$) (95% Î: 5,779-411,077%), completate cu vârsta femeii mai amre de 30 de ani ($B = 1,026$), ($\chi^2_{df1} = 4,388$, $p < 0,036$) (95% Î: 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% Î: 1,852-11,098%).

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, ceea ce denotă că predictorii potențiali identificați din acest model rămân a fi stabili (tabelul 5).

Tabelul 5. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în Modelul clinic predictiv 2

	B	Bootstrap^a				
		Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Î	
					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
Anemia 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% interval de încredere (0,865, 0,963) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0,5 ($p < 0,001$) (figura 8).

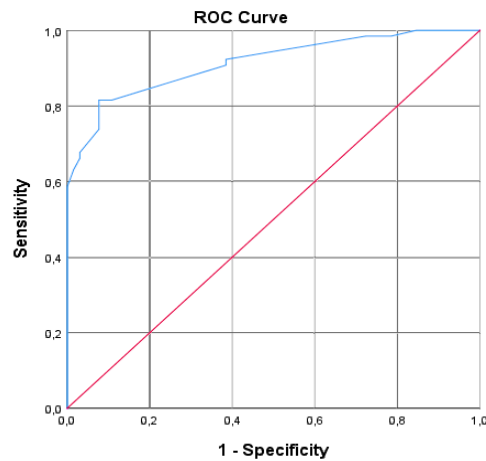


Figura 8. Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură a Modelului clinic predictiv 2

Așadar, modelul elaborat are capacitatea de predicție a nașterii premature, având 6 predictorii 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 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 fiind acutizarea patologiei cronice preexistente sarcinii cu $OR = 48,740$ 95%ÎÎ 5,779, 411,077.

Modelul clinic predictiv 3 elaborat a înrolat în calitate de covariate patologiiile inflamatoare-infecțioase asociate sarcinii 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* ($\chi^2_{df}=56,076$, $p<0,001$).

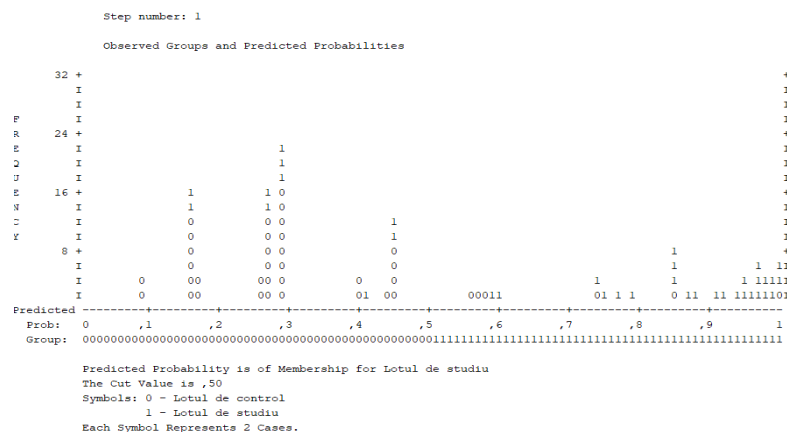


Figura 9. Graficul de clasificare a probabilității de naștere prematură pentru Modelul clinic predictiv 3

Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat. Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0,467 (46,7%), ceea ce denotă că 46,7% din dispersia de interes (nașterea prematură) a fost explicată/acoperită de către covariatele din modelul clinic predictiv propus. 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 prezise 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 egale 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 9).

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

Tabelul 6. 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.

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 6).

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 10).

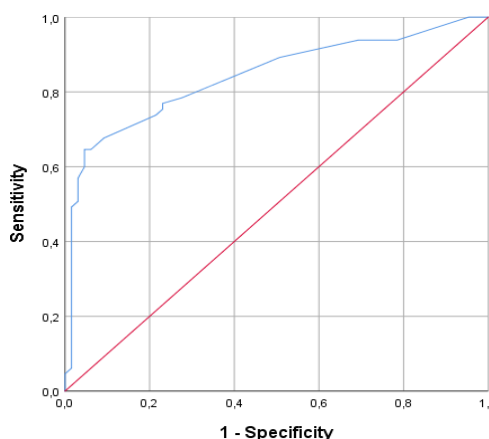


Figura 10. Curba ROC de estimare a probabilității de naștere prematură pentru Model clinic predictiv 3

Așadar, modelul elaborat are capacitatea de predicție a nașterii premature, având 4 predictorii după cum urmează: vârsta gravidei mai mare de 30 de ani – cu cât e mai mare vârsta femeii, cu atât 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).

5.2. Evaluarea comparativă a modelelor predictive pentru nașterea prematură

În procesul cercetării, pornind de la obiectivele studiului și de la rezultatele obținute, a fost efectuată analiza comparativă a modelelor predictive obținute pentru a identifica care din aceste trei a prezentat valori semnificative mai mari (tabelul 7).

Prin urmare, 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%), calibrarea fiind adecvată în cazul ambelor modele: *modelul clinic predictiv 1* ($\chi^2_{df4}=0,864$, $p=0,930$) comparativ cu *modelul clinic predictiv 2* ($\chi^2_{df6}=2,102$, $p=0,910$). 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*, comparativ cu *Modelul clinic predictiv 3*, a prezentat un coeficient de determinare mai mare (55,3% vs 46,7%), fiind bine calibrat 1 ($\chi^2_{df4}=0,864$, $p = 0,930$) și cu suprafețe sub curba ROC similare ($z = 0.247$, $p = 0.805$). Rezultatele obținute au demonstrat faptul că *Modelul clinic predictiv 3* are caracteristici inferioare comparativ cu *Modelul clinic predictiv 1*.

Tabelul 7. Evaluarea comparativă a curbelor ROC pentru modelele elaborate

	Asymptotic		AUC Diferența	Diferența de eroare standard	Intervalul de Încredere 95%	
	z	Sig. (2-tail) ^a			Limita inferioară	Limita superioară
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

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 un coeficient de determinare maximal de 66,8% pentru *Modelul clinic predictiv 2*, fiind bine calibrat ($\chi^2_{df6}=2,102$, $p = 0,910$) și semnificativ mai mare după valoarea suprafeței sub curba ROC ($z=2,375$, $p=0,018$) față de *Modelul clinic predictiv 3*, care a prezentat un coeficient de determinare inferior – 46,7%. Pornind de la rezultatele obținute, s-a stabilit că *Modelul clinic predictiv 2* a prezentat valori semnificative 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 *Modelul clinic predictiv 1* și a *Modelul 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

În conformitate cu rezultatele studiului nostru, a fost elaborat *Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană*. Aplicarea unui algoritm pentru identificarea gravidelor cu risc de travaliu prematur permite aplicarea unor intervenții timpurii și strategii de management personalizat, facilitând intervenții terapeutice care conduc la îmbunătățirea rezultatelor materno-fetale.

Astfel, *Algoritmul de conduită a gestantelor cu risc de naștere prematură spontană* elaborat 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 semnificativ mai mari comparativ cu celelalte modele predictive. 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 asociată 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 a 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 $\alpha 2$ -Macroglobulina.

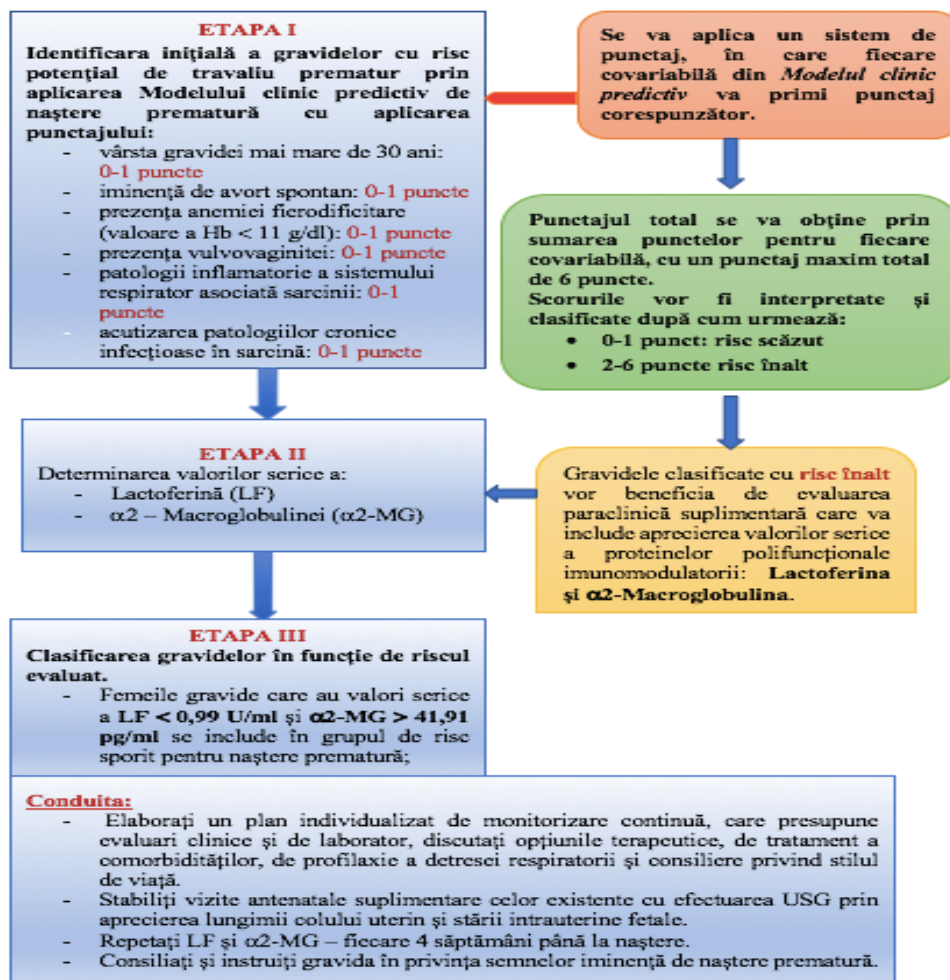
Etapa III: Clasificarea gravidelor în funcție de riscul evaluat. Gestantele cu valori serice ale **LF < 0,99 U/ml** și **$\alpha 2$ -MG > 41,91 pg/ml** vor fi incluse în grupul de risc sporit pentru nașterea prematură și li se va aplica un protocol individualizat de evaluare clinică și intervenție.

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 $\alpha 2$ -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



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 nefroureterar 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 ($\chi^2=18,667$, $p=0,001$), nefroureterare ($\chi^2=9,290$, $p=0,026$), 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%ÎI 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 ($\mu_{\text{median}} = 41,91$ pg/ml, $r_{\text{biserial}} = 0,97$, 95%Î -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 ($r_{\text{rank biserial}} = 0,84$, 95%Î -0,89, -0,77; $p < 0,001$), IL-6 ($r_{\text{rank biserial}} = 0,85$, 95%Î -0,89, -0,78; $p < 0,001$) și TNF- α ($r_{\text{rank biserial}} = 0,78$, 95%Î -0,85, -0,69; $p < 0,001$)), ceea ce confirmă importanța inflamației sistemice materne în inițierea prematură a travaliului. Complementar, citokinele IL-6 ($\mu_{\text{median}} = 144,06$ pg/ml; $\mu_{\text{median}} = 52,11$ pg/ml; $\mu_{\text{median}} = 124,73$ pg/ml; $\mu_{\text{median}} = 124,73$ pg/ml; $p < 0,001$) și TNF- α ($\mu_{\text{median}} = 71,55$ pg/ml; $\mu_{\text{median}} = 25,77$ pg/ml; $\mu_{\text{median}} = 60,28$ 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 imunomodulatoare 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 pacientele 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 obstetriceale și a stării de sănătate a gravidei asupra evoluției sarcinii și a prognosticului perinatal. Identificarea timpurie a gravidelor cu risc, prin evaluarea anamnezei obstetriceale 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 obstetriceale (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 $\alpha 2$ -Macroglobulinei ($\alpha 2$ -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. 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.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
 11. 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>.
 12. 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>.
 13. 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.
 14. 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>.
 15. 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>.
 16. 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>.
 17. 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>.

18. Romero R, Grivel JC, Tarca AL, Chaemsaihong 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>.
19. White Ribbon Alliance; Washington DC: *Respectful Maternity Care Charter: Universal rights of mothers and newborns*. 2019. Disponibil la: https://whiteribbonalliance.org/wp-content/uploads/2022/05/WRA_RMC_Charter_FINAL.pdf.
20. *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>).
21. 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>.
22. World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). *Ending preventable newborn deaths and stillbirths by 2030*. Geneva: UNICEF; 2020.
23. 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.
24. World Health Organization. Ending Preventable Maternal Mortality (website). World Health Organization (<https://www.who.int/initiatives/ending-preventable-maternal-mortality>).
25. 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/>.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

Lucrări 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://scimedicus.ru/d/medicusno6%286%29november_1.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):4: 20-23, DOI: <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.01>
UDC: 615.322-074:547.567.2+547.913:582.949.27.
- **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.*
- **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. Chişinău. 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, Chişinău. 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 α_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. Chişinău, 2023; p. 175.*
<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/REZUMATE%20Congres%20Saptamana%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://revistaspemm.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://revistaspemm.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 patologice 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>
- **Cotelea Veronica**, Valentin Friptu, Surguci Mihai, Mihalcean Luminița, Corolcova Natalia. Application of the predictive model for preterm birth based on pregnancy evolution data, anamnestic data and pregnancy-associated pathology. In: *European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT – 2023, 15-st edition*.
- **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, 2018*. 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: Abstract book of *the 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post COVID-19 era*. Chișinău, 2023. <https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/PROGRAM%20%20Congres%20Saptamana%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**, Dondiuc I, Corolcova N, Surguci M, Mihalcean L, Burac M. Valoarea serică a interleukinei-1 β la femeile cu naștere prematură. In: *Conferința științifico-practică națională cu genericul „Zilele academiceanului 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 polyfunctional immunomodulator proteins in the women with preterm and term birth”. In: *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>

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 ale LF și $\alpha 2$ – MG cât și a 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 model predictiv de naștere prematură, în baza anamnezei, comorbidităților femeilor sarcina cărora 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 îmbunătățirii 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), $\alpha 2$ -Macroglobulina ($\alpha 2$ -MG) și citokinele proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF- α), a oferit noi perspective asupra screening-ului 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 screening-ul 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.

Протокол терапевтический персонализированный, предложенный на основе этого исследования, может привести к стратегии профилактики более эффективной, при применении кортикостероидов антенатальных пациенткам, правильно выбранной, применении терапий противовоспалительной и антибиотикотерапии профилактической.

Идентификация биомаркеров сыворотки при преждевременности, может оптимизировать мониторинг беременности с риском роста, позволяя раннюю диагностику, лечение более целенаправленное и уменьшение вмешательств медицинских бесполезных.

Внедрение алгоритма управления акушерским, основанного на биомаркерах белков полифункциональных иммуномодулирующих, предложенный в результате исследования, может улучшить точность диагностики, ведение лечения и уменьшение осложнений новорожденных, связанных с преждевременностью.

Внедрение результатов научных: В результате исследования было предложено *Модель предиктивная о рождении преждевременном*, которая была внедрена в *Секцию Консультативную* Центра Перинатологии в отделении ИМСП Клиники Муниципальной *Геоорге Палади*. Кроме того, может быть рекомендовано для практической деятельности врачей специалистов в области: акушерства и гинекологии, семейной медицины в ИП УСМФ *Николае Тестемишану*. В результате исследования было разработано *Рекомендация Методическая*, внедренная в процесс обучения дисциплины *Акушерство и Гинекология* в отделении УСМФ *Николае Тестемишану* и в деятельность службы перинатальной в Центре Перинатологии в отделении ИМСП Клиники Муниципальной *Геоорге Палади*.

АННОТАЦИЯ

Котеля Вероника. Роль иммуномодулирующих полифункциональных белков в развитии спонтанных преждевременных родов, на соискание ученой 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 источника. Полученные результаты опубликованы в 25 научных работах.

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 развития беременности, родов и перинатальных исходов у беременных со спонтанными преждевременными родами. В исследовании в целом оценивались сывороточные значения ЛФ и $\alpha 2$ -МГ, а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α), корреляция этих маркеров воспаления у женщин со спонтанными преждевременными родами. Разработана прогностическая модель преждевременных родов на основе анамнеза, сопутствующей патологии женщин, беременность которых осложнилась преждевременными родами. На основании полученных результатов предложен алгоритм диагностики и ведения беременных с риском самопроизвольных преждевременных родов, позволяющий оптимизировать клиническое ведение и улучшить перинатальные исходы.

Теоретическая значимость: Результаты настоящего исследования вносят важный вклад в понимание патогенетических механизмов преждевременных родов, подтверждая определяющую роль внутриутробного воспаления и иммунологического дисбаланса в возникновении преждевременных родов. Анализ сывороточных биомаркеров, особенно лактоферрина (ЛФ), $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), выявил новые перспективы в скрининге и профилактике недоношенности, открыв путь к внедрению более эффективных методов выявления и ведения пациентов с высоким риском преждевременных родов.

Практическая значимость: Интеграция тестирования биомаркеров в пренатальный скрининг позволяет выявлять беременных женщин из группы высокого риска до того, как станут очевидными клинические признаки преждевременных родов.

Мониторинг сывороточных уровней ЛФ и $\alpha 2$ -МГ может помочь акушерам определить прогноз беременности и скорректировать индивидуальный план ведения.

Прогностические модели, разработанные в текущем исследовании, могут использоваться для руководства клиническими вмешательствами, обеспечивая лучшее распределение медицинских ресурсов и предотвращая чрезмерное лечение у пациентов с низким уровнем риска.

Персонализированный терапевтический протокол, предложенный на основе этого исследования, может привести к более эффективным стратегиям профилактики за счет назначения антенатальных кортикостероидов правильно отобраным пациенткам, использования противовоспалительной терапии и профилактической терапии антибиотиками.

Идентификация сывороточных биомаркеров недоношенности может оптимизировать мониторинг беременностей высокого риска, обеспечивая

раннюю диагностику, более целенаправленное лечение и сокращение ненужных медицинских вмешательств.

Внедрение предложенного по результатам исследования алгоритма акушерского ведения, основанного на иммуномодулирующих многофункциональных белковых биомаркерах, может повысить точность диагностики, подобрать лечение и снизить неонатальные осложнения, связанные с недоношенностью.

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 применяется в учебной деятельности Дисциплины *Акушерство и гинекология* ГУМФ им. *Николая Тестемицану* РМ и в деятельности ПМСУ Муниципальной клинической больницы им. *Георгия Палади*.

ANNOTATION

Cotelea Veronica. *The role of immunomodulatory multifunctional proteins in spontaneuos 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, $\alpha 2$ -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 $\alpha 2$ -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 peculiarities of the evolution of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in pregnant women with spontaneous preterm birth. In the study, the serum values of LF and $\alpha 2$ – MG as well

as proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) were assessed as a whole, as well as the correlation of these inflammatory markers in women with spontaneous preterm birth. A predictive model of preterm birth was developed, based on the anamnesis, comorbidities of women whose pregnancy was complicated by preterm birth. Based on the results obtained, a diagnostic and management algorithm for pregnant women at risk of spontaneous preterm birth was proposed to optimize clinical management and improve perinatal outcomes.

The theoretical significance: The results of this study make important contributions to the understanding of the pathogenetic mechanisms of preterm birth, confirming the determining role of intrauterine inflammation and immunological imbalance in the initiation of preterm labor. The analysis of serum biomarkers, especially Lactoferrin (LF), α 2-Macroglobulin (α 2-MG) and proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α), provided new insights into the screening and prevention of prematurity, paving the way for the implementation of more efficient methods for the identification and management of patients at high risk of preterm birth.

The applicative value of the study: Integrating biomarker testing into prenatal screening allows the identification of high-risk pregnant women before clinical signs of preterm labor become evident.

Monitoring serum levels of LF and α 2-MG could help obstetricians to establish the prognosis of pregnancy progression and adjust the individualized care plan.

The predictive models developed in the current research can be used to guide clinical interventions, ensuring a better allocation of medical resources and avoiding excessive treatment of low-risk patients.

The personalized therapeutic protocol proposed based on this study could lead to more effective prevention strategies, through the administration of antenatal corticosteroids to correctly selected patients, the use of anti-inflammatory therapies and preventive antibiotic therapy.

Identification of serum biomarkers of prematurity can optimize the monitoring of high-risk pregnancies, allowing for early diagnosis, better targeted treatments and the reduction of unnecessary medical interventions.

The implementation of an obstetric management algorithm, based on biomarkers of polyfunctional immunomodulatory proteins, proposed following the study, could improve diagnostic accuracy, guide treatment and reduce neonatal complications associated with prematurity.

Implementation of scientific results: Based on the study, a predictive model of preterm birth was proposed, which was implemented in the Perinatalogical 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.