

**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: 618.38:618.33(043.2)

**ALSATOU Alina**

**ROLUL PATOLOGIEI CORDONULUI OMBILICAL  
ÎN MORTALITATEA ȘI MORBIDITATEA PERINATALĂ**

**321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2023**

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 științific**

Dondiuc Iurie,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Rotari Marin,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Iliadi-Tulbure Corina,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Petrovici Vergil,

doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 28 iunie 2023, ora 14:00, în incinta IP USMF *Nicolae Testemițanu*, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 29.03.2023 (proces-verbal nr. 1).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Președinte:**

Friptu Valentin,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Membrii:**

Dondiuc Iurie,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Cernețchi Olga,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Catrinici Rodica,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Referenți oficiali:**

Mișina Ana,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Mihalcean Luminița,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Petrovici Vergil,

doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

**Autor:**

Alsatou Alina

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>4</b>
<b>1. PATOLOGIA CORDONULUI OMBILICAL – O PROBLEMĂ ACTUALĂ ÎN OBSTETRICA CONTEMPORANĂ.....</b>	<b>7</b>
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....</b>	<b>8</b>
<b>3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-ANAMNESTICE ȘI DE EVOLUȚIE A PERIOADEI PERINATALE ÎN PATOLOGIA CORDONULUI OMBILICAL.....</b>	<b>10</b>
3.1. Particularitățile anamnestic și clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și perioadei postnatale la gestantele incluse în studiu .....	10
3.2. Caracteristica nou-născuților, evaluarea structurii morbidității și a mortalității perinatale ...	12
3.3. Particularitățile de evoluție a perioadei perinatale în funcție de tipul anomaliei ombilicale .	15
<b>4. STAREA FETOPLACENTARĂ ȘI PARTICULARITĂȚILE STRUCTURAL-FUNCȚIONALE ALE CORDONULUI OMBILICAL ȘI ALE PLĂCII CORIOAMNIONALE ÎN DIFERITE PATOLOGII OMBILICALE.....</b>	<b>15</b>
4.1. Examinarea prenatală a complexului placentar și a stării fătului la gravidele cu patologie a cordonului ombilical.....	15
4.2. Particularitățile morfologice și morfometrice ale CO și PCA la pacientele incluse în studiu	17
4.3. Caracteristica microscopică morfofuncțională a componentelor epitelial-stromal-vasculare ale cordonului ombilical și ale plăcii corioamnionale placentare.....	18
4.4. Particularitățile morfopatologice structural-funcționale în diferite patologii ale CO.....	20
<b>CONCLUZII GENERALE.....</b>	<b>20</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>22</b>
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE</b>	<b>24</b>
<b>ADNOTARE .....</b>	<b>28</b>

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei abordate**

Patologia cordonului ombilical (CO) constituie o problemă medico-socială în cadrul disciplinelor de obstetrică și perinatologie contemporană, determinată de locul pe care îl ocupă în structura cauzelor morbidității și mortalității perinatale [9]. După datele diferitor autori, frecvența patologiei CO în sarcina monofetală variază între 4,8% și 38,4% cazuri [6, 21, 23, 29, 30], care condiționează aproximativ 40% din morbiditatea neonatală [5], 50% din mortalitatea perinatală, 70-80% din cea neonatală timpurie și peste 65-75% din mortalitatea atestată în perioada infantilă.

În pofida faptului că diferite aspecte ale acestei probleme majore sunt studiate de mult timp, în toată lumea se caută continuu metode de a micșora indicatorii perinatali negativi, întrucât nu există răspunsuri clare la multe întrebări. După analiza realizată de Organizația Mondială a Sănătății (2012), prevenirea rezultatelor perinatale patologice a fost posibilă în 1,1 milioane cazuri prin depistare timpurie, monitorizare și rezolvare oportună a sarcinii [27]. Astfel, starea fătului și sănătatea nou-născutului sunt determinate atât de condițiile creșterii și dezvoltării intrauterine, cât și de caracterul interrelațiilor cu organismul matern [33], care are loc prin intermediul anexelor fetale.

Datele literaturii de specialitate [6] relatează că oamenii de știință, încă din cele mai vechi timpuri, s-au interesat de patologia anexelor fetale. Interesul ține de studierea cordonului ombilical, care constituie legătura unică dintre făt și placentă, conține două artere și o venă acoperite cu gelatină Wharton cu dispoziție spiralată, asigurând aprovizionarea produsului de concepere cu substanțe necesare pentru creșterea și dezvoltarea lui. Patologia cordonului ombilical include anomalii de lungime, diametru, inserție, anomalii vasculare, noduri, patologia gelatinei Wharton, patologii de locație, infecție sau traumă [14, 26, 29, 30]. Jessop F. și coaut. (2014) au prezentat legătura dintre anomaliile ombilicale și rezultatele perinatale patologice posibile în baza unei revizuirii a mai multor rapoarte [18]. Astfel, patologia cordonului ombilical determină morbiditatea și mortalitatea perinatală în 21-65% cazuri, cele mai importante patologii fiind: restricția de creștere fetală, suferința fetală, asfixia, moartea intrauterină a fătului, anomaliile congenitale fetale. În aceasta ordine de idei, un moment important în patologia cordonului ombilical este diagnosticarea minuțioasă în scopul îmbunătățirii indicilor perinatali.

Progresele promițătoare în domeniul tehnologiilor imagistice (ultrasonografia, velocimetria Doppler, cardiocografia) au îmbunătățit posibilitățile de diagnostic prenatal al stării fătului și anexelor fetale [3, 19, 20, 32, 34]. Ultrasonografia cu velocimetrie Doppler este o metodă neinvazivă de apreciere a stării funcționale fetale, care permite determinarea, într-un timp scurt, a caracterului dereglărilor hemodinamice. Cu toate că implementarea noilor tehnologii a oferit posibilitatea diagnosticării intrauterine a diferitelor patologii ale anexelor fetale, până în momentul de față patologia cordonului ombilical este puțin studiată, conține multe componente necunoscute și se determină la fiecare a 3-a naștere, cauzând decese ante- și intranatale în 1,7-4,3% cazuri și neonatale în 1,5-1,6% cazuri [10, 15, 28].

Menționăm faptul că în prezent sunt utilizate pe larg metode contemporane de diagnostic, dar rămân importante și actuale examenele de rutină, ca examinarea histologică a anexelor fetale. În ultimii ani, caracteristicile morfologice și funcționale ale placentei, în cazul diferitor complicații ale sarcinii, au devenit obiect de cercetare aprofundată [17, 25]. Însă, studiile științifice din domeniul fiziologiei și patologiei cordonului ombilical și plăcii corioamniotice

(PCA) placentare au un caracter limitat și sunt orientate, în mare parte, spre diagnosticul anomaliilor de dezvoltare și al specificității reacțiilor inflamatorii [4, 11]. Mai puțin sunt examinate particularitățile segmentare și interacțiunile mezenchimale ale cordonului ombilical, luând în considerare prezența și severitatea insuficienței placentare și efectul acesteia asupra rezultatelor perinatale [16, 24]. Este cunoscut faptul că în prezent cercetările morfometrice și organometria cordonului ombilical vizează doar aprecierea lungimii și masei acestuia [8, 22, 31]. Luând în considerare faptul că CO este implicat nemijlocit în circulația fetoplacentară, este necesară inclusiv aprecierea fluxului sangvin prin acesta [12]. Fiecare cordon ombilical este individual prin particularitățile sale morfofuncționale, de aceea este necesară studierea mai profundă a acestuia și aplicarea rezultatelor în practica medicală cotidiană. Astfel, prezintă un interes deosebit stabilirea relației dintre schimbările morfologice ale componentelor epitelial-stromal-vasculare ale CO și PCA placentare și patologia perinatală, ce reflectă etiopatogenia acesteia.

Având în vedere cele expuse, se poate menționa că patologia cordonului ombilical reprezintă o problemă importantă a obstetricii, prin prisma morbidității și mortalității perinatale [1, 2, 7, 28]. Detectarea schimbărilor structurale ale CO, în termene timpurii de gestație, oferă posibilitatea elaborării conduitei obstetricale optime, care poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor perinatale, oferind posibilitatea de a prognoza și a preveni consecințele pentru sănătatea nou-născutului în viitor [13, 30].

Aspectele și problematica complexă a patologiei CO ne-au determinat să realizăm studiul prezent, definind scopul și obiectivele de cercetare.

**Scopul studiului.** Studiul a avut drept scop cercetarea rolului patologiei cordonului ombilical în manifestarea rezultatelor perinatale (mortalitatea și morbiditatea), pentru optimizarea conduitei obstetricale, îmbunătățirea prognosticului materno-fetal și a indicatorilor statistici.

#### **Obiectivele studiului:**

1. Determinarea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii la pacientele cu patologie a cordonului ombilical.
2. Identificarea factorilor determinanți ai patologiei cordonului ombilical și a criteriilor de prognostic al rezultatelor perinatale.
3. Caracteristica morbidității și a mortalității nou-născuților cu patologie a cordonului ombilical.
4. Evaluarea particularităților structural-funcționale ale cordonului ombilical și ale plăcii corioamniotice (PCA) placentare în diferite patologii ombilicale și a efectului acestora asupra rezultatelor perinatale.
5. Elaborarea criteriilor de diagnostic al patologiei cordonului ombilical pentru optimizarea conduitei clinice și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

**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 (SCM) *Gheorghe Paladi* și din Serviciul de Morfopatologie și Citopatologie al IMSP IMC din Republica Moldova, cu permisiunea administrației instituțiilor respective de a colecta și prelucra datele primare, în perioada anilor 2016-2022. Proiectul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*

(proces-verbal nr. 95/110 din 21.06.2017) și de Comitetul de Bioetică al IMSP SCM nr. 1 (proces-verbal nr. 3-A din 08.11.2017).

**Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute:** Pentru prima dată în Republica Moldova, studiul efectuat a elucidat particularitățile evoluției sarcinii, a nașterii și a perioadei postpartum la pacientele cu patologii ale cordonului ombilical. Au fost stabiliți factorii determinanți în dezvoltarea acestor stări patologice.

În cadrul studiului realizat au fost cercetate tipurile CO anormal și rolul acestora asupra morbidității și mortalității perinatale. Au fost estimate: funcția complexului fetoplacentar, evoluția stării intrauterine a fătului pe parcursul sarcinii și rezultatele neonatale precoce.

Au fost cercetate modificările morfologice și histologice structural-funcționale ale CO și PCA, în cazurile de CO patologic.

Au fost elaborate criteriile de diagnostic al patologiei cordonului ombilical în scopul optimizării conduitei clinice și îmbunătățirii rezultatelor perinatale.

**Semnificația teoretică a tezei.** Prezenta lucrare științifică a contribuit la determinarea și evaluarea noilor aspecte în dezvoltarea patologiei CO, fiind bazată pe studiile clinice, paraclinice, organometrice, morfologice, histochimice și statistice, cu relevanță practică și teoretico-științifică.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Cercetările efectuate evidențiază noi particularități evolutive ale sarcinii pe fundalul CO patologic, fapt care facilitează înțelegerea mecanismelor fiziologice și patologice desfășurate în complexul fetoplacentar în cazurile de anormalități ombilicale, factor important în elaborarea optimă a conduitei clinice la gravidele cu patologia CO. A fost stabilit rolul factorilor determinanți implicați în dezvoltarea patologiei cordonului ombilical. În baza studiului efectuat au fost elaborate două protocoale clinice standardizate, implementate în activitatea practică obstetricală și morfopatologică a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* și a IMSP Institutul Mamei și Copilului, ceea ce va contribui la optimizarea conduitei sarcinii și nașterii complicate cu patologii CO și va îmbunătăți indicatorii perinatali. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic la disciplina *Obstetrică și ginecologie* în IP USMF *Nicolae Testemițanu* și în activitatea Serviciului de Morfopatologie și Citopatologie al IMSP IMC.

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

- Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea ilustrului medic și savant *Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-20 octombrie 2017.

- Conferința *Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.

- The 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors. *MedEspera*. Chisinau, May 3-5, 2018.

- The 15<sup>th</sup> International Congress for Medical Students and Young Doctors. Romania, Iasi, May 3-6, 2018.

- Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.

- The 8<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera*. Chisinau, September 24-26, 2020.

- IV Международный междисциплинарный Евразийский Саммит *Женское здоровье*. Москва, 25-27 мая, 2020.

- XXI Всероссийский научно-образовательный форум *Мать и дитя*. Красногорск, 28-30 сентября, 2020.
- BIRTH Congress. 6<sup>th</sup> edition Clinical Challenges in Labor and Delivery. A virtual experience (online), October 1-3, 2020.
- Міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародним учаснем *Сучасні напрямки перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики*, присвяченої пам'яті вчителя, професора Олександра Олексійовича Зелінського. Одеса, 16-17 квітня, 2021.
- ECPM 2021: XXVII European Congress of Perinatal Medicine. Live online congress. Lisbon, 14-17 July, 2021.

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la: ședința Departamentului *Obstetrică și Ginecologie*, Disciplinei de obstetrică și ginecologie (proces-verbal nr. 4 din 8 noiembrie 2022), ședința Seminarului științific de profil specialitatea 321.15 – Obstetrică și ginecologie (proces-verbal nr. 5 din 13 decembrie 2022), al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*.

**Publicațiile la tema tezei.** În baza materialelor studiului au fost publicate 35 de lucrări, dintre care 4 articole în reviste naționale, 3 articole în reviste internaționale, 3 articole fără coautor, 8 rezumate în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale, 4 certificate de inovator, 3 certificate de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe, 5 comunicări la foruri științifice internaționale și 2 naționale, 3 postere internaționale și 1 național, 2 protocoale clinice standardizate.

**Volumul și structura tezei.** Teza este expusă pe 224 de pagini text dactilografiat și constă din: introducere, reviu literaturii (capitolul 1), material și metode de cercetare (capitolul 2), două capitole de rezultate proprii (capitolele 3, 4), sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie cu 270 de surse, 10 anexe, informații privind valorificarea rezultatelor cercetării. Lucrarea conține 20 de tabele, 81 de figuri.

**Cuvinte-cheie:** cordon ombilical, placă corioamniotală, patologie, anomalie, morbiditate, mortalitate, perioadă perinatală

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. PATOLOGIA CORDONULUI OMBILICAL – O PROBLEMĂ ACTUALĂ ÎN OBSTETRICA CONTEMPORANĂ

Capitolul constituie o sinteză a datelor bibliografice care vizează: problema patologiei cordonului ombilical în general, aspectele legate de etiopatogenia, criteriile de clasificare, conceptul modern în diagnostică, conduita sarcinii și a nașterii la pacientele cu patologia CO, influența acesteia asupra rezultatelor perinatale.

Stările patologice ale CO pot provoca restricții ale circulației sangvine, cu micșorarea aportului de oxigen și de substanțe nutritive către făt, cu afectarea lui ulterioară. Determinarea patologiei CO necesită utilizarea mai multor metode de diagnostic (CTG, USG, velocimetrie Doppler), ceea ce permite obținerea informației maxime despre prezența modificărilor de CO. O examinare antenatală minuțioasă a CO asigură stabilirea corectă și la timp a diagnosticului, ca urmare oferă posibilități de îmbunătățire a managementului obstetrical pre- și intranatal. Morfohistologia permite diagnosticarea postnatală certă a patologiei CO. Rezultatele metodelor

macroscopice de examinare a CO, care includ organometria și macroscopia, cu determinarea particularităților anatomice ale CO, deseori corelează cu modificările morfopatologice depistate în structura epitelial-stromal-vasculară a CO și a plăcii corioamniotice. Ca urmare, prin examinarea postnatală macroscopică a CO se poate argumenta cauza suferinței fetale, stabilind un prognostic pentru nou-născut.

Patologia CO reprezintă o problemă actuală a obstetricii contemporane, determinând astfel continuarea cercetărilor, pentru a minimaliza apariția complicațiilor la făt și nou-născut și, respectiv, a reduce morbiditatea și mortalitatea perinatală.

## 2. MATERIAL 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 Serviciul de Morfopatologie și Citopatologie al IMSP IMC din Republica Moldova, cu permisiunea administrației instituțiilor respective pentru colectarea și prelucrarea datelor, în perioada anilor 2016-2022.

A fost planificat și realizat un studiu prospectiv de cohortă în patru etape, în cadrul căruia au fost supuse examinării cazurile de patologie a CO conform designului elaborat (figura 1).

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

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

Astfel, volumul optim al unui lot de cercetare, cu o valoare reprezentativă, constituie nu mai puțin de 92 de paciente. În cadrul cercetării, au fost selecționate un număr total de 210 femei și după toate criteriile de includere și de refuz de participare, am ajuns la cifra reprezentativă de 190 paciente, care au fost repartizate în două loturi cu raportul 1:1, după cum urmează: **lotul de cercetare (L<sub>1</sub>)** a inclus 95 de respondente cu patologia CO și 95 de nou-născuți ai acestora; **lotul de control (L<sub>0</sub>)** a cuprins 95 de respondente fără patologia CO și 95 de nou-născuți ai acestora. Pentru selectarea pacientelor au fost aplicate următoarele criterii de includere și de excludere din cercetare.

### Criteriile de includere în cercetare:

1. Vârsta de gestație între 37<sup>+0</sup> și 41<sup>+6</sup> săptămâni;
2. Sarcina survenită spontan;
3. Nașterea monofetală;
4. Vârsta pacientei ≥ 18 ani;
5. Acordul informat, în forma scrisă, pentru participarea în cercetare.

### Criteriile de excludere din cercetare:

1. Vârsta de gestație sub 36<sup>+6</sup> și peste 42<sup>+0</sup> săptămâni;
2. Sarcina care a survenit ca urmare a tehnologiilor de reproducere asistată;
3. Nașterea multiplă;
4. Vârsta pacientei ≤ 18 ani;
5. Prezența malformațiilor congenitale ale fătului;
6. Patologia somatică gravă (decompensată) a pacientei;
7. Lipsa acordului informat de participare în cercetare.



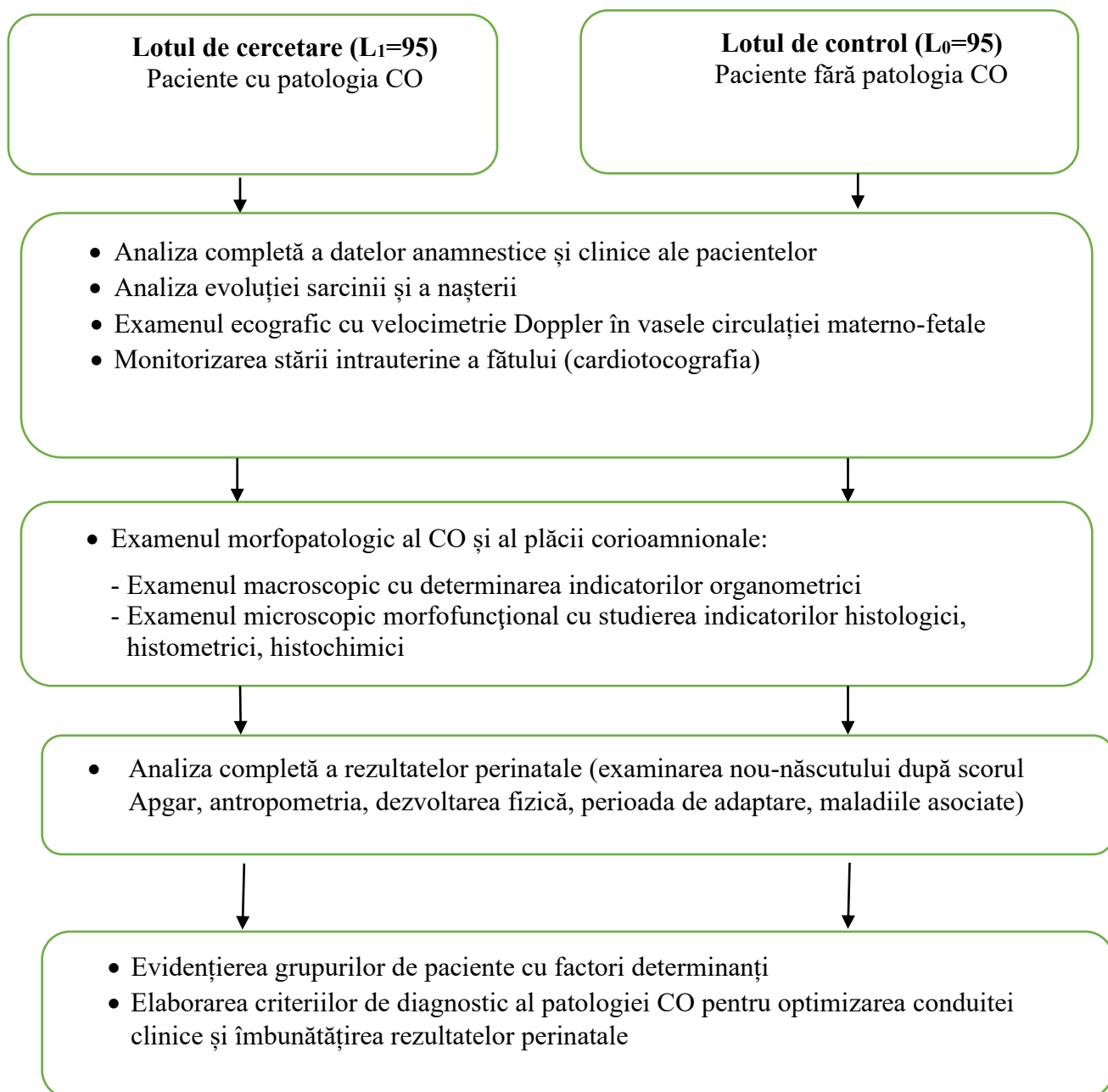


Figura 1. Designul studiului

În urma studierii și extragerii datelor din documentația medicală (carnet perinatal, fișă de observație a pacientei, fișă nou-născutului), a fost efectuată examinarea complexă a pacientei și a nou-născutului, care a inclus aspectul clinic și cel paraclinic. Examinarea *clinică* (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). Examinarea *paraclinică* a fost efectuată prin utilizarea cardiotocografiei, examenului USG, velocimetriei Doppler, examenului morfopatologic al CO și al plăcii corioamniotice. Rezultatele obținute au fost incluse în chestionarul special elaborat și aplicabil pentru ambele loturi, care a inclus nouă compartimente și 161 de întrebări (Anexa 1). Examinarea morfopatologică complexă și multispectuală a CO și a corionului vilozitar s-a desfășurat pe baza *Protocolului unic de examinare a particularităților structural-funcționale ale CO și ale plăcii corioamniotice*, elaborat de către cercetători (Anexa

2). Acordul de participare în cercetare a fost obținut direct de la participante (formulare de informare și acceptare).

Toate cele 190 de complexe placentare mature după naștere au fost supuse explorărilor morfologice. Examinarea macroscopică a anexelor fetale a inclus: organoscopia și organometria CO (lungimea, masa, diametrul, volumul, UML, UML, ISM), macroscopia discului placentar și a plăcii corioamniotice, iar cea microscopică a inclus examinarea histologică, cu determinarea criteriilor morfologice epitelio-stromo-vasculare ale componenteii ombilical-corioamniotice placentare.

Datele au fost prelucrate prin metode matematico-statistice moderne în programele SPSS 23.0 (*Statistical Package for Social Sciences*), SAS 9.4 (*Statistical Analysis System*) și Microsoft Office Excel 2016, care au oferit posibilitatea de a calcula ratele, valorile medii, indicatorii de proporție și de a determina semnificația statistică de 95,0% a rezultatelor obținute. Distribuția normală a fost determinată folosind testele lui Kramer-von Mises, Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk și Anderson-Darling, cu aplicarea criteriului Student (t) sau analiza de dispersie ANOVA, Kruskal-Wallis cu gradul de marcaj Wilcoxon, criteriul U – testul Mann-Whitney, testul Van der Waerden, criteriul medianei (analiza medianei). Pentru compararea valorilor relative a fost utilizat testul Fisher. Pentru determinarea corelației indicilor obținuți în studiu, au fost utilizați coeficienții de corelație Pearson și Spearman, pentru două variabile cu evoluție liniară, și criteriului chi-pătrat ( $\chi^2$  Pearson), pentru variabilele discrete.

Au fost calculate raporturile de probabilitate/șanselor (RȘ sau odds ratio – OR), cu indicarea intervalelor de încredere (CI=ÎÎ). Metoda regresiei logistice a fost utilizată pentru aprecierea riscului relativ de dezvoltare a cazurilor de patologie a CO (curba ROC, Sp, Se). Toate rezultatele obținute au fost reflectate în tabele, grafice, diagrame.

### **3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-ANAMNESTICE ȘI DE EVOLUȚIE A PERIOADEI PERINATALE ÎN PATOLOGIA CORDONULUI OMBILICAL**

#### **3.1. Particularitățile anamnestice și clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și perioadei postnatale la gestantele incluse în studiu**

Am constatat că, în cele două loturi, majoritatea femeilor – 79 (83,1%) versus 88 (92,7%) – au avut o vârstă cuprinsă între 20 și 34 de ani (media  $29,09 \pm 4,85$  ani vs  $27,86 \pm 4,36$  ani,  $p > 0,05$ ) și coeficientul de variație de 15,66% pentru  $L_0$  și 16,66% pentru  $L_1$ , ceea ce indică omogenitatea absolută a grupurilor după acest criteriu. În loturile de studiu, respondentele proveneau preponderent din mediul urban cu  $\chi^2=1,01$ ,  $p=0,31$  [OR=1,5075; CI 95% 0,6767-3,3584]. Examinarea statutului socioeconomic (starea civilă, nivelul educațional, locul de muncă), prin comparație cu datele dintre loturi, nu a stabilit diferențe semnificative statistice ( $p > 0,05$ ). Evaluarea factorilor nocivi de la locul de muncă al pacientelor din  $L_1$  a stabilit că acești factori au fost înregistrați mai frecvent, însă doar suprasolicitările psihoemoționale au corelație cu patologia CO cu  $\chi^2_{1df}=5,9047$ , V Cramer = 0,21;  $p=0,01$  și [OR=2,5536; 95% CI 1,1861-5,4976;  $p=0,01$ ]. Analiza factorilor de risc comportamentali a constatat o incidență înaltă a deprinderilor nocive la pacientele cu patologie a CO, fumatul fiind un factor determinant cu  $\chi^2_{1df}=4,0461$ , V Cramer=0,2;  $p=0,04$ . În funcție de paritate, eșantioanele au fost eterogene, primiparitatea fiind un factor determinant, care a corelat cu riscul apariției patologiei cordonului ombilical cu  $\chi^2_{2df}=10,2928$ , V Cramer=0,23;  $p=0,005$ . La pacientele incluse în studiu, anamneza obstetricală a fost complicată cu avorturi medicale și spontane (în termene de 2-17 SG), sarcini

oprite în evoluție (în termene de 4-15 SG), ectopice, operații cezariene, nașteri premature, precum și cu prezența patologiei CO în sarcinile precedente ( $\chi^2_{2df}=18,8479$ , V Cramer=0,4;  $p<0,0001$ ). Așadar, s-a constatat un număr mai mare de complicații perinatale la pacientele cu patologia CO. Analizând legătura dintre numărul de avorturi spontane în anamneză și numărul de vase ombilicale la examenul USG antenatal, s-a stabilit o corelație Pearson indirectă la pacientele din lotul de bază ( $r_{xy}=-0,33$ ;  $p=0,001$ ), din care rezultă că cu cât numărul de avorturi spontane crește, cu atât numărul de vase ombilicale scade, cu riscul apariției anomaliilor vasculare. Din toate patologiile ginecologice prezente la pacientele din L<sub>1</sub>, numai infertilitatea a fost identificată ca un factor determinant pentru patologia CO, datele fiind statistic semnificative cu  $\chi^2_{2df}=7,1556$ , V Cramer = 0,2;  $p=0,02$ . În majoritatea cazurilor, evoluția sarcinii la o gravidă din lotul de studiu a fost compromisă prin prezența a 2-3 patologii. În special, în structura patologiei extragenitale diagnosticate la pacientele din loturile de cercetare, afecțiunile tractului urinar (pielonefrita cronică, bacteriuria, cistita cronică, hidronefroza, nefroptoza, colica renală, pieloectazia, nefrolitiază, rinichiul dublu) au fost înregistrate mai des printre toate maladiile somatice, cu rata de 40 (42,11%) cazuri în L<sub>1</sub>, comparativ cu 25 (26,32%) cazuri în L<sub>0</sub> ( $\chi^2_{1df}=5,2615$ , V Cramer = 0,2;  $p=0,02$  [OR=1,2727; 95% CI 1,0323-1,5692;  $p=0,02$ ]).

În studiul realizat au fost examinate evoluția, conduita clinică și complicațiile survenite în cadrul sarcinii actuale, constatându-se că fiecare a 3-a – a 4-a femeie din lotul de studiu a avut cel puțin un episod de iminență de întrerupere a sarcinii, aceasta fiind înregistrată mai des la termenul de 27-28 SG ( $p<0,05$ ). În lotul de bază, polihidramniosul a fost detectat de 10 ori mai frecvent decât în lotul de control, ceea ce confirmă o dată în plus că între polihidramnios și patologia CO există o legătură reciprocă ( $p<0,05$ ). Rezultatele obținute în studiu au arătat că restricția de creștere fetală (RCF) a fost înregistrată numai la pacientele din lotul de bază ( $\chi^2_{1df}=5,1351$ , V Cramer=0,2;  $p=0,02$ ), cu modificări profunde în complexul fetoplacentar, provocând suferință fetală.

Evaluarea particularităților evoluției nașterii la femeile din loturile de cercetare, am studiat și am analizat termenul și modalitatea de finalizare a sarcinii, modalitatea de declanșare a travaliului, durata nașterii per vias naturalis, incidența și structura operațiilor cezariene, precum și complicațiile apărute în travaliu. În toate loturile de studiu a prevalat nașterea per vias naturalis: 81 (85,26%) cazuri în L<sub>0</sub> vs 71 (74,73%) în L<sub>1</sub>, iar operația cezariană a fost aplicată mai des în lotul de studiu – 24 (25,26%) cazuri vs 14 (14,74%) în L<sub>0</sub> ( $\chi^2_{1df}=2,1934$ , V Cramer=0,1;  $p=0,01$ ), predominând cezarienele urgente: 11 (11,58%) vs 2 (2,11%) în L<sub>0</sub> ( $\chi^2_{1df}=3,9100$ , V Cramer = 0,32;  $p=0,04$  și [OR=5,0769; CI 95% 1,9287-27,7546]). Nu s-a identificat niciun caz de rezolvare a sarcinii pe cale abdominală strict din motivul anomaliilor ombilicale, dar la toate pacientele a fost diagnosticată și patologia CO. Analizând complicațiile apărute în procesul de naștere, putem concluziona că pacientele cu patologie ombilicală au un risc mai mare de distocii dinamice [OR=4,26; CI 95% 1,14-15,90;  $p<0,05$ ]. În urma evaluării duratei perioadei alichidiene, s-a constatat că la pacientele cu patologie ombilicală aceasta era îndelungată – până la 109 ore 45 minute, cu media de  $9,17\pm 17,76$  (95% CI 5,11-13,23), iar în L<sub>0</sub> a variat între 5 minute și 18 ore 15 minute, cu media de  $3,69\pm 3,65$  (95% CI 2,88-4,49) și  $p<0,05$  (figura 2). Examenul culorii lichidului amniotic (LA) a determinat că în lotul pacientelor cu patologia CO a predominat meconiul fluid, meconiul dens și LA hemoragic, în comparație cu lotul de control, în care LA a fost preponderent transparent ( $\chi^2_{3df}=7,4889$ , V Cramer = 0,2;  $p=0,03$ ). Starea alarmantă a fătului a necesitat urgentarea finalizării nașterii prin aplicarea ventuzei obstetricale la pacientele cu patologia CO în 12 (12,63%) cazuri vs 1 caz în L<sub>0</sub> ( $\chi^2_{1df}=11,1143$ , V Cramer=0,26;

p=0,0009). Hemoragia uterină postpartum (> 500 ml) a prevalat la pacientele cu patologia CO: 31 (32,55%) cazuri comparativ cu CO normal în 16 (16,80%) cazuri (p<0,05).

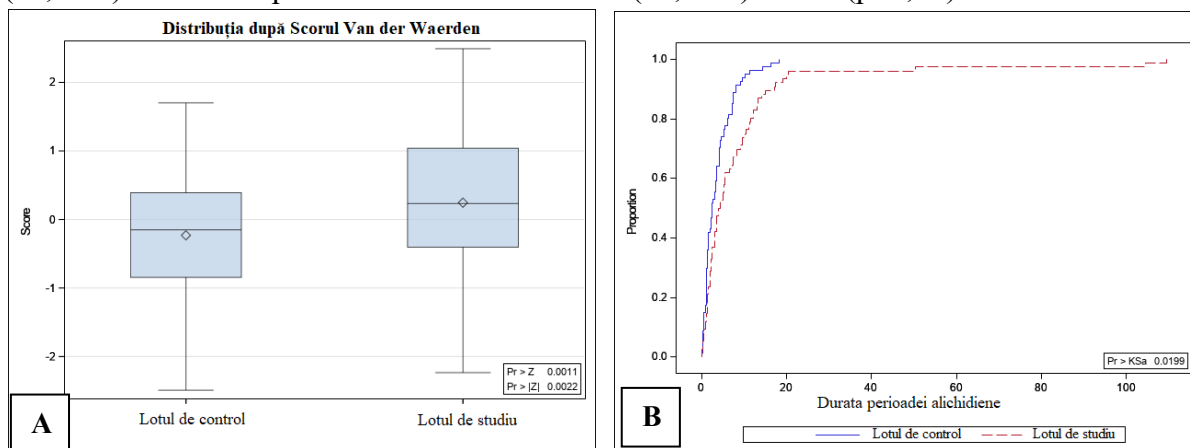


Figura 2. Distribuția loturilor de cercetare în funcție de durata perioadei alichidiene (ore/minute)

Așadar, analiza particularităților anamnestice și evolutiv-clinice ale perioadei perinatale la pacientele cu patologie a CO, comparativ cu gestantele fără această patologie, ne-a permis să confirmăm faptul că această stare obstetricală des întâlnită reprezintă un factor de risc considerabil pentru complicații perinatale, cu repercusiuni asupra fătului, cu afectarea stării nou-născutului, de care este necesar de ținut cont în managementul clinic, în supravegherea și conduita sarcinii, a nașterii și în îngrijirea nou-născutului.

### 3.2. Caracteristica nou-născuților, evaluarea structurii morbidității și a mortalității perinatale

Impactul patologiei cordonului ombilical asupra rezultatelor perinatale este semnificativ, de aceea în studiul realizat a fost evaluată și starea copiilor născuți cu diferite anomalii ombilicale. Numărul nou-născuților vii în lotul de cercetare a fost de 92 (96,84%), iar al celor morți – de 3 (3,16%), pe când în lotul-martor toți copii au fost vii – 95 (100%) cazuri (p<0,05). Datele obținute au arătat că toate cazurile de mortalitate perinatală au avut loc în perioada antenatală la care au fost prezenți patologii ombilicale combinate, ca: CO lung (p<0,0001), anomalii vasculare (varice, hematom) (p<0,0001), coarctăția gelatinei Wharton (p=0,01), torsiune (p=0,02). În funcție de sexul copilului, ambele loturi de studiu au fost similare (p=0,46). Starea copiilor la naștere a fost apreciată după scorul Apgar (tabelul 1).

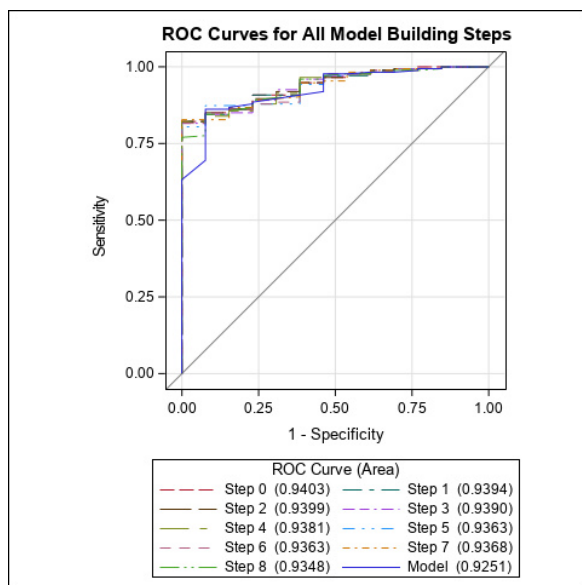
Tabelul 1. Repartizarea nou-născuților conform scorului Apgar în loturile de studiu (abs./%)

Scorul Apgar (puncte)	Lotul de studiu (n=95)		Lotul de control (n=95)		p-value
	1'	5'	1'	5'	
Asfixie severă: 0-3 p.	4 (4,2)	3 (3,15)	-	-	< 0,0001
Asfixie gravă (medie): 4-5 p.	2 (2,1)	1 (1,05)	-	-	
Asfixie ușoară: 6-7 p.	23 (24,2)	13 (13,7)	4 (4,2)	-	
Apgar 8-10 p.	66 (69,5)	78 (82,1)	91 (95,8)	95 (100)	

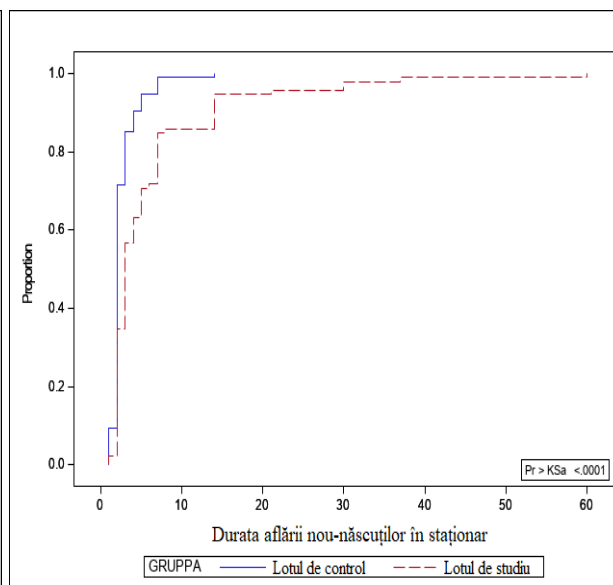
Evaluarea frecvenței asfixiei nou-născuților a stabilit că, în primul minut de viață, în lotul de studiu scorul Apgar a fost de 0-3 puncte în 4 (4,2%) cazuri, 4-5 puncte în 2 (2,1%), 6-7 puncte

în 23 (24,2%) de cazuri și 8-10 puncte în 66 (69,5%) de cazuri, cu media de  $7,46 \pm 1,65$  puncte (95% CI 7,12-7,80). În lotul-martor, numai 4 (4,2%) copii au fost născuți în asfixie ușoară – 6-7 puncte, restul 91 (95,8%) de cazuri fiind înregistrate cu 8-10 puncte, cu media de  $8,66 \pm 0,69$  (95% CI 8,52-8,80) puncte.

În al 5-lea minut după naștere, acest raport a fost de: 0-3 puncte în 3 (3,15%) cazuri, 4-5 puncte într-un caz (1,05%), 6-7 puncte în 13 (13,7%) cazuri și 8-10 puncte în 78 (82,1%) de cazuri, cu media de  $8,01 \pm 1,7$  (95% CI 7,66-8,35). Starea generală a copiilor incluși în lotul de control, la cinci minute de viață a fost satisfăcătoare în toate cazurile, fiind apreciată cu 8-10 puncte și cu media de  $9,13 \pm 0,67$  puncte (95% CI 8,99-9,27).



**Figura 3. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de internare în RTI a nou-născuților cu patologie a cordonului ombilical, în baza perioadei de adaptare**



**Figura 4. Distribuția grupurilor după durata aflării nou-născuților în staționar (zile/pat)**

O parte de nou-născuții cu patologie ombilicală care au suportat asfixie în naștere au necesitat îngrijiri speciale și au fost transportați în secția de reanimare și de terapie intensivă (RTI) pentru nou-născuți, modelul predictiv cu aria sub curba ROC fiind excelentă (AUC=0,9251) (figura 3), iar starea de adaptare a copiilor născuți cu cordon ombilical normal în toate cazurile a fost fiziologică și, respectiv, aceștia nu au necesitat îngrijiri suplimentare ( $\chi^2_{1df} = 14,42$ , V Cramer=0,3; p=0,0001).

În procesul evaluării nou-născuților din lotul de studiu au fost diagnosticate multiple patologii neonatale, comparativ cu lotul de control ( $\chi^2_{1df} = 28,18$ , V Cramer=0,38; p<0,0001 și [OR=1,18; CI 95% 1,1-1,35]), și anume: hipoxie fetală acută, infecție intrauterină, pneumonie congenitală, sindrom de detresă respiratorie de diferit grad, RCF, anemie ferodeficitară, hiperbilirubinemie, traumatism în naștere (cefalhematom, hemoragie intracraniană), dereglări metabolice, respiratorii, circulatorii (AUC=0,9328) (tabelul 2, figura 5).

Restricția de creștere fetală reprezintă o patologie gravă, care în studiul prezent a fost diagnosticată încă din perioada prenatală, fiind condiționată de dereglarea aportului de substanțe nutritive necesare creșterii fătului și modificări profunde în complexul fetoplacentar, provocând suferință fetală. Rezultatele obținute au arătat că RCF a fost înregistrată numai la pacientele din

lotul de bază, fiind absentă în lotul-martor, cu  $\chi^2_{1df}=5,1351$ , V Cramer=0,2; p=0,02; modelul predictiv cu AUC=0,8679 (figura 6).

Tabelul 2. Structura morbidității neonatale la nou-născuții din loturile de studiu (abs./%)

Patologia neonatală	Lotul de studiu (n=58)	Lotul de control (n=21)	$\chi^2$	p
Hipoxie acută	30 (32,26%)	1 (1,05%)	33,23	<0,0001
Restricție de creștere fetală	4 (6,9%)	0	1,52	<0,05
Infecție intrauterină	5 (8,62%)	1 (4,76%)	0,33	<0,05
Pneumonie congenitală	10 (17,24%)	1 (4,76%)	2,00	<0,05
Sindrom de detresă respiratorie: - ușor - mediu - sever	1 (1,72%) 3 (5,17%) 5 (8,62%)	1 (4,76%) 0 0	4,44	<0,05
Dereglări respiratorii (pneumopatie, tahipnee tranzitorie)	31 (53,45%)	6 (28,57%)	3,83	<0,05
Dereglări circulatorii (vicii cardiace, trombocitopenie)	8 (13,79%)	0	3,22	<0,05
Traumatism în naștere (cefalhematom, hemoragii intracraniene)	9 (15,52%)	1 (4,76%)	1,61	<0,05
Dereglări metabolice (acidoză, hipoglicemie)	8 (13,79%)	2 (9,52%)	0,25	<0,05
Dereglări neurologice (encefalopatie, sindrom convulsiv)	6 (10,34%)	0	2,35	<0,05
Anemie ferodeficitară	11 (18,97%)	7 (33,3%)	1,80	0,17
Hiperbilirubinemie (icter neonatal)	18 (31,03%)	10 (47,62%)	1,85	0,17

Notă. Test statistic – aplicat  $\chi^2$ .

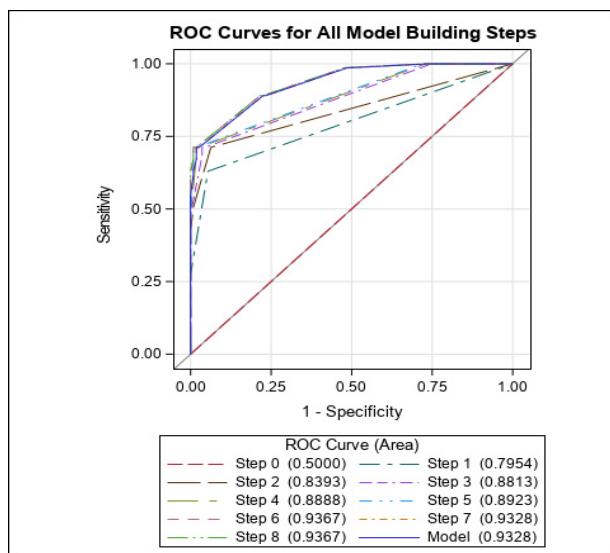


Figura 5. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de morbiditate a nou-născuților cu patologie a cordonului ombilical

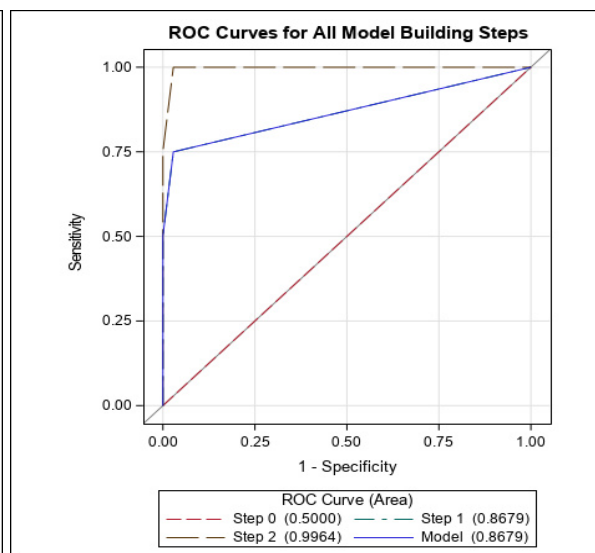


Figura 6. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de dezvoltare RCF la copiii cu patologie a cordonului ombilical în baza morbidității perinatale

În procesul cercetării, a fost analizată și durata aflării în staționar a copiilor din ambele loturi. Copiii cu patologie a CO s-au aflat în spital mai mult timp, între 1 și 60 zile/pat, în medie  $6,18 \pm 8,46$  (95% CI 4,43–7,93), iar la cei din în lotul de control acest indice a variat între 1 și 14 zile/pat, cu media de  $2,61 \pm 1,74$  (95% CI 2,25–2,96;  $p < 0,0001$ ) (figura 4), preponderent din cauza morbidității neonatale timpurii, necesitând îngrijiri postnatale suplimentare.

Așadar, prin evaluarea caracteristicilor nou-născuților s-au constatat diferențe semnificative între loturile de studiu ( $p < 0,0001$ ) și s-a observat că patologia CO a avut un impact negativ asupra stării nou-născutului, ceea ce s-a manifestat printr-o incidență înaltă a morbidității și a mortalității perinatale.

### **3.3. Particularitățile de evoluție a perioadei perinatale în funcție de tipul anomaliei ombilicale**

Pentru evaluarea prevalenței anomaliilor CO în lotul de cercetare ( $L_1$ ), acestea au fost divizate în subgrupe conform clasificării, care au inclus: anomalii de *lungime*: lung – 24 (25,26%), scurt – 21 (22,11%); de *diametru*: subțire – 24 (25,26%), gros – 16 (16,84%); de *inserție*: marginală – 39 (41,05%), velamentoasă – 8 (8,42%); *anomalii vasculare*: arteră ombilicală unică (AOU) – 1 caz (1,05%), vase supranumerare – 7 (7,37%), varice – 28 (29,47%), hematom – 1 (1,05%); *noduri*: adevărate – 8 (8,42%), false – 24 (25,26%); *patologia gelatinei Wharton*: chisturi – 4 (4,21%), pseudochisturi – 7 (7,37%), coarctare – 4 (4,21%); *patologii în funcție de indicele de răsucire*: hiporăsucit – 34 (35,79%), hiperrăsucit – 7 (7,37%), torsiune – 6 (6,32%); *de locație*: circulare – 63 (66,32%); *infecție* (funisită – 3 (3,16%) cazuri.

În acest subcapitol au fost prezentate principalele patologii ale cordonului ombilical, cu expunerea particularităților anamnestice, clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii, a rezultatelor perinatale la pacientele incluse în studiu, reflectate în tabele.

În baza rezultatelor obținute, am constatat că în cazurile prezenței patologiilor ombilicale mai des s-au constatat: insuficiența placentară, sindromul de restricție intrauterină, manifestat ulterior prin hipoxie la făt în timpul nașterii, o perioadă de adaptare mai dificilă a nou-născutului, precum și un nivel crescut al morbidității la acești copii ( $p < 0,05$ ).

## **4. STAREA FETOPLACENTARĂ ȘI PARTICULARITĂȚILE STRUCTURAL-FUNCȚIONALE ALE CORDONULUI OMBILICAL ȘI ALE PLĂCII CORIOAMNIONALE ÎN DIFERITE PATOLOGII OMBILICALE**

### **4.1. Examinarea prenatală a complexului placentar și a stării fătului la gravidele cu patologie a cordonului ombilical**

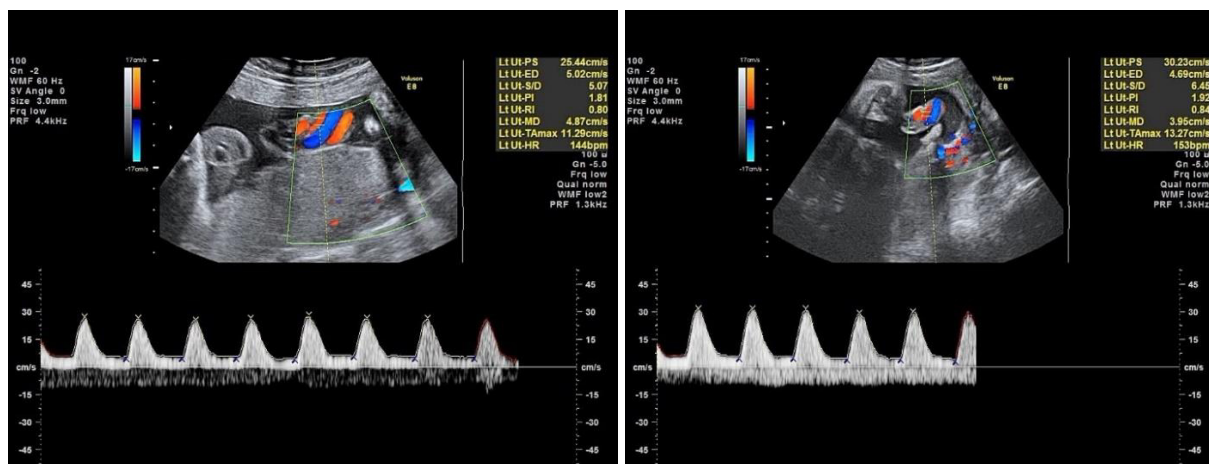
În cadrul studiului realizat, cu scopul evaluării complexe a sistemului fetoplacentar, au fost utilizate trei metode de cercetare care se completează reciproc: USG, velocimetria Doppler și CTG.

Informația despre starea fătului, localizarea, dimensiunile, structura placentei și caracteristicile cordonului ombilical a fost obținută prin examen USG cu velocimetrie Doppler. La gravidele cu patologie a CO, la acest examen mai frecvent se constată modificări patologice în placentă ( $p < 0,05$ ), care au fost însoțite de insuficiență circulatorie placentară ( $\chi^2_{1df} = 10,5556$ ,  $V$  Cramer = 0,23;  $p = 0,001$ ) cu dezvoltare a RCF (figura 6, 7). Patologiile ombilicale în care s-a determinat insuficiența circulatorie sunt următoarele: inserție velamentoasă ( $p = 0,04$ ), AOU

( $p=0,0004$ ), varice ( $p=0,0004$ ), CO subțire din cauza lipsei gelatinei Wharton ( $p=0,02$ ), CO gros ( $p=0,0005$ ), CO hiporăsucit sau torsionat ( $p=0,0009$ ), funisită ( $p=0,02$ ).

Analiza corelațională, efectuată în scopul determinării unei relații între numărul de vase ombilicale la USG și gradul de RCF (numărul de săptămâni), a stabilit o corelație liniară Pearson indirectă puternică în  $L_1$  ( $r_{xy} = -0,88$ ;  $p=0,04$ ), ceea ce demonstrează că aceste criterii corelează în sens opus: cu cât numărul vaselor ombilicale este mai mic, cu atât gradul de restricție fetală este mai mare, și viceversa.

CTG a fost utilizată pentru a diagnostica nu patologia cordonului ombilical în sine, ci consecința acesteia – dereglarea fluxului sangvin ombilical, semne incipiente ale hipoxiei intrauterine sau o reacție cardiacă reflexă la iritarea acestuia.



**Figura 7. Velocimetrie Doppler cu flux telediastolic scăzut la nivelul arterei ombilicale din cauza rezistenței patologice, anormal crescute în teritoriul placentar; indicele cerebroplacentar 1,26, corespunde percentilei 3: restricție severă de creștere intrauterină de tip simetric**

În lotul de cercetare, traseul cardiocografic s-a identificat mai frecvent ca suspect și patologic, comparativ cu lotul-martor ( $\chi^2_{2df}=54,45$ ,  $V$  Cramer=0,54;  $p<0,0001$ ). În cazul cardiocografiilor suspecte și patologice, a fost determinat un ritm bazal anormal ( $< 100$  bpm sau  $> 160$  bpm), o variabilitate modificată (redușă, crescută sau traseu sinusoidal) și prezența decelerațiilor (sporadice sau repetitive).

**Tabelul 3. Traseele cardiocografice în funcție de starea nou-născuților**

Lotul de studiu	Traseul cardiocografic			Scorul Apgar peste 1 minut			p
	Caracterul	abs.	%	8-10 puncte	6-7 puncte	3-5 puncte	
$L_1$	Normal	42	45,65	40 (43,48%)	2 (2,17%)	-	< 0,0001
	Suspect	31	33,7	20 (21,74%)	11 (11,95%)	-	
	Patologic	19	20,65	7 (7,61%)	9 (9,78%)	3 (3,26%)	
$L_0$	Normal	90	94,74	90 (94,74%)	-	-	
	Suspect	4	4,21	3 (3,16%)	1 (1,05%)	-	
	Patologic	1	1,05	-	1 (1,05%)	-	

Pentru aprecierea importanței și a informativității examenului cardiocografic fetal la pacientele cu patologie a CO, am comparat rezultatele obținute după scorul de evaluare a



parametrilor cardiocografiei (NICE 2017) cu starea nou-născutului conform scorului Apgar (tabelul 3). Aceste date demonstrează că copiii născuți cu patologie a CO mai frecvent au avut o stare de asfixie de diferit grad și au fost apreciați cu un punctaj Apgar semnificativ mai mic decât copiii din lotul-martor ( $p < 0,0001$ ).

Astfel, putem constata încă o dată importanța monitorizării stricte intrauterine a fătului în cazul sarcinilor cu risc sporit, iar cardiocografia se prezintă ca una dintre cele mai simple, moderne, neinvazive și veridice metode de apreciere a stării fătului, ce satisface întru totul cerințele actuale, cu condiția că este înregistrată și interpretată corect.

#### 4.2. Particularitățile morfologice și morfometrice ale CO și PCA la pacientele incluse în studiu

Examinarea morfologică a CO și PCA este una dintre cele mai sigure metode de diagnostic postnatal, cu obținerea unei informații detaliate privind particularitățile componente epitelial-stromal-vasculare (figura 8). Totodată, face posibilă aprecierea și evaluarea rolului lor în tulburările hemodinamice cronice sau acute în circuitul placentar-fetal, precum și obiectivizarea informațiilor semnificative din punct de vedere clinic, prin determinarea și estimarea factorilor morfologici cu importanță obstetricală, ecografică și neonatală.

Analizând PCA placentară s-a stabilit predominarea suprafeței neregulate ondulate în cazurile cu patologie a CO ( $\chi^2_{1df}=54,3727$ , V Cramer 0,53;  $p < 0,0001$ ), grosimea plăcii până la 0,5 cm ( $\chi^2_{2df}=10,3836$ , V Cramer 0,23;  $p=0,005$ ) și vascularizare dezordonată ( $\chi^2_{4df}=47,3820$ , V Cramer 0,50;  $p < 0,0001$ ) la nivelul zonelor excentrice.

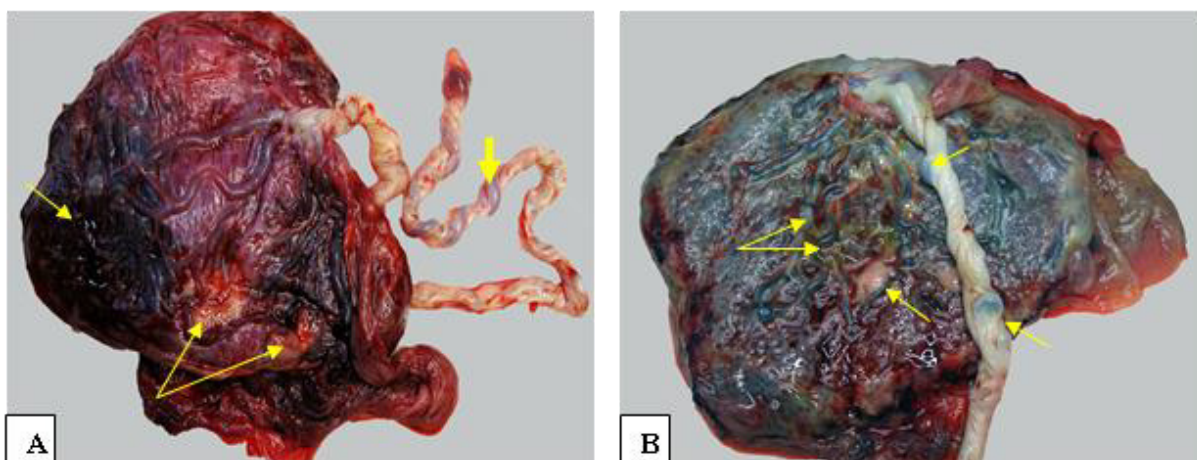


Figura 8. Aspecte de ansamblu ale componente ombilical-corioamniionale placentare: A – ectazie varicoasă a unui vas ombilical, cu predilecție în seg. fetal, și segmentală zonală a plăcii coriale cu hemoragie la nivel de placă, infarcte ischemice; B – dilatări segmentale în aspect de ansă pseudodiverticulată pe parcursul cordonului, ectazie varicoasă segmentală a vaselor plăcii coriale cu traiect rectiliniu și ondulant, infarcte mici

Studiul morfologic și morfometric al CO a constatat că loturile de cercetare comparate diferă după indicatorii calculabili și metoda propusă de evaluare organometrică a CO a permis determinarea riscurilor de apariție a manifestării patologice la nou-născuți, ca urmare a disfuncțiilor placento-ombilico-fetale, în felul următor:

- **Cordon ombilical normal** (DMCO = 0,8-1,2 cm, UML = 0,5-0,98 g/cm, ISM = 25-49 g) – lipsa riscului apariției manifestărilor clinice patologice la nou-născut;
- **Cordon ombilical suspect patologic** (DMCO = < 0,8 sau > 1,2 cm, UML = < 0,55 sau > 0,98, ISM = < 25 sau > 49 g) – risc minor de apariție a manifestărilor clinice patologice la nou-născut;
- **Cordon ombilical sugestiv patologic** (DMCO = < 0,8 cm sau > 1,2 cm SAU UML = < 0,55 sau > 0,98 g/cm, ISM = < 25 sau > 49 g) – risc moderat de apariție a manifestărilor clinice patologice la nou-născut;
- **Cordon ombilical vădit patologic** (DMCO = < 0,8 sau > 1,2 cm; UML = < 0,55 sau > 0,98 g/cm, ISM = < 25 sau > 49 g, cu schimbări morfofuncționale) – risc major de apariție a manifestărilor clinice patologice la nou-născut.

Analiza corelațională, efectuată în scopul determinării relației dintre diametrul mediu al CO și unitatea masei liniare (UML), indicatorului standard al masei CO a stabilit o corelație liniară Pearson directă în  $L_1$  ( $r_{xy}=0,512$ ;  $p=0,0001$ ).

Astfel, putem concluziona că determinarea indicatorilor organometrice ai CO ne permite să diagnosticăm patologia ombilicală, cu includerea acestor nou-născuți în grupa de risc pentru dezvoltarea proceselor patologice, complicațiilor hipoxice imediate sau la distanță, fapt ce prevede monitorizarea mai minuțioasă a acestor indicatori calculabili, efectuarea explorărilor paraclinice suplimentare și evitarea externării prea devreme a acestor copii. Metoda de examinare propusă reprezintă diagnosticul expres clinico-organometric standardizat pentru determinarea predictorilor morbidității și mortalității nou-născutului.

#### **4.3. Caracteristica microscopică morfofuncțională a componentelor epitelial-stromal-vasculare ale cordonului ombilical și ale plăcii corioamnionale placentare**

În cadrul studiului realizat au fost evaluate și determinate particularitățile microanatomice și morfometrice ale componentelor structurale epitelial-stromal-vasculare ale CO și PCA în normă și în caz de anormalități ombilicale diagnosticate ecografic și confirmate morfologic. Profilul morfologic al CO a fost examinat în ambele loturi în trei segmente: placentar, mediu (intermediar, central) și fetal, care a deviat într-un raport divers atât după lungime, cât și după structura CO. Analizând CO în secțiune, s-a constatat că în  $L_1$  în toate trei segmente au predominat formele modificate: curbata, spiralată, festonată, triunghiulară, gantelată, torsionată, aplatizată și disociată, care practic lipseau în lotul-martor, datele fiind statistic semnificative ( $p<0,05$ ).

Studiul a stabilit eterogenitatea celulară a stromei CO, care în coraport cu componenta vasculară s-a manifestat în patru zone celular-funcționale: zona periferică sau subepitelială (ZSE); zona intermediară (ZIM), divizată în subepitelială și perivasculară; zona perivasculară (ZPV) și zona intervasculară (ZIV) (figura 9).

Structura vaselor ombilicale, ale PCA și vilozităților trunchiulare s-a identificat ca elastomusculară, cu importanța componentei elastice în dezvoltarea corectă și ordonată a vaselor, rezistență mecanică, menținerea fluxului sangvin, prevenirea colapsului, a dereglărilor circulatorii și a formării trombozelor. Deci, diminuarea componentei elastice vasculare conduce la dezvoltarea unor anormalități structural-funcționale cu perturbare a circulației placentare (figura 10).

Anormalitățile vasculare ale ombilicului sunt în directă concordanță cu anormalitățile vasculare ale plăcii corioamnionale și ale corionului vilozitar trunchiular și intermediar, ceea ce

în mare parte determină diverse dereglări în rețeaua vasculară vilozitară și în fluxul sangvin din zona subcorioamniotală, asociate cu dereglări reologice, apariția pseudoinfarctelor, trombozelor intervilozitare (figura 11), acestea ulterior având un impact negativ asupra fătului.

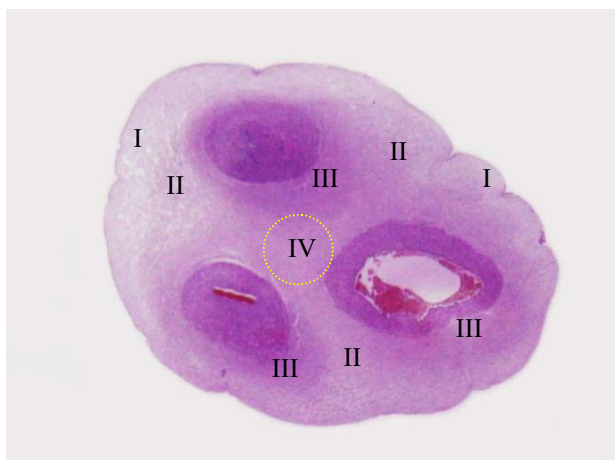


Figura 9. Secțiune histologică topografică a zonelor stromale celulare: I – ZSE; II – ZIM; III – ZPV; IV – ZIV x 6. Colorație H&E

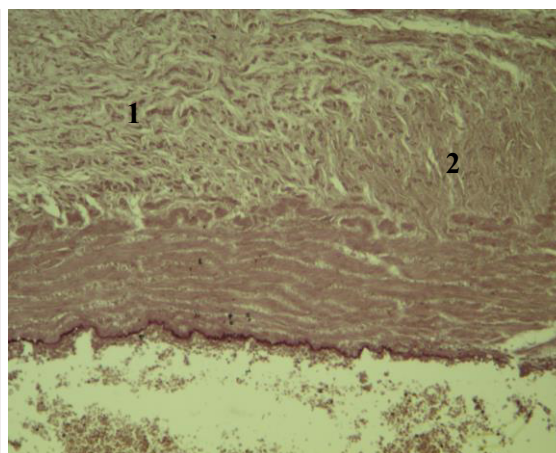


Figura 10. v. Ombilicală: absența componentei elastice la nivelul musculaturii, atrofia musculaturii externe cu accentuarea componentei conjunctive (1) și a modificărilor sclerogene focale (2) x250. Colorație cu orceină

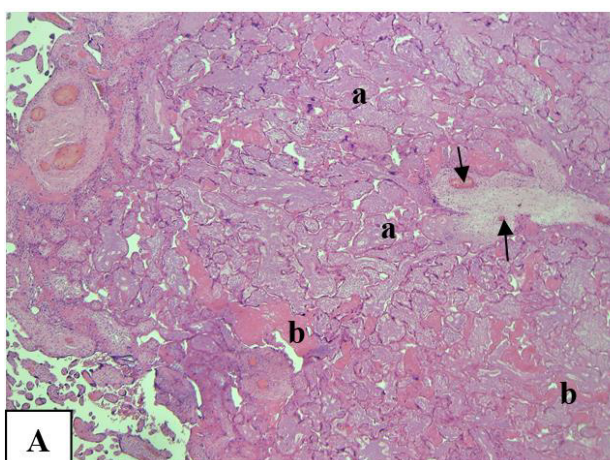


Figura 11. Aspecte ale dereglărilor circulatorii acute focale în parenchimul placentar: A – tromboză acută a vaselor vilozităților intermediare (săgeată) cu necroză ischemică a vilozităților distal-terminale cu vase goale (a), cu depozitarea fibrinei interviloase (b) la periferia arborelui vilozitar; B – stază congestivă trombotică cu hemoragie în stroma vilozitară (a), vilozitate de tip intermediar cu extazie varicoasă a vaselor (b) x 50. Colorație H&E

Astfel, în procesul studiului a fost stabilită legătura dintre modificările microscopice epitelial-stromal-vasculare depistate în CO patologic (forme neregulate ale CO în secțiune, epiteliu amniocitar unistratificat aplatizat cu metaplazie scuamocelulară, stromă celulară laxă, edemul gelatinei Wharton, hemoragie focală intraparietală vasculară și perivasculară) și statutul discirculator patologic al structurilor PCA placentare cu zona vilozitară magistrală a corionului și

spațiile intervilozitate subcorioamniotice, ce s-a manifestat prin morbiditate perinatală crescută în lotul de cercetare ( $p < 0,05$ ).

#### 4.4. Particularitățile morfopatologice structural-funcționale în diferite patologii ale CO

Scopul acestui subcapitol a fost de a evalua profilul anatomic și structural-funcțional al CO patologic și influența acestuia asupra plăcii corioamniotice placentare și a spațiilor intervilozitate subcorioamniotice pentru a determina statutul morbid-lezional și discirculator, cu aprecierea impactului asupra perioadei perinatale și vitalității fătului și nou-născutului.

Anomaliile ombilicale au fost clasate în trei grupe principale: 1) *anormalități macro-/microanatomice de dezvoltare*; 2) *anormalități morfofuncționale dobândite în sarcină, naștere*; 3) *anormalități incidentale*, care au inclus multe subgrupe cu descrierea particularităților macro- și microscopice pentru fiecare.

Astfel, examinarea particularităților micro-/macroanatomice structural-funcționale ale anexelor fetale a constatat o gamă largă de anormalități ale CO cu diverse repercusiuni asupra structurilor PCA și a spațiului intervilozitar, manifestate prin dereglarea funcției placentare și hipoxie intrauterină cu perturbări de creștere fetală, care dictează necesitatea identificării acestor patologii ombilicale în timpul sarcinii, cu ajustarea conduitei clinice obstetricale corespunzătoare.

### CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele studiului realizat demonstrează importanța cercetării factorilor determinanți pentru dezvoltarea patologiei cordonului ombilical, care influențează negativ starea intrauterină a fătului. Dezvoltarea patologiei CO a fost constatată frecvent la gravidele cu factori nocivi la locul de muncă (suprasolicitări psihoemoționale,  $p=0,01$ ), cu deprinderi dăunătoare (fumatul,  $p=0,04$ ); la primiparele ( $p=0,005$ ) cu anamneză complicată ginecologică (infertilitate,  $p=0,02$ ) și somatică (afecțiuni nefrouinare,  $p=0,02$ ), precum și la cele cu patologie a CO în sarcinile anterioare ( $p < 0,0001$ ).

2. Studiul particularităților de evoluție a sarcinii și a nașterii la pacientele cu patologie a CO a evidențiat o rată înaltă de complicații, comparativ cu gravidele din lotul-martor, și anume: iminență de naștere prematură la termenul de gestație de 27-28 SG ( $p=0,01$ ), de polihidramnios detectat de 10 ori mai frecvent ( $p=0,002$ ) și restricție de creștere fetală ( $p=0,02$ ). La parturientele din lotul de studiu, în travaliu s-au constatat anomalii ale forțelor de contracție ( $p=0,02$ ), cu prezența mai mare a distociilor dinamice [OR=4,26; CI 95% 1,14-15,9;  $p < 0,05$ ], perioadă alichidiană îndelungată ( $p=0,01$ ), lichid amniotic cu meconiu ( $p=0,03$ ), hipoxie fetală acută, care au necesitat finalizarea urgentă a sarcinii ( $p=0,01$ ) prin extracție pneumatică a fătului ( $p=0,0009$ ) sau prin operație cezariană ( $p=0,04$ ).

3. Cercetarea realizată a demonstrat că patologia CO a avut un impact negativ asupra stării fătului și nou-născutului, ce s-a manifestat printr-o incidență înaltă a mortalității și morbidității perinatale ( $p < 0,0001$ ). Copiii din lotul de studiu s-au născut mai frecvent în stare de asfixie de diferit grad și au fost apreciați cu un punctaj Apgar semnificativ mai mic, cu o perioadă de adaptare patologică ( $p=0,0001$ ), comparativ cu nou-născuții din lotul-martor ( $p < 0,0001$ ).

4. Nivelul morbidității în rândul nou-născuților a fost mai înalt în lotul de studiu și s-a manifestat frecvent prin: restricție de creștere fetală, infecție intrauterină, traumatism în naștere, dereglări respiratorii, neurologice, metabolice, circulatorii, care au necesitat îngrijiri speciale

postnatale suplimentare ale copiilor ( $p < 0,05$ ). Ca urmare, determinarea unui CO patologic imediat după naștere necesită includerea acestor nou-născuți în grupul cu risc înalt pentru dezvoltarea complicațiilor în perioada neonatală.

5. Studiul realizat a stabilit o corelație între prezența anormalităților CO și diverse modificări patologice în placa corioamniotală și în spațiul intervilozitar, manifestate prin suprafață neregulată și ondulată ( $p < 0,0001$ ), îngroșare a acesteia ( $p = 0,005$ ) cu vascularizare dezordonată în zonele excentrice ( $p < 0,0001$ ). Aceste modificări morfopatologice placentare au avut o consecuție cu insuficiența circulatorie placentară stabilită ultrasonografic pe parcursul sarcinii ( $p = 0,001$ ) în cazurile prezenței patologiei ombilicale, cu dezvoltarea hipoxiei intrauterine, fapt ce necesită identificarea cât mai devreme a patologiilor ombilicale în timpul sarcinii și ajustarea conduitei clinice obstetricale corespunzătoare.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru valorificarea unui management rațional și eficient al pacientelor cu patologie a cordonului ombilical și îmbunătățirea rezultatelor perinatale, se recomandă:

1. Efectuarea examenului USG cu velocimetrie Doppler, care va cuprinde studierea detaliată a structurii CO pe secțiunile longitudinale și transversale (numărul vaselor ombilicale, gelatina Wharton, diametrul CO, indicii de răsucire, locul inserției CO în placentă, poziția acestuia în raport cu fătul și diagnosticarea diferitelor stări patologice/anomalii) și a circulației fetoplacentare (tipul fluxului sangvin al CO). Această examinare se efectuează începând de la 10-14 săptămâni de gestație (I screening), apoi se repetă în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină, doar astfel se vor determina de timpuriu anomalii existente și se va elabora o conduită adecvată și coerentă.

2. Implementarea Protocoloalelor clinice standardizate *Procedența și prolabarea cordonului ombilical* și *Conduita sarcinii și nașterii la pacientele cu patologia cordonului ombilical* (Anexa 5) pentru optimizarea conduitei obstetricale vizate.

3. În cazurile prezenței patologiei CO, conduita nașterii obligatoriu se va efectua prin înregistrare cardiotocografică pentru monitorizarea stării intrauterine a fătului și întreprinderea măsurilor necesare în starea fetală alarmantă.

4. Examinarea obligatorie a cordonului ombilical după naștere, cu aprecierea indicatorilor morfologici și morfometrici în fiecare caz, în corespundere cu prevederile *Protocolului examinării particularităților structural-funcționale ale cordonului ombilical și plăcii corioamniotală* (Anexa 2) și *Clasificării morfopatologice* (în teză – subcapitolul 4.4).

5. Utilizarea metodei de diagnostic expres de examinare clinico-organometrică a CO după naștere, cu aprecierea indicatorilor organometrici predicțivi (DMCO, UML, ISM), considerați markeri ai tulburărilor de dezvoltare fetală intrauterină, pentru determinarea riscurilor de morbiditate și mortalitate a nou-născutului și prevenirea complicațiilor hipoxice imediate sau la distanță (în teză – subcapitolul 4.2)

6. Suplinirea programului educațional-didactic cu aspectele care vizează structura morfofuncțională a CO, clasificarea anormalităților ombilicale și ale PCA, ce rezultă din noutatea științifică a cercetării realizate, acestea fiind incluse în programele de studii pentru instruirea universitară și pentru perfecționarea programelor postuniversitare la IP USMF Nicolae Testemițanu în domeniul obstetricii și ginecologiei.



## BIBLIOGRAFIE

1. Alsatou A. Morbiditatea și mortalitatea nou-născuților în diferite patologii ale cordonului ombilical. In: *Buletin de perinatologie*. 2018; 2(78): 118-124. ISSN 1810-5289.
2. Bursacovschi N. Rolul patologiei placentei și anexelor în decesul intrauterin al fătului. In: *Buletin de perinatologie*. 2019; 4(85): 45-51. ISSN 1810-5289.
3. Cotorcea V, Fuior-Bulhac L. *Ecografia în obstetrică: noțiuni generale*. Asociația de Medicină Perinatală din Republica Moldova. Ch.: "Foxtrot" SRL, 2010. 38 p. ISBN 978-9975-4138-8-6.
4. Gladun E, Ștemberg M, Stratulat P, Friptu V, Petrov V, Corolcova N. *Complexul fetoplacentar (aspecte perinatale)*. Chișinău, 2000. 190 p.
5. Paladi Gh, Tabuica U, Stavinskaia L. Aspecte contemporane de conduită și rezultatele perinatale ale nașterii premature. *Buletin de perinatologie*. 2014; 2(62): 5-8.
6. Paladi Gh, Tabuica U. Fiziologia și patologia cordonului ombilical. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2007; (2):102-110.
7. Rădulescu C, Pătrașcu G, Mateescu R, Matei A, Antoine E. Mortalitatea perinatală. Studiu clinic. *Practica medicală*, București. 2014; 9(2/34): 95-100.
8. Serbencu A, Fuior I, Moșin V, Darii A. *Dezvoltarea, structura și funcțiile placentei umane: material didactic*. Chișinău, 1999. 48 p.
9. Stratulat P, Curteanu A. Proiectul „Modernizarea sistemului perinatal din Republica Moldova”. Realizări principale și perspective (2006-2011). *Buletin de perinatologie*. 2010; 4(48): 3-12.
10. Tăutu R, Bogdan A. Influența patologiei anexelor fetale asupra morbidității și mortalității perinatale. In: *Materialele Conferinței de medicină perinatală cu participare internațională*. *Buletin de perinatologie*. 2011; 3-4: 82-85.
11. Baergen RN. *Manual of pathology of the human placenta*. New York: Springer; 2011. 540 p. ISBN 978-0387220895.
12. Baron J, Weintraub AY, Sciaky Y, Mastrolia SA, Speigel E, HersHKovitz R. Umbilical artery blood flows among pregnancies with single umbilical artery: a prospective case-control study. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(15):1803-1805.
13. Bhadrashetty N, Gomathy E. Association of umbilical cord abnormalities and nonreassuring fetal heart rate and its perinatal outcome. *Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2021; 5(2): 28-32. doi: 10.33545/gynae.2021.v5.i2a.862
14. Dogan S, Özyüncü Ö, Atak Z, Turgal M. Perinatal outcome in cases of isolated single umbilical artery and its effects on neonatal cord blood gas indices. *J. Obstet. Gynaecol*. 2014; 34: 576-579.
15. Ghezzi F, Raio L, Gunter Duwe D, Cromi A, Karousou E, Dürig P. Sonographic umbilical vessel morphometry and perinatal outcome of fetuses with a lean umbilical cord. *J. Clin. Ultrasound*. 2005; 33(1): 18-23.
16. Grotting E, Gisselsson D. Changes in the Prevalence of Embryologic Remnants in Umbilical Cord with Gestational Age. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2018: 1-4.
17. Güven D, Altunkaynak BZ, Altun G, Alkan I, Kocak I. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy. *Biotech. Histochem*. 2018; 93(3): 198-210. doi: 10.1080/10520295.2017.1410993.

18. Jessop FA, Lees CC, Pathak S, Hook CE, Sebire NJ. Umbilical cord coiling: clinical outcomes in an unselected population and systematic review. *Virchows Arch.* 2014; 464(1):105-112. ISSN 0945-6317.
19. Jo YS, Jang DK, Lee G. The sonographic umbilical cord coiling in late second trimester of gestation and perinatal outcomes. *Int J Med Sci.* 2011; 8: 594-598.
20. Kellow ZS, Feldstein VA. Ultrasound of the placenta and umbilical cord: a review. *Ultrasound Q.* 2011; 27(3): 187-197.
21. Olaya-C M, Gil F, Salcedo JD, Salazar AJ, Silva JL, Bernal JE. Anatomical pathology of the umbilical cord and its maternal and fetal clinical associations in 434 newborns. *Pediatr Dev Pathol.* 2018; 21(5): 467-474. doi: 10.1177/1093526618758204.
22. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Koutaki D, Christopoulos-Timogiannakis E, Papantoniou N, Daskalakis G. Umbilical cord coiling index for the prediction of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis and sequential analysis. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(23): 4022-4029. doi: 10.1080/14767058.2019.1594187.
23. Rebecca NB. Umbilical cord pathology. *Surgical Pathol Clin.* 2013; 6(1): 61-85.
24. Sabnis AS. Umbilical cord morphology and its clinical significance. *Med Case Rep.* 2012; 3(1): 30-33. ISSN 2638-4558.
25. Silini AR, Di Pietro R, Lang-Olip I, Alviano F, Banerjee A, Basile M, et al. Perinatal Derivatives: Where Do We Stand? A Roadmap of the Human Placenta and Consensus for Tissue and Cell Nomenclature. *Frontiers Bioengineering and Biotechnology.* 2020; 8:1-33, art. 610544.
26. Tulek F, Kahraman A, Taskin S, Özkavukçu E, Söylemez F. Determination of risk factors and perinatal outcomes of singleton pregnancies complicated by isolated single umbilical artery in Turkish population. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2015; 16(1):21-24. ISSN 0301-2115.
27. World Health Organization. *Born too soon: the global action report on preterm birth.* Geneva: WHO; 2012. 126 p.
28. Абдулаева ЖО, Омаров С. Перинатальные исходы при патологии пуповины плода. *Вестник новых медицинских технологий.* 2008; 15(2): 52-53.
29. Абдулаева ЖО, Омаров С-МА. *Патология пуповины плода: Монография.* Махачкала: РАМН; 2009. 121 с. ISBN 978-5-94434-143-3.
30. Коган ЯЭ. Патология пуповины и ее роль в перинатальных осложнениях. *Практическая медицина.* 2016; 93(1): 22-25. ISSN 2072-1757.
31. Кондакова ЛИ. Органометрические показатели пуповины в норме и при патологии беременности. *Успехи современного естествознания.* 2009; (6):34-38. ISSN 1681-7494.
32. Медведев МВ. *Трехмерная эхография в акушерстве* (т. 7). М.: Реал Тайм; 2007. 168 с. ISBN 9785903025091.
33. Фадеева ТЮ. *Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис... канд. мед. наук.* Владивосток; 2012. 23 с.
34. Флейшер А. Эхографическое обследование пуповины и плодных оболочек. *Эхография в акушерстве и гинекологии: теория и практика.* 6-е изд. В 2 ч. Ч. 1. Пер. с англ. М.И. Агеевой. М.: Видар-М. 2005; 247-268.

**LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE  
LA CARE A PARTICIPAT AUTORUL**

• **Articole în reviste științifice peste hotare**

✓ **articole în reviste din străinătate recenzate:**

1. **Alsatou AS**, Voloceai VF, Corolcova NM. Intrauterine fetal death after multiple umbilical cord abnormalities. Clinical case. [Аntenатальная гибель доношенного плода при сочетанной патологии пуповины. Клинический случай]. In: *MEDICUS. International Medical Scientific Journal*. Volgograd, 2018; 5(23): 8-11. ISSN 2409-563X.

2. **Alsatou AS**, Burac MM, Corolcova NM, Petrovici VG. Clinical and histological aspects of the umbilical cord abnormalities as a risk factor for perinatal mortality. *MEDICUS. International Medical Scientific Journal*. Volgograd, 2020; 1(31): 8-14. ISSN 2409-563X.

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate**

✓ **articole în reviste de categoria B + :**

3. **Alsatou A**. Umbilical cord coiling abnormality as a predictor of maternal and fetal outcomes. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020; 63(1): 29-32. ISSN 2537-6373. DOI:10.5281/zenodo.3685677.

4. **Alsatou A**, Petrovici V, Corolcova N. Clinico-morphological aspects and outcomes of the lean umbilical cord. *Moldovan Medical Journal*. 2020; 63(2): 25-30. ISSN 2537-6373. DOI:10.5281/zenodo.3865990.

✓ **articole în reviste de categoria B:**

5. **Alsatou A**. Morbiditatea și mortalitatea nou-născuților în diferite patologii ale cordonului ombilical. *Buletin de perinatologie*. 2018; 2(78): 118-124. ISSN 1810-5289.

✓ **articole în reviste de categoria C:**

6. **Alsatou A**. Particularitățile materno-fetale în diferite anomalii ale cordonului ombilical. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018; (2-3/59-60): 144-148. ISSN 1857-0011.

• **Articole în lucrările conferințelor științifice**

- **internaționale desfășurate peste hotare:**

7. **Алсатой А**, Дондюк Ю. Особенности аномального прикрепления пуповины: современный взгляд. В: *Материалы XXXIV Международной научно-практической интернет-конференции «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации»: Сб. науч. трудов*. 30 марта 2018 года, Украина, Переяслав-Хмельницкий; 2018. с. 561-563.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale:**

8. **Alsatou A**. Analysis of the risk factors for development of umbilical cord entanglement. In: *The 15th International Congress for Medical Students and Young Doctors. May 3-6, 2018, România, Iași*; 2018, p. 89. ISSN 2501-4641.

9. **Alsatou A**. Maternal risk factors in umbilical cord entanglement. In: *The 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors. MedEspera, May 3-5, 2018*. Chisinau, 2018; pp. 80-81. ISBN 978-9975-47-174-9.

10. **Алсатой АС**. Истинный узел пуповины: клинический случай. In: *VI Bukovinian International Medical Congress, BIMCO JOURNAL, Abstracts book. 2-5 April 2019. Chernivtsi*. 2019; p. 9. ISSN 2616-5392.



11. **Alsatou A.** Structural lesions of the umbilical cord and their outcomes. In: *The 8<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors. MedEspera, September 24-26, 2020.* Chișinău. 2020; 177-178. ID 194. ISBN 978-9975-151-11-5.
12. **Алсатоу АС.** Исходы родов в зависимости от структурных особенностей пуповины. В: *XXI Всероссийский Научно-образовательный форум „Мать и Дитя“, 28-30 сентября 2020, Красногорск.* 2020; с. 3. ISBN 978-5-906484-57-4.
13. **Alsatou A,** Iliadi-Tulbure C. ID: 79 Adverse outcomes in abnormal cord insertion. In: *BIRTH Congress. 6<sup>th</sup> edition Clinical Challenges in Labor and Delivery. A virtual experience (online), October 1-3, 2020;* p. 43. Disponibil: <https://www.mcascientificevents.eu/birth/>
14. **Alsatou A,** Iliadi-Tulbure C, Corolcova N, Dondiuc Iu. Structural and functional particularities of the umbilical cord in perinatal outcomes. [Particularitățile structural-funcționale ale cordonului ombilical în rezultatele perinatale]. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. 21-23 octombrie 2020, Chișinău.* 2020; p. 591. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/congres-2020/>
15. Iliadi-Tulbure C, **Alsatou A.** Lean umbilical cord and perinatal outcomes. *ECPM 2021: XXVII European Congress of Perinatal Medicine, LIVE ONLINE CONGRESS, 14-17 July 2021. Lisbon; 2021.* Disponibil: <https://www.mcascientificevents.eu/ecpm/>
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**
16. **Alsatou A,** Petrovici V, Dondiuc I, Sinițina L. *Metodă morfometrică de evaluare a cordonului ombilical prin determinarea indicatorilor organometrici predictivi.* Certificat de inovator nr. 454, 26.12.2019.
17. **Alsatou A,** Petrovici V, Dondiuc I, Sinițina L. *Metodă morfometrică de evaluare a cordonului ombilical prin determinarea indicatorilor organometrici predictivi.* Certificat de inovator nr. 5731, 26.12.2019.
18. **Alsatou A,** Petrovici V, Iliadi-Tulbure C, David V. *Aplicarea protocolului examinării particularităților structural-funcționale ale cordonului ombilical și ale plăcii corioamniionale.* Certificat de inovator nr. 455, 07.02.2020.
19. **Alsatou A,** Petrovici V, Iliadi-Tulbure C, David V. *Aplicarea protocolului examinării particularităților structural-funcționale ale cordonului ombilical și ale plăcii corioamniionale.* Certificat de inovator nr. 5734, 07.02.2020.
20. **Alsatou A,** Petrovici V, Dondiuc I, Rotari M. *Diagnosticul prenatal și macroscopic al cordonului ombilical în stabilirea indicilor morfometrici și morfologici cu impact în disfuncția placentară și în rezultatele perinatale.* Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe seria O nr. 7299, 28.07.2022. Disponibil: <http://www.db.agepi.md/opere/Details.aspx?id=31666644476838811564238&nr=31676644472838811569239>
21. **Alsatou A,** Dondiuc I, Iliadi-Tulbure C. *Particularitățile clinico-anamnestice și de evoluție ale perioadei perinatale în patologia cordonului ombilical.* Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe seria O nr. 7300, 28.07.2022. Disponibil: <http://www.db.agepi.md/opere/Details.aspx?id=31666644476838811564239&nr=31676644473838811560230>
22. **Alsatou A,** Petrovici V. *Profilul morfopatologic structural-funcțional al cordonului ombilical și al plăcii corioamniionale cu standardizarea și clasificarea clinico-morfologică aplicativă.* Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe seria O

nr. 7303, 28.07.2022. Disponibil: <http://www.db.agepi.md/opere/Details.aspx?id=31666644476838811565232&nr=31676644473838811560233>

• **Participări cu comunicări la foruri științifice**

✓ **internaționale:**

23. **Alsatou A.** *Maternal risk factors in umbilical cord entanglement.* The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors. MedEspera. Chișinău, 3-5 mai 2018.

24. **Alsatou A.** *Analysis of the risk factors for development of umbilical cord entanglement.* The 15th International Congress for Medical Students and Young Doctors. România, Iași, 3-6 mai 2018.

25. Дондюк Ю, **Алсатоу А.** *Роль клинико-морфологических особенностей пуповины в перинатальных осложнениях.* IV Международный междисциплинарный саммит "Женское здоровье". Москва, 25-27 мая, 2020. Disponibil: <https://xn--80aqlawk.xn----dtbfcadbly3ameal1ah0q.xn--h1akdx.xn--80aswg/>

26. **Алсатоу АС.** *Исходы родов в зависимости от структурных особенностей пуповины.* XXI Всероссийский научно-образовательный форум „Мать и дитя“. Красногорск, 28-30 сентября, 2020. Disponibil: <https://mother-child.ru/moscow/>

27. Дондюк ЮВ, **Алсатоу АС.** *Наслідки пологів в залежності від структурних особливостей пуповини [Структурно-функціональні особливості пуповини і їх роль в перинатальних исходах]. Міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародним участем «Сучасні напрямки перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики», присвяченої пам'яті вчителя, професора Олександра Олексійовича Зелінського.* Одеса, 16-17 квітня, 2021 р. Disponibil: <https://conf.od.ua/>

✓ **naționale:**

28. **Ușanli A.** *Rolul patologiei cordonului ombilical în rezultatele perinatale.* Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-20 octombrie 2017.

29. **Alsatou A.** *Circulare de cordon ombilical: factori de risc prenatali.* Conferința Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.

• **Participări cu postere la foruri științifice**

✓ **internaționale:**

30. **Alsatou A.** *Structural lesions of the umbilical cord and their outcomes.* In: *The 8<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors. MedEspera, September 24-26, 2020.* Program-book p. 32. Chișinău; 2020. Disponibil: <https://medespera.asr.md/>

31. **Alsatou A,** Iliadi-Tulbure C. *E-Poster ID: 79 Adverse outcomes in abnormal cord insertion. BIRTH Congress. 6<sup>th</sup> edition Clinical Challenges in Labor and Delivery. A virtual experience, October 1-3, 2020.* Disponibil: <https://www.mcascientificevents.eu/birth/>

32. Iliadi-Tulbure C, **Alsatou A.** *E-Poster: Lean umbilical cord and perinatal outcomes.* ECPM 2021: XXVII European Congress of Perinatal Medicine, Live online congress, 14-17 July 2021. Lisbon, 2021. Disponibil: <https://www.mcascientificevents.eu/ecpm/>

✓ **naționale:**

33. **Alsatou A,** Iliadi-Tulbure C, Corolcova N, Dondiuc Iu. *Structural and functional*

particularities of the umbilical cord in perinatal outcomes. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020. Culegere de postere, p. 360. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/congres-2020/>

- **Lucrări metodico-didactice**

- ✓ **protocoale clinice:**

34. Cernețchi O, Dondiuc Iu, **Alsatou A.** *Procidența și prolabarea cordonului ombilical*. Protocol clinic standardizat pentru medicii obstetricieni-ginecologi. Ordinul MSMPS nr. 751 din 26.06.2019. Chișinău; 2019. 5 p.

35. Cernețchi O, Dondiuc Iu, Corolcova N, **Alsatou A.** *Conduita sarcinii și a nașterii la pacientele cu patologie a cordonului ombilical*. Protocol clinic standardizat pentru medicii obstetricieni-ginecologi. Ordinul MSMPS nr. 750 din 26.06.2019. Chișinău; 2019. 8 p.

## ADNOTARE

### **Alsatou Alina. Rolul patologiei cordonului ombilical în mortalitatea și morbiditatea perinatală, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023**

Teza este expusă pe 224 de pagini și include: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 270 de surse, 10 anexe, 81 de figuri și 20 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 35 de lucrări științifice, inclusiv 3 articole fără coautori.

**Cuvinte-cheie:** cordon ombilical, placă corioamniotală, patologie, anomalie, morbiditate, mortalitate, perioadă perinatală

**Domeniul de studiu:** medicină, obstetrică și ginecologie

**Scopul studiului.** Studiarea rolului patologiei cordonului ombilical în manifestarea rezultatelor perinatale (morbiditatea și mortalitatea perinatală), pentru optimizarea conduitei obstetricale, îmbunătățirea prognosticului materno-fetal și a indicatorilor statistici.

**Obiectivele studiului.** 1. Determinarea particularităților clinico-evolutive ale sarcinilor și nașterilor la pacientele cu patologie a cordonului ombilical (CO). 2. Identificarea factorilor determinanți ai patologiei cordonului ombilical și a criteriilor de prognostic al rezultatelor perinatale. 3. Caracteristica morbidității și a mortalității nou-născuților cu patologie a cordonului ombilical. 4. Evaluarea particularităților structural-funcționale ale cordonului ombilical și ale plăcii corioamniotală (PCA) placentare în diferite patologii ombilicale și a efectului acestora asupra rezultatelor perinatale. 5. Elaborarea criteriilor de diagnostic al patologiei CO pentru optimizarea conduitei clinice și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

**Noutatea și originalitatea științifică a lucrării.** Pentru prima dată în Republica Moldova, studiul efectuat a elucidat particularitățile evoluției sarcinii, a nașterii și a perioadei postnatale la pacientele cu patologii ale CO. Au fost stabiliți factorii determinanți în dezvoltarea acestor stări patologice. În cadrul studiului realizat au fost cercetate tipurile CO anormal și rolul acestora în morbiditatea și mortalitatea perinatală. La pacientele cu patologie a CO au fost estimate: funcția complexului fetoplacentar, evoluția stării intrauterine a fătului pe parcursul sarcinii și rezultatele neonatale timpurii. Au fost cercetate modificările morfologice și histologice structural-funcționale ale CO și PCA în cazurile cu CO patologic. Au fost elaborate criteriile de diagnostic al patologiei cordonului ombilical în scopul optimizării conduitei clinice și îmbunătățirii rezultatelor perinatale.

**Semnificația teoretică.** Prezenta lucrare științifică a contribuit la determinarea și evaluarea noilor aspecte în dezvoltarea patologiei CO, bazate pe studiile clinice, paraclinice, organometrice, morfologice, histochimice și statistice cu relevanță practică și teoretico-științifică.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Cercetările efectuate evidențiază noi particularități evolutive ale sarcinii pe fundalul CO patologic, fapt ce facilitează înțelegerea mecanismelor fiziologice și patologice desfășurate în complexul fetoplacentar în cazurile de anomalități ombilicale, factor important pentru elaborarea conduitei clinice optime a gravidelor cu patologie a CO. S-a stabilit importanța factorilor determinanți implicați în dezvoltarea patologiei cordonului ombilical.

**Implementarea rezultatelor științifice.** În baza studiului efectuat au fost elaborate două protocoale clinice standardizate, implementate în activitatea practică obstetricală și morfopatologică a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* și a IMSP Institutul Mamei și Copilului, ceea ce va contribui la optimizarea conduitei sarcinii și a nașterii complicate cu patologii CO și va îmbunătăți indicatorii perinatali (Anexa 5). Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în activitatea științifico-didactică a disciplinei *Obstetrică și ginecologie* în cadrul IP USMF *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova și în activitatea Serviciului de morfopatologie și citopatologie al IMSP Centrul Mamei și Copilului (Anexele 7, 8).

## АННОТАЦИЯ

**Алсатоу Алина. Влияние патологии пуповины на перинатальную заболеваемость и смертность;** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2023.

Диссертация изложена на 224 страницах, состоит из введения, 4 глав, синтеза полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, 81 рисунок и 20 таблиц. Библиография включает 270 источников. По теме диссертации опубликованы 35 научных работ.

**Ключевые слова:** пуповина, хориоамниональная пластинка, патология, аномалия, заболеваемость, смертность, перинатальный период.

**Область исследования:** медицина, акушерство и гинекология

**Цель исследования:** изучить влияние патологии пуповины на перинатальные исходы (заболеваемость и смертность детей) для оптимизации акушерской тактики ведения данных пациенток, улучшения прогноза и статистических показателей.

**Задачи:** 1. Определить особенности клинического течения беременности и родов у пациенток с патологией пуповины. 2. Выявить факторы риска, способствующие развитию патологии пуповины, и прогностические критерии перинатальных исходов. 3. Характеристика заболеваемости и смертности новорожденных детей с патологией пуповины. 4. Изучить морфопатологические особенности пуповины и хориоамниональной пластинки при различных патологиях пуповины и оценить их влияние на перинатальные исходы. 5. Разработать диагностические критерии патологии пуповины для улучшения акушерской тактики ведения и перинатальных исходов.

**Научная новизна и оригинальность исследования.** Впервые в Республике Молдова проведенное исследование выявило особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с патологиями пуповины. Установлены определяющие факторы риска развития этих патологических состояний. В проведенном исследовании изучались аномальные виды пуповины и их роль в перинатальной заболеваемости и смертности. У пациенток с данной патологией оценивали функцию фетоплацентарного комплекса, течение внутриутробного состояния плода во время беременности и ранние неонатальные исходы. Исследованы структурно-функциональные морфологические и гистологические изменения пуповины и хориоамниональной пластинки при различной ее патологии. Разработаны диагностические критерии патологии пуповины для оптимизации клинического ведения и улучшения перинатальных исходов.

**Теоретическая значимость.** Данная научная работа способствовала определению и оценке новых аспектов развития патологии пуповины на основе клинических, параклинических, органометрических, морфологических, гистохимических и статистических исследований, имеющих практическое и научно-теоретическое значение.

**Практическая значимость.** Выявлены особенности течения беременности у пациенток из исследовательской группы, что способствует пониманию физиологических и патологических механизмов, осуществляемых в фетоплацентарном комплексе при пупочной аномалии, и разработке оптимальной тактики ведения беременных. Установлена значимость факторов риска, участвующих в развитии патологии пуповины.

**Внедрение результатов исследования.** Разработаны два стандартизированных клинических протокола, внедренных в практическую акушерско-морфопатологическую деятельность Института Матери и Ребенка и Городской клинической больницы им. Георге Палади, мун. Кишинэу (Приложение 5). Основные результаты исследования применяются в научно-педагогической деятельности Кафедры акушерства и гинекологии ГУМФ им. Николая Тестемищану и в деятельности Отделения морфопатологии и цитопатологии Центра Матери и Ребенка Республики Молдова (Приложения 7, 8).

## ANNOTATION

**Alsatou Alina. *The role of umbilical cord pathology in perinatal morbidity and mortality*, PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2023**

The present thesis is written on 224 pages and includes: introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations, bibliography of 270 sources, 10 annexes, 81 figures and 20 tables. The achieved results are published in 35 scientific journals, including 3 articles without co-authors.

**Keywords:** umbilical cord, chorioamniotic plaque, pathology, anomaly, morbidity, mortality, perinatal period.

**The research area:** medicine, obstetrics and gynecology

**The aim of the study.** To study the role of umbilical cord pathology in the manifestation of perinatal outcomes (perinatal morbidity and mortality), for optimizing obstetric management, improving maternal-fetal prognosis and statistical indicators.

**Study objectives.** 1. To determinate of the clinical particularities of pregnancies and deliveries in patients with umbilical cord pathology. 2. To identify the risk factors of umbilical cord abnormalities and prognosis criteria for perinatal outcomes. 3. Characterization of morbidity and mortality of newborns with umbilical cord pathology. 4. To evaluate the morphopathological changes in UC and placental chorionic plaque and to study their effect on perinatal outcomes. 5. To develop of diagnostic criteria for umbilical cord pathology to optimize clinical management and improve perinatal outcomes.

**The novelty and the scientific originality.** For the first time in the Republic of Moldova, the study carried out elucidated the particularities of the evolution of pregnancy, delivery and the post-partum period in patients with UC pathology. The determining factors in the development of these pathological conditions have been established. In the study carried out, abnormal UC types and their role on perinatal morbidity and mortality were investigated. In patients with UC pathology, the function of the fetoplacental complex, the evolution of the intrauterine state of the fetus during pregnancy and early neonatal outcomes were estimated. The structural-functional morphological and histological changes of UC and the chorioamniotic plaque in different pathologies were appreciated. Diagnostic criteria for umbilical cord pathology were developed to optimize clinical management and improve perinatal outcomes.

**The theoretical significance.** The present scientific work has contributed to determination and evaluation of the new aspects in the development of UC pathology based on clinical, paraclinical, organometric, morphological, histochemical and statistical studies.

**The applicable value of this study.** The research carried out in the paper highlights new evolutionary peculiarities of pregnancy against the background of pathological UC, a fact that facilitates the understanding of the physiological and pathological mechanisms, carried out in the fetoplacental complex in cases of umbilical abnormalities, an important factor in the optimal development of clinical conduct in pregnant women with UC pathology. The importance of the risk factors involved in the development of umbilical cord pathology has been established.

**Implementation of scientific results.** Based on the study carried out, two clinical protocols have been developed, the implementation of which in obstetric practice will contribute to the optimization of the management of pregnancy and delivery, complicated with UC pathologies and will improve the perinatal indicators (Annex 5). The study results were implemented in clinical work, teaching and research of the Institute of Mother and Child, *Gheorghe Paladi* Municipal Clinical Hospital (Chisinau) and *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy in the Republic of Moldova (Annexes 7, 8).