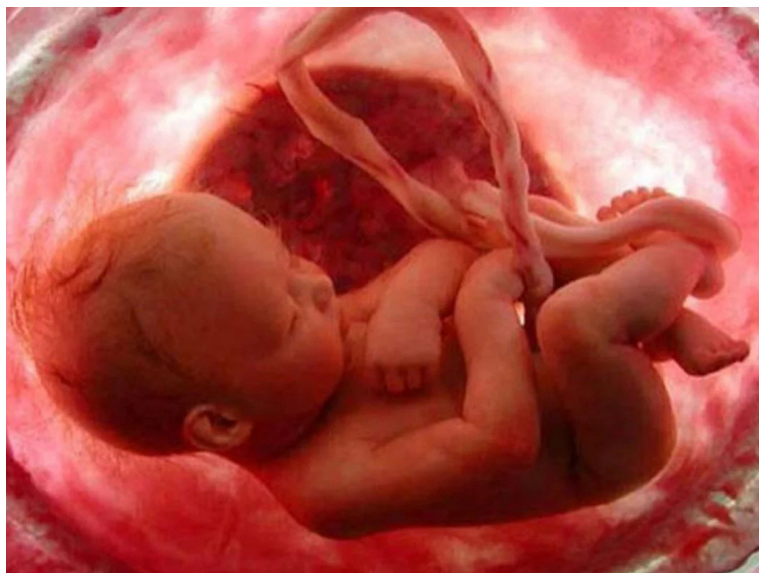


Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

SISTEMUL IMUN ÎNNĂSCUT – VERIGĂ ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE

Recomandare metodică



Chișinău, 2021

CZU 618.39-092(076.5)

C 76

Autori:

Veronica Cotelea

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

Valentin Friptu

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

Mihaela Burac

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

Materialul a fost discutat și aprobat spre editare de către Consiliului de Management al Calității al Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din 05.07.2021, proces verbal nr.4

Recenzenți:

Constantin Ostrofeț

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

Profire Liliana

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

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

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Cotelea, Veronica.

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

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

ISBN 978-9975-58-264-3.

618.39-092(076.5)

C 76

CUPRINS

1. ABREVIERI	5
2. INTRODUCERE	6
3. IMUNOLOGIA SARCINII.....	9
3.1. GENERALITĂȚI	9
3.2. IMUNITATEA ÎNNĂSCUTĂ ȘI CEA ADAPTATIVĂ A SARCINII	10
3.3. IMUNOBIOLOGIA INTERACȚIUNII MATERNO-FETALE	13
4. PATOGENIA NAȘTERII PREMATURE PE FUNDALUL UNUI PROCES INFECȚIOS.....	17
5. PROTEINELE POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI NAȘTEREA PREMATURĂ	19
6. CITOKINELE PROINFLAMATORII ȘI NAȘTEREA PREMATURĂ.....	22
7. CONCLUZII.....	25
8. TEMA CONFORM CURRICULUMULUI DISCIPLINEI.....	37
9. TESTE DE EVALUARE A CUNOȘTINȚELOR.....	41
10. PROBLEME SITUAȚIONALE.....	47
11. BIBLIOGRAFIE.....	53

1. ABREVIERI

α 2-MG – α 2-macroglobulină

COX-2 – ciclooxigenază-2

EGF – factor de creștere epidermic (epidermal growth factor)

HLA – antigen uman leucocitar

HLA-G – antigen uman leucocitar G

Ig – imunoglobulină

IgG – imunoglobulină clasa G

IgM – imunoglobulină clasa M

IL-1 – interleukină-1

Il-11 – interleukină-11

Il-1 β – interleukină-1 β

IL-2/Il-2 – interleukină-2

IL-4/Il-4 – interleukină-4

IL-5/Il-5 – interleukină-5

IL-6/Il-6 – interleukină-6

LF – lactoferină

MHC – complexul moleculelor histocompatibile

MMP-9 – metaloprotează-9

NK – natural killer

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PG – prostaglandine

PGDH – prostaglandin dehidrogenază

PGHS-2 – prostaglandin H sintetază-2

TNFR1 – receptorul 1 al factorului de necroză tumorală (Tumor Necrosis Factor Receptor 1)

TNFR2 – receptorul 2 al factorului de necroză tumorală (Tumor Necrosis Factor Receptor 2)

TNF- α – factorul de necroză tumorală alfa (Tumor Necrosis Factor α)

TRADD – TNF receptor associated death domain protein

2. INTRODUCERE

“Events leading to preterm birth are still not completely understood, although the etiology is thought to be multifactorial. It is, however, unclear whether preterm birth results from the interaction of several pathways or the independent effect of each pathway. Causal factors linked to preterm birth include medical conditions of the mother or fetus, genetic influences, environmental exposure, infertility treatments, behavioral and socioeconomic factors, and iatrogenic (related to medical examination or treatment) prematurity.” (WHO)

„Evenimentele care duc la nașterea prematură încă nu sunt înțelese pe deplin, deși se consideră că etiologia acestora este multifactorială. Totodată, nu este clar dacă nașterea prematură rezultă din interacțiunea mai multor factori sau este efectul independent al fiecărui factor. Factorii cauzali legați de nașterea prematură includ caracteristicile medicale ale mamei sau ale fătului, influențele genetice, expunerea la mediu, tratamentele de infertilitate, factorii comportamentali și socioeconomi și prematuritatea iatrogenică (legată de examinarea sau tratamentul medical).” (OMS)

Nașterea prematură se definește ca naștere care a survenit la un termen de la 22 s.a. ⁺⁰ până la 36 s.a. ⁺⁶ de sarcină, cu masa fătului mai mare sau egală cu 500 grame.

Conform clasificării OMS, nașterea prematură este subdivizată în:

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

Nașterea prematură reprezintă o problemă globală de sănătate perinatală nu numai în ceea ce privește mortalitatea asociată, ci și morbiditatea pe termen scurt sau lung, precum și povara financiară pentru sistemele de îngrijire a sănătății nou-născuților prematuri pentru corijarea tuturor complicațiilor legate de prematuritate și sechelele acestora [1-5, 8, 86].

Conform statisticii OMS, la nivel mondial, aproximativ una din zece nașteri este prematură, iar frecvența variază în funcție de nivelul socioeconomic al țării și constituie 5-18% [7, 85]. Cu regret, nu toate nașterile premature pot fi evitate, deoarece nu au la bază un factor de risc evident, care poate fi prevenit. Însă, sunt recunoscuți un șir de factori de risc ce sunt asociați direct cu nașterea prematură, iar reducerea acestora pe cât posibil poate să prevină nașterea prematură.

Printre factorii de risc ai nașterii premature se evidențiază [5-7, 9, 10]:

- **Procesul infecțios:** unele infecții, cum sunt infecțiile urinare, vaginale, cervicale, bolile cu transmitere sexuală, rubeola sunt considerate principale în etiologia travaliului prematur.

- **Incompetența cervicală:** de multe ori, această afecțiune este diagnosticată târziu în sarcină și este asociată cu un anamnesic de pierdere a sarcinii în trimestrul doi sau cu un travaliu prematur.

- **Placenta inserată patologic** (placenta jos inserată sau placenta previa) cu hemoragie; în acest caz nașterea prematură este declanșată iatrogen în scopul salvării vieții mamei și a fătului.

- **Anomaliile structurale ale uterului sau fibroamele mari:** odată ce problema a fost diagnosticată, se impune corijarea chirurgicală înaintea sarcinii.

- **Bolile cronice materne:** afecțiunile cronice, cum sunt diabetul, hipertensiunea arterială, bolile cardiace, de ficat și rinichi, sunt corelate cu nașterea înainte de termen, iar o îngrijire medicală bună este vitală și reduce riscul travaliului prematur.

- **Sarcina multipară de asemenea** este asociată cu un travaliu prematur cu cel puțin trei săptămâni înainte de termen.

- **Fumatul, consumul de alcool** pot provoca un șir de probleme asociate sarcinii, inclusiv travaliul prematur.

- **Adaosul ponderal patologic** se asociază cu o rată crescută a nașterii premature.

• **Vârsta gestantei mai mică de 18 ani sau mai mare de 40 de ani** este un factor de risc.

• **Activitatea fizică intensă** poate provoca nașterea prematură.

Aproximativ 45-50% din nașterile premature sunt idiopatice, iar procesul infecțios este considerat cauza principală a nașterilor premature spontane, cu o incidență de până la 70% [5-7, 9, 10]:

Cu regret, în pofida faptului că factorii de risc ai travaliului prematur sunt bine cunoscuți, în prezent nu există metode eficiente de predicție, prevenire sau tratament al nașterilor premature spontane [21-24], iar eforturile țărilor dezvoltate prin aplicarea tehnologiilor ce cresc rata de supraviețuire a copiilor prematuri nu ameliorează impactul maladiei pe plan mondial, măbind astfel morbiditatea la distanță a acestor copii [25, 26].

Prin urmare, unul dintre importantele scopuri ale medicinei contemporane este de a înțelege fiziopatologia de bază a dezvoltării nașterii premature pentru a dezvolta teste diagnostice predictive mai eficiente și a îmbunătăți strategiile terapeutice [27-30].

E bine cunoscut faptul că evoluția unei sarcini este direct dependentă de statutul imunologic al complexului *mamă – făt – placentă*. Astfel, în momentul declanșării nașterii premature, pe fundalul unui proces infecțios, are loc activarea celulelor sistemului imun cu catalizarea răspunsului imun, iar ca rezultat are loc schimbarea raportului elementelor pro- și antiinflamatorii, care duce la compromiterea evoluției sarcinii.

Așadar, înțelegerea mai bună a mecanismelor sistemului imun va permite clarificarea patogenezei nașterii premature. În consecință, se vor putea dezvolta noi metode de prognostic, care vor facilita prevenirea în timp util a nașterii premature, cu dezvoltarea strategiilor terapeutice care vor îmbunătăți rezultatele scontate.

3. IMUNOLOGIA SARCINII

3.1. GENERALITĂȚI

Funcția esențială a sistemului imun uman este de a distinge între "sine" și "non-sine". Astfel, un răspuns imun corect împotriva invadatorilor "nonproprii", precum viruși, bacterii și paraziți, este la fel de important ca și lipsa răspunsului imun împotriva țesuturilor proprii și implică o cooperare strânsă între multe tipuri de celule și sisteme reglatorii [60, 88].

În timpul sarcinii, femeia poartă un făt parțial străin (semialogen) ca rezultat al expresiei antigenilor paterni. În ciuda acestui fapt, fătul este bine tolerat de sistemul imun matern, astfel permițând progresarea sarcinii [60, 61]. Pe parcursul istoriei, mulți savanți au încercat să înțeleagă paradoxul fenomenului imunologic al sarcinii. În anul 1953, Peter Medawar a identificat "paradoxul aparent" al evaziunii imunologice a fătului semialogen față de sistemul imun matern. Astfel, savantul a propus trei ipoteze care explicau acest paradox:

- 1) Izolarea anatomică a fătului față de mamă;
- 2) Imaturitatea antigenică a fătului;
- 3) Toleranța imunologică a mamei.

Două dintre aceste explicații – imaturitatea antigenică a fătului și separarea fizică dintre făt și mamă – s-au dovedit a nu fi pe deplin corecte. Fătul în sine nu se află în contact direct cu sistemul imun matern, însă trofoblastul derivat din embrion este în directă conexiune cu uterul matern.

Mai mult decât atât, celule fetale pot fi detectate în circulația maternă fără a cauza un răspuns imun, astfel indicând o conexiune mai strânsă între interfața maternă și cea fetală.

În anii de studiu care au succedat, a devenit evident că *atât mama, cât și fătul sunt imunologic maturi și conștienți unul față de altul*, iar toleranța imunologică este păstrată pe tot parcursul unei sarcini fiziologice. În plus, răspunsul

imun matern este diferit pe parcursul gestației și nu presupune o imunosupresie generală.

Creșterea și dezvoltarea produsului de concepție semialogen într-un mediu imun matern este total dependentă de multitudinea schimbărilor adaptogene ale sistemului imun, impuse organismului matern gazdă.

Astfel, unica ipoteză din teoria "paradoxului Medawar" care a rezistat în timp a fost "**toleranța imunologică maternă**". Însă, cercetările ulterioare direcționate spre înțelegerea mecanismului unei sarcini reușite au demonstrat faptul că fătul în sine realizează un răspuns imun competent celui matern, iar interacțiunea dintre sistemul imun fetal și cel matern este complexă și reprezintă o arie de cercetare continuă [60-63].

Pe parcursul unei sarcini fiziologice există două momente cruciale de interacțiune între sistemul imun matern și cel fetal. Primul, care este și cel mai important în gestația timpurie, se află în membrana deciduă, unde trofoblastul extravilar secretă substanțe imune active de tip HLA (antigen uman leucocitar) de clasa I, care asigură esențialul (interacțiunea cu celulele NK locale) și astfel evitarea respingerii trofoblastului ca non-HLA matern (Figura 1).

Această primă interacțiune între sistemul imun matern și cel fetal este succedată de o a doua interacțiune sistemică, care are loc în spațiile interviloase ale placentei, atunci când se formează circulația utero-placentară în săptămânile 8-9 de gestație, când sângele matern începe să scalde vilozitățile coriale [60]. Intensitatea acestei interfețe sistemice imune crește pe parcursul sarcinii, iar sincițiotrofoblastul ce captușește vilozitățile coriale îndeplinește o funcție crucială de protecție prin imposibilitatea de a exprima antigeni HLA, astfel blocând inducerea reacției imune în celulele T maternelor [62, 63].

3.2 IMUNITATEA ÎNNĂSCUTĂ ȘI CEA ADAPTATIVĂ A SARCINII

Sarcina reprezintă o stare fiziologică în cursul căreia au loc modificări la nivelul întregului corp. Aceasta privește atât principalele metabolisme (gluci-

dic, lipidic, protidic, hidroelectrolitic), cât și funcțiile organismului (cardiacă, respiratorie, digestivă, renală, endocrină și imună).

Pentru o bună evoluție a sarcinii și nașterea unui făt sănătos, cu riscuri minime pentru mamă, toate sistemele și funcțiile organismului gravid ar trebui să funcționeze pe deplin și echilibrat. Astfel, cum a fost descris în capitolele anterioare, un rol crucial în evoluția sarcinii fiziologice îl are sistemul imun, care, prin totalitatea modificărilor sale, menține buna continuitate a acestui proces [10, 26, 36, 87].

Sistemul imun uman are la bază două componente fundamentale:

- înnăscut sau timpuriu;
- adaptiv sau întârziat (de durată).

Răspunsul imun înnăscut reprezintă prima linie de apărare și include:

- *bariere de suprafață* (imunitatea mucoasă) ca: salivă, lacrimi, secreții nazale și vaginale, transpirație, sânge;
- *bariera celulară*: monocite, macrofage, celule NK (natural killer), celule endoteliale, neutrofile polimorfonucleate, sistemul complementului, celule dendritice și microbiom.

Sistemul imun adaptiv este compus din celule mediatoare (limfocite T) și celule ale răspunsului imun umoral (limfocite B anticorpi).

Activarea limfocitelor T și, ca urmare, a limfocitelor B este critică pentru dezvoltarea răspunsului imun de durată.

Pe parcursul evoluției speciei umane, celulele sistemului imun înnăscut au dobândit mecanismul de a recunoaște natura străină a antigenului incitat, astfel realizând o protecție tranzitorie fără a activa complexul de molecule histocompatibile (MHC).

Celulele epiteliale interacționează cu antigenii care ulterior induc eliberarea de proteine polifuncționale imunomodulatoare, cu sinteza ulterioară de citokine și chemokine, care atrag macrofagele, celulele dendritice și celulele NK. Macrofagele și neutrofilele au rolul de a îngloba și a liza agenții patogeni, producând ulterior citokine, iar celulele NK joacă un rol-cheie în distruger-

rea celulelor infectate. Ulterior, celulele epiteliale deteriorate duc la activarea complementului.

Complementul, la rândul său, poate distruge direct agenții patogeni prin deteriorarea membranei acestora sau indirect prin opsonizarea acestora, astfel facilitând fagocitarea.

De asemenea, complementul promovează recrutarea celulelor inflamatorii; citokinele eliberate din celulele imune activează celulele endoteliale vasculare, favorizând creșterea permeabilității endoteliale, astfel facilitând penetrarea acestora în țesut.

Legătura critică dintre răspunsul imun înăscut și cel adaptativ este *prezentarea antigenului*. Proteinele microbiene care sunt fagocitate și prelucrate intracelular se exprimă ulterior pe suprafața moleculelor histocompatibile ale MHC II. În plus, celulele prezentate produc semnale critice secundare care permit activarea celulelor T, iar printre cele mai eficiente celule care prezintă antigenul sunt celulele dendritice.

Celulele dendritice joacă un rol-cheie în alertarea răspunsului imun adaptativ. Celulele dendritice imature înglobează agenții patogeni, îi transportă spre nodulii limfatici și îi prezintă limfocitelor T CD4+, iar ca rezultat al acestui contact are loc activarea celulelor T, cu dezvoltarea receptorilor de suprafață specifici antigenilor străini.

Odată activate, celulele T CD4+ pot direcționa răspunsul imun prin secreția interferonului γ și interleukinei-2 (IL-2), care apoi activează secreția de CD8+ T killer, care ulterior vor secreta IL-4 și IL-5. Așadar, prin secreția de IL-4, IL-5 și celule T CD4+ are loc promovarea proliferării celulelor B și diferențierea imunoglobulinelor (Ig) (anticorpilor). Celulele B expuse antigenilor virali sau bacterieni inițial secretă IgM, ulterior acestea suferă o reorganizare genetică, astfel producând o varietate de anticorpi, printre care cele mai specifice sunt considerate substituirile IgG, care traversează cu ușurință bariera placentară încă din primul trimestru de gestație. Însă eficiența transportului de IgG este slabă până la 30 de săptămâni de gestație, din acest motiv sugarii prematuri nu sunt la fel de bine protejați de anticorpii materni (Figura 2).

3.3. IMUNOBIOLOGIA INTERACȚIUNII MATERNO-FETALE

Imunobiologia maternă: decidua

Sarcina în sine reprezintă o problemă imunologică majoră nu numai prin faptul prezenței propriu-zise a produsului de concepție alogen în cavitatea uterină, ci și prin totalitatea proceselor pe care le produce acesta pentru a se implanta și a invade grosimea uterină spre accesarea vaselor circuitului sanguin matern (Figura 3).

Spre exemplu, la specia umană, invazia trofoblastului este extinsă, cuprinzând endometrul și treimea imediată a miometrului. Pentru favorizarea implantării, nidației produsului de concepție și, ulterior, a progresării sarcinii, uterul trece prin mai multe etape de remodelare. Acest proces, decidualizarea, pregătirea uterului pentru o potențială sarcină își ia începutul de la menarhă, ulterior în fiecare ciclu menstrual (mijlocul fazei luteale), independent de survenirea sarcinii. Acest fapt diferențiază specia umană de alte mamifere, la care procesul de decidualizare necesită prezența strictă a blastocistului.

Compartimentele celulare parenchimotoase ale deciduei materne includ:

- compartimentul epitelial glandular;
- compartimentul epitelial luminal;
- endoteliul arterelor spiralate;
- celule stromale decidualizate.

Toate aceste compartimente suferă schimbări semnificative în pregătirea pentru o eventuală sarcină. Astfel, epiteliul glandular capătă o activitate secretorie mărită sub influența progesteronului matern. Arterele spiralate suferă o remodelare majoră în timpul decidualizării (mai detaliat vor fi descrise în compartimentul următor). Celulele fibroblastice ale endoteliului stromal se modifică esențial morfologic și biochimic pentru a facilita implantarea și progresarea sarcinii, devenind cunoscute sub denumirea de *celule deciduale* sau *celule stromale decidualizate* [10, 26, 36, 87]. Celulele stromale decidualizate nou-formate suferă o schimbare fenotipică pentru a se transforma în celule secretorii. Prin urmare, se metamorfozează din celule fusiforme, caracteristice

fibroblastului endoteliului stromal, în celule fenotipic epiteliale cu nucleu mai rotund, reticul endoplasmatic și complexul Golji extins și dur [36].

Majoritatea produselor secretate de celulele stromale deciduale conțin: prolactină, insulin-like-growth-factor-binding protein-1 (proteina de legătură a factorului de creștere asemănător insulinei 1). Așadar, menținerea fătului antigenic diferit în uterul matern are o importanță primordială în obstetrică. De asemenea, aceste celule mai secretă o serie de citokine și factori de creștere (Il-11, EGF-heparin-binding, EGF-like growth factor), ce reglementează în continuare procesul de decidualizare în mod autocrin și/sau paracrin [81].

Pe lângă compartimentele celulare parenchimotoase care alcătuiesc decidua maternă, diverse populații de celule imune se găsesc în endometru pe tot parcursul ciclului menstrual. În sarcina timpurie, leucocitele sunt abundente și alcătuiesc aproximativ 30-40% din tot compartimentul celular decidual stromal [80].

Stratul bazal al endometrului conține agregate limfoide compuse din celule T și un număr mic de celule B. În stratul funcțional din faza proliferativă se identifică puține celule NK și celule T, iar macrofagele sunt diseminate în tot compartimentul stromal [80]. Deși numărul de celule T și macrofage rămâne în mare parte neschimbat pe tot parcursul fazei luteale și în timpul procesului de decidualizare [79], are loc o creștere semnificativă a numărului de celule NK, care joacă un rol major în pregătirea endometrului pentru o sarcină reușită.

Așadar, populația celulelor imune din decidua se poate raporta astfel:

- ~70% celule NK;
- ~20% macrofage;
- ~10-20% celule T
- celule dendritice și celule-B sunt rare [80].

Este important de menționat faptul că rolul central în modularea răspunsului imun matern îl au decidua uterină, ganglionii limfatici regionali și placenta propriu-zisă. În uter, celulele NK sunt prezente pentru a media atașarea

și penetrarea oului fertilizat în grosimea uterină, precum și pentru o dezvoltare timpurie calitativă a placentei. Prezența locală în titru ridicat a celulelor T supresoare duce la inactivarea limfocitelor materne activate anterior; totodată, prezența celulelor T supresoare nu permite secreția celulelor B, ce reprezintă o verigă a imunității înăscute, astfel asigurându-se imunosupresia necesară locală pentru progresarea sarcinii.

Totodată, placenta, decidua și membranele joacă un rol mecanic în protejarea fătului față de agenții patogeni microbieni, virali și toxinele acestora care circulă în sângele matern.

Sincițiotrofoblastul, care constituie bariera celulară dintre sângele fetal și cel matern în placenta, nu secretă *complexe moleculare histocompatibile (MCH)*, astfel oprind dezvoltarea răspunsului imun matern împotriva fătului. În grosimea trofoblastului are loc o expresie moderată a MCH de tip I, care protejează fătul de invazia microbială, dar în același timp împiedică distrugerea fătului de către organismul matern.

Antigenul uman leucocitar G (HLA-G) supresează răspunsul imun înăscut și cel adaptiv în placenta și promovează secreția citokinelor antiinflamatorii, precum IL-10. Ca dovadă, formele solubile de HLA-G se găsesc în sângele femeilor însărcinate. Se consideră de asemenea că HLA-G acționează supresiv asupra celulelor NK, care în mod obișnuit au funcția de a distruge celulele care nu au expresia MCH de tip I.

Înțelegerea mecanismului de reglare a răspunsului imun în sarcină derivă în mare parte din studierea bolilor autoimune. Astfel, persoanele fără patologie autoimună posedă celule T potențial autoreactive. O varietate de mecanisme reglează răspunsul celulelor T CD4+, astfel încât acestea să nu reacționeze împotriva autoantigenilor.

Celulele auxiliare T native au un potențial de a deveni o varietate de celule T specializate (Figura 4).

Sistemul imunologic de apărare al mamei rămâne intact pe parcursul sarcinii. În timp ce îi permite fătului să crească, organismul matern trebuie să se protejeze pe sine și pe făt de agenții patogeni.

Mecanismele *nespecifice* (înnăscute) ale sistemului imun (inclusiv fagocitoza și răspunsul inflamator) nu sunt afectate într-o sarcină fiziologică. De asemenea, nici mecanismele *specifice* (adaptative) ale răspunsului imun (umoral și celular) nu sunt afectate în mod semnificativ într-o sarcină fiziologică.

Imunobiologia fetală: placenta și membranele fetale

Structural, interfața dintre mucoasa uterină și țesuturile extraembrionare este definită ca *interfață materno-fetală*. Această structură este reprezentată schematic în [figura 6](#), care prezintă celulele imune materne și trofoblastul fetal (Figura 5).

Celulele extraembrionare care se află în contact direct cu celulele materne sunt celulele trofoblastice, derivate din stratul de trofoectoderm care înconjoară blastocistul. Astfel, invazia trofoblastului în arterele spiralate crește esențial fluxul sangvin matern, asigurând livrarea de substanțe nutritive materne și oxigen în placenta [80]. Cu toate acestea, circulația maternă și cea fetală nu se amestecă. După atașarea blastocistului la epiteliul endometrial luminal, celulele trofoblastice invadează decidua, așa cum este reprezentat în (Figura 3).

Trofoblastul, compus dintr-un strat de celule interioare (citotrofoblast) și un strat de celule exterioare (sincițiotrofoblast), formează ulterior placenta și membranele fetale (amnionul și corionul). Ca blastocistul, și trofoblastul din jurul acestuia invadează decidua, un pol din blastocist rămâne orientat spre lumenul endometrului, iar celălalt pol rămâne înglobat în deciduă, care se va dezvolta ulterior în citotrofoblaste de ancorare și trofoblaste venoase, astfel contribuind la formarea placentei, corionului și amnionului.

4. PATOGENIA NAȘTERII PREMATURE PE FUNDALUL UNUI PROCES INFECȚIOS

Nașterea prematură reprezintă o patologie poli etiologică. Este important de subliniat faptul că infecția și inflamația au cea mai mare pondere în procesul de declanșare a nașterii premature. Astfel, unele date de literatură documentează faptul că marea majoritate (până la 90%) din nașterile premature care apar înainte de 28 de săptămâni de gestație pot fi corelate cu prezența agentului infecțios și, ca rezultat, a inflamației severe [26].

Mai mult decât atât, un număr semnificativ de placentе prelevate din nașterile premature prezentau semne patologice de corioamnionită, care este asociată cu procesul infecțios. Prin urmare, în timp ce dovezile pentru nașterea prematură mediate de infecție sunt substanțiale, mecanismele de bază care induc nașterea prematură ca răspuns la agentul infecțios rămân vagi.

Pentru studierea mecanismelor ce conduc la declanșarea nașterii premature ca răspuns la agentul patogen, ar fi necesar de a se lua în considerare mai mulți factori-cheie. În primul rând, calea de intrare a agentului patogen, locul de subzistare și, în cele din urmă, ce căi vor fi activate. Unele studii relevă faptul că același agent patogen ce pătrunde către făt pe căi diferite duce la un răspuns inflamator diferit [26, 27]. Prin urmare, mecanismele care stau la baza declanșării nașterii premature pot depinde de calea de acces a agentului patogen și de tipul acestuia (Figura 5).

Totodată, procesul infecțios nespecific (independent de calea de acces către făt) activează răspunsul imun înăscut al organismului matern prin activarea complexului de bază de proteine polifuncționale imunomodulatoare ca lactoferina (LF) și $\alpha 2$ -macroglobulina ($\alpha 2$ -MG), care ulterior declanșează cascada inflamatorie prin activarea receptorilor membranali Toll like de tipurile 2, 3 și 4, care ulterior induc secreția interleukinelor proinflamatorii, precum IL-1 β , TNF- α , IL-6. Este demonstrat că aceste citokine proinflamatorii sunt implicate direct în declanșarea travaliului prematur prin activarea producției de proteine activatoare uterine și a unor tipuri de chemokine. Acești

compuși proinflamatori activi induc secreția de prostaglandine și trombină local, scad concentrația de progesteron, prin urmare are loc o creștere a contractibilității uterine, colul uterin se maturizează, membranele amniotice se rup, astfel inevitabil se începe travaliul prematur (Figura 7).

5. PROTEINELE POLIFUNCȚIONALE IMUNOMODULATOARE ȘI NAȘTEREA PREMATURĂ

Este important de menționat faptul că realizarea răspunsului imun înăscut prin reglarea secreției și transportul de citokine nu se poate realiza fără proteinele polifuncționale imunomodulatoare. În special, această grupă de proteine, cum ar fi lactoferina (LF) și $\alpha 2$ -macroglobulina ($\alpha 2$ -MG), au un rol direct protector al produsului de concepție împotriva agenților infecțioși.

Lactoferina este o metalo-glicoproteină polifuncțională cu masa moleculară 80 kDa și conține 700 de aminoacizi, e un membru al familiei transferinelor, are capacitatea de a lega și a transfera ionii de Fe^{3+} . Lactoferina a fost izolată pentru prima dată de S.P.L. Sorensen din laptele de vacă în anul 1939. În 1960, trei laboratoare diferite au concluzionat că lactoferina este principala proteină din laptele matern capabilă de a lega fierul (Figura 9).

Cercetările ulterioare au identificat prezența LF în secrețiile glandelor exocrine și în granulațiile specifice neutrofilelor și se elimină activ în prezența unui proces infecțios [89]. Este răspândită în toate secrețiile fiziologice ale corpului uman (laptele matern, salivă, lacrimi, secretul vaginal, lichidul amniotic).

Datorită proprietății de legare a fierului și interacțiunii cu celulele-țintă, LF poate influența atât celulele sistemului imun, cât și celulele inflamatorii. Lactoferina susține procesul de proliferare, diferențiere și activare a celulelor imunitare și, de asemenea, stimulează răspunsul imun, totodată acționând ca un factor antiinflamator (Figura 8). Datorită activității antimicrobiene și capacității de a lega componentele peretelui bacterian sau receptorii acestora, poate împiedica propagarea inflamației și lezarea țesuturilor, consecutiv eliberării citokinelor proinflamatorii și a speciilor reactive de oxigen [90, 91]. Efectul protector al LF are loc prin modularea producției unor citokine proinflamatorii ca $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ [91, 92].

Fierul, component al LF, reprezintă un catalizator esențial în producerea de specii reactive de oxigen. Astfel, LF poate reduce influența negativă a speciilor reactive de oxigen în focarul inflamator. De asemenea, LF are acțiuni asupra sistemului imun adaptativ prin favorizarea accelerării maturizării predecesorilor celulelor T, diferențierea celulelor B imature, precum și prin mărirea funcției de fagocitare a macrofagelor [91-95].

În literatura de specialitate este descris rolul major al LF în diminuarea șocului septic. Concentrația acestei proteine crește în serul sangvin în prezența unei infecții, însă unele studii atestă o concentrație locală scăzută a LF în lichidul amniotic la femeile care au născut feți cu semne de infecție intrauterină (Figura 10) [95].

α 2-macroglobulina (*α 2-MG*) reprezintă o glicoproteidă solubilă, cu o masă de 720 kDa, alcătuită din patru ramuri identice a câte 1451 de aminoacizi (Figura 12). Are o funcție polifuncțională inhibitoare a proteazelor. Se sintetizează preponderent în ficat, iar într-o concentrație mai mică este sintetizată de celulele stromale ale endometrului (Figura 11) [96, 98-100].

În literatura de specialitate se descrie corelația dintre valorile serice înalte de *α 2-MG* și procesul inflamator cronic la nivel uterin. Pe suprafața a 15-30% de celule endometriale se atestă receptori către *α 2-MG*, astfel a fost demonstrată importanța acestei proteine în procesul de implantare și dezvoltare a produsului de concepție.

Pe lângă funcția de inhibiție a proteazelor, *α 2-MG* leagă și transportă oligonucleotide, lipide, hormoni, interleukine, interferoni, TNF- α , prezintă antigenii alogeni celulelor sistemului imun, reglează apoptoza și remodelarea țesuturilor, participă activ în reacțiile inflamatorii, precum și în procesul de fecundare, implantare și creștere a produsului de concepție. De asemenea, a fost demonstrată importanța *α 2-MG* în invazia trofoblastului [96, 97, 101].

Proprietatea antiinflamatoare a *α 2-MG* este direct proporțională cu structura sa rigidă bidimerică. În anul 1985 a fost elaborat primul model virtual al *α 2-MG* care a ajutat la înțelegerea mecanismului de participare a *α 2-MG* în cascada răspunsului imun antiinflamator. Fiecare subunitate dimerică

a moleculei de $\alpha 2$ -MG are o regiune de "captare" în centrul structurii sale care se lizează de proteazele endogene și exogene (bacteriene, virale, fungice). Scindarea regiunii de (captare) duce la modificarea configurației moleculei de $\alpha 2$ -MG. Astfel, molecula transformată de $\alpha 2$ -MG capătă o capacitate electroforetică și de sedimentare mai mare care îi permite să fie recunoscută cu ușurință de către receptorii celulari, ca consecință inhibând o mare varietate de proteaze, inclusiv serină, carboxil, tiol și metaloproteazele din granulocite.

Ca urmare a acestei cascade de interacțiuni a $\alpha 2$ -MG cu proteazele endogene și exogene se execută rolul crucial al $\alpha 2$ -MG de un mare agent antiinflamator în cascada răspunsului imun declanșat într-o naștere prematură spontană.

6. CITOKINELE PROINFLAMATORII ȘI NAȘTEREA PREMATURĂ

Citokinele sunt molecule mici de natură proteică ce au rolul de a transporta informația între diferite celule. Au un rol crucial în transmiterea informației între celulele sistemului imun – leucocite. Citokinele intervin și în mecanismul inflamației, și anume în apărarea contra agenților patogeni infecțioși.

Interleukina-1 β este unul dintre cei mai importanți membri ai familiei de IL-1 cu o afinitate ridicată față de receptorii săi. Ca mediator al inflamației, IL-1 β este implicată în diferite procese inflamatorii în diverse organe. IL-1 β se exprimă din celulele hematopoietice, cum ar fi macrofagele, monocitele, microglia și celulele dendritice (Figura 13).

IL-1 β este prima citokină proinflamatorie identificată în declanșarea nașterii premature, astfel aceasta a fost detectată în miometru, colul uterin și membranele amniotice la femeile care au născut prematur. În studiile experimentale pe șoareci s-a demonstrat că administrarea de IL-1 β induce contractilitatea prematură a miometrului, de asemenea s-a atestat o creștere semnificativă a altor citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6, TNF- α , a prostaglandinelor (PG), inclusiv a PG2 α și PGE2 [27, 41]. Mai mult decât atât, studii in vivo au stabilit că administrarea antagonistului receptorului IL-1 poate stopa travaliul declanșat prematur [29, 31-34]. Conform datelor altor studii, concentrația de IL-1 β este mărită în plasma și lichidul amniotic al femeilor cu naștere prematură [31-34, 36, 40].

De asemenea, IL-1 β este capabilă să activeze prostaglandin H sintetaza-2 (PGHS-2), cunoscută și sub denumirea de *ciclooxigenază-2* (COX-2), care este responsabilă pentru sinteza prostaglandinelor [36, 40, 41].

Pe lângă acestea, a fost demonstrat că IL-1 β afectează celulele epiteliale amniotice prin creșterea expresiei metaloproteazei-9 (MMP-9) matriciale, ceea ce duce la degradarea membranei amniocorionice, precum și la maturarea cervicală [40-43].

Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α)

TNF- α (Tumor necrosis factor), cunoscut și sub denumirea de *cașexină*, este o citokină proinflamatorie ce face parte din proteinele de fază acută a inflamației, aparținând superfamiliei TNF, care se cuplează cu receptorii săi specifici: TNFR1 și TNFR2. Partea solidă a ambelor tipuri de receptori poate circula liber în plasmă și poate lega TNF- α , neutralizându-l. TNFR2 este prezent la suprafața celulelor imune și mediază doar câteva roluri biologice ale TNF- α (Figura 15).

Legarea TNF- α de receptorul specific conduce la trimerizarea receptorului. Acesta suferă o modificare conformațională care îi permite legarea de porțiunea intracitoplasmatică a unei proteine activatoare TRADD (TNF receptor associated death domain protein). Aceasta va conduce la activarea a trei căi de semnalizare: NF- κ B – un factor de transcripție ce este implicat în supraviețuirea celulară, răspunsul inflamator și antiapoptotic; activarea căii MAPK urmată de translocarea în interiorul nucleului, cu activarea consecutivă a unor factori de transcripție de tip c-Jun; calea ATF2, această cale fiind implicată în diferențierea, proliferarea celulară și activarea căii caspazelor prin care complexul TNF- α -TNFR determină apoptoza celulară.

Rolul de bază al TNF- α este de a regla activitatea celulelor imune. TNF- α este de asemenea un pirogen endogen. Determinând reacția febrilă, poate induce inflamația și sepsisul.

Sinteza de TNF- α este controlată de gena corespunzătoare de la nivelul brațului scurt al cromozomului 6 (6p21.3), fiind format din patru exoni, cel de-al patrulea codificând 80% din toate proteinele secretate [45].

La fel ca IL-1 β , TNF- α este exprimat de diferite celule, cum ar fi macrofagele, monocitele, celulele dendritice, celulele B, celulele T și celulele NK [45, 46]. TNF- α este sintetizat ca o proteină transmembranală de tip II, cu greutatea moleculară de 26 kDa, constituită dintr-un domeniu citoplasmatic de 35 de aminoacizi, un segment transmembranar de 21 de aminoacizi și un domeniu extracelular de 177 de aminoacizi. Formează la suprafața celulară

homotrimeri prin legături noncovalente, forma solidă a TNF- α având o greutate moleculară de 16 kDa.

La fel ca și IL-1 β , TNF- α este detectat în lichidul amniotic la femeile cu naștere prematură [40, 41, 45, 46].

Această citokină este implicată, de asemenea, în reglarea și stimularea sintezei de prostaglandine în timpul nașterii premature, cum ar fi COX-2. Totodată, TNF- α și IL-1 β posedă capacitatea de a scădea concentrația de 15-hidroxi prostaglandin dehidrogenază (PGDH), care la rândul său are funcția de a inactiva PG-urile prin catalizarea acestora în substanțe naturale [47, 49].

De asemenea, studiile experimentale au demonstrat că administrarea topică de TNF- α ar putea stimula maturizarea colului uterin și, ulterior, debutul travaliului prematur [48]. Ca și IL-1 β , TNF- α ar putea mări activitatea, expresia și secreția de MMP-9 în trofoblast, corion și, respectiv, amnion [47, 48].

Interleukina-6 (IL-6)

Interleukina-6 a fost identificată inițial ca o limfokină derivată din celulele T, care induce maturizarea finală a celulelor B în celule producătoare de anticorpi. Familia IL-6 este formată din mai multe citokine, precum IL-6, IL-11, IL-27 și factorul inhibitor de leucemie [50-53]. IL-6 este cea mai importantă citokină proinflamatorie din această familie, joacă un rol critic în cascada de inflamație, iar mărirea serică a acesteia marchează faza acută a inflamației (Figura 16).

Această citokină proinflamatorie s-a dovedit a fi înaltă în nașterea prematură la femeile asimptomatice [54, 55].

De asemenea, s-a demonstrat că IL-6 este capabilă să inducă producția de PGE2 în celulele amniotice și deciduale [56]. Conform datelor din literatura de specialitate, IL-6 este responsabilă totodată de creșterea activității MMP-9, de asemenea este capabilă să inducă secreția de oxitocină în miometru [55, 56].

Cele mai importante roluri ale citokinelor proinflamatorii în travaliul prematur sunt prezentate în (Figura 7 și 16).

7. CONCLUZII

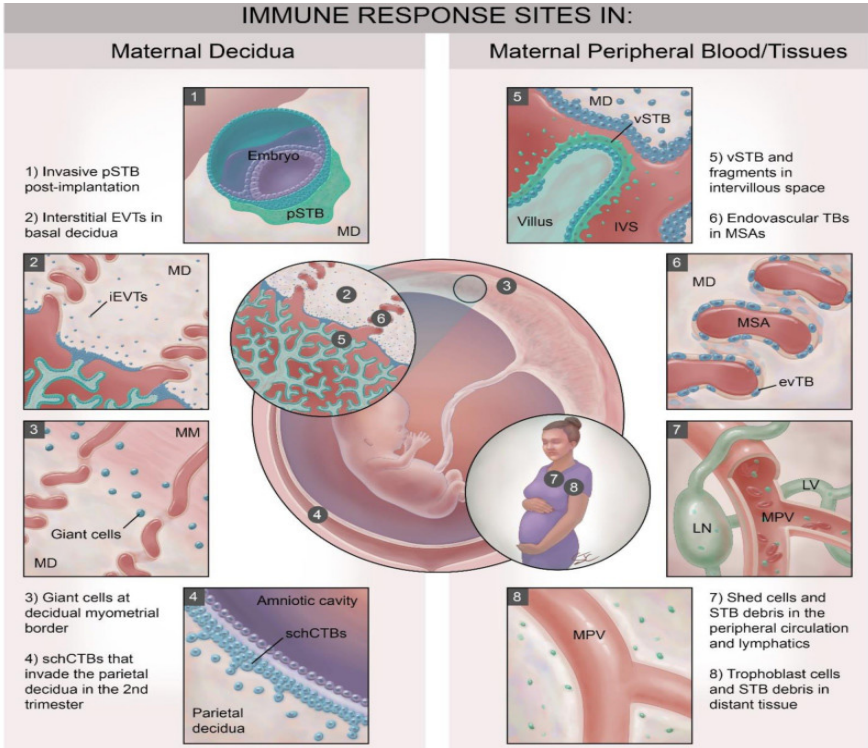
Cercetând studiile de amploare ce abordează tema nașterii premature, am observat concluzia certă că această patologie a obstetricii contemporane rămâne actuală din cauza mortalității și morbidității perinatale semnificative. De asemenea, se concluzionează că un sistem imun bine reglat este esențial pentru evitarea respingerii fătului semialogen, permițând în același timp invazia placentară și apărarea gestantei împotriva infecției.

Procesul infecțios rămâne a fi factorul etiologic de bază al nașterii premature idiopatică, iar recomandările OMS sugerează identificarea noilor markeri biochimici de predicție a acesteia.

Este de menționat faptul că răspunsul imun la agentul infecțios prin declanșarea răspunsului imun înăscut sau dobândit, cu activarea cascadei de proteine polifuncționale imunomodulatoare precum lactoferina (LF) și α 2-macroglobulina (α 2-MG), activarea chemokinelor proinflamatorii TNF- α , Il-1 β , Il-6, are rolul principal în debutul nașterii premature prin activarea contractibilității uterine, maturizării colului uterin, prin subțierea și, în final, ruperea pungii amniotice, cu inevitabila naștere a unui făt prematur – problemă care necesită surse administrative și financiare mari pentru o bună soluționare.

Anexa

Figura 1. Reprezentarea schematică a porțiunilor de interacțiune între celulele trofoblastul fetal și celulele sistemului imun matern.

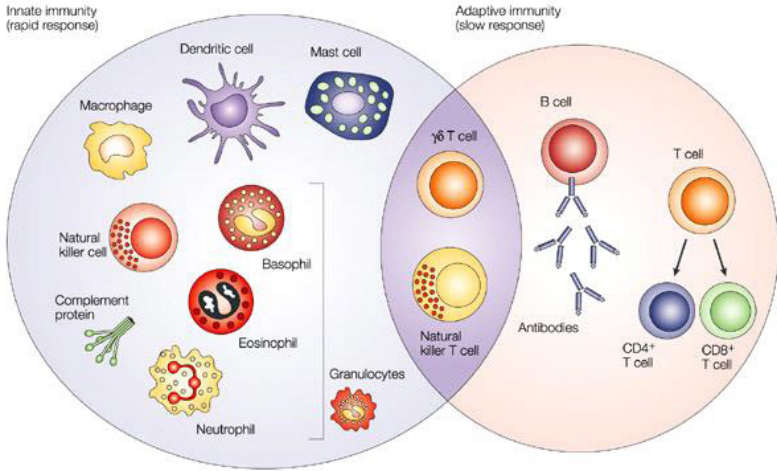


Danny J. Schust, et al. The Immunology of Syncytialized Trophoblast, International Journal of Molecular Sciences 2021, 22(4), 1767.

Reprezentarea schematică a porțiunilor de interacțiune între celulele trofoblastul fetal și celulele sistemului imun matern. Porțiunile esențiale de interacțiune între trofoblastul fetal și sistemul imun matern pot fi divizate în 2 grupe mari: 1. Care interacționează direct cu componentele sistemului imun din sângele matern; 2. Care interacționează cu populațiile celulare imune din decidua.

EVT – trofoblastul extravilar; evTB – celulele trofoblastice endovasculare; iEVT – trofoblastul extravilar interstițiar; IVS – spațiul intravilar; LN - nod limfatic; MD – decidua maternă; MM – miometrul matern; MPV – vasele periferice matern; MSA – artera spiralată maternă; pSTB – sincițiotrofoblastul primitiv; schCTBs – celulele corionice citotrofoblastice; vSTB – vilii sincițiotrofoblastului.

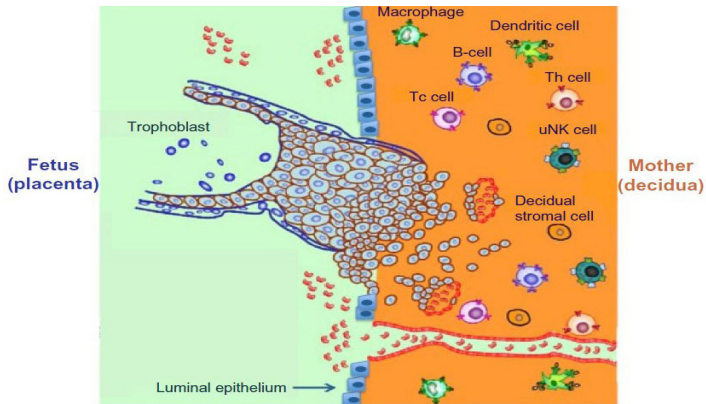
Figura 2. Prezentarea schematică a sistemului imun înnăscut și a celui adaptogen



Nature Reviews | Cancer

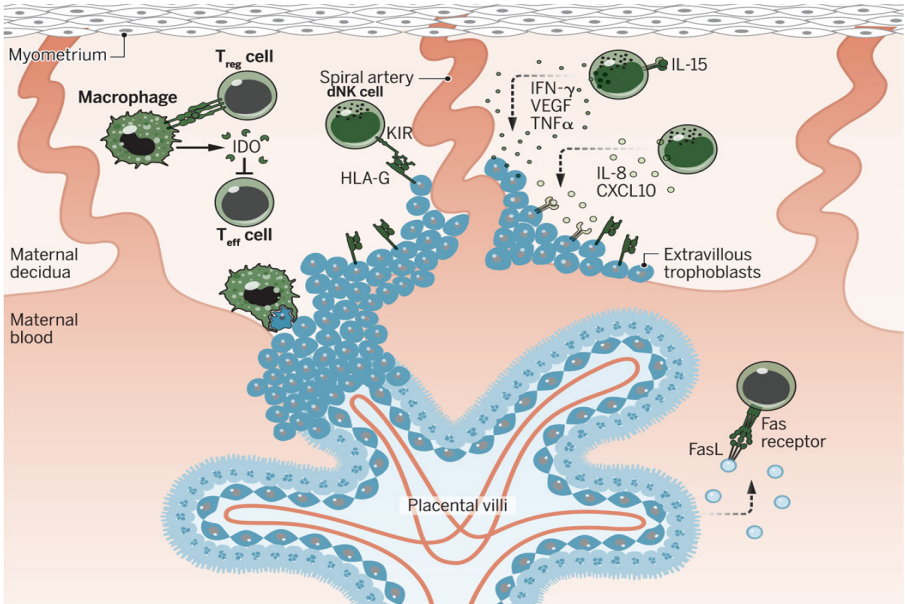
Macmillian Publishers Ltd: Nature Reviews Cancer, 4, 11-22, copyright 2004.

Figura 3. Reprezentarea schematică a interfaței materno-fetale



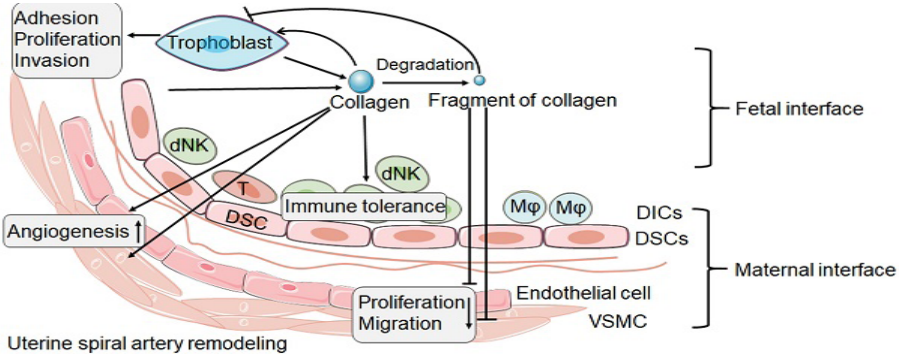
Reprezentarea schematică a interfaței materno-fetale incluzând celulele imune materno ca: celule NK, macrofage, T helper (Th celule), celule T-citotoxice (Tc celule), celule dendritice care invadează în celulele trofoblastului. Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. Reproductive Sciences. 2009;16(2):216–229;

Figura 4. Mecanismul toleranței materno-fetale



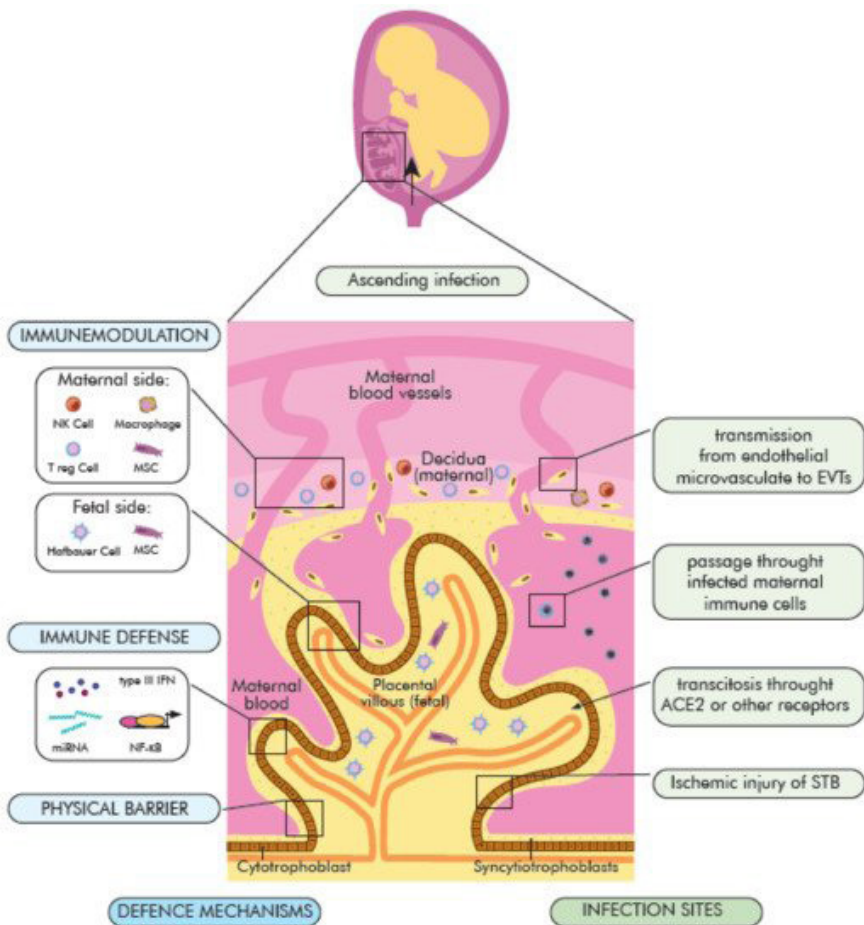
Stephanie E. Ander, et al. Immune responses at the maternal-fetal interface, *Sci. Immunology* 2019 Jan 11; 4(31): eaat6114

Figura 5. Prezentarea schematică a interfeței materno-fetale pe fundalul unui proces infecțios aseptice/septic



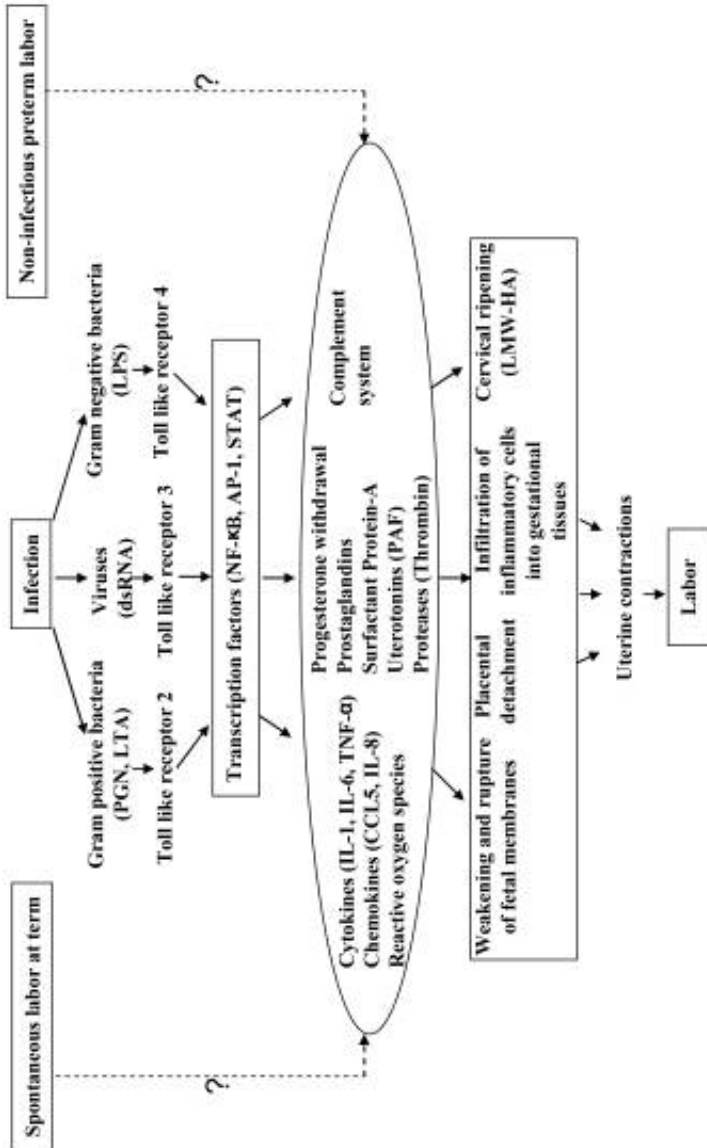
Jia-Wei Shi, et al. Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy, *International Journal of Biological Sciences* 2020; 16(12):2220-2234.

Figura 6. Mecanismul de apărare a placentei în perioada invaziei patogenice



Iwona Bukowska-Osko, et al. The Immunological Role of the Placenta in SARS-CoV-2 Infection –Viral Transmission, Immune Regulation and Lactoferrin Activity, International Journal of Molecular Sciences 2021, 22(11), 5799.

Figura 7. Reprezentarea schematică a mecanismului de declanșare a travaliului prematur pe fondal unei infecții uterine



(Varkha Agrawal, Emmet Hirsch. Intrauterine infection and preterm labor. In: Semin. Fetal Neonatal Med. 2012; 17(1):12-19)

Figura 8. Prezentarea virtuală a moleculei de lactoferină

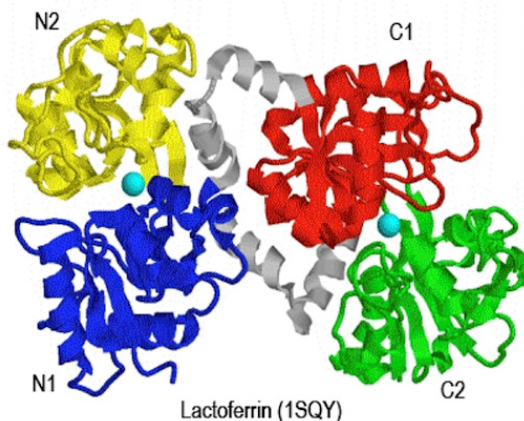
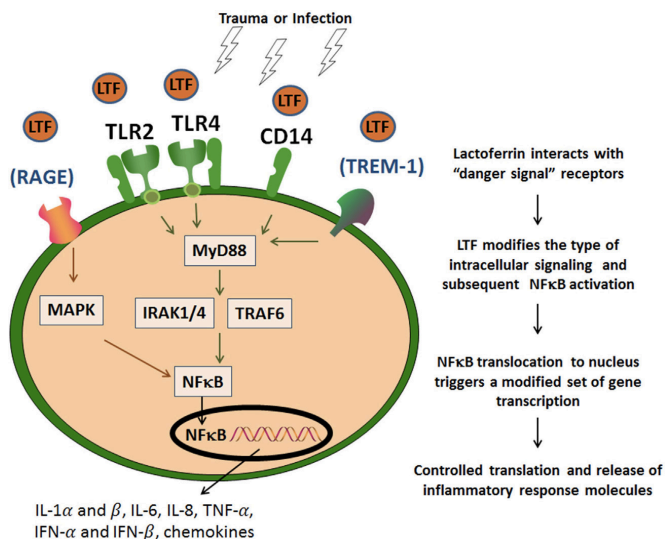


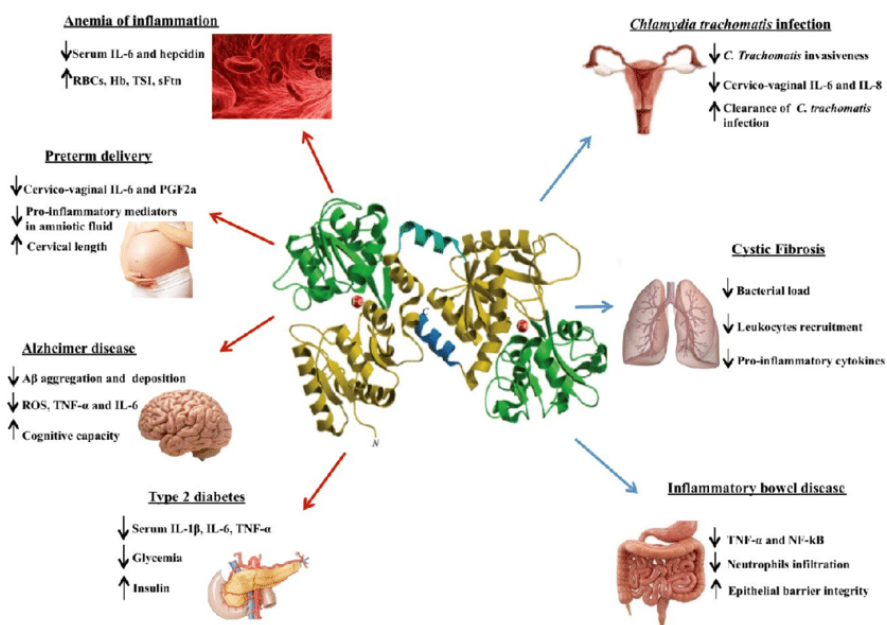
Figura 9. Prezentarea schematică a răspunsului imun sub influența secreției de Lactoferină



Lactoferina modifică tipul de semnalizare intracelulară și activitatea ulterioară a NF-κB prin intermediul receptorilor de tip Toll2, TLR4 și CD14, ca rezultat se secretă proteinele răspunsului inflamator.

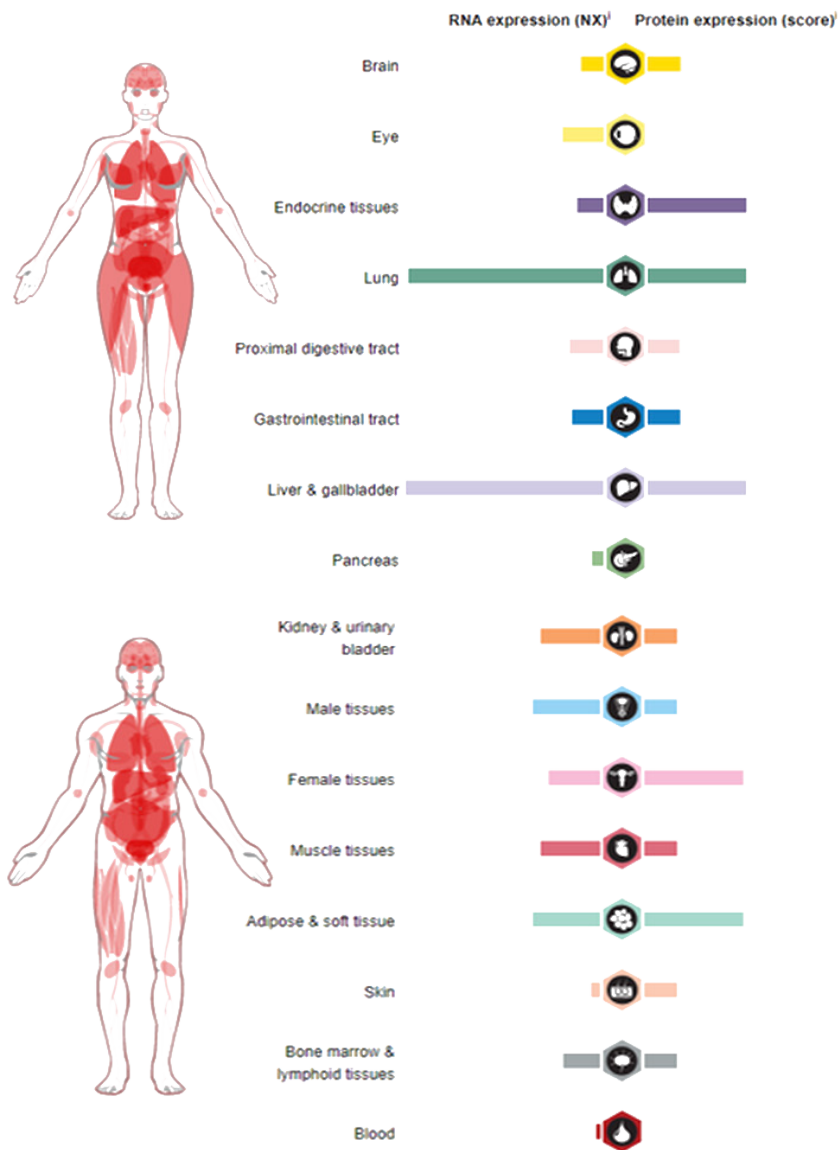
Marian L.kruzel, et al. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology, *Frontiers in Immunology* 2017 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01438>

Figura 10. Reprezentarea schematică a efectelor antiinflamatorii ale Lactoferrinei în diferite patologii inflamatorii aseptice (săgețile roșii) sau septice (săgețile albastre)



Maria Stefania Lepanto, et al. Lactoferrin in Aseptic and Septic Inflammation, *Molecules* 2019, 24, 1324.

Figura 11. Distribuția $\alpha 2$ -MG în organismul uman



Rafiq Guzbanov, Gizem Samgane A2M (alpha-2-macroglobulin), Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology 2020-04.

Figura 12. Prezentarea virtuală a moleculei de $\alpha 2$ -macroglobulină

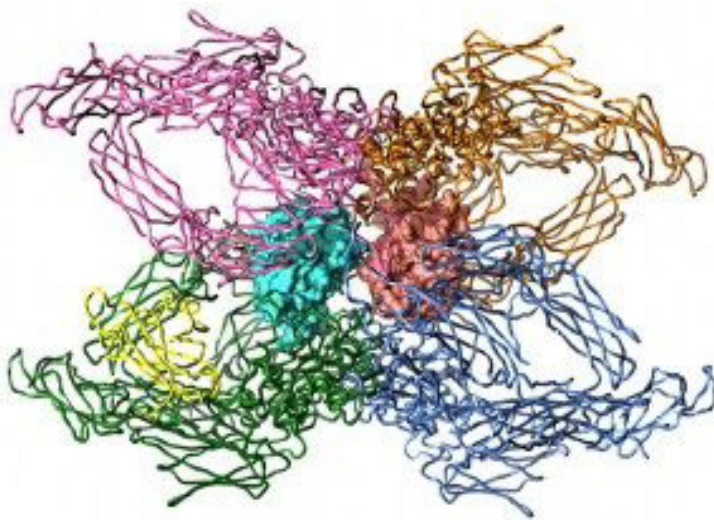


Figura 13. Prezentarea virtuală a IL-1 β

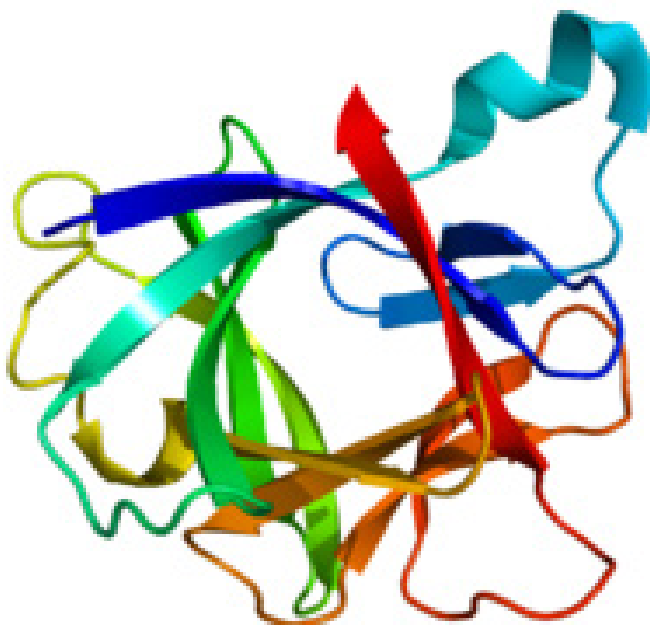


Figura 14. Prezentarea virtuală a TNF- α

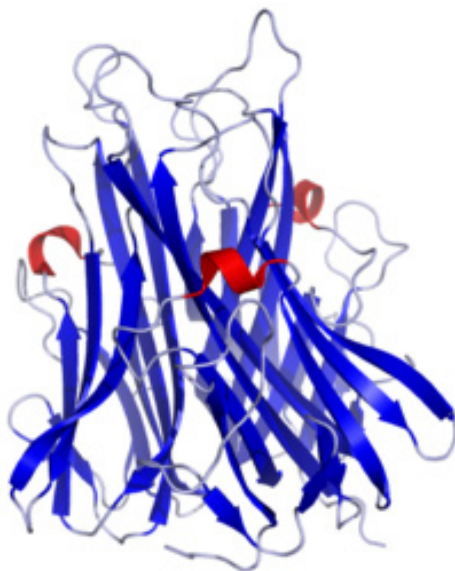


Figura 15. Prezentarea virtuală a IL-6

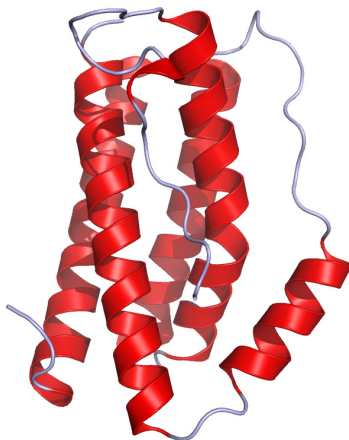
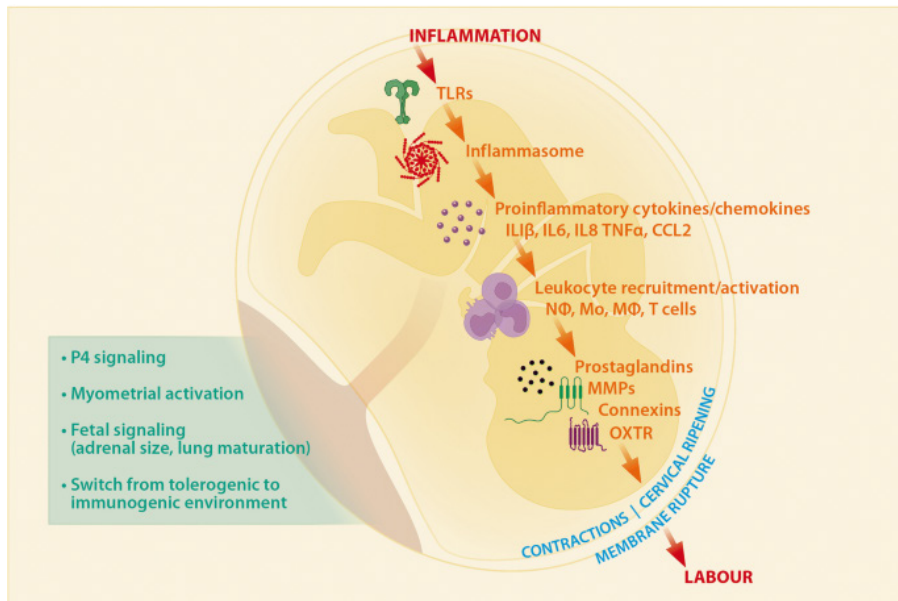


Figura 16. Reprezentarea virtuală a mecanismului de naștere prematură pe fondalul unui proces inflamator



În timpul gestației are loc activarea receptorilor de tip Toll (TLR) exprimați pe membrana celulelor imune și endoteliale la interfața materno-fetală pe fondalul unei inflamații sterile sau nonsterile. Activarea TLR determină o cascadă de evenimente de semnalizare intracelulară care conduc la activarea citokinelor proinflamatorii.

Acest lucru duce la recrutarea ulterioară a leucocitelor proinflamatorii, cum ar fi macrofagele, monocitele, neutrofilele și celulele T deciduale, placentare, amniotice. În interiorul macrofagelor se activează expresia genelor care codifică contracția miometrului și maturizarea colului uterin, cum ar fi prostaglandine $F2\alpha$, conexin-43, receptorul de oxitocină și ciclooxygenaza 2 (COX-2), precum și genele care codifică citokinele proinflamatorii $TNF\alpha$, $IL-1\alpha$, $IL-6$, $IL-8$. Contractilitatea uterină și maturizarea colului uterin duc la ruperea membranei amniotice și ulterior la debutul travaliului.

Ella Shana Green, Peter Clara Arck, Pathogenesis of preterm birth: bidirectional infammation in mother and fetus, *Seminars in Immunology* 42, 413-429 (2020).

8. TEMA CONFORM CURRICULUMULUI DISCIPLINEI

Tema: Nașterea prematură. Ruperea prenatală a membranelor amniotice

Scopul seminarului:

✓ **Teoretic**

De a însuși:

- etiopatogeneza nașterii premature;
- factorii predispozanți;
- evoluția clinică și particularitățile nașterii premature;
- profilaxia și metodele de tratament în iminență de naștere prematură;
- managementul ruperii prenatale a membranelor amniotice pretermen;
- profilaxia sindromului de detresă respiratorie;
- aprecierea nou-născutului prematur după scorul Silverman.

✓ **Practic**

Studentii:

- iau cunoștință de sala de naștere amenajată pentru nașterile premature (inventarul necesar);
- însușesc examenul obstetrical extern și cel intern;
- stabilesc diagnosticul și alcătuiesc planul de conduită a nașterii (pe perioade);
- învață să aprecieze practic starea nou-născutului (scorul Silverman);
- învață să aprecieze gradul de prematuritate;
- participă la efectuarea primei toalete a nou-născutului;
- însușesc tehnica de resuscitare a nou-născutului prematur.

Obiectivul:

Să cunoască ce este o naștere prematură și ruperea prenatală a membranelor amniotice pretermen.

Metode, materiale și echipamente necesare pentru realizarea seminarului:

- fantom obstetrical;
- păpușă obstetricală;
- tabele, scheme, diagrame care explică materialul studiat;
- trusă pentru reanimarea nou-născutului;
- chiuvetă pentru nou-născutul prematur;
- gravide, parturiente, nou-născuți prematuri;
- fișe de observație obstetricale și neonatale.

Întrebări pentru pregătirea individuală a studentului în baza materialului teoretic:

- Cauzele nașterii premature, factorii de risc. Frecvența.
- Ce numim *naștere prematură*?
- Clasificarea nașterii premature.
- Criteriile de diagnostic al travaliului prematur.
- Utilizarea corticosteroizilor pentru profilaxia detresei respiratorii a nou-născutului.
- Tocoliza: grupele de preparate tocolitice.
- Utilizarea $MgSO_4$ pentru neuroprotecție.
- Conduita nașterii premature.
- Echipamentul necesar în nașterea prematură.
- Semnele de prematuritate a nou-născutului.
- Aprecierea stării nou-născutului după scara Apgar și scorul Silverman.
- Îngrijirea nou-născutului prematur.
- Ruperea prenatală a membranelor amniotice pretermen. Diagnostic. Conduita diferențiată în funcție de termenul de gestație. Antibioprolaxia.

Referințe bibliografice (conform curriculumului disciplinar):

A. Obligatoriu

1. Paladi Gh., Cernetchi O. *Bazele obstetricii fiziologice*. Manual, vol. I. Chișinău, 2007.
2. Paladi Gh., Cernetchi O. *Obstetrica patologică*. Vol. II. Chișinău, 2007.
3. Paladi Gh. *Ginecologie*. Chișinău, 2000.
4. Ștemberg M., Gladun E., Friptu V., Corolcova N. *Obstetrica fiziologică*. Chișinău, 2001.
5. Stemberg M., Gladun E., Friptu V., Corolcova N. *Obstetrica practică*. Chisinau, 2002.
6. Stemberg M., Gladun E., Friptu V., Corolcova N. *Patologia sarcinii*. Chișinău, 2002.
7. Cardaniuc C., Chesov I. *Abilități practice și proceduri de bază în obstetrică. Analgezia și particularitățile de suport vital bazal la pacientele obstetricale*. Elaborare metodică. Chișinău, 2015.
8. Cardaniuc C., Chesov I. *Proceduri de bază în ginecologie. Abilități practice pentru situații de urgență*. Elaborare metodică. Chișinău, 2015.
9. Cardaniuc C., Chesov I., Curteanu A. *Abilități practice de bază în îngrijirea esențială și resuscitarea nou-născutului*. Elaborare metodică. Chișinău, 2015.

B. Suplimentar

1. *Williams Gynecology*. Second Edition. 2012.
2. *Williams Obstetrics*. 24 Edition. 2014.
3. *Гинекология. Учебник*. Под. ред. Г.М. Савельевой. М., 2004.
4. *Василевская Л.Н., В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, В.П. Юровская. Гинекология. Учебник. 3-е изд., перер. и доп. Ростов н/Д, 2004.*
5. *Акушерство: национальное руководство*. Гл. ред.: Э.К. Айламазян, В.Е. Радзинский, В.И. Кулаков, Г.М. Савельева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
6. Paladi Gh. *Ginecologie endocrinologică*. Chișinău, 2000.

-
7. Codreanu N., Baltag V., Rotaru M. *Ghidul pentru deprinderi practice în ginecologie*. Ediția a III-a. Chișinău, 2013.
 8. Munteanu I. *Tratat de obstetrică*. București, 2000.
 9. Vârtej P. *Obstetrică fiziologică și patologică*. București, 2000.
 10. Vârtej P. *Ginecologie*. București, 1999.
 11. Horga M. ș.a. *Planificarea familială. Ghid practic pentru furnizorii de servicii de planificare familială*. Târgu-Mureș, 2008.
 12. Moșin V. *Sănătatea reproducerii*. Chișinău, 2010.

9. TESTE DE EVALUARE A CUNOȘTINȚELOR

1. CS. Definiți termenul de *naștere prematură*.

- a. Nașterea care are loc la mai puțin de 34 săptămâni amenoree;
- b. Nașterea care are loc la mai puțin de 32 săptămâni amenoree;
- c. Nașterea care are loc la mai puțin de 37 săptămâni amenoree sau 259 de zile de gestație;
- d. Nașterea care are loc la mai puțin de 37 săptămâni amenoree sau 220 de zile de gestație;
- e. Nașterea care a survenit în intervalul de 37-40 săptămâni amenoree sau 220 de zile de gestație.

2. CS. Definiți termenul de *naștere extrem de prematură*.

- a. Nașterea survenită la mai puțin de 28 săptămâni amenoree;
- b. Nașterea survenită la mai puțin de 22 săptămâni amenoree;
- c. Nașterea survenită la mai puțin de 32 săptămâni amenoree;
- d. Nașterea survenită la mai puțin de 38 săptămâni amenoree;
- e. Nașterea survenită la mai puțin de 26 săptămâni amenoree.

3. CS. Definiți termenul de *naștere foarte prematură*.

- a. Nașterea survenită la termenul de 28 săptămâni amenoree;
- b. Nașterea survenită la mai puțin de 32 săptămâni amenoree;
- c. Nașterea survenită la 28-32 săptămâni amenoree;
- d. Nașterea survenită la 22-32 săptămâni amenoree;
- e. Nașterea survenită la 32-37 săptămâni amenoree.

4. CS. Definiți termenul de *naștere moderat prematură*.

- a. Nașterea survenită la termenul de 28 săptămâni amenoree;
- b. Nașterea survenită la 32-37 săptămâni amenoree;
- c. Nașterea survenită la mai puțin de 38 săptămâni amenoree;
- d. Nașterea survenită la mai puțin de 40 săptămâni amenoree;
- e. Nașterea survenită la 32-34 săptămâni amenoree.

5. **CS. Indicați care este cea mai frecventă cauză a nașterii premature.**

- a. Hiperextinderea uterului;
- b. Patologia asociată sarcinii;
- c. Procesul infecțios;
- d. Anomaliile de dezvoltare ale fătului;
- e. Patologia placentei.

6. **CS. Indicați care este intervalul de masă a nou-născutului prematur.**

- a. Masa fătului mai mică de 1000 g;
- b. Masa fătului în intervalul de 500-2500 g;
- c. Masa fătului mai mică de 1500 g;
- d. Masa fătului în intervalul de 500-1000 g;
- e. Masa fătului mai mare de 2500 g.

7. **CM. Răspunsul imun înnăscut reprezentat de bariere de suprafață (imunitatea mucoasă) include:**

- a. Saliva;
- b. Lacrimile;
- c. Secrețiile nazale;
- d. Secrețiile vaginale;
- e. Lichidul amniotic.

8. **CM. Răspunsul imun înnăscut reprezentat de bariera celulară include:**

- a. Macrofagele;
- b. Monocitele;
- c. Celulele endoteliale;
- d. Microbiomul;
- e. Celulele mucoasei vaginului.

9. **CM. Enumerați componentele sistemului imun adaptativ.**

- a. Limfocite T;
- b. Limfocite imature;
- c. Limfocite B;
- d. Celule dendritice;
- e. Sistemul complementului.

10. **CM. Compartimentele celulare parenchimotoase ale deciduei materne includ:**

- a. Compartimentul epitelial glandular;
- b. Compartimentul epitelial luminal;
- c. Endoteliul arterelor spiralate;
- d. Celulele stromale decidualizate;
- e. Celulele miometrului.

11. **CM. Enumerați populațiile de celule imune din deciduă.**

- a. Celule NK;
- b. Macrofage;
- c. Celule T;
- d. Celule dendritice;
- e. Celule microbiene.

12. **CM. Selectați proteinele polifuncționale imunomodulatoare.**

- a. Celulele dendritice;
- b. Lactoferina;
- c. Sistemul complementului;
- d. $\alpha 2$ – macroglobulina;
- e. Interleukina.

13. **CM. Indicați care sunt funcțiile de bază ale lactoferinei (LF).**

- a. LF susține procesul de proliferare, diferențiere și activare a celulelor imunitare.
- b. LF stimulează răspunsul imun.
- c. LF modulează producția unor citokine proinflamatorii precum TNF- α , IL-1 β , IL-6.
- d. LF favorizează accelerarea maturizării predecesorilor celulelor T, diferențierea celulelor B imature.
- e. LF favorizează diseminarea microorganismelor patogene.

14. **CM. Selectați celulele în care are loc sinteza de α 2-macroglobulină (α 2-MG).**

- a. Celulele ficatului;
- b. Celulele stromale ale endometrului;
- c. Celulele sistemului nervos periferic;
- d. Celulele intestinului subțire;
- e. Celulele secretorii ale vaginului.

15. **CM. Indicați care sunt funcțiile de bază ale α 2-macroglobulinei.**

- a. Inhibă proteazele microbiene.
- b. α 2-MG prezintă antigenii alogeni celulelor sistemului imun.
- c. Reglează apoptoza și remodelarea țesuturilor.
- d. α 2-MG leagă și transportă oligonucleotide, lipide, hormoni, interleukine, interferoni, TNF- α .
- e. α 2-MG sintetizează citokine proinflamatorii.

16. **CM. Indicați care din următoarele citokine sunt proinflamatorii.**

- a. IL-1 β ;
- b. IL-6;
- c. IL-8;
- d. TNF- β ;
- e. IL-11.

17. CM. Indicați prin care mecanism IL-1 β participă la provocarea nașterii premature.

- a. IL-1 β este capabilă să activeze prostaglandin H sintetaza 2 (PGHS-2), care este responsabilă pentru sinteza de prostaglandine.
- b. IL-1 β afectează celulele epiteliale amniotice prin creșterea expresiei metaloproteazei-9 (MMP-9) matriciale, ceea ce duce la degradarea membranei amniocorionice, precum și la maturarea cervicală.
- c. IL-1 β participă activ în procesul de decolare prematură a placentei și, ca rezultat, la declanșarea nașterii premature.
- d. IL-1 β nu participă direct sau indirect la inducerea nașterii premature.
- e. IL-1 β participă activ în dereglarea perfuziei fetoplacentare, ca urmare se declanșează nașterea prematură.

18. Selectați enunțurile afirmative caracteristice lactoferinei.

- a. Reprezintă o metalo-glicoproteină polifuncțională.
- b. Are masa moleculară = 80 kDa.
- c. Este un membru al familiei transferinelor.
- d. Este un membru al familiei interleukinelor.
- e. Are capacitatea de a lega și a transfera ionii de Fe³⁺.

19. Selectați enunțurile afirmative caracteristice α 2-macroglobulinei (α 2-MG):

- a. α 2-MG reprezintă o glicoproteidă polifuncțională solubilă.
- b. Are o masă de 720 kDa, alcătuită din patru ramuri identice a câte 1451 de aminoacizi.
- c. α 2-MG posedă o funcție inhibitoare polifuncțională a proteazelor.
- d. α 2-MG participă activ la declanșarea răspunsului imun înăscut.
- e. α 2-MG sintetizează citokine antiinflamatorii.

RĂSPUNSURI LA TESTE

1. c
2. a
3. c
4. b
5. c
6. b
7. a, b, c, d
8. a, b, c, d
9. a, c
10. a, b, c, d
11. a, b, c, d
12. b, d
13. a, b, c, d
14. a, b
15. a, b, c, d
16. a, b, d
17. a, b
18. a, b, c, e
19. a, b, c

10. PROBLEME SITUAȚIONALE

Cazul clinic nr. 1

Pacienta M., 25 de ani, este transportată prin intermediul AMU în secția primiri urgente a maternității cu următoarele acuze: contracții uterine anormale, neregulate, dureroase, cu iradiere în regiunea lombară, mărirea tonusului uterin.

Din anamneză: sarcina este a II-a, prima sarcină s-a finalizat cu un avort la cerere la termenul de 7-8 săptămâni amenoree. Sarcina prezentă este dorită, se află în evidența medicului de familie de la 12 săptămâni amenoree. Termenul sarcinii prezente este de 30 de săptămâni, estimat pe baza datei ultimei menstruații și a unicului examen ecografic efectuat la termenul de 19 săptămâni amenoree.

Examenul clinic evidențiază: TA 100/60 mmHg, P 100 b/min, t 36,8°C, uterul în hipertonus, situs fetal longitudinal, prezentație craniană, BCF 140 b/min. Examenul cu speculul vaginal evidențiază colul uterin scurtat, întredeschis, mucoasa vaginului este hiperemiată, de culoare roșie-violacee, prezența secrețiilor purulente. În mod urgent, în secția de primiri urgente s-a efectuat USG cu determinarea termenului de sarcină de 30 săpt., sarcină monofetală, prezentație craniană, localizarea placentei non-praevia, lichidul amniotic în normă, indicii dopplerometriei fetale în limitele normei, masa probabilă a fătului 1300 g, lungimea colului uterin 18 mm, canalul cervical întredeschis.

Sarcini:

1. Diagnostic prezumtiv
2. Diagnostic diferențial
3. Investigații paraclinice și instrumentale
4. Argumentarea diagnosticului
5. Diagnostic final (clinic)
6. Tratament

Răspunsuri:

1. Diagnosticul prezumtiv: sarcină 30 de săptămâni amenoree SII, NI. iminență de naștere prematură. Vulvovaginită.
2. Diagnosticul diferențial: pielonefrită cronică în acutizare. Cistită.
3. Investigații clinice și paraclinice: AGS, AGU, analiza biochimică a sângelui, urocultura, bacteriologia, însămânțarea secretului vaginal cu antibiogramă, USG rinichilor + aprecierea stării intrauterine a fătului.
4. Argumentarea diagnosticului. Diagnosticul a fost stabilit având în vedere acuzele la momentul internării (constricții uterine anormale, neregulate, dureroase, cu iradiere în regiunea lombară, mărirea tonusului uterin), datele examenului în specule ce relevă semne de maturizare a colului uterin și prezența unui proces inflamator vaginal (colul uterin scurtat, întredeschis, mucoasa hiperemiată, de culoare roșie-violacee și prezența secrețiilor purulente).
5. Tratament. 1) tocoliză (β -mimetice). 2) profilaxia sindromului de detresă. 3) tratamentul vulvovaginitei – cauza probabilă a apariției iminenței de naștere prematură, conform antibiogramei.

Cazul clinic nr. 2

Pacienta S., 28 de ani, este transportată prin intermediul AMU în secția primiri urgente a maternității cu următoarele acuze: constricții uterine regulate la fiecare 2 minute cu durata de 30-40 secunde, scurgerea lichidului amniotic purulent, apariția febrei până la 38,5°C.

Din anamneză: sarcina este a II-a, prima sarcină s-a finalizat cu nașterea unui făt viu la termen cu 4 ani în urmă. Sarcina prezentă este dorită, se află în evidența medicului de familie de la 12 săptămâni amenoree.

Cu aproximativ 12 ore în urmă, a observat apariția unor secreții vaginale apoase moderate din căile genitale, la medic nu s-a adresat. Cu o oră în urmă, brusc s-a ridicat temperatura până la 38,5°C și a apelat serviciul AMU. Termenul sarcinii prezente este de 34 săptămâni estimat pe baza datei ultimei menstruații și a ultimului examen ecografic efectuat la termenul de 32 săptămâni amenoree.

Examenul clinic evidențiază: TA 100/60 mmHg, P 110 b/min, t 38,0°C, uterul în hipertonus, situs fetal longitudinal, prezentație podalică, BCF 180 b/min. Examenul cu speculul vaginal evidențiază colul uterin scurtat, întredeschis, se scurge lichidul amniotic opalescent, purulent, cu miros fetid. În mod urgent, în secția de primiri urgente s-a efectuat USG cu determinarea termenului de sarcină 32 de săpt., sarcină monofetală, prezentație podalică, localizarea placentei non-praevia, lichidul amniotic în volum redus, indicii dopplerometriei fetale în limitele normei, masa probabilă a fătului 1700 g, lungimea colului uterin 18 mm, canalul cervical întredeschis.

Sarcini:

1. Diagnostic prezumtiv
2. Diagnostic diferențial
3. Investigații paraclinice și instrumentale
4. Argumentarea diagnosticului
5. Diagnostic final (clinic)
6. Tratament

Răspunsuri:

1. Diagnosticul prezumtiv: sarcină 32 săptămâni amenoree. SII, NII. Prezentație podalică, ruperea prenatală a pungii amniotice pretermen, iminență de naștere prematură. Corioamnionită.

2. Diagnosticul diferențial: pielonefrită cronică în acutizare, vulvovaginită.

3. Investigații clinice și paraclinice: AGS cu leucograma cito, AGU, analiza biochimică a sângelui, urocultura, bacteriologia, însămânțarea secretului vaginal cu antibiogramă, USG rinichilor + aprecierea stării intrauterine a fătului. Cardiomonitor fetal continuu.

4. Argumentarea diagnosticului. Diagnosticul a fost stabilit având în vedere sarcina de 32 săptămâni, prezentație podalică la o secundipară, cu asocierea semnelor clinice și paraclinice: febră maternă, tahicardie maternă și fetală, scurgerea lichidului amniotic opalescent cu miros fetid, hipertonus uterin, paraclinic leucocitoză $>15 \times 10^9/ml$.

5. Diagnosticul final (clinic): sarcină de 32 săptămâni amenoree. SII, NII. Prezență podalică, ruperea prenatală a pungii amniotice pretermen, iminență de naștere prematură. Corioamnionită.

6. Tratament. Pe prim plan – inițierea antibioterapiei cu două antibiotice cu spectru larg de acțiune. Având în vedere termenul de gestație 32 săptămâni amenoree, prezență podalică a fătului, colul uterin biologic nepregătit pentru finalizarea sarcinii în timpul imediat apropiat, se indică de urgență finalizarea sarcinii date prin operație cezariană, cu continuarea antibioterapiei postoperatoriu.

Cazul clinic nr. 3

Pacienta V., 29 de ani, este transportată prin intermediul AMU în secția primiri urgente a maternității cu următoarele acuze: contracții uterine regulate la fiecare 3-4 minute cu durata de 30-35 secunde, care au debutat cu aproximativ 4 ore în urmă.

Din anamneză: sarcina este a III-a, prima sarcină s-a finalizat cu nașterea unui făt viu la termen cu 4 ani în urmă, sarcina a doua a avut loc cu 2 ani în urmă și s-a finalizat cu nașterea prematură a unui făt viu la termenul gestațional de 32 săptămâni amenoree.

Sarcina prezentă nu a fost planificată, se află în evidența medicului de familie de la 12 săptămâni amenoree.

Termenul sarcinii prezente este de 35-36 săptămâni amenoree estimat pe baza datei ultimei menstruații și a ultimului examen ecografic efectuat la termenul de gestație de 32 săptămâni amenoree.

Sarcina actuală a decurs fără particularități până la etapa actuală.

Examenul clinic și cel paraclinic au relevat: tipul constituțional – normostenic, TA 110/75 mmHg, puls 74 b/minut, temperatura corpului 36,5°C. Uterul de formă ovoidă, între contracții în normotonus, situs fetal longitudinal, prezență craniană. Mișcările fetale sunt active, bătăile cordului fetal sunt ritmice și variază în limitele 140-145 bătăi/minut.

Examenul bimanual: vaginul de dimensiuni normale, fornixurile vaginale libere, colul uterin centrat, ramolit, scurtat la 1,5 cm, permeabil pentru 3-4 cm, punga amniotică este intactă. Eliminări vaginale mucoase.

Sarcini:

1. Diagnostic prezumtiv
2. Diagnostic diferențial
3. Investigații paraclinice și instrumentale
4. Argumentarea diagnosticului
5. Diagnostic final (clinic)
6. Tratament

Răspunsuri:

1. Diagnosticul prezumtiv: sarcină de 35-36 săptămâni amenoree, SIII, NIII. Prima perioadă a nașterii.

2. Diagnosticul diferențial: sarcină de 35-35 săptămâni amenoree, SIII, NIII. Iminență de naștere prematură.

3. Investigații clinice și paraclinice. Pentru aprecierea stării intrauterine fetale se va recomanda efectuarea ultrasonografiei fetale cu dopplerometrie. De asemenea, se vor recomanda colectarea analizei generale a sângelui și aprecierea Rh, analiza frotiului urogenital cu însămânțarea microflorei și antibiogramă.

4. Argumentarea diagnosticului: Diagnosticul a fost stabilit având în vedere prezența contracțiilor uterine regulate la o multipară, cu modificări în colul uterin (centrat, ramolit, scurtat la 1,5cm, permeabil pentru 3-4 cm), la termenul de gestație de 35-36 săptămâni amenoree.

5. Diagnosticul final (clinic): sarcină de 35-36 săptămâni amenoree, SIII, NIII. Prima perioadă a nașterii.

6. Tratament. Având în vedere debutul travaliului la o multipară cu termenul de gestație de 35-36 săptămâni amenoree, prezența cefalică a fătului, se indică finalizarea acestei sarcini per vias naturalis, cu monitorizarea strictă intra-partum a parturientei și a fătului, profilaxia hemoragiei în perioada a III-a a nașterii.

În cazul depistării florei microbiene patogene sau condiționat patogene în cultura secretului vaginal, se va recomanda post-partum tratament antibacterian topic sau sistemic, în coordonare cu rezultatele antibiogramei.

11. BIBLIOGRAFIE

1. Liu L., Oza S., Hogan D. ș.a. Cauze globale, regionale și naționale ale mortalității sub 5 ani în anii 2000–2015: o analiză sistematică actualizată, cu implicații asupra obiectivelor de dezvoltare durabilă. In: *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027–3035.
2. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. ș.a. Estimări naționale premature la nivel național, regional și mondial. In: *Lancet*, 2012; 379(9832): 2162–2172. (Estimări din 2010.)
3. Zainal H., Dahlui M., Soelar S.A., et al. Cost of preterm birth during initial hospitalization: a care provider's perspective. In: *PLoS One*. 2019; 14(6): e0211997. Disponibil pe: doi:10.1371/journal.pone.0211997
4. Gilman-Sachs A., Dambaeva S., Garcia M.D.S., et al. Inflammation induced preterm labor and birth. In: *J. Reprod. Immunol*. 2018; 129: 53–58. Disponibil pe: doi:10.1016/j.jri.2018.06.029
5. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. In: *Science*. 2014; 345(6198): 760–765. Disponibil pe: doi:10.1126/science.1251816
6. Cappelletti M., Della Bella S., Ferrazzi E., et al. Inflammation and preterm birth. In: *J. Leukoc. Biol*. 2016; 99(1): 67–78. Disponibil pe: doi:10.1189/jlb.3MR0615-272RR
7. Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. In: *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(2): 68–73. Disponibil pe: doi:10.1016/j.siny.2015.12.011
8. Jacob J., Lehne M., Mischker A., et al. Cost effects of preterm birth: a comparison of health care costs associated with early preterm, late preterm, and full-term birth in the first 3 years after birth. In: *Eur. J. Health Econ*. 2017; 18(8): 1041–1046. Disponibil pe: doi:10.1007/s10198-016-0850-x
9. Jiang M., Mishu M.M., Lu D., Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. In: *Taiwan J. Obstet. Gynecol*. 2018; 57(6): 814–818. Disponibil pe: doi:10.1016/j.tjog.2018.10.008

-
10. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. In: *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014; 72(5): 458–474. Disponibil pe: doi:10.1111/aji.12296
 11. Bookstaver P.B., Bland C.M., Griffin B., et al. A review of antibiotic use in pregnancy. In: *Pharmacotherapy.* 2015; 35(11): 1052–1062. Disponibil pe: doi:10.1002/phar.1649
 12. Norwitz E.R., Greenberg J.A. Antibiotics in pregnancy: are they safe? In: *Rev. Obstet. Gynecol.* 2009; 2(3): 135–136.
 13. Borahay M.A., Harirah H.M., Olson G., et al. Disseminated intravascular coagulation, hemoperitoneum, and reversible ischemic neurological deficit complicating anaphylaxis to prophylactic antibiotics during cesarean delivery: a case report and review of literature. In: *AJP Rep.* 2011; 1(1): 15–20. Disponibil pe: doi:10.1055/s-0030-1271219
 14. Sengupta A., Kohli J.K. Antibiotic prophylaxis in cesarean section causing anaphylaxis and intrauterine fetal death. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34(2): 252–254. Disponibil pe: doi:10.1111/j.1447-0756.2008.00775.x
 15. Berenguer A., Couto A., Brites V., et al. Case report: anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality. In: *BMJ Case Rep.* 2013; (jan11 1): bcr2012007055. Disponibil pe: doi:10.1136/bcr-2012-007055
 16. Simons F.E.R., Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(3): 597–606. Disponibil pe: doi:10.1016/j.jaci.2012.06.035
 17. Bizzarro M.J., Dembry L.-M., Baltimore R.S., Gallagher P.G. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. In: *Pediatrics.* 2008; 121(4): 689–696. Disponibil pe: doi:10.1542/peds.2007-2171
 18. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. In: *PLoS One.* 2010; 5(3): e9836. Disponibil pe: doi:10.1371/journal.pone.0009836

19. Bedford Russell A., Murch S.H. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? In: *BJOG*. 2006; 113(7): 758–765. Disponibil pe: doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00952.x
20. Kenyon S., Taylor D., Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. In: *Lancet*. 2001; 357(9261): 979–988. Disponibil pe: doi:10.1016/S0140-6736(00)04233-1
21. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P. Antibiotics for preterm rupture of membranes. In: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2: CD001058.
22. Flenady V., Hawley G., Stock O.M., et al. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membrane. In: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (12): CD000246.
23. Stetzer B.P., Mercer B.M. Antibiotics and preterm labor. In: *Clin. Obstet. Gynecol.* 2000; 43(4): 809–817. Disponibil pe: doi:10.1097/00003081-200012000-00011
24. Hantoushzadeh S., Anvari Aliabad R., Norooznehad A.H. Antibiotics, pregnancy, and fetal mental illnesses: where is the link? In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Disponibil pe: doi:10.1016/j.ajog.2020.01.050
25. Yoneda S., Shiozaki A., Yoneda N., et al. Antibiotic therapy increases the risk of preterm birth in preterm labor without intra-amniotic microbes, but may prolong the gestation period in preterm labor with microbes, evaluated by rapid and high-sensitive PCR system. In: *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(4): 440–450. Disponibil pe: doi:10.1111/aji.12484
26. Christiaens I., Zaragoza D.B., Guilbert L., et al. Inflammatory processes in preterm and term parturition. In: *J. Reprod. Immunol.* 2008; 79(1): 50–57. Disponibil pe: doi:10.1016/j.jri.2008.04.002
27. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P., et al. The preterm parturition syndrome. In: *BJOG*. 2006; 113(S3) :17–42.
28. Dinarello C.A. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. In: *Semin. Immun.* 2013; 25(6): 389–393. Disponibil pe: doi:10.1016/j.smim.2013.10.001

29. Garlanda C., Dinarello C., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. In: *Immunity*. 2013; 39(6): 1003–1018. Disponibil pe: doi:10.1016/j.immuni.2013.11.010

30. Osman I., Young A., Ledingham M.A., et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. In: *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9(1): 41–45. Disponibil pe: doi:10.1093/molehr/gag001

31. Elliott C., Loudon J., Brown N., et al. IL-1 β and IL-8 in human fetal membranes: changes with gestational age, labor, and culture conditions. In: *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 46(4): 260–267. Disponibil pe: doi:10.1034/j.1600-0897.2001.d01-11.x

32. Nadeau-Vallée M., Quiniou C., Palacios J., et al. Novel noncompetitive IL-1 receptor-biased ligand prevents infection-and inflammation-induced preterm birth. In: *J. Immun.* 2015; 195(7): 3402–3415. Disponibil pe: doi:10.4049/jimmunol.1500758

33. Romero R., Tartakovsky B. The natural interleukin-1 receptor antagonist prevents interleukin-1-induced preterm delivery in mice. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167(4): 1041–1045. Disponibil pe: doi:10.1016/S0002-9378(12)80035-4

34. Romero R., Mazor M., Tartakovsky B. Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165(4): 969–971. Disponibil pe: doi:10.1016/0002-9378(91)90450-6

35. Lyon D., Cheng C.-Y., Howland L., et al. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part I – associations with preterm birth. In: *Biol. Res. Nurs.* 2010; 11(4): 371–376. Disponibil pe: doi:10.1177/1099800409344620

36. Romero R., Brody D.T., Oyarzun E., et al. Infection and labor: III. interleukin-1: a signal for the onset of parturition. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160(5): 1117–1123. Disponibil pe: doi:10.1016/0002-9378(89)90172-5

37. Vitoratos N., Mastorakos G., Kountouris A., et al. Positive association of serum interleukin-1 β and CRH levels in women with pre-term la-

bor. In: *J. Endocrinol. Invest.* 2007; 30(1): 35–40. Disponibil pe: doi:10.1007/BF03347393

38. Sadowsky D.W., Novy M.J., Witkin S.S., Gravett M.G. Dexamethasone or interleukin-10 blocks interleukin-1 β -induced uterine contractions in pregnant rhesus monkeys. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188(1): 252–263. Disponibil pe: doi:10.1067/mob.2003.70

39. Olson D.M. The promise of prostaglandins: have they fulfilled their potential as therapeutic targets for the delay of preterm birth? In: *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005; 12(7): 466–478. Disponibil pe: doi:10.1016/j.jsgi.2005.06.004

40. Romero R., Durum S., Dinarello C., et al. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. In: *Prostaglandins.* 1989; 37(1): 13–22. Disponibil pe: doi:10.1016/0090-6980(89)90028-2

41. Brown N., Alvi S., Elder M., et al. A spontaneous induction of fetal membrane prostaglandin production precedes clinical labour. In: *J. Endocrinol.* 1998; 157(2): R1–R6. Disponibil pe: doi:10.1677/joe.0.157r001

42. Bartlett S.R., Sawdy R., Mann G.E. Induction of cyclooxygenase-2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin-1 β : involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. In: *J. Physiol.* 1999; 520(2): 399–406. Disponibil pe: doi:10.1111/j.1469-7793.1999.00399.x

43. Vadillo-Ortega F., Estrada-Gutiérrez G. Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. In: *BJOG.* 2005; 112(S1): 19–22. Disponibil pe: doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00579.x

44. Jung M.K., Lee J.S., Kwak J.-E., Shin E.-C. Tumor necrosis factor and regulatory T cells. In: *Yonsei Med. J.* 2019; 60(2): 126–131. Disponibil pe: doi:10.3349/ymj.2019.60.2.126

45. Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczyńska M., et al. The role of tumor necrosis factor α in the biology of uterine fibroids and the related symptoms. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(12): pii3869. Disponibil pe: doi:10.3390/ijms19123869

46. Hirsch E., Filipovich Y., Mahendroo M. Signaling via the type I IL-1 and TNF receptors is necessary for bacterially induced preterm labor in a

murine model. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194(5): 1334–1340. Disponibil pe: doi:10.1016/j.ajog.2005.11.004

47. Gross G., Imamura T., Vogt S.K., et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents inflammation-mediated preterm labor in the mouse. In: *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278(6): R1415–R1423. Disponibil pe: doi:10.1152/ajpregu.2000.278.6.R1415

48. Gravett M.G., Witkin S.S., Haluska G.J., et al. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171(6): 1660–1667. Disponibil pe: doi:10.1016/0002-9378(94)90418-9

49. Watari M., Watari H., DiSanto M.E., et al. Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. In: *Am. J. Pathol.* 1999; 154(6): 1755–1762. Disponibil pe: doi:10.1016/S0002-9440(10)65431-4

50. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. In: *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018; 10(2): a028415. Disponibil pe: doi:10.1101/cshperspect.a028415

51. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. In: *Immunity.* 2019; 50(4): 1007–1023. Disponibil pe: doi:10.1016/j.immuni.2019.03.026

52. Chiesa C., Pacifico L., Natale F., et al. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. In: *Cytokine.* 2015; 76(1): 1–12. Disponibil pe: doi:10.1016/j.cyto.2015.03.015

53. Wei S.-Q., Fraser W., Luo Z.-C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. In: *Obstet. Gynecol.* 2010; 116 (2, Part 1): 393–401. Disponibil pe: doi:10.1097/AOG.0b013e3181e6dbc0

54. Robertson S.A., Christiaens I., Dorian C.L., et al. Interleukin-6 is an essential determinant of on-time parturition in the mouse. In: *Endocrinology.* 2010; 151(8): 3996–4006. Disponibil pe: doi:10.1210/en.2010-0063

55. Mitchell M.D., Dudley D.J., Edwin S.S., Schiller S.L. Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidua cells. In: *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 192(1): 189–191. Disponibil pe: doi:10.1016/0014-2999(91)90090-D
56. Friebe-Hoffmann U., Chiao J.P., Rauk P.N. Effect of IL-1 β and IL-6 on oxytocin secretion in human uterine smooth muscle cells. In: *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 46(3): 226–231. Disponibil pe: doi:10.1034/j.1600-0897.2001.d01-6.x
57. Ivanišević M., Djelmiš J., Buković D. Review on prostaglandin and oxytocin activity in preterm labor. In: *Coll. Antropol.* 2001; 25(2): 687–694.
58. Mitchell M., Edwin S., Lundin-Schiller S., et al. Mechanism of interleukin-1 β stimulation of human amnion prostaglandin biosynthesis: mediation via a novel inducible cyclooxygenase. In: *Placenta.* 1993; 14(6): 615–625. Disponibil pe: doi:10.1016/S0143-4004(05)80379-0
59. Dajon M., Iribarren K., Cremer I. Toll-like receptor stimulation in cancer: a pro-and anti-tumor double-edged sword. In: *Immunobiology.* 2017; 222(1): 89–100. Disponibil pe: doi:10.1016/j.imbio.2016.06.009
60. Koga K., Izumi G., Mor G., et al. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy complications. In: *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014; 72(2): 192–205. Disponibil pe: doi:10.1111/aji.12258
61. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- κ B signaling in inflammation. In: *Signal Transduct Target Ther.* 2017; 2(1): 17023. Disponibil pe: doi:10.1038/sigtrans.2017.23
62. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. In: *Front Immunol.* 2014; 25(5): 461.
63. Romero R., Espinoza J., Gonçalves L.F., et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. In: *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25(1): 21–39. Disponibil pe: doi:10.1055/s-2006-956773

-
64. Challis J.R., Sloboda D.M., Alfaidy N., et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. In: *Reprod.* 2002; 124(1): 1–17. Disponibil pe: doi:10.1530/rep.0.1240001
65. Deguine J., Barton G.M. MyD88: a central player in innate immune signaling. In: *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 97. Disponibil pe: doi:10.12703/P6-97
66. Adams K.M., Lucas J., Kapur R.P., Stevens A.M. LPS induces translocation of TLR4 in amniotic epithelium. In: *Placenta.* 2007; 28(5–6): 477–481. Disponibil pe: doi:10.1016/j.placenta.2006.08.004
67. Gonzalez J.M., Xu H., Ofori E., Elovitz M.A. Toll-like receptors in the uterus, cervix, and placenta: is pregnancy an immunosuppressed state? In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(3): 296.e1–296.e6. Disponibil pe: doi:10.1016/j.ajog.2007.06.021
68. Sheldon I.M., Roberts M.H., Chabalgoity J.A. Toll-like receptor 4 mediates the response of epithelial and stromal cells to lipopolysaccharide in the endometrium. In: *PLoS One.* 2010; 5(9): e12906. Disponibil pe: doi:10.1371/journal.pone.0012906
69. Wang H., Hirsch E. Bacterially-induced preterm labor and regulation of prostaglandin-metabolizing enzyme expression in mice: the role of toll-like receptor 4. In: *Biol. Reprod.* 2003; 69(6): 1957–1963. Disponibil pe: doi:10.1095/biolreprod.103.019620
70. Elovitz M.A., Wang Z., Chien E.K., et al. A new model for inflammation-induced preterm birth: the role of platelet-activating factor and toll-like receptor-4. In: *Am. J. Pathol.* 2003; 163(5): 2103–2111. Disponibil pe: doi:10.1016/S0002-9440(10)63567-5
71. Chen Z., Liu Q., Zhu Z., et al. Toll-like receptor 4 contributes to uterine activation by upregulating pro-inflammatory cytokine and CAP expression via the NF- κ B/P38MAPK signaling pathway during pregnancy. In: *J. Cell Physiol.* 2020; 235(1): 513–525. Disponibil pe: doi:10.1002/jcp.28991
72. Chin P.Y., Dorian C.L., Hutchinson M.R., et al. Novel toll-like receptor-4 antagonist (+)-naloxone protects mice from inflammation-induced

preterm birth. In: *Sci. Rep.* 2016; 6(1): 36112. Disponibil pe: doi:10.1038/srep36112

73. Moço N.P., Batista R.A.C., Martin L.F., et al. Toll-like receptor-2 and-4 expression by maternal neutrophils in preterm labor. In: *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018; 83(1): 1–8. Disponibil pe: doi:10.1159/000468930

74. Tufano M., l'Ero G., Ianniello R., et al. Antimicrobial agents induce monocytes to release IL-1 α , IL-6, and Tnf and induce lymphocytes to release IL-4 and TNF τ . In: *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1992; 14(4): 769–782. Disponibil pe: doi:10.3109/08923979209009234

75. Rogers M., Moore R., Cohen J. The relationship between faecal endotoxin and faecal microflora of the C57BL mouse. In: *Epidemiol. Infect.* 1985; 95(2): 397–402.

76. Schulze C., Oesser S., Hein H., Seifert J. Risk of endotoxemia during the initial phase of gut decontamination with antimicrobial agents. In: *Res. Exp. Med. (Berl.)*. 2001; 200(3): 169–174.

77. Knoop K.A., McDonald K.G., Kulkarni D.H., Newberry R.D. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. In: *Gut.* 2016; 65(7): 1100–1109. Disponibil pe: doi:10.1136/gutjnl-2014-309059

78. Norimatsu M., Morrison D.C. Correlation of antibiotic-induced endotoxin release and cytokine production in Escherichia coli-inoculated mouse whole blood ex vivo. In: *J. Infect. Dis.* 1998; 177(5): 1302–1307. Disponibil pe: doi:10.1086/515291

79. Van Deventer S., Buller H.R., Ten Cate J., et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. In: *Blood.* 1990; 76(12): 2520–2526. Disponibil pe: doi:10.1182/blood.V76.12.2520.2520

80. Bode C., Diedrich B., Muenster S., et al. Antibiotics regulate the immune response in both presence and absence of lipopolysaccharide through modulation of Toll-like receptors, cytokine production and phagocytosis in vitro. In: *Int. Immunopharmacol.* 2014; 18(1): 27–34.

81. Harju K., Ojaniemi M., Rounioja S., et al. Expression of toll-like receptor 4 and endotoxin responsiveness in mice during perinatal period. In: *Pediatr. Res.* 2005; 57 (5 Part 1): 644. Disponibil pe: doi:10.1203/01.PDR.0000156212.03459.A9

82. Salminen A., Paananen R., Vuolteenaho R., et al. Maternal endotoxin-induced preterm birth in mice: fetal responses in toll-like receptors, collectins, and cytokines. In: *Pediatr. Res.* 2008; 63(3): 280–286. Disponibil pe: doi:10.1203/PDR.0b013e318163a8b2

83. Alkharfy K.M., Kellum J.A., Frye R.F., Matzke G.R. Effect of ceftazidime on systemic cytokine concentrations in rats. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44(11): 3217–3219. Disponibil pe: doi:10.1128/AAC.44.11.3217-3219.2000

84. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 169: interim update multifetal gestations: twin, triplet and higher-order multifetal pregnancies. In: *Obstet. Gynecol.* 2016; 128(4): e155–64. Disponibil pe: doi:10.1097/AOG.0000000000001711

85. World Health Organization. *WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes.* 2015. Disponibil pe: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf;jsessionid=68AF40687305B371ECF183FDC9498404?sequence=1.

86. National Institute for Health and Care Excellence. *Preterm labour and birth NG25.* 2015. Disponibil pe: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.

87. Medley N., Poljak B., Mammarella S., Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. In: *BJOG.* 2018; 125(11): 1361–1369. Disponibil pe: doi:10.1111/1471-0528.15173

88. Hantoushzadeh S., Norooznezhad A.H. Inappropriate Antibiotic Consumption as a Possible Cause of Inflammatory Storm and Septic Shock in Patients Diagnosed with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: *Arch. Med. Res.* Epub.2020 Apr. 4. Disponibil pe: doi:10.1016/j.arcmed.2020.03.015

89. Locci M., Nazzaro G., Miranda M., et al. Vaginal lactoferrin in asymptomatic patients at low risk for pre-term labour for shortened cervix:

Cervical length and interleukin-6 changes. In: *J. Obstet. Gynaecol.* 2013; 33: 144–148.

90. Mitchell M.D., Dudley D.J., Edwin S.S., Schiller S.L. Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. In: *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 192: 189–191.

91. Lyon D., Cheng C.Y., Howland L., et al. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: Part I—associations with preterm birth. In: *Biol. Res. Nurs.* 2010; 11: 371–376. [PubMed]

92. Gotsch F., Gotsch F., Romero R., et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. In: *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 2: 5–23.

93. Vesce F., Giugliano E., Bignardi S., et al. Vaginal lactoferrin administration before genetic amniocentesis decreases amniotic interleukin-6 levels. In: *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014; 77: 245–249. [PubMed]

94. Trentini A., Maritati M., Cervellati C., et al. Vaginal Lactoferrin Modulates PGE2, MMP-9, MMP-2, and TIMP-1 Amniotic Fluid Concentrations. In: *Mediators Inflamm.* 2016; 2016. [PubMed]

95. Maritati M., Comar M., Zanotta N., et al. Influence of vaginal lactoferrin administration on amniotic fluid cytokines and its role against inflammatory complications of pregnancy. In: *J. Inflamm. (Lond.)*. 2017; 14.

96. Record M. Intercellular communication by exosomes in placenta: a possible role in cell fusion? In: *Placenta*. 2014, 35(5): 297–302.

97. Menon R., et al. Quantitative proteomics by SWATH-MS of maternal plasma exosomes determine pathways associated with term and preterm birth. In: *Endocrinology*. 2019; 160(3): 639–650.

98. Cantonwine D.E., et al. Evaluation of proteomic biomarkers associated with circulating microparticles as an effective means to stratify the risk of spontaneous preterm birth. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(5): 631.

-
99. Witwer K.W., et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. In: *J. Extracell. Vesicles* 2, 1. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3402/jev.v2i0.20360> (2013).
100. Regal J.F., Gilbert J.S., Burwick R.M. The complement system and adverse pregnancy outcomes. In: *Mol. Immunol.* 2015; 67(1): 56–70.
101. Shimomura R., et al. Alpha-2-macroglobulin as a promising biological marker of endothelial function. In: *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25(4): 350–358.



Comanda Nr. 05/1121
RIDGEONE GROUP SRL

TIPOGRAFIA TAICOM

Coli editoriale: 2.08

or. Chișinău,
str. Alexandru cel Bun, 111

tipograf@taicom.md; www.taicom.md
022-227-368; 067-713-082

Tipografia nu-și asumă răspunderea pentru conținutul
materialelor tipărite