

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

”CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**IMPACTUL VIRUSURILOR ARN ASUPRA SARCINII ȘI A EVOLUȚIEI
MATERNO-FETALE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

PROF.UNIV.DR. CÎRSTOIU MONICA MIHAELA

Student-doctorand

IORDACHE MĂDĂLINA DANIELA

2024

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate.....	5
Lista cu abrevieri și simboluri.....	6
Introducere.....	8
I. Partea generală	
Capitolul 1. Importanța studierii impactului virusurilor ARN asupra sarcinii. Relevanța factorilor de predicție a evoluției nefavorabile materno-fetale.....	9
Capitolul 2. Impactul SARS CoV 2 asupra sarcinii și evoluției materno-fetale.....	10
2.1. Covid 19 în contextul modificărilor imunologice fiziologice și endocrine în sarcină	10
2.1.1. Modificări fiziologice	10
2.1.2. Modificări ale sistemului imunitar.....	10
2.1.3. Modificări hormonale	11
2.2. Transmiterea verticală transplacentară și abnormalitățile placentare. Complicații materno-fetale	12
2.2.1. Transmiterea transplacentară	12
2.2.2. Abnormalitățile placentare	13
2.2.3. Complicații materno-fetale	14
2.3. Parametrii demografici ca factori predictori ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil	15
2.4. Parametrii clinici ca factori predictori ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil	16
2.5. Parametrii paraclinici ca factori predictori ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil	20
2.6. Parametrii obstetricali ca factori predictori ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil	23
2.7. Parametrii fetalii ca factori predictori ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil	25
2.8. Parametrii de management terapeutic ca factori de predicție ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil	25

Capitolul 3. Impactul VHC asupra sarcinii și evoluției materno-fetale.....	26
3.1. Efectele negative ale VHC asupra evoluției materno-fetale	26
3.2. Factori de predicție: demografici, clinici paraclinici, obstetricali și fetalii cu privire la o evoluție maternă nefavorabilă sau la un prognostic fetal nefavorabil	27
Capitolul 4. Impactul HIV asupra sarcinii și evoluției materno-fetale.....	28
4.1. Efectele negative al HIV asupra gravidei și fătului	28
4.2. Factori de predicție: demografici, clinici, paraclinici, obstetricali și fetalii privind evoluția maternă nefavorabilă sau prognosticul fetal nefavorabil în cazul infecției cu HIV	28
Partea Specială (Contribuții personale)	
Capitolul 5. Ipoteza de lucru și obiective.....	31
Capitolul 6. Metodologia generală a cercetării.....	33
A.	
Metodologie.....	33
B. Metode.....	35
Capitolul 7. Rezultate.....	38
7.1 Prima direcție de cercetare.....	38
7.2 A doua direcție de cercetare.....	59
Capitolul 8. Discuții.....	94
Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale.....	98
9.1.	
Concluzii.....	98
9.2. Contribuții personale.....	99
Bibliografie.....	101

Introducere

Deși există înregistrări istorice ale unor infecții posibil virale (*de exemplu, Tucidide a descris simptomele unei astfel de infecții din timpul războiului peloponezic*), conceptul de microorganisme contagioase a fost dezvoltat în secolul XIX de Louis Pasteur și Robert Koch.

Virusurile sunt esențiale pentru înțelegerea sănătății umane datorită rolului lor în declanșarea unor boli și a contribuției la soluții medicale și de mediu.

Virusurile sunt entități non-celulare, cu dimensiuni cuprinse între 20 și 300 de nanometri care constau din acid nucleic (*ADN sau ARN*) într-o capsidă proteică/într-un înveliș lipidic. Virusurile se pot clasifica în virusuri cu înveliș lipidic derivat din membrana gazdei (*envelopate*) și fără înveliș, cu o capsidă proteică (*nude*). Responsabil de replicarea virală e materialul genetic, rolul proteinelor auxiliare este de a înlesni acest proces. Mecanismele lor includ inhibarea sintezei proteinelor gazdei (*modifică funcțiile normale ale celulelor pentru a-și promova propria replicare și răspândire, în detrimentul sănătății gazdei*) și interferența cu semnalizarea interferonului, (*crește expresia genelor care inhibă replicarea virală și activează celulele imunitare pentru a lupta împotriva infecției*). Unele virusuri ARN, spre deosebire de cele ADN (*care pot avea perioade de latență*), se replică în citoplasmă și au stabilitate mai scăzută, deci o rată de mutație mai mare, variantele noi de virusuri apărând mai repede. Luând în considerare ciclul lor de viață și rata ridicată de mutație (*ceea ce le permite să provoace infecții severe și să scape de răspunsurile imune*) virusurile ARN sunt adesea implicate în epidemii, pandemii și prezintă un risc mai mare pentru femeile gravide și pentru făt.

Pentru replicare se bazează pe celulele gazdă, virusurile ADN folosind adesea mecanismul celular al gazdei, iar virusurile ARN codificând uneori enzimele lor de replicare. Patogeneza virală implică efecte citopatice, răspunsuri imune și perturbări ale homeostaziei gazdei.

Prevenirea și tratamentul se bazează în mare măsură pe vaccinuri și, într-o măsură mai mică, pe medicamente antivirale. Vaccinurile sunt cea mai eficientă metodă pentru controlul infecțiilor virale, deși unele virusuri rămân o provocare din cauza ratelor ridicate de mutație și a variabilității. Vaccinurile bazate pe mRNA reprezintă o inovație semnificativă în prevenirea și/sau combaterea bolilor virale, demonstrând eficacitate ridicată și capacitate de adaptare rapidă la noile tulpini virale. Înțelegerea structurii și funcționării virusurilor care au permis dezvoltarea acestor vaccinuri este legată de utilizarea tehnologiilor de secvențiere genomică și proteomică.

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Importanța studierii impactului virusurilor ARN asupra sarcinii. Relevanța factorilor de predicție a evoluției nefavorabile materno-fetale

Studierea impactului infecțiilor cu virusuri ARN asupra sarcinii aduce informații privind sănătatea și siguranța maternă, dezvoltarea fătului, pentru adaptarea conduitei medicale, crearea ghidurilor medicale bazate pe dovezi, dezvoltarea strategiilor de vaccinare, personalizarea tratamentelor, identificarea implicațiilor pe termen lung asupra sănătății, modelarea politicilor de sănătate publică astfel încât măsuri generale, rigide să fie înlocuite cu unele mai flexibile care să aducă în prim plan pacientul, formularea reglementărilor și protocoalelor de asistență medicală pentru situații de urgență, cu luarea în considerare a nevoilor viitoarelor mame, fie ele de natură medicală sau emoțională, gestionarea stresului și anxietății suplimentare ale gravidelor, oferirea unui sprijin corespunzător pentru reducerea stigmatizării etc. [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9]

Capitolul 2. Impactul SARS CoV 2 asupra sarcinii și evoluției materno-fetale

2.1. Covid 19 în contextul modificărilor imunologice, fiziologice și endocrine în sarcină

2.1.1. Modificări fiziologice

Pentru a asigura nevoile metabolice ale fătului, protecția și dezvoltarea sarcinii, pentru a pregăti organismul mamei în vederea nașterii și alăptării intervin o serie de modificări fiziologice, unele expunând gravidele la contactarea infecțiilor.

2.1.2. Modificări ale sistemului imunitar

Adaptările imunologice specifice sarcinii, modificările fiziologice pot amplifica severitatea anumitor boli virale respiratorii, precum sindromul respirator acut sever cauzat de coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [10], afectând atât sănătatea mamei, cât și a fătului pe termen scurt și lung. În urma analizelor de sânge, majoritatea pacientelor gravide infectate cu SARS-CoV-2 prezintă o creștere a diversilor markeri inflamatori. [11]

2.1.3. Modificări hormonale

SARS CoV 2 poate profita de contextul imunologic generat de modificările hormonale care apar în sarcină.

În timpul sarcinii cresc nivelurile de estrogeni, progesteron, gonadotropina corionică umană (*hCG*), relaxina, prolactina, cortizolul, oxitocina, precum și de hormoni tiroidieni, scopul fiind susținerea implantării blastocistului, creșterea fluxului sanguin către organele reproductive, reglarea metabolismului, asigurarea unui suport pentru dezvoltarea placentei, dezvoltarea normală a organelor fătului, împiedicarea apariției contractilității uterine pe parcursul sarcinii, dezvoltarea glandelor mamare, lactație, relaxarea ligamentelor și pregătirea corpului pentru naștere, stimularea contracțiilor uterine în timpul travaliului, etc.

Statistic, sarcina nu crește riscul de infecție cu SARS CoV 2, ci incidența formelor severe de boală. [16] [17]

2.2. Transmiterea verticală transplacentară și abnormalitățile placentare. Complicații materno-fetale

2.2.1. Transmiterea transplacentară

Primele studii au exclus posibilitatea transmiterii verticale transplacentare din lipsa cazuisticii. Studiile ulterioare au prezentat cazuri de nou născuți cu un nivel crescut de anticorpi IgM care nu puteau proveni decât de la mamă.

2.2.2. Abnormalitățile placentare

Infecția cu SARS-CoV-2 a fost studiate pe larg, constatându-se că determină modificări patologice semnificative în placentă precum infiltrarea placentară, complicații tromboembolice, inflamație și degradare vasculară, necroză și ischemie, ceea ce prezintă potențiale riscuri și implicații pentru creșterea fetală și dezvoltarea optimă, putând duce chiar la deces neonatal.

2.2.3. Complicații materno-fetale

- complicații materne: infecție respiratorie severă, insuficiență respiratorie acută, pre-eclampsie și eclampsie, tromboembolism, hemoragie postpartum, hipertensiune gestațională,

necesitatea extracției fătului prin operație cezariană, avort spontan, admiterea în terapie intensivă, ventilație mecanică asistată, deces etc.

-fetale : restricția de creștere intrauterină, naștere prematură, infecție neonatală, complicații neurologice și dezvoltare anormală, suferință fetală acută și sepsisul neonatal etc. [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64]

2.3. Parametrii demografici ca factori predictorii ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil

- vârsta maternă și vârsta gestațională: vârsta maternă peste 35 de ani are valoare de predicție datorită probabilității crescute de complicații obstetricale (*de ex: preeclampsie, naștere prematură*) pe care infecția cu SARS CoV 2 le amplifică, diminuării eficienței răspunsului imun și asocierii comorbidităților.

- statusul socio-demografic, etnia și rasa, accesul la îngrijire prenatală,complanța, urban vs. rural, statutul marital, locul de muncă, vaccinarea

2.4. Parametrii clinici ca factori predictorii ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil

Principalii parametrii clinici, decelați anamnetic, în mod subiectiv sau obiectiv, de personalul medical evaluator [79] [80] [81] [82]: starea general, semne vitale, simptome clinice, lipsa vaccinării, severitatea infecției cu COVID 19, grupa sanguină, imunosupresia, comorbiditățile preexistente - *obezitatea, tromboza și coagulopatia, hipotiroidismul, diabetul, infecțiile bacteriene, hipertensiunea, bolile cardiovasculare, astmul și alte afecțiuni respiratorii*

2.5. Parametri paraclinici ca factori predictorii ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil

În cazul gravidelor infectate cu SARS-CoV-2, parametrii paraclinici relevanți sunt:

a) Teste de laborator:

- sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase), hemoleucograma, profilul inflamator, D-dimeri, transaminazele (AST și ALT), profilul coagulării, hemoglobina și hematocritul, ferritina, ureea și creatinina

b) **Imagistică medicală:**

- radiografia toracică sau CT thoracic, ecografia obstetricală

2.6. Parametrii obstetricali ca factori predictorii ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil

a) complicațiile obstetricale: hipertensiunea gestațională și preeclampsia, travaliul prematur, ruptura prematură a membranelor, diabetul gestational,

b) istoricul obstetrical: multiparitatea, avortul provocat, tulburările placentare

2.7. Parametrii fetalii ca factori predictorii ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil

- greutatea mică la naștere; scorul Apgar la 1 minut, transmiterea verticală transplacentară, rata de creștere fetală, oligohidramnios sau polihidramnios, modificări ale fluxului sanguin, frecvența cardiacă fetală (în general profilul biofizic), anomaliile structurale decelabile ecografic

2.8. Parametrii de management terapeutic ca factori de predicție ai evoluției nefavorabile materne sau ai prognosticului fetal nefavorabil

- administrarea de antivirale, administrarea de corticosteroizi, administrarea de albumină și diuretice

Capitolul 3. Impactul VHC asupra sarcinii și evoluției materno-fetale

3.1. Efectele negative ale VHC asupra evoluției materno-fetale

Sarcina în contextul unei infecții cu virusul hepatitei C (VHC) e asociată cu o serie de complicații materne [*diabet gestațional, pre-eclampsie, naștere prematură, restricție de creștere intrauterină, hemoragie post-partum, colestaza intrahepatică, transmitere verticală transplacentară (facilitată de nivelul ridicat al încărcăturii virale materne, co-infecția cu HIV și ruperea prematură a membranelor)*] și fetale (*greutate mică la naștere, infecție neonatală, anomalii de dezvoltare, admisiile frecvente în secția de terapie intensivă neonatală*), din cauza

inflamației hepatice, a alterării funcției hepatice, implicit și a metabolismului glucozei, a stresului metabolic, precum și din cauza afectării fluxului sanguin, deci și a transportului nutrienților către făt. [168] [169] [170] [171] [172] [173] [174] [175] [176]

3.2. Factori de predicție: demografici, clinici, paraclinici, obstetricali și fetali cu privire la o evoluție maternă nefavorabilă sau la un prognostic fetal nefavorabil

-**factorii demografici:** vârsta maternă avansată, statusul socioeconomic scăzut, statutul marital, nivelul de educație,

- **factorii clinici:** coinfecția cu alte virusuri, comorbidități preexistente, ciroza sau fibroza hepatică severă

- **factorii paraclinici:** niveluri serice crescute ale transaminazelor, încărcătura virală VHC ridicată, markeri serologici ai insuficienței hepatice

- **factorii obstetricali:** istoric de avorturi spontane, naștere prematură, complicații obstetricale în sarcinile anterioare

- **factorii fetali:** restricția de creștere intrauterină, prematuritatea, anomaliile congenitale asociate cu infecția VHC

Capitolul 4. Impactul HIV asupra sarcinii și evoluției materno-fetale

4.1. Efectele negative al HIV asupra gravidei și fătului

Infecția cu HIV determină o progresie accentuată a bolii la gravide, în absența tratamentului antiretroviral, le expune unui risc crescut de complicații obstetricale (*de ex: travaliul prematur, ruptura prematură a membranelor, preeclampsia*) și de infecții oportuniste (*consecință a compromiterii sistemului imunitar*). Transmiterea verticală poate avea loc în timpul sarcinii, nașterii sau alăptării, rata de transmitere fiind drastic redusă în cazul administrării unui tratament corespunzător. Aceasta expune fătul infectat cu HIV unui risc de afecțiuni neurologice și neajunsuri în dezvoltare. Administrarea tratamentului antiretroviral, intervențiile precoce și un management medical adaptat (*evitarea alăptării, gestionarea complicațiilor obstetricale, alegerea metodei de naștere*) sunt esențiale pentru a reduce impactul HIV asupra sarcinii, cât și asupra evoluției materno-fetale.

4.2. Factori de predicție: demografici, clinici, paraclinici, obstetricali și fetali privind evoluția maternă nefavorabilă sau prognosticul fetal nefavorabil, în cazul infecției cu HIV

-factorii demografici relevanți : a) vârsta maternă; b) status socioeconomic; c) mediul rural vs. urban; d) utilizarea terapiei antiretrovirale ;

- factorii clinici importanți: a) comorbidități preexistente; b) istoricul obstetrical:

-factorii paraclinici: a) analize de laborator: valorile hemoglobinei, leucocitelor, transaminazelor, bilirubinei, proteinei C reactive, ureei și creatininei, anemia maternă, raportul dintre celulele T CD4+ și CD8+, încărcătura virală mare ; b) ecografia fetală: anomaliile identificate ecografic.

-factorii obstetricali: a) complicații obstetricale; b) modalitatea de naștere; c) disfuncția renală sau hepatică; d) tulburări de coagulare etc.

-factorii fetali: a) greutatea mică la naștere și prematuritatea; b) anomalii structurale și malformații congenitale; c) restricție de creștere intrauterină; d) infecții congenitale; e) tulburări de ritm cardiac; f) transmiterea verticală a HIV.

PARTEA SPECIALĂ (Contribuții personale)

Capitolul 5. Ipoteza de lucru și obiective

Lucrarea de față *”Impactul virusurilor ARN asupra sarcinii și a evoluției materno-fetale”* își propune evaluarea complicațiilor materno-fetale asociate infecțiilor virale: SARS-CoV-2, Virusul Hepatic C și HIV. Teza este structurată în două direcții de cercetare și are ca scop stabilirea corelațiilor dintre aspectele demografice, clinice și paraclinice ale gravidelor ce asociază o infecție virală și prognosticul fetal.

A. Prima direcție de cercetare a avut ca scop determinarea particularităților clinice și paraclinice ale loturilor studiate. De asemenea, a inclus efectuarea unei analize comparative, folosind parametrii clinici, demografici, obstetricali și fetali între lotul pacientelor cu infecții virale ARN și cel al pacientelor fără infecții virale ARN.

B. A doua direcție de cercetare a studiului a vizat pacientele cu infecție SARS CoV 2, investigându-se existența unor predictorii care sunt asociați cu o evoluție nefavorabilă materno-fetală.

Obiectivele studiului pot fi astfel abordate:

1. realizarea unui profil demografic al gravidelor cu infecții virale ARN
2. identificarea factorilor materni care pot duce la un prognostic nefavorabil al sarcinii
3. realizarea diverselor corelații între variabile de risc
4. identificarea parametrilor paraclinici ce asociază o evoluție nefavorabilă maternă
5. identificarea parametrilor paraclinici materni ce asociază un prognostic fetal nefavorabil

Sursa datelor: Sistemul Informatic al Spitalului Universitar de Urgență București, foile de observație ale pacientelor și fișele neonatale, dosarele medicale personale.

Capitolul 6. Metodologia generală a cercetării

A. Metodologie

1. Tipul de studiu epidemiologic

- studiilor descriptiv, dar și analitic datorită urmării factorilor de risc care influențează prognosticul materno-fetal.

2. Sursele și metodele de colectare a datelor

- informațiile medicale folosite au fost extrase din foile de observație și sistemul informatic InfoWorld al Spitalului Universitar de Urgență București, Clinica de Obstetrică-Ginecologie. De asemenea, datele au fost preluate și din dosarele medicale ale pacientelor, atunci când sarcinile au fost dispensarizate.

3. Determinarea volumului lotului

-a fost realizată pe un eșantion de 179 gravide cu infecții virale ARN (*SARS-CoV-2*, *VHC*, *HIV*) și un lot control de 97 gravide fără infecții virale, care au născut în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București în perioada 01.01.2020 și 31.12.2023.

Criteriile de includere ale pacientelor au fost:

- gravide cu vârsta peste 18 ani cunoscute sau nou-diagnosticate prin screening peripartum, cu infecție VHC, HIV sau SARS-COV-2;
- naștere în cadrul Clinicii de Obstetrică – Ginecologie SUUB;

- consimțământ informat semnat, conform aprobării comitetului local de etică a spitalului.

Criterii de excludere ale pacienților au fost:

- necomplianța la obiectivele studiului și refuzul încadrării.

4. Principii de etică

Studiul s-a desfășurat cu acordul Comisiei de Etică a Spitalului Universitar de Urgență București nr. 58134/16.11.2020.

B. Metode

1. Măsurarea și analiza variabilelor

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat utilizând programul R, versiunea 4.4.0, iar ilustrarea grafică s-a realizat utilizând atât programul de mai sus, cât și Microsoft Excel versiunea 2019. Analiza datelor, codificarea acestora, cât și aplicarea testelor statistice au fost raportate la tipologia variabilelor.

2. Reprezentarea grafică a variabilelor

Au fost utilizate următoarele tipuri de diagrame:

- ✓ Diagrama Box plot
- ✓ Diagramele de tip Bar
- ✓ Diagramele Effect plots

3. Măsurarea datelor prin metode statistice

S-au folosit următoarele metode statistice:

- ✓ Teste Welch T bidirecționale
- ✓ Teste Pearson chi-square
- ✓ Teste Fisher's exact
- ✓ Regresia logistică binominală univariată simplă, cu funcția link probit
- ✓ Regresia Poisson univariată

Capitolul 7. Rezultate

În cadrul tezei au fost analizate 276 de cazuri, care au născut în Spitalul Universitar de Urgență București în perioada 01.01.2020 și 31.12.2023.

Direcțiile de cercetare ale studiului s-au bazat pe cazurile de SARS-CoV-2 și VHC, cazuri care au fost incluse într-un lot intitulat lot A. Lotul control (n=97) se regăsește în studiu ca fiind lotul B. Cazurile pacientelor HIV pozitive au fost analizate separat.

7.1. Prima direcție de cercetare

Prima direcție de cercetare a avut ca obiectiv analizarea comparativă a celor două loturi de studiu (*lotul A și lotul B*) în ceea ce privește parametrii demografici, clinici și paraclinici, obstetricali și fetali (*RCIU, greutate fetală la naștere, scor Apgar la 1 minut*).

Parametrii demografici:

- vârsta gravidelor cu infecții virale ARN a fost în medie mai scăzută decât vârsta pacientelor din lotul control (29.97 +/- 6.25 vs. 31.65 +/- 5.55), dispunând de o valoare a rezultatului semnificativă statistic (p=0.024)

- referitor la lotul pacientelor cu infecție HIV, numărul scăzut al cazurilor înregistrate a permis doar o analiză a variabilelor continue

- vârsta medie a pacientelor HIV pozitive din lotul analizat a fost de 29.89 +/- 5.53 ani;

-66.67% dintre cazurile HIV au fost sarcini nedispensarizate (6 cazuri), iar dintre acestea 22.22% au născut prematur ;

- în lotul pacientelor cu infecție VHC procentul sarcinilor nedispensarizate din acest lot a fost mult crescut, de 80.95%

Parametrii clinici

I. infecție SARS-CoV-2

-în cazul pacientelor din grupul celor cu infecție SARS-CoV-2, ce au prezentat infecții bacteriene, media zilelor de spitalizare a fost de 5.45 +/- 5.43, cu limite cuprinse între 2 și 29 de zile de spitalizare.

-în ceea ce privește pacientele cu infecție SARS-CoV-2, dar fără infecții bacteriene media zilelor de spitalizare a fost de 4.47+/- 3.94 zile.

-raportat la pacientele cu infecție SARS-CoV-2 ce au necesitat internare în Terapie Intensivă, numărul mediu de zile de spitalizare în cadrul lotului A a fost de 15.38 +/- 9.69, în timp ce în lotul control media numărului de zile de spitalizare a fost de 9.75+/- 4.92.

Parametrii paraclinici

I. infecția SARS CoV 2

- valoarea medie a trombocitelor în lotul gravidelor cu infecții virale a fost de 226.77 +/- 73.77 $10^3/uL$, semnificativ crescută comparativ cu cea din lotul control (200.54 +/- 74.02 $10^3/uL$)

- a fost observată o relație semnificativă statistică între valoarea APTT-ului din lotul A (30.01+/- 4.05 %) și valoarea APTT-ului din lotul B (28.05 +/-2.88 %)

-valoarea INR-ului a fost ușor crescută în lotul pacientelor cu infecții virale, comparativ cu lotul control (1.04 +/- 0.65 vs. 0.98 +/- 0.07).

-în ceea ce privește analiza comparativă a gravidelor ce au asociat complicații hipertensive ale sarcinii în cele două loturi, am putut constata că valoarea medie a ALT-ului a fost semnificativ mai crescută în lotul pacientelor cu infecții virale, spre deosebire de lotul control (65.9 +/- 85.73 U/L vs. 41.15 +/- 63.53 U/L)

II. infecția HIV

-o relație direct proporțională între valorile hemoglobinei, hematocritului, leucocitelor, bazofilelor și eozinofilelor raportat la valorile fetale și materne.

III. infecția VHC

- în lotul pacientelor cu infecție VHC infecțiile uro-genitale asociate au fost prezente în 52.38% dintre cazuri.

Parametrii obstetricali

I. infecția HIV

- în 77.78% dintre cazurile HIV modalitatea de naștere a fost reprezentată de operația cezariană, având ca și indicații:

- profilaxia transmiterii verticale a infecției HIV- 3 cazuri (42.86%)
- iminența rupturii uterine- 3 cazuri (42.86%)
- placenta praevia cu metroragie abundentă- 1 caz (14.28%)

II. infecția VHC

-modalitatea de naștere a fost reprezentată într-un procent de 66.67% de operația cezariană, având ca și indicații:

- profilaxia transmiterii verticale (21.43%)
- iminența rupturii uterine (42.86%)
- placenta praevia cu metroragii (14.28%)
- suferința fetală acută (21.43%)

Parametrii fetali

I. infecția HIV

- greutatea medie la naștere a fost de 2900 +/- 508.63 grame ;
- restricția de creștere intrauterină a fost înregistrată în 22.22% dintre cazuri;
- media scorului Apgar la 1 minut a fost de 7,89 +/- 1.36

II. infecția VHC

- greutatea fetală medie a fost de 2455.71 +/- 661.28,
- scorul Apgar mediu la 1 minut a fost de 7.71 +/- 1.1.
- dintre nou-născuții cu scor Apgar la 1 minut mai mic sau egal cu 7, 85.71% au necesitat management terapeutic în Terapie Intensivă Neonatală

7.2 A doua direcție de cercetare

A doua direcție de cercetare a vizat pacientele cu infecție COVID 19, având ca scop determinarea unor predictorii ce asociază un prognostic matern și fetal nefavorabil.

- s-a constatat o relație semnificativă statistic între absența monitorizării antenatale a gravidelor cu SARS-CoV-2 și riscul de a necesita de un management terapeutic în unitatea de Terapie Intensivă ($p=0.048$)
- vârsta gestațională mai mare este asociată cu un risc mai mic de internare în ATI, o vârstă gestațională mai mare cu o săptămână scăzând riscul de internare în ATI cu 12 % ;
- gravidele cu sarcini nedispensarizate au avut un risc de 2 ori mai mare de a fi internate în Terapie Intensivă ;
- o valoare crescută a hemoglobinei este asociată cu un risc mai mic de internare în Terapie Intensivă, o creștere cu 1 g a hemoglobinei ducând la scăderea riscului de internare în Terapie Intensivă cu 34%;
- o valoare crescută a hematocritului este asociată cu un risc mai mic de internare în Terapie Intensivă, o creștere cu 1% a hematocritului scăzând riscul de internare în ATI cu 12%;
- gravidele la care nu a fost administrat Remdesivir, au risc de aproape 10 ori mai mic de a fi internate în ATI;
- gravidele la care nu a fost administrată corticoterapie, au risc de aproape 4 ori mai mic de a fi internate în ATI;
- o relație semnificativă statistic între perioada de spitalizare și vârsta maternă ($p=0.014$), dar și între perioada de spitalizare și mediul de proveniență al pacientei ($p=0.018$) ;
- o creștere cu o săptămână a vârstei gestaționale a fost asociată cu o scădere a numărului de zile de spitalizare cu 12% ;
- infecțiile bacteriene asociate sarcinii au dus la o prelungire a perioadei de spitalizare ($p=0.019$). Astfel, absența lor a fost asociată cu o scădere a perioadei de spitalizare cu 18%
- nedispensarizarea sarcinii a fost asociată cu o creștere a perioadei de spitalizare cu 17%, având semnificație statistică, cu $p=0.047$

- o reducere cu 33% a perioadei de spitalizare a gravidelor cu SARS-CoV-2 ce au născut natural, raportat la cele ce au născut prin operație cezariană ;
- creșterea a hemoglobinei serice cu 1 g a fost asociată cu o scădere a numărului de zile de spitalizare cu 18%
- o creștere cu 1% a hematocritului este asociată cu o scădere a numărului de zile de spitalizare cu 7% ;
- o creștere cu 0.1 mg/dL a creatininei serice este asociată cu o creștere a numărului de zile de spitalizare cu 45% ;
- în cazul gravidelor la care nu s-a administrat Remdesivir, numărul de zile de spitalizare a fost în medie de aproape 3 ori mai mic
- în cazul pacientelor la care nu a fost necesară administrarea anticoagulantului, durata medie de spitalizare a fost cu 36% mai mică;
- corticoterapia, numărul de zile de spitalizare a fost, în medie, cu aproximativ 50% mai mic în cazul pacientelor la care nu a fost folosită această medicație ;
- o vârstă gestațională mai mare cu o săptămână scade probabilitatea (*odds*) de internare în ATI cu 42% ;
- o relație semnificativă statistic a fost descoperită între valorile hemoglobinei materne ($p=0.032$), dar și a parametrilor funcției hepatice;
- o valoare crescută a ALT materne este asociată cu o probabilitate (*odds*) mai mare de internare în Terapie Intensivă a nou-născutului ;
- o semnificație statistică a fost descoperită între administrarea Remdesivirului și probabilitatea de internare a nou-născutului în Terapie Intensivă ($p=0.004$), precum și între administrarea diureticelor și prognosticul fetal ($p=0.007$).
- în cazul gravidelor care nu au urmat terapie cu Remdesivir, riscul ca nou-născutul să fie internat în Terapie Intensivă Neonatală este de 5 ori mai mic
- restricția de creștere intrauterină, dar și scorul Apgar la 1 minut au fost asociate cu un impact semnificativ statistic asupra evoluției neonatale, cu o probabilitate de aproape 10 ori mai mare de internare în Terapie Intensivă Neonatală

Capitolul 8. Discuții

Infecțiile virale ARN asociate sarcinii reprezintă o problemă de sănătate publică de o importanță semnificativă, având în vedere rata crescută a complicațiilor materno-fetale.

Datele cercetării pot fi corelate cu acelea din alte studii din literatura de specialitate.

În ceea ce privește infecția SARS-CoV-2:

- sarcina poate fi asociată cu un risc ridicat de dezvoltare a complicațiilor materne, din cauza modificărilor fiziologice adaptative care implică sistemul imunitar, respirator, cardiovascular, dar și metabolic [200].
- asociază din punct de vedere matern un risc crescut de preeclampsie sau diabet gestațional, dar și o rată mai mare de naștere prin operație cezariană [59] [200].
- riscul de admisie în Terapie Intensivă sau de deces matern este ridicat, cu toate că incidența infecției cu SARS-CoV-2 este comparabilă între pacientele gravide și populația generală [201] [16] [58] [202] [203].
- prognosticul fetal este afectat de un risc crescut de restricție de creștere intrauterină, de naștere prematură sau chiar moarte fetală intrauterină [59] [200].
- infecțiile virale, implicit infecția SARS-CoV-2, pot duce la o exacerbare potențială a patologiilor autoimune, care asociază la rândul lor o morbiditate și mortalitate materno-fetală crescută.

În ceea ce privește infecția VHC asociată sarcinii:

- pacientele cu ciroză indusă de virusul hepatic C apar complicații materne, precum preeclampsie, risc crescut de hemoragie sau de naștere prin operație cezariană ori de moarte maternă,
- relativ la prognosticul fetal, riscurile de naștere prematură, de restricție de creștere sau moarte fetală sunt exponențial ridicate [204] [205] [206] [207].

Infecția HIV:

- asociază o creștere a mortalității și morbidității fetale, în special în cazurile cu o viremie înaltă și în absența tratamentului antiretroviral [211].
- riscul de naștere prematură, de restricție de creștere intrauterină și de moarte fetală in utero se amplifică în sarcinile asociate infecției HIV [212].

Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale

9.1. Concluzii

La începutul anului 2020, țările europene au semnalat primele cazuri de transmitere materno-fetală a COVID 19.

Pandemia a stârnit îngrijorări inclusiv cu privire la impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra femeilor însărcinate.

A fost declanșat un efort uriaș, au fost mobilizate resurse nu doar pentru descoperirea unor vaccinuri și tratamente utile, ci și pentru a lămurii prin studiile inițiate, orice aspect imaginabil care ar putea ușura povara sistemului de sănătate, care ar optimiza rezultatul actului medical și ar putea reduce mortalitatea și morbiditatea, inclusiv cea materno-fetală.

În încercarea de a ne alătura acestui efort am inițiat cercetarea vizând impactul infecțiilor virale ARN asupra sarcinii și, implicit, asupra prognosticului materno-fetal valorificând experiența Spitalului Universitar de Urgență București, în limitele cazuisticii și a datelor uzual colectate. Pentru atingerea obiectivelor cercetării de față am constituit o bază de date complexe, care furnizează informații necesare unei analize statistice.

Cercetarea a ilustrat importanța identificării și gestionării unor factorilor de risc specifici, precum comorbiditățile și relevanța monitorizării unor parametri hematologici cu valoare de predicție a riscului de complicații severe, pentru implementarea unor măsuri medicale preventive, în vederea asigurării unui prognostic favorabil atât pentru mamă, cât și pentru făt. În egală măsură, cercetarea subliniază caracterul esențial al accesului la îngrijire medicală antenatală, regulată și comprehensivă care poate diminua drastic riscul de admisie în terapie intensivă, precum și corelația dintre administrarea de anticoagulante și gestionarea comorbidităților, pe de o parte și numărul zilelor de spitalizare, pe de altă parte. Nu în ultimul rând, cercetarea a întărit ideea că infecția SARS-CoV-2 nu crește riscul de moarte fetală in utero, iar datele expuse privind prevalența, incidența infecțiilor permit decizii de alocare direcționată a resurselor.

Din cele expuse reiese necesitatea unui sistem medical robust și adaptabil care să poată furniza îngrijiri antenatale adecvate, tratamente specifice, personalizate și monitorizare pentru gravidele infectate cu SARS-CoV-2.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. IORDACHE, M., DUMITRU, A., TURCAN, N., & CIRSTOIU, M. M., „Sonographic Signs of SARS-CoV-2, Placentitis. Association with Pregnancy Outcome” *A Journal of Clinical Medicine*, , 2024:19(2)
[https://www.maedica.ro/articles/2024/2/2024_19\(22\)_No2_pg317-321.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2024/2/2024_19(22)_No2_pg317-321.pdf)
Capitolul 7, subcapitolul 7.2, paginile 90-93
2. IORDACHE M, MECA D, CIRSTOIU M, „SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women With Hypothyroidism” *Cureus*, (May 27, 2024),16(5): e61206.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11208840/>
Capitolul 8 pagina 96
3. IORDACHE MD, MECA DC, CIRSTOIU MM., „Fetal Clinical and Paraclinical Outcomes in HIV-Positive Pregnant Women” *Cureus*, 2024 May 3;16(5).
<https://www.cureus.com/articles/250832-fetal-clinical-and-paraclinical-outcomes-in-hiv-positive-pregnant-women#!/>
Capitolul 8.pagina 97

Bibliografie selectivă

- [1] M. Matsushima, H. Horiguchi, „The COVID-19 pandemic and mental well-being of pregnant women in Japan: need for economic and social policy interventions,” *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 2022: 2022:453.
- [2] S. Oddo-Sommerfeld, K. Schermelleh-Engel, M. Konopka, L.V. La Rosa, F. Louwen, S. Sommerlad,, „Giving birth alone due to COVID-19-related hospital restrictions compared to accompanied birth: psychological distress in women with caesarean section or vaginal birth – a cross-sectional study,” *Journal of Perinatal Medicine*, 2022:50:5:539-549.

- [3] Koyucu RG, Karaca PP, „The Covid 19 outbreak: Maternal Mental Health and Associated Factors,” *Midwifery*, 2021: 99:103013.
- [4] H. López-Morales, M.V. Del Valle, L. Canet-Juric, et al., „Mental health of pregnant women during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study,” *Psychiatry Research*, , 2021:295:113567 .
- [5] H. Yan, W. Guo, „Mental health of pregnant and postpartum women during the coronavirus disease 2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis,” *Frontiers in psychology*, 2020:449-453.
- [6] Pindani, M. , Nkondo, M. , Maluwa, A. and Muheriwa, S., „Stigma and Discrimination against People Living with HIV and AIDS in Malawi.” *World Journal of AIDS*, 2014:4, 123-132.
- [7] Rueda S, Law S, Rourke SB., „Psychosocial, mental health, and behavioral issues of aging with HIV.” *Curr Opin HIV AIDS*. , 2014 Jul;9(4):325-31.
- [8] Megan, Curtis., Catherine, A., Chappell., „Evidence for Implementation: HIV/HCV Coinfection and Pregnancy,” *Current Hiv\ aids Reports*, , 2023: 20(1):1-8.
- [9] Po, Hung, Chen., Berkeley, N., Limketkai., Emily, Jusuf., Jing, Sun., Brian, S., Kim., Jennifer, C., Price., Tinsay, Woreta, „Trends in the Prevalence of Hepatitis C Infection During Pregnancy and Maternal-Infant Outcomes in the US, 1998 to 2018..” *JAMA network open*, 2023: 6 7:e2324770.
- [10] M. Sobkowski, B. Piêta, A. Sowińska, M. Grabowska et al., „SARS-CoV-2 in Pregnancy— A Retrospective Analysis of Selected Maternal and Fetal Laboratory Parameters,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022:19(22):15307.
- [11] D. J. J. Sonja A. Rasmussen, „COVID-19 and Pregnancy,” *Infectious Disease Clinics of North America*, 2022:423-433.
- [16] Zambrano L.D., Ellington S., Strid P., Galang R.R., Oduyebo T., Tong V.T., Woodworth K.R., Nahabedian J.F., 3rd, Azziz-Baumgartner E., Gilboa S.M., et al. , „Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status—United States, January 22–October 3, 2020.” *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* , 2020;69:1641–1647..
- [17] Turan O., Hakim A., Dashraath P., Jeslyn W.J.L., Wright A., Abdul-Kadir R., „ Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2

- infection among hospitalized pregnant women: A systematic review.," *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* , 2020;151:7–16..
- [56] Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. , „Pregnancy and COVID-19.," *Physiol Rev.* , 2021 Jan 1;101(1):303-318..
- [57] Vivanti, A.J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S. et al. , „Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection.," *Nat Commun* , 2020;11:3572.
- [58] Knight M, Bunch K, Vousden N, et al., „ Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS)" ,” *BMJ.* , 2020;369.
- [59] Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al., „Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis.," *BMJ*, 2020;370.
- [60] Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Le Doare K, Heath P, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee LA. , „SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes," *EClinicalMedicine*, 2020 Aug;25:100446..
- [61] Barbara Chmielewska, et al., „Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis," *The Lancet Global Health*, 2021/ volume 9, issue 6, E759-E772.
- [62] McKissic D, Perez FA, Puia-Dumitrescu M, Ryan R, Hendrixson DT, Billimoria Z, DiGeronimo R, Sawyer T. , „ Maternal COVID-19 Infection Associated with Fetal Systemic Inflammatory Complications in COVID-19-Negative Neonates: A Case-Series," *Am J Perinatol.* , 2024 May;41(S 01):e1451-e1458..
- [63] S Donthi, J Kloos, D Kaelber, K Gibson, D Olson, „INTRAPARTUM AND 30-DAY POSTPARTUM COMPLICATIONS IN PREGNANCIES WITH ANTENATAL SARS-COV-2 INFECTION," *The Journal of Sexual Medicine*, June 2024, Volume 21, Issue Supplement_5, qdae054.119.
- [64] A.N.Khaleel & N.Y.Alhur, „Coronavirus disease 2019 in pregnancy: clinical manifestations, maternal, and perinatal outcomes," *Zanco J Med Sci, Vol. 28, No. (1), April 2024* .

- [79] Wu Z, McGoogan JM. , „Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.,” *JAMA.*, 2020;323(13):1239-1242.
- [80] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefeje J, Falzon L, Gitlin J, Haji, „Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.,” *JAMA.*, 2020 May 26;323(20):2052-2059.
- [81] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B., „Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet.*, 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
- [82] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. , „Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N Engl J Med.* , 2020 Apr;58(4):711–2..
- [168] Jhaveri R, Swamy GK. , „Hepatitis C Virus in Pregnancy and Early Childhood: Current Understanding and Knowledge Deficits,” *J Pediatric Infect Dis Soc.*, 2014 Sep;3 Suppl 1(Suppl 1):S13-8..
- [169] Steven A. Pergam, Chia C. Wang, Carolyn M. Gardella, Taylor G. Sandison, Warren T. Phipps, Stephen E. Hawes,, „Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008:Volume 199, Issue 1, Pages 38.e1-38.e9,.
- [170] Indolfi, G. et al. , „Immunoregulation in pregnancy and perinatal transmission of HCV,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* , 2014:11, 6–7.
- [171] Kate, R., Woodworth., Suzanne, Newton., Ayzsa, Tannis., Megan, R., Reynolds., Emily, O’Malley, Olsen., Lindsey, Sizemore., Heather, Wingate., Lauren, Orkis., Bethany, Reynolds., Nicole, D., Longcore., Nadia, Thomas., Shin, Y., Kim., Lakshmi et al., „Birth Outcomes among People with Hepatitis C in Pregnancy — Three U.S. States, 2018-2020,” *Scispace*, 2023.
- [172] Guo, Shen., Coelho, Ge., Wei, Shen., Y.H., Liu., X.-Y., Huang, „Association between hepatitis C infection during pregnancy with maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis,” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2023:27 8(8):3475-3488.

- [173] Rabia, Nawaz., Zareen, Naz., Beenish, Iqbal., Muhammad, Ashfaq, Ahmad., MS, RAZA., Muhammad, Raza., Mohammad, Waseem., Ammara, Ahad., K., Shahzadi, „Hcv induced complications during pregnancy and neonatal risks,” *Biological & clinical sciences research journal*, 2024(1):863-863.
- [174] Deng, S., Zhong, W., Chen, W., and Wang, Z., „Hepatitis C viral load and mother-to-child transmission: A systematic review and meta-analysis,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, , 2023:38: 177–186.
- [175] Salemi, J.L., Whiteman, V.E., August, E.M., Chandler, K., Mbah, A.K. and Salihu, H.M., „Maternal hepatitis B and hepatitis C infection and neonatal neurological outcomes.,” *J Viral Hepat*, 2014:21: e144-e153.
- [176] Berkley, Eliza M. F.; Leslie, Kimberly K.; Arora, Sanjeev ; Qualls, Clifford, Dunkelberg, Jeffrey C., „ Chronic Hepatitis C in Pregnancy,” *Obstetrics & Gynecology* , 2008:112(2 Part 1):304-310.
- [200] Sessa, R., Filardo, S., Masciullo, L., Di Pietro, M., Angeloni, A., Brandolino, G. & Porpora, M. G., „SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Clues and Proof of Adverse Outcomes,” *International journal of environmental research and public health*,, 2023:20(3), 2616.
- [201] Overton, E. E., Goffman, D., & Friedman, A. M., „The epidemiology of COVID-19 in pregnancy.,” *Clinical obstetrics and gynecology*, 2022: 65(1), 110-122.
- [202] Collin J, Byström E, Carnahan A, et al., „Public Health Agency of Sweden’s Brief Report: pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden.,” *Acta Obstet Gynecol Scand.* , 2020;99:819–22.
- [203] Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al., „ Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).,” *Obstet Gynecol.*, 2021;137:571–580.
- [204] Post JJ. , „Update on hepatitis C and implications for pregnancy.,” *Obstet Med.*, 2017 Dec;10(4):157–60.
- [205] Puljic A, Salati J, Doss A, Caughey AB. , „Outcomes of pregnancies complicated by liver cirrhosis, portal hypertension, or esophageal varices.,” *J Matern Fetal Neonatal Med.* , 2016;29(3):506–9.

- [206] Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasse H, Mbah AK. , „Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes.,” *Liver Int.* , 2011 Sep;31(8):1163–70.
- [207] Rana, R., Dangal, R., Singh, Y., Gurung, R. B., Rai, B., & Sharma, A. K., „Hepatitis C virus infection in pregnancy and children: its implications and treatment considerations with directly acting antivirals: a review.,” *JNMA: Journal of the Nepal*, 2021:59(241), 942.
- [211] Chilaka, V. N., & Konje, J. C., „ HIV in pregnancy—An update.,” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2021:256, 484-491.
- [212] Wedi, C. O., Kirtley, S., Hopewell, S., Corrigan, R., Kennedy, S. H., & Hemelaar, J. , „Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis.,” *The lancet HIV*, 2016:3(1), e33-e48.