

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***IMPORTANȚA MECANISMELOR
MOLECULARE ÎN SCREENINGUL
PREECLAMPSIEI***

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. CEAUȘU IULIANA**

**Student-doctorand:
CREȚU Oana-Eliza**

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I. PARTEA GENERALĂ	2
1. Preeclampsia: date generale, importanță și baze fiziopatologice	2
2. Epigenetica și rolul său în patogenia preeclampsiei	3
3. Factori de risc, influențe epigenetice și diagnosticul	4
preeclampsiei	4
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	5
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	5
5. Metodologia generală a cercetării	9
6. Studiu 1. Distribuția valorilor PlGF într-un lot de probe materne analizate pe DELFIA Xpress și relevanța clinică pentru suspiciunea de preeclampsie	12
7. Studiu 2. Analiza retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie în perioada 2020–2025.....	14
8. Studiu 3. Analiza retrospectivă a cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii prin aplicația Heart4Mom	14
9. Concluzii și contribuții personale.....	15
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	16
LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	17

INTRODUCERE

Prezenta lucrare abordează modificările epigenetice implicate în preeclampsie, o patologie obstetricală de importanță majoră, caracterizată printr-o etiopatogenie complexă și prin consecințe semnificative asupra sănătății materne și fetale. Alegerea temei este justificată de persistența preeclampsiei ca una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate maternă și perinatală, precum și de dificultățile actuale privind predicția, diagnosticul precoce și individualizarea conduitei terapeutice. În pofida progreselor din medicina materno-fetală, preeclampsia rămâne o entitate clinică heterogenă, cu expresii variabile, de la forme moderate până la manifestări severe, asociate cu afectare multiorganică, disfuncție placentară, restricție de creștere intrauterină și prematuritate.

Actualitatea cercetării derivă din necesitatea integrării datelor clinice clasice cu informații provenite din biologia moleculară, epigenetică și medicina digitală. Preeclampsia nu poate fi explicată exclusiv prin hipertensiunea arterială gestațională sau prin alterările placentare macroscopice, ci trebuie înțeleasă ca rezultat al interacțiunii dintre factori genetici, imunologici, vasculari, metabolici și epigenetici. În acest context, epigenetica oferă un cadru conceptual relevant pentru explicarea modului în care factorii materni și de mediu pot influența expresia genică fără modificarea secvenței ADN, contribuind astfel la disfuncția placentară și la instalarea bolii.

Ipoteza generală a lucrării susține că tulburările hipertensive asociate sarcinii pot fi caracterizate mai riguros printr-o abordare integrativă, care corelează biomarkerii angiogenici, datele clinico-epidemiologice retrospective și instrumentele digitale de monitorizare. Obiectivul general constă în evaluarea integrată a preeclampsiei, eclampsiei și hipertensiunii asociate sarcinii, prin analiza relevanței PlGF în suspiciunea de preeclampsie, caracterizarea cazurilor internate în perioada 2020–2025 și explorarea utilității aplicației Heart4Mom în supravegherea tensiunii arteriale la gravide.

Cercetarea are caracter observațional, retrospectiv și analitic și este structurată în trei studii complementare. Primul studiu investighează distribuția valorilor PlGF și utilitatea acestui biomarker în stratificarea riscului obstetrical. Al doilea analizează profilul clinic și epidemiologic al cazurilor de preeclampsie și eclampsie internate într-un centru spitalicesc. Al treilea studiu evaluează hipertensiunea asociată sarcinii și introduce o componentă digitală inovatoare, reprezentată de aplicația Heart4Mom.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Preeclampsia: date generale, importanță și baze fiziopatologice

Preeclampsia reprezintă una dintre cele mai importante complicații ale sarcinii, având implicații majore asupra sănătății materne, fetale și perinatale. Definiția clasică, centrată pe apariția hipertensiunii arteriale și a proteinuriei după mijlocul sarcinii la gravide anterior normotensive, descrie doar parțial complexitatea acestei patologii. În prezent, preeclampsia este considerată o afecțiune sistemică de origine placentară, rezultată din interacțiunea dintre placentare deficitară, dezechilibru angiogenic, inflamație, stres oxidativ, disfuncție endotelială și alterarea răspunsului imun matern.

Mecanismul fiziopatologic central este reprezentat de invazia trofoblastică insuficientă și de remodelarea incompletă a arterelor spiralate. În sarcina normală, trofoblastul extravilos transformă arterele uterine în vase largi, cu rezistență scăzută, capabile să asigure o perfuzie placentară adecvată. În preeclampsie, această transformare este incompletă, arterele rămân înguste și reactive, iar placenta este expusă hipoxiei intermitente și episoadelor repetate de reoxigenare. Aceste procese induc stres oxidativ, activează căi inflamatorii și favorizează eliberarea în circulația maternă a unor factori antiangiogenici și proinflamatori, responsabili de afectarea endotelială sistemică. Clasificarea preeclampsiei în forme cu debut precoce și tardiv reflectă existența unor mecanisme patogenice distincte. Formele precoce sunt asociate mai frecvent cu defecte majore de placentare, restricție de creștere intrauterină și prognostic matern-fetal sever. Formele tardive sunt influențate într-o măsură mai mare de factori materni preexistenți, precum obezitatea, diabetul, hipertensiunea cronică și vulnerabilitatea cardiovasculară.

Din perspectivă epidemiologică, preeclampsia are o distribuție globală neuniformă, dependentă de accesul la îngrijire prenatală, infrastructura medicală, statutul socio-economic și prevalența factorilor de risc. Povara bolii este mai accentuată în regiunile cu resurse limitate și în mediul rural, unde diagnosticul tardiv și monitorizarea insuficientă cresc riscul complicațiilor [24]. Importanța clinică și socio-economică a preeclampsiei derivă din asocierea cu prematuritatea, restricția de creștere fetală, afectarea multiorganică maternă, creșterea duratei spitalizării și costurile medicale ridicate, în special prin îngrijirea neonatală intensivă. Totodată, mecanismele epigenetice, prin metilarea ADN, modificările histonale și ARN-urile necodante, pot influența expresia genelor implicate în invazia trofoblastică, angieneză și răspuns imun. Astfel, preeclampsia trebuie abordată ca o patologie complexă, interdisciplinară, în care înțelegerea mecanismelor placentare, vasculare, imunologice și epigenetice este esențială pentru predicție, prevenție și management personalizat.

2. Epigenetica și rolul său în patogenia preeclampsiei

Epigenetica reprezintă un domeniu fundamental pentru înțelegerea patogenei preeclampsiei, deoarece explică modul în care expresia genelor poate fi reglată fără modificarea secvenței ADN [65]. Prin mecanisme precum metilarea ADN-ului, modificările histonale și reglarea prin ARN-uri necodante, epigenetica asigură controlul fin al activității genice, diferențierii celulare, adaptării la stres și răspunsului la factorii de mediu [66–68]. În contextul sarcinii, aceste procese au o relevanță majoră, deoarece placenta este un organ dinamic, dependent de activarea și reprimarea coordonată a genelor implicate în implantare, invazie trofoblastică, angiogeneză și remodelare vasculară.

Metilarea ADN-ului reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme epigenetice, având rol în silențierea genelor, menținerea stabilității genomice și stabilirea identității celulare. În preeclampsie, alterarea profilurilor de metilare poate modifica expresia genelor implicate în invazia trofoblastică, adaptarea la hipoxie, angiogeneză și reglarea imunologică. În mod particular, metilarea anormală a genelor VEGF, FLT1 și ENG poate perturba echilibrul dintre factorii proangiogenici și antiangiogenici, contribuind la insuficiența placentară, hipoxie și disfuncție endotelială maternă.

Modificările histonale constituie un alt nivel esențial de reglare epigenetică, influențând structura cromatinei și accesibilitatea genelor pentru transcripție. În placenta normală, aceste modificări susțin invazia trofoblastică, angiogeneza și adaptarea la hipoxie. În preeclampsie, dereglările histonale pot reduce expresia genelor proangiogenice și pot activa căi asociate inflamației și stresului oxidativ, amplificând placentarea superficială și disfuncția placentară.

Un rol central revine și ARN-urilor necodante, în special microARN-urilor, care reglează expresia genică post-transcripțional. MiR-210, miR-155 și miR-21 sunt relevante în preeclampsie prin implicarea lor în hipoxie, răspuns inflamator, angiogeneză, apoptoză și invazie trofoblastică. Supraexpresia acestor molecule reflectă adaptarea insuficientă a placentei la un mediu caracterizat prin hipoxie, inflamație și stres oxidativ.

Prin urmare, epigenomul placentar și circulant poate funcționa ca biomarker diagnostic și prognostic. Semnăturile epigenetice detectabile în sângele matern pot anticipa disfuncția placentară, severitatea bolii și riscul de complicații. Astfel, epigenetica oferă o perspectivă integrativă asupra relației dintre gene, mediu și patologia placentară, deschizând direcții importante pentru predicția, monitorizarea și managementul personalizat al preeclampsiei.

3. Factori de risc, influențe epigenetice și diagnosticul preeclampsiei

Factorii de risc, influențele epigenetice și metodele diagnostice ale preeclampsiei evidențiază caracterul multifactorial al acestei patologii obstetricale. Susceptibilitatea la boală este determinată de interacțiunea dintre predispoziția genetică, factorii ereditari, mediul matern și modificările epigenetice care reglează expresia genelor implicate în placentare, angiogeneză, funcție endotelială și răspuns imun.. Deși preeclampsia nu urmează un model ereditar simplu, antecedentele familiale, particularitățile genetice materne și contribuția genomului fetal sau patern pot influența invazia trofoblastică, remodelarea arterelor spiralate și adaptarea placentară la hipoxie.

Factorii de mediu exercită un impact semnificativ asupra epigenomului placentar. Dieta, fumatul, stresul oxidativ, expunerea la toxine și condițiile socio-economice pot modifica metilarea ADN-ului, structura histonelor și expresia ARN-urilor necodante, influențând astfel funcția placentară și riscul de preeclampsie. Expunerile prenatale și intergeneraționale completează această perspectivă, demonstrând că mediul intrauterin și experiențele biologice anterioare pot lăsa amprente epigenetice persistente, cu efecte asupra sănătății materne, fetale și chiar asupra generațiilor următoare.

Diagnosticul preeclampsiei presupune integrarea evaluării clinice, biologice și imagistice. Monitorizarea tensiunii arteriale, identificarea semnelor de afectare sistemică și analizele de laborator rămân esențiale pentru aprecierea severității bolii. Ecografia obstetricală și examinarea Doppler uterin și fetal permit evaluarea creșterii fetale, a perfuziei placentare și a rezistenței vasculare, contribuind la identificarea precoce a placentării deficitare.

Markerii serici tradiționali, precum PAPP-A, sFlt-1 și PIGF, oferă informații relevante despre activitatea trofoblastică, dezechilibrul angiogenic și funcția placentară. În paralel, markerii epigenetici emergenți, în special metilarea ADN-ului și microARN-urile circulante, au potențial diagnostic și prognostic ridicat, deoarece reflectă modificări moleculare timpurii, detectabile minim invaziv în sângele matern. Astfel, diagnosticul modern al preeclampsiei se orientează către o abordare predictivă, integrativă și personalizată.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Prezenta cercetare pornește de la ipoteza generală că tulburările hipertensive din sarcină, în special preeclampsia, eclampsia și hipertensiunea asociată sarcinii, pot fi caracterizate mai precis și mai util clinic printr-o abordare integrată, care combină biomarkerii angiogenici placentari, analiza retrospectivă a datelor clinice și utilizarea instrumentelor digitale de monitorizare.

Se presupune că valorile PlGF reflectă statusul funcțional placentar și contribuie la stratificarea riscului de preeclampsie, în timp ce analiza retrospectivă a cazurilor internate evidențiază variații temporale, diferențe de severitate și particularități clinico-demografice relevante pentru înțelegerea profilului acestor patologii într-un context spitalicesc real. Totodată, se consideră că integrarea unei aplicații dedicate, precum Heart4Mom, poate completa evaluarea clinică tradițională prin facilitarea monitorizării tensionale continue și prin susținerea identificării precoce a gravidelor cu risc obstetrical crescut.

Obiectivul general al cercetării este evaluarea integrată a tulburărilor hipertensive din sarcină, prin analiza relevanței biomarkerului placentar PlGF în suspiciunea de preeclampsie, caracterizarea retrospectivă a cazurilor de preeclampsie, eclampsie și hipertensiune asociată sarcinii din perioada 2020–2025 și explorarea utilității aplicației Heart4Mom ca instrument complementar de monitorizare a tensiunii arteriale la gravide.

Astfel, cercetarea propune:

1. Evaluarea relevanței clinice a PlGF ca biomarker angiogenic în contextul suspiciunii de preeclampsie, prin analiza distribuției valorilor sale și a utilității în stratificarea riscului obstetrical.
2. Caracterizarea retrospectivă a profilului clinic și epidemiologic al preeclampsiei și eclampsiei într-un serviciu de obstetrică-ginecologie, prin analiza distribuției temporale, a frecvenței, a severității și a structurii categoriilor diagnostice.
3. Analiza retrospectivă a hipertensiunii asociate sarcinii din perspectiva distribuției anuale, a principalelor forme clinice și a relației acestora cu caracteristicile demografice ale pacientelor, în special vârsta maternă.
4. Explorarea potențialului aplicativ al unei soluții digitale de monitorizare, respectiv aplicația Heart4Mom, în supravegherea tensiunii arteriale la gravide și în sprijinirea screeningului și monitorizării cazurilor cu risc hipertensiv.

5. Conturarea unui model integrat de înțelegere și supraveghere a patologiei hipertensive obstetricale, bazat pe corelarea biomarkerilor, a datelor clinice retrospective și a instrumentelor digitale moderne.

Studiul 1 intitulat „*Distribuția valorilor PIGF într-un lot de probe materne analizate pe DELFIA Xpress și relevanța clinică pentru suspiciunea de preeclampsie*” pornește de la ipoteza că valorile serice ale placental growth factor (PIGF) determinate prin metoda automatizată DELFIA Xpress reflectă în mod fidel statusul angiogenic placentar și pot fi utilizate ca instrument util pentru stratificarea riscului de preeclampsie în practica clinică. Se presupune că distribuția valorilor PIGF într-un lot de paciente investigate pentru suspiciune de preeclampsie este caracterizată printr-o variabilitate crescută și o structură ne-gaussiană, determinată de heterogenitatea biologică a populației și de prezența unor subgrupuri cu risc diferit de disfuncție placentară.

O altă ipoteză derivată este aceea că valorile scăzute ale PIGF sunt asociate cu un dezechilibru angiogenic și cu un risc crescut de patologie placentară, în timp ce valorile crescute sunt sugestive pentru o funcție placentară relativ conservată. Totodată, se consideră că utilizarea PIGF ca marker izolat prezintă limitări în zona valorilor intermediare, unde interpretarea necesită integrarea cu alți parametri clinici și biologici.

Obiectivul general al studiului a fost evaluarea distribuției valorilor PIGF într-un lot de probe materne analizate prin DELFIA Xpress și aprecierea relevanței clinice a acestui biomarker în contextul suspiciunii de preeclampsie.

Obiectivele specifice au inclus caracterizarea statistică a valorilor PIGF, evaluarea tipului de distribuție a datelor și identificarea eventualelor abateri de la normalitate, analiza distribuției pe intervale și realizarea unei stratificări clinice a valorilor în funcție de praguri relevante, identificarea valorilor extreme și analiza impactului acestora asupra parametrilor descriptivi, precum și evaluarea diferențelor între grupuri utilizând metode statistice adecvate datelor neparametrice. De asemenea, s-a urmărit identificarea unor posibile influențe preanalitice și administrative asupra rezultatelor și integrarea acestora în interpretarea finală.

Pentru **studiul 2** intitulat „*Analiza retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie în perioada 2020–2025*”, prezenta cercetare pornește de la premisa că preeclampsia și eclampsia reprezintă patologii obstetricale cu impact major asupra prognosticului matern și fetal, a căror expresie clinică și distribuție pot varia de la un an la altul chiar și în cadrul aceluiași serviciu clinic. În contextul practicii medicale curente, analiza retrospectivă a cazurilor internate într-o unitate de obstetrică-ginecologie poate oferi informații relevante privind frecvența, structura și severitatea acestor afecțiuni, precum și asupra modului în care acestea sunt consemnate și clasificate în documentația clinică.

Ipoteza de lucru a studiului este că, în perioada 2020–2025, distribuția cazurilor de preeclampsie și eclampsie internate în cadrul secției Obstetrică-Ginecologie I a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino din București nu a fost

uniformă în timp, existând variații anuale atât în ceea ce privește numărul de cazuri, cât și severitatea formelor clinice înregistrate. De asemenea, se presupune că formele de preeclampsie nespecificată și moderată au avut o pondere importantă în lotul analizat, în timp ce eclampsia a rămas o complicație rară, dar cu relevanță clinică majoră.

Obiectivul general al cercetării a fost reprezentat de analiza retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie identificate în perioada 2020–2025, în vederea caracterizării distribuției lor temporale, a ponderii relative a categoriilor diagnostice și a variațiilor de severitate clinică.

În concordanță cu acest obiectiv general, cercetarea a urmărit mai multe direcții principale. Prima a constatat în descrierea structurii lotului analizat, prin identificarea numărului de paciente, a numărului de înregistrări clinice și a distribuției vârstei. A doua a vizat evaluarea distribuției anuale a cazurilor, pentru a evidenția eventuale variații ale frecvenței preeclampsiei și eclampsiei pe intervalul analizat. Un alt obiectiv a fost cuantificarea ponderii relative a categoriilor diagnostice ICD-10 incluse, respectiv preeclampsie moderată, preeclampsie severă, preeclampsie nespecificată și diferitele forme de eclampsie. De asemenea, s-a urmărit aprecierea variațiilor de severitate clinică de la un an la altul, precum și evaluarea relației dintre anul de externare și distribuția formelor clinice. În plus, a fost analizată relația dintre vârsta pacientelor și categoriile diagnostice, pentru a observa în ce măsură profilul de vârstă poate influența distribuția sau severitatea cazurilor.

Prin atingerea acestor obiective, studiul își propune să contribuie la o mai bună înțelegere a profilului clinic al preeclampsiei și eclampsiei într-un context spitalicesc real și să evidențieze necesitatea unei monitorizări obstetricale riguroase, a unei codificări diagnostice standardizate și a unei supravegheri postpartum adecvate.

Studiul 3 intitulat „*Analiza retrospectivă a cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii prin aplicația Heart4Mom*” prezenta cercetare pornită de la premisa că hipertensiunea asociată sarcinii reprezintă una dintre cele mai frecvente și importante patologii obstetricale, cu implicații majore asupra prognosticului matern și fetal, iar expresia sa clinică poate varia în timp chiar și în cadrul aceluiași serviciu de obstetrică-ginecologie. În practica medicală curentă, analiza retrospectivă a cazurilor internate într-o unitate clinică poate oferi date relevante privind frecvența, structura și dinamica principalelor forme de hipertensiune asociată sarcinii, precum și asupra modului în care acestea sunt consemnate, clasificate și raportate în documentația medicală. În același timp, integrarea unei soluții digitale dedicate, precum aplicația Heart4Mom, deschide perspectiva unei monitorizări moderne și continue a tensiunii arteriale la gravide, cu potențial de utilitate în detectarea precoce a modificărilor tensionale și în susținerea supravegherii cazurilor cu risc obstetrical crescut.

Ipoteza de lucru a studiului este că, în perioada 2020–2025, distribuția cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii internate în cadrul secției Obstetrică-Ginecologie I a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino din București

nu a fost uniformă în timp, existând variații anuale atât în ceea ce privește numărul de cazuri, cât și structura principalelor categorii diagnostice înregistrate. De asemenea, se presupune că hipertensiunea gestațională a reprezentat forma dominantă în lotul analizat, însă în anii recenti s-a conturat o creștere relativă a ponderii hipertensiunii preexistente complicând sarcina. Totodată, se consideră că vârsta maternă mai avansată s-a asociat mai frecvent cu formele de hipertensiune preexistentă decât cu hipertensiunea gestațională. În completarea componentei retrospective, se presupune că aplicația Heart4Mom poate constitui un instrument fezabil și util pentru monitorizarea tensiunii arteriale la gravide, facilitând urmărirea longitudinală a valorilor tensionale și identificarea precoce a unor modificări sugestive pentru risc hipertensiv obstetrical.

Obiectivul general al cercetării a fost reprezentat de analiza retrospectivă a cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii identificate în perioada 2020–2025, în vederea caracterizării distribuției lor temporale, a ponderii relative a principalelor categorii diagnostice și a particularităților clinico-demografice ale lotului, precum și de explorarea aplicabilității aplicației Heart4Mom în monitorizarea tensiunii arteriale la gravide.

Cercetarea a urmărit mai multe direcții principale. Prima a constatat în descrierea structurii lotului analizat, prin identificarea numărului de paciente, a numărului de înregistrări diagnostice și a distribuției vârstei. A doua a vizat evaluarea distribuției anuale a cazurilor, pentru a evidenția eventuale variații ale frecvenței hipertensiunii asociate sarcinii pe intervalul analizat. Un alt obiectiv a fost cuantificarea ponderii relative a principalelor categorii diagnostice ICD-10 incluse în analiză, respectiv hipertensiunea esențială preexistentă complicând sarcina, hipertensiunea secundară preexistentă, hipertensiunea preexistentă nespecificată și hipertensiunea gestațională fără proteinurie semnificativă. De asemenea, s-a urmărit aprecierea modificărilor structurii diagnostice de la un an la altul, precum și compararea dinamicii hipertensiunii gestaționale cu cea a hipertensiunii preexistente. În plus, a fost analizată relația dintre vârsta pacientelor și principalele categorii diagnostice, pentru a observa în ce măsură profilul de vârstă poate influența distribuția formelor clinice de hipertensiune asociată sarcinii. Totodată, componenta aplicativă a studiului a urmărit explorarea fezabilității și utilității clinice a aplicației Heart4Mom ca instrument complementar de monitorizare a tensiunii arteriale la domiciliu, în vederea susținerii screeningului și supravegherii preeclampsiei și a altor tulburări hipertensive din sarcină.

Prin atingerea acestor obiective, studiul își propune să contribuie la o mai bună înțelegere a profilului clinic al hipertensiunii asociate sarcinii într-un context spitalicesc real și să evidențieze atât importanța unei codificări diagnostice riguroase și a unei monitorizări obstetricale atente, cât și potențialul unor instrumente digitale moderne de a sprijini supravegherea gravidelor cu risc hipertensiv.

5. Metodologia generală a cercetării

Studiul 1 intitulat „Distribuția valorilor PIGF într-un lot de probe materne analizate pe DELFIA Xpress și relevanța clinică pentru suspiciunea de preeclampsie” este unul observațional, retrospectiv, bazat pe analiza datelor provenite din determinări de laborator efectuate în cadrul unui lot de paciente investigate pentru suspiciune de preeclampsie. Cercetarea a avut un caracter analitic și descriptiv, urmărind evaluarea distribuției valorilor PIGF și interpretarea acestora în context clinic.

Datele au fost colectate din printul analizorului automat DELFIA Xpress, corespunzător unei serii de determinări efectuate într-o singură zi, asigurând astfel uniformitatea condițiilor analitice. Au fost incluse exclusiv probele de pacient cu status analitic „Accepted”, iar calibratorii și replicatele tehnice au fost excluse din analiza statistică. Lotul final analizat a cuprins 42 de determinări valide.

Determinarea PIGF a fost realizată utilizând metoda imunochimică automatizată bazată pe tehnologia fluoroimunometrică, conform instrucțiunilor producătorului. Toate probele au fost analizate utilizând același lot de reactivi și aceeași curbă de calibrare, ceea ce a contribuit la reducerea variabilității analitice.

Prelucrarea datelor a fost realizată utilizând programul IBM SPSS Statistics (versiunea 26), fiind aplicate metode de analiză descriptivă pentru caracterizarea variabilelor continue. Evaluarea normalității distribuției a fost realizată prin testul Shapiro–Wilk, iar analiza comparativă între grupuri a fost efectuată utilizând testul neparametric Kruskal–Wallis, adecvat pentru datele care nu respectă ipoteza de normalitate.

Valorile PIGF au fost analizate atât ca variabilă continuă, cât și categorială, prin împărțirea în intervale și categorii clinice relevante. Interpretarea rezultatelor a fost realizată în corelație cu datele din literatura de specialitate și cu mecanismele fiziopatologice ale preeclampsiei.

În plus, au fost evaluate aspecte preanalitice și administrative, precum prezența hemolizei, lipemiei sau inconsecvențelor de identificare, pentru a aprecia impactul acestora asupra validității rezultatelor. Toate datele au fost analizate respectând principiile etice și de confidențialitate, prin anonimizarea informațiilor referitoare la paciente.

Studiul 2 intitulat „Analiza retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie în perioada 2020–2025”, a fost conceput ca un studiu retrospectiv, observațional, descriptiv, desfășurat pe baza datelor clinice existente în arhiva electronică a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino din București. Alegerea acestui tip de design a fost justificată de obiectivul lucrării, respectiv evaluarea distribuției și caracteristicilor cazurilor de preeclampsie și eclampsie într-un cadru clinic real, fără intervenție asupra conduitei diagnostice sau terapeutice și fără influențarea traseului medical al pacientelor incluse.

Populația analizată a fost constituită din toate pacientele internate în cadrul secției Obstetrică-Ginecologie I în perioada 1 ianuarie 2020 – 30 iunie 2025, la care a fost înregistrat unul dintre codurile ICD-10 corespunzătoare preeclampsiei sau eclampsiei. Au fost incluse cazurile codificate ca O14.0, O14.1, O14.9, O15.0, O15.1, O15.2 și O15.9, cu condiția existenței datelor clinice și administrative esențiale. Au fost excluse înregistrările incomplete, eronate sau cele care nu aparțineau secției investigate.

Datele au fost extrase retrospectiv din sistemul informatic al spitalului, utilizând fișele de observație electronice și registrele de externare. Pentru fiecare pacientă au fost colectate informații privind vârsta, sexul, numărul fișei de observație, data externării, codul ICD-10 și tipul diagnosticului consemnat. În vederea respectării confidențialității, datele au fost anonimizate, iar numele pacientelor au fost transformate în inițiale.

Din punct de vedere metodologic, au fost definite două unități de analiză: pacienta unică și înregistrarea clinică. Această distincție a fost necesară deoarece aceeași pacientă putea apărea de mai multe ori în baza de date, fie prin mai multe poziții diagnostice în cadrul aceleiași internări, fie prin episoade clinice diferite. Variabilele analizate au inclus parametri demografici, clinici, temporali și nosologici, iar cazurile au fost grupate pe ani calendaristici și pe categorii diagnostice.

Analiza statistică a cuprins atât o componentă descriptivă, cât și una inferențială. Variabilele categoriale au fost exprimate prin frecvențe absolute și procente, iar variabilele continue au fost sintetizate prin medii și deviații standard sau prin mediane și intervale intercuartilice, în funcție de distribuția datelor. Pentru evaluarea relației dintre anul de externare și distribuția codurilor ICD-10 s-a utilizat testul chi-pătrat de independență. Pentru compararea vârstei între grupuri s-au utilizat analiza varianței unifactoriale și testul Kruskal–Wallis, în funcție de îndeplinirea condițiilor de aplicare a testelor parametrice. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$.

Întregul demers de cercetare a fost realizat cu respectarea principiilor etice aplicabile studiilor pe date clinice umane. Datele au fost utilizate exclusiv în scop științific, fără posibilitatea identificării directe a pacientelor, iar studiul a fost desfășurat cu aprobarea comisiei de etică competente.

Studiul 3 intitulat „*Analiza retrospectivă a cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii prin aplicația Heart4Mom*”, a fost conceput ca o cercetare cu structură mixtă, care a integrat o componentă observațională retrospectivă și o componentă pilot aplicativă, orientată spre utilizarea unei soluții digitale de monitorizare a tensiunii arteriale în sarcină. Prin această abordare, studiul a urmărit atât descrierea cazuisticii reale a tulburărilor hipertensive asociate sarcinii într-un centru clinic obstetrical, cât și explorarea posibilității de integrare a unei aplicații mobile în supravegherea gravidelor cu risc hipertensiv.

Perioada analizată a cuprins intervalul 1 ianuarie 2020 – 16 iulie 2025, corespunzător disponibilității datelor în sistemul instituțional. Au fost incluse

toate pacientele la care au fost consemnate coduri de diagnostic compatibile cu hipertensiunea asociată sarcinii, conform clasificării ICD-10 utilizate în raportarea spitalicească. Analiza a avut în vedere atât numărul de paciente, cât și numărul de înregistrări diagnostice, întrucât aceeași pacientă putea figura cu internări repetate, diagnostice multiple sau modificări ale încadrării diagnostice în cursul aceluiași episod clinic ori în episoade succesive.

Din perspectivă metodologică, cercetarea a fost construită pe două unități distincte de analiză. Prima unitate a fost reprezentată de pacienta raportată, utilizată pentru descrierea structurii generale a lotului și a încărcării clinice anuale. A doua unitate a fost înregistrarea diagnostică, utilizată pentru analiza distribuției codurilor ICD, a dinamicii anuale a diagnosticului și a tipului de diagnostic consemnat în sistem. Această separare a fost necesară pentru a evita confundarea numărului de persoane cu numărul de evenimente diagnostice și pentru a permite o interpretare mai fidelă a datelor provenite din surse administrative retrospective.

Cazurile au fost definite pe baza codurilor ICD-10 consemnate în rapoartele spitalicești, fără reclasificare retrospectivă a diagnosticului pe baza criteriilor clinice moderne. Alegerea acestei abordări a urmărit păstrarea fidelității față de realitatea documentării medicale și evaluarea modului în care patologia hipertensivă a sarcinii a fost reflectată în practica clinică de rutină. Diagnosticile au fost analizate atât individual, pe coduri distincte, cât și prin gruparea lor în categorii clinice majore, în special hipertensiune gestațională și hipertensiune preexistentă asociată sarcinii. În interpretarea rezultatelor s-a ținut cont de faptul că diagnosticul administrativ nu surprinde întotdeauna întreaga complexitate fiziopatologică a tulburărilor hipertensive din sarcină și că între diferitele entități clinice pot exista suprapuneri sau tranziții.

Componenta aplicativă a studiului a constat într-o etapă pilot de utilizare a aplicației Heart4Mom, integrată ca instrument digital complementar de monitorizare a tensiunii arteriale la gravide. Această etapă a avut un rol translațional și a urmărit evaluarea fezabilității, acceptabilității și utilității practice a aplicației în context obstetrical. Heart4Mom a fost utilizată pentru înregistrarea periodică a valorilor tensionale măsurate la domiciliu cu ajutorul unui tensiometru validat, în condițiile unei instruirii prealabile a participantelor privind tehnica standardizată de măsurare. Datele introduse în aplicație au permis urmărirea longitudinală a profilului tensional și identificarea unor valori crescute sau a unor tendințe sugestive pentru agravare, cu posibilitatea îndrumării pacientei către reevaluare clinică atunci când situația a impus acest lucru.

Prin urmare, metodologia generală a studiului a combinat analiza retrospectivă a cazuisticii spitalicești cu evaluarea preliminară a unei soluții digitale de telemonitorizare, în vederea obținerii unei perspective integrate asupra hipertensiunii asociate sarcinii. Pe de o parte, studiul a permis descrierea poverii locale a patologiei hipertensive obstetricale și a variațiilor sale în timp. Pe de altă parte, a oferit un cadru de explorare a modului în care

instrumentele digitale pot susține supravegherea gravidelor cu risc, completând monitorizarea convențională și facilitând identificarea precoce a modificărilor tensionale.

Datele au fost extrase manual din rapoartele informatice instituționale și introduse într-o bază de date electronică securizată, creată special pentru acest studiu. Ulterior, acestea au fost verificate, standardizate și recodificate pentru analiză. Au fost analizate variabile demografice, administrative și clinice de codificare, inclusiv vârsta maternă, anul raportării, tipul diagnosticului și codul ICD. În cazul datelor lipsă sau al înregistrărilor susceptibile de duplicare, au fost aplicate reguli prestabilite de validare și deduplicare, iar informațiile incomplete nu au fost imputate statistic.

Analiza statistică a inclus atât metode descriptive, cât și inferențiale. Variabilele categoriale au fost exprimate prin frecvențe absolute și procente, iar variabilele continue prin indicatori de tendință centrală și dispersie. Pentru evaluarea diferențelor dintre ani și dintre principalele categorii diagnostice au fost utilizate teste comparative adecvate, iar pentru explorarea relației dintre variabilele clinico-demografice și categoria diagnostică au fost aplicate modele de regresie logistică.

Studiul are un caracter pilot și translațional, fiind conceput pentru a verifica posibilitatea utilizării unei soluții digitale în monitorizarea tensiunii arteriale la gravide, o problemă deosebit de relevantă în contextul screeningului și urmăririi preeclampsiei. Prin această structură, metodologia cercetării capătă valoare atât explicativă, cât și practică.

6. Studiu 1. Distribuția valorilor PIGF într-un lot de probe materne analizate pe DELFIA Xpress și relevanța clinică pentru suspiciunea de preeclampsie

Studiul a urmărit evaluarea distribuției valorilor PIGF într-un lot de probe materne analizate prin sistemul DELFIA Xpress, cu scopul de a aprecia relevanța clinică a acestui biomarker în contextul suspiciunii de preeclampsie. Distribuția pacientelor pe grupe de vârstă a evidențiat predominanța intervalului 25–30 de ani, reprezentând 33,3% din lot, urmat de grupa 31–35 de ani, cu 29,6%. Astfel, 62,9% dintre paciente s-au încadrat în intervalul 25–35 de ani, corespunzător perioadei reproductive optime.

Lotul inițial a inclus 54 de paciente, însă analiza finală a fost realizată pe baza probelor validate analitic. După excluderea calibratorilor, replicatelor tehnice și a rezultatelor neconforme, au fost analizate 42 de probe de pacient cu status „Accepted”, aparținând aceluiași lot de kit și aceleași curbe de calibrare, ceea ce susține uniformitatea condițiilor analitice. Cele 12 determinări corespunzătoare calibratorilor au fost excluse din analiza statistică, având exclusiv rol tehnic.

Valorile PIGF au prezentat o distribuție eterogenă, cu asimetrie pozitivă și variabilitate crescută. Media a fost de 225,114 pg/mL, mediana de 167,2

pg/mL, deviația standard de 246,8783 pg/mL, valoarea minimă de 9,3 pg/mL, iar maxima de 1323,1 pg/mL. Mediana inferioară mediei indică predominanța valorilor joase și intermediare, în timp ce valorile extreme crescute au influențat media globală.

Stratificarea clinică a evidențiat 6 cazuri cu PIGF <50 pg/mL, corespunzătoare unui risc crescut de disfuncție placentară, 13 cazuri între 50–149 pg/mL, reprezentând o zonă de risc intermediar, și 23 de cazuri ≥ 150 pg/mL, asociate cu risc redus de preeclampsie pe termen scurt. Testul Kruskal–Wallis a confirmat diferențe semnificative între grupuri, $H=32,15$, $p<0,001$.

Observațiile preanalitice, precum hemoliza și lipemia, alături de unele limitări administrative, constituie posibile surse de variabilitate. În ansamblu, PIGF se confirmă ca instrument util de stratificare a riscului, dar interpretarea sa necesită integrare clinică și corelare cu alți biomarkeri.

Prezentul studiu a evidențiat utilitatea determinării placental growth factor (PIGF) ca instrument de evaluare a funcției placentare și de stratificare a riscului în contextul suspiciunii de preeclampsie. Analiza lotului investigat a arătat că valorile PIGF au avut o distribuție largă și eterogenă, cu variabilitate biologică importantă, reflectată prin amplitudinea mare a intervalului de variație, prezența valorilor extreme și abaterea semnificativă de la distribuția normală.

Profilul statistic al biomarkerului a arătat predominanța valorilor joase și intermediare, în timp ce o proporție mai redusă de cazuri a prezentat valori foarte crescute. Această distribuție susține existența unui lot mixt, în care coexistă pacienți cu posibil risc crescut, intermediar și scăzut de disfuncție placentară. Stratificarea clinică a valorilor PIGF a confirmat prezența unui subgrup cu valori <50 pg/mL, sugestive pentru dezechilibru angiogenic și risc crescut de preeclampsie, precum și a unui grup majoritar cu valori ≥ 150 pg/mL, asociate unei probabilități reduse de afectare placentară severă pe termen scurt.

Rezultatele obținute confirmă valoarea PIGF ca biomarker util în practica obstetricală, în special pentru trierea și stratificarea riscului de preeclampsie. Totuși, interpretarea sa nu trebuie realizată izolat, ci integrată într-un context clinic mai amplu, care să includă vârsta gestațională, tabloul clinic matern, investigațiile paraclinice și, ideal, alți biomarkeri angiogenici. Studiul susține astfel relevanța clinică a PIGF, dar și necesitatea unei abordări multidimensionale pentru optimizarea deciziei medicale.

6. Studiu 2. Analiza retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie în perioada 2020–2025

Studiul 2 a avut ca obiectiv analiza retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie internate în Secția Obstetrică-Ginecologie I a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino din București, în perioada 1 ianuarie 2020 – 30 iunie 2025. Cercetarea a avut un design observațional, descriptiv și retrospectiv, bazat pe date clinico-administrative extrase din arhiva electronică a spitalului. Au fost incluse pacientele diagnosticate conform codurilor ICD-10 O14.0, O14.1, O14.9, O15.0, O15.1, O15.2 și O15.9, fiind analizate atât pacienta unică, cât și înregistrarea clinică, pentru a evita suprapunerea dintre persoană și episod diagnostic.

Lotul a cuprins 95 de paciente și 107 înregistrări clinice. Distribuția anuală a evidențiat cel mai mare număr de cazuri în anul 2021, cu 27 de paciente și 28 de înregistrări, urmat de o reducere progresivă în anii ulteriori, cu mențiunea că anul 2025 a inclus doar date până la 30 iunie. Vârsta pacientelor a fost eterogenă, incluzând atât adolescente, cât și gravide cu vârstă maternă avansată, însă analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative ale vârstei între ani sau între clasele diagnostice.

La nivelul întregii perioade, categoria dominantă a fost preeclampsia nespecificată O14.9, reprezentând 41,1% din totalul înregistrărilor, urmată de preeclampsia moderată O14.0, cu 36,4%, și preeclampsia severă O14.1, cu 20,6%. Eclampsia a fost rară, fiind identificată doar în două cazuri. Testul chi-pătrat a demonstrat o asociere semnificativă între anul externării și distribuția codurilor ICD-10, indicând variații reale ale profilului clinic în timp.

Rezultatele subliniază caracterul heterogen al preeclampsiei, necesitatea standardizării codificării diagnostice, consolidarea monitorizării prenatale și importanța supravegherii postpartum, mai ales în contextul formelor severe și al eclampsiei în lăuzie [175–183].

8. Studiu 3. Analiza retrospectivă a cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii prin aplicația Heart4Mom

Studiul 3 a avut ca obiectiv analiza retrospectivă a cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii în cadrul Secției Obstetrică-Ginecologie I a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino din București, în perioada 1 ianuarie 2020 – 16 iulie 2025, precum și explorarea utilității aplicației Heart4Mom ca instrument digital complementar pentru monitorizarea tensiunii arteriale la gravide. Hipertensiunea asociată sarcinii este abordată ca un spectru clinic complex, care include hipertensiunea gestațională, hipertensiunea cronică

preexistentă, preeclampsia și formele suprapuse, cu relevanță majoră pentru morbiditatea maternă și perinatală [184–191].

Cercetarea a avut un design observațional, retrospectiv, descriptiv și analitic, fiind bazată pe rapoarte clinico-administrative spitalicești. Lotul retrospectiv a inclus 475 de paciente și 777 de înregistrări diagnostice, diferența dintre cele două valori reflectând existența unor internări repetate, diagnostice multiple sau reîncadrări clinice. Diagnosticul dominant a fost O13 – hipertensiune gestațională fără proteinurie semnificativă, reprezentând 69,6% din totalul înregistrărilor și fiind consemnat la 76,4% dintre paciente. Hipertensiunea preexistentă, reprezentată prin codurile O10, a însumat aproximativ o treime din cazuri, cu o contribuție importantă a codului O10.0 [203–209].

Analiza temporală a evidențiat o predominanță clară a hipertensiunii gestaționale în perioada 2020–2023, urmată de o creștere a ponderii hipertensiunii preexistente în anii recenti, în special în 2024 și 2025. Diferențele anuale au fost semnificative statistic pentru O13 și O10.0, sugerând o modificare reală sau administrativă a structurii cazuisticii. Vârsta maternă s-a asociat cu probabilitatea diagnosticului de hipertensiune preexistentă, pacientele din această categorie fiind mai vârstnice decât cele cu hipertensiune gestațională.

Componenta pilot Heart4Mom a evidențiat fezabilitatea telemonitorizării tensionale la domiciliu, prin înregistrarea valorilor, urmărirea longitudinală și semnalarea depășirii pragurilor patologice. Astfel, studiul susține integrarea instrumentelor digitale în supravegherea gravidelor cu risc hipertensiv, fără a înlocui evaluarea clinică, ci completând managementul obstetrical modern [220–223].

9. Concluzii și contribuții personale

Prezenta teză de doctorat a urmărit evaluarea integrată a patologiei hipertensive asociate sarcinii, cu accent pe preeclampsie, eclampsie, biomarkerii angiogenici și monitorizarea digitală a gravidelor cu risc. Cercetarea a fost structurată în trei studii complementare, realizate pe date provenite din practica reală a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino” din București, vizând analiza valorilor PIGF, evaluarea retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie în perioada 2020–2025 și caracterizarea hipertensiunii asociate sarcinii, inclusiv prin explorarea aplicației Heart4Mom.

Rezultatele au demonstrat utilitatea PIGF ca instrument de stratificare a riscului în suspiciunea de preeclampsie, prin delimitarea unor categorii clinice corespunzătoare riscului crescut, intermediar și scăzut. Valorile foarte scăzute ale PIGF au fost asociate cu posibilă disfuncție placentară și dezechilibru angiogenic, iar diferențele dintre grupele analizate au fost confirmate statistic prin testul Kruskal–Wallis, $H=32,15$; $p<0,001$.

Analiza retrospectivă a cazurilor de preeclampsie și eclampsie a evidențiat variabilitatea anuală a frecvenței și severității clinice. Au predominat formele de preeclampsie nespecificată și moderată, în timp ce eclampsia a fost rară, dar cu relevanță clinică majoră. Asocierea dintre anul externării și distribuția codurilor ICD-10 a fost semnificativă statistic, $\chi^2(20)=31,64$; $p=0,046$, indicând variații ale profilului cazurilor sau ale practicilor de codificare.

În studiul hipertensiunii asociate sarcinii, hipertensiunea gestațională a reprezentat categoria dominantă, însă s-a observat o creștere recentă a hipertensiunii preexistente, asociată mai frecvent cu vârsta maternă avansată. Componenta Heart4Mom a demonstrat fezabilitatea telemonitorizării tensionale ca metodă complementară supravegherii obstetricale.

Contribuțiile personale constau în constituirea unor loturi originale, analiza statistică a biomarkerilor și cazuisticii, diferențierea metodologică între pacientă și înregistrare clinică, evaluarea retrospectivă extinsă și propunerea unui model integrat biologic, clinic și digital pentru managementul patologiei hipertensive obstetricale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Shandilya V, Sinha N, Rani S. Preeclampsia: prevalence, risk factors, and impact on mother and fetus. *Indian J Cardiovasc Dis Women*. 2023;8(3):193-9. doi:10.25259/IJCDW_32_2023
2. Chiorean DM, Cobankent Aytekin E, Mitranovici MI, Turdean SG, Moharer MS, Cotoi OS, et al. Human placenta and evolving insights into pathological changes of preeclampsia: a comprehensive review of the last decade. *Fetal Pediatr Pathol*. 2024;43(1):33-46. doi: 10.1080/15513815.2023.2274823
3. Okikiade A, Kanu C, Iyapo O, Omitogun O, Adetoye R, Adetoye S, et al. Revised pathophysiology of pregnancy-induced hypertension (preeclampsia): a multisystemic spectrum of the maternal complications. *Int J Res Rep Gynaecol*. 2025;8(1):176-95. doi:10.9734/ijrrgy/2025/v8i1129
4. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol*. 2013;94(2):247-57. doi: 10.1189/jlb.1112603
5. Nwagha TU, Okoye HC, Nonyelu C, Ejezie C, Okafor MT, Ajah L, et al. A scoping review of the prevalence of preeclampsia and its contributions to maternal and perinatal mortality in Nigeria. *Ann Afr Med*. 2026;25(2):237-43. https://doi.org/10.4103/aam.aam_148_25
6. Myatt L. The prediction of preeclampsia: the way forward. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1102-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.047>
7. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L, Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430-41. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14781>

8. Gupta A, Shah K, Gupta V. Early identification of cardiovascular health risks in pre-eclampsia: a biomarker-centric perspective. *INNOSC Theranostics Pharmacol Sci.* 2025;8(3):93-100. <https://doi.org/10.36922/itps.7839>
9. Sánchez KH. Preeclampsia. *Rev Med Sinergia.* 2018;3(3):8-12. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/117> <https://doi.org/10.56294/piii2025393>
10. Chelbi ST, Vaiman D. Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;282(1-2):120-9. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.11.022>
11. Narkhede AM, Karnad DR. Preeclampsia and related problems. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(Suppl 3):S261. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24032>
12. Chen DB, Wang W. Human placental microRNAs and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2013;88(5):130. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.107805>
13. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction. *Compr Physiol.* 2021;11(1):1315-49. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200008>

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. Cretu OE, Dirlau AA, Neacsu AV, Nenciu AE, Ceausu I, *The Role of microRNA-210 in the Pathogenesis and Diagnosis of Preeclampsia—A Systematic Review*, Journal of Clinical Medicine, 2025, 14(21), 7593, FI - 2,9/2024, Q1, capitolul II, pag. 30-43
<https://doi.org/10.3390/jcm14217593>
<https://www.mdpi.com/2077-0383/14/21/7593>
2. Crețu OE, Dîrlău AA, Neacșu AV, Nenciu A, Videnie M, Poalelungi C, Ceaușu I, *Personalized digital care in obstetrics: the impact of Heart4Mom® application in the detection and management of severe preeclampsia*, Ginecologia.ro, 2025, 48(2), articol 10834, FI - nu este cotate JCR/Clarivate, fără quartilă JCR; indexată EBSCO Academic Search, Index Copernicus și DOAJ, capitolul VIII, pag. 107-113
<https://doi.org/10.26416/Gine.48.2.2025.10834>
3. Crețu OE, Poalelungi CV, Neacșu AV, Nenciu A, Ceaușu I, *Epigenetic alterations in preeclampsia: a systematic review of current mechanisms and biomarker potential*, Journal of Medicine and Life, 2026, 19(2), 69-88, FI - nu este cotate JCR/Clarivate la data verificării, fără quartilă JCR, capitolul II, pag. 30-52
<https://doi.org/10.25122/jml-2026-0009>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41958512/>

4. Crețu OE, Poalelungi CV, Neacșu AV, Nenciu A, Ceașu I, *Epigenetic Mechanisms in Preeclampsia: Translational Therapeutic Strategies and Precision-Medicine Perspectives*, Journal of Medicine and Life, 2026, articol acceptat spre publicare; publicarea finală urmează să fie realizată conform calendarului editorial al revistei, FI - nu este cotate JCR/Clarivate la data verificării, fără quartilă JCR, capitolul II, pag. 30-81

DOI/link: se va completa după publicarea finală a articolului

5. Crețu OE, Poalelungi CV, Neacșu AV, Nenciu A, Ceașu I, *Standalone Placental Growth Factor Testing for Early Risk Stratification of Placental Dysfunction and Preeclampsia: A Romanian Real-World Retrospective Study Using the DELFIA Xpress Platform*, Diagnostics, MDPI, 2026, manuscris în curs de publicare în Special Issue Advanced Diagnostics in Women's Health: From Biomarkers to Imaging, FI - 3,3/2024, Q1, capitolul VI, pag. 63-81

DOI/link: se va completa după publicarea finală a articolului

6. Crețu OE, Poalelungi CV, Neacșu AV, Nenciu A, Ceașu I, *Digitalization of Obstetric Care in a New Era: Clinical and Diagnostic Patterns of Preeclampsia and Eclampsia in a Romanian Obstetric Center and the Complementary Heart4Mom Home Blood Pressure Monitoring Component*, Diagnostics, MDPI, 2026, manuscris în curs de publicare în Special Issue Advancements in Maternal-Fetal Medicine: 3rd Edition, FI - 3,3/2024, Q1, capitolul VII, pag. 82-105; capitolul VIII, pag. 107-130

DOI/link: se va completa după publicarea finală a articolului