

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR  
BABEȘ" DIN TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**Departamentul XII Obstetrică și Ginecologie**

**POPESCU DANIELA-EUGENIA**



# **TEZA DE DOCTORAT**

**ASPECTE ALE INFECȚIEI CU SARS-CoV-2 ȘI  
VACCINAREA ANTI-COVID-19 ÎN TIMPUL  
SARCINII - CONSIDERAȚII PERINATALE ȘI  
NEONATALE**

**A B S T R A C T**

**Coordonator științific:**

**PROFESOR DR. BOIA MARIOARA**

**Timișoara**

**2024**



## CUPRINSUL TEZEI

**LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE .....***Error! Bookmark not defined.*

**LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI .....***Error! Bookmark not defined.*

**LISTA FIGURILOR .....***Error! Bookmark not defined.*

**DEDICAȚIE (opțională).....***Error! Bookmark not defined.*

**INTRODUCERE .....***Error! Bookmark not defined.*

**PARTEA GENERALĂ .....***Error! Bookmark not defined.*

### **CAPITOLUL 1. CARACTERISTICILE SARS-CoV-2 ȘI COVID-**

**19.....***Error! Bookmark not defined.*

**1.1. INTRODUCERE.....***Error! Bookmark not defined.*

**1.2. EPIDEMIOLOGIE .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.2.1. Caracteristici epidemiologice ..***Error! Bookmark not defined.*

**1.2.2. Variante îngrijorătoare .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.2.3. Incidența globală .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.2.4. Supravegherea globală.....***Error! Bookmark not defined.*

**1.3. GENOMICĂ, FILOGENIE ȘI TAXONOMIE ..***Error! Bookmark not defined.*

**1.3.1. Structura genomică .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.3.2. Relații filogenetice și Clasificare taxonomică .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.4. PATOGENIE .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.4.1. Intrarea virală și celulele țintă..***Error! Bookmark not defined.*

**1.4.2. Invazia și replicarea celulară ...***Error! Bookmark not defined.*

**1.4.3. Răspunsul imunitar și inflamația .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.4.4. Long COVID .....***Error! Bookmark not defined.*

**1.5. CARACTERISTICI CLINICE .....***Error! Bookmark not defined.*

<b>1.6. DIAGNOSTIC.....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>1.6.1. Metode de diagnosticare .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>1.6.2. Provocări și considerații .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>SUBCAPITOLUL 1.7. TRATAMENT .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>1.7.1. Abordări de tratament.....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>1.7.3. Provocări și considerații .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
 <b>CAPITOLUL 2. INFECȚIA CU SARS-COV-2 ȘI VACCINAREA COVID-19 ÎN TIMPUL SARCINII.....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>2.1. INFECȚIA SARS-COV-2 ÎN TIMPUL SARCINII..</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
not defined.	
<b>2.1.1. Introducere .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>2.1.2. Rezultatele obstetricale după infecția cu SARS-CoV-2 .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>2.1.3. SARS-CoV-2 și Placenta .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>2.1.4. Transmiterea verticală .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>SUBCAPITOLUL 2.2. VACCINAREA ÎMPOTRIVA COVID-19 ÎN TIMPUL SARCINII .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>2.2.1. Beneficiile și siguranța vaccinului în timpul sarcinii .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>2.2.2 Eficacitatea vaccinării împotriva COVID-19 în timpul sarcinii.....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>PARTEA SPECIALĂ .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>CAPITOLUL 3. INTRODUCERE .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>3.1. IPOTEZĂ DE LUCRU .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>3.1.1. Ipoteză generală .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>3.1.2. Ipoteze de cercetare.....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>3.1.3. Ipoteze statistice .....</b>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>

**CAPITOLUL 4. BENEFICIILE VACCINĂRII ÎMPOTRIVA SARS-COV-2  
ÎN SARCINĂ ÎN FAVOAREA PERECHII MAMĂ/NOU-NĂSCUT ..... Error!**  
*Bookmark not defined.*

- 4.1. Obiective ..... Error! Bookmark not defined.**
- 4.2. Material și metodă..... Error! Bookmark not defined.**
- 4.3. Rezultate ..... Error! Bookmark not defined.**
- 4.4. Discuții și concluzii..... Error! Bookmark not defined.**

**CAPITOLUL 5. ANALIZĂ COMPARATIVĂ A MODIFICĂRILOR  
HEMATOLOGICE ȘI BIOCHIMICE LA NOU-NĂSCUȚII DIN MAME CU  
SAU FĂRĂ INFECȚIE COVID-19 ÎN TIMPUL SARCINII ....Error! Bookmark  
not defined.**

- 5.1. Obiective ..... Error! Bookmark not defined.**
- 5.2. Material și metodă..... Error! Bookmark not defined.**
- 5.3. Rezultate ..... Error! Bookmark not defined.**
- 5.4. Discuții și concluzii..... Error! Bookmark not defined.**

**CAPITOLUL 6. EVALUAREA HISTOPATOLOGICĂ ȘI  
IMUNOHISTOCHIMICĂ A PLACENTEI DUPĂ INFECȚIE COVID-19 ÎN  
TIMPUL SARCINII ..... Error! Bookmark not defined.**

- 6.1. Obiective ..... Error! Bookmark not defined.**
- 6.2. Material și metodă..... Error! Bookmark not defined.**
- 6.3. Rezultate ..... Error! Bookmark not defined.**
- 6.4. Discuții și concluzii..... Error! Bookmark not defined.**

**CAPITOLUL 7. IMPACTUL INFECȚIEI CU SARS-COV-2 ÎN  
SARCINĂ ASUPRA CREIERULUI, INIMII ȘI RINICHILUI  
NEONATALE; O PARALELĂ ÎNTRE INFECȚIA COVID-19, VACCINARE  
ȘI SARCINĂ NORMALĂ ..... Error! Bookmark not defined.**

- 7.1. Obiective ..... Error! Bookmark not defined.**
- 7.2. Material și metodă..... Error! Bookmark not defined.**
- 7.3. Rezultate ..... Error! Bookmark not defined.**
- 7.4. Discuții și concluzii..... Error! Bookmark not defined.**

**CAPITOLUL 8. UN CAZ DE COVID-19 ÎN SARCINĂ COMPLICAT  
CU HIDROPS FETALIS ȘI MOARTE INTRAUTERINĂ** Error! Bookmark not defined.

**8.1. Introducere** ..... Error! Bookmark not defined.

**8.2. Prezentare de caz**..... Error! Bookmark not defined.

**8.3. Discuții** ..... Error! Bookmark not defined.

**CAPITOLUL 9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE** ..... Error! Bookmark not defined.

**9.1. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE** .....Error! Bookmark not defined.

**9.2. PERSPECTIVE VIITOARE** ..... Error! Bookmark not defined.

**BIBLIOGRAFIE**..... Error! Bookmark not defined.

**ANEXE - ARTICOLELE PUBLICATE IN EXTENSO**..... Error!

Bookmark not defined.

## **A B S T R A C T**

De-a lungul istoriei omenirii, bolile contagioase au contribuit în mod constant și semnificativ la morbiditate și mortalitate.

Această teză de doctorat este ancorată într-un context global marcat de pandemia COVID-19, o criză de sănătate fără precedent care a afectat profund toate aspectele vieții umane. Până în data de 7 februarie 2024, peste 772 de milioane de cazuri confirmate de COVID-19 au fost raportate Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), cu peste 7 milioane de decese. În România au fost raportate peste 3,5 milioane de cazuri și peste 68 de mii de decese.

În fața acestei realități, fiecare aspect al societății, fiecare domeniu al științei, fiecare individ se află într-o căutare neîncetată de

soluții pentru a înțelege, gestiona și depăși această provocare cu repercusiuni profunde asupra sănătății globale.

În cadrul acestui peisaj complex și provocator, cercetarea din această teză a abordat un domeniu de mare interes și importanță: interacțiunea dintre infecția cu SARS-CoV-2 și sarcină, cu accent pe efectele vaccinării anti-COVID în această etapă crucială și a dezvoltării fetale.

Motivația din spatele alegerii acestei teme este dublă și își are rădăcinile în două direcții distincte, dar strâns legate între ele. Pe de o parte, asistăm la o nevoie acută de a pune în lumină efectele infecției cu SARS-CoV-2 asupra sănătății perinatale și neonatale, într-un context în care datele științifice sunt în continuă evoluție și în care este vitală stabilirea unor protocoale și intervenții medicale adecvate pentru a proteja sănătatea mamelor și a nou-născuților. Pe de altă parte, interesul nostru este stimulat de creșterea rapidă a cercetărilor în domeniul vaccinării împotriva COVID-19 în sarcină, un domeniu de investigație în care există încă multe necunoscute și puține date concrete, iar rezultatele noastre ar putea contribui semnificativ la orientarea practicii medicale și a politicilor de sănătate publică.

Prin urmare, acest subiect este în concordanță cu preocupările internaționale și naționale privind sănătatea maternă și neonatală și este susținut de un cadru larg de cercetare și dezbateri științifică.

Obiectivele principale ale acestei cercetări doctorale includ:

- A investiga efectele infecției cu SARS-CoV-2 asupra sarcinii, fătului și nou-născutului
- A evalua impactul vaccinării împotriva SARS-CoV-2 în timpul sarcinii asupra mamei și a nou-născutului

- A analiza complicațiile perinatale și neonatale asociate cu infecția cu SARS-CoV-2 în comparație cu grupurile de vaccinare și de control

Această teză de doctorat este împărțită în părți distincte, fiecare abordând în profunzime aspecte specifice ale acestui vast subiect:

**Partea specială**, cea mai amplă și mai detaliată secțiune a tezei, va fi dedicată prezentării și analizei a patru studii separate, fiecare abordând subiectul dintr-o perspectivă specifică și folosind metode variate pentru a investiga diverse aspecte ale interacțiunii dintre infecția cu SARS-CoV-2 și sarcină, precum și efectele vaccinării anti-COVID la această populație vulnerabilă.

Pentru a ne ghida investigația, am definit trei etape distincte, urmând structura descrisă de Charbonneau: (1) formularea ipotezelor generale; (2) formularea ipotezelor de cercetare; și (3) formularea ipotezelor statistice.

Ipoteza generală care stă la baza acestei cercetări este că infecția cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii are un impact substanțial asupra rezultatelor perinatale și neonatale. Avem ipoteza că infecția poate duce la consecințe negative atât pentru mamă, cât și pentru nou-născut. Mai mult, presupunem că vaccinarea prenatală împotriva SARS-CoV-2 ar putea oferi un efect protector împotriva acestor rezultate negative. Ipoteza generală cuprinde noțiunea conform căreia infecția virală și statusul de vaccinare al persoanelor gravide joacă un rol semnificativ în modelarea sănătății perinatale și neonatale.

În primul rând, am pornit de la faptul că femeile gravide care sunt vaccinate împotriva SARS-CoV-2 au niveluri mai ridicate de anticorpi împotriva proteinei spike a SARS-CoV-2 în ser și în laptele matern decât femeile gravide nevaccinate care au contractat COVID-19.

Au continuat cercetările pentru a determina efectele infecției cu SARS-CoV-2 asupra nou-născuților. Prin urmare, am considerat că nou-născuții din mamele infectate cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii au profiluri hematologice și biochimice diferite față de nou-născuții proveniți din mame nevaccinate care au contractat infecția COVID-19 în sarcină. Ulterior, au fost cuantificate modificările cerebrale, renale și cardiace la nou-născuții proveniți din mame cu infecție cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii, pornind de la premisa că există diferențe majore între nou-născuții proveniți din mame cu infecție dovedită în timpul sarcinii comparativ cu cei născuți din mame vaccinate în timpul sarcinii împotriva COVID-19 și comparativ cu sarcinile fără patologie asociată. Nu în ultimul rând, studiul a observat și descris al doilea caz din literatura de specialitate de hidrops fetalis și moarte fetală intrauterină ca urmare a infecției cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii.

Primul studiu din cadrul acestei teze validează importanța și avantajele vaccinării împotriva SARS-CoV-2 în timpul sarcinii, ceea ce duce la producerea și răspândirea de anticorpi anti-proteină spike transferați la făt prin placentă și la nou-născut prin alăptare. Un studiu de cohortă a fost efectuat la Spitalul Premièr (Rețeaua de sănătate Regina Maria) din Timișoara, România, în perioada mai 2021 - februarie 2022. Studiul a avut ca scop măsurarea nivelurilor de anticorpi împotriva proteinei spike a SARS-CoV-2 în serul și laptele matern al mamelor și nou-născuților care au fost complet vaccinate în timpul sarcinii. Studiul a inclus 91 de perechi de mame și nou-născuți. Analiza a inclus mamele care au fost vaccinate complet cu vaccinul ARNm (BNT162b2 Pfizer/BioNTech) împotriva COVID-19 în timpul sarcinii. Au fost găsite corelații semnificative între anticorpii materni și neonatali ( $r = 0,95$ ,  $p < 0,001$ ) și între anticorpii din serul matern și cei din laptele matern ( $r =$

0,82,  $p < 0,001$ ). Acest lucru susține transferul de anticorpi de la mamă la copil și sugerează că mamele cu un răspuns imunitar mai puternic oferă o protecție mai bună nou-născuților lor. Eșantionul nostru a inclus 65 de mame vaccinate care nu au contractat COVID-19 și 26 de mame vaccinate care au făcut infecția. Mamele care au experimentat atât infecția, cât și vaccinarea în timpul sarcinii au avut un răspuns imunologic considerabil mai puternic în comparație cu celelalte, după cum indică nivelurile mai ridicate de anticorpi serici (diferența medie = 9146,52;  $t(89) = 9,92$ ,  $p < 0,001$ ). Constatările au fost în concordanță cu numărul de anticorpi identificați în serul neonatal (diferență medie = 8577,14,  $t(89) = 8,95$ ,  $p < 0,001$ ) și în laptele matern (diferență medie = 83,91;  $t(88) = 7,56$ ,  $p < 0,001$ ). Anticorpii serici materni au fost semnificativ asociați cu trimestrul de vaccinare ( $b = 971,91$ ,  $\beta = 0,24$ ,  $t(60) = 1,95$ ,  $p = 0,028$ ) la mamele care nu au avut COVID-19 în timpul sarcinii. Cu toate acestea, nu s-a constatat nicio asociere semnificativă între vârsta mamei ( $b = -160,25$ ,  $\beta = -0,21$ ,  $t(60) = -1,62$ ,  $p = 0,111$ ), numărul de nașteri ( $b = -50,42$ ,  $\beta = -0,01$ ,  $t(60) = -0,07$ ,  $p = 0,945$ ) sau tiroidita autoimună ( $b = -14,91$ ,  $\beta = -0,00$ ,  $t(60) = -0,01$ ,  $p = 0,989$ ). Nivelul anticorpilor din serul matern a crescut cu 971,91 U/mL pe măsură ce intervalul dintre vaccinare și naștere a scăzut. Femeile gravide care au avut COVID-19 în timpul sarcinii și au primit imunizare completă împotriva SARS-CoV-2 au transmis niveluri mai ridicate de anticorpi nou-născuților lor în comparație cu femeile gravide care nu au avut infecția. Nou-născuții proveniți din mame vaccinate care au suferit de COVID-19 au avut o valoare medie a anticorpilor neonatali de 11.414,90 U/mL, în timp ce nou-născuții din mame care au fost doar vaccinate au avut o valoare medie de 2837,76 U/mL. Nivelurile de anticorpi din laptele matern al persoanelor fără COVID-19 în timpul sarcinii au fost

influențate de trimestrul de vaccinare ( $b = 13,60$ ,  $\beta = 0,24$ ,  $t(58) = 1,95$ ,  $p = 0,028$ ). Vârsta maternă, vârsta gestațională, tipul și numărul de nașteri nu au influențat titrul de anticorpi din laptele matern.

Al doilea studiu are ca scop compararea rezultatelor testelor hematologice și biochimice ale nou-născuților proveniți din mame care au fost depistate ca fiind pozitive la COVID-19 în timpul gestației cu cei născuți din mame nevaccinate care nu au contractat infecția SARS-CoV-2 în timpul sarcinii.

Astfel, a fost realizat un studiu de cohortă retrospectiv pe 367 de copii născuți la Spitalul Première (Rețeaua de sănătate Regina Maria), Timișoara, România, pe o perioadă de 10 luni.

În ceea ce privește investigațiile de laborator materne efectuate în momentul nașterii, rezultatele nu au arătat variații semnificative din punct de vedere statistic între cele două cohorte pentru majoritatea măsurătorilor, cu excepția numărului de trombocite. Pe de altă parte, analizele de sânge neonatale au arătat că numărul de leucocite a avut o valoare medie semnificativ statistic mai mică în grupul născut din mame fără COVID-19 în timpul sarcinii. În plus, rezultatele indică faptul că nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește numărul de leucocite ( $p = 0,64$ ) și nivelul hemoglobinei ( $p = 0,33$ ) între copiii născuți din mame simptomatice și asimptomatice. Cu toate acestea, a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește numărul de trombocite ( $p = 0,04$ ), nou-născuții din mame simptomatice având un număr median mai mare de 307 (cu un interval intercuartilic de 73,75), comparativ cu 278 (cu un interval intercuartilic de 51,50) la nou-născuții din mame asimptomatice. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește nivelul hematocritului ( $p = 0,35$ ) și numărul de eritrocite ( $p = 0,18$ ) între cele două grupuri. Prin urmare, cel de-al doilea studiu concluzionează

că nu au existat diferențe semnificative între mamele COVID-19 pozitive și mamele fără COVID-19 în timpul sarcinii în ceea ce privește caracteristicile hematologice și biochimice neonatale.

Cel de-al treilea studiu a avut ca obiectiv principal compararea observațiilor histopatologice și imunohistochimice ale placentei de la mamele care au fost testate pozitiv pentru SARS-CoV-2 în timpul sarcinii cu cele fără infecție pe parcursul gestației. Am examinat 44 de placentes de la paciente care au născut între noiembrie 2021 și august 2022, colectate de la mame care nu au fost vaccinate împotriva infecției cu SARS-CoV-2 înainte/în timpul sarcinii. Evaluarea macroscopică a evidențiat regiuni distincte caracterizate de vilozități avasculare (AV), o indicație clară a fluxului sanguin compromis în cadrul acestor structuri vitale. În plus, au fost observați trombi atât în vasele corionice, cât și în cordonul ombilical, afirmând și mai mult prezența unei malperfuzii vasculare fetale. În grupul pozitiv, a fost observată o constatare remarcabilă, detectându-se vasculopatie trombotică fetală într-un procent uimitor de 29% din cazuri, în contrast puternic cu placentele din grupul de control. Semnificația statistică a acestei discrepanțe a fost confirmată cu o valoare  $p$  de 0,01. Aceste dovezi convingătoare sugerează cu tărie că infecția cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii exercită un impact semnificativ asupra tulburărilor de coagulare. Tromboza intervilozitară, a fost observată într-o proporție semnificativă, reprezentând aproximativ 21% din cazuri. Această constatare este notabilă în comparație cu grupul de control. Cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0,053$ ). Prin intermediul studiului nostru cuprinzător, am constatat o abundență de modificări microscopice care prezintă o corelație puternică cu aspectele vizibile ale placentei. Examinarea acestor detalii microscopice ne-a oferit

informații neprețuite, permițându-ne să înțelegem mai bine mecanismele care stau la baza acestui organ vital. Toate placentele din grupul cu infecție au prezentat o pozitivitate puternică pentru SARS-CoV-2 în membranele placentare, trofoblaste și macrofage ale vilozităților fetale. Placentele din grupul COVID-19 au prezentat o multitudine de caracteristici semnificative care au demonstrat impactul virusului asupra sănătății placentei. Aceste caracteristici, cum ar fi infarctul placentar, depunerea de fibrină periviloasă, fibrină intervilozitară, maturarea placentară întârziată, corangioza, corioamnionita și prezența meconiului, oferă o perspectivă crucială asupra complexității acestei afecțiuni. Printre aceste caracteristici, infarctul placentar a fost observat în 17 % din cazurile din grupul COVID-19 pozitiv, comparativ cu doar 5 % în grupul de control negativ ( $p = 0,4$ ). Această diferență notabilă evidențiază influența potențială a COVID-19 asupra complicațiilor vasculare placentare. Mai mult, depunerea de fibrină perivilozitară a fost constatată în aproximativ 29% din placentele COVID-19 pozitive.

Cel de-al patrulea studiu are ca scop identificarea nou-născuților proveniți din sarcini cu infecție cu SARS-CoV-2 și investigarea gradului de complicații neonatale cu ajutorul ultrasonografiei cardiace, abdominale și cerebrale, a testelor auditive și a oftalmoscopiei indirecte. Cercetarea noastră a comparat efectele infecției cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii cu vaccinare COVID-19 și ale sarcinilor normale asupra creierului, inimii și rinichilor neonatali prin examinări ultrasonografice în primele 4 zile după naștere, împreună cu screening-ul auditiv și evaluarea oftalmologică. Un număr mare de nou-născuți, și anume 152 (91%), din grupul COVID-19 au avut examinări ecocardiografice normale, în comparație cu grupul de vaccinare cu 86 (95%) evaluări normale și cu grupul de control cu 190 (95%). Constatările patologice au

fost separate în două categorii: foramen ovale patent (PFO) și boli cardiace congenitale (CHD). Pentru clasa foramen ovale patent, au fost găsite opt cazuri în grupul COVID-19 (4,8%), trei cazuri în grupul de vaccinare (3,3%) și nouă cazuri în grupul de control (4,5%). Nu s-a obținut nicio asociere pentru această categorie ( $p > 0,9$ ). Ecografia cerebrală a detectat mai multe anomalii, de la hemoragie intraventriculară (IVH) (gradul 1, 2 și 3) la encefalopatie hipoxic-ischemică (HIE) (gradul 1, 2 și 3), chisturi ale plexului coroid, ventriculomegalie severă și infarct cerebral. Cea mai frecventă anomalie a fost hemoragia intraventriculară de gradul 1 și encefalopatia hipoxic-ischemică gradul 1 pentru toate grupurile. Hemoragia intraventriculară de gradul 1 a fost cel mai frecvent tip de leziune, cu 24 de cazuri (14%) în grupul COVID-19, 12 cazuri în grupul de control (6%) și doar 3 cazuri în grupul vaccinat (3,3%), ceea ce a făcut diferența în modificările ecografice ale celor născuți cu infecție cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii ( $p < 0,002$ ). HIV de gradul 2 și gradul 3 nu au fost la fel de frecvente, cu trei constatări în rândul grupului COVID-19 (1,8%) pentru gradul 2 și una (0,6%) pentru gradul 3 și niciuna pentru celelalte grupuri.

În cazul leziunilor de encefalopatie hipoxic-ischemică, diferențele au fost mai mari. Am determinat date semnificative din punct de vedere statistic în cazul pacienților cu HIE de gradul 1: 35 în grupul COVID-19 (21 %) față de 12 în grupul de control (6 %) și 2 în grupul de vaccin (2,2 %), rezultând o valoare  $p$  de  $<0,001$  și demonstrând modul în care infecția gestațională poate induce tulburări de sângerare.

Ecografia abdominală a observat o serie de anomalii, cum ar fi hidronefroza unilaterală și bilaterală, duplicarea renală, megaureterul, duplicația pieloureterală, rinichiul în potcoavă și vezica biliară septată. Cea mai frecventă constatare în rândul pacienților din grupul COVID-19

a fost hidronefroza unilaterală de gradul 1, cu 27 de cazuri (16 %), în timp ce grupul de vaccinare a avut doar trei cazuri (3,3 %), iar grupul de control a avut 11 cazuri, adică aproape o treime (5,5 %), sugerând o posibilă corelație între infecția cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii și rinichiul fetal și neonatal ( $p < 0,001$ ). Pentru populația studiată de noi, toți pacienții au fost testați auditiv cu ajutorul screening-ului de otoemisie acustică în combinație cu răspunsul trunchiului cerebral la stimul auditiv (EOAE-ABR). Niciunul dintre membrii grupului COVID-19 și nici cei din grupul vaccinat nu a avut un rezultat negativ la test. Studiul nu a constatat nicio anomalie oculară la copiii proveniți din mame infectate cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii în comparație cu celelalte grupuri evaluate, ceea ce sugerează că infecția în timpul perioadei de gestație nu are niciun efect asupra anomaliilor oculare. Studiul concluzionează că inima fetală nu pare să fi fost afectată în mod negativ, deși au fost observate șase malformații cardiace în grupul COVID-19, însă nu s-a făcut nicio corelație în comparație cu grupurile de vaccin și de control. Hemoragia intraventriculară de gradul 1 și encefalopatia hipoxic-ischemică de gradul 1 au fost cele mai frecvente în rândul sugarilor proveniți din mame cu infecție SARS-CoV-2. Anomalia renală care s-a dovedit a fi cea mai frecventă în acest grup a fost hidronefroza unilaterală de gradul 1. Boala COVID-19 în timpul sarcinii nu a avut niciun efect asupra funcției auditive sau vizuale.

Teza prezintă, de asemenea, un caz de sarcină complicată cu hidrops fetalis care s-a dezvoltat la 7 săptămâni după recuperarea postinfecție cu SARS-CoV-2, rezultând o patologie fetală intrauterină în asocieră cu o infecție placentară documentată cu SARS-CoV-2. După cunoștințele noastre, acesta este al doilea caz raportat în literatura de specialitate de infecție cu COVID-19 complicată de hidrops fetalis și

moarte fetală intrauterină. Sunt necesare mai multe date privind femeile gravide infectate cu COVID 19 și feteșii acestora pentru a crea orientări pentru practica clinică în vederea prevenirii rezultatelor potențial negative și a complicațiilor fetale. Până când vor fi disponibile răspunsuri mai exacte, este necesară o supraveghere sporită a femeilor gravide și a feteșilor acestora.

În cele din urmă, direcțiile viitoare pentru interacțiunea dintre infecția cu SARS-CoV-2 și sarcină, cu accent pe efectele vaccinării împotriva COVID-19 în această etapă critică a vieții femeii și a dezvoltării fetale, rămân promițătoare și relevante în lumina pandemiei COVID-19 în curs de desfășurare și a evoluției cunoștințelor științifice.

În această teză de doctorat, contribuțiile personale sunt plasate într-un orizont istoric, științific și global care reflectă evoluția continuă a cunoașterii umane și a practicilor medicale în contextul pandemiei COVID-19. Din punct de vedere științific, contribuțiile oferă noi date, analize și perspective în ceea ce privește interacțiunea dintre infecția cu SARS-CoV-2, vaccinarea anti-COVID și sarcină. Prin studiile realizate în cadrul acestei teze, au fost evidențiate efectele importante ale infecției asupra sănătății perinatale și neonatale, precum și potențialele beneficii ale vaccinării în timpul sarcinii.