

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI

TEZĂ DE DOCTORAT

CONSIDERAȚII ASUPRA ETIOPATOGENIEI ȘI PROFILAXIEI
NAȘTERII PREMATURE

DOCTORAND:

Asist. Univ. Dr. ANASTASIU COSTIN-VLAD

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Dr. CRIȘAN NICOLAE

2008

INTRODUCERE ȘI IMPORTANȚA PROBLEMEI

Nașterea prematură este una dintre cele mai dificile, complexe și delicate probleme ale medicinei moderne. Această problemă antrenează ramuri din ce în ce mai diverse ale medicinei: de la obstetrică și neonatologie până la imunologie, genetică și cercetare fundamentală.

Impactul deosebit al prematurității asupra mortalității și morbidității neonatale dar și consecințele pe termen lung asupra sănătății populației transformă nașterea prematură dintr-o problemă a obstetricii într-una socială și de politică sanitară. Astăzi este acceptat faptul că incidența prematurității este unul dintre cei mai importanți indicatori de sănătate.

Deși supraviețuirea prematurilor a fost net îmbunătățită în ultimii 20-30 de ani aceștia furnizează între 70% și 85% din decesele și morbiditatea la nou-născuți. Această proporție variază destul de puțin în funcție de sursele citate astfel: Public Health Agency of Canada atribuie prematurilor 70% din decesele neo-natale; American College of Obstetricians and Gynecologists indică o proporție de 75-80% iar țările Europei occidentale o proporție de 60-70%.

În ciuda progreselor recente făcute de medicina materno-fetală și terapia intensivă neo-natală nu s-a reușit scăderea netă a ratei complicațiilor pe termen lung specifice prematurității: displazia bronhopulmonară, hemoragiile intracerebrale cu sechelele lor, deficitul neuro-psihic, persistența circulației fetale, enterocolita necrotizantă, retinopatia prematurității și multe alte disfuncții organice. Recent, odată cu apariția conceptului „fetal programming” numeroase alte boli cronice ca: ateroscleroza, cardiopatia ischemică, diabetul zaharat de tip II și obezitatea își găsesc elemente etiopatogenice în cadrul prematurității. Astfel prematurii constituie un important contingent populațional de sechelari somatici sau neuropsihici ce vor pune la grea încercare sistemele de asistență medicală.

Deși asistăm la o avalanșă de cunoștințe noi ce privesc etiopatogenia nașterii premature, mecanismele complexe ce alcătuiesc acest lanț patogenic sunt încă incomplet elucidate. Această incompletă cunoaștere a etiopatogeniei duce inexorabil la ineficiența relativă a metodelor terapeutice actuale dar mai ales la imposibilitatea instituirii unei prevenții reale a nașterii premature. Astfel, marea majoritate a măsurilor terapeutice ce vizează prelungirea gestației nu pot fi considerate net eficiente, iar cele ce vizează îmbunătățirea prognosticului fetal nu rezolvă nici pe departe toate problemele prematurului.

Ineficienței terapiilor actuale i se adaugă creșterea globală și persistentă a incidenței nașterii premature în ciuda tuturor progreselor făcute de medicina modernă. Trebuie precizat că această creștere este evidentă chiar și în țările dezvoltate, cu sisteme de asistență medicală puternice, iar determinismul său este incomplet elucidat.

Pomind de la aceste premize clinice și epidemiologice nefaste în abordarea nașterii premature (ineficiența terapiei, rată consistentă a complicațiilor imediate și tardive, creșterea incidenței) devine imperioasă schimbarea atitudinii față de această entitate și orientarea către prevenție. Dar și aici se face simțită insuficiența cunoașterii etiopatogeniei, ce face ca predicția nașterii premature să fie încă ineficace. Eșecul metodelor mai vechi de predicție și prevenție este datorat necorelării cu lanțul

etiopatogenic. Testele recente de predicție și evaluare a riscului de naștere prematură ce se bazează pe cunoștințele actuale sunt încă insuficiente și dificil de aplicat în practică.

Impactul socio-economic al acestui sindrom este redutabil, fiind considerat o adevărată „povară” chiar în țările cu sisteme de asistență bine finanțate. Acest impact pare să se amplifice de la an la an atât prin creșterea incidenței dar mai ales prin ineficiența „consecventă” a metodelor terapeutice ce induce costuri din ce în ce mai mari pentru medicații controversate, măsuri de terapie intensivă neo-natală tot mai sofisticate și programe „agresive” de prevenție.

Lucrarea de față își propune reevaluarea cunoștințelor recente privind etiopatogenia nașterii premature coroborată cu revizuirea noilor metode de predicție și prevenție a acestui sindrom și elaborarea unui protocol de urmărire și intervenție terapeutică cât mai eficace dar în același timp facil și aplicabil în condițiile țării noastre.

În SUA incidența este aproximativ 12% (cu variații între 10% și 13% în funcție de zonă geografică) cu o tendință de creștere constantă cu cca. 1% în fiecare decada pe parcursul ultimilor 40 ani: de la 6,7 % în 1967 la 12,1% în 2002.

În Canada incidența nașterii premature este mult mai scăzută: 6,8% dar în creștere de la 6,3% în ultimii 10 ani. O incidență similară (cca. 7%) este raportată în Franța, Germania și Marea Britanie.

Țările nordice (Norvegia și Suedia) prezintă cea mai redusă incidență din Europa - între 4 și 5%,

Noua Zeelandă raportează cca. 6% nașteri premature (în creștere de la 4% în 1980) cu o incidență a nașterilor sub 32 săptămâni constantă sub 1%.⁴

China și majoritatea țărilor asiatice dezvoltate prezintă valori similare (6%).

În schimb în țările africane incidența nașterii premature atinge cote de 15-18%.

Faptul că țări cu populații similare, niveluri socioeconomice și sisteme sanitare comparabile prezintă incidențe similare ale nașterii premature, pare să ateste implicarea factorilor populaționali și demografici în etiopatogenia nașterii premature.

În România în anul 2000 s-au înregistrat 9% nașteri premature, iar la Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „I.A.Sbârcea” Brașov s-au înregistrat între 2000 și 2004 în medie 13,8% nașteri premature cu o tendință marcată de creștere de la 10,8% în 1990 la 14,3% în 2004. Mortalitatea neonatală precoce la prematuri a fost între 2000 și 2004 - 61.6%, iar procentul de decese neonatale furnizat de prematuri a fost de 80%.

Prematuritatea era un concept obscur până la introducerea de către Ylppö în 1913 a limitei de 2500g ca și criteriu definitor, introducându-se astfel criteriul greutatea ca etalon important al definirii prematurului.

Organizația Mondială a Sănătății (1961) consideră prematură o naștere ce survine înainte de încheierea săptămânii 37 de gestație (< 259 zile) făcând distincția între feții cu greutate mică la naștere și prematurii propriu-ziși.

Potrivit Clasificării Internaționale a Maladiilor (International Classification of Diseases ICD-9) limita inferioară de declarare a unui născut viu este considerată 500g greutate și/sau 22 săptămâni de vârstă gestațională. Această clasificare folosește criteriul greutatea pentru a cataloga nou-născuții: „low birth weight” (LBW - sub 2500 g), “very low birth weight” (VLBW – între 1500 și 1000g) și “extremely low birth weight” (ELBW – sub 1000 g). Astfel se face simțită nevoia de diferențiere între feții cu greutate mică la naștere și feții cu adevărat prematuri, vârsta gestațională fiind mai importantă pentru maturitatea diferitelor organe și sisteme ale fătului. Astăzi ne este la îndemână stabilirea cu precizie a vârstei gestaționale prin anamneza istoricului menstrual, teste biochimice și investigații ecografice în prima jumătate a sarcinii, dar aceste metode nu sunt aplicate sistematic tuturor gravidelor, ducând astfel la dificultăți diagnostice în cazul feților cu

greutate mică la naștere. Mai mult, apar dificultăți în aprecierea feților prematuri ce asociază restricție de creștere intrauterină și chiar a feților cu greutate normală dar cu vârstă gestațională mică, fapt ce poate duce la diagnostice eronate și omisiuni terapeutice importante.

Datorită dificultăților în stabilirea vârstei gestaționale este preferat criteriul greutății la naștere, fiind considerați prematuri copiii cu greutate mai mică de 2500g.

Dacă la limita superioară a definiției se pune problema diagnosticului diferențial cu întârzierea de creștere intrauterină (până la 1/3 din feții sub 2500g nu sunt de fapt prematuri), la limita inferioară se face simțită dezbateră asupra viabilității fătului. Ratele diferite de supraviețuire obținute pentru prematurii cu greutate foarte mică au dus la variații ale terminologiei acceptate de diverse țări ca limită legală pentru declararea unui născut viu, fapt ce aduce dificultăți suplimentare în compararea diverselor statistici privind prematuritatea.

Supraviețuirea prematurilor, în special a celor cu greutate mică și foarte mică s-a modificat substanțial în ultimii 20 de ani. Între 1982 – 1986 (anterior introducerii surfactantului în terapia intensivă neonatală) se citează următoarele rate de supraviețuire în funcție de vârsta gestațională: 23 săptămâni – 1,8%; 24 săptămâni – 9,9%; 25 săptămâni – 15,5%; 26 săptămâni – 54,7%. După introducerea surfactantului au fost publicate rate spectaculoase de supraviețuire (1993-1996) : 23 săptămâni – 20%; 24 săptămâni – 50%; 25 săptămâni – 60%; 26 săptămâni – 80%.

În ceea ce privește „limita superioară” a prematurității majoritatea autorilor sunt de acord că rata complicațiilor imediate nu este semnificativ diferită de cea a copiilor la termen pentru nașterile ce survin după 34 de săptămâni. Greutatea fetală „critică” ce ar trebui să impună măsuri energice de prevenție a nașterii premature este estimată la 1900g.

Din punct de vedere al legislației se observă diferențe semnificative în încadrarea prematurității:

- în SUA limita inferioară este considerată săptămâna 20 sau 500g greutate la naștere,
- în Marea Britanie este săptămâna 24 sau 750g ,
- în România limita inferioară este considerată săptămâna 28 sau 1000g greutate la naștere.

Există diferențe și în terminologia cu viză etiopatogenică folosită de diversele școli de obstetrică. Școala americană de obstetrică clasifică această entitate după modul de producere în Preterm Labor (PTL) și Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) și nu acceptă termenul „amenințare de naștere prematură”, termen acceptat însă de școala britanică („threatened preterm labor”). Această clasificare comportă mecanisme patogenice diferite și atitudine terapeutică diferențiată. Nașterea prematură cu indicație medicală sau obstetricală este considerată unanim o entitate separată.

ACOG propune următoarele criterii pentru diagnosticul travaliului prematur (PTL): contracții uterine cu o frecvență de 4 în 20 min / 8 în 60 min și modificări cervicale progresive apărute la vârste gestaționale cuprinse între 20 și 37 săptămâni; dilatație cervicală mai mare de 1 cm; ștergerea colului mai mare de 80%.

Ruptura prematură a membranelor înainte de termen (PPROM) este definită astfel: ruptura membranelor ce survine înainte de 37 săptămâni cu mai mult de o oră înainte de instalarea travaliului. Dacă perioada până la instalarea travaliului depășește 12 ore se folosește termenul „prolonged PPROM”.

Școala românească de obstetrică nu diferențiază travaliul prematur cu membrane intacte de cel cu membrane rupte prematur, dar folosește termenul „amenințare de naștere prematură” (unii autori recomandă – „iminență de naștere prematură”) pentru a descrie

entitatea clinică premergătoare instalării travaliului propriu-zis. Amenințarea de naștere prematură se caracterizează astfel: CUD intempestive instalate între săptămânile 28 – 36 de gestație, neregulate sau regulate; modificări cervicale incipiente (col scurtat, incomplet șters sau șters dar cu dilatație mai mică de 2 cm sau absentă); segment inferior format; prezentație ușor coborâtă; eventual pierdere redusă de sânge pe cale vaginală. Tratatamentul este eficace în peste 50% din cazuri oprind evoluția către travaliul prematur instalat și prelungind evoluția sarcinii.

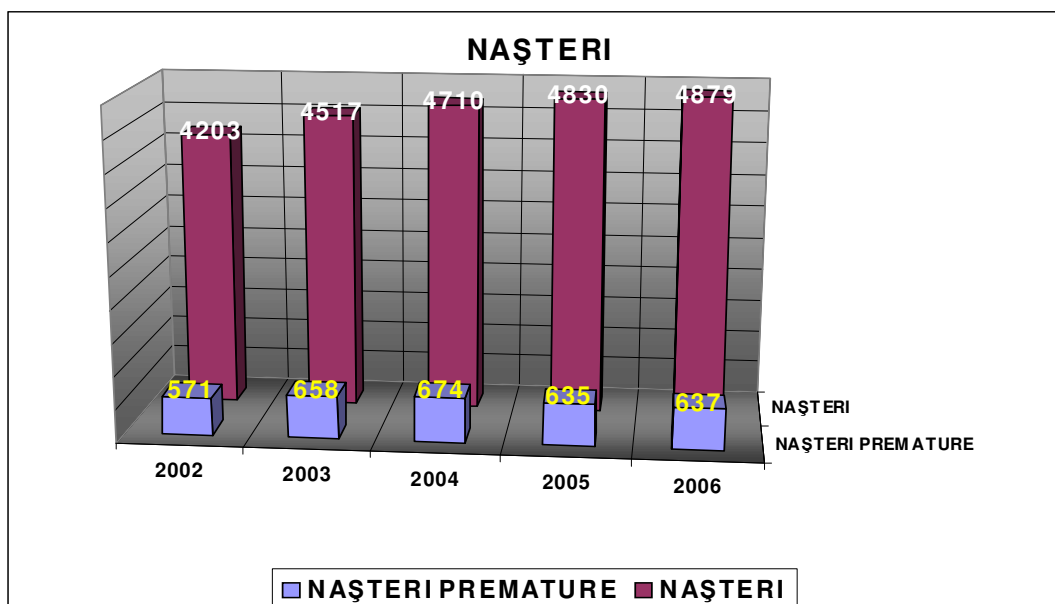
STUDIUL PERSONAL

În prima parte a studiului nostru am analizat cazuistica Spitalului de Obstetrică – Ginecologie ”I.A. Sbârcea Brașov” între anii 2002 – 2006 și am determinat indicatorii asociați nașterii premature, pentru a contura dimensiunea și particularitățile epidemiologice ale acestei patologii obstetricale.

Au fost studiate datele furnizate de departamentul de statistică al spitalului și foile de observație ale cazurilor de naștere prematură.

Între anii 2002 – 2006 s-au înregistrat în total 23139 nașteri dintre care 3175 nașteri premature, înregistrându-se un indice mediu de prematuritate de 13,72%. Această cifră este mult superioară mediei de 9% raportată în România în anul 2000 și se explică prin inexistența în județ a altor centre cu serviciu de terapie intensivă neonatală, fapt ce aduce acestui spital multiple internări în interes fetal – așa-numitele „transferuri in utero”. O altă explicație ar putea fi particularitățile epidemiologice ale populației județului Brașov: probabil carențe nutriționale și metabolice cu prevalență ridicată, status socio-economic precar și adresabilitate destul de redusă la programele de urmărire și îngrijire a sarcinii. Aceste particularități epidemiologice sunt sugerate și de observațiile și experiența colectivului medical al acestui spital, dar sunt dificil de abordat și demonstrat științific, în special pe parcursul acestui studiu.

Studiind dinamica nașterilor în această perioadă se constată o creștere persistentă a numărului de nașteri de la 4200 în 2002 la peste 4800 în 2006. Numărul nașterilor premature nu a înregistrat o creștere liniară, ci a prezentat un vârf de 674 de nașteri în 2004.



Acest vârf se regăsește și la determinarea indicelui de prematuritate care atinge maximum în 2003 și 2004 când s-au înregistrat 14,3 respectiv 14,5% nașteri premature. În anii 2005 – 2006 indicele de prematuritate înregistrează o scădere de peste 1%. Trebuie precizat că vârful anilor 2003-2004 reprezintă rezultatul unei tendințe marcate și persistente de creștere a indicelui de prematuritate de la 10,8% în 1990 la 14,3% în 2004.

Scăderea indicelui de prematuritate în perioada 2003 – 2006 pe fondul creșterii natalității este o constatare epidemiologică importantă și sugerează începutul ameliorării sănătății reproductive în regiunea Brașov.

Analiza cazuisticii în funcție de paritate arată preponderența primiparelor implicate în circa 50% din nașterile premature.

Studiind greutatea la naștere ale feților prematuri se constată preponderența feților cu greutate peste 2000g, care reprezintă circa 63% din populația de prematuri ce se nasc în Brașov. Această preponderență este relativ constantă pe întreaga perioadă a studiului.

Feții cu greutate între 1500 – 1999g au de asemenea o pondere relativ constantă de circa 23% cu mici variații ce nu pot fi considerate semnificative.

Feții cu greutate între 1000 și 1499g reprezintă aproximativ 11% din populația de prematuri, iar cei mai mici de 1000g între 2 și 4%. Împreună formează contingentul prematurilor cu prognostic nefavorabil, ce furnizează mortalitatea neonatală maximă.

Se remarcă ponderea destul de ridicată a prematurilor cu greutate sub 2000g, ce variază între 33% și 40%. Acest fapt atrage atenția asupra importanței problemei prematurității, ce se întâlnește în Spitalul de Obstetrică și Ginecologie Brașov. Pe parcursul studiului se observă că un prematur din 3 are o greutate la naștere mai mică de 2000g, adică va necesita cel mai probabil măsuri de terapie intensivă și monitorizare de specialitate.

Studiind rezultatele imediate ale nașterilor premature sub forma scorului Apgar se constată că prematurii obțin scoruri bune (Apgar 9-10) doar în 45 – 51% din cazuri. Scoruri Apgar de 7-8 s-au obținut în circa 31 – 41% din cazuri, iar scorurile sever alterate (sub 7) reprezintă între 13 și 16% din cazuri.

Morți-născuții reprezintă un procent constant de 5 – 6% din nașterile premature, cu o valoare medie de 5,1%.. Aceasta sugerează faptul că prematurii furnizează un număr relativ constant de morți-născuți, destul de puțin corelat cu indicele de prematuritate.

Per ansamblu se constată o ușoară ameliorare a rezultatelor imediate la naștere pe parcursul studiului, pe seama scăderii proporției prematurilor care obțin scoruri Apgar între 6 și 1 de la 16% la 9%, concomitent cu creșterea proporției prematurilor care obțin scoruri mai mari de 6 de la 78% la 86%.

Prematuritatea este cunoscută drept cauza principală a mortalității neonatale, producând peste 75% dintre decesele la nou-născuți. Mai mult în studiul nostru peste 75% dintre morți-născuți sunt prematuri, fără a putea deduce o relație cauză – efect între vârsta gestațională și mortalitatea antepartum și intrapartum.. Acest fapt confirmă interferențele fiziopatologice existente între nașterea prematură și decesul intrauterin al fătului, majoritatea proceselor patologice cunoscute putând conduce la ambele finalități nefaste.

Paradoxal anii 2003 – 2004 care reprezintă vârful de incidență a prematurității în studiul nostru prezintă o proporție mai redusă a morților-născuți prematuri, dar prezintă valori mai ridicate ale mortalității neonatale precoce atât la prematuri, cât și în general.

Principalii indicatori ai mortalității perinatale arată pe parcursul celor 5 ani studiați o mortinatalitate medie de 9,33‰, o mortalitate precoce medie de 10,54‰ și o mortalitate perinatală ce se ridică la 19,87‰.

Mortalitatea neonatală precoce este cauzată în principal de populația de prematuri (83,6%). Această constatare este similară literaturii de specialitate ce atribuie prematurității 75 – 85% din decesele înregistrate în primele 7 zile de viață.

După cum se observă, anii 2003 – 2005 au reprezentat un vârf al mortalității precoce pe parcursul studiului, vârf ce se suprapune peste vârful înregistrat de indicii de prematuritate, spre deosebire de mortinatalitate ce rămâne relativ constantă.

Studiind repartitia în funcție de greutatea la naștere a feților morți precoce se constată că ponderea maximă (37%) este reprezentată de nou-născuții cu greutate între 1000 și 1500g. Aceștia împreună cu cei mai mici de 1000g sunt responsabili de 51% dintre decesele precoce postpartum, deși reprezintă doar 14% dintre prematuri. Feții cu greutate între 1500 și 2000g produc 21% din decese și reprezintă 23% din populația de prematuri. După cum era de așteptat feții mai mari de 2000g furnizează doar 14% din decese în timp ce constituie majoritatea absolută a prematurilor – 63%.

Nr. total	Morți precoce	Greutate	Mortalitate precoce %
91	33	sub 1000g	36.26
335	92	1000-1499g	27.46
740	51	1500-1999g	6.89
2009	33	2000-2500g	1.64
19964	35	la termen	0.17

Studiind mortalitatea precoce în funcție de greutatea la naștere se obțin rezultate ce atestă proporționalitatea între gradul prematurității și mortalitatea precoce postpartum; astfel nou-născuții la termen au o mortalitate precoce de 1,7‰, ce crește exponențial odată cu gradul prematurității, atingând 27% în cazul prematurilor de grad III. Mortalitatea prematurilor de grad IV ce atinge 36% se datorează probabil declarării ca avortoni a multora dintre feții mai mici de 1000g care decedază în primele zile de viață.

	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
NAȘTERI PREMATURE	571	658	674	635	637	3175
NAȘTERI	4203	4517	4710	4830	4879	23139
INDICE DE PREMATURITATE %	13.58	14.56	14.3	13.14	13.05	13,72
Repartiția pe vârste						
sub 16 ani	29	28	35	19	31	
17-20 ani	70	106	119	107	121	
21-25 ani	145	147	142	138	127	
26-30 ani	186	180	192	199	138	
31-35 ani	93	125	116	106	155	
peste 36	48	72	70	66	65	
Repartiția în funcție de paritate						
I P	267	299	329	311	314	
II P	125	162	166	158	168	
III P	75	76	79	77	58	
≥IV P	104	121	100	89	97	
Scorul Apgar						
APGAR 9-10	258	335	333	305	290	
APGAR 7-8	183	206	216	220	260	

APGAR 5-6	61	55	64	62	41	
APGAR 3-4	14	15	15	12	10	
APGAR 1-2	19	17	8	5	6	
MORȚI NĂSCUȚI	36	30	38	31	30	165
Greutatea la naștere						
sub 1000g	14	11	24	25	17	91
1000-1499g	56	61	81	67	70	335
1500-1999g	149	148	139	159	145	740
2000-2500g	352	438	430	384	405	2009
Mortalități						
Morți Născuți total	44	40	53	40	39	216
Morți precoce total	31	52	71	52	38	244
Feți morți-total	75	92	124	92	77	460
Mortinatalitate ‰	10.46	8.85	11.25	8.28	7.99	9.33
Mortalitatea precoce ‰	7.37	11.51	15.07	10.76	7.78	10.54
Mortalitate perinatală ‰	17.84	20.36	26.33	19.04	15.78	19.87
Morți Născuți						
Morți Născuți prematuri	36	30	38	31	30	165
Ponderea prematurilor în cadrul morților născuți %	81.8	75	71.7	77.5	76.9	
Morți precoce						
sub 1000g	0	1	16	11	5	33
1000-1499g	11	20	27	22	12	92
1500-1999g	10	14	7	9	11	51
2000-2500g	4	9	9	5	6	33
Morți precoce prematuri	25	44	59	47	34	209
Morți precoce total	31	52	71	52	38	244
Ponderea (%)	81	85	83	90	86	85.65

A doua parte a studiului personal constă într-un **studiu prospectiv** ce își propune să evalueze eficacitatea unor metode de predicție a riscului de naștere prematură și rezultatele terapeutice ale unor metode de prevenție a nașterii premature selectate pe baza cunoștințelor actuale și pe baza posibilităților existente în sistemul sanitar românesc. Am evitat metode de predicție sofisticate și inaccesibile datorită costurilor ridicate (dozări FNF, sau IL6, etc.), în încercarea de a contura un protocol facil și fezabil în condițiile țării noastre care să detecteze și să prevină eficient nașterea prematură. Studiul de față nu își propune să evalueze individual diversele metode de predicție și prevenție, ci doar eficacitatea protocolului în ansamblu. Aceasta rezultă din dificultățile practice de creare a unor loturi martor multiple, ce ar fi fost necesare pentru stabilirea semnificațiilor statistice ale fiecărui factor de risc, respectiv pentru evaluarea individuală a metodelor terapeutice folosite. Evaluarea statistică a protocolului este așadar tributară realităților clinice întâlnite în practica curentă.

Am recurs în acest studiu la metode de predicție și prevenție sprijinite în literatura de specialitate de evidențe științifice ferme, pe care le-am integrat într-un protocol fezabil din punct de vedere clinic, totodată am decis să evaluez atât din punct de vedere al semnificației statistice, cât și din punct de vedere a eficacității tratamentului, factori de risc pentru nașterea prematură atacabili terapeutic într-un mod destul de facil, folosind măsuri accesibile în practica curentă.

SCOPURI

- Evaluarea prevalenței vaginozei bacteriene și a infecțiilor tractului genital cu *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* în al doilea trimestru de sarcină, conturarea caracteristicilor epidemiologice ale acestor infecții, dar mai ales determinarea asocierilor cu alți factori de risc și cu nașterea prematură.

- Elaborarea și evaluarea unui protocol de predicție a nașterii premature ce cuprinde trierea pe baza factoriilor de risc cei mai potenți pentru nașterea prematură, urmărind determinarea sensibilității, specificității și valorilor predictive ale acestui protocol.

- Evaluarea eficacității unei combinații de măsuri terapeutice, ce cuprinde repaus fizic, tratament progestativ, tratamentul energetic al infecțiilor genitale și eventual cerclaj al colului, privind reducerea riscului de naștere prematură.

MATERIAL ȘI METODĂ

Organizarea și structura loturilor

Criterii de includere:

- Sarcina monofetală
- Vârsta gestațională certă prin evaluare ecografică în primele 16 săptămâni cu măsurarea LCC în săptămâna 7-13 și sau a DBP și lungimii femurului între săptămânile 13-16
- Absența anomaliilor morfologice ale organelor genitale maternelor sau anomaliilor morfologice fetale
- Evaluarea lungimii cervicale prin ecografie vaginală în săptămânile 18 – 24.

Criterii de excludere:

- Întreruperea gestației înainte de 24 săptămâni.
- Efectuarea amniocentezei genetice.
- Cerclaj cervical profilactic efectuat înainte de 14 săptămâni.
- Naștere prematură electivă datorită unor indicații medicale sau complicații obstetricale.

În perioada 2002-2006 un lot de 332 paciente au fost evaluate prospectiv pentru riscul de naștere prematură. Dintre acestea au fost selecționate 196 gravide cu risc înalt pentru naștere prematură pe baza antecedentelor de naștere prematură și/sau pe baza modificărilor cervicale decelate ecografic. Acest lot al gravidelor cu risc înalt se subîmparte în două loturi compuse pe de o parte din gravidele compliante la protocolul diagnostic și terapeutic adresat prevenției nașterii premature și pe de altă parte din gravidele care nu se prezintă la controalele ulterioare, dar a căror naștere se produce în Spitalul de Obstetrică – Ginecologie „I.A. Sbârcea” Brașov. Pentru comparație am constituit un lot martor din gravide urmărite și investigate pe parcursul sarcinii, dar la care nu s-au decelat factori semnificativi de risc pentru nașterea prematură. S-au constituit astfel următoarele loturi:

	Criteriul de includere	n
lot A		136
lot B		112
sublot B1	NP anterioară	38
sublot B2	LC sub 25	51
sublot B3	NP anterioară+LC sub 25	23
lot C		84
sublot C1	NP anterioară	31
sublot C2	LC sub 25	36
sublot C3	NP anterioară+LC sub 25	17

- A. (n=136) gravide cu risc redus de naștere prematură pe baza datelor anamnestice, pe baza lungimii cervicale și celorlalte investigații efectuate în primul trimestru. Acest lot cuprinde gravide compliante la protocolul standard de urmărire a sarcinii.

- B. (n=112) gravide cu risc înalt pentru nașterea prematură pe baza anamnezei (naștere prematură sau avort tardiv în antecedente) sau pe baza modificărilor cervicale decelate ecografic între 14 și 24 săptămâni. Acesta este lotul care beneficiază de protocolul diagnostic și terapeutic adresat prevenției nașterii premature ce va fi detaliat ulterior.

Gravidele cunoscute cu antecedente reprezintă primele paciente înrolate în lotul B, la 14 – 15 săptămâni, în timp ce pacientele cu lungime ecografică a colului sub 25 mm au fost înrolate la 18 - 24 de săptămâni. Tot la această vârstă gestațională se constituie contingentul cu risc maxim pentru naștere prematură, prin selecția dintre gravidele cu antecedente a celor ce prezintă aspecte ecografice amenințătoare ale colului uterin – sugestive pentru insuficiența cerico-istmică.

Așadar lotul B (n=112) a fost subîmpărțit în funcție de criteriul principal de includere în următoarele subloturi:

- lotul gravidelor cu antecedente de naștere prematură sau avort tardiv (n=38) dar fără semne marcate de insuficiență cervico-istmică – lotul B1;

- lotul gravidelor cu lungime cervicală ecografică sub 25mm – lotul B2 (n=51); dintre acestea au fost supuse cerclajului cele cu scădere rapidă a lungimii cervicale > 5mm pe parcursul a 2 săptămâni și cele care până la 24 săptămâni au ajuns la o lungime eficace cervicală ≤ 15 mm.

- lotul gravidelor cu antecedente de naștere prematură sau avort tardiv și lungime cervicală ecografică sub 25mm (n=23) – lotul B3. Toate aceste paciente au beneficiat de cerclaj al colului.

- C. (n=84) gravide cu risc înalt de naștere prematură pe baza anamnezei sau pe baza ecografiei transvaginale efectuată cu ocazia unui control de rutină sau cu ocazia unei internări efectuate între 14 și 24 săptămâni. Aceste gravide nu se prezintă la controalele ulterioare recomandate și nici nu sunt incluse în protocolul standard de urmărire a sarcinii, dar nasc în Spitalul de Obstetrică–Ginecologie Brașov, astfel încât datele privind rezultatul nașterii sunt disponibile.

Și acest lot a fost subîmpărțit în funcție de factorii sau combinația de factori de risc similar lotului B:

- lotul gravidelor cu antecedente de naștere prematură sau avort tardiv (n=31) dar fără semne de insuficiență cervico-istmică – lotul C1
- lotul gravidelor cu lungime cervicală ecografică sub 25 mm – lotul C2 (n=36);
- lotul gravidelor cu antecedente de naștere prematură sau avort tardiv și lungime cervicală ecografică sub 25 mm (n=17) – lotul B3.

Loturile au fost comparabile din punct de vedere demografic, al istoricului obstetrical și al antecedentelor personale patologice. Singura discordanță între lotul B și C este statusul socio-economic diferit al acestor paciente, discordanță care rezultă din dificultățile clinice de elaborare a unui studiu complex cu loturi martor multiple. Așadar studiul de față este tributary realității clinice întâlnite în practica curentă.

Analiza demografică a loturilor a furnizat următoarele vârste medii: $28,3 \pm 0,5$ ani – lotul A; $29,2 \pm 0,4$ ani – lotul B; $27,8 \pm 0,5$ ani – lotul C. Se observă că lotul C prezintă o vârstă medie de 27,8 ani mai scăzută cu 1,4 ani față de lotul B, în timp ce diferența dintre lotul B și lotul A a fost de 0,9 ani, aceste diferențe nefind însă semnificative statistic.

Prelucrare statistică

Datele obținute au fost prelucrate statistic și evidențiate grafic folosind programele Microsoft Excel, Epi Info, și GraphPad Prism 5. Pentru fiecare variabilă pretabilă s-au calculat riscul relativ (RR) și rația de risc (OR). A fost efectuat testul Fisher cu două capete pentru fiecare tabel de contingență în vederea calculării semnificației statistice (p) și a intervalului de confidență. Am ales să exprimăm semnificația statistică strict în intervalul de confidență 95% pentru o corectă exprimare statistică. Alte date statistice furnizate de testul Fisher ca sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive nu au fost expuse în text, decât dacă rațiunea științifică a făcut necesară aceasta. Oricum pentru reproductibilitate și corectitudine științifică toate tabelele de contingență și rezultate statistice sunt detaliate în anexele de la sfârșitul acestei lucrări.

Datorită fragmentării subploturilor și numărului mic de cazuri, am preferat să nu calculăm asocierile statistice individuale ale unor factori de risc. Totdată, datorită concepției studiului nu s-a putut evalua eficacitatea individuală a metodelor terapeutice studiate, ci doar a protocolului ca atare.

Atitudine diagnostică și terapeutică

Tuturor pacientelor incluse în studiu li s-au efectuat investigațiile standard incluse în protocolul de supraveghere al sarcinii: grup sanguin, Rh, hemoleucograma, uree, creatinină, acid uric, glicemie, VDRL, TPHA, serologie HIV, examen sumar urină, urocultură, examen bacteriologic vaginal, evaluare ecografică seriată.

Un număr de 6 paciente au fost depistate pozitiv pentru lues, ele fiind supravegheate și tratate corespunzător motiv pentru care nu au fost excluse din studiu.

Lotul A (n=136) a înregistrat o rată a nașterilor premature de 4,4% adică 6 nașteri premature. Această incidență, mult sub indicele mediu de prematuritate înregistrat în S.O.G. Brașov (13,7%) se apropie de cifrele raportate de literatura de specialitate pentru populațiile fără factori de risc majori pentru nașterea prematură. Altă explicație posibilă constă în excluderea din studiul nostru a nașterilor premature electivă pentru indicații medicale sau complicații obstetricale, ce furnizează circa o treime din totalul nașterilor

premature înregistrate în S.O.G. Braşov. Pe lângă protocolul standard de urmărire a sarcinii investigaţiile au cuprins în cazul acestui lot: culturi din colul uterin, testare pentru *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, alături de citologia Pap şi frotiuri colorate Gram pentru identificarea vaginozei bacteriene cu scopul de a determina asocierea dintre factorii de risc propuşi ca screening, patologia infecţioasă genitală şi naşterea prematură.

Protocolul diagnostic aplicat gravidelor cu risc înalt de naştere prematură (lotul B) a cuprins pe lângă investigaţiile standard: culturi din colul uterin, testare pentru *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, alături de citologia Pap şi frotiuri colorate Gram pentru identificarea vaginozei bacteriene.

Frotiurile citologice adresate diagnosticului vaginozei bacteriene au fost repetate după 2-4 săptămâni pentru evaluarea rezultatelor terapeutice. Doar în cazul pacientelor supuse cerclajului au fost repetate culturile cervicale, testele pentru *Mycoplasma*, *Ureaplasma* şi *Chlamydia* la 4-6 săptămâni postterapeutic, pentru a evidenţia asocierile dintre eşecul cerclajului, culturile cervicale pozitive, eficacitatea curei antibiotice şi valorile CRP.

Evaluarea ecografică transvaginală a colului a fost repetată la fiecare 2 săptămâni până la vârsta gestaţională de 24 săptămâni. Constatarea unor valori semnificativ scăzute faţă de prima evaluare a fost interpretată ca indicaţie de cerclaj, dacă lungimea a scăzut cu 5 mm într-o perioadă de 2 săptămâni, chiar dacă lungimea efectivă cervicală a rămas peste 20 de mm.

O investigaţie importantă a fost dozarea repetată a CRP, pentru pacientele propuse pentru cerclaj al colului, investigaţie ce a fost efectuată preoperator şi a fost repetată săptămânal în cazul acestor paciente. Am urmărit relaţia între vaginoza bacteriană, pozitivarea CRP, eficacitatea protocolului terapeutic şi apariţia naşterii premature.

Utilitatea dozării CRP rezidă din asocierea sa cu procesul de colonizare microbiană intrauterină (MIAC) deci şi cu corioamniotita histologică, fapt demonstrat de creşterea nu numai în serul matern ci şi intraamniotic.

Protocolul terapeutic aplicat acestui lot a cuprins următoarele măsuri:

- Repaus fizic la pat. Toate gravidele cuprinse în acest lot au fost sfătuite în acest sens. O mare parte dintre paciente au fost internate pentru perioade cuprinse între 4 şi 10 zile, în special acele paciente care au necesitat măsuri terapeutice invazive, sau au fost diagnosticate cu asociaţii morbide cu posibile implicaţii serioase (infecţii urinare simptomatice şi ameninţare de avort, etc.).

- Tratamentul antispastic a fost larg utilizat atât pentru pacientele internate cât şi pentru cele tratate în ambulatoriu.

- Cerclajul a fost efectuat la momentul îndeplinirii criteriilor considerate ca indicaţii.

Indicaţiile cerclajului în studiul nostru au fost următoarele:

- antecedente de naştere prematură şi lungime efectivă ecografică a colului ≤ 25 mm la vârste gestaţionale sub 24 de săptămâni.

- fără antecedente dar lungime ecografică a colului ≤ 15 mm până la vârsta gestaţională de 24 săptămâni.

- indiferent de prezenţa antecedentelor, dacă s-a constatat o scădere rapidă a lungimii colului de peste 5 mm între 2 examinări ecografice succesive la 2 săptămâni.

Procedura a fost efectuată electiv la 14 – 15 săptămâni pentru gravidele cu antecedente multiple de naştere prematură sau avort tardiv. Intervenţia s-a efectuat pe fondul unui tratament tocolitic – antispastic intravenos şi sub protecţie antibiotică la

pacientele cu CRP pozitivă (peste 6 mg/dl), culturi cervicale pozitive sau leucocitoză peste 15000/mm³. Au fost efectuate 38 de cerclaje ale colului repartizate în funcție de indicații astfel:

- toate cele 23 de paciente aparținând sublotului gravidelor cu antecedente de naștere prematură sau avort tardiv și lungime cervicală ecografică sub 25mm din lotul B au beneficiat de această procedură;

- 8 paciente au prezentat scăderi rapide ale lungimii cervicale – peste 5mm între două examinări succesive la un interval de 2 săptămâni. 6 dintre aceste scăderi au fost diagnosticate în intervalul 22 – 24 de săptămâni, iar celelalte 2 au fost decelate în intervalul 20 – 22 de săptămâni;

- 5 paciente au fost supuse cerclajului după depistarea unei lungimi cervicale ≤ 15 mm. Toate aceste paciente au prezentat încă de la includerea în studiu lungimi cervicale mult reduse (între 18 și 22 mm). Scăderea lungimii cervicale s-a produs lent pe o perioadă de circa 4-6 săptămâni;

- 2 paciente au fost cerclate pe baza antecedentelor multiple (3 sau mai multe nașteri premature/avorturi tardive) încă de la 13 săptămâni.

- Tratament progestativ a fost aplicat tuturor gravidelor cu risc și a constatat în administrarea intravaginală a 100 mg progesteron natural zilnic (supozitor vaginal).

- Vaginoza bacteriană a fost sistematic tratată folosind Metronidazol 500 mg oral, de două ori pe zi - 7 zile, Clindamicina 200mg p.o. de 2 ori/zi timp de 7 zile

- Infecția genitală cu *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, a fost de asemenea sistematic tratată în cadrul lotului cu risc. Au fost folosite regimurile recomandate de literatura de specialitate: Eritromicină 500 mg la 6 ore - 7 zile sau Azitromicină 1g doză unică.

- Bacteriuria asimptomatică a avut o prevalență de 5,8% în cazul pacientelor cuprinse în studiu. (ambele loturi investigate – A și B). Microorganismul cel mai frecvent izolat a fost *Escherichia coli*. Am efectuat tratamentul sistematic acestor paciente conform antibiogramelor, urmând schemele și dozele propuse pentru sarcină.

O atenție particulară a fost acordată bacteriuriei asimptomatice cu *Streptococ* de grup B, aceasta condiție fiind frecvent considerată expresia colonizării masive cu acest germeni a tractului genitourinar și a rectului. Pacientele cu bacteriurie asimptomatică – SGB au fost tratate la momentul diagnosticului și în timpul travaliului, în scopul prevenirii infecției neonatale și sepsisului cu SGB. Antibioterapia s-a efectuat cu Penicilină G sau Ampicilină conform schemelor standard.

REZULTATE

Epidemiologia infecțiilor cu *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* și *Chlamydia trachomatis*

În studiul nostru investigațiile efectuate pentru *M. hominis*, *U. urealyticum* și *C. trachomatis* au decelat următoarele rezultate:

- prevalența infecției genitale cu specii de *Mycoplasme* a fost de 47,05% în cadrul populației fără risc față de 59,82% în cadrul populației cu risc înalt. În ambele loturi infecția cu *Ureaplasma urealyticum* a avut ponderea principală: 28,67% respectiv 37,5% din cazuri.

- prevalența infecției cu *Chlamydia trachomatis* a fost similară în cele două loturi: 6,61% respectiv 7,14%. În schimb prevalența infecțiilor mixte cu *Chlamydia trachomatis* și *Mycoplasma* sau *Ureaplasma* a fost de 1,6 – 1,8 ori mai ridicată în cazul lotului B.

- în lotul cu risc doar 23% dintre gravide au prezentat determinări negative privind acești germeni în comparație cu 40% dintre gravidele lotului A.

Deși implicarea Chlamydiei trachomatis în determinismul nașterii premature și rupturii premature a membranelor este controversată, în studiul pe care l-am inițiat s-a preferat tratamentul infecției la pacientele aparținând lotului B, aceasta realizându-se cu Amoxicilină 500 mg la 8 ore - 7 zile, Eritromicină 500 mg la 6 ore - 7 zile sau Azitromicină 1g doză unică concomitent cu tratamentul partenerului sexual. (CDC, STD 2002).

În cazurile pozitive pentru mycoplasme sau C. trachomatis și tratate s-a efectuat retestare la 4 săptămâni. Din grupul pozitiv pentru Chlamydia trachomatis un procent de 14,6% dintre paciente au prezentat infecție persistentă – recurentă necesitând reluarea tratamentului, acesta efectuându-se cu azitromicină 1g doză unică (dacă nu a fost utilizată în tratamentul inițial).

S-a constatat de asemenea o asociere semnificativ crescută a colonizării genitale cu Chlamydia trachomatis cu vaginoza bacteriană - 33,3% dintre aceste paciente incluse în lotului A, respectiv 37,5% dintre cele cuprinse în lotul B prezentând VB față de procentul general de 26,47%. În cazul acestei asocieri la pacientele lotului B, tratamentul s-a efectuat cu Eritromicina 500 mg la 6 ore 7 zile și metronidazol 500 mg la 12 ore - 7zile.

Asocierea infecțiilor mixte Mycoplasme – Chlamydia cu vaginoza bacteriană a avut o prevalență de 62,5% în lotul A (5 din 8 cazuri) și 63,6% în lotul B (7 din 14 cazuri).

De remarcat că pacientele cu teste pozitive pentru Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum sau cu infecții mixte Chlamydia – Mycoplasme, s-au înregistrat valori mai reduse ale lungimii cervicale și un procent mai mic de cazuri în care s-a vizualizat AGC.

Per ansamblu prevalența infecției cu Mycoplasma hominis a fost de 21,3% în lotul A față de 27,6% în lotul B. Ureaplasma urealyticum are de asemenea o prevalență ușor crescută în lotul B – 55,3% față de 41,1% în lotul A. Aceeași situație se regăsește pentru Chlamydia trachomatis ce are prevalența 12,5% în lotul A, respectiv 16,9% în lotul B. Deși aceste diferențe privind prevalența individuală a germenilor par puțin semnificative, este evident că prevalența infecțiilor mixte este semnificativ mai mare în lotul B: 20,5% față de 13,9%.

Totodată trebuie reamintit că impactul infecțiilor genitale cu acești germeni este diferit în cadrul grupului cu riscuri înalte. Opinia actuală privind etiopatogenia nașterii premature se bazează pe un răspuns inflamator disproporționat față de germeni slab patogeni, cauzat de particularități imunologice și predispoziții genetice, sau pe alți factori încă neelucidați.

Epidemiologia vaginozei bacteriene

Studiind prevalența vaginozei bacteriene diagnosticată prin colorație Gram și asocierea acesteia cu speciile de Mycoplasma sau Chlamydia trachomatis se constată următoarele:

- lotul A prezintă o prevalență a VB de 26,47%, adică ușor mai mare de 20 – 21% cât este citată în literatura de specialitate pentru gravidele cu riscuri reduse de a naște prematur.

- lotul B prezintă o proporție semnificativ crescută a gravidelor cu VB - 38,4%, adică de 1,5 ori mai mare.

S-a urmărit de asemenea asocierea dintre VB și prezența altor microorganisme plauzibil implicate în patogeneza nașterii premature și s-au constatat următoarele:

- ponderea vaginozei bacteriene cu implicarea speciilor de Mycoplasme sau a Chlamydiei este extrem de ridicată în ambele loturi: 86,1% în lotul A, respectiv 93% în lotul B, dacă ne raportăm la populația lotului în ansamblu.

- raportat la întreaga populație a loturilor implicarea *M. hominis* și/sau a *U. urealyticum* este mai mare în cazul lotului B, în timp ce implicarea *C. trachomatis* pare similară în ambele loturi: 2,2% în lotul A față de 2,6% în lotul B.

- în schimb, în cadrul comparației stricte a cazurilor de vaginoză se constată că implicările germenilor amintiți sunt sensibil egale, mai puțin ponderea ambelor mycoplasme și a combinației *C. trachomatis* – *Mycoplasma/Ureaplasma* care sunt crescute în cazul lotului B.

VB a fost identificată la un procent de 38,39% dintre pacientele lotului B (prin analiza frotiurilor Gram) și acestea au fost tratate cu Metronidazol 500 mg oral, de două ori pe zi - 7 zile, Clindamicina 200mg p.o. de 2 ori/zi timp de 7 zile; sau Eritromicina 333 mg p.o. de 3 ori/zi.

Pacientele lotului A diagnosticate cu VB nu au primit tratament sistematic, tratamentul rămânând rezervat cazurilor simptomatice. Această atitudine rezultă din evidențele științifice actuale care consideră ineficace tratarea sistematică a colonizării anormale vaginale pe parcursul sarcinii în absența factorilor de risc majori pentru nașterea prematură.

Pacientele diagnosticate și tratate au fost reevaluate după 1 lună, recidiva fiind semnalată la 14 % din cazuri. Aceste paciente au fost tratate în continuare cu Clindamicină în administrare orală 300 mg de două ori pe zi.

În cadrul lotului depistat pozitiv pentru VB s-a constatat o asociere semnificativ mai mare a acestei condiții cu infecția urinară (manifestă clinic sau bacteriurie asimptomatică), la 19,7% dintre aceste depistându-se o concomitență VB – infecție urinară, comparativ cu o prevalență de 4,7% a infecției urinare în rândul pacientelor fără VB. Aceasta asociere poate avea o importanță clinică subestimată cunoscând implicațiile nefaste individuale ale celor două entități patologice care sumate pot avea evident o semnificație mai gravă. Atât VB cât și bacteriuria asimptomatică respectiv infecția urinară manifestă se asociază cu un risc crescut demonstrat privind creșterea riscului de naștere prematură, mai ales în cazul pacientelor situate în categoria cu risc crescut.

Epidemiologia vaginozei bacteriene în cazul lotului C este mai puțin studiată în cazul lucrării de față, datorită specificului lotului C: paciente necompliance ce nu participă la protocolul normal de urmărire a sarcinii. Astfel nu s-au putut studia detalii epidemiologice ca: asocierea cu infecții de tract urinar, implicarea *M.hominis*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis*, etc.

Oricum pe parcursul prezentărilor ocazionale înregistrate în cazul acestor paciente în intervalul 14 - 24 săptămâni au fost depistate prin examene citologice 34 cazuri de vaginoză bacteriană în cadrul acestui lot (adică 40.47% dintre acestea). Prevalența în cazul lotului C nu diferă semnificativ de cea a lotului B - 38.39% ; dar este semnificativ mai mare decât cea a lotului A - 26.47%.

Faptul că loturile cu risc au o prevalență a vaginozei bacteriene cu circa 12-13% mai mare amplifică implicarea acesteia în etiopatogenia nașterii premature. Această constatare importantă din punct de vedere epidemiologic ar putea fi considerată consecința unor caracteristici demografice, sau a unor caracteristici comportamentale (privind comportamentul sexual) ; dar totodată ar putea reprezenta un epifenomen ce se suprapune peste prezența factorilor de risc cerți : istoricul de naștere prematură și

insuficiența cervico-istmică. Relația cauzală dintre vaginoza bacteriană și riscul de naștere prematură (în special prin PPRM) este acceptată de majoritatea autorilor; în schimb relația cauzală vaginoză bacteriană - insuficiență cervico-istmică este dificil de probat (chiar în cadrul unor studii mult mai ample) și nu a fost desemnată printre scopurile acestei lucrări.

Rezultate statistice

Analiza factorilor de risc principali

Lotul A a înregistrat o rată a nașterilor premature de **4,4%** adică 6 nașteri premature. Această incidență, mult sub indicele mediu de prematuritate înregistrat în S.O.G. Brașov (**13,7%**) și mult sub indicele mediu de prematuritate raportat de România se apropie de cifrele raportate de literatura de specialitate pentru populațiile fără factori de risc majori pentru nașterea prematură.

Lotul C (n=84) reprezintă gravidele cu risc înalt ce nu beneficiază de protocolul diagnostic și terapeutic ce face subiectul lucrării de față și înregistrează la finalul studiului un indice de prematuritate de **28,5%** (24 nașteri premature). Acest indice foarte ridicat (dublu față de media pe spital) demonstrează importanța factorilor de risc folosiți ca metodă de triere.

Analiza statistică constată următorii parametri privind asocierea dintre nașterea prematură și factorii de risc studiați:

$RR = 6,47$; 95% CI 2,76 – 15,19; $OR = 8,66$; 95% CI 3,36 – 22,31; $P < 0,0001$.

Practic, mai mult de una din 4 gravide având acești factori de risc au născut prematur, în absența măsurilor energice de prevenție. Astfel prevalența nașterii premature crește de peste 6 ori în prezența factorilor de risc menționați.

Prezența ambilor factori majori de risc implică faptul că una din două gravide va naște prematur în absența unor măsuri terapeutice eficiente. Faptul că 50% dintre gravidele cu antecedente de naștere prematură ce asociază insuficiență cervico-istmică manifestă din trimestrul II vor prezenta recurență a nașterii premature obligă, în opinia mea, la evaluarea sistematică prin ecografie transvaginală cervicală a tuturor gravidelor aflate în această categorie cu risc înalt.

Lotul B a înregistrat un indice de prematuritate de **14,28%** (16 nașteri premature), apropiat de indicele mediu înregistrat în S.O.G. Brașov în aceeași perioadă.

În ciuda faptului că acest lot a fost supus unui protocol terapeutic energetic, ce cuprinde repaus la pat, cerclaj, tratament progestronic și tratamentul tuturor infecțiilor survenite pe parcursul sarcinii (infecții urinare, vaginoză bacteriană, infecții cu Mycoplasme sau Chlamydii), prezența factorilor de risc majori implică o rată a nașterilor premature de circa 3 ori mai mare față de populația fără factori de risc.

În consecință se poate considera că lungimea ecografică a colului sub 25mm și/sau prezența antecedentelor de naștere prematură reprezintă factori de risc potenți în ciuda metodelor terapeutice actuale și că riscurile induse de acești factori persistă evident după introducerea sistematică a unor protocoale terapeutice agresive.

Ulterior am studiat asocierea acestor factorilor de risc cu incidența **nașterilor premature sub 34 de săptămâni**, adică segmentul care furnizează mortalitatea și morbiditatea maxime.

Din analiza cazuisticii S.O.G. Brașov s-a constatat că circa o treime dintre nașterile premature se produc până la această vârstă gestațională; aceeași proporție se

regăsește în cazul lotului A, unde rata nașterilor până în 34 de săptămâni atinge 1,47%, adică o treime dintre nașterile premature.

Lotul C prezintă 11,9% nașteri sub 34 de săptămâni, adică aproximativ 40% din totalul nașterilor premature. În schimb în cazul lotului B indicele nașterilor sub 34 de săptămâni scade până la 7,14%; dar reprezintă jumătate din toate nașterile premature. Atât în cazul lotului B, cât și în cazul lotului C jumătate dintre nașterile sub 34 de săptămâni sunt furnizate de lotul cu risc maximal (naștere prematură în antecedente și lungime cervicală redusă).

lot	sublot	n	N.P	N.P<34s	Indice<34s	Indice<37s	OR/ N.P<34s	RR/ N.P<34s	semnificativ statistic
A		136	6	2	1,4%	4,4%			
B		112	16	8	7,14%	14,28%	0,6	0,56	NU
	NP anterioară	38	4	2	5,2%	10,5%			
	LC sub 25	51	4	2	3,9%	7,8%			
	NP anterioară +LC sub 25	23	8	4	17,3%	34,7%			
C		84	24	10	11,9%	28,57%	8,09	9,05	DA
	NP anterioară	31	6	2	6,4%	19,3%	4,38	4,61	NU
	LC sub 25	36	10	3	8,3%	27,7%	5,66	6,09	NU
	NP anterioară +LC sub 25	17	8	5	29,4%	47%	20	27	DA

Evaluarea sistemului de predicție

Analiza puterii de selecție și predicție a celor doi factori de risc a fost realizată comparând în tabele de contingență rezultatele cumulate ale loturilor cu risc crescut față de lotul cu risc scăzut; obținându-se următorii parametri:

Sensibilitate = 86,9%; *Specificitate* = 45,4%; *Valoare predictivă pozitivă* = 20,41%; *Valoare predictivă negativă* = 95,5%.

Aceste valori corespund literaturii de specialitate ce atestă eficiența limitată a sistemelor actuale de predicție a nașterii premature în privința valorii predictive pozitive și a specificității. În schimb sensibilitatea crescută și valoarea predictivă negativă excelentă sunt importante în screeningul clinic, mai ales că acest sistem de triere folosește metode fezabile, accesibile pentru orice practician și ușor reproductibile.

Selecția gravidelor cu risc pe baza lungimii ecografice a colului reprezintă un progres important în prevenția acestei patologii și are următoarele caracteristici statistice:

Sensibilitate = 62,5%; *Specificitate* = 83,3%; *Valoare predictivă pozitivă* = 27,7%; *Valoare predictivă negativă* = 95,59%.

De remarcat specificitatea peste 80% și valoarea predictivă negativă excelentă. Această investigație este cu atât mai valoroasă cu cât este neinvazivă, accesibilă și reproductibilă.

Trierea gravidelor aparținând unor grupuri cu risc folosind măsurarea ecografică a lungimii cervicale reprezintă un procedeu deosebit de util, atât prin puterea predictivă superioară altor metode, dar mai ales prin faptul că poate selecta judicios pacientele ce vor avea beneficii în urma cerclajului cervical. De remarcat specificitatea ridicată, valoarea predictivă negativă excelentă și valoarea predictivă pozitivă net ameliorată:

Sensibilitate = 57,1%; *Specificitate* = 93,5%; *Valoare predictivă pozitivă* = 47,06%; *Valoare predictivă negativă* = 95,55%.

Totuși deficiențele privind valoarea predictivă pozitivă și specificitatea reduse ale sistemului de predicție per ansamblu, conduc în final la supradiagnosticul și supratratarea unui număr important de cazuri. Având în vedere că metodele terapeutice folosite sunt energice, presupunând antibioterapie pe scară largă și metode invazive (cerclajul), acest fapt poate fi considerat un aspect indezirabil al protocolului terapeutic studiat.

Evaluarea protocolului terapeutic

Comparând per ansamblu lotul B față de lotul C se evidențiază scăderea indicelui de prematuritate cu următorii parametri statistici:

$RR = 0,5$; 95% *CI* 0,28 – 0,88; $OR = 0,41$; 95% *CI* 0,20 – 0,80; $P = 0,0194$

Aceasta se traduce prin diminuarea aproape cu 50% a ratei nașterilor premature prin tratament, în cazul unor populații cu factori de risc similari.

Analiza nașterilor premature în funcție de subploturile specifice factorilor de risc, în comparație cu loturile similare din lotul netratat (C) arată următoarele:

- lotul cu antecedente de naștere prematură a înregistrat 10,5% nașteri premature – 4 cazuri;

$RR = 0,54$; 95% *CI* 0,16 – 1,75; $OR = 0,49$; 95% *CI* 0,12 – 1,92; $P = 0,326$

- lotul cu lungime cervicală sub 25mm a înregistrat 7,8% nașteri premature – 4 cazuri;

$RR = 0,28$; 95% *CI* 0,09 – 0,8; $OR = 0,22$; 95% *CI* 0,06 – 0,77; $P = 0,017$

- lotul ce prezenta ambii factori de risc a înregistrat 34,7% nașteri premature – 8 cazuri.

$RR = 0,73$; 95% CI 0,34 – 1,57; $OR = 0,6$; 95% CI 0,06 – 0,77; $P = 0,52$

Așadar protocolul terapeutic aduce beneficii semnificative privind reducerea incidenței nașterilor premature în cazul populațiilor cu risc înalt; $OR=0,41$.

În mod particular beneficiile sunt maxime în cazul sublotului de gravide cu lungime ecografică a colului sub 25 mm, $OR=0,22$, insuficiența cervico-istmică constituindu-se astfel într-o entitate etiopatogenică atacabilă terapeutic cu rezultate bune, cu condiția absenței altor factori de risc. Selecția și tratarea gravidelor pe baza aspectului ecografic al colului reprezintă un progres important cu beneficii certe în prevenția nașterii premature.

Totuși în cazul gravidelor ce prezintă antecedente de naștere prematură, deși rata nașterilor premature scade de la **19,3%** la **10,5%** ($OR=0,49$), beneficiul nu atinge pragul de semnificație statistică. Acest fapt pare să ateste implicarea unor factori necunoscuți sau inatacabili (ca ex. predispoziția genetică) în cadrul patogenezei nașterii premature, care chiar după corecția factorilor supraadăugați cunoscuți, implică riscuri crescute dificil de corectat.

În cazul gravidelor cu antecedente de naștere prematură și lungime cervicală redusă se constată beneficii modeste ($OR=0,6$; $RR=0,73$), fără semnificație statistică certă. Efectele reduse ale protocolului terapeutic pentru acest sublot cu risc maximal dovedesc faptul că unele cauze și mecanisme ale nașterii premature (cu acțiune recurentă) nu sunt influențabile terapeutic potrivit cunoștințelor actuale.

Studiul statistic al efectelor protocolului terapeutic arată beneficii moderate fără semnificație statistică evidentă pentru prevenția nașterilor sub 34 de săptămâni.

$RR = 0,6$; 95% CI 0,24 – 1,45; $OR = 0,56$; 95% CI 0,21 – 1,51; $P = 0,31$

Având în vedere efectele benefice cu semnificație statistică înaltă obținute pentru prevenția nașterilor premature în ansamblu și obținerea unor beneficii mai reduse pentru prevenția nașterilor sub 34 de săptămâni, se poate trage concluzia că acest protocol terapeutic are efecte mai ample asupra ratei nașterilor premature între 34 și 37 de săptămâni. Corelând această constatare cunoștințelor actuale privind etiopatogenia nașterii premature se poate opina că gravidele cu risc major de a naște înainte de 34 de săptămâni parcurg o mare parte a lanțului fiziopatologic înainte ca sistemele de triere actuale să le poată identifica și trata, sau există factori de risc cu acțiune precoce încă neaccesibili sistemelor de evaluare a riscurilor și mai ales inaccesibili terapeutic.

Luând în calcul rata nașterilor premature în lotul netratat (C) și datele furnizate de literatura de specialitate, în cadrul lotului B ar fi trebuit să se producă un număr estimat de nașteri premature de aproximativ 32. În cadrul studiului de față rata nașterii premature pentru factori de risc similari a fost redusă la jumătate prin protocolul terapeutic; astfel au fost prevenite efectiv circa 16 nașteri premature într-un grup de 112 gravide cu risc, dintre care aproximativ 32 „ar fi trebuit” să nască prematur. Acest „succes” a fost înregistrat cu prețul supratratării a 90 de gravide din lotul cu risc! Acest aspect demonstrează încă o dată necesitatea implementării unor noi metode de screening a gravidelor cu risc mai bine corelate cu mecanismele etiopatogenice.

Totuși având în vedere miza și importanța pentru sănătatea publică a patologiei asociate prematurității, se poate considera că supratratarea unui număr important de gravide reprezintă un risc acceptabil în condițiile cunoștințelor actuale și având în vedere accesibilitatea extrem de redusă a unor metode de screening mai moderne.

Vaginoza bacteriană și nașterea prematură

Analiza statistică a asocierii vaginoză bacteriană – naștere prematură a fost efectuată atât în cadrul loturilor A și B cât și în cadrul lotului C, dar nu s-au putut determina pentru acesta din urmă asocierile dintre vaginoză și infecțiile cu *M. hominis*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis*, deoarece pacientele înrolate în acest lot nu au fost investigate în acest sens. Analiza statistică a produs următoarele rezultate:

VB s-a constatat că este un factor de risc independent pentru nașterea prematură. Această asocieră nu atinge pragul de semnificație statistică în studiul de față, probabil datorită loturilor mici utilizate. Implicarea VB asociată cu alți factori etiopatogenici ai nașterii premature pentru populația cu risc scăzut nu a putut fi elucidată datorită fragmentării excesive a subloturilor și a scăderii în consecință a semnificațiilor statistice.

VB cumulată cu alți factori de risc este asociată cu riscuri crescute de naștere prematură, chiar dacă populația respectivă este energic tratată (antibiototerapie, progesteron, cerclaj, repaus). Această asocieră nu a atins pragul de semnificație statistică în cazul studiului meu, dar implicarea vaginozei bacteriene trebuie considerată un factor de risc important, datorită faptului că aceste riscuri persistă în urma tratamentului.

Nu a putut fi evaluată eficacitatea individuală a tratamentului adresat vaginozei bacteriene, nici riscul atribuit VB în asocieră cu LC sub 25mm și/sau naștere prematură în antecedente datorită concepției studiului ce evaluează în ansamblu efectele protocolului terapeutic.

- VB în cazul unei populații cu risc crescut de naștere prematură, amplifică mult aceste riscuri, în absența tratamentului, asocieră VB netratată – naștere prematură are o semnificație statistică puternică în studiul meu ($P = 0,0005$).

- Comparând efectele globale ale măsurilor terapeutice privind riscurile de naștere prematură a gravidelor depistate cu vaginoză se constată reducerea marcată a riscului. Deși această diminuare atinge pragul de semnificație statistică ($P = 0,0144$), nu se pot extrapola rezultatele la o măsură terapeutică individuală (tratamentul antibiotic) datorită designului acestui studiu. Dar este logic ca tratamentul antibiotic adresat vaginozei bacteriene să fie considerat un element esențial al protocolului terapeutic, cu evidente beneficii privind reducerea riscului de naștere prematură.

Evaluarea infecțiilor genitale cu mycoplasme și chlamydia trachomatis

În ceea ce privește implicarea infecțiilor genitale cu *M. hominis*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis* în patogeniza nașterii premature se pot deduce din studiul de față doar riscurile asociate acestor germeni în cadrul lotului B; datorită inexistenței unor subloturi martor similare în cadrul lotului C. Deși aceste asocieri statistice sunt exprimate într-un lot terapeutic în care aceste infecții genitale sunt tratate energic, consider utilă redarea acestor asocieri, știut fiind faptul că riscurile induse de aceste infecții persistă și după tratament specific în cadrul unor populații cu risc crescut pentru nașterea prematură.

- *Mycoplasma hominis* implică un risc individual pentru naștere prematură cu următoarele rezultate statistice:

$RR = 1,56$; 95% CI 0,62–5,17; $OR = 1,70$; 95% CI 0,56–5,17; $P = 0,3724$.

Deși tratată, infecția cu *Mycoplasma hominis* rămâne un factor de risc individual pentru grupul gravidelor cu risc înalt. Persistența acestor riscuri chiar după tratament se poate explica prin asocieră frecventă cu vaginoza bacteriană, dar mai ales prin efectele

proinflamatorii induse de Mycoplasma la nivel utero-placentar, efecte ce nu sunt probabil complet anulate de eradicarea germenilor până la 24 de săptămâni.

- Ureaplasma urealyticum este considerat în literatura de specialitate un factor de risc mai puternic decât Mycoplasma.

În studiul meu asocierea cu nașterea prematură nu a atins cotele de semnificație statistică ($P=0.412$), dar trebuie ținut cont că aceste date sunt obținute într-un lot tratat; astfel se poate considera că Ureaplasma reprezintă un factor de risc serios pentru nașterea prematură în cadrul populațiilor cu risc.

- Infecția mixtă Mycoplasma-Ureaplasma pare să fie în studiul meu un factor de risc mult mai puternic decât infecțiile simple. Au fost evidențiate următoarele caracteristici statistice:

$RR = 3.25$; $95\% CI 0.621 - 16.9$; $OR = 4.0$; $95\% CI 0.57 - 16.9$; $P=0.1423$.

- Infecțiile mixte ce cuprind pe lângă Ureaplasma sau Mycoplasma și colonizare genitală cu Chlamydia trachomatis sunt de asemenea factori de risc în cadrul acestui studiu. Totuși asocierea Chlamydiei la unul din germenii amintiți nu pare să crească semnificativ riscurile; astfel că nu se poate eticheta Chlamydia ca factor de risc independent. Mai mult riscul individual atribuit infecției cu Chlamydia nu a putut fi calculat, datorită numărului mic de nașteri premature la pacientele depistate cu această infecție.

$RR = 1.62$; $95\% CI 0.168 - 15.6$; $OR = 1.71$; $95\% CI 0.134 - 21.8$; $P = 1.000$.

- În schimb decelarea tuturor celor trei germeni la gravidele aparținând grupei cu risc, se asociază semnificativ cu creșterea riscului de naștere prematură. Această asociere a atins în studiul meu pragul de semnificație statistică.

$RR = 13.0$; $95\% CI 3.43 - 49.25$; $OR = 68.6$; $95\% CI 2.69 - 1747$; $P = 0.0027$.

Riscurile majore evidențiate de analiza statistică par să se explice prin mai mult prin severitatea și cumulara infecțiilor genitale, decât prin efectul asociat al Chlamydiei trachomatis. Trebuie precizat că aceste paciente ce au fost depistate pozitive pentru toate infecțiile genitale incluse în studiu prezintă în totalitate și vaginoză bacteriană. De asemenea acest grup s-au constatat într-o proporție ridicată semne paraclinice sugestive pentru inflamația utero-placentară: $CRP > 6 \text{ mg/dl}$, leucocitoză $> 15000/\text{mm}^3$.

Tabelul de mai jos arată asocierea dintre nașterea prematură și infecțiile genitale studiat

Asocieri între valori pozitive ale CRP, factorii infecțioși și eșecul protocolului terapeutic

După cum am amintit, în acest studiu fost efectuate 38 de cerclaje ale colului repartizate în funcție de indicații astfel:

- toate cele 23 de paciente aparținând sublotului gravidelor cu antecedente de naștere prematură sau avort tardiv și lungime cervicală ecografică sub 25mm din lotul B

- 8 paciente au prezentat scăderi rapide ale lungimii cervicale – peste 5mm între două examinări succesive la un interval de 2 săptămâni.

- 5 paciente au fost supuse cerclajului după depistarea unei lungimi cervicale ≤ 15 mm până la vârsta gestațională de 24 de săptămâni.

- 2 paciente au fost cerclate pe baza antecedentelor multiple de naștere prematură/avort tardiv încă de la 14 săptămâni.

Toate aceste 38 de paciente au beneficiat de screening pentru vaginoza bacteriană, infecții cu Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia, culturi din col și dozare CRP.

- Am urmărit asocierea dintre pozitivarea CRP ($\geq 6\text{mg/dl}$) și eșecul protocolului terapeutic, în speță eșecul cerclajului. Rezultatele statistice au fost următoarele:

$RR = 4.57$; $95\% \text{ CI } 1.445 - 14.46$; $OR = 9.33$; $95\% \text{ CI } 1.870 - 46.59$; $P = 0.0076$.

Această asociere este puternic semnificativă statistic și se explică prin faptul că gravidele cu CRP+ au parcurs deja majoritatea etapelor din cadrul mecanismului inflamator al nașterii premature, ele aflându-se de cele mai multe ori în situația unei corioamniotite histologice, care este greu de influențat terapeutic, evoluția către PTL sau PPROM fiind de cele mai multe ori inexorabilă.

Am încercat de asemenea să determin care sunt pacientele ce prezintă valori CRP $\geq 6\text{mg/dl}$, pentru a putea selecta mai judicios cazurile în care protocolul terapeutic (ce include cerclaj al colului) ar putea avea beneficii semnificative. Faptul că această investigație paraclinică semnifică potrivit literaturii de specialitate, inflamație semnificativă la nivel utero-placentar consecutivă unor factori infecțioși m-a determinat să evaluez asocierea CRP cu infecțiile genitale plauzibil implicate în patogeneza nașterii premature:

- Asocierea dintre CRP+ și infecția genitală cu Mycoplasma a avut următoarele caracteristici statistice:

$RR = 2.667$; $95\% \text{ CI } 0.697 - 10.2$; $OR = 3.4$; $95\% \text{ CI } 0.632 - 18.36$; $P = 0.1938$.

- Asocierea dintre CRP+ și infecția genitală cu Ureaplasma a avut următoarele caracteristici statistice:

$RR = 2.06$; $95\% \text{ CI } 0.625 - 6.81$; $OR = 2.39$; $95\% \text{ CI } 0.592 - 9.69$; $P = 0.3420$.

- Asocierea dintre CRP+ și infecția genitală mixtă cu Mycoplasma și Ureaplasma a avut următoarele caracteristici statistice:

$RR = 2.88$; $95\% \text{ CI } 0.7626 - 10.94$; $OR = 3.83$; $95\% \text{ CI } 0.70 - 20.98$; $P = 0.1765$.

- Asocierea dintre CRP+ și infecția genitală complexă cu Mycoplasma, Ureaplasma și Chlamydia a avut următoarele caracteristici statistice:

$RR = 5.77$; $95\% \text{ CI } 1.52 - 21.89$; $OR = 15.33$; $95\% \text{ CI } 1.045 - 224.9$; $P = 0.0684$.

Deși niciuna dintre aceste asocieri nu a atins pragul de semnificație statistică, se poate deduce că infecțiile genitale în special cele mixte sunt asociate cu pozitivarea markerilor inflamatori și în ultimă instanță cu entitățile fiziopatologice implicate în patogeneza nașterii premature: MIAC și corioamniotita histologică. Pentru aceste considerente consider utilă această investigație nu numai pentru evaluarea oportunității cerclajului, cât și pentru monitorizarea gravidelor cu infecții genitale mixte. În schimb asocierea dintre vaginoza bacteriană și valori ale CRP $\geq 6 \text{ mg/dl}$ pare să indice lipsa unei corelații cauză-efect.

DISCUȚII

Lotul fără factori de risc a înregistrat o rată foarte redusă a nașterilor premature (4,4%), ce se cifrează mult sub indicele mediu de prematuritate înregistrat în S.O.G. Brașov (13,7%) și mai ales mult sub indicele mediu de prematuritate raportat în țara noastră. Faptul că această incidență este atât de redusă (similară cifrelor raportate de literatura de specialitate pentru populațiile fără factori de risc majori) sugerează importanța trierii clinice în cadrul programelor de predicție și prevenție a nașterii

premature. Totuși trebuie precizat că sistemul de triere propus în lucrarea de față include evaluarea ecografică a lungimii cervicale, a cărei eficiență o voi detalia ulterior.

Lotul C cu risc înalt înregistrează la finalul studiului un indice de prematuritate de 28,5%. Acest indice foarte ridicat (dublu față de media pe spital) demonstrează importanța factorilor de risc folosiți ca metodă de triere

Sublotul cu antecedente de naștere prematură sau avort tardiv (lotul C1) a înregistrat 19,3% nașteri premature și riscurile au fost exprimate statistic printr-un RR de 4,38, respectiv un OR de 5,2; ($P = 0,01$)

Dar, după cum arată studiile actuale, selectarea gravidelor cu risc doar pe baza antecedentelor obstetricale, sau a factorilor de risc tradiționali, s-ar putea tria doar 20% dintre gravidele ce vor naște prematur. Asta deoarece doar 10% dintre acestea prezintă antecedente de naștere prematură și mai mult de 30% dintre nașterile premature apar în cazul unor sarcini fără riscuri semnificative, reprezentând deci “o surpriză epidemiologică”. Evaluările obiective ale sistemelor de predicție „clasice” arată sensibilități extrem de modeste (18-24%) și valori predictive pozitive situate între 29 și 33%.

Aceste considerente obligă la includerea în sistemele de predicție și prevenție moderne a unor metode mai eficace și mai bine ancorate în fiziopatologie.

Deși literatura abundă în lucrări ce demonstrează valoarea markerilor biochimici inflamatori, am ales evaluarea ecografică a lungimii cervicale pe baza evidențelor științifice actuale, dar mai ales datorită accesibilității și lipsei de invazivitate a acestei metode.

Sistemul de triere a gravidelor cu risc propus în cadrul acestei lucrări a avut performanțe bune, apropiate de metodele mai sofisticate ce includ dozări biochimice costisitoare: Sensibilitate = 86,9%; Specificitate = 45,4%; Valoare predictivă pozitivă = 20,41%; Valoare predictivă negativă = 95,5%.

Aplicarea acestei metode în cadrul populațiilor fără alți factori de risc a reușit să identifice corect 14 nașteri premature dintr-un lot de 87 de gravide, adică 16,09%. Per ansamblu evaluarea ecografică a colului a selecționat 35% din totalul nașterilor premature ce au apărut în studiul meu și a avut următorii parametri statistici: Sensibilitate = 62,5%; Specificitate = 83,3%; Valoare predictivă pozitivă = 27,7%; Valoare predictivă negativă = 95,59%.

Mai mult, această metodă a avut performanțele maxime în cadrul grupului cu risc înalt pe baza antecedentelor obstetricale, unde specificitatea foarte bună și valoarea predictivă pozitivă net superioară altor metode îi arată eficiența: Sensibilitate = 57,1%; Specificitate = 93,5%; Valoare predictivă pozitivă = 47,06%; Valoare predictivă negativă = 95,55%. Trebuie precizat că aici în cadrul grupului cu risc este singura situație când vreun sistem de predicție a nașterii premature atinge o specificitate și o valoare predictivă pozitivă bune.

Consider că includerea acestei metode este responsabilă de performanțele bune ale sistemului de predicție în general.

Totuși, sistemul de predicție evaluat în lucrarea de față este departe de a fi perfect. Deficiențele privind valoarea predictivă pozitivă și specificitatea redusă ale sistemului de predicție per ansamblu, conduc în final la supradiagnosticul și supratratarea unui număr important de cazuri. Aceste valori corespund literaturii de specialitate ce atestă eficiența limitată a sistemelor actuale de predicție în privința valorii predictive pozitive și a specificității. Consider că aceste limitări se datorează problemei de fond a nașterii premature, ale cărei mecanisme etiopatogenice nu sunt pe deplin elucidate, iar mulți factori de risc nu sunt încă cunoscuți.

Selecția gravidelor cu risc pe baza lungimii ecografice a colului reprezintă un progres important în prevenția acestei patologii; fapt demonstrat atât de cunoștințele noi din domeniul fiziopatologiei, cât și de puterea statistică a insuficienței cervico-istmice, ca factor de risc al nașterii premature. Acest lucru este evident și în studiul meu, unde lotul cu lungime cervicală sub 25mm (lotul C2) a înregistrat 27,7% ($P = 0,0002$). În cel mai detaliat studiu întreprins, privind asocierea lungimii cervicale cu riscul de naștere prematură, Iams publică în 2001 un risc relativ asociat unei lungimi cervicale sub 25 mm la 24 de săptămâni de 6,9.

Asocierea istoricului de naștere prematură sau avort tardiv cu o lungime cervicală sub 25mm între 18 și 24 de săptămâni a condus la constituirea unui grup de gravide cu risc maximal ce a înregistrat 47% nașteri premature. ($P < 0,0001$). Practic, aproape una din 2 gravide având acești factori de risc au născut prematur, în absența măsurilor energice de prevenție.

Potrivit studiului de față, mai mult de una din 4 gravide selectate prin acest protocol au născut prematur. Astfel prevalența nașterii premature crește de peste 6 ori în prezența factorilor de risc menționați.

Lotul B (terapeutic) a înregistrat un indice de prematuritate de 14,28%, apropiat de indicele mediu înregistrat în S.O.G. Brașov în aceeași perioadă. În ciuda faptului că acest lot a fost supus unui protocol terapeutic energetic, ce cuprinde repaus la pat, tratament progesteronic cerclaj și tratamentul tuturor infecțiilor survenite pe parcursul sarcinii; prezența factorilor de risc majori implică o rată a nașterilor premature de circa 3 ori mai mare față de populația fără acești factori de risc. Analiza statistică comparativă între lotul fără factori de risc și lotul terapeutic arată următoarele: $RR = 3,23$; $OR = 3,61$; 95, ($P = 0,0073$). În consecință se poate considera că lungimea ecografică a colului sub 25mm și/sau prezența antecedentelor de naștere prematură reprezintă factori de risc potenți în ciuda metodelor terapeutice actuale și că riscurile induse de acești factori persistă evident după introducerea sistematică a unor protocoale terapeutice agresive. Deci, în ciuda progreselor recente înregistrate în acest domeniu, nu avem încă metode de a contracara decisiv cei mai puternici factori de risc ai nașterii premature.

Studiul statistic al riscurilor de naștere prematură sub 34 de săptămâni a arătat încă odată potența acestor factori de risc ($P = 0,0014$).

Antecedentele de naștere prematură singure determină un risc important de recurență sub 34 de săptămâni ($P = 0,157$), iar lungimea cervicală ecografică sub 25mm sub 24 de săptămâni pare să fie un factor de risc mai puternic ($P = 0,062$). Cumularea ambilor factori de risc se soldează cu 29,4% nașteri sub 34 de săptămâni ($P = 0,0002$).

Protocolul terapeutic preventiv a fost aplicat în cadrul lotului B și a constatat în: repaus prelungit, cerclaj al colului uterin, tratament progesteronic pe cale vaginală și tratamentul tuturor infecțiilor survenite pe parcursul sarcinii (infecții urinare, vaginoză bacteriană, infecții cu Mycoplasme sau Chlamydii). S-a obținut diminuarea aproape cu 50% a ratei nașterilor premature, în comparație cu lotul martor. Beneficiile protocolului terapeutic au atins semnificația statistică ($P = 0,0194$).

Studiind individualizat beneficiile în funcție de grupa de risc se constată că deși rata nașterilor premature scade și în lotul cu antecedente de naștere prematură până la 10,5% nașteri premature (de la 19,3% în lotul martor), acestea nu ating pragul de semnificație statistică ($P = 0,326$).

În schimb în cazul lotului cu lungime cervicală sub 25mm a rata nașterilor a scăzut premature de la 27,7% în lotul martor la 7,8%. Așadar beneficiile privind prevenția nașterii premature au fost maxime pentru gravidele cu insuficiență cervico-istmică, mai mult au fost semnificative statistic ($P = 0,017$).

Consider că valoarea acestui protocol diagnostic și terapeutic constă nu numai în scăderea ratei prematurității, dar mai ales în faptul că selectarea și în consecință, tratarea eficientă a acestor gravide reprezintă un element de noutate, în comparație cu protocoalele tradiționale. Deci insuficiența cervico-istmică poate fi considerată o entitate etiopatogenică atacabilă terapeutic cu rezultate bune, cu condiția absenței altor factori de risc. Excluderea metodei ecografice din protocol ar fi condus la neincluderea în grupa de risc a 87 de paciente, dintre care au născut prematur 14. Extrapolând incidența nașterii premature în absența tratamentului ar fi trebuit ca în acest lot să apară aproape 30 de nașteri premature.

În cazul gravidelor cu antecedente de naștere prematură și lungime cervicală redusă se constată beneficii modeste (34,7% nașteri premature ($P = 0,52$), fără semnificație statistică certă. Efectele reduse ale protocolului terapeutic pentru acest sublot cu risc maxim dovedesc faptul că unele cauze și mecanisme ale nașterii premature (cu acțiune recurentă) nu sunt influențabile terapeutic potrivit cunoștințelor actuale.

În cazul prevenției nașterilor sub 34 de săptămâni protocolul studiat are beneficii moderate fără semnificație statistică evidentă ($P = 0,31$). Corelând această constatare cunoștințelor actuale privind etiopatogenia nașterii premature se poate opina că gravidele cu risc major de a naște înainte de 34 de săptămâni parcurg o mare parte a lanțului fiziopatologic înainte ca sistemele de triere actuale să le poată identifica și trata, sau există factori de risc cu acțiune precoce încă neaccesibili sistemelor de evaluare a riscurilor și mai ales inaccesibili terapeutic.

Infecțiile genitale

Investigațiile adresate infecțiilor genitale cu *M. hominis*, *U. urealyticum* au decelat prevalențe crescute în loturile cu risc, comparativ cu cele fără risc: 59,82% față de 47,05%. În ambele loturi infecția cu *Ureaplasma urealyticum* a avut ponderea principală: 28,67% respectiv 37,5% din cazuri. Pentru fiecare microorganism prevalențele au fost mai mari în cazul lotului cu risc:

- *Mycoplasma hominis* a fost determinată la 21,3% dintre paciente în lotul fără risc față de 27,6% dintre acestea în lotul cu risc.

- *Ureaplasma urealyticum* are de asemenea o prevalență ușor crescută în lotul cu risc – 55,3% față de 41,1%.

Deși aceste diferențe privind prevalența individuală a germenilor par puțin semnificative, este evident că prevalența infecțiilor mixte este semnificativ mai mare în populația cu risc: 20,5% față de 13,9%.

Prevalența infecției cu *Chlamydia trachomatis* a fost similară în cele două loturi: 6,61% respectiv 7,14%; în schimb prevalența infecțiilor mixte cu *Chlamydia trachomatis* și *Mycoplasma* sau *Ureaplasma* a fost de 1,6 – 1,8 ori mai ridicată în cazul lotului cu risc.

S-a constatat de asemenea o asociere semnificativ crescută a colonizării genitale cu *Chlamydia trachomatis* cu vaginoza bacteriană - 33,3% dintre aceste paciente incluse în lotului A, respectiv 37,5% dintre cele cuprinse în lotul B prezentând VB față de procentul general de 26,47%.

În ceea ce privește implicarea infecțiilor genitale cu *M. hominis*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis* în patogeneza nașterii premature se pot deduce din studiul de față doar riscurile asociate acestor germeni în cadrul lotului cu risc. Deși aceste asocieri statistice sunt exprimate într-un lot terapeutic, în care aceste infecții genitale sunt tratate energic, consider utilă redarea acestor asocieri, știut fiind faptul că riscurile induse de aceste

infecții persistă și după tratament specific în cadrul unor populații cu risc crescut pentru nașterea prematură.

Ureaplasma urealyticum este considerat în literatura de specialitate un factor de risc mai puternic decât *Mycoplasma hominis*, același lucru fiind relevat și de către studiul meu. Infecția mixtă *Mycoplasma hominis* - *Ureaplasma urealyticum* pare să constituie un factor de risc mult mai puternic decât infecțiile simple ($RR = 3.25$; $OR = 4.0$; $P = 0.1423$).

În schimb decelarea tuturor celor trei germeni și a vaginozei bacteriene la gravidele aparținând grupei cu risc, se asociază semnificativ cu creșterea riscului de naștere prematură ($P = 0.0027$).

Deși tratate, infecțiile cu *Mycoplasma hominis* sau *Ureaplasma urealyticum* rămân un factor de risc individual pentru grupul gravidelor cu risc înalt. Persistența acestor riscuri chiar după tratament se poate explica prin asocierea frecventă cu vaginoza bacteriană, dar mai ales prin efectele proinflamatorii induse de Mycoplasme la nivel utero-placentar, efecte ce nu sunt probabil complet anulate de eradicarea germenilor până la 24 de săptămâni. Totodată trebuie reamintit că impactul infecțiilor genitale cu acești germeni este diferit în cadrul grupului cu riscuri înalte. Opinia actuală privind etiopatogenia nașterii premature se bazează pe un răspuns inflamator disproporționat față de germeni slab patogeni, cauzat de particularități imunologice și predispoziții genetice, sau de alți factori încă neelucidați.

VB prezintă o prevalență în populația fără riscuri de 26,47%, adică ușor mai mare de 20 – 21%, cât este citată în literatura de specialitate.

În schimb grupele cu risc prezintă o proporție semnificativ crescută a gravidelor cu VB în intervalul 14 - 22 săptămâni: 38,4%, în lotul terapeutic; respectiv 40,47% în lotul fără tratament. Așadar prevalența vaginozei bacteriene este de 1,5 ori mai mare.

VB este potrivit studiului meu un factor de risc independent pentru nașterea prematură, chiar și în cadrul lotului cu riscuri reduse, deși această asociere nu atinge pragul de semnificație statistică ($P = 0,189$). VB cumulată cu alți factori de risc este asociată cu riscuri crescute de naștere prematură, chiar dacă populația respectivă este energetic tratată; astfel în cadrul lotului terapeutic se constată persistența riscurilor de naștere prematură ($P = 0,164$).

În schimb VB în cazul unei populații cu risc crescut de naștere prematură, amplifică mult aceste riscuri, în absența tratamentului. Asocierea VB netratată – naștere prematură a înregistrat o semnificație statistică puternică ($P = 0,0005$). Așadar în cadrul grupurilor cu risc vaginoza bacteriană reprezintă un factor etiopatogenic serios al nașterii premature.

Comparând efectele globale ale măsurilor terapeutice privind riscurile de naștere prematură se constată reducerea marcată a riscului asociat VB: $RR = 0,41$; $OR = 0,26$; ($P = 0,0144$). Deși această diminuare a riscurilor atinge pragul de semnificație statistică, nu se pot extrapola rezultatele la o măsură terapeutică individuală (în speță tratamentul antibiotic) datorită designului acestui studiu, dar este logic ca tratamentul antibiotic adresat vaginozei bacteriene să fie considerat un element esențial al protocolului terapeutic, cu evidente beneficii privind reducerea riscului de naștere prematură.

În cadrul lotului depistat pozitiv pentru VB s-a constatat o asociere semnificativ mai mare a acestei condiții cu infecția urinară (manifestă clinic sau bacteriurie asimptomatică), la 19,7% dintre aceste depistându-se o concomitență VB – infecție urinară, comparativ cu o prevalență de 4,7% a infecției urinare în rândul pacientelor fără VB. Aceasta asociere poate avea o importanță clinică subestimată cunoscând implicațiile nefaste individuale ale celor două entități patologice; care sumate pot avea evident o

semnificație mai gravă. Atât VB cât și bacteriuria asimptomatică respectiv infecția urinară manifestă se asociază cu un risc crescut demonstrat privind creșterea riscului de naștere prematură, mai ales în cazul pacientelor situate în categoria cu risc crescut.

Faptul că loturile cu risc au o prevalență a vaginozei bacteriene cu circa 12-13% mai mare amplifică implicarea acestora în etiopatogenia nașterii premature. Această constatare importantă din punct de vedere epidemiologic ar putea fi considerată consecința unor caracteristici demografice, sau a unor caracteristici comportamentale (privind comportamentul sexual); dar totodată ar putea reprezenta un epifenomen ce se suprapune peste prezența factorilor de risc cerți: istoricul de naștere prematură și insuficiența cervico-istmică. Relația causală între vaginoza bacteriană și riscul de naștere prematură (în special prin PPRM) este acceptată de majoritatea autorilor; în schimb relația causală vaginoză bacteriană - insuficiență cervico-istmică este dificil de probat (chiar în cadrul unor studii mult mai ample) și nu a fost desemnată printre scopurile acestei lucrări.

Asocierea dintre pozitivarea CRP ($\geq 6\text{mg/dl}$) și eșecul protocolului terapeutic, (în speță eșecul cerclajului) a produs rezultate semnificative statistic, fapt ce atestă utilitatea acestei investigații în cadrul protocolului preventiv ($RR = 4.57$; $OR = 9.33$; $P = 0.0076$).

Am încercat de asemenea să determin care sunt pacientele ce prezintă valori CRP $\geq 6\text{mg/dl}$ și ce patologie infecțioasă prezintă acestea, pentru a putea selecta mai judicios cazurile în care protocolul terapeutic (ce include cerclaj al colului) ar putea avea beneficii semnificative. Faptul că această investigație paraclinică semnifică potrivit literaturii de specialitate, inflamație semnificativă la nivel utero-placentar consecutivă unor factori infecțioși m-a determinat să evaluez asocierea CRP cu infecțiile genitale plauzibil implicate în patogeneza nașterii premature:

Astfel CRP pozitivă pare să se asocieze cu infecțiile genitale cu microorganisme ca: *Mycoplasma* dar fără a atinge semnificații statistice evidente ($P = 0.3420$).

În schimb pozitivarea markerilor inflamatori se asociază serios cu infecțiile genitale complexe, fiind cu atât mai puternică și mai semnificativă cu cât numărul agenților patogeni crește. Deși niciuna dintre aceste asocieri nu a atins pragul de semnificație statistică, se poate deduce că infecțiile genitale în special cele mixte sunt asociate cu pozitivarea markerilor inflamatori și în ultimă instanță cu entitățile fiziopatologice implicate în patogeneza nașterii premature: IMCA și corioamniotita histologică. Pentru aceste considerente apreciez utilitatea acestei investigații nu numai pentru evaluarea oportunității cerclajului, cât și pentru monitorizarea gravidelor cu infecții genitale mixte.

CONCLUZII

1. Profilaxia nașterii premature reprezintă o problemă complexă și stringentă în țara noastră, incidența globală de 9% și cea de 13,8% în cazuistica spitalului nostru fiind mult superioare țărilor vestice și central europene. (7%)

2. Factorii infecțioși au un rol major în determinismul nașterii premature iar tratarea acestora are un răsunet favorabil, demonstrat statistic. Implicarea acestora este urmată de un răsunet mult mai amplu și mai evident în cazul populațiilor cu risc înalt pentru nașterea prematură.

3. În practica obstetricală modernă, un loc special în cadrul măsurilor de predicție și prevenție a nașterii premature, îl ocupa studiul infecțiilor genitale cu *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, vaginoza bacteriană, care sunt factori de risc importanți conform a numeroase studii, dar mai ales sunt factori atacabili terapeutic. Tratamentul adresat acestor infecții este urmat de scăderea riscului de naștere prematură în cadrul populației cu risc crescut. În plus, metodele terapeutice actuale au o eficiență ridicată și sunt accesibile în practica curentă.

4. Cu toate argumentele cercetărilor recente în favoarea implicării *Mycoplasmei* și *Chlamydiei trachomatis* în etiopatogenia nașterii premature, aceasta rămâne un subiect de controversă. În studiul meu, relativ la această problemă, am găsit o corelație pozitivă între prezența acestor microorganisme în tractul genital inferior și riscul de naștere prematură în cadrul populației cu risc selectată prin sistemul de triere propus. Riscul individual implicat de fiecare dintre acești patogeni nu a atins pragul de semnificație statistică; însă prezența simultană a acestora se asociază semnificativ cu un risc înalt de naștere prematură ($RR = 13.0$; $P = 0.0027$).

5. Vaginoza bacteriană reprezintă un factor etiopatogenic important al nașterii premature iar conduita modernă trebuie să includă investigarea și tratarea promptă a condiției patologice în cadrul populațiilor cu risc.

6. În cercetarea mea, vaginoza bacteriană pare să reprezinte un factor de risc independent pentru nașterea prematură ($RR = 2,06$; $OR = 2,34$), iar în cazul unei populații cu risc crescut de naștere prematură, aceste riscuri ating semnificații statistice importante ($RR = 3,57$; $OR = 6,14$; $P = 0,0005$).

7. Studiul meu evidențiază faptul că tratamentul adresat factorilor infecțioși, aplicat în mod judicios în cazul pacientelor cu risc; produce beneficii semnificative privind scăderea ratei nașterilor premature ($RR = 0,41$; $OR = 0,26$; $P = 0,0144$).

8. Evaluarea ecografică a colului uterin este o achiziție relativ recentă în ansamblul investigațiilor adresate depistării gravidelor cu risc pentru nașterea prematură, cu utilitate demonstrată științific și o importanță deosebită.

9. Apariția semnelor de insuficiență cervico-istmică secundară este potrivit cunoștințelor actuale corelată ferm cu mecanismul etiopatogenic inflamator al nașterii premature.

10. Gravidele cu semne ecografice de insuficiență cervico-istmică (lungime cervicală ≤ 25 mm) la vârste gestaționale sub 24 de săptămâni, reprezintă un grup cu risc major de naștere prematură ($RR = 6,29$, $OR = 8,33$; $P = 0,0002$) în cazul cărora incidența nașterilor premature se poate apropia de 30% (27,7% în studiul meu). Aceste riscuri sunt independente de alți factori de risc; cumulara insuficienței cervico-istmice cu istoric pozitiv pentru naștere prematură sau avort tardiv crește foarte mult aceste riscuri ($RR = 10,67$; $OR = 8,33$; $P < 0,0001$), incidența nașterii premature în aceste cazuri apropiindu-se de 50% (47% în studiul meu).

11. Selecția gravidelor cu risc pe baza lungimii ecografice a colului reprezintă un progres important în prevenția acestei patologii (Sensibilitate = 62,5%; Specificitate = 83,3%; Valoare predictivă negativă = 95,59%). Mai mult examinarea ecografică a colului aplicată pacienților aparținând unei categorii cu risc înalt, poate reprezenta o metodă fiabilă de selecție a celor ce vor prezenta beneficii reale în urma cerclajului (Sensibilitate = 57,1%; Specificitate = 93,5%; Valoare predictivă pozitivă = 47,06%; Valoare predictivă negativă = 95,55%)

12. Protocolul diagnostic propus în lucrarea de față, ce cuprinde pe lângă criteriile anamnestice (nașterea prematură sau avort tardiv în antecedente) ca o componentă esențială, criteriile ecografice de diagnostic ale insuficienței cervico-istmice, a avut o fiabilitate net superioară sistemelor de selecție clasice bazate pe criterii clinice.

13. Puterea predictivă a acestui protocol a fost similară unor metode costisitoare și greu accesibile (dozarea fibronectinei fetale sau IL6 în secrețiile cervicale). Acest protocol prezintă potrivit studiului nostru următoarele caracteristici statistice: sensibilitate - 86,9%; specificitate - 45,4%; valoare predictivă negativă - 95,5%.

14. Includerea în acest protocol a metodelor de diagnostic al infecțiilor genitale incriminate în patogeniza nașterii premature ar putea aduce beneficii reale prin selecția mai adecvată a pacienților ce vor beneficia de pe urma tratamentului antimicrobian.

15. Marker sensibil al inflamației, PCR pozitivă a fost asociată în studiul meu cu o incidență crescută a nașterii premature în toate subploturile studiate și mai ales cu eșecul relativ al mijloacelor terapeutice aplicate (inclusiv antibioterapia), reprezentând un factor de pronostic nefavorabil dacă se asociază cu alți parametri de predicție pozitivă (RR = 4.57; OR = 9.33; $P = 0.0076$).

16. O asociere interesantă relevată de studiul meu a fost aceea dintre PCR pozitivă și infecțiile genitale multiple, ce cumulează mycoplasme, chlamydia și vaginoză bacteriană (RR = 2.88; OR = 3.83; $P = 0.1765$), asociere puternic predictivă pentru nașterea prematură.

17. Protocolul terapeutic propus în studiul de față cuprinde măsuri indicate pe baza evidențelor științifice actuale. Aplicarea acestui protocol a scăzut la jumătate rata nașterii premature (de la 28,57% la 14,28%) în populații cu factori de risc similari (RR = 0,5; OR = 0,41; $P = 0,0194$).

18. Beneficiile au fost maxime pentru pacientele cu insuficiență cervico-istmică (lotul cu lungime cervicală sub 25mm) și au atins pragul de semnificație statistică (RR = 0,28; OR = 0,22; $P = 0,017$). Selecția acestui lot reprezintă în opinia mea un succes al metodelor recente adresate identificării gravidelor cu risc de naștere prematură, metode incluse și în protocolul meu. S-au înregistrat beneficii mai reduse în cazul pacienților cu naștere prematură în antecedente și insuficiență cervico-istmică (RR = 0,73; OR = 0,6; $P = 0,52$). În ceea ce privește prevenția nașterilor la vârste gestaționale sub 34 de săptămâni, s-au înregistrat beneficii moderate (RR = 0,6; OR = 0,56; $P = 0,31$).

19. Eficacitatea limitată a metodelor terapeutice actuale este evidentă și în studiul de față. Dar având în vedere importanța problemei, cunoștințele încă limitate privind etiopatogenia nașterii premature, lipsa de invazivitate a metodelor diagnostice folosite, costul relativ redus al acestora, precum și accesibilitatea măsurilor terapeutice propuse mă face să consider justificată aplicarea acestui protocol diagnostic și terapeutic.

20. Eforturile financiare și medicale pe care le implică îngrijirea prematurilor, realitatea ca aceștia furnizează o parte importantă din contingentul sechelarilor ce afectează pe termen lung emoțional și material familia și societatea, implicațiile asupra indicatorilor demografici în condițiile scăderii continue a acestora în țara noastră, contrabalansează eforturile și costurile depistării și tratării factorilor de risc pentru nașterea prematură.

