

Diana Madan, V. Petrov, I. Opalco, Maria Manceva, V. Pădure  
**SEMNIFICAȚIA MARKERILOR PREDICTIVI ÎN DIAGNOSTICUL NAȘTERILOR PREMATURE**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul Științific Obstetrică,*

*(director Ștefan Gațcan, dr. med., conf. cercet.)*

**SUMMARY**

**THE SIGNIFICANCE OF PREDICTIVE MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF PREMATURE BIRTHS.**

**РЕЗЮМЕ**

**Introducere:** Nașterea prematură rămâne a fi o problemă majoră în obstetrica contemporană, deoarece influențează considerabil asupra indicilor morbidității și mortalității infantile. Identificarea gravidelor ce au risc crescut de naștere prematură este un imperativ. Aplicarea intervențiilor antenatale corespunzătoare în aceste cazuri reduce morbiditatea și mortalitatea perinatală [1, 2].

Prezența fibronectinei fetale și a factorului de creștere asemănător insulinei - proteinei -1 (IGFBP-1) în secrețiile cervico-vaginale s-au dovedit a fi instrumente valoroase în predicția de naștere spontană pre-

matură [3, 4, 5 ].

Studiul efectuat de către Kekki M. [6] a demonstrat că rezultatele obținute în urma aprecierii proteinei cervicale IGFBP-1 la gravidele cu suspjecție de naștere prematură pot fi utilizate în diagnosticul și tratamentul femeilor însărcinate cu risc de naștere prematură .

Pasternoster și colab. [7] au comparat eficacitatea testului factorului de creștere asemănător insulinei - proteinei - 1 vs fibronectinei fetale vaginale în estimarea nașterii premature. Cercetătorii au ajuns la concluzia că ambele teste: aprecierea pIGFBP-1 și determinarea fibronectinei fetale vaginale, sunt eficiente

în predicția nașterii premature la pacientele ce prezintă semne sau simptome de travaliu prematur.

**Scopul** acestui studiu este aprecierea eficacității testelor rapide: fibronectinei fetale vaginale și a factorului de creștere asemănător insulinei – proteinei - 1 (IGFBP-1) în diferite termene de gestație la gravidele asimptomatice și simptomatice pentru determinarea riscului de naștere prematură.

**Obiectivele:**

1. Determinarea valorii predictive a testului fibronectinei fetale vaginale la pacientele cu iminență de naștere prematură.

2. Aprecierea valorii predictive a factorului de creștere asemănător insulinei - proteinei - 1 (IGFBP-1) la pacientele cu iminență de naștere prematură.

3. Determinarea informativității măsurării transvaginale a lungimii colului uterin în estimarea riscului de naștere prematură în combinație cu utilizarea testelor biochimice predictive.

4. Evaluarea eficacității clinice și acurateței efectuării testelor fibronectinei fetale vaginale și a factorului de creștere asemănător insulinei-proteinei -1 în estimarea riscului de naștere prematură.

**Materiale și metode:** Au fost investigate 75 gravide cărora s-a determinat riscul de naștere prematură pentru aprecierea eficacității testelor biochimice rapide. Gravidele s-au adresat în secția de internare a maternității cu acuze la unul sau mai multe semne/simptome de iminență a travaliului prematur și au fost evaluate rapid conform algoritmului utilizării testelor rapide a factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - 1 (IGFBP-1) și fibronectinei fetale (fFN).

Criterii de includere în studiu au fost sarcina monofetală la termenul de 24<sup>+0</sup>-34<sup>+0</sup> s.a cu acuze la unul sau mai multe semne/simptome de iminență a travaliului prematur, cum ar fi: contracții uterine regulate > 6 pe h, presiunea pelviană, durerea lombară, punga amniotică intactă, dilatarea de col uterin < 3 cm.

Drept criterii de excludere au servit gravidele cu sarcină multiplă, vârsta gestațională estimată < 24<sup>+0</sup> de săptămâni sau > 34<sup>+0</sup> de săptămâni complete, rupea prematură de membrane, cerclajul pe colul uterin, dilatarea cervicală ≥ 3 cm, placenta praevia, corioamniotita, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, anomalii de dezvoltare a fătului, sângerări vaginale active, examenul vaginal sau actul sexual în ultimele 24 de ore (excepție - factorului asemănător creșterii insulinei - proteinei - 1 (IGFBP-1)).

**Metodologia efectuării testării fibronectinei fetale vaginale și a factorului asemănător creșterii insulinei - proteinei-1 (IGFBP-1).**

Au fost colectate probele la examenul per speculum folosind tamponul testelor. Examenul per speculum trebuie efectuat înainte de ecografia endovaginală și examenul vaginal, fără utilizarea de lubrifianți (acestea toate pot influența rezultatul). Dacă unul dintre examenele de mai sus au avut loc, așteptați 24

de ore și apoi efectuați testul. Fiecare pacientă a fost examinată per speculum și cu ajutorul unui tampon prin mișcări rotative timp de 10-15 secunde s-au colectat secrețiile cervicovaginale din endocervix și din fornixul vaginal posterior. Ulterior, tamponul a fost plasat în tubul de testare și agitat cu soluție din bufer aproximativ 15 secunde. Apoi tamponul a fost retras, iar dipstickul a fost introdus în tub. Capătul extern al dipstickului a fost ținut în soluție până când a intrat lichidul în zona de reacție. După 20 secunde testul a fost extras și plasat pe o suprafață în poziție orizontală. Un rezultat pozitiv apare în 2-5 min ca două linii albastre pe dipstick și un rezultat negativ ca o singură linie albastră. În cazul în care nu este vizualizată nici o linie, atunci testul nu a funcționat corect. Testele fals pozitive pot fi cauzate de:

- Examenul digital înainte de colectarea probei.
- Prezența unei cantități minime de sânge în probă (fFN este prezent în plasmă).
- Prezența de lichid amniotic în probă (lichidul amniotic conține un nivel ridicat de fFN).
- Act sexual în ultimele 24 de ore (fFN este prezent în lichidul seminal),
- Rezultatul testului negativ indică faptul că nașterea nu va avea loc în termen de 7-14 zile (> 95% precizie).

**Metodologia măsurării lungimii colului uterin prin ecografia endovaginală**

O intervenție diagnostică adjuvantă în determinismul nașterii premature este aprecierea ultrasonografică a lungimii colului uterin. Determinarea acestui criteriu independent nu are valoare diagnostică vădită, dar în combinație cu testele imunocromatografice rapide de predicție poate facilita triajul gravidelor cu risc de naștere prematură. Colul uterin poate fi măsurat prin examen ecografic transabdominal, translabial și endovaginal. Fiecare tehnică are avantaje și dezavantaje, cu toate acestea, după datele literaturii de specialitate, evaluarea endovaginală a colului uterin este mai veridică. Ultrasonografia endovaginală (UEV) este obiectivă și acceptabilă pentru pacienți. La metoda transabdominală, colul uterin nu poate fi vizualizat în circa 50% din cazuri, cu excepția cazului când, vezica urinară este plină, însă vezica plină majorează semnificativ lungimea colului uterin. Modificările colului uterin, cum ar fi dilatarea canalului cervical intern cu prolabarea de membrane, pot fi cu ușurință apreciate prin UEV, dar nu prin examinare digitală. Înainte de determinarea lungimii colului uterin transvaginal, în primul rând, pacienta ar trebui să fie cu vezica urinară goală și culcată în poziție decubit dorsal. Vezica urinară plină poate modifica forma colului uterin și dimensiunile canalului cervical, în unele cazuri, poate împiedica depistarea incompetenței cervicale. Sonda vaginală trebuie să fie plasată în fornixul anterior, fără presiune. În cazul în care se exercită o presiune cu sonda asupra colului uterin, se

poate ascunde incompetența cervicală. Orientarea inițială este stabilită prin vizualizarea în plan sagital a colului uterin. Canalul cervical ar trebui să apară ca un canal hipoecogenic. Joncțiunea dintre membrana amniotică și canalul cervical este numită orificiul intern. Orificiul extern este situat la capătul inferior al colului uterin. Lungimea colului uterin (CL) este definită ca distanța dintre orificiul intern și cel extern, de-a lungul canalului endocervical.

### Rezultate și discuții:

#### Rolul aprecierii fibronectinei fetale cervicale în conduita pacientelor cu risc de naștere prematură

Din grupul de paciente (n=75) incluse în studiu, primipare erau 36 de gravide (48%), secundipare - 24 cazuri (32%) și 15 (20%) gravide au fost internate cu a treia sarcină. Anamneză obstetricală complicată cu avorturi spontane și nașteri premature s-a înregistrat la 15 femei, ceea ce constituie 20%. Vârsta medie a gravidelor participante în studiu a fost 26±2 ani.

Pentru a determina legătura dintre termenul de gestație și simptomatologia iminenței nașterii premature, precum și paritatea gravidelor din lotul de studiu, ne-am propus să divizăm femeile supuse testării conform vârstei de gestație: 24<sup>+0</sup>- 28<sup>+6</sup> și respectiv 29<sup>+0</sup>- 34<sup>+0</sup> săptămâni amenoree. Conform acestei divizări, au fost 22 gravide (29,33%) cu termenul cuprins între 24<sup>+0</sup>-28<sup>+6</sup> săptămâni și 53 gravide (70,64%) între 28 - 34 săptămâni.

Aprecierea fibronectinei fetale cervicale s-a efectuat la 45 gravide, ceea ce a constituit 60%. Fibronectina fetală a fost pozitivă în 17,77% și negativă în 82,22%. Rezultat pozitiv s-a determinat doar la o singură pacientă (2,2%) din 14 gravide (31,1%), cu termenul de gestație cuprins între 24<sup>+0</sup>-28<sup>+6</sup>, iar testul negativ s-a atestat la 13 paciente (28,9%). La 7 cazuri (15,55%) din 31 de paciente cu termenul de gestație 29<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup> rezultatul testării fFN a fost pozitiv și la 24 femei cu același termen de gestație rezultatul a fost negativ (53,33%) (tab. 1).

Tabelul 1

#### Repartizarea gravidelor conform termenului de gestație

n=45	n	%	fFN n=45				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
24 <sup>+0</sup> -28 <sup>+6</sup>	14	31,1	1	2,2	13	28,9	p=0.0011
29 <sup>+0</sup> -33 <sup>+6</sup>	31	68,9	7	15,55	24	53,33	p<0.001

Din grupul pacientelor incluse în studiu, 10 (22,2%) au prezentat simptomatologie concludentă pentru iminența de naștere prematură manifestată prin

contracții uterine (4 în 30 minute), iar 35 (77,7%) dintre acestea au fost asimptomatice (tab. 2).

Tabelul 2

#### Asocierea între simptomatologie și rezultatele testelor

n=45	n	%	fFN(n=45)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
Simptomatice	10	22,22	6	60	4	40	p=0.6563*
Asimptomatice	35	77,77	2	5,71	33	94,3	p<0.0001

\*p>0.05

Evaluând rezultatele obținute, am stabilit că în grupul gravidelor simptomatice, în 6 (60%) cazuri s-a înregistrat test pozitiv la fibronectina fetală și în 4 (40%) cazuri rezultat negativ. În grupul gravidelor asimptomatice a prevalat rezultatul negativ al testelor - 33 (94,3%) la fibronectina fetală, și respectiv în 2 cazuri (5,71%) rezultatul a fost pozitiv.

În baza datelor disponibile, s-a dovedit a fi utilă testarea fFN la femeile cu simptome de travaliu pre-

matur, pentru a identifica gravidele cu un risc redus de naștere prematură care aveau valori negative, evitându-se astfel intervenții inutile.

Tuturor gravidelor internate cu iminență de naștere prematură li s-a efectuat un examen ultrasonografic cu determinarea lungimii colului uterin endovaginal (CL). Relația dintre lungimea colului uterin și rezultatul testului este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

#### Relația dintre CL și rezultatul testului fFN

n=45	n	%	fFN (n=45)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
CL ≤ 25 mm	16	35,6	6	37,5	10	62,5	p=0.2890*
CL > 25 mm	29	64,4	2	6,9	27	93,1	p<0.0001

\*p>0.05

În cazul gravidelor cărora le-a fost determinată fibronectina fetală cervicală, lungimea colului uterin  $\leq 25$  mm s-a observat în 16 (35,6%) cazuri, iar în 29 (64,4%) cazuri acest parametru a fost mai mare de 25 mm.

Printre gravidele diagnosticate cu scurtarea colului uterin ( $CL \leq 25$  mm), în 6 (13,3%) prezentau un test pozitiv la fibronectina fetală, iar în 10 (22,22%) cazuri – un test negativ. La gravidele cu  $CL > 25$  mm rezultat pozitiv al dozării fibronectinei fetale s-a atestat la 2 (4,44%), iar în 27 (60%) cazuri rezultatul testului s-a dovedit a fi negativ.

Combinarea acestor metode, cum sunt măsurarea a lungimii colului uterin transvaginală ultrasonografică și aprecierea fibronectinei fetale cervicale, îmbunătățește rezultatele prognosticului în comparație cu folosirea fiecărei metode în parte, căci 4 paciente dintre cele 6 cu testul fFN pozitiv au născut  $< 7$  zile

de la momentul efectuării testării. Rezultatele obținute au arătat că gravidele cu lungimea colului uterin  $< 25$  mm au avut risc spontan de naștere prematură. Determinarea fibronectinei fetale doar la pacientele ecografic selectate ar reduce utilizarea numărului de teste pentru fibronectina fetală cervicală

#### **Influența aprecierii calitative a factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - 1 în utilizarea tratamentului tocolitic și steroid argumentat la gravidele cu iminență de naștere prematură**

Din grupul de paciente ( $n=75$ ) incluse în studiu, la 68 (98,66%) s-a determinat factorul asemănător creșterii insulinei – proteinei-1 (IGFBP-1) în secrețiile cervicale. 18 (26,5%) gravide din cele cărora li s-a determinat acest factor aveau termenul de gestație  $24^{+0}-28^{+6}$  s.a.. Numărul gravidelor participante în studiu cu termenul de gestație între  $29^{+0} - 33^{+6}$  săptămâni amenoree erau 50, ceea ce constituie 73,5% (tab. 4).

Tabelul 4

#### **Repartizarea gravidelor conform termenului de gestație**

n=68	n	%	IGFBP-1 (n=68)				p=0.0002 Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
$24^{+0}-28^{+6}$	18	26,5	3	4,41	15	20,05	p<0.001
$29^{+0}-33^{+6}$	50	73,5	10	14,7	40	58,82	p<0.0001

Rezultatele testării factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - 1 (IGFBP-1) în secrețiile cervicale au fost pozitiv în 19,11% și negativ în 80,88%. Rezultat pozitiv s-a apreciat la 3 paciente (4,41%), și test negativ la 15 paciente (20,05%) din numărul cu termenul de gestație cuprins între  $24^{+0} - 28^{+6}$  s.a. În

10 cazuri (14,7%) din 50 de paciente cu termenul de gestație  $29^{+0}-33^{+6}$  s.a. rezultatul testării factorului asemănător creșterii insulinei proteinei-1 a fost pozitiv și la 40 negativ (58,82%). Rezultatele obținute au avut semnificație statistică,  $p<0.001$  și respectiv  $p<0.0001$  (tab. 5).

Tabelul 5

#### **Asocierea dintre simptomatologie și rezultatele testelor**

n=68	n	%	IGFBP-1(n=68)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
Simptomatice	15	22,05	12	80,0	3	20,0	p=0.0028**
Asimptomatice	53	77,95	1	1,9	52	98,1	p<0.0001

\*\*p<0.05

Rezultate pozitive ale testului în rândul gravidelor simptomatice s-au obținut în 12 cazuri de apreciere a IGFBP-1, ceea ce constituie 80,0%, și respectiv în 3 cazuri markerul biochimic a fost calificat ca negativ

(20,0%). În grupul pacientelor asimptomatice, 52 de paciente (98,1%) au avut rezultat negativ al testului și numai într-un singur caz s-a determinat rezultat pozitiv (1,9%), cu semnificație statistică ( $p<0.0001$ ) tab. 6.

Tabelul 6

#### **Relația dintre CL și rezultatele testelor IGFBP-1**

n=68	n	%	IGFBP-1 (n=68)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
$CL \leq 25$ mm	24	35,3	10	41,7	14	58,3	p=0.3868*
$CL > 25$ mm	44	64,7	3	6,8	41	93,2	p<0.0001

\*p>0.05

În cazul determinării ultrasonografice a scurtării colului uterin ( $CL \leq 25$  mm) la aprecierea factorului asemănător insulinei – protein - 1 am obținut teste pozitive în 10 (14,7%) cazuri și respectiv rezultat negativ al testului în 14 (20,6%) cazuri. La gravidele cu  $CL > 25$  mm rezultat pozitiv al dozării IGFBP-1 s-a obținut la 3 (6,8%), iar în 93,2% rezultatul testului s-a dovedit a fi negativ cu o semnificație statistică de  $p < 0.0001$  (tab. 6).

#### Valoarea predictivă a testelor (datele proprii vs de datele din literatura de specialitate)

În 58 (77,33%) de cazuri a fost aleasă o conduită corectă și argumentată a gravidelor incluse în studiu după cum urmează: 11 gravide au fost externate ca

urmare a rezultatului negativ al testelor de predicție efectuate în secția de triaj având o cotă de 14,7%, la 26 paciente lungimea colului uterin a constituit  $\leq 25$  mm, ceea ce reprezintă 34,7 %, testarea la fibronectina fetală vaginală a fost pozitivă la 8 (10,7%) gravide și în 13 (17,3%) cazuri testul IGFBP-1 a fost interpretat ca pozitiv. Restul 17 ( 22,66% ) cazuri au primit terapie corticosteroidă și tocolitică neargumentată (fig. 1).

Ținem să menționăm că datorită triajului riguros al gravidelor cu risc de prematuritate și efectuării testelor de dozare a fibronectinei fetale și a factorului asemănător insulinei - proteinei - 1 până la internare în staționar, 11 (14,66%) dintre acestea au evitat a fi internate și respectiv n-au fost supuse unui tratament inutil.

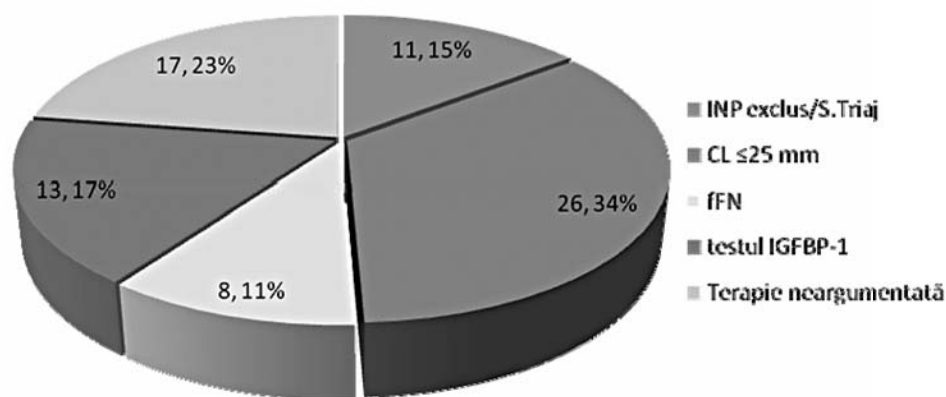


Fig. 1. Conduita gravidelor cu iminență de naștere prematură

Analizând rezultatele obținute în urma dozării fibronectinei fetale și a factorului asemănător insulinei – proteinei - 1 conform formulelor statistice prestabilite am calculat pentru fiecare test în parte valoarea ca instrument diagnostic. Sensibilitatea, specificitatea,

valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă pentru testul IGFBP-1 au fost respectiv 80, 98, 92 și 94%, iar pentru testul fibronectina fetală vaginală 60, 94, 75 și 95%. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

#### Informativitatea metodei

IGFBP-1 pozitiv n=13		fFN pozitiv n=8	
$\leq 37$ s.a.	n=5 (7,5%)	$\leq 37$ s.a.	n=4 (8,9%)
$\geq 37$ s.a.	n=8 (11,8%)	$\geq 37$ s.a.	n=4 (8,9%)
IGFBP-1 negativ n=55		fFN negativ n=37	
$\leq 37$ s.a.	n=0	$\leq 37$ s.a.	n=0
$\geq 37$ s.a.	n=55 (80,9%)	$\geq 37$ s.a.	n=37 (82,2%)
Sensibilitatea (Sn)	80%	Sensibilitatea (Sn)	60%
Specificitatea (Sp)	98%	Specificitatea (Sp)	94%
Valoarea predictivă pozitivă (PPV)	92%	Valoarea predictivă pozitivă (PPV)	75%
Valoarea predictivă negativă (NPV)	94%	Valoarea predictivă negativă (NPV)	89%

Posternoster și colab. [7] au raportat de asemenea, cu privire la sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă, pentru ambele teste în prezicerea nașterii în

termen de 48 de ore, 7 zile și 14 zile. Intervalul de timp de 48 de ore a fost ales pentru că este considerat „Perioada crucială pentru finalizarea tratamentului cu corticosteroizi”. Cu toate că ambele teste

au avut valoare predictivă negativă ridicată pentru naștere în timp de 48 de ore, 7 zile și 14 zile, testul IGFBP-1 a avut valori ușor mai ridicate decât testul fFN (100%, 92%, 92% și 97%, 89%, 89%, respectiv). Pe baza rezultatelor lor, cercetătorii au ajuns la concluzia că ambele teste - aprecierea pIGFBP-1 și determinarea fibronectinei fetale vaginale - sunt eficiente în predicția nașterii premature la pacientele ce prezintă semne sau simptome de travaliu prematur. Cu certitudine putem menționa că valoarea ca instrument diagnostic a fiecărui test este apropiată de datele oferite de literatura de specialitate. Testul fFN are neajunsuri fiind destul de scump, de aceea este susținută alternativa mai ieftină a testului factorului asemănător creșterii insulinei - protein-1. Testul pIGFBP-1 are valoare predictivă negativă mai mare în estimarea riscului de naștere până la 48 de ore, fapt confirmat și de rezultatele noastre.

Odată cu implementarea testelor predictive de diagnostic s-a ameliorat considerabil procesul de diagnostic al riscului de prematuritate, datorită combinării lor cu biometria cervicală endovaginală. Inițial diagnosticul de iminență de naștere prematură era stabilit doar în baza datelor clinice, cum ar fi: dureri lomboabdominale de tip contracții uterine, senzație de presiune pelviană, dureri lombare și/sau eliminări seroase din căile genitale. Totodată, gravidele internate cu iminență de naștere prematură erau examinate prin examen ecografic endovaginal, cu aprecierea lungimii colului uterin. Menționăm că biometria cervicală endovaginală nu era privită ca un criteriu de diagnostic al iminenței de naștere prematură, ci determina insuficiența istmico-cervicală.

Odată internate în staționar, gravidelor li se administra terapie tocolitică și terapie corticosteroidiană, cu scop de profilaxie a sindromului de detresă respiratorie al nou-născutului. Tocoliza era efectuată pe toată perioada aflării în staționar.

Vom remarca, că aceste teste ridică diagnosticarea prematurității cu o treaptă mai sus, confirmată de:

- Confortul psiho-emoțional al gravidei pe parcursul testării,
- Rapiditatea răspunsului
- Precizia înaltă a rezultatului testului
- Valoarea predictivă negativă înaltă a testului.

Pe lângă avantajele enumerate mai sus ale testelor predictive, implementarea acestora permite de a efectua un triaj riguros al gravidelor ce se adresează cu simptome adresate clinice de iminență de naștere prematură.

În urma triajului și efectuării acestor teste la momentul adresării a fost posibil de grupat aceste paciente și de abordat o conduită individuală:

- Simptomatologia concludentă în asociere cu rezultate pozitive ale testelor predictive au impus internarea gravidei în staționar cu instituirea terapiei tocolitice și corticosteroidiene, doar că, prin comparație

cu anii precedenți, tocoliza este administrată doar pe perioada corticoterapiei.

- Simptomatologia subiectivă prezentată de către gravidă în asociere cu rezultate negative ne-a permis să consiliem femeia, aceasta fiind lăsată la domiciliu cu recomandări pentru a reveni în cazul în care simptomele se agravează.

Conform studiilor efectuate, utilizarea rezultatelor negative ale acestor markeri în stabilirea deciziei medicale de a nu interna în spital pacientele cu suspiciune de naștere prematură este cost-eficientă prevenind spitalizările și administrările de tocolitice nenesesare. Testând aceste gravide, se economisesc banii pentru tratament și permite gravidelor să-și urmeze stilul lor de viață obișnuit. Dacă fibronectina fetală cervicală este negativă, femeia poate aștepta prelungirea sarcinii, pentru următoarele 7-14 zile, fără intervenție. Externarea gravidelor se face cu recomandări pentru a reveni în cazul în care simptomele se vor agrava. Supravegherea poate include o ecografie endovaginală pentru a evalua lungimea colului uterin (dacă lungimea colului uterin este > 2,5 cm nașterea nu va avea loc înainte de termen) și cu o reevaluare clinico-simp-tomatică la 7-14 zile.

Folosirea în practică a markerilor predictivi (IGFBP-1 și a fibronectinei fetale vaginale calitative) ne permite de a evita spitalizarea neargumentată cu tratamentul îndelungat la gravide și de a micșora costul cazului asigurat de la 1785 la 221 lei, pe contul implementării acestor teste expres diagnostice în secția de triaj a IMȘC. Determinarea fibronectinei fetale și a factorului asemănător creșterii insulinei - proteinei - I doar la pacientele ecografic selectate ar reduce numărul de teste utilizate.

Valoarea prognostică negativă înaltă a testelor poate fi utilizată în evitarea implicării asistenței medicale inutile și ar influența perioada spitalizării prin reducerea cheltuielilor serviciilor medicale la pacientele cu semne de iminență de naștere prematură.

#### **Concluzii:**

- Implementarea testelor predictive de diagnostic (factorului de creștere asemănător insulinei- proteinei - I (IGFBP-1) și a fibronectinei fetale vaginale calitative) are un aport considerabil în procesul de diagnostic al riscului de prematuritate, datorită combinării lor cu biometria cervicală transvaginală, ceea ce va permite evitarea spitalizării neargumentate.

- Determinarea fibronectinei fetale și a factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - I (IGFBP-1) doar la pacientele ecografic selectate ar reduce utilizarea numărului de teste.

- Ambele teste ( aprecierea pIGFBP-1 și determinarea fibronectinei fetale vaginale) sunt eficiente în predicția nașterii premature, având sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă 80, 98, 92 și 94%, respectiv pentru fibronectina fetală vaginală 60, 94, 75 și 95%.

### Bibliografie:

1. **Goldenberg RL** The management of preterm labor. *Am Coll Obstet Gynecol* (2002) 100:1020–1035
2. **Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS**. Biochemical markers for the prediction of preterm birth, *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:S36–46.
3. **Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M**. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798–804.
4. **Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, Seidman DS, SchiV E, Sivan E**. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test. *Am J Perinatol* (2005) 22(6):305–309.
5. **Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S**. Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol* (2005) 105:280–284
6. **Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen E-M**. Insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001, 80:546–551.
7. **Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battaglini G, Dell'Avanzo M, Nicolini**. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol* (2007) 86:151–155.
8. **Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N**. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2005) 84:516–525
9. **Haram K, Mortensen JHS, Wollen AL**. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2003) 82:687–704
10. **Murphy K, Aghajafari F, Hannah M**. Antenatal corticosteroids for preterm birth, *Semin Perinatol*, 2001;25:341-7
11. **Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscü E**. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* (2007) 64(2):109–116.
12. **Akerca F, Kazandi M, Sendag F, Cirpan T, Mgoyi L, Terek MC**. Value of cervical insulin-like growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med* 2004, 49(5):368–372
13. **Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS**. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*, 2002
14. **Lembert A, Eroglu D, Ergin T, Kuscü E, Zeyneloglu H, Batioglu S, Haberal A**. A New rapid bedside test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002, 81:706–712
15. **Riboni F, Paternoster DM, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, Surico N, Nicolini U**. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, 34:437–440
16. **Bittar RE, De Fonseca EB, De Carvalho MHB, Martinelli S, Zugaib M**. Prediction of preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2007) 29:562–567



© Zinaida Sârbu

Zinaida Sârbu

### INSUFICIENȚA OVARIANĂ PREMATURĂ: CONTROVERSE ÎN TRATAMENT.

*USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF  
(șef catedră – prof. univ., dr. hab. Olga Cernețchii).*

#### SUMMARY

#### PREMATURE OVARIAN FAILURE: CONTROVERSY'S TO TREATMENT.

**Key words:** POF, RHT, COC, T,

**Background:** *In our country the age at which menopause starts is 49-55 years old in average. Premature ovarian failure (POF) is a clinical syndrome, with typical sign, like episodic or stabile amenorrhoea in women younger than 40 y.o. The goal of the study was to develop proper management for POF patients.*

**Methods:** *91 women with POF were included in the study. A special questionnaire was designed and used for the collection of the individual medical history details. The record included: age at first visit; live anamnesis, somatic and*