

outcome in a Canadian tertiary referral hospital? J Pediatr Adolesc Gynecol., 2011, nr. 24, p. 218-222.

18. SOGC. Clinical Practice Guideline. Adolescent Pregnancy Guidelines J. Obstet Gynaecol Can., 2015, nr. 37(8), p. 740-756.

19. Ting D. și coaut. Epidural Labor Analgesia Is Associated with a Decreased Risk of Postpartum Depression: A Prospective Cohort Study Luke B, Brown MB Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. Hum Reprod., 2007, nr. 22, p. 1264-1272.

20. Михайлин Е., Иванова Л., Савицкий А. Сравнительная характеристика течения беременности и родов у подростков и женщин среднего репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней, 2014, том LXIII, выпуск 4, стр. 47-51.

21. Синчихин С., Коколина В., Мамиев О., Синчихина М. Социальные и медицинские аспекты беременности у несовершеннолетних // Consilium Medicum, Гинекология, 2208, №4, том 10.

© Gh.Paladi, Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica

Gh.Paladi, Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica

### INFECȚIA CA FACTOR ETIOPATOGENETIC ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)

#### SUMMARY

#### THE INFECTION AS ETIOPATOGENETIC FACTOR IN PREMATURE BIRTHS

*Premature birth is the leading cause of perinatal morbidity and mortality in the world. The effectiveness of prognosis and prevention of preterm labor remains low, despite the huge amount of research and work in this area. Premature birth can be considered as a polyetiologic syndrome with clinical manifestations as regular uterine contractions, cervical dilatation, or premature rupture of membranes. Trigger factors of preterm labor are infection of the lower pole of amniotic membranes and, as a consequence, ischemic-cervical insufficiency and premature discharge of amniotic fluid, uterine overgrowth and immune aggression. If the aforementioned etiopathogenetic factors are predicted and prevented, then the threat of premature birth will not lead to termination of pregnancy. It follows that in the delivery mechanism there can be a potentially reversible and another irreversible phase that leads to premature labor. In addition, persistent infection of the mother causes the appearance of a syndrome of an inflammatory response in the fetus, which is the cause of severe intrauterine and neonatal morbidity, leading to cerebral palsy and other chronic pathologies or mortality.*

#### РЕЗЮМЕ

#### ИНФЕКЦИЯ КАК ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

*Преждевременные роды являются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности в мире. Эффективность прогнозирования и профилактики преждевременных родов остается невысокой, несмотря на огромное количество исследований и работ в этой области. Преждевременные роды можно рассматривать как полиэтиологичный синдром с клиническими проявлениями в виде регулярных маточных сокращений, раскрытием маточного зева или разрывом мембран. Триггерными факторами преждевременных родов является инфекция нижнего полюса амниотических мембран и, как следствие, истмико-цервикальная недостаточность и преждевременное отхождение околоплодных вод, перерастяжение матки и иммунная агрессия. Если вышеуказанные этиопатогенетические факторы будут прогнозированы и профилактированы, то состояние угрозы преждевременных родов, не приведет к прекращению беременности. Из этого следует, что в механизме родов может быть потенциально обратимая и другая необратимая фаза, которая ведет к завершению беременности и родов как таковым. Помимо этого, персистирующая инфекция матери вызывает формирование синдрома воспалительного ответа у плода, что является причиной тяжелой внутриутробной и неонатальной заболеваемости, приводящей к церебральному параличу и другим хроническим патологиям или смертности.*

**Actualitatea.** Nașterea prematură are un impact atât medical cât și social deosebit, fiind cea mai importantă sursă de morbiditate și mortalitate neonatală, cu consecințe tardive debilitante. De precizat, că limita de 37 de săptămâni de gestație pentru definirea prematurității este formală. În prezent, probleme grave pune, în mod real, nașterea înainte de 34 de săptămâni de gestație (32 de săptămâni de gestație, în serviciile de neonatologie de maximă performanță); acest subgrup de nașteri reprezintă principala sursă a mortalității perinatale și a morbidității perinatale severe, pe termen scurt, precum și a dizabilității grave, pe termen lung. Este de remarcat, că noțiunea de prematuritate reprezintă combinarea indicatorului de greutate la naștere cu vârsta de gestație. Dacă vârsta gestației este un element principal în prognostic, atunci greutatea la naștere reflectă creșterea in utero, fiind un element independent și suplimentar.

Incidența nașterii spontane premature este apreciată, în general, ca fiind în proporție de 10%, variind între 2,5 și 30%, în mod particular fiind dependentă de statutul socio-economic al țării. Astfel, în unele țări dezvoltate (țările nordice din Europa, Noua Zeelandă), indicii sunt relativ mici 2-5%, în alte țări (SUA, Anglia, Franța, Belgia, Norvegia, Marea Britanie) variază între 6-10%, în timp ce în țările subdezvoltate (ca India) ei ating 30%. Chiar în țările industrializate s-a constatat o creștere a ratei nașterilor premature în ultimul deceniu, aceasta fiind condiționată de o apreciere mai bună a vârstei de gestație precum și de majorarea incidenței nașterilor multiple, în special după implementarea largă a tehnologiilor reproducției asistate. Vom menționa că în ultimele decenii în țările dezvoltate au fost obținute succese remarcabile în îmbunătățirea indicatorilor perinatali printre prematurii: - mortalitatea copiilor cu masa corpului 1000-1500 g s-a redus de la 50 până la 5%; - mortalitatea copiilor cu masa corpului 500-1000 g a scăzut de la 90 la 20%.

Similar situației pe plan mondial, în Republica Moldova se remarcă o creștere a numărului de nașteri premature, datorată, în principal, progreselor obținute în reproducerea asistată, creșterii numărului primiparelor în vârstă și lipsei unor protocoale bine definite în teritoriu pentru urmărirea sarcinilor cu risc. Costurile pentru tratamentul acut al prematurilor este foarte ridicat, astfel că un număr de aproximativ 15% din nou-născuți (prematurii) consumă peste 70% din bugetele secțiilor de neonatologie. În RM incidența nașterilor premature este de aproximativ 4,8-13% (Raportul UNICEF, 2005). Datorită progreselor în terapia intensivă neonatală, limita inferioară a viabilității, din punctul de vedere al greutății la naștere, a fost legitimată de la 500 grame, dar, în aceste cazuri, aparentul succes este pus în discuție din cauza problemei sechelelor neurologice (paralizie cerebrală); acestea au o prevalență de 75% la feții născuți înainte de 32 săptămâni de gestație.

Nașterea prematură este responsabilă de aproximativ 50% din mortalitatea perinatală, între 70-80% din mortalitatea neonatală precoce, de 65-75% (2/3) din mortalitatea infantilă, ca și de 40% din morbiditatea neonatală și 75% din decesele nou-născuților care nu sunt determinate de defecte congenitale.

Nu există un program de sănătate universal care ar asigura metode de organizare și efectuare a măsurilor preventive în cazul NP. Importanța care se acordă în prezent prematurității se explică prin frecvența încă ridicată a nașterilor spontane premature repetate, în fiecare an născându-se aproximativ 22 000 000 de copii cu greutate sub 2500 g (ceea ce reprezintă 1/6 din totalul copiilor născuți vii – 133.000.000), ca și prin faptul că datorită riscurilor multiple pe care le comportă, prematuritatea are o mare influență asupra dinamicii indicatorilor demografici. Estimările mortalității neonatale după cauzele majore indică factorii: asfloxia/trauma la naștere – 29% din numărul deceselor anuale (1.160.000), prematuritatea – 24% din numărul deceselor anuale (960.000) (indicii sunt calculați reieșind din 4 mln de decese neonatale).

Nașterea prematură declanșată, de regulă, nu poate fi oprită. Terapia tocolitică permite prelungirea sarcinii cu 1-3 zile, însă nu reduce frecvența nașterilor premature. Prognoza pentru făt este determinată de termenul de gestație.

Nașterea prematură la 22-27 săptămâni la o masă a fătului <1000 g constituie 5% din numărul total de nașteri premature și se caracterizează prin imaturitatea exprimată a pulmonilor fătului. Rezultatele pentru făt în grupa dată sunt destul de rezervate. Totuși, și în aceste termene, în multe cazuri, profilaxia SDR este eficientă, însă indicii morbidității și mortalității perinatale sunt extrem de înalți.

În nașterea prematură la termene de 28-33 săptămâni (masa copilului 1000-1800 g), cu toate că pulmonii nu sunt încă suficient dezvoltați, efectul administrării corticosteroizilor permite accelerarea maturizării pulmonare. De aceea rezultatul nașterilor pentru feți la aceste termene este destul de benefic.

Nașterile premature la termene de 34-37 săptămâni constituie peste jumătate din numărul de nașteri premature. Pulmonii copilului sunt practic dezvoltați și nu necesită tratament cu preparate pentru sinteza surfactantului. Morbiditatea septică a copiilor născuți la 34-37 săptămâni este mult mai redusă față de cea înregistrată la termene mai precoce. **Prelungirea sarcinii** la acest termen nu influențează simțitor indicii mortalității perinatale.

Îngrijorător este faptul că pe parcursul ultimilor 30 de ani incidența nașterilor premature nu a avut tendință de scădere; rata acestor nașteri în țările industrial dezvoltate variază între 10-12%, în cele în curs de dezvoltare ea a atins cota de 20-30%. Această situație poate fi explicată prin înrăutățirea sănătății reproductive ca urmare a nivelului socio-economic scăzut, a

răspândirii bolilor sexual transmisibile, a factorilor psihologici stresanți și prin aplicarea pe larg a metodelor de reproducere asistată. Tratamentul și îngrijirea copiilor prematuri prezintă o problemă destul de complicată dacă luăm în considerare faptul că acești copii se nasc cu o patologie polisistemică și că, în majoritatea cazurilor, ne confruntăm cu o patologie maternă preexistentă sarcinii. Pentru nașterile premature este caracteristică multifactoritatea cauzelor, printre care putem delimita cauze materne, fetale și combinate. La termenul de 22-27 săptămâni nașterea prematură, cel mai frecvent, este cauzată de insuficiența istmico-cervicală, infectarea polului inferior al membranelor amniotice și ruperea lor prematură.

**Infecția ca factor etiopatogenetic în nașterea prematură.** În conduita obstetricală actuală se consideră că diferența dintre travaliul prematur și cel la termen este dată de momentul declanșării nașterii. În ambele cazuri, „calea finală comună” este reprezentată de activitatea contractilă miometrială, modificările cervicale (maturarea colului, ștergerea și dilatarea sa) și activarea mecanismelor de la nivelul decidual-membranar. Modificările parametrilor menționați atrag atenția asupra riscului de declanșare prematură a nașterii. S-au încercat diferite conduite terapeutice care se adresau tratării acestor parametri, pentru a scădea incidența nașterii premature, fără a se reuși, totuși, modificarea incidenței acesteia în ultimele decade. În legătură cu momentul declanșator, se poate pune în discuție următoarea ipoteză: travaliul la termen este rezultatul activării fiziologice a căii finale comune a parturii, în timp ce travaliul prematur rezultă ca urmare a unei alte condiții patologice care activează una sau mai multe componente ale aceleiași căi comune finale. Travaliul prematur poate fi considerat un sindrom având drept manifestări clinice o activitate contractilă uterină susținută, dilatarea colului sau ruperea membranelor. Acest sindrom poate avea, însă, etiologii multiple. Printre factorii declanșatori ai travaliului prematur se numără: infecția, ischemia utero-placentară, supradistensia uterină, afecțiuni ale colului, agresiuni imune. Dacă aceste condiții etiopatogenice pot fi „manipulate” de organismul matern în sensul continuării sarcinii, aceasta va apărea clinic ca un episod de „amenințare de naștere prematură”, care nu va avea ca rezultat terminarea sarcinii (contractiile diminuează, modificările cervicale se amendează, testul pozitiv al fibronectinei vaginale-cervicale se negativează). Rezultă, deci, că în mecanismul parturii ar putea exista o fază potențial reversibilă și alta ireversibilă, care duce la naștere.

R.Romero et al. (1987-88), S.M.Cox et al. (1989), M.G. Gravett et al. (1994), M.Molnar et al. (1993) explică patogenia nașterii premature prin influența endotoxinelor bacteriene (lipopolisaharide) care după pătrunderea în lichidul amniotic influențează asupra membranei deciduale și/sau amniotice și contribuie la eliberarea de citochine, interleucină 1 și 6, TNF. La rândul lor, ace-

tea duc la formarea acidului arahidonic și sinteza prostaglandinelor E2 și F2a. Ultimele, influențând asupra miometrului, conduc la apariția contractiilor uterine și dezvoltarea activității de naștere. În legătură cu aceasta tratamentul trebuie să includă anticitochine sau inhibitori ai căii ciclooxigenazice de sinteză a prostaglandinelor.

H.Narahara, J.M. Johnston (1993) consideră că factorul de activare a trombocitelor care se află în lichidul amniotic posedă o acțiune sinergică care activează formarea de citochine. El se produce în plămâni și rinichii fătului și joacă rol în dezvoltarea nașterii premature cauzate de infecții.

M.G.Gravett et al. (1994) în experimente pe maimuțe, prin introducerea Streptococului Grupei B în lichidul amniotic, a remarcat creșterea concentrației factorului de necroză tumorală și de interleukină-6 și 1 în lichidul amniotic și a prostaglandinelor E2 și F2a, care declanșează contractiile uterine.

Un număr mare de studii a confirmat faptul că infecția microbială în lichidul amniotic în nașterea prematură se asociază cu creșterea concentrațiilor prostaglandinelor și leukotrienelor și a altor mediatori de inflamație (Romero R. et al., 1991.1992; Hiller S.L. et al., 1993; Cherouny Paul al, 1993).

S.L.Hiller et al. (1995), pe baza unor studii pe 10397 gravide, efectuate în șapte centre medicale, au relevat o corelație strânsă între nașterea prematură și greutatea mică la naștere (2500 g) în caz de vaginoză bacteriană. Cel mai înalt risc pentru nașterea prematură spontană îl prezintă *Mycoplasma genitalis*.

În dezvoltarea nașterilor premature un rol important au și infecțiile tractului genital inferior. S-a stabilit o corelație dintre existența infecțiilor sexual transmisibile (sifilis, gonoree, chlamydia, streptococcus grupei B, trichomonas, Mycoplasma) și frecvența nașterilor premature (Ricci J.M. et al., 1989, Gibbs R. et al., 1992; Hiller S.L. și colab., 1995).

În prezent, este demonstrat rolul infecției vaginale ascendente în declanșarea nașterilor premature cu membrane amniotice intacte și absența semnelor clinice ale infecției, în particular - vaginoză bacteriană.

Vaginoza bacteriană, caracterizată prin schimbarea ecosistemului microbial al vaginului, este prezentă la 15-20% dintre gravide și reprezintă un risc de naștere prematură, de ruptură prematură a membranelor și de endometrită post-partum. Schimbarea ecosistemului bacterian vaginal este caracterizată prin scăderea numărului de lactobacili și proliferarea mai multor specii bacteriene anaerobe sau facultativ anaerobe (*Mobilunculus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Mycoplasma* și *Ureaplasma*) (tab. 1). Cu toate acestea, punctul de vedere clasic a fost că vaginoza bacteriană nu este asociată cu semne de inflamație (absența leucocitelor în secreția vaginală). De aceea se numește vaginoză și nu vaginită. Motivul absenței reacției inflamatorii încă nu a fost stabilit (doar 50 % din paciente sunt simptomatice).

**Microbiologia infecției intraamniotice**

Germeii izolați cel mai frecvent din cavitatea amniotică	Microorganisme mai rar izolate	Microorganisme rar identificate	Foarte rar s-au izolat
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ureaplasma urealyticum</i>,</li> <li>• <i>Fusobacterium</i> sp</li> <li>• <i>Mycoplasma hominis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>• <i>Peptostreptococcus</i> sp</li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Gardnerella vaginalis</i></li> <li>• <i>Bacteroides</i> sp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Enterococcus faecalis</i></li> <li>• <i>N. Gonorrhoeae</i></li> <li>• <i>Peptostreptococcus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Clostridium</i> sp</li> <li>• <i>Capnocytophaga</i> sp</li> <li>• <i>Stomatococcus</i> sp</li> </ul>

Deși cauza vaginozei bacteriene nu a fost stabilită, afecțiunea poate fi considerată ca un deficit al imunității antimicrobiene sau al mucoasei. Criteriile clinice (Amsel) pentru diagnosticul vaginozei se bazează pe prezența a cel puțin trei din următoarele: 1) scurgere vaginală subțire, omogenă; 2) pH vaginal peste 4,5; 3) test amino pozitiv; 4) aspect de "clue cells" pe mediu salin umed. Oricum, metoda standard de diagnostic este colorația Gram a frotiului cervico-vaginal, pentru care există criterii standardizate de interpretare, un scor de 4-10 fiind considerat floră vaginală anormală.

Screening-ul și tratamentul vaginozei bacteriene s-a folosit pentru testarea efectului agenților antimicrobieni în prevenirea nașterii premature (vaginoza bacteriană este asociată cu infecția intraamniotică, fiind un factor de risc pentru nașterea prematură). Oricum, rezultatele studiilor clinice randomizate au fost contradictorii.

Recomandările Center for Disease Control sunt ca gravidele cu risc mare de naștere prematură (antecedente de naștere prematură sau de avort în trimestrul II), să fie urmărite și tratate profilactic cu metronidazol sau clindamicină. Într-un studiu prospectiv, dublu-orb de J.C. Hauth et al. (1995), care a inclus 624 gravide cu risc sporit de naștere prematură legat de vaginoză bacteriană, pacientele au fost tratate cu metronidazol, eritromicină per os și placebo. S-a depistat micșorarea veridică a frecvenței nașterilor spontane (sub 37 săptămâni). În același timp, aplicarea cremei vaginale cu Clindamicină la gravidele cu vaginoză bacteriană nu a redus considerabil incidența nașterilor premature (Juesoef M. și colab., 1995)

Totuși, datele recente sugerează că tratamentul profilactic la acest grup de gravide nu reduce incidența nașterii premature, indiferent de tipul de antibiotic. Recent, s-a descoperit că asocierea vaginozei bacteriene la o gravidă purtătoare a alelei 2 a TNF- $\alpha$  dublează riscul de naștere prematură, comparativ cu riscul separat al fiecărui factor, sugerând că o interacțiune genă-mediu predispozează la naștere prematură.

**Mecanismul implicării factorului infecțios în declanșarea nașterii premature.** Infecția intrauterină a fost recunoscută drept un mecanism frecvent și important în nașterea prematură. Este singurul proces

patologic pentru care poate fi stabilită o relație de cauzalitate directă cu prematuritatea, cu fiziopatologie la nivel molecular bine stabilită. În plus, infecția/inflamația fetală a fost implicată în originea morbidității fetale și neonatale care duc la paralizie cerebrală și boală pulmonară cronică.

Pentru acest proces există, de altfel, și o descriere completă a mecanismului fiziopatologic molecular:

1. activarea de către microorganisme a fosfolipazei A<sub>2</sub>, care clivează acidul arahidonic de la nivelul membranelor fetale, punând la dispoziție acid arahidonic liber pentru sinteza prostaglandinelor, care stimulează contractilitatea uterină;

2. endotoxinele bacteriene stimulează direct producerea de citokine și prostaglandine de către celulele deciduale;

3. ca urmare a activării monocitare fătul produce în ficat și rinichi factorul activator plachetar, care, la rândul său, stimulează cascada citokinelor.

Se consideră că 40% din totalul nașterilor premature se produc la gravide cu infecții intrauterine, care sunt de cele mai multe ori subclinice.

**Căile de producere a infecției intrauterine.** Sunt cunoscute mai multe căi prin care microorganismele pot ajunge la nivelul cavității uterine: 1. ascensionare din vagin și col; 2. diseminare hematogenă prin placenta (infecția transplacentară); 3. însămănțare retrogradă din cavitatea peritoneală prin trompe; 4. introducerea accidentală în timpul procedurilor invazive (amniocenteză, biopsie vilozitară etc.). Cea mai frecventă cale este cea ascendentă. Există patru stadii de contaminare și progresie: -primul stadiu este reprezentat de modificarea florei vaginale-cervicale sau de prezența unui organism patogen în col (de exemplu, gonococul), -al doilea stadiu este reprezentat de penetrarea microorganismelor în cavitatea uterină, localizându-se la nivel decidual, se produce o reacție inflamatorie locală (deciduită); -al treilea stadiu este reprezentat de infecția intraamniotică, consecință a invaziei vasculare (coriovasculita) sau a contaminării membranei amniotice (amnionita); ruperea membranelor nu este obligatorie, știut fiind faptul că microorganismele pot penetra membranele intacte; -al patrulea stadiu este contaminarea fetală, când germeii, odată ajunși

În cavitatea amniotică, pot folosi mai multe porți de intrare fetală, producându-se pneumonia congenitală, otita, conjunctivita, omfalita – prin contaminare directă. În pasajul transplacentar sunt posibile două moduri de contaminare: 1. sunt invadate lacurile sangvine și peretele venulelor vilozitare este trecut fără leziuni placentare localizate, caz în care contaminarea fetală se face pe cale sangvină ombilicală și leziunile afectează uniform diferitele viscere fetale; 2. mai frecvent, se formează microabcese placentare localizate subcorial, care se deschid în cavitatea amniotică cu apariția corioamnionitei. Prin diseminare circulatorie, se produce bacteriemie și septicemie fetală. Mai mult de 50% dintre gravidele cu invazie microbiană aveau mai mult de un microorganism prezent în culturile din cavitatea amniotică. Despre rolul *Chlamidiei trachomatis* în etiopatogenia nașterii premature informațiile sunt limitate (datorită dificultății izolării germenului). Se crede că noile tehnici de detectare, folosind tehnica reacției polimerazice în lanț vor aduce precizări în acest sens. Sunt, de asemenea, informații limitate cu privire la implicarea virusurilor în travaliul prematur. Singurele date cunoscute sunt infecția acută cu CMV sau *Herpes Virus*, care se pot complica cu naștere prematură.

În mod clasic, se consideră că infecția intraamniotică este o întâmplare acută în sarcină. Totuși, datele microbiologice obținute cu ocazia amniocentezelor efectuate pentru studiul genetic arată că, probabil, infecția intrauterină este un proces cronic. Dintre germeni cultivati în lichidul amniotic cel mai frecvent s-au întâlnit *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*. Deși invazia microbiană este prezentă, ea poate fi "mută" clinic în momentul amniocentezei, dar poate duce la declanșarea travaliului prematur după câteva săptămâni. La unele gravide în momentul amniocentezei s-au descoperit valori crescute ale următorilor parametri în lichidul amniotic (ei fiind considerați markeri ai procesului inflamator): interleukina 6, metaloproteina matriceală 8, TNF- $\alpha$ , angiogenina. Valorile au fost crescute la gravidele care ulterior au născut prematur. Este din ce în ce mai evident

faptul că un proces cronic inflamator intraamniotic se asociază cu risc de avort spontan sau naștere prematură. Va fi important de identificat un mod non-invaziv de diagnosticare a acestui proces. Studii recente sugerează că valorile crescute ale factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) în serul matern la 24 și, respectiv, 28 săptămâni de amenoree ar putea fi considerat un factor asociat nașterii premature.

**Rolul mediatorilor inflamației în travaliul prematur.** Unul din mecanismele prin care infecția poate induce travaliul este următorul: în urma unei infecții ascendente intrauterine, microorganismele ajung la nivelul deciduei, unde determină o reacție inflamatorie locală. Se stimulează producerea citokinelor proinflamatorii și a altor mediatorii ai inflamației (PAF, prostaglandine, leukotriene, radicali liberi de oxigen, oxid nitric). Dacă acest mecanism nu este suficient pentru a semnaliza începutul travaliului, microorganismele traversează mai departe membranele intacte, ajungând în cavitatea amniotică, unde determină în continuare producerea de mediatorii ai inflamației de macrofage și alte celule ale gazdei. În final, microorganismele care ajung la făt determină un răspuns inflamator sistemic, manifestat prin activarea neutrofilelor și a monocitelor, cu creșteri ale concentrației IL6 și a altor citokine. Până în prezent nu se cunoaște care dintre citokine este factorul declanșator - semnalul pentru inițierea travaliului prematur. Studiile publicate în literatura de specialitate au adus dovezi ale implicării IL1 și TNF- $\alpha$  în travaliul prematur: 1. IL 1 $\beta$  și TNF- $\alpha$  stimulează producerea de prostaglandine de către amnios, deciduă și miometru; 2. Decidua umană poate produce IL 1 $\beta$  și TNF- $\alpha$  ca răspuns la diverși produși bacterieni; 3. Bioactivitatea și concentrațiile de IL 1 $\beta$  și TNF- $\alpha$  în lichidul amniotic sunt crescute la gravidele cu travalii premature și infecție intraamniotică; 4. IL 1 $\beta$  și TNF- $\alpha$  au concentrații mai mari în timpul travaliului la gravidele cu RPM și infecție intraamniotică; 5. IL 1 $\beta$  și TNF- $\alpha$  pot induce travaliul prematur dacă sunt administrate pe cale sistemică la animale gestante; 6. Nivelul plasmatic fetal al IL 1 $\beta$  este crescut semnificativ în contextul unei nașteri premature cu infecție in-

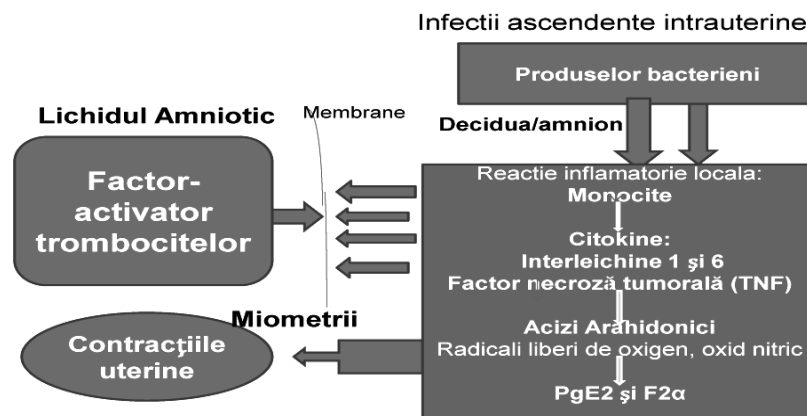


Figura 1. Rolul mediatorilor inflamației în travaliul prematur

trauterină; 7. În placenta gravidelor cu corioamniotită se produc cantități mari de IL 1 $\beta$ .

**Sindromul de răspuns inflamator fetal (SRIF).** SRIF este o stare subclinică descrisă pentru prima dată la feții provenind din travalii premature cu membrane intacte sau la cei cu membrane rupte prematur și este definit de o valoare de peste 11 pg/ml a concentrației interleukinei 6 (IL 6) din plasma fetală. IL 6 este un modulator major al răspunsului gazdei față de infecție și/sau agresiune tisulară. Interleukina 6 declanșează modificări biochimice, fiziologice și imunologice la nivelul gazdei, inclusiv producerea de proteină C reactivă de către celulele hepatice, răspunsul de fază acută al proteinelor plasmatiche, activarea celulelor T și a celulelor natural killer. Feții afectați au o rată mai mare de complicații neonatale și de cele mai multe ori provin din mame cu invazie microbiană subclinică a cavității amniotice. Se consideră că invazia microbiană a fătului are drept rezultat un răspuns inflamator sistemic care poate progresa spre disfuncții organice sistemice, șoc septic și moarte, dacă nu se produce nașterea (scoaterea din mediul nefavorabil). Afectarea multisistemică poate fi demonstrată prin concentrațiile crescute ale metaloproteinazei 9 matriceale în

plasma fetală (enzimă implicată în digerarea colagenului tip IV). Complementar, acești feși au neutrofilie, un număr mai mare de hematii nucleate în circulație. Markerul histologic al SRIF este inflamația prezentă la nivelul cordonului ombilical (funisita). Nou-nascuții cu funisită au un risc mai mare de sepsis neonatal, ca și de handicapuri pe termen lung (displazie bronhopulmonară și disfuncții cerebrale). La pacientele cu rupere prematură de membrane înainte de termen, cu niveluri crescute de IL6 plasmatic fetal se impune declanșarea travaliului, indiferent de statusul inflamator al lichidului amniotic. Aceste observații vin să sugereze rolul fătului în inițierea travaliului. În mod evident însă, există o conlucrare materno-fetală pentru terminarea sarcinii. Inflamația în teritoriul fetal se află în legătură cu debutul travaliului la pacientele cu infecție intrauterină ascendentă. Totuși, inflamația sistemică fetală se produce în absența travaliului, dacă procesul inflamator nu afectează membranele corioamniotice și decidua (cum se întâmplă în infecțiile virale pe cale hematogenă sau în alte procese patologice). Datorită riscului vital mare atât matern, cât și fetal, este importantă depistarea precoce, precum și abordarea terapeutică susținută, dar mai importantă este abordarea unei atitudini profilactice.

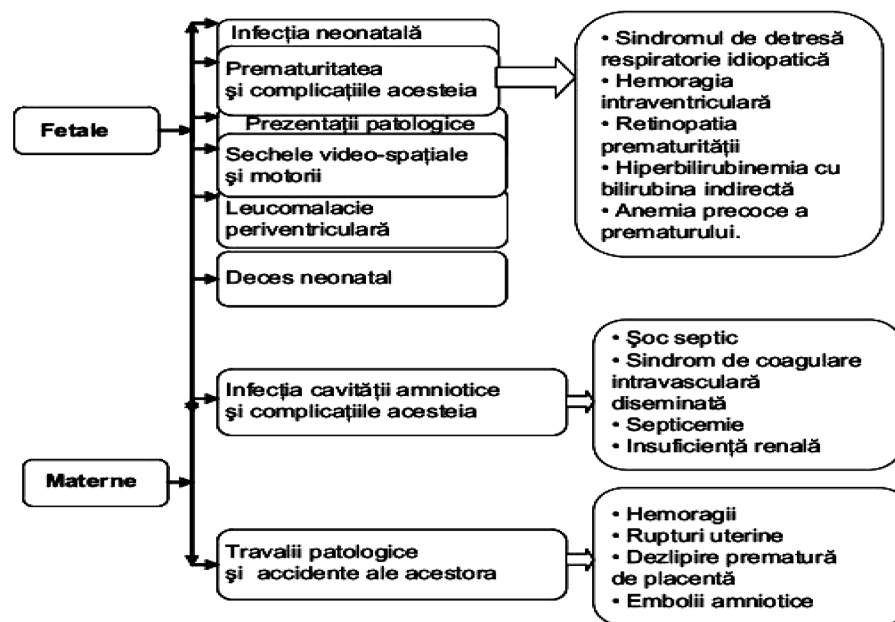


Figura 2. Consecințele clinice ale infecțiilor

**Importanța combinării datelor ultrasonografiei cervicale cu alți markeri biologici pentru naștere prematură.** Nașterea prematură este o condiție multifactorială și, de aceea, testele de screening individuale sunt limitate în capacitatea lor de predicție a tuturor nașterilor premature.

S-a sugerat recent că pentru ameliorarea sensibilității evaluării lungimii colului uterin prin ultrasonografie, viitoare studiile trebuie să se axeze pe dezvoltarea unui

sistem de scor care să combine datele ecografice cu cele biochimice, hormonale, cu metodele de diagnostic molecular (evaluarea ADN fetal în sângele matern).

Un test pozitiv pentru fibronectina fetală sau creșterea concentrației citokinelor în secreția cervico-vaginală crește valoarea predictivă a ultrasonografiei cervicale în identificarea pacientelor cu risc de naștere prematură.

S-a demonstrat că, creșterea concentrației IL-8 în secreția cervico-vaginală și scurtarea colului la exa-

minarea ultrasonografică sunt independent asociate cu culturi amniotice pozitive și cu corioamniotită histologică. Recent, s-a propus combinația dintre IL-6 >61ng/l, IL-8 >3739ng/l și un index cervical peste 0,36 pentru îmbunătățirea predicției nașterii premature, față de folosirea fiecărui test independent.

Dovezile prezentate până acum arată că markerii biochimici și biofizici sau combinația dintre ei poate identifica pacientele cu risc de naștere prematură. Oricum, intervențiile menite să modifice unii dintre markeri nu au reușit să prevină nașterea prematură. Această lipsă de eficiență se poate datora: 1) limitării testelor curente; 2) intervențiilor inadecvate; 3) momentului intervențiilor; 4) concept de lucru greșit. Așa cum s-a arătat, travaliul prematur este unul din marile sindroame din obstetrică, împreună cu restricția de creștere intrauterină, preeclampsia, ruptura prematură a membranelor, suferința și moartea fetală. De aceea, travaliul prematur are multiple etiologii, este de natură cronică, frecvent asociat cu afectare fetală, iar manifestările clinice, atât la mamă cât și la făt pot fi adaptive. Mai mult, aceste manifestări pot depinde de interacțiunea dintre genele materne și fetale cu mediul. De aceea, nu este surprinzător că tratamentul simptomatic al travaliului prematur a fost inefficient până în prezent

Pentru identificarea pacientelor cu risc de naștere prematură spontană au fost propuși mai mulți markeri biochimici și biofizici, atât pentru pacientele simptomatice, cât și asimptomatice cu speranța că intervenția ar permite prevenirea nașterii premature. În prezent există dovezi convingătoare că examinarea colului uterin cu ultrasunete este mai eficientă decât examinarea vaginală digitală, iar la pacientele care se prezintă cu travaliu prematur poate fi de ajutor la determinarea riscului de naștere prematură înainte de 34 de săptămâni. În general, cu cât este mai scurt colul uterin, cu atât este mai mare riscul pentru naștere prematură. Sonografia cervicală transvaginală este o metodă eficientă pentru a evalua riscul de naștere prematură la pacientele care se prezintă cu travaliu prematur. Mai mult, la pacientele cu lungimea colului uterin > 30 mm probabilitatea de naștere prematură este scăzută și, prin urmare, evitarea intervenției agresive poate fi justificată. Și dimpotrivă, în caz de col uterin scurt, rata nașterilor premature este crescută, ceea ce reprezintă un argument pentru intervenția țintită (de ex. administrarea de hormoni steroizi și transferul spre un centru care dispune de serviciu de terapie intensivă pentru nou-născuți).

Scurtarea colului uterin, după datele ecografiei transvaginale, are importanță prognostică pentru nașterea prematură. Lungimea mai mică sau egală cu 25 mm a colului uterin deține o sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă de 76%, 68%, 20% și 96%, respectiv, în identificarea unei nașteri premature la termenul de cel puțin 34 de săptămâni de gestație. Lungimea colului uterin

sub 15 mm în 50% cazuri duce la naștere prematură până la 32 săptămâni (Iams, 1996).

Menționăm că examinarea sonografică endovaginală a colului uterin la femeile cu naștere prematură identifică pacientele cu risc înalt de infecții intrauterine. Observațiile conținute în mai multe studii sugerează că aprecierea riscului de naștere prematură la pacientele cu istoric de naștere prematură sau pierdere a sarcinii în al doilea trimestru în anamneză se va efectua în raport cu un col uterin mai lung, comparativ cu pacientele fără un asemenea istoric.

Evaluarea frecvenței contracțiilor uterine a fost propusă pentru a identifica pacientele cu risc de naștere prematură atât la gravidele simptomatice, cât și la cele asimptomatice din considerentul că frecvența crescută a contracțiilor uterine duce la naștere prematură. Totuși rezultatele studiilor randomizate au indicat că monitorizarea uterină ambulatorie nu a redus rata nașterilor premature.

Tot mai multe studii arată că testul pozitiv la **fibronectina fetală (FNf)** în lichidul cervical sau/și vaginal este asociată cu naștere prematură atât la pacientele amenințate de travaliu prematur, cât și la pacientele asimptomatice. Testul negativ la FNf corespunde unui risc foarte scăzut. Testul pozitiv la FNf și/sau concentrația crescută a citokinelor în fluidul cervicovaginal crește valoarea predictivă a ultrasonografiei cervicale în identificarea pacientelor cu risc de naștere prematură. Pentru practica clinică, este foarte important că acest test are o mare valoare predictivă a rezultatului negativ — la absența fibronectinei în secretul vaginal probabilitatea NP în timpul următoarei săptămâni este aproximativ de 1%.

**Testul Actim Partus** (proteina 1 de transport a factorului de creștere insulin-like fosforilat – pIGFBP-1 = phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1) poate fi utilizat în estimarea riscului de naștere prematură. Testul determină pIGFBP-1 în secrețiile cervicale. Similar testului FNf, testul Actim Partus s-a dovedit a fi eficient în evaluarea riscului de naștere prematură sau iminentă. Un rezultat negativ indică un risc scăzut de NP în termen de 7 zile după încercare. Valoarea predictivă a unui rezultat negativ este de 94%. Comparativ cu testul la FNf, testul Actim Partus nu este influențat de către lichidul seminal, ceea ce reprezintă un avantaj și permite testarea pacientelor care au avut recent un act sexual. Totuși testul nu a fost în mod constant asociat cu modificările de col uterin.

#### **Concluzii:**

1. Folosirea metodelor sus-numite nu influențează rezultatele perinatale. În populație, însă are importanță prognostică în grupul de femei cu nașteri premature în anamneză.

2. Totuși, lipsa eficacității intervențiilor clinice poate fi cauzată de: (1) limitele testelor de diagnostic curente; (2) intervenții neadecvate; (3) momentul de timp în care se intervine; (4) un cadru conceptual incorect de lucru.

3. Trăvialiul prematur reprezintă un sindrom cu o importanță obstetricală majoră, alături de vârsta gestațională mică (VGM), preeclampsie, ruptura prematură a membranelor (RPM) și decesul fetal.

4. Astfel, trăvialiul prematur este determinat de cauze multiple, are un caracter cronic și deseori este asociat cu patologia fetală, iar manifestările clinice prezente la mamă și făt pot avea un caracter adaptiv. Mai mult, aceste manifestări pot depinde de interacțiunea dintre genele materne și fetale cu mediul înconjurător.

#### **Bibliografie**

1. Di Naro E., Cromi A., Ghezzi, F. Fetal Thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response, *Am J Obst Gynec*, 2006, Jan, 194(1):153-9.

2. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery, *NEJM* 2000; 342(20):1.500-1.507.

3. Gomez R.L., Ghezzi F., Romero R., Munoy H. Prematur e labor and intramniotic infection : clinical as-

pects and role of cytokines in diagnosis and pathophysiology, *Clin Perinatol*1995; 22:281-342.

4. Gomez R.L., Romero R., Ghezzi F. The fetal inflammatory syndrome, *Am J Obst Gynec*, 1998, Jul,179(1):194-202.

5. Romero R. Fetal inflammatory syndrome and its link to preterm delivery, 1.st International Symposium in hot topics and controversies in perinatal medicine, Rhodes Island, Greece, 2005.

6. Stanculescu R. Inflamația și infecția sistemului paracrin la nivel de amnios, chorion și deciduă. Edit. Univ. Carol Davila Bucuresti, 2000.

7. Yoon B.H., Zoung O.H., Romero R. An elevated amniotic fluid MMP-8 at the time of mid trimester genetic amniocentesis identifies patients at risk for spontaneous preterm delivery, *Am J Obst Gynec*, 182:525-528.

8. Grigoriu Corina, Anca Al. Florin, Grigoras Mirela, et al. Nasterea prematura și sindromul de răspuns inflamator fetal. *Obstetrică*. Vol.4. Nr2/mai 2008

9. Stratulat P., Paladi Gh. Prematuritatea: aspeste obstetricale și neonatale. Chișinău 2013 454p.

© Revenco Nineli, Grin Olesea

Revenco Nineli<sup>1,2</sup>, Grin Olesea<sup>2</sup>

### **PROGRAMELE DE VIZITE LA DOMICILIU: ACTUALITĂȚI, ISTORIC, PERSPECTIVE**

<sup>1</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

#### **SUMMARY**

#### **HOME VISITING PROGRAMS: HISTORY AND OUTLOOK**

#### **Key words: home visiting program, risk families and children**

*Home visiting programs offer a promising method for delivering support services to at-risk families and children and preventing child maltreatment. Reviews of research on home visiting program models have found evidence that some can improve important short- and long-term outcomes related to women's prenatal health, the quality of parent-child interactions, children's health and school readiness, and family economic self-sufficiency. In addition, some home visiting programs have reduced rates of self-reported and/or substantiated child maltreatment. This article will provide an overview of home health visiting in Europe, United States, historical timeline, the most effectiveness home visiting program models and its components.*

#### **РЕЗЮМЕ**

#### **ПРОГРАММЫ ПОСЕЩЕНИЯ ДЕТЕЙ НА ДОМУ: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

#### **Ключевые слова: программы посещения детей на дому, семья и дети с группы риска**

*Программы посещения детей на дому предлагают многообещающий метод предоставления услуг: поддержки семьям, детям из группы риска и предотвращению жестокого обращения с детьми. В этой статье будет представлен обзор посещения детей на дому в Европе, США, хронология событий, наиболее эффективные домашние программы для посещения детей и его компоненты.*