

Petru Stratulat\*, Larisa Crivceascaia \*\*, Ștefan Gațcan\*,  
Oleg Duminiță \*, Mariana Marian\*, Ana Fiodorov \*, Ana Colodrovschi \*  
**REZULTATELE PERINATALE ALE COPIILOR NĂSCUȚI DIN SARCINI PRIN FERTILIZARE „IN VITRO”**

\*IMSP Institutul Mamei și Copilului  
(director Șt. Gațcan, dr. med., conf. univ.)

\*\*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Departamentul Pediatrie și Neonatologie”

**SUMMARY**

**PERINATAL OUTCOMES OF CHILDREN BORN FROM PREGNANCIES WITH FERTILIZATION "IN VITRO".**

**Key words:** premature, premature births, in vitro fertilization, risk factor, morbidity, mortality, duplex, triplex

According to the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), nearly 350,000 children each year are now born after in vitro fertilization, which means 0.3 % from 130 million babies born in the world.

Although the total price for fertilization is quite high, more and more couples in Moldova use assisted reproduction. Many studies either support or infirm differences in neonatal morbidity and mortality of preterm born from assisted pregnancies compared with those, who are born from spontaneous pregnancies. It is important to know the nosological structure of preterm born through IVF and the reasons why women get to deliver premature after conception in vitro, because the majority of preterm births are in the Mother and Child Health Care Center.

Usually women who use IVF are those who have a prolonged infertility or those who have suffered, or are suffering from some severe diseases of the urogenital tract. Approximately 25-30%, from other sources to 50% of pregnancies are multiple. In most cases are twins. The rate of occurrence of triplets is 5 % and the quadruplets is below 1 %.

The risk of congenital malformations is not increased after IVF. The human species has a rate of malformations of about 0.2 % - 2 %. This rate is similar to the reported one, after IVF procedure. According to recent studies, the risk of malformations is lower for induction for IVF pregnancy (about 1%).

**Materials and methods.** A retrospective analysis from the records of the clinical observations was performed to 1381 prematures who were hospitalized in the newborn RTI department during 2010-2012. For the statistical analysis of the results was used statistical program 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, USA]. The differences were considered significant if  $P < 0.05$  (\*),  $P < 0.001$  (\*\*). Was performed analysis of ANOVA variants according to the factors that were included in the study.

All prematures were divided into 2 groups:

1 group – prematures born from IVF pregnancy, 69 mothers and 115 prematures.

2 group – prematures born from spontaneous pregnancy, 1214 mothers and 1266 prematures.

This groups were analyzed and compared according to the following criterias:

the complicated obstetrical anamnesis of pregnancy and of birth,

the gestational age and the birth weight,

the neonatal morbidity and mortality,

the type and the duration of respiratory support.

**Conclusions.** The assessment obtained through IVF represents a high risk for premature birth, for neonatal morbidity and mortality. For the elder pregnant women, often with manifested extragenital pathology, with multiple hormone therapy for infertility worsens the prognosis for children born through IVF pregnancies.

Infertility more than 12 months should be treated radically without many diagnostic laparoscopy, unnecessary treatments for infertility that lead to stagnate pregnancy, and to early and late miscarriages. A determinant factor is informing the population about the artificial methods in becoming parents. It is necessary a correct information that include as the positive side so the negative in order to convince parents to choose a monofetal IVF pregnancy which is known for many advantages comparing to multiple IVF pregnancy. Only this is the way to obtain a happy family with a healthy child.

So the high number of multiple pregnancies in IVF, still very dangerous for the premature birth, represents a problem that must be solved at the national level.

## ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ У ДЕТЕЙ РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ИСКУССТВЕННОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Согласно данным Европейского Общества Репродукции Человека и Эмбриологии (ЕОРЧЭ) почти 350 тысяч детей каждый год рождаются после искусственного оплодотворения, соответственно 0,3% из 130 миллионов детей, рожденных в мире. Несмотря на то, что стоимость оплодотворения достаточно высока, все больше и больше пар из Республики Молдовы обращаются к специалистам центра репродукции. Многочисленные исследования подтверждают или опровергают различия в заболеваемости и смертности недоношенных детей рожденных после искусственного оплодотворения (ЭКО) по сравнению с детьми, родившимися от нормальной беременности. Учитывая, что большинство недоношенных детей, рождаются в клинике ИМ и Р важно знать структуру заболеваемости и смертности недоношенных детей, причины преждевременных родов.

Около 25 - 50% из числа беременностей, полученных в результате искусственного оплодотворения – многоплодные. В большинстве случаев это близнецы. Частота появления тройни составляет 5% а четверни - менее 1%. Не существует повышенного риска врожденных пороков развития после искусственного оплодотворения. Частота возникновения врожденных пороков развития около 0,2% - 2%. Этот показатель такой же, как и при искусственном оплодотворении. По данным последних исследований, оказалось, что риск пороков развития ниже при индуцированной беременности через ЭКО (около 1%).

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 1381 недоношенных детей из отделения РТИ в течение 2010-2012 гг. Для статистического анализа результатов была использована программа Statistica 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, SUA]. Различия считались значимыми, если  $P < 0,05$  (\*),  $p < 0,001$  (\*\*). Проводился анализ ANOVA различных факторов, включенных в исследование.

Все недоношенные дети были разделены на 2 группы.

№ 1 - недоношенные дети родившихся от беременности в результате искусственного оплодотворения, 69 матерей и 115 недоношенных детей.

№ 2 - недоношенные дети родившихся от естественной беременности, 1214 матерей и 1266 недоношенных детей.

В основу анализа были включены следующие критерии: акушерский, гинекологический анамнез, осложнение беременности и родов, гестационный возраст и вес при рождении, состояние ребенка после рождения, тип и продолжительность респираторной поддержки, неонатальная заболеваемость и смертность.

**Выводы.** Беременность, наступившая при искусственном оплодотворении, имеет высокий риск преждевременных родов, а также неонатальной заболеваемости и смертности. Возраст беременных женщин, сопутствующая акушерская, гинекологическая и экстрагенетальная патология, использованные гормональные методы лечения бесплодия ухудшают прогноз детей, родившихся от беременностей, полученных в результате ЭКО. Бесплодие продолжительностью более 12 месяцев должно лечиться радикально без множественных диагностических лапароскопий, и ненужных методов лечения бесплодия, которые приводят к замершей беременности, ранним и поздним выкидышам. Важным фактором является информирование родителей о возможных результатах беременности, наступившей, методом ЭКО. Для достижения положительного результата необходимо убедить родителей сделать выбор в пользу одноплодной беременности которая, как известно, имеет много преимуществ по сравнению с многоплодной беременностью. Таким образом мы получаем счастливую семью со здоровым ребенком. Многоплодная беременность является большим риском преждевременных родов и высокой заболеваемости и смертности недоношенных детей. Это является проблемой которая должна быть разрешена на национальном уровне.

**Scopul studiului:** Aprecierea morbidității și mortalității neonatale a copiilor născuți din sarcină obținută prin fertilizare *in vitro* (FIV) și a factorilor de risc materni care au provocat nașterea prematură.

**Sarcinile studiului:**

1. Aprecierea factorilor de risc materni în sarcinile obținute prin fertilizare *in vitro* (FIV).

2. Determinarea morbidității și mortalității neonatale precoce în cazul copiilor născuți din sarcini asistate.

3. Efectuarea analizei comparative între lotul prematurilor FIV și celor născuți din sarcini spontane

**Introducere.** Sănătatea reproducerii este apreciată în plan internațional ca una din componentele funda-

mentale ale dezvoltării umane. Ea stă la baza sănătății generale a populației, dezvoltării și evoluției prospere a oricărei țări. Comportamentul reproductiv este decisiv în formarea noilor generații.

Istoria fertilizării *in vitro* debutează încă din anul 1890, când Walter Heape, profesor și medic al Universității din Cambridge, Anglia, a efectuat primul transfer de embrioni la iepure. Această descoperire foarte tardiv a fost implementată în medicina umană ulterior, deși Walter remarca această posibilitate încă din veacul precedent.<sup>[1]</sup>

La fel ca și avionul, balonul zburător, FIV a fost, în 1932, decrișă într-un roman științific, deși în realitate

nu exista metoda. Mai mult, descrierea coincide cu efectuarea modernă a metodei, așa cum o știm noi toți în prezent. Romanul - "Brave New World" de Aldous Huxley.<sup>[2]</sup>

În 1965, Robert Edwards împreună cu Georgeanna și Howard Jones, de la Spitalul Johns Hopkins, SUA a încercat fertilizarea ovocitelor umane *in vitro*.<sup>[3]</sup>

Prima sarcină FIV (1973) a fost raportată de către echipa de cercetare: Profesori Carl Wood și John Leeton în Melbourne, Australia. Din păcate, această sarcină s-a finalizat cu avort spontan.<sup>[4]</sup>

Prima naștere după fertilizare *in vitro* a avut loc în Oldham, Anglia, la 25 iulie 1978. Această naștere a fost rezultatul muncii de colaborare a lui Patrick Steptoe și Robert Edwards. S-a născut o fetiță sănătoasă.<sup>[1]</sup>

În Republica Moldova (RM), experimentele de implementare a metodei FIV au început în anul 1995 în Secția de reproducere umană și genetică medicală a Instituția medico-sanitară publică Institutul Mamei și Copilului (IMSP IMȘIC), după ce a fost procurat aparatul necesar. La început prelevarea oocitelor se efectua prin laparoscopie, ceea ce nu permitea folosirea pe larg a metodei. Prima sarcină obținută prin metoda FIV s-a înregistrat la finele anului 2005 și s-a soldat cu sarcină ectopică. Sarcina ulterioară a fost obținută la o femeie de 36 de ani din suburbia Chișinăului, care timp de 10 ani nu a avut copii. Evoluția sarcinii a fost fără particularități deosebite și femeia, în decembrie 2006, a născut un băiat cu greutatea de 3500 g, perfect sănătos.<sup>[5]</sup> În prezent au fost efectuate peste 2500 de fertilizări *in vitro*, în urma cărora s-au născut aproximativ 1000 copii în Republica Moldova. Fiecare a doua FIV se soldează cu nașterea unuia sau mai multor copii.<sup>[6]</sup>

Actualmente aproximativ 10-15% cupluri din Europa suferă de infertilitate. Însă în ultimii ani se constată o tendință constantă de creștere a numărului cuplurilor ce se confruntă cu dificultăți în conceperea unui copil. În mare măsură acest fenomen se datorează planificării tardive a unui copil. Republica Moldova se încadrează pe deplin în trendul european: la început studii, afirmare profesională, apoi familia și nașterea unui copil. Tot mai multe cupluri își planifică nașterea primului copil după 30 ani, când probabilitatea de a obține o sarcină descrește. Ceasul biologic bate însă și, în momentul în care decid să conceapă, au surpriza să vadă că nu reușesc.

Pentru femei, factorii generali care afectează capacitatea de a obține o sarcină sunt: vârsta peste 35 de ani, endometrioza, disfuncția hormonală, avortul, bolile cu transmitere sexuală, bolile cronice, țesutul adipos în exces sau foarte redus, factori de mediu (consumul de alcool, fumatul sau expunerea la substanțe toxice sau periculoase la locul de muncă).

Pentru bărbați, factorii de risc pentru infertilitate includ: antecedente de prostatită, infecții genitale sau boli cu transmitere sexuală, oreionul după vârsta pu-

bertății, expunere la pericole sau nocivități la locul de muncă, fumul de țigară, consumul exagerat de alcool ș.a.

Vârsta optimă pentru conceperea primului copil este de 20-25 ani. Pe măsură ce trec anii, scade rezerva ovariană (numărul de ovule cu care fiecare femeie se naște). În mod normal, această scădere are după 35 de ani, când se diminuează și calitatea ovulelor. La 35 de ani, doar 50% din ovulele unei femei mai sunt capabile să dea embrioni de calitate. La 40 de ani, 80% din ele sunt afectate, de unde și scăderea ratei de concepere odată cu înaintarea în vârstă.

Fertilizarea *in vitro* este indicată, în general, cuplurilor care nu pot concepe un copil după cel puțin un an de relații sexuale fără protejare contraceptivă și prezintă una sau mai multe din următoarele probleme:

1. Trompele uterine lipsesc sau sunt impermeabile;
2. Proces aderențial pronunțat în bazinul mic;
3. Disfuncție hormonală (polichistoză ovariană, anovulație) în lipsa tratamentului hormonal sau chirurgical;
4. Endometrioza;
5. Vârsta femeii peste 35 ani;
6. Infertilitate masculină (cantitate mică de spermatozoizi sau motilitate scăzută).

Cercetările efectuate în mai multe centre perinatologice mondiale au demonstrat că copiii concepuți prin metoda FIV nu se deosebesc de semenii prin dezvoltarea fizică și intelectuală. Riscul de apariție a unei anomalii congenitale în populația generală este de circa 3 % din nașteri pentru defecte majore și 6%, dacă sunt incluse defectele minore. În prezent, există date suficiente care arată că acest risc nu crește în cazul copiilor concepuți prin FIV. Mai mult, studiile arată ca acești copii obțin rezultate profesionale cel puțin similare și nu au modificări de comportament. Totuși, trebuie luat în considerare faptul că riscul de a concepe un copil cu malformații congenitale, ca de exemplu sindromul Down, e crescut la femeile peste 35 de ani ca și în cazul fertilizării naturale.<sup>[7]</sup>

Singurul factor important predicativ al sarcinii, atât a celei concepute natural cât și a celei asistate medical, pe termen lung, este numărul de feți. Riscul nașterii premature crește disproporțional cu numărul de feți în sarcină. Sarcinile monozigotice au cele mai mici riscuri atât de naștere prematură, cât și de malformații congenitale, indiferent dacă este vorba de o concepție naturală sau asistată.<sup>[8]</sup>

Din sarcinile multiple, cele monocoriale au cel mai înalt risc de naștere prematură. FIV crește incidența sarcinilor multiple, dar nu și a celor monocoriale. Incidența sarcinilor multiple monocoriale este mică oricum, indiferent de modul de concepție.<sup>[8,9]</sup>

La început poate părea ideal pentru un cuplu cu infertilitate de a avea dupleți, tripleți. Dar, acest bonus implică riscuri enorme asociate cu cheltuieli suplimentare. Astfel, sarcinile multiple, prezintă risc cres-

cut de naștere prematură și/sau prin operație cezariană. Fiecare al doilea prematur, indiferent de termenul de gestație (TG), necesită îngrijiri în secția Reanimare și Terapie Intensivă Nou-Născuți (RTInn), ceea ce iarăși implică cheltuieli suplimentare. Riscul nașterii premature crește exponențial odată cu numărul feților din sarcină. Un cuplu din 10 sau din 7 apelează la fertilizarea *in vitro*, iar fiecare a 4-a sarcină asistată este multiplă.

Asociația Mondială de Embriologie, în urma studiilor multiple a implementat politica privind tendița transferul unui singur embrion în sarcina asistată în defavoarea transferului de multipli embrioni. Tot ea a demonstrat că transferul unui singur embrion este asociat cu nașterea la un termen de gestație mediu de  $36,0 \pm 0,9$  s.g, comparativ cu  $29,0 \pm 0,8$  s.g. -  $31,0 \pm 0,9$  s.g. în cazul dupeților, și mai puțin de 29 s.g. în cazul tripleților.<sup>[9]</sup> Două sarcini asistate consecutive cu un singur făt au rezultate perinatale mai bune comparativ cu o sarcină asistată multiplă finalizată cu o naștere prematură, afirmație valabilă și în cazul cheltuielilor financiare.<sup>[16]</sup>

Aproximativ 60% din gemeni și aproximativ 90% din tripleți se nasc prematur, până la 35 săptămâni de gestație. Cercetările actuale arată că 11% din dupeți și 36% din tripleți se nasc până la 32 s.g. Sarcinile cu 4 feți se termină în medie până la 29 s.g. Cheltuielile pentru îngrijirea și tratamentul prematurilor sunt enorme, aproximativ 2 bilioane anual în SUA. Totuși nici factorul financiar nu este determinant, ci cel deontologic, rata sechelelor invalidizante ale prematurilor rămâne înaltă, în special în grupul prematurilor extrem de mici.<sup>[10]</sup>

Un element important este și nivelul de dezvoltare al țării, deoarece femeia modernă își programează sarcina, doar că la un moment mai tardiv, când apar și complicațiile de vârstă legate de sarcină. Accesul la metodele asistate de inducere a sarcinii depinde direct de bugetul fiecărei familii, deci în țările cu nivel socioeconomic scăzut – accesul la sarcinile asistate este limitat, poate nu atât calitativ, cât cantitativ, mai puține femei vor fi capabile financiar să-și asigure astfel de intervenții. Acesta este motivul pentru care cele mai multe cupluri optează pentru FIV cu transferarea mai multor (2-5) zigoți, dar nu doar a unui singur embrion.

Această opțiune, după cum am menționat mai sus, este cea mai periculoasă și medicii implicați în sarcina asistată sunt obligați să informeze părinții despre riscurile unei sarcini multiple, în special ale celei asistate pentru a evita ulterioarele neplăceri, atât de ordin moral, cât și de ordin financiar. La nivel mondial, incidența sarcinilor multiple variază. În țările unde FIV este strategie națională fiind prevăzută în pachetul de asigurare medicală, numărul nașterilor multiple este mai mare.<sup>[17,18]</sup>

În Marea Britanie strategia națională legată de FIV prevede micșorarea numărului de sarcini asistate mul-

tiple până la 10%. Această politică este explicată prin cheltuielile enorme legate de îngrijirea și tratamentul prematurilor. În Suedia, în anii 1990, s-a obținut diminuarea incidenței mortalității prematurilor născuți din sarcini obținute prin FIV cu 70% doar prin implementarea strategiei de transfer a unui singur embrion în sarcinile asistate.<sup>[17,20]</sup>

Incidența sarcinilor multiple este mai înaltă în conceperea asistată medical comparativ cu cea naturală. Riscul de naștere prematură în sarcinile asistate cu duplex este cu 23% mai înalt comparativ cu gemenii concepuți natural.<sup>[8-10]</sup> Riscul nașterii premature în sarcina monozigotică asistată este de 2 ori mai înalt comparativ cu cea concepută natural.<sup>[11]</sup> Decesul unuia din feți în sarcina multiplă crește riscul de naștere prematură.<sup>[12-14]</sup>

Deși sarcina multiplă este asociată cu nașterea prematură și respectiv cu greutate mică la naștere, incidența retardului în dezvoltarea intrauterină (RDIU) în sarcinile monozigotice asistate este mai înaltă comparativ cu copiii născuți din sarcinile monozigotice concepute natural, (RR 1.6 95%, CI 1.29-1.98 - prematurii cu masa la naștere < 2500 g (GM); RR 2,65, 95% CI 1.83-3.84 - prematurii cu masa la naștere < 1500 g (GFM); RR 3,02, 95% CI 0.12 - prematurii cu masa la naștere < 1000 g (GEM)).<sup>[15]</sup>

Mai mult decât atât, aceeași proprietate se menține și la compararea copiilor născuți din sarcinile multiple asistate și din cele concepute natural, (GM - RR 1,14, 95% CI 1.06-1.22, GFM - RR 1.28, 95% CI 0.73-2.24 și GEM - RR 0,88, 95% CI 0.04 - 19.40).<sup>[18]</sup>

Deși nașterea prematură este principala sursă de GM în sarcinile cu un făt, aproximativ 40% -60% din copiii născuți din sarcinile asistate sunt cu RDIU.<sup>[5-7]</sup>

Incidența RDIU la făt este direct proporțională cu numărul feților în sarcină, iar sarcina cu un singur făt asigură un deficit mai mic sau absența retenției în creșterea în greutate.<sup>[21-25]</sup> Nu doar numărul embrionilor transferați influențează greutatea la naștere, dar și tratamentele hormonale, patologiile somatice materne, nefiind legate de sarcină.<sup>[19]</sup>

Aproximativ 3% - 5% din copiii născuți din sarcini asistate prezintă anomalii congenitale majore, ceea ce reprezintă un risc cu 30% - 40% mai înalt comparativ cu copiii născuți din sarcini concepute natural.<sup>[19-23]</sup>

Este un subiect controversat deoarece multiple studii demonstrează că nu există nici o diferență statistic semnificativă în incidența anomaliilor congenitale majore sau minore între nou-născuți, indiferent de modul lor de concepere.

Incidența anomaliilor congenitale în sarcinile multiple este mai înaltă comparativ cu sarcinile monofetale, raport păstrat și în compararea sarcinilor multiple și monofetale asistate.<sup>[26]</sup>

Incidența anomaliilor congenitale este influențată și de durata infertilității în cuplu, inclusiv de numărul tratamentelor pentru infertilitate care au fost adminis-

trate mamei. Infertilitatea cu durată mai înaltă de 12 luni este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a anomaliilor congenitale la făt, ( risc relativ [ RR ] 1,20 , 95 % CI 1.07-1.35 ) deși această tendință nu a fost observată în cuplurile ce au urmat tratament pentru infertilitate ( RR 1.39 , 95 % CI 1.23-1.57 ).<sup>[27]</sup>

Principalele anomalii congenitale întâlnite sunt cele ale sistemului gastrointestinal și cele cardiace. Deși riscul de dezvoltare a anomaliilor congenitale la copiii din sarcini concepute prin FIV este cu 30-40% mai înalt comparativ cu copiii concepuți natural, totuși incidența sumară finală este mică, aproximativ egală ca valoare cu cea a copiilor concepuți natural, deoarece înseși anomaliile congenitale majore sunt un fenomen rar întâlnit.<sup>[26-27]</sup> Transmiterea verticală a anomaliilor cromozomiale, genice este mai înaltă în sarcinile asistate, 0,16%, mecanismul fiind încă incert.<sup>[28-29]</sup>

Mortalitatea perinatală a copiilor născuți din sarcini obținute prin FIV este un subiect delicat deoarece este calculată/interpretată de diferite studii după criterii diferite (ex. metoda concepției, masa la naștere, ș.a.). Un rezultat global cumulativ este că riscul de deces perinatal în sarcinile asistate monofetale este cu până la 70% mai înalt comparativ cu cel al sarcinilor concepute natural.<sup>[28]</sup>

Un studiu recent prospectiv pe 20166 sarcini monofetale, concepute atât natural cât și asistat, a determinat că femeile cu durata infertilității mai mult de 12 luni au avut un risc de 4 ori mai înalt de naștere a unui copil mort comparativ cu femeile fertile sau care au urmat tratament al infertilității dar au conceput sarcina natural. Acest studiu vine în contradicție alături de studiul pe un lot de femei cu aceleași criterii de includere ca și cele din studiul precedent, care a demonstrat că riscul de a naște un copil mort este de 2-3 ori mai înalt în sarcinile asistate comparativ cu cele concepute natural, indiferent de prezența sau absența infertilității, fie ea tratată sau nu.<sup>[31-33]</sup>

Mortalitatea perinatală în sarcinile multiple, cum am menționat anterior, este direct relaționată cu numărul corioanelor. Incidența sarcinilor multiple monocorionice în FIV este sub 1% fiind semnificativ mai mică comparativ cu cea din sarcinile concepute natural. Astfel, riscul de deces perinatal, în diferite țări, s-a diminuat de la 16% la 42% printre gemeni, anume pe contul gemenilor bicorionici.<sup>[33]</sup>

Dezvoltarea neurosomatică normală, fiziologică a copiilor născuți din sarcinile asistate este cel mai important aspect. Complicațiile prematurității sunt valabile și în cazul copiilor născuți înainte de termen din sarcinile asistate. În general, incidența sechelelor neurologice ale complicațiilor prematurității nu diferă de incidența în cazul prematurilor născuți din sarcini concepute natural, pe fiecare grad de prematuritate respectiv.<sup>[34-39]</sup> Doar un studiu a demonstrat incidența mai mare a paraliziiilor cerebrale în cazul copiilor năs-

cuți din sarcini asistate comparativ cu cei născuți din sarcini concepute natural.<sup>[38]</sup> Tot acest studiu demonstrează că la vârsta de 12 ani nu este nici o diferență în dezvoltarea neurosenzorială între supraviețuitori.

Conform teoriei lui Barker, statutul somatic matern prenatal influențează rezultatele perinatale, atât pe termen lung, cât și pe termen scurt. Astfel, starea de subnutriție maternă, maladiile cardiovasculare, anemia, hipertensiunea esențială, diabetul zaharat la mamă pot provoca nașterea prematură asociată sau nu cu RDIU și induce dereglări endocrine și vasculare la făt.<sup>[41]</sup>

Ceelen și colab. în studiul lor au observat că indicele țesutului adipos la copiii născuți din sarcini concepute prin FIV este mai mare comparativ cu ceilalți copii. Acest fenomen este valabil pentru toți copiii născuți la 34-41 s.g.<sup>[40]</sup>

Creșterea vârstei femeii la care survine prima sarcină este tendința ultimului secol. Vârsta  $\geq 35$  ani a femeii care devine pentru prima dată gravidă este un factor de risc pentru toate sarcinile și complicațiile perinatale. Infertilitatea, atât primară, cât și secundară, este un diagnostic stabilit de obicei după o perioadă de tentative de concepere a sarcinii. Frecvent, după stabilirea diagnosticului urmează cure lungi de diagnostic și tratament, sau planificarea unui copil survine abia după stabilitatea economică. Oricare din aceste 2 opțiuni rezultă în vârstă "înaintată a femeii primipare". Acest factor, aproape majoritar în cazul FIV, crește riscul de nașteri prin operație cezariană și este asociat frecvent cu comorbidități materne, așa ca preeclampsia, hemoragia în naștere, diabetul gestațional.<sup>[42-43]</sup>

Astfel de gravide au risc înalt de naștere prematură cu un rezultat perinatal incert, deseori nefavorabil. În virtutea vârstei lor, aceste femei deseori suferă și de alte comorbidități, care complică evoluția sarcinii actuale.<sup>[41,44]</sup>

Despre toate aceste riscuri femeile ar trebui informate și consiliate, prenatal și în timpul sarcinii, spre evitarea dezamăgirilor ulterioare, deoarece aceste gravide, în lipsa unei informări adecvate, cred în rezultate echivalente cu cele ale unei sarcini concepute natural la o vârstă de 20-25 ani. Important de menționat este că informarea trebuie să fie efectuată de către întreaga echipă de medici, deoarece argumentele aduse în presă deseori nu interpretează corect noțiunile și statisticele medicale.<sup>[45-47]</sup>

**Materiale și metode.** A fost efectuată analiza retrospectivă a fișelor de observație clinică a 1381 prematuri internați în secția RTInn pe parcursul perioadei 2010 – 2012. Pentru analiza statistică a rezultatelor s-a utilizat programul Statistica 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, SUA]. Diferențele erau considerate semnificative dacă  $P < 0,05$  (\*),  $P < 0,001$  (\*\*). S-a efectuat analiza variatelor ANOVA după factorii incluși în studiu.

Toți prematurii au fost divizați în 2 loturi.

Lotul 1- prematurii născuți din sarcini concepute prin FIV, 69 mame și 115 prematuri.

Lotul 2 - prematurii născuți din sarcini spontane, 1214 mame și 1266 prematururi.

Loturile au fost analizate și comparate conform următoarelor criterii: anamneza obstetricală complicată a sarcinii și nașterii, termenul de gestație și masa la naștere, morbiditatea și mortalitatea neonatală, tipul și durata suportului respirator.

**Rezultate.** Sarcină multiplă sau sarcină monofetală, o dilemă pentru părinți și o alegere spre consilierea și informare corectă a medicilor. După cum am mai menționat anterior, sarcina FIV monofetală are o rată

mai mică de naștere prematură și deci o incidere mai mică a complicațiilor prematurității. În urma analizei loturilor 1 și 2, s-a observat că rata sarcinilor multiple în lotul 1 este de aproximativ 10 ori mai înaltă comparativ cu lotul 2 - 53,6% vs. 5,5% (Figura 1). Acest fenomen este explicat prin transferul a minim doi embrioni în sarcinile concepute prin FIV studiate. Mai multe țări europene au adoptat în politica națională strategii de micșorare a numărului de sarcini multiple FIV pentru a diminua mortalitatea și morbiditatea neonatală, atât pe termen lung, cât și pe termen scurt.

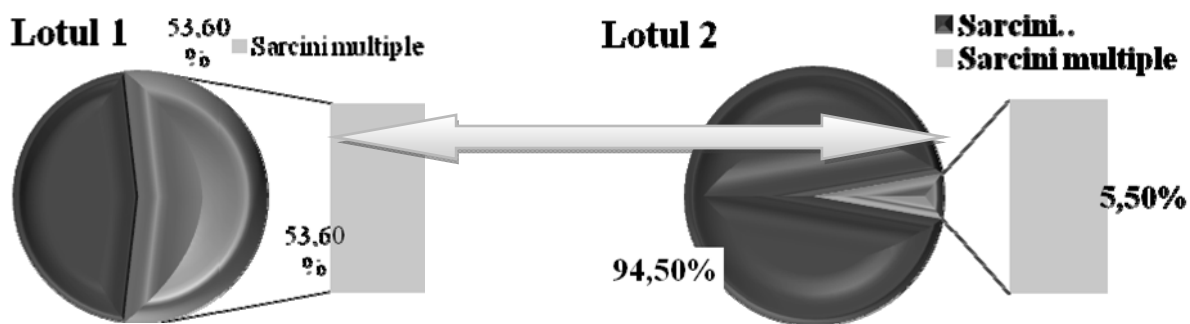


Figura 1 Distribuția sarcinilor în funcție de numărul feților

Tabelul 1

**Distribuția sarcinilor în funcție de numărul feților**

Sarcini % (N)	100% (69)	100% (1214)	
Sarcini multiple	53,6% (37)	5,7% (69)	0,001
Duplex	52,2% (36)	5,4% (66)	0,001
Triplex	0%	0,3% (3)	*
Cvintupleți	1,4% (1)	0%	*
Sarcini monofetale	46,4% (32)	94,5% (1148)	0,001

NB \* în aceste grupe nu a existat nici o sarcină specifică lotului

Marea majoritate a sarcinilor multiple sunt dupeți. Din tabelul 1 se observă că rata sarcinilor gemelare în lotul 1 atinge 52,2% din numărul total de sarcini ale acestui lot, ceea ce este de 9,7 ori mai frecvent compa-

rativ cu sarcinile spontane. Deoarece în lotul 1 nu au existat tripleți, iar în lotul 2 nu au existat cvintupleți – analiza statistică nu s-a efectuat.

După cum se vede din figura 2, cei mai mulți prematururi din sarcini obținute prin FIV ce au necesitat internare în RTInn s-au născut la 35-36 s.g.- 42,5% și la 32 - 34 s.g. - 32,2%, iar în lotul 2 doar 12,4% și respectiv 35,2% din copii născuți la același termen de gestație în IMSP IMȘIC au necesitat îngrijiri neonatale specializate. Acest lucru este explicat prin rata mare de sarcini multiple din lotul 1. Rezultă că acești copii sunt supuși unui număr mai mare de riscuri pentru a realiza patologii neonatale, compartiv cu prematurii din lotul doi, unde majoritatea sarcinilor erau monofetale (Figura 1).

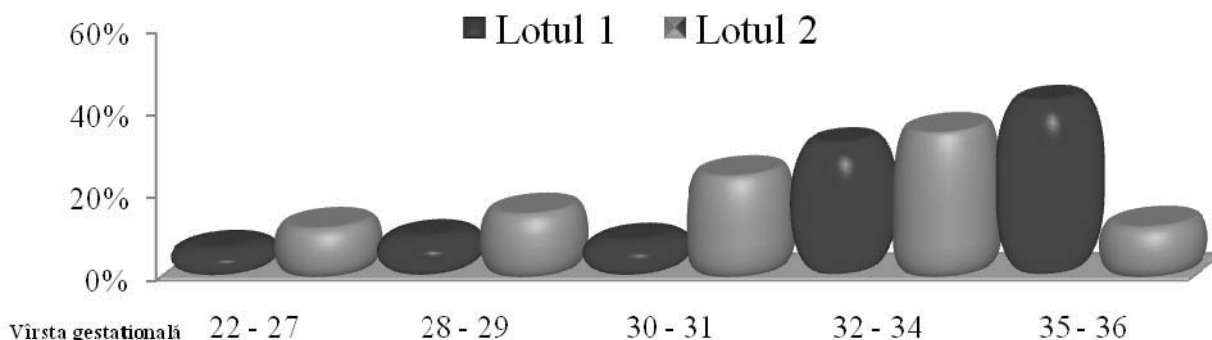


Figura 2. Distribuția loturilor conform vârstei gestaționale la naștere

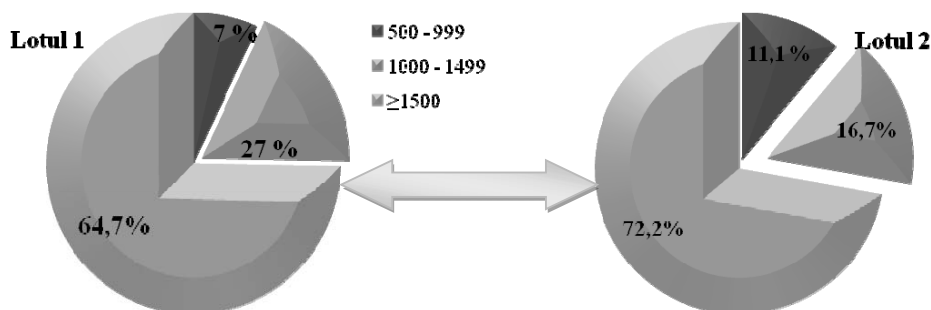
**Tabelul 2**  
**Distribuția loturilor în funcție de vârstei gestațională la naștere**

TG (săptămâni gestaționale)	Lotul 1 – 115 N (%)	Lotul 2 – 1266 N (%)
22 - 27	8 (7%)	153 (12,1%)
28 - 29	11 (9,7%)	198 (15,6%)
30 - 31	10 (8,8%)	313 (24,7%)
32 - 34	37 (32,2%)	445 (35,2%)
35 - 36	49 (42,5%)	157 (12,4%)

Rata prematurilor mici și extrem de mici este mai înaltă în lotul 2 comparativ cu lotul 1, 27,7% vs. 16,4%. Această diferență este explicată cu gradul mai înalt de

asistență perinatală pe care o primesc gravidele cu sarcini concepute prin FIV. În studiul nostru nu a existat nici o gravidă cu sarcină prin FIV ca să se interneze direct la naștere sau să fie neexaminată, în schimb în lotul 2 au existat astfel de gravide. De obicei, gravidelor cu FIV li se administrează volumul complet de asistență perinatală planificată. Uneori ele primesc 2 cure complete cu dexametazone, majoritatea din ele se internează în perioade acceptabile pentru tocoliză, profilaxia detresei respiratorii. În lotul 2 ponderea gravidelor cu volum incomplet de investigații prenatale, lipsa curei complete de dexametazon, tocoliză a fost mai mare.

Incidența complicațiilor prematurității este invers proporțională cu termenul de gestație la naștere.



**Figura 3.** Distribuția loturilor în funcție de masa la naștere a prematurilor

**Tabelul 3**  
**Distribuția loturilor în funcție de masa la naștere a copiilor**

Masa la naștere (g)	Lotul 1 – 115, N (%)	Lotul 2 – 1266, N (%)
500 - 999	8 (7%)	140 (11,1%)
1000 - 1499	31 (27%)	211 (16,7%)
≥1500	76 (64,7%)	915 (72,2%)

După cum se observă din tabelul 3, rata prematurilor cu masă mică la naștere este mai înaltă în lotul 2 (11,1% vs. 7%), ca urmare a ratei mai înalte a sarcinilor cu TG 22-27 săptămâni în același lot. Prematurii cu masă mică la naștere au o rată mai înaltă în lotul 1 de studiu (27%) comparativ cu lotul 2 (16,7%). Acest lucru se explica prin rata mai mare în lotul FIV a sarcinilor multiple, deci cu o rată mai mare a RDIU. Geneza gemenilor mici pentru vârsta gestațională mai frecvent întâlnită în sarcinile multiple obținute prin FIV comparativ cu sarcinile multiple concepute natural este administrarea repetată a curei cu corticosteroizi, deoarece fiecare a 2-a gravidă din cele studiate în lotul 1 are minim o reinternare în clinica IMSP IMȘIC.

Efectuând analiza datelor privind anamneza atât obstetricală și ginecologică, cât și cea somatică complicată în cazul gravidelor a căror prematuritate au fost internați în clinica IM ȘIC am obținut următoarele rezultate, descrise în tabelul 4.

Vârsta gestațională medie la care a fost concepută sarcina actuală este mai înaltă în grupul sarcinilor obținute prin FIV 36,2 ani vs. 24 ani în grupul sarcinilor concepute spontan,  $p < 0,001$ .

Infertilitatea, primară sau secundară, maladie ce necesită tratament, deseori repetat și care implică terapii hormonale de durată, are o incidență înaltă în rândul populației Republicii Moldova. În lotul 1, 21 gravide (30,4%) sufereau de infertilitate primară, iar 48 (69,6%) au mai avut sarcini în anamneză.

Durata infertilității este direct corelată cu numărul intervențiilor medicamentoase și chirurgicale (obstetricale) în anamneza gravidelor cu infertilitate secundară, în studiul nostru 28 gravide (40,6%) din lotul 1 aveau durata sterilității mai mare de 10 ani, iar 31 femei (44,9%) cu durata mai mare de 5 ani.

Majoritatea gravidelor (85,5%) au în anamneză minim câte o intervenție chirurgicală pe abdomen, fie ea obstetricală, așa ca tubectomia, laparoscopia de diagnostic, fie din alte motive, așa ca colecistectomia, apendectomia.

Un alt factor de risc din anamneza obstetricală studiată a fost numărul avorturilor spontane și medicale. În lotul 1 - 20 femei (29%) prezentau în anamneză minim 2 avorturi spontane, iar 7 (10,1%) din ele au avut minim 2 avorturi medicale. Practic fiecare a doua gravidă din lotul sarcinilor FIV aveau în anamneză câte un avort medical. Aproximativ 1 din 5 gravide ale

lotului I avea în anamneză o sarcină oprită în evoluție (18,8%). Cauza cea mai frecventă a intervențiilor obstetricale chirurgicale a fost sarcina ectopică, în lotul

gravidelor cu sarcini concepute prin FIV, în 33,3% (23 femei) în anamneză a existat minim o sarcină ectopică. (Tabelul 4)

Tabelul 4

**Factorii de risc ai sarcinii și nașterii din anamneza mamei**

Criteriu studiat	Lotul 1 (N 69)	Lotul 2 (N 1214)	p
Vârsta maternă (ani)	36,2 (21-44)	24 (16 - 45)	0,001
Numărul sarcinii	2,16 (1-6)	2 (1-12)	0,001
Numărul nașterii	1,26 (1-6)	1,8 (1-12)	0,001
Infertilitate primară	30,4% (21)	*	*
Durata sterilității mai mare de 10 ani	40,6% (28)	*	*
Durata sterilității 5 -10 ani	44,9% (31)	*	*
Durata sterilității mai puțin de 5 ani	14,5% (10)	*	*
Avorturi spontane, minim 2	29% (20)	*	*
Avorturi medicale, minim 2	10,1% (7)	*	*
Avort medical	43,5% (30)	*	*
Sarcină extrauterină	33,3% (23)	*	*
Sarcină oprită în evoluție	18,8% (13)	*	*
Internare repetată, minim de 2 ori – iminență de avort spontan	24,6% (17)	*	*
Internare repetată, minim de 2 ori – iminență de naștere prematură	40,5% (28)	*	*
Mortalitate perinatală	8,7% (6)	*	*
Internare de urgență	73,9% (51)	*	*
RPPA	58,3% (40)	25% (303)	0,001
PA mai mare de 18 ore	8,7% (6)	*	*
Preeclampsie	13% severă(9) 27,5% (19)	9% (109)	0,05
Anemie	34,8% (24)	30% (364)	0,2
Obezitate	53,6% (37)	10,3% (125)	0,001
Intervenții chirurgicale pe abdomen în anamneză	85,5% (59)	5 % (61)	0,001
Pielonefrită	20% (14)	17% (206)	0,12
Corioamnionită	12,2% ( 8)	*	*
Oligoamnios	2,9% (2)	*	*
Polihidramnios	2,9% (2)	*	*
Terapie antibacteriană, minim o cură antenatal	37,4% ( 26)	*	*
Tocoliză	32,2% (22)	*	*
Insuficiență fetoplacentară	21,7% (15)	*	*
Băieței/Fetițe	54%/46% (62/53)	47,7%/52,3% (579/635)	0,2
Nașterea prin operație cezariană	82,6% (57)	27% (328)	0,001
Neexaminată	0%	2,2% (27)	*
Cură completă cu corticosteroizi	87% (60)	76,5% (929)	0,005
Termenul de gestație mediu la naștere	33,7 sg (28-41)	35,9 sg (22-41)	0,001
Greutatea medie la naștere a prematurilor	1625 (580-3970)	2065 (521 – 4456)	0,05
Sarcini multiple	53,6% (37)	5,7% (69)	0,001
Duplex	52,2% (36)	5,4% (66)	0,001
Triplex	0%	0,3% (3)	*
Cvintuplex	1,4% (1)	0%	*
Monofetale concepute prin FIV	46,4% (32)	94,5% (1148)	0,001

NB \* - lipsa datelor, săptămâni gestaționale (s.g.)

Procedul FIV este, pentru țara noastră, încă o intervenție extrem de costisitoare. Aceste gravide au un volum exagerat de investigații și examinări. Analizând cauza internărilor repetate în clinica IMȘIC a

acestor gravide, am constatat că 17 (24,6%) gravide s-au internat minim de 2 ori pe parcursul sarcinii cu iminența avortului spontan, iar 40,5% (28 femei) pentru risc de naștere prematură.



Reinternarea se soldează frecvent cu terapii antibacteriene repetate și diverse ca schemă, astfel 26 gravide (37,4%) ale lotului 1 au primit minim o cură de antibiotice. Menționăm că datele studiate sunt veridice conform fișelor de observație clinică maternelă, nu putem ști cu exactitate câte terapii antibacteriene au urmat realmente aceste gravide, la domiciliu, fiind frecvent tratate în mod particular.

Majoritatea (73,9%) gravidelor cu sarcini FIV se internează la naștere în mod urgent, cauza principală fiind ruperea precoce a pungii amniotice (58,3%). Din fericire, doar 8,7% (6 gravide) femei din lotul 1 au fost cu PA mai mare de 18 ore. Tocoliză s-a efectuat la fiecare a 3-a gravidă a lotului 1, iar profilaxia detresei respiratorii în 87% cazuri (inclusiv la TG 35-36 săptămâni). Modul de naștere preferat, fiind probabil legat de anamneza maternă complicată, este operația cezariană, 82,6% lotul 1 vs. 27% lot 2,  $p < 0,001$ .

Comorbiditățile maternelle influențează direct rezultatele perinatale. Probabil terapiile multiple hormonale ale infertilității duc la creșterea semnificativă a ponderii obezității care prevala în lotul 1 comparativ cu lotul 2 - 53,6% vs. 10,3%,  $p < 0,001$ . Alte comorbidități maternelle ce complică sarcina FIV sunt anemia (24 femei - 34,8%), urmată de preeclampsie, care s-a depistat la fiecare a 4-a femeie a lotului 1.

Infecția urogenitală maternă atât în lotul 1, cât și în lotul 2 nu a diferit semnificativ (20% vs. 17%). Corioamnionita descrisă clinic și/sau reconfirmată histologic postnatal a fost depistată la 12,2% gravide. Oligoamnios și polihidramnios s-a întâlnit la 5,8% gravide. (Tabelul 4)

Insuficiența circulatorie de divers grad pe arterele uterine și ombilicale, și în special prezența fluxurilor critice pe arterele ombilicale, aprecierea fluxurilor velocimetrice pe artera cerebrală medie reprezintă un factor predictor important în prognosticul copiilor ce se vor naște. Prezența insuficienței circulatorii de gradul III este asociată cu o rată înaltă a deceselor neonatale precoce, iar insuficiența circulatorie de gradele II și III au o rată înaltă de dezvoltare a detresei respiratorii (SDR), enterocolitei ulceronecrotizante (EUN) la făt. În lotul gravidelor cu sarcini asistate 21,7% (15) gravide au fost diagnosticate cu diferite grade de insuficiență circulatorie minim la un făt.

A fost efectuată metaanaliză a 15 studii despre riscurile obstetricale și neonatale în sarcinile monofetale obținute prin FIV și cele concepute spontan. Rezultatele demonstrează că sarcina obținută prin FIV, chiar și cu un singur făt, este una cu risc înalt, atât obstetrical, cât și neonatal, comparativ cu sarcinile cu un făt concepute spontan. Semnificativ mai mari au fost mortalitatea perinatală (odds ratio [OR] 2,2; 95% interval de încredere [CI] 1,6, 3,0), rata nașterilor premature (OR 2,0; 95% CI 1,7, 2,2), greutatea mică la naștere (OR 1,8; 95% CI 1,4, 2,2

), greutatea foarte mică la naștere (OR 2,7; 95% CI 2,3, 3,1), RDIU (OR 1,6; 95% CI 1,3, 2,0). O mare incidență a preeclampsiei, diabetului gestațional, placentei praevia, RPPA a fost diagnosticată la gravidele cu sarcini obținute prin FIV. Sarcina prin FIV necesită o monitorizare mai minuțioasă, iar părinții trebuie informați despre aceste riscuri, și despre complicațiile ce pot surveni în urma sarcinilor multiple sau a reducerii numărului de feți.<sup>[53]</sup>

În examinarea genului copiilor născuți nu a fost depistată nici o diferență statistic semnificativă. Un studiu comparativ al rezultatelor perinatale ale copiilor din sarcinile obținute prin FIV și ale celor concepuți spontan a fost efectuat pe parcursul anilor 1997-2004. Rezultatele acestui studiu sunt: termenul de gestație mediu la care a avut loc nașterea - 37,8 săptămâni la sarcinile concepute prin FIV vs. 38,8 săptămâni la sarcinile concepute spontan. Genul feminin s-a întâlnit mai frecvent în sarcinile concepute prin FIV monofetale. Greutatea medie a copiilor născuți din sarcinile monofetale prin FIV este 2,962 g, din sarcinile obținute prin FIV duplex - 2,100 g, din sarcinile obținute prin FIV triplex - 1,532 g. Incidența nașterilor premature este mai înaltă în sarcinile multiple, cu o predominare în cele FIV multiple, dar care era statistic nesemnificativă.<sup>[51]</sup>

Sarcina obținută prin FIV, costisitoare și extrem de dorită, importantă și așteptată, probabil așa poate fi explicată asistența prenatală mai meticuloasă a acestor gravide. În unele studii internaționale incidența gravidelor neexamine cu sarcină concepută prin FIV atinge 3%. Spre fericirea noastră, această incidență în Republica Moldova este 0%. (Tabelul 4)

Medline și EMBASE au efectuat o metaanaliză a studiilor comparative între rezultatele perinatale ale sarcinilor gemelare concepute spontan și prin FIV. Incidența gemenilor este mai înaltă în sarcinile obținute prin FIV comparativ cu cele concepute spontan. Incidența nașterilor premature este mai înaltă în sarcinile obținute prin FIV (OR 1,57, 95% CI, 1,01-2,44), a nașterii premature la TG 32-26 săptămâni în sarcinile multiple prin FIV este mai înaltă comparativ cu sarcinile concepute spontan (OR, 1,48, 95% CI, 1,05-2,10).<sup>[52]</sup>

Rata sarcinilor multiple obținute prin FIV și în studiul nostru este mai înaltă comparativ cu sarcinile concepute spontan, astfel 53,6% vs. 5,7% - sarcinile multiple,  $p < 0,001$ , din ele 52,5% vs. 5,4% - dupleți,  $p < 0,001$ . Sarcini monofetale în lotul 1 au fost de 2 ori mai puține comparativ cu lotul 1, 46,4% vs. 94,5%,  $p < 0,001$ . (Tabelul 4)

Scorul Apgar mediu la primul minut de viață este de 5,2 puncte, iar la minutul 5 de 6,4 puncte. Alt criteriu obiectiv al stării copilului la naștere este aprecierea echilibrului acidobazic din cordonul ombilical.

Tabelul 5

**Distribuția loturilor în funcție de intervențiile și starea copilului la naștere**

Criteria	Lotul 1 (N abs. 115) copii, % (N)	Lotul 2 - (N abs. ) 1266 copii, % (N)	valoare p
Scor Apgar mediu la 1 minut	5,2 (0-8)	7,5 (0-10)	*
Scor Apgar mediu la 5 minute	6,4 (2-9)	8,6 (1-10)	*
Necesitatea în resuscitare, pasul A	69,6% (80)	59,5% (754)	*
Necesitatea în resuscitare, pașii A+B	24,3% (28)	31,8% (402)	*
Necesitatea în resuscitare, pașii A+B+C - /+D	6,1% ( 7)	8,7% (110)	*
Sala de naștere, pH 7,25 - 7,45	86,2% (99)	91,3% ( 1156)	0,05
Sala de naștere, pH 7,24 - 7,11	10,4% (12)	7% (88)	0,05
Sala de naștere, pH 7 - 7,1	1,7% (2)	1,1% (14)	0,05
Sala de naștere, pH < 7	1,7% (2)	0,6% (8)	0,001
Hipoglicemie în sala de naștere	19,1% (22)	7% (88)	0,001
Lactat > 2	9,6% (11)	9,2% (117)	0,05
Greutatea medie l naștere	1625 g (580 – 3970)	2065 (521 – 4456)	0,05
Mici pentru termenul de gestație	19,1% (22)	3,3% (42)	0,001

NB \* - valoare statistică nesemnificativă

Rezultatele studiului nostru sunt: 3,4% din prematurii năcuți din sarcini obținute prin FIV prezintă la naștere acidoză metabolică decompensată, iar 10,4% acidoză metabolică subcompensată vs. 1,7% și 7%,  $p < 0,001$ . Nivelul lactatului reflectă gradul de hipoxie severă intrauterină. Evaluarea acestui parametru a arătat că 9,6% din copiii lotului 1 se nasc cu acidoză lactică.

Îngrijiri esențiale minime în sala de naștere necesită

93,9% copii, iar 6,1% necesită resuscitarea avansată.

Profilaxia și corecția hipoglicemiei în sala de naștere este o strategie importantă în stabilizarea unui nou-născut, în studiul nostru rata hipoglicemiilor în sala de naștere în rândul copiilor lotului 1 este de 19,1%, de 2,7 ori mai frecvent decât la copiii lotului 2,  $p < 0,001$ . (Tabelul 5)

Tabelul 6

**Distribuția lotului în funcție de starea și suportul respirator în sala secția RTInn**

Criteria	Lotul 1 (N abs. 115) copii, % (N)	Lotul 2 - (N abs.1266 ) copii, % (N)	valoare p
Anemie la internare în secția RTInn	11,3% (13)	1,4% (18)	0,001
Suport respirator	74,8% (84)	44,2% (569)	0,001
Ventilare nazală cu presiune pozitivă (CPAP)	33,9% (39)	33,7% (427)	*
CPAP – FiO <sub>2</sub> , interval – primele 24 ore	≤ 30%	FiO <sub>2</sub> ≤ 30%	*
CPAP – Durata medie de ventilare	2,87 zile	2,31 zile	0,05
Ventilare mecanică dirijată (VAP) VAP (±CPAP)	29,6% (34)	11,2% (142)	0,001
VAP – FiO <sub>2</sub> , interval – primele 24 ore	50% -100%	50%-100%	*
VAP – Durata medie de ventilare	5,8 zile	4,9 zile	0,05
Canule nazale	7% ( 8)	6,9% (87)	*
Surfactant	15,6% (18)	17,7% (224)	*
SDR	63,5% (73)	35,9% (455)	0,001
Hemoragie intraventriculară (HIV)	8,8% ( 10)	9% (110)	*
Grade 1 + 2	4,4% (5)	6,5% (80)	*
Grade 3 + 4	4,4% (5)	2,4% (30)	*
Persistența ductului arterial (PDA)	52,2% (60)	30,3% (383)	0,05
EUN	4,3% (5)	3,6% (46)	0,05
Pneumonie congenitală	13,9% (16)	12,2% (155)	*
Sepsis neonatal	7% (8 din 115)	6,2% (78)	0,05
Precoce	7% (8 din 115)	4,3% (55)	0,05
Malformații congenitale majore (MCM)	0,9% (1 din 115)	0,08% (1)	*
Durata spitalizării la etapa 1	7,3 zile (5-18)	7,6 zile (5-44)	0,05
Mortalitate	12,2% (14 din115)	8,5% (108)	0,05

NB \* - valoare statistică nesemnificativă

Anemia la internare în secția RTI nu s-a diagnosticat la 11,3% din prematurii lotului 1 vs. 1,4% la prematurii lotului 2. Atât hipoglicemia, cât și anemia sunt probabil explicate prin prezeța sarcinii multiple mai frecvente în lotul sarcinilor obținute prin FIV.

Necesitatea în suport respirator se întâlnește mai frecvent la copiii din sarcini obținute prin FIV, comparativ cu prematurii din sarcini spontane, 74,8% vs. 44,2%,  $p < 0,001$ . Aceasta se explică prin faptul că rata SDR a fost de 1,8 ori mai înaltă în lotul 1 (63,5% vs. 35,9%,  $p < 0,001$ ), iar rata PDA era de 1,7 ori mai înaltă în lotul prematurilor concepuți prin FIV comparativ cu lotul prematurilor concepuți spontan (52,2% vs. 30,3%,  $p < 0,001$ ).

Deși rata SDR s-a dovedit a fi mai înaltă în lotul 1, administrarea de surfactant nu diferă statistic între loturi, la fel rata HIV (8,8% vs. 9%) și a EUN (4,3% vs. 3,6%). Acest lucru se explică prin administrarea mai frecventă (87% lot 1 vs. 76,5% lot 2) a curei antenatale cu corticosteroizi, inclusiv la mării prematuri. Iar rata mai înaltă a SDR este condiționată de mulți factori de risc adiționali, așa ca al doilea copil din duplex, preeclampsia, ponderea nașterilor multiple în FIV este foarte înaltă.

Sepsisul neonatal precoce s-a depistat mai frecvent în lotul 1, 7% vs. 4,3% lotul 2. În tentativa de a păstra sarcina obținută prin FIV, unele gravide ajung să fie internate în clinica IM și C săptămâni la rând cu rupea precoce a pungii amniotice la primul copil.

Rata malformațiilor congenitale în ambele loturi nu diferă semnificativ statistic, deoarece s-a întâlnit câte un caz în fiecare lot. (Tabelul 6)

**Concluzii.** Sarcinile obținute prin FIV reprezintă un risc înalt pentru nașterea prematură, pentru mortalitatea și morbiditatea neonatală. Vârsta înaintată a gravidelor, deseori deja cu patologii extragenitale realizate, cu multiple terapii hormonale ale infertilității înrăutățesc prognosticul copiilor născuți din sarcini obținute prin FIV. Atenția deosebită față de aceste sarcini nu diminuează un șir de patologii materne, care în sarcinile spontane au o rată mult mai mică, vorbim acum de obezitate, care sigur este explicată prin abuzul de medicamente hormonale în terapia acestor femei.

Probabil infertilitatea de durată mai mare de 12 luni ar trebui tratată radical, fără multiple laparoscopii de diagnostic, tratamente inutile ale infertilității ce duc la sarcini stagnante, avorturi spontane precoce și tardive. Un factor decisiv este informarea populației despre metodele artificiale de a deveni părinți. Este necesară o informare corectă, cu atingerea atât a laturilor pozitive, cât și a celor negative, pentru a convinge părinții să opteze pentru o sarcină FIV monofetală, care, după cum se știe, are multiple avantaje comparativ cu sarcina multiplă FIV. Doar astfel vom obține o familie fericită cu un copil sănătos.

Numărul înalt de sarcini multiple în FIV, încă din

păcate suficient de periculos pentru nașterea prematură, reprezintă o problemă ce trebuie soluționată la nivel național.

### Bibliografie

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 1978 ; 12;2:366
2. Aldous Huxley, *New England Journal of Medicine*, NEJM 1937, 21 October.
3. Edwards RG, Donahue RP, Baramki TA, Jones HW Jr. Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured „*in vitro*”. *Am J Obstet Gynecol*. 1966; 15;96:192-200
4. dDe Kretzer D, Dennis P, Hudson B, Leeton J, Lopata A, Outch K, Talbot J, Wood C. Transfer of a human zygote. *Lancet*, 1973 29;2:728-9
5. Moșin Veaceslav, Croitor Maria, Ciorap Zinaida, Răcilă Victoria, Hotineanu Alina, Rasohin Elizaveta, Strătilă Radu, Centrul Național de Sănătate a Reprodcerii și Genetică Medicală Reproducerea asistată în Republica Moldova în ultimii 10 ani, Academia de Științe a Republicii Moldova, 2007,pagina 15.
6. Moșin Veaceslav, “1000 copii s-au născut în Republica Moldova prin fertilizarea *in vitro*”, unimedia, 13.11.2013.
7. Scutelnic Rodica, Buzdugan Tatiana, Bologan Ion, Leșco Galina, Bețiu Mircea, Comendant Rodica, Moșin Veaceslav, Bodrug-Lungu Valentina, Morari Galina, Șișcanu Dumitru, Dumbrăveanu Ion, Evaluarea la mijloc de termen a implementării Strategiei Naționale a Sănătății Reprodcerii 2006-2015, 2011, 6-38.
8. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, Kurinczuk JJ. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod*2009;24:3096–107.
9. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2009;15:45–55.
10. Human Fertilisation & Embryology Authority. Latest UK IVF figures – 2008. London: HFEA; 2011.
11. Human Fertilisation & Embryology Authority. Multiple births and single embryo transfer review London: HFEA; 2011 [<http://www.hfea.gov.uk/530.html>]
12. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
13. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following „*in vitro*” fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–63.
14. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among „*in vitro*” fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138–48.

15. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from „in vitro” fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med* 2011;8:e1000386.
16. Fiddellers A.A, Severens JL, Dirksen CD, Dumoulin JC, Land JA, Evers JL. *Hum Reprod Update*. 2007 Jan-Feb; 13(1):5-13. Economic evaluations of single - versus double-embryo transfer in IVF.
17. Kallen B, Finnstrom O et al. Temporal trends in multiple births after „in vitro” fertilisation in Sweden, 1982-2001: a register study. *BMJ* 2005;331:382-83.
18. Saldeen P, Sundstrom P. Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? *Human Reproduction* 2004;20(1):4-8.
19. Barlow DH. The debate on single embryo transfer in IVF. How will today’s arguments be viewed from the perspective of 2020? *Human Reproduction* 2005; 20(1):1-3.
20. Pandian Z, Templeton A et al. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Human Reproduction* 2005; 20(10):2681-87.
21. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Stormont JM, Rye PH, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:77-83.
22. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005;20:2821-9.
23. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Preterm birth and low birth weight among „in vitro” fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:105-13.
24. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346:7317.
25. De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Steylemans A et al. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies. *Hum Reprod* 2006;21:1041-6.
26. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2005;20:328-38.
27. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of „in vitro” fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:141-52.
28. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BM* 2006;333:679.
29. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 2009;24:360-6.
30. Jaques AM, Amor DJ, Baker HW, Healy DL, Ukoumunne OC, Breheny S et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2010;94:2674-9.
31. Draper ES, Kurinczuk JJ, Abrams KR, Clarke M. Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis. *Lancet* 1999;353:1746-9.
32. Basso O, Olsen J. Subfecundity and neonatal mortality: longitudinal study within the Danish national birth cohort. *BMJ* 2005;330:393-4.
33. Carson C, Kurinczuk JJ, Sacker A, Kelly Y, Klemetti R, Redshaw M et al. Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors. *Hum Reprod* 2010;25:244-52.
34. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI – a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008;14:219-31.
35. Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born  $\geq 32$  weeks’ gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod* 2007;22:506-15.
36. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008;23:105-11.
37. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:72-83.
38. Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed Online* 2010;20:144-9.
39. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:588S-595S.
40. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-vande Waal HA. Body composition in children and adolescents born after „in vitro” fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3417-23.
41. Heelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after „in vitro” fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1682-8.
42. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Prein J, Smit JJ, Vermeiden JP, Spreuwenberg M, et al. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure

and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009;24:2788–95.

43. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007;109:967–77.

44. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod* 2010;25:265–74.

45. Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg „in vitro” fertilization – a comparison with standard „in vitro” fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2002–2006; discussion 2006–2008.

46. The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–7.

47. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434–8.

48. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745–9.

49. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.

50. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2038–49.

51. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673–83.

52. Screening for Down's syndrome: UK NSC Policy recommendations 2011–2014 Model of Best Practice [<http://fetalanomaly.screening.nhs.uk/standardsandpolicies>].

53. Jackson RA<sup>1</sup>, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS, *Obstet Gynecol*. 2004 Mar;103(3):551-63. Perinatal outcomes in singletons following „in vitro” fertilization: a meta-analysis.)

© Maria Stamatina, Andreea Acasiloaiei, Mihaela Moscalu, Claudia Olaru, Elena Hanganu

Maria Stamatina<sup>1,2</sup>, Andreea Acasiloaiei<sup>1,2</sup>, Mihaela Moscalu<sup>1</sup>, Claudia Olaru<sup>3</sup>, Elena Hanganu<sup>1,3</sup>  
**ENTEROCOLITA ULCERO-NECROTICĂ – FACTORI DE RISC, INTERVENȚII TERAPEUTICE**

1- Universitatea de Medicină și Farmacie Gr.T.Popa, Iași

2- Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie Cuza-Vodă, Iași

3- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Sf. Maria, Iași

**SUMMARY**

**NECROTIZING ULCERATIVE ENTEROCOLITIS - RISK FACTORS, THERAPEUTIC INTERVENTIONS.**

*Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most frequent digestive emergency in the neonatal period, mainly diagnosed in the premature newborn. In this study, the authors tried to synthesize the correlation among risk factors, stage of disease and outcome.*

**Material and methods:** we carried out a retrospective study on 205 neonates with NEC, diagnosed in our NICU over 6 years. We assessed the following parameters: gestational age, birth weight, associated diseases, infection, moment of onset, type of feeding at onset, clinical staging, duration of symptoms, surgical treatment and outcome.

**Results:** the incidence of NEC in the NICU was 3.32%. The mean GA was 33 weeks and the mean BW was 1900 grams. Associated diseases were: PDA – 19.5%, perinatal asphyxia – 13.7%, medium and severe respiratory distress – 67.8%. 39% of the neonates had positive gastric aspirates and infection was correlated with clinical staging. The