

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

Ala Curteanu
INTERVENȚIILE PENTRU ASIGURAREA SUPRAVIETUIRII
NOU-NĂSCUTULUI ȘI COPILULUI DE-A LUNGUL
CONTINUITĂȚII ÎNGRIJIRILOR

3

Ala Curteanu
INTERVENTIONS TO ENSURE SURVIVAL
OF NEWBORNS AND CHILDREN ACROSS
THE CONTINUUM OF CARE

O.I. Godovanets, T.S. Kitsak, O.S. Godovanets
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ
ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ДЕТЕЙ С ДИФФУЗНЫМ
НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

10

O.I. Godovanets, T.S. Kitsak, O.S. Godovanets
CLINICAL DESCRIPTION OF THE CONDITION
OF PERIODONTAL TISSUE IN CHILDREN
WITH DIFFUSE NONTOXIC GOITER

**Lilia Sinițina, V. David, V. Petrovici,
Șt. Samciuc, G. Boian, V. Boian**
ACTUALITĂȚI ÎN EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR
STRUCTURAL-FUNCȚIONALE
ALE SISTEMULUI NERVOS ENTERAL LA COPII

14

**Lilia Sinitina, V. David, V. Petrovici, Sht. Samciuc,
G. Boian, V. Boian**
ACTUALITIES IN THE EVALUATION OF STRUCTURAL-
FUNCTIONAL PARTICULARITIES
OF THE ENTERAL NERVOUS SYSTEM OF THE CHILDREN

V. Friptu, I. Mazur
CORECȚIA MANIFESTĂRILOR SINDROMULUI
PREMENSTRUAL PRIN ADMINISTRAREA COC CARE
CONȚINE DROSPIRENON

19

V. Friptu, I. Mazur
CORRECTION OF PREMENSTRUAL SYMPTOMS BY
TAKING COMBINED CONTRACEPTION
CONTAINING DROSPIRENON

Liliana Profire, Gavrilița Anastasia
PARTICULARITĂȚI ANATOMICE, FIZIOLOGICE ALE
FUNCȚIONĂRII APARATULUI GENITAL
LA FETEȘTE ȘI ADOLESCENTE

23

Liliana Profire, Gavrilita Anastasia
ANATOMIC AND PHYSIOLOGIC PECULIARITIES
OF GENITALIA FUNCTIONING
OF GIRLS AND ADOLESCENTS

**R. Romero, K. H. Nicolaidis, A. Conde-Agudelo,
J. M. O'Brien, E. Cetingoz, E. DA Fonseca,
G. W. Creasy and S. S. Hassan**
PROGESTERONUL VAGINAL DIMINUEAZĂ RATA
NAȘTERII PRETERMEN LA GRAVIDELE CU SARCINA
MONOFETALĂ LA TERMENUL DE GESTAȚIE < 34
SĂPTĂMĂNI ȘI CU SCURTAREA COLULUI UTERIN: O
METAANALIZĂ ACTUALIZATĂ, INCLUSIV DATELE DIN
STUDIUL OPTIMUM

27

**R. Romero, K. H. Nicolaidis, A. Conde-Agudelo,
J. M. O'Brien, E. Cetingoz, E. DA Fonseca,
G. W. Creasy and S. S. Hassan**
VAGINAL PROGESTERONE DECREASES PRETERM
BIRTH < 34 WEEKS OF GESTATION
IN WOMEN WITH A SINGLETON PREGNANCY AND
A SHORT CERVIX: AN UPDATED META-ANALYSIS
INCLUDING DATA FROM THE OPTIMUM STUDY

Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Arama, Alexandru Holostenco, Lilia Chiosea, Violeta Baltă, Dorina Savoschin, Natalia Chiper
IERARHIZAREA FACTORILOR DE RISC ÎN EVOLUȚIA NEFAFORABILĂ A PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPIII SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

39

Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Arama, Alexandru Holostenco, Lilia Chiosea, Violeta Balta, Dorina Savoschin, Natalia Chiper
HIERARCHICAL APPROACH TO DETERMINING RISK FACTORS FOR UNFAVORABLE EVOLUTION OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN UNDER-5 IN MOLDOVA

Babintseva Anastasiya, Agafonova Lyudmila, Koshurba Ilya, Frunza Alina, Bevtsik Andriy
INFECȚIUNELE RENALE ACUTE NEONATALE: VALOAREA PREDICTIVĂ ȘI DIAGNOSTICĂ A BIOMARKERILOR PROTEICI URINARI

45

Babintseva Anastasiya, Agafonova Lyudmila, Koshurba Ilya, Frunza Alina, Bevtsik Andriy
NEONATAL ACUTE KIDNEY INJURY: PREDICTIVE AND DIAGNOSTIC VALUE OF URINARY PROTEIN BIOMARKERS

CAZ CLINIC

Ciobanu Victor, Alina Pascalu
SINDROMUL TESTICULUI FEMINIZANT

50

CLINICAL LECTURES

Ciobanu Victor, Alina Pascalu
TESTICULAR FEMENIZATION SYNDROME

REVIUL LITERATURII

Luminița Mihalcean, Hristiana Caproș, Ion Bologan, Nicoleta Minciună, Cristina Țaulean
PATOLOGIA CHIRURGICALĂ ÎN SARCINĂ: ASPECTE DE CONDUIȚĂ. REVIUL LITERATURII

54

LITERATURE REVIEW

Luminita Mihalcean, Hristiana Caprosh, Ion Bologan, Nicoleta Minciuna, Cristina Taulean
SURGICAL PATHOLOGY IN PREGNANCY: ASPECTS OF MANAGEMENT. THE LITERATURE REVIEW

BIBLIOTECA COCHRANE

Lesley A. Stewart, Mark Simmonds, Lelia Duley, Kristina Charlotte Dietz, Melissa Harden et al.
EVALUAREA PROGESTOGENILOR PENTRU PREVENIREA NAȘTERILOR PREMATURE: COLABORAREA INTERNAȚIONALĂ (EPPPIC) DATELE PARTICIPANȚILOR INDIVIDUALI (IPD) META-ANALIZĂ: PROTOCOL

61

BIBLIOTECA COCHRANE

Lesley A. Stewart, Mark Simmonds, Lelia Duley, Kristina Charlotte Dietz, Melissa Harden et al.
EVALUATING PROGESTOGENS FOR PREVENTION OF PRETERM BIRTH INTERNATIONAL COLLABORATIVE (EPPPIC) INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA (IPD) META-ANALYSIS: PROTOCOL

IN MEMORIAM

PROF. UNIV., DR. HAB. ÎN MEDICINĂ CONSTANTIN EȚCO

77

IN MEMORY

PROF. UNIV., DR. HAB. IN MEDICINA CONSTANTIN ETCO

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice”, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.12, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare "Buletinul de Perinatologie" s-a conferit **Categoria B**

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board - **GLADUN Sergiu**, M.D., General director of the MCI
Vice President - prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in medical sciences, professor of the MCI
Vice President - prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU "N. Testemițanu"
Responsible Secretary - **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cemetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mihiu Ion, Sacară Victoria, Palii Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Donduc Iurii, Sinițina Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Stamatina Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Onofriescu Mircea (Romania); Iliiev Gheorghe (Romania); S.Gabriel (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Șunico Elizaveta (Ukraine); Godovaneț Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Ivanov Oleg (Russia); Șifman Efim (Russia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstacis Aris (Greece); Nejele Dvazdiene (Lithuania); Valiulis Alghis (Lithuania); Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:

2032, Republica Moldova, Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207
Tel.: 079542533

Вестник перинатологии
Научно-практический журнал
Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Revista a fost înregistrată la Ministerul de justiție al Republicii Moldova a 03.06. 1998.
Certificat de înregistrare Nr. 48
Redactor V. Batâr/ Redactor tehnic și artistic C.C. Marius
Tiparul a fost executat la Tipografia "Reclama" sub Comanda nr. 304, tiraj 500 ex.
Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.

Ala Curteanu
INTERVENȚIILE PENTRU ASIGURAREA SUPRAVIEȚUIRII NOU-NĂSCUTULUI ȘI
COPILULUI DE-A LUNGUL CONTINUITĂȚII ÎNGRIJIRILOR

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

INTERVENTIONS TO ENSURE SURVIVAL OF NEWBORNS AND CHILDREN ACROSS THE CONTINUUM OF CARE

The purpose of the study was to analyze the coverage and equity of clinical interventions provided to mothers and children across the continuum of care based on national survey data of the Republic of Moldova.

Material and methods. The data for calculating the Composite Coverage Index (CCA) [1] to measure coverage with interventions across the continuum of maternal and neonatal care from household-based national surveys [10,11,12,13] have been extracted. The CCA is a weighted average of eight interventions: satisfactory family planning, at least one antenatal care visit, skilled attendant at delivery, three immunization indicators for a child aged 1 year, oral rehydration therapy for diarrhea and care-seeking for pneumonia.

Results. We obtained the Composite Coverage Index of 84,59% in 2005 and 84,43% in 2012. The analysis shows a decrease of the total potential contraceptive need from 91,1% to 86,3%, a decrease in unsatisfied demand for family planning: 23% for all women and 29% for women in unions (1997), 7% (2005) and 9,5% (2012). The rate of the use of oral rehydration therapy with salts has negative dynamics: 61% in 2005 compared to 41,5% in 2012. Other interventions are increasing over time or are with a minor decrease. Calculating CCI for poorest and richest quintiles of mothers and children, we determined the increase of the coverage with interventions for the lower quintile from 75,22 (2005) to 79,73 (2012).

Conclusions. The uneven collection of indicators in different national surveys allowed calculating CCI only for the period between 2005 and 2012. The analysis highlighted the lack of any dynamics of interventions coverage, as well as the decrease of the unequal coverage with reproductive, maternal, newborn and child health interventions.

РЕЗЮМЕ

ВМЕШАТЕЛЬСТВА, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВЫЖИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И
ДЕТЕЙ ЧЕРЕЗ НЕПРЕРЫВНОСТЬ УХОДА

Цель исследования состояла в анализе охвата и справедливости охвата клиническими вмешательствами, предоставляемыми матерям и детям через непрерывность процесса непрерывного ухода на основе данных национальных исследований, проведенных в Республике Молдова.

Материал и методы. Из национальных опросов домашних хозяйств [10,11,12,13] были извлечены данные для расчета Композитного Индекса Охвата (КИО) [1] для измерения охвата вмешательствами в процессе непрерывного ухода матери и ухода за детьми. КИО представляет собой средневзвешенное из восьми вмешательств: удовлетворенный спрос на планирование семьи, по крайней мере, один визит по дородовой помощи, наличие квалифицированного персонала при родах, три показателя вакцинации детей в возрасте до 1 года, оральная регидратация при диарее у детей и уход при пневмонии.

Результаты. КИО в 2005 году составил 84,59%, а в 2012 году - 84,43%. Анализ показал снижение общей потенциальной нужды в контрацепции от 91,1% до 86,3%, снижение неудовлетворенного спроса на планирование семьи: 23% для всех женщин и 29% для замужних женщин (1997), 7% (2005) и 9,5% (2012). Коэффициент использования лечения диарее солями пероральной регидратации имеет отрицательную динамику: 61% в 2005 году, по сравнению с 41,5% в 2012 году. Другие вмешательства имеют динамику роста или уменьшились незначительно. Подсчет КИО для самых бедных и богатых квинтилей населения установил рост охвата вмешательствами для бедных квинтилей от 75,22 (2005) до 79,73 (2012).

Выводы. Неравномерный сбор показателей в различных национальных исследованиях позволило рассчитать КИО только в 2005 г. и в 2012 г. Анализ показал отсутствие какого-либо прогресса по охвату вмешательствами, но обнаружил уменьшение неравенства охвата репродуктивными, материнскими, неонатальными и др. вмешательствами.

Intervenția se definește ca un complex de măsuri, ce include metode, proceduri, echipament și alte mijloace, utilizate în mod sistematizat pentru soluționarea unei probleme concrete. Alegerea și implementarea intervenției pentru rezolvarea problemelor sănătății mamei și copilului depind de următoarele cinci condiții pentru selectarea corectă a intervenției – *disponibilitate, accesibilitate, acceptabilitate, acces financiar și acces geografic*.

Acoperirea, echitabilitatea și calitatea intervențiilor sunt trei piloni importanți pe care le luăm în calcul, când analizăm progresul, dar și golurile, în vederea reducerii mortalității și morbidității materne, neonatale și infantile.

Acoperirea cu intervenții este strâns legată de supraviețuirea mamei, nou-născutului și copilului. Ur-

mărirea în timp a nivelului de acoperire cu intervenții, sau proporției populației care necesită o intervenție și o primește la moment, reprezintă un criteriu esențial pentru răspundere. Monitorizarea proporției femeilor și copiilor care au nevoie de aceste intervenții și care le primesc de fapt (așa-numita „acoperire cu intervenții”) arată atât progresul, cât și oportunitățile pierdute pentru a salva viețile populațiilor-țintă. [5,6] Indicatorul acoperirii cu intervenții oferă date despre starea de implementare de către țări a politicilor și programelor pentru îmbunătățirea sănătății mamei și copilului.

Raportul „Numărătoarea inversă” [1] reflectă un nivel scăzut de acoperire cu intervenții cu impact major asupra sănătății mamei și copilului în țările cu venit jos și mediu (figura 1).

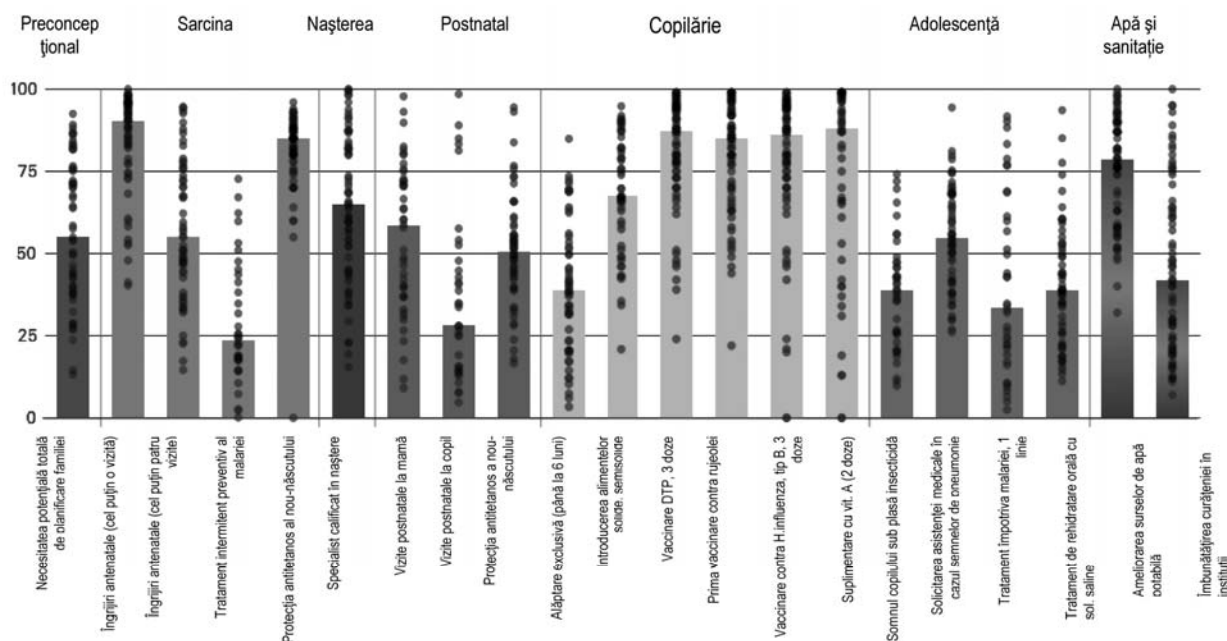


Figura 1. Acoperirea cu intervenții de-a lungul continuității îngrijirilor [1]

În versiunea originală a ODM, noțiunea de echitate privind oferirea intervențiilor pentru populațiile-țintă nu a fost prezentă, dar s-a regăsit în raportul [1], fiind măsurată prin diferite determinante sociale ca nivelul de bunăstare, genderul, reședința și altele. Datele obținute arată stabil inegalități pentru practic toți indicatorii de acoperire cu intervenții între păturile înstărite și cele sărace. Decalajul pentru intervențiile oferite de instituția medicală sau asociate cu contactele repetate cu prestatorul de servicii medicale (exemplu, numărul de vizite antenatale) este mai mare, comparativ cu intervențiile oferite prin acțiuni de mobilizare comunitară (exemplu, imunizările). [3] Experiența arată că țările care au atins un progres rapid privitor la acoperirea cu intervenții au realizat strategii de succes pentru a aborda păturile vulnerabile. [14]

Calitatea îngrijirii are un cadru multidimensional,

fiind percepută în mod diferit de către furnizorii de servicii medicale, manageri sau pacienți și sistemul de sănătate; analiza se efectuează pe baza caracteristicilor calității, cum ar fi siguranța, eficacitatea, oportunitatea, eficiența, echitatea și centrarea pe pacient. [9]

Scopul studiului a fost de a analiza acoperirea și echitatea intervențiilor clinice oferite mamelor și copiilor de-a lungul continuității procesului de îngrijiri pe baza datelor sondajelor naționale din Republicii Moldova.

Material și metode. Pentru măsurarea acoperirii cu intervenții în raportul [1] este propus Indicele Compus de Acoperire cu intervenții care reprezintă o medie ponderată a 8 intervenții de-a lungul continuității îngrijirilor mamei și copilului, disponibile în majoritatea țărilor, evaluate în acest raport. Aceste intervenții includ: solicitarea satisfăcută pentru plani-

ficarea familiei (SPF), cel puțin o vizită de îngrijire antenatală (ÎA), prezența unui specialist calificat la naștere (SCN), trei indicatori de imunizare (DTP, tuberculoza și prima doză împotriva rujeolei), terapia de rehidratare orală (TRO) în diaree la copil și solicitarea îngrijirilor pentru pneumonie (ÎP)).

Indicele Compus de Acoperire (ICA) cu intervenții este calculat după formula:

$$ICA = 1/4 \left(\frac{SPF + \hat{I}A + SCN}{2} + \frac{2DTP + T + R}{4} + \frac{TRO + \hat{I}P}{2} \right)$$

Monitorizarea nivelului de acoperire cu intervenții pentru sănătatea maternă, neonatală și a copilului este esențială pentru a evalua progresul raportat la obiectivele naționale și internaționale din domeniul sănătății. Analiza schimbării ICA cu intervenții în toate părțile de populație este necesară pentru a monitoriza progresul accesului la servicii a diferitor grupuri în timp.

Indicele Compus de Acoperire cu intervenții apreciază sănătatea reproductivă, maternă și infantilă prin

prima intervențiilor preventive și curative. [1] Raportul „Numărătoarea inversă” presupune o analiză suplimentară a datelor din studiile gospodăriilor casnice pentru a crește utilizarea lor. [4]

Marea majoritate a datelor cu privire la acoperirea cu intervenții în țările cu venituri mici și medii a fost obținută prin intermediul Agenției SUA pentru Dezvoltare Internațională, care sprijină programul Studiul Demografic și de Sănătate (SDS), [7], și este extrasă din programul Studiul de Indicatori Multipli în Cuiburi (MICS), susținut de UNICEF [8], precum și din alte studii naționale care se bazează pe modelul acestor studii.

În scopul măsurării ICA cu intervenții pentru asigurarea unui nivel satisfăcător de sănătate reproductivă, maternă, neonatală și infantilă am selectat din rapoartele sondajelor naționale indicatorii de interes: Studiul Sănătății Reprodusei din Republica Moldova [10], Studiul Demografic și de Sănătate a Populației [11] și studiile de Indicatori Multipli în Cuiburi [12,13], tabelul 1.

Tabelul 1.

Acoperirea cu intervenții de-a lungul continuității îngrijirilor, conform datelor studiilor gospodăriilor casnice desfășurate în Republica Moldova în perioada 1997-2012

Pachete de intervenții	SSR, 1997	2000, MICS	2005, SDS	2012, MICS
Preconcepțional				
Necesitatea potențială totală în contraceptive (planificarea familiei) (NPT)*	93,3		91,1	86,3
Antenatal				
Cel puțin o vizită de îngrijire antenatală*			91	98,8
Cel puțin de 4 ori de către orice lucrător medical	9		88,8	95,4
Protecția împotriva tetanosului	-	-	69,9	-
Intranatal				
Asistență calificată la naștere*			99,9	99,2
Postnatal				
Vizite postnatale pentru mame	74		96	94,2
Vizite postnatale pentru copii	74			98,8
Inițierea precoce a alăptării			64,5	61
Vârsta fragedă				
Alimentația exclusivă la sân (6 luni)			46	36,4
Introducerea alimentelor solide, semisolide sau lichide în alimentație			58,7 (4-7) 84,8 (6-9)	28,7
Acoperire vaccinală împotriva tuberculozei*		98,1	99,7	97,8
Acoperire vaccinală împotriva DTP (3 doze)*		91,4	94,03	90,6
Acoperire vaccinală împotriva rujeolei, prima doză*		79	89,5	89,3
Suplimentarea cu vitamina A			73,4	25,7
Copilărie				
Tratament de rehidratare orală cu săruri (TRO)*		95	61	41,5
Tratament de rehidratare orală în paralel cu alimentare continuă		19	43	54,7
Solicitarea îngrijirilor pentru pneumonie (ÎP)*		78	54	79,2
Apă și sanitație				
Utilizarea surselor îmbunătățite de apă potabilă		91,6		86,4
Utilizarea sanitației îmbunătățite		98,7		69,7
Indicele Compus de Acoperire cu intervenții			84,59	77,75

NB: * intervențiile ce sunt folosite pentru calcularea ICA.

Analiza indicatorilor pentru calculul ICA arată că, spre regret, nu toți acești indici au fost colectați în mod riguros în studiile desfășurate în republică. Astfel, raportul [11] nu conține date referitoare la indicatorii ce caracterizează apa și sanitația, dar include compartimente care lipsesc în celelalte studii (violența, migrația). Pe de altă parte, asemenea compartimente ca dezvoltarea copilului, alfabetizarea și educația, accesul la mass-media și tehnologiile informaționale și comunicare sunt prezente numai în studiile MICS.

Studiul Sănătății Reprodusei din Republica Moldova (SSRM) [10] a analizat profund situația sănătății reproductive a populației, dar fără a se referi la migrație, dezvoltarea copilului, alfabetizarea și educația și alte aspecte elucidate în studiile MICS. O altă mențiune referitoare la acest studiu este faptul că, din 1998, a început reformarea sistemului de ocrotire a sănătății mamei și copilului care a inclus modificări ale practicilor și intervențiilor curative și preventive. Astfel, SSRM include intervenții care au suferit schimbări radicale în perioada 1998-2002 (de exemplu numărul de vizite antenatale) și, spre regret, datele privind acești indicatori nu pot fi folosite pentru calculul ratelor medii de acoperire cu unele intervenții, dar și a indicatorului ICA.

În afară de aceasta, considerăm necesară oferirea unor explicații privitor la unele intervenții necesare pentru calculul ICAP.

Indicatorul *necesitatea potențială totală în contraceptive* (planificarea familiei) (SPF) include alți doi indicatori: necesitățile asigurate și necesitățile nesatisfăcute privind contracepția [10]. Femeile de vârstă fertilă care la moment sunt căsătorite și care invocă că doresc să renunțe la o sarcină viitoare (limitare) sau că doresc să amâne sarcina viitoare (spațiere), dar nu folosesc nici o metodă de contracepție, au necesități nesatisfăcute de contracepție (planificare familială). Pe când femeile (sau partenerii lor) care utilizează anumite metode de contracepție și nu mai vor copii reprezintă grupul celor cu necesități satisfăcute de contracepție (planificare familială). Componenta „necesități nesatisfăcute” în metodele de contracepție s-a dovedit a fi un indicator utilizat în toată lumea în strategiile de planning familial, alocări de resurse financiare și analiza rezultatelor programelor de planificare familială. Indicatorul mediu de necesitate potențială totală în contraceptive / planificarea familiei (SPF) alcătuiește 93,3.

Un indicator important care reflectă conținutul asistenței antenatale este *numărul de consultații prenatale*. Deoarece standardul privitor la acest indicator a suferit schimbări în timp, ținem să menționăm, că, în corespundere cu datele SSRM, 45,6% din femeile care au avut nașteri în ultimii cinci ani până la studiu au beneficiat de un număr adecvat pentru acea perioadă de vizite (12 și mai multe), în timp ce 9% femeii au beneficiat de numai 1-5 vizite [10]. Indicatorii din pa-

chetul antenatal de intervenții (tab. 1) reflectă standardul recomandat de OMS implementat și în republică.

Indicatorul ce caracterizează *asistenta calificată la naștere* se referă la nașterile asistate medical. Acest indicator reprezintă ținta a doua a Obiectivului de Dezvoltare a Mileniului (ODM) 5 sau ameliorarea sănătății materne. În Raportul 3 cu privire la ODM [2] este menționat nivelul înalt al acestui indicator (media 99,4% pentru deceniul 2002-2011). Deși viziunea OMS asupra indicatorului în cauză este mai complexă, decât felul în care acest indicator se estimează în Republica Moldova, el incluzând prezența moașei calificate, existența unor lucrători profesioniști, a condițiilor necesare, inclusiv acces la remedii medicamentoase, mijloace de transport, la serviciile obstetricale de urgență, asistența nou-născutului [2]. Date despre această intervenție nu au fost colectate în studiile SSRM și MICS, 2000.

Vizitele postnatale pentru mame și vizitele postnatale pentru copii sunt definite ca vizite la domiciliu ale mamei și a nou-născutului în prima săptămână de viață după naștere de un lucrător medical instruit. În SSRM indicatorul a fost definit ca „asistență postnatală” pentru mame și copii și alcătuiește 74% [10].

Conform datelor SSRM, din numărul copiilor alăptați, numai 8% *nou-născuți au fost alăptați precoce* sau în prima oră de viață, majoritatea copiilor fiind alăptați în prima sau a doua zi de viață (56% și 17% respectiv), iar a cincea parte din copii au început să fie alăptați numai după 48 de ore. SSRM nu a estimat alăptarea exclusivă, dar a estimat durata acestei intervenții, subliniind că durata medie a alăptării complete (exclusivă sau aproape exclusivă) a fost de 3,6 luni [10].

Imunizarea contra tetanosului reprezintă o metodă înalt efectivă de protecție împotriva acestei maladii. Conform cerințelor Programului de Imunizări aprobat în republică, se consideră că persoana este protejată împotriva tetanosului atunci când primește patru doze de vaccin: prima doză până la vârsta de 2 ani, fiind urmată de o vaccinare la vârsta de copilărie, adolescență și de adult. Atunci când femeia gravidă este vaccinată conform acestui program, vaccinarea în timpul sarcinii se consideră inutilă. Această intervenție a fost apreciată numai în raportul DHS la 69,9% femeii care au primit cel puțin o injecție [11].

Copiii cu vârsta 6-23 de luni sunt considerați *alimentați corespunzător*, dacă sunt alăptați și primesc ca hrană alimente de diversificare solide, semisolide și lichide. Conform MICS, 2012 ponderea copiilor alimentați conform vârstei este de 29% la 6-23 luni. Indicatorii din sondajul [11] nu sunt complet comparabili cu cei din MICS, din cauza diferențelor de raportare a vârstei (până la 4 luni, 4-7 luni, 8-11, 12-35 luni sau până la 6 luni și 6-9 luni). De aceea pentru calculul ICA din DHS am luat indicatorul 6-9 luni [11].

Date privitoare la *suplimentarea cu vit.A* există în

rapoartele [11,13]. OMS recomandă suplimentarea cu vit. A copiilor predispuși către această deficiență de la vârsta de 9 luni, iar raportul MICS, 2012 – copiilor cu vârsta 6-59 luni. Pentru a cerceta acest aspect în studiul DHS, desfășurat pe timp de vară, colectând informația despre consumul fructelor și legumelor bogate în vit. A de către copiii cu vârsta sub 3 ani. Conform studiului [11], 73 la sută din copiii cu această vârstă consumă alimente bogate în vit. A și cel puțin 90 la sută din copiii de 12-35 luni, alăptați sau nu la sân, au o dietă bogată în această vitamină. Raportul [13] subliniază, însă, că suplimentarea copiilor cu doze înalte de vit. A în capsule pe parcursul anului este o strategie eficientă de eliminare a deficienței de vit. A. Se recomandă și utilizarea de către mame a acestei vitamine pe parcursul sarcinii. Conform acestui studiu, 26% din copiii cu vârsta cuprinsă între 6-59 de luni au primit supliment de vit. A.

Date privitor la *managementul diareei* există doar în studiile [12,13], care constată că 4,2% și 7% copii sub 5 ani au avut diaree în perioada de două săptămâni precedente studiilor din anii 2000 și 2012, respectiv. Tratamentul de rehidratare orală în paralel cu alimenta-

re continuă manifestă o creștere în dinamică: 19 și 46% în ambele studii. Programul ”O lume demnă pentru copii” solicită o reducere a incidenței diareei cu 25 la sută.

Apa potabilă sigură și accesibilă constituie o condiție esențială pentru sănătate. Scopul ODM (7C) a fost de a reduce la jumătate, între anii 1990 și 2015, numărul de oameni fără acces durabil la apă potabilă sigură și canalizare de bază. Din aceste considerente printre intervențiile ce caracterizează continuitatea îngrijirilor sunt incluși și indicatorii ce caracterizează apa și sanitația, ca *utilizarea surselor îmbunătățite de apă potabilă și utilizarea sanitației îmbunătățite*. Populația care utilizează surse îmbunătățite de apă potabilă include persoane care folosesc oricare dintre următoarele: apă curentă, tub/foraj, bine protejate, izvor protejat și colectarea apei de ploaie. Astfel, compararea datelor studiilor [12,13] arată o reducere a utilizării surselor îmbunătățite de apă potabilă de la 91,6% la 86,4%, la fel și utilizarea sanitației îmbunătățite de la 98,7% la 69,7%.

Rezultate. Tabelul 2 include indicatorii necesari pentru calculul Indicelui Complex de Acoperire cu intervenții pe baza studiilor [11,13].

Tabelul 2.

Indicatori folosiți pentru calculul Indicelui Complex de Acoperire cu intervenții

Pachete de intervenții	SDS [11]	MICS [13]
Preconcepțional		
Necesitatea potențială totală în contraceptive (planificarea familiei) (NPT)	91,1	86,3
Antenatal		
Cel puțin o vizită de îngrijire antenatală	91	98,8
Intranatal		
Asistență calificată la naștere	99,9	99,2
Vârstă fragedă		
Acoperire vaccinală contra tuberculozei	99,7	97,8
Acoperire vaccinală contra DTP (3 doze)	94,03	90,6
Acoperire vaccinală contra rujeolei, prima doză	89,5	89,3
Copilărie		
Tratament de rehidratare orală cu săruri (TRO)	61	41,5
Solicitarea îngrijirilor pentru pneumonie (ÎP)	54	79,2
Indicele Compus de Acoperire cu intervenții	84,59	84,43

Astfel conform calculelor noastre, substituind în formulă datele pentru fiecare intervenție, am obținut un indicator de acoperire cu intervenții de 84,59% în 2005 și de 84,43% în anul 2012. Analiza efectuată arată că acoperirea cu intervenții de-a lungul continuității îngrijirilor mamei și copilului într-o perioadă de 6 ani, care separă studiile, a rămas neschimbată. Spre regret, lipsa datelor disponibile pentru unele intervenții din sondajele [10,12] nu a permis să analizăm trendul de acoperire cu intervenții pentru o perioadă mai îndelungată de timp.

Indicatorii analizați aveau valori înalte în anul 2005, de aceea potențialul de creștere al lor nu a fost mare. Analiza comparativă a aceluiași indicatori în aspect de

timp arată o descreștere a necesității potențiale totale în contraceptive (planificarea familiei) de la 91,1% la 86,3%. Cu toate acestea, se observă o scădere a cererii nesatisfăcute în planificarea familială: 23% pentru toate femeile și 29% pentru femeile în uniuni (1997), 7% (2005) și 9,5% (2012). De asemenea, rata de utilizare a tratamentului de rehidratare orală cu săruri este cu o dinamică negativă: 61% în 2005, comparativ cu 41,5% în 2012, posibil pe seama faptului necunoașterii de către mame a semnelor diareei și a măsurilor care trebuie efectuate în cazul acestora. Celelalte intervenții sunt cu creștere în timp sau cu scădere infimă.

ICA poate fi calculat nu numai pentru nivelele naționale, dar și pentru păturile sărace și bogate de

mame și copii. În pofida decalajului dintre populațiile mamelor și ale copiilor din chintilele bogate și sărace, se observă o reducere a lui, îndeosebi pentru cele opt intervenții pe seama cărora este calculat ICA.

Fiind interesați de a studia acoperirea echitabilă cu intervenții prestate de furnizorii de servicii de sănătate

mamelor și copiilor la nivel național, am calculat ICA pentru chintilele săracă și bogată ale populației (tab. 3), datele fiind extrase din Studiul Demografic al Sănătății Populației [11] și din Studiul de Indicatori Multipli în Cuiburi [13].

Tabelul 3.

Indicatorii folosiți pentru calculul Indicelui Compus de Acoperire cu intervenții în Republica Moldova pentru chintilele săracă și bogată ale populației mamelor și copiilor, conform datelor studiilor gospodăriilor casnice desfășurate în anii 2005 și 2012

Studiile bazate pe gospodăriile casnice	SDS [11]		MICS [13]	
	inferioară	superioară	inferioară	superioară
Chintilele de bunăstare				
Preconcepțional				
Necesitatea potențială totală în contraceptive (planificarea familiei) (NPT)	73,4	76,5	83,5	86,5
Antenatal				
Cel puțin o vizită de îngrijire antenatală	96	99	89	99
Intranatal				
Asistență calificată la naștere	99,2	99,7	97,7	98,6
Vârsta fragedă				
Acoperire vaccinală contra tuberculozei	(100)	98,6	(100)	95,1
Acoperire vaccinală contra DTP (3 doze)	94,07	95,7	88,1	98,7
Acoperire vaccinală contra rujeolei, prima doză	90,8	91	86,2	98,7
Copilărie				
Tratament de rehidratare orală cu săruri (TRO)	45	78,2	26	28,6
Solicitarea îngrijirilor pentru pneumonie (ÎP)	31	66,7	77	79,2
Indicele Compus de Acoperire cu intervenții				
Indicele Compus de Acoperire cu intervenții	75,93	85,88	79,73	84,25

Notă: () datele prezentate în paranteze se bazează pe 25-49 cazuri neponderate

*date pentru mai puțin de 25 de cazuri neponderate

Analiza echității este deopotrivă de importantă cu cea de acoperire cu intervenții și trebuie asigurată constant prin măsurări unificate ale asemenea straturi ca: bunăstarea, genderul, locul de trai pentru identificarea grupurilor vulnerabile de populație. Estimările făcute permit de a trage concluzia că pentru populațiile de femei și copii din chintila superioară de bunăstare acoperirea cu intervenții a scăzut neînsemnat din

2005 (85,88) până în 2012 (84,25), pe când pentru chintila inferioară acoperirea cu intervenții a crescut de la 75,22 (2005) la 79,73 (2012). Astfel, decalajul de acoperire cu servicii de sănătate pentru mame și copii s-a redus pentru chintila inferioară de bunăstare (figura 2).

Analiza ICA pe toate chintilele de bunăstare arată că politicile din sectorul de sănătate, din 2005 până

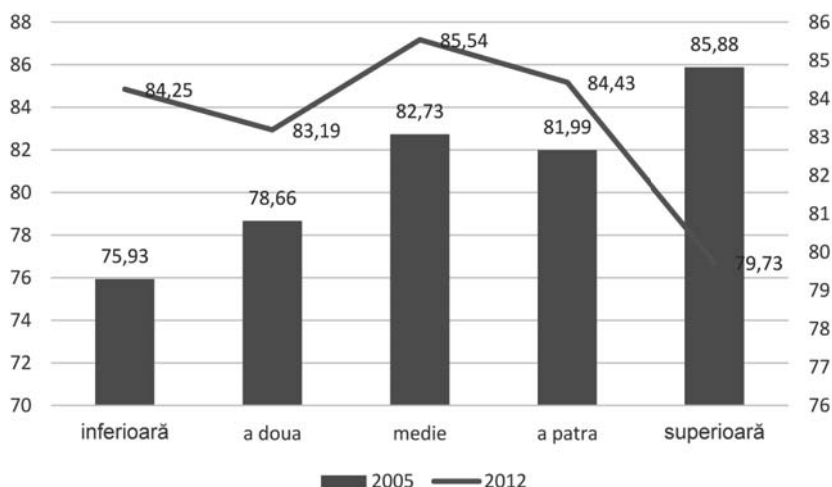


Fig. 2. Reducerea inegalităților în acoperirea cu intervenții de sănătate reproductivă, maternă, neonatală și infantilă, conform ICA, calculați în baza datelor SDS și MICS, în cele cinci chintile de bunăstare (perioada 2005-2012)

în 2012, au favorizat chintila săracă și, ca rezultat, au redus inegalitățile. Ca urmare, golul de acoperire cu intervenții, conform ICA, s-a redus cel mai mult pentru chintila săracă (cu 8,32), fiind urmat de chintila a doua (cu 4,53) și celelalte două chintile – medie (cu 2,81) și a patra (cu 2,44).

În concluzie putem menționa că sondajele naționale oferă indicatori importanți privind acoperirea și echitabilitatea acoperirii cu intervenții preventive și curative de-a lungul continuității îngrijirilor mamei și copilului.

Totodată, colectarea neuniformă a indicatorilor în diferite sondaje naționale bazate pe gospodării, inclusiv în studiile [12,13], nu a permis de a calcula ICA pentru o perioadă mai lungă de timp. Analiza ICA din 2005 până în 2012 scoate în evidență lipsa vreunei dinamici a indicatorului, pe când analiza de acoperire echitabilă cu intervenții denotă o îmbunătățire pentru păturile sărace de mame și copii.

Analiza comparativă a ICA prezintă o privire de ansamblu și integrată a evoluției accesului la serviciile medicale materne și infantile la nivel populațional, incluzând perioadele preconceptională, antenatală, în naștere, neonatală și infantilă, și măsoară progresul în atingerea obiectivelor naționale.

Bibliografie:

1. A Decade of Tracking Progress for Maternal, Newborn and Child Survival. The 2015 Report. Countdown to 2015. Maternal, Newborn & Child survival. UNICEF and World Health Organization, 2015, 221 pages.
2. Al treilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova, Chisinau, 2013
3. Barros, A.J., C. Ronsmans, H. Axelson, and others. 2012. "Equity in Maternal, Newborn, and Child Health Interventions in Countdown to 2015: *Lancet* 379(9822): 1225–33
4. Bryce J, Arnold F, Blanc A, Hancioglu A, Newby H, Requejo J, et al. (2013) Measuring Coverage in

MNCH: New Findings, New Strategies, and Recommendations for Action. *PLoS Med* 10(5): e1001423. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001423>

5. Requejo J, Bryce J, Victora C, the Countdown to 2015 Report Writing Team (2012) Building a future for women and children: the 2012 report. Geneva: WHO.

6. Requejo, J., Bryce, J., Victoria, C., Countdown to 2015 Writing Team. Countdown to 2015 and beyond: fulfilling the health agenda for women and children. UNICEF and WHO, Geneva (Switzerland); 2014:1–229.

7. MEASURE DHS: Demographic and Health Surveys. <http://microdata.worldbank.org/index.php/catalog/dhs/about>

8. UNICEF. Statistics and Monitoring: Multiple Indicator Cluster Survey. https://www.unicef.org/statistics/index_24302.html

9. Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities, WHO, 2016, 73 p.

10. Studiul Sănătății Reprodusei în Moldova, UNICEF, USAID, 1998. 278 pag

11. Studiul Demografic și de Sănătate din Republica Moldova. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Ministerul Sănătății și Protecției Sociale, Chișinău, Republica Moldova, ORC Macro Calverton, Maryland, SUA Septembrie 2006, 257 p.

12. Studiu de indicatori multipli în cuiburi (MICS). Republica Moldova 2000. UNICEF, Chișinău, 2000

13. Studiu de Indicatori Multipli în Cuiburi (MICS): Republica Moldova: Raport final / Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Centrul Naț. de Sănătate Publ., Agenția Elvețiană pentru Dezvoltare și Cooperare, Org. Mondială a Sănătății, Unicef – Chișinău : S. n., 2015 (Tipogr. "Elan Poligraf"). ISBN 978-9975-66-441-7. ... 2012. – 2015. – 324 p

14. Victora, C.G., A.J. Barros, H. Axelson, and others. 2012. How Changes in Coverage Affect Equity in Maternal and Child Health Interventions in 35 Countdown to 2015 Countries: *Lancet* 380(9848): 1149–56

O.I. Godovanets, T.S. Kitsak, O.S. Godovanets
**CLINICAL DESCRIPTION OF THE CONDITION OF PERIODONTAL TISSUE
IN CHILDREN WITH DIFFUSE NONTOXIC GOITER**

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

SUMMARY

Key words: children, periodontal tissues, diffuse nontoxic goiter.

The study of the prevalence and intensity of destruction of periodontal tissues in children for kindergarten conditions.

Methods. *To address the problems examined 180 children under 12 years. Of these, 150 children with preschool and 30 somatically healthy children. Formed four groups of observations: I group — somatically healthy children (30 people); II group — children from kindergarten level Ia (50); III group — children from kindergarten level IB (50); IV group — children with Regulations II level (50).*

Dental examination of children carried conventional methods. To determine the state of periodontal tissues used papillary-marginally-alveolar index (PMA) and the estimate of the number of affected sextant. Research hygienic condition of the oral cavity was carried out using the simplified oral hygiene index (OIH-S). We used methods variation statistics using Student's test.

Results. *The results suggest a probable increase of periodontal indices and samples, indicating the deterioration of the periodontal tissues in children with concomitant thyroid disease. It is known that periodontal diseases are multifactorial tissue nature with a predominance of inflammatory or degenerative processes. To install etiopathogenetical mechanism of the pathology of periodontal tissues under conditions of preschool parodontohenni we have analyzed the possible risk factors.*

Oral hygiene index according to OHI-S is at an unsatisfactory level in all groups of observation and control, which can be a trigger formation of diffuse inflammation in the gums.

Local factors provoking inflammation is carious lesions, teeth and jaws abnormalities like. As shown by our research conducted with increasing severity of preschool children increases the number of carious, including untreated cavities. As for teeth abnormalities and deformities, the incidence of them also had a tendency to increase at thyroid pathology, but was not as rapid as in caries.

Speaking about the structure of orthodontic pathology, it attracts relatively high frequency of anomalies of the teeth standing alone, including abnormalities of eruption and the number of teeth in children observation group compared with the control. Stored general trend dominance of teeth anomalies and deformations as crowded teeth, narrowing of the upper jaw. Malocclusions met with the same frequency as in somatically healthy children and children with thyroid pathology.

Thus, the surveyed our children with kindergarten are required precipitating factors of inflammation in the gums as local and diffuse character, but availability is not a typical clinical picture of chronic catarrhal and chronic hypertrophic gingivitis, pronounced symptom of bleeding and frequent relapses, suggests that the process of gingivitis is morphologically and functionally altered periodontal tissues. Does not exclude a violation of local and systemic defense mechanisms of the oral cavity in children with thyroid pathology.

Conclusions. *The results of the study found that children with preschool, there is a higher percentage of periodontal lesions, indicating the need for further study paraclinical status of dental conditions related thyroid gland to establish causation.*

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА
У ДЕТЕЙ С ДИФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

Ключевые слова: дети, ткани пародонта, диффузный нетоксический зуб.

Изучение распространенности и интенсивности поражения тканей пародонта у детей в условиях ДНЗ.

Методы. *Стоматологическое обследование детей осуществлялось общепринятыми методами. Для определения состояния тканей пародонта использовали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (PMA) и оценку количества пораженных секстантов. Исследование гигиенического состояния полости рта осуществляли с помощью упрощенного индекса гигиены полости рта (ОИH-S). Использовали методы вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.*

Результаты. Установлено, что с увеличением степени тяжести тиреопатологии наблюдается рост всех исследуемых показателей.

Выводы. Результатами исследований установлено, что у детей, больных ДНЗ, наблюдается больший процент поражения тканей пародонта, что указывает на необходимость дальнейшего параклинического изучения стоматологического статуса в условиях сопутствующей патологии щитовидной железы для установления причинно-следственных связей.

Today the problem of thyroid gland pathology, its impact on the health and development of intelligence, especially in children, is especially relevant. Based on WHO criteria, several Ukrainian regions, including Bukovyna, are rated as territories with low and moderate degree of iodine deficiency, which is a cause of the so-called iodine deficiency disorders, the most predominant of which is thyroid pathology [3].

It should be mentioned that this problem goes far beyond our country. Over the last decade, the disorders caused by the deficiency of iodine in the environment have become the most widespread endocrinal pathology both in children and adults all over the world. According to the WHO assessment, there are about 2 billion people living in the circumstances of iodine deficiency, which is one third of the world's population [1,2,4,5].

This is why the objective of our research was to make a clinical assessment of the condition of periodontal tissue in children with concomitant thyroid pathology, including diffuse nontoxic goiter (DNG).

Materials and methods. To this end, we examined 180 children aged 12. We formed four observation groups: Group I: somatically healthy children (n = 30); Group II: children with stage Ia diffuse nontoxic goiter (n = 50); Group III: children with stage Ib diffuse nontoxic goiter (n = 50); Group IV: children with stage II diffuse nontoxic goiter (n = 50). The oral hygiene was evaluated using the Green-Vermillion Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S). The periodontal tissue of the children in the study groups was evaluated by establishing the prevalence and structure of periodontal pathologies, establishing the periodontal indexes (PMA, CPI), and analyzing basic etiological factors of periodontal tissue diseases in the given circumstances.

Results and discussion. Our research produced the following results. The prevalence of periodontal tissue diseases in somatically healthy children was 63.3% and was approximately 12% lower than in the DNG subjects with a significant difference from all study groups.

The most prevalent of periodontal tissue diseases is chronic catarrhal gingivitis (CCG) (Table 1), with a prevalence of 92% and 94% in Groups II and III, respectively.

The disease was predominantly chronic, with exacerbation of the process in 10.5% of the subjects. Acute catarrhal gingivitis was diagnosed only in 1 child (3.33%) in the control group and in 6 children

with thyroid pathology (4.0%). Chronic inflammation of the gums was clinically accompanied by congestive hyperemia, edema, and gum bleeding.

Table 1

Structure of Periodontal Tissue Diseases in Control Groups Children

Group	Chronic Catarrhal Gingivitis	Chronic Hypertrophic Gingivitis	Periodontitis
Control	86.7%	13.3%	0
DNG Ia	92%	8%	0
DNG Ib	94%	6%	0
DNG II	88%	10%	2%

Hypertrophic gingivitis accompanying thyroid pathology, unlike catarrhal gingivitis, was less prevalent, but its fibrosis forms predominated over the granulating forms. The medical history revealed that both forms of chronic gingivitis were characterized by frequent exacerbations (each 2–3 months).

Signs of periodontitis were found only in 2% of Group IV children. This disease was not found in other groups.

In order to establish the severity of the inflammatory process in the gums, the papillary marginal alveolar index (PMA) was calculated. The PMA index was found to be almost equal (around 35%) in Groups II and III. With the increase in the severity of the thyroid pathology, it increased to 42.8% as compared to the control value of 20.3%. In summary of the PMA index, it may be concluded that medium severity gingivitis was predominant in the diffuse non-toxic goiter group, whereas the most prevalent severity in the control group was low (Figure 1).

The bleeding index in children showed a difference between the values in all study groups along with the increase in the severity of pathology ($p < 0.05$). The data are shown in Figure 2.

However, unlike the previous index, the change between the values by severity is different: the most rapid increase in the prevalence of the bleeding symptom is seen between Groups I and II (68.57%). This points towards a conclusion that the advance of CCG in children with the pathology discussed here is mainly related to the disruption of the structure and function of blood vessels and the surrounding tissues, which is observed in long-term thyroid disorders.

According to the WHO recommendations, the condition of the periodontal tissue has been analyzed

Figure 1. PMA index values in the study groups children

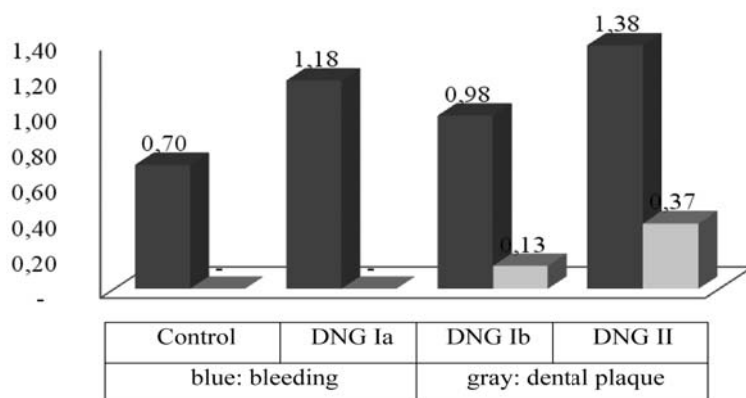
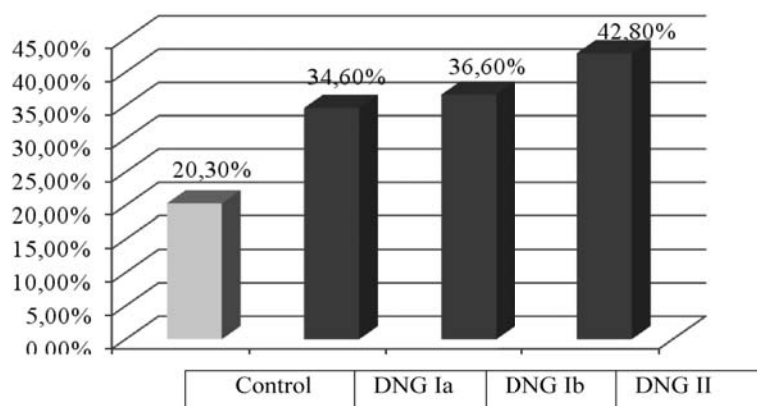


Figure 2. Bleeding index in the study groups children

by the number of sextants affected; the analysis results are shown in Table 2. The number of affected and healthy sextants (using the Schiller–Pisarev test) showed somewhat opposite results, which become worse with the increasing severity of pathology. The gum bleeding in Groups II–III children increased by 28.11%, and in Group IV by 74.13%; the dental plaque figures increased by a factor of 2.5 and 4, respectively. The data obtained once again underscored the lack of objectivity in visual examination and lower accuracy of severity evaluation as compared to the points-based interpretation. Due to this, the prevalence and severity

of the process observed during the examination appear to be lower than they actually are.

The evaluation by these criteria was performed for girls and boys separately. The periodontal tissue disease indicators were higher in girls, which points at the beginning of puberty, which is often accompanied with juvenile gingivitis.

The results show a significant increase of all periodontal indexes and tests, which points at deterioration of the periodontal tissue in children with concomitant thyroid pathology. Periodontal pathologies are known to have a multi-factor nature with predominant

Table 2

Degree of periodontal tissue disease in sextants, $M \pm m$

Group	Subgroups by gender	Bleeding	Dental plaque	Schiller–Pisarev test	Healthy gums
Control	total	2.01±0.18	0.02±0.001	2.45±0.23	3.55±0.29
	boys	1.82±0.15	0.01±0.002	2.42±0.19	3.58±0.31
	girls	2.2±0.23	0.03±0.001	2.48±0.21	3.52±0.23
DNG Ia	total	2.45±0.21	0.08±0.003	2.89±0.25	3.11±0.20
	boys	2.3±0.19	0.07±0.005	2.63±0.17	3.37±0.32
	girls	2.6±0.22	0.09±0.003	3.15±0.30	2.85±0.23
DNG Ib	total	2.7±0.23	0.06±0.002	3.8±0.27	2.2±0.18
	boys	2.5±0.19	0.05±0.005	3.4±0.29	2.6±0.23
	girls	2.9±0.28	0.07±0.006	4.1±0.35	1.9±0.14
DNG II	total	3.5±0.24*	0.1±0.02*	4.3±0.41*	1.7±0.12*
	boys	3.4±0.30*	0.08±0.01*	3.8±0.28*	2.21±0.23*
	girls	3.6±0.36*	0.12±0.07*	4.7±0.36*	1.3±0.09*

Note: * - significant difference from the control group, $p < 0.05$.

inflammatory or dystrophic processes. In order to establish the etiological and pathogenetic mechanism of periodontal tissue pathology in the circumstances of DNG, we analyzed the possible periodontal pathology risk factors.

Oral hygiene according to the OHI-S index is unsatisfactory in all study and control groups, and may be a trigger for the formation of the diffuse inflammatory process in the gums. In particular, the average values of the simplified index were 1.83 ± 0.12 in Group II, 1.69 ± 0.4 in Group III, 1.93 ± 0.14 in

Group IV, and showed no significant difference with the control group (1.74 ± 0.16).

The local precipitating factors of the inflammatory process are cavities, dentoalveolar anomalies, etc. As seen from the tests performed, as the severity of DNG in children increases, the number of cavities, including the untreated ones, increases as well. As regards dentoalveolar anomalies and deformations, their frequency also tended to increase in case of thyroid pathology, but did not increase as rapidly as in the case of cavities (Figure 3).

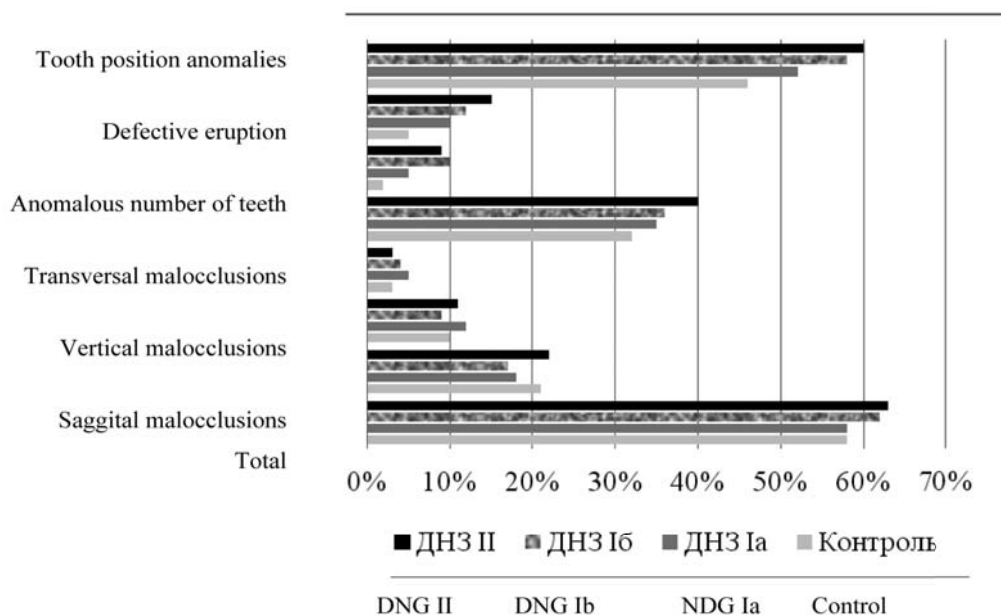


Figure 3. Prevalence of dentoalveolar anomalies and deformations in the study groups children

As regards the structure of orthodontic pathology, a conspicuous fact is the relatively high prevalence of anomalies of isolated teeth, including defective eruption and abnormal number of teeth, in the study groups children as compared to the control group. A remaining general trend is the predominance of such dentoalveolar anomalies and deformations as dental crowding and maxilla narrowing. Malocclusions have been observed with equal frequency both in somatically healthy children and in children with thyroid pathology.

Conclusions. Therefore, the children with DNG examined by us have the required precipitating factors of inflammatory process in the gums both of local and diffuse nature, however, the atypical clinical presentation of the chronic catarrhal and chronic hypertrophic gingivitis, expressed bleeding symptom, and frequent relapses of the diseases point towards the conclusion that the gum inflammation process takes place in morphologically and functionally changed periodontal tissues. We do not rule out the possibility of disorders of local and systemic oral cavity protection mechanisms in children with thyroid pathology.

Prospects for further research. The results of clinical and paraclinical examinations of children will

develop a scheme of therapeutic measures in chronic catarrhal gingivitis in this group of children and evaluate its effectiveness in a clinical setting.

References

1. Bost M., Martin A., Orgiazzi J. Iodine deficiency: Epidemiology and nutritional prevention. Trace elements in medicine. 2014; 4: 3-7.
2. Haddow J.E., Clain M.R., Palomaki G.E. Urine iodine measurements, creatinine adjustment, and thyroid deficiency in an adult United States population J. Clin Endocrinol Metab. 2012; 92: 1019.
3. Horzov I.P., Potapchuk A.M. Environmental aspects of dental caries and periodontal disease. Uzhhorod; 1998 (in Ukrainian). Pavlenko A.V., Bernadskaja G.B., Shmel'ko M.L. Influence Jodis-concentrate on the state of periodontal tissue in the postoperative period. Stomatolog. 2014; 3(14): 8-14 (in Russian).
4. Rose N.R., Bonita R., Burek C.L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. Autoimmunity Reviews. 2002; 1: 97-103.
5. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 12: 76-9.

Lilia Sinițina, V. David, V. Petrovici, Șt. Samciuc, G. Boian, V. Boian
**ACTUALITĂȚI ÎN EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR STRUCTURAL-FUNCȚIONALE
ALE SISTEMULUI NERVOS ENTERAL LA COPII**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

**ACTUALITIES IN THE EVALUATION OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL PARTICULARITIES
OF THE ENTERAL NERVOUS SYSTEM OF THE CHILDREN**

Key words. Hirschsprung disease, nervous plexus, immaturity, NADPH-diaphorase, monoclonal antibodies, immunohistochemistry.

Background. *The need to thoroughly assess the structural-functional particularities of the enteral nervous system in children with intestinal transit problems requires rapid and informative diagnostic methods in the preoperative or intraoperative biopsy material, subsequently with reflection in the medical-surgical conduct.*

Material and methods. *The study material consisted of intestinal tissue samples taken by primary and intraoperatively biopsy from 33 patients operated for congenital intestinal malformations with chronic colostation. The coloring methods used were the following: hematoxylin-eosin (HE), van Gieson (VG) with picrofiscine, IHCh using primary Neuron Specific monoclonal antibodies enolase (NSE), Neurofilament Protein (NFP), Synaptophysin (SYP), Bax and BCL2 and polyclonal Chromogranin A (CGA), ready to use (Dako) and histo-enzymological method for the identification of NADH- diaphorase.*

Results. *The implemented histo-enzymological method for identification NADH-diaphorase maded possible to detect the neurocelulare elements Dogel I located in the nerve plexus of the intestinal wall. In 33.3% of the cases agangliosis has been detected. At the same time, there were revealed various deviations of the number, location, and ganglio-neuronal dysplasia changes.*

Conclusions. *1. Evaluation of structural-functional particularities of the ganglion-neuronal nervous system in colon pathologies in children leded to their differentiation into primary and secondary. At the same time, it was established remote persistence of the dismay issues, which have a congenital, but clinically delayed genesis. 2. Significance of exposed methodology using pre- and intraoperative biopsy consists in perfecting the morphopathological diagnosis through morphopathological methods with involvement in clinical morphopathology, as well as optimization of medical-surgical management.*

РЕЗЮМЕ

**СОВРЕМЕННЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

Ключевые слова: Болезнь Гиршпрунга, нервные сплетения, незрелость, NADPH-диафараза, моноклональные антитела, иммуногистохимия

Введение. *Необходимость в тщательном анализе структурно-функциональных особенностей иннервации кишечника у детей с нарушениями кишечного транзита привело к поиску, наряду с использованными комплексными методами, новых информативных, быстрых и качественных диагностических методов исследования преоперационного или интраоперационного биопсийного материала, с последующим применением результатов в медико-хирургическом ведении больного.*

Материалы и методы. *Материал для исследования состоял их тканевых проб стенки кишечника при первичной пре- и интраоперационной биопсии взятой у 33 пациентов оперированных по-поводу кишечных пороков развития. Были использованы следующие методы окраски: гематоксилин-эозин, ван Гизон с пикрофуксином, иммуногистохимия с использованием моноклональных первичных антител Neuron Specific Enolase, Neurofilament Protein, Synaptophysin, Bax și BCL2 и поликлональный Chromogranin A (CGA), готовые к использованию (Dako) и гистоэнзимологический метод для идентификации NADH-диафаразы.*

Результаты. *Внедрен гистоэнзимологический метод для идентификации NADH-диафаразы, что дало возможность высокой идентификации нейронов Dogel I нервных сплетений кишечника. В 33,3% случаев установ-*

лен диагноз аганглиоз. Также были выявлены разнообразные нарушения численности и локализации нейронов, а также ганглио-нейрональные дисплазии.

Выводы. 1. Анализ структурно-функциональных особенностей нервной ганглио-нейрональной системы в патологии толстого кишечника у детей привело к их дифференциации на первичные и вторичные. Также, выявлено наличие аспектов незрелости нервных ганглиев, врожденного генеза, с задержанным клиническим эффектом. 2. Значимость использованной методологии с использованием пре- и интраоперационной биопсии, состоит в улучшении морфопатологической диагностики и внедрением в клиническую морфопатологию, а также к оптимизации медико-хирургического менеджмента.

Introducere. Necesitatea evaluării minuțioase a particularităților structural-funcționale ale inervației enterale la copiii cu probleme de tranzit intestinal impune căutarea, în cadrul metodelor complexe de investigație morfofpatologică, a unor metode informative, rapide și calitative de diagnostic în materialul biopsic preoperator sau intraoperator, ulterior cu reflecțiune în conduita medico-chirurgicală.

În normă plexurile nervoase sunt localizate la nivelul submucoasei și tunicii musculare. În submucoasă sunt prezente două plexuri nervoase: primul situat în imediata vecinătate a muscularei mucoasei (plexul submucos superficial), format din neuroni și celule satelite dispuse printre elementele conjunctive (plexul Meissner), iar cel de-al doilea plex este situat în vecinătatea muscularei proprii (tunica musculară) – plexul Henle sau plexul submucos profund. Se deosebesc neuroni de tipul Doghel I, Doghel II (în număr mult mai mic), mini-neuroni, neurocite filiforme (satelite) și glia. În tunica musculară, plexul neural e localizat între straturile musculare – plexul mienteric Auerbach [4].

Neuroni de tipul Dogel I conțin dendrite scurte și axon lung (în plexul Auerbach) ascendă până la nivelul lamei proprii a tunicii mucoase atingând membrana bazală și înconjurând zona bazală a epitelocitelor participând la reglarea funcțională a celulelor caliciforme, apical-granulare Panet și bazal-granulare Kulcițki, dar și participă la reglarea funcției musculaturii netede, în special mediază relaxarea miocitelor netede în sfincterul anal intern [4]. Pe lângă aceasta acești neuroni sunt colinergici și produc oxid nitric (NO) constitutiv cu participarea nemijlocită a acetilcolinei – considerată cel mai important trigger al sistemului nitroxidergic [5]. Cercetările aparatului nervos intestinal la nivel molecular prin metoda imunohistochimică (IHCh), a stabilit la pacienții cu maladia Hirschsprung anomalii ale expresiei anticorpului monoclonal Anti-Synaptophysin, care este o proteină a veziculelor sinaptice prezentă în toți neuronii și organitele neuron-specifice [1].

E stabilit, că în rect, unde se detectă cele mai frecvente tulburări ale inervației, aproximativ 74% din neuroni sunt nitroxidergici. Oxidul nitric se produce în neuroni cu participarea enzimei NO - sintaza, care posedă activitate NADPH-diaforazică (nicotinamid-dinucleotid-fosfataza) și, din aceste considerente, activitatea NADPH-diaforazică este conside-

rată drept marker topochimic al neuronilor ce produc NO [2, 3].

În acest context, în ansamblul de metode morfologice utilizate pentru stabilirea modificărilor structural-funcționale ale inervației enterale, identificarea NADPH-diaforazei furnizează date suplimentare despre componența neurocelulară ganglioneuronală.

Scopul studiului a servit stabilirea particularităților morfofpatologice ale inervației enterale la copiii cu diverse patologii însoțite de tulburări ale tranzitului intestinal.

Material și metode. Materialul de studiu constituit din probe tisulare intestinale s-a prelevat prin biopsie de diagnostic primar și biopsie intraoperatorie de la 33 pacienți operați pentru vicii congenitale intestinale cu colostază cronică și megacolon. Pentru diagnosticul preoperator biopsatul se preleva cranial de linia dentată cu cel puțin 1,0 cm. Biopsia intraoperatorie se efectua la nivelul intestinului stasmat și, suplimentar, la nivelul vizual sănătos. Probele tisulare preconizate pentru cercetări histoenzimologice se congelau în azot îndată după prelevare, după care se fixau pe măsura de congelare a criotomului, se congelau la $^{\circ}C -30^{\circ}C$ și se confecționau secțiuni criotomice cu grosimea de 8 μ . Probele tisulare prelevate pentru metodele clasice și IHCh erau fixate în sol. Formol tamponat (pH 7,2-7,4) timp de 12-24 ore, se efectua procesarea chimică prin metoda clasică și se includeau în parafină. Metodele de colorare utilizate au fost următoarele: hematoxină-eozină (HE), van Gieson (VG) cu picrofiscină, IHCh cu utilizarea anticorpilor primari monoclonali *Neuron Specific Enolase (NSE)*, *Neurofilament Protein (NFP)*, *Synaptophysin (SYP)*, *Bax* și *BCL2* și policlonal *Chromogranin A (CGA)*, gata de utilizare (Dako) și metoda histoenzimologică pentru identificarea NADH-diaforazei.

Rezultate. Întru îmbunătățirea diagnosticului pre- și intraoperator al modificărilor inervației enterale în Laboratorul științific de morfofpatologie al IMSP IMșiC s-a implementat metoda histoenzimologică pentru identificarea NADH-diaforazei (fig. 1, 2), ce a făcut posibilă vizualizarea rapidă, calitativă și informativă a tuturor elementelor neurocelulare ganglionare localizate în plexurile nervoase submucoase și intermusculare ale peretelui intestinal (fig. 3, 4).



Fig. 1. Decuparea secțiunilor criotomice. Laborant histolog Grechin Maia.

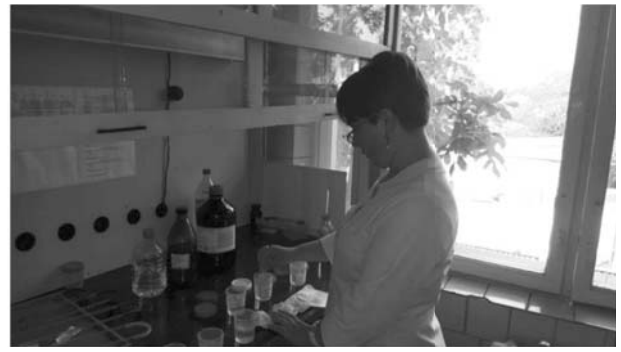


Fig. 2. Procesarea histoenzimologică a secțiunilor criotomice. Laborant superior Cecoltan Svetlana



Fig. 3. ← Plexul neural submucos Meissner în normă. Reacie histoenzimologică pentru identificarea NADH-diaforazei. $\times 100$

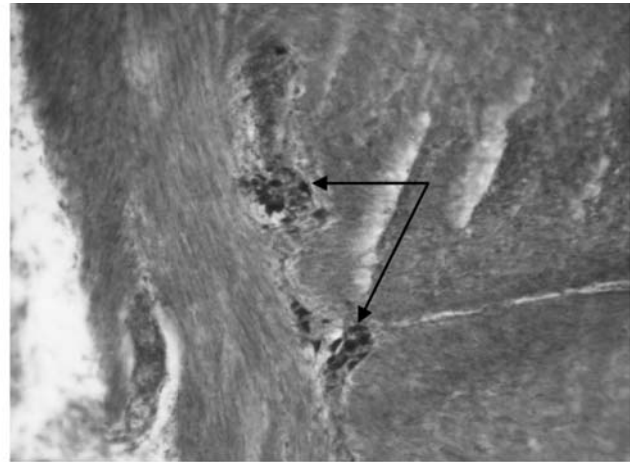


Fig. 4. ← Plexul neural mienteric Auerbach în normă. Reacie histoenzimologică pentru identificarea NADH-diaforazei. $\times 200$

Investigația morfologică complexă în 33,3% din cazuri a stabilit lipsa totală a structurilor ganglio-neuronale în submucoasă și tunica musculară, cu accentuarea fibrelor conjunctive, în special în submucoasă în segmentul intestinal spasmă (fig. 5, 6), fiind stabilit diagnosticul de aganglionoză (Boala Hirschsprung).

O altă particularitate detectată în cadrul cercetărilor este devierea numerică a structurilor ganglio-neuronare (în normă 7-8 neuroni), ce s-a manifestat în cercetările noastre prin hipoganglionoză, manifestându-se prin atestarea, în limita bioptatului, a unor plexuri ganglio-neuronale solitare, rudimentare (fig. 7). De regulă hipoganglionoză era însoțită de reducerea numărului de celule neurale sau puteau fi întâlnite plexuri nervoase de dimensiuni normale cu o reducere considerabilă a numărului de neuroni, aceștia fiind detectați solitar sau în grupuri (9,1%) (fig. 8, 9). În 6,1% din cazuri s-a detectat un număr sporit de celule neurale (hiperneierie), atestându-se uneori în număr de 17-19. De regulă, hiponeieria era atestată

în structurile ganlio-neuronale gigante, care fiind atestate în submucoasă se interpretau ca și DNI (fig. 10). De rând cu aceste modificări s-au detectat particularități histopatologice caracteristice pentru displazii tisulare ganglio-neuronale care, însă, nu se includea în clasificarea unităților nosologice definite (fig. 11). Nu în ultimul rând, erau prezente particularități ale dimaturității tisulare (30,3%), ce s-au relevat prin prezența elementelor neurale imature, retardate, care la aplicarea anticorpului monoclonal neurotrop *NSE* a stabilit expresie redusă a acestuia (fig. 12). Aplicarea anticorpului *Bcl-2* responsabil pentru detectarea celulelor imature cu control al anticorpului *Bax*, a relevat expresie pozitivă, ceea ce pledează pentru prezența elementelor neurocelulare imature (fig. 13-14). Printre modificările morfopatologice adiționale, care se atestau în biopate se înscriu modificările distrofice de diversă intensitate, adesea extrem de pronunțată, neformarea țesutului fibroziv, procesul inflamatoriu, depleția limfocitară foliculară, adesea cu reducerea foliculilor limfatici și tulburări circulatorii acute.

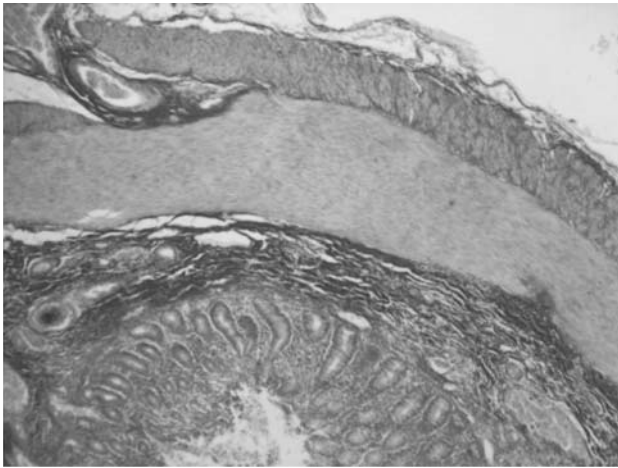


Fig. 5. Aganglioneuroza submucoasei și a tunicii musculare. Biopsie intraoperatorie. Colorație van Gieson cu picrofuxină. ×50

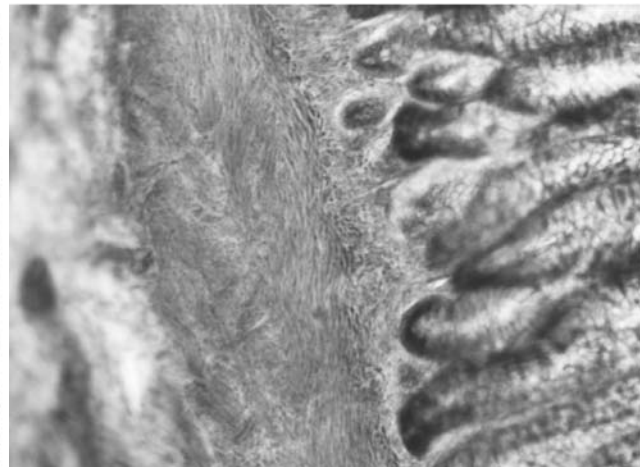


Fig. 6. Aganglioneuroza submucoasei. Biopsie preoperatorie. Reacție histoenzimologică pentru identificarea NADH-diaforazei. ×50

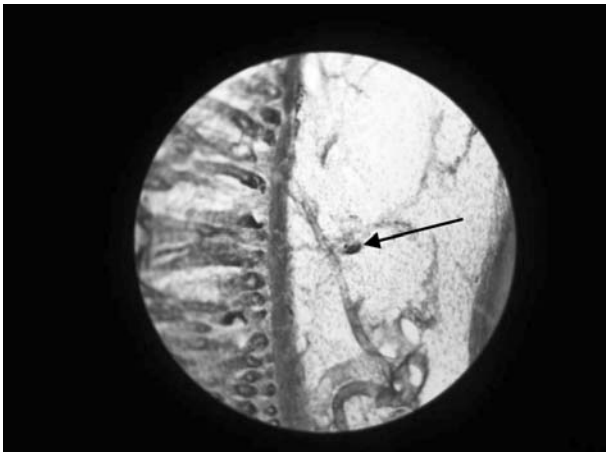


Fig. 7. Tulburări ale inervației colonice-hipoganglioneoză. ←Ganglion nervos submucos superficial Meissner solitar la nivelul segmentului distal rectocolonic. Biopsie preoperatorie. Reacție histoenzimologică pentru identificarea NADH diaforazei. ×50

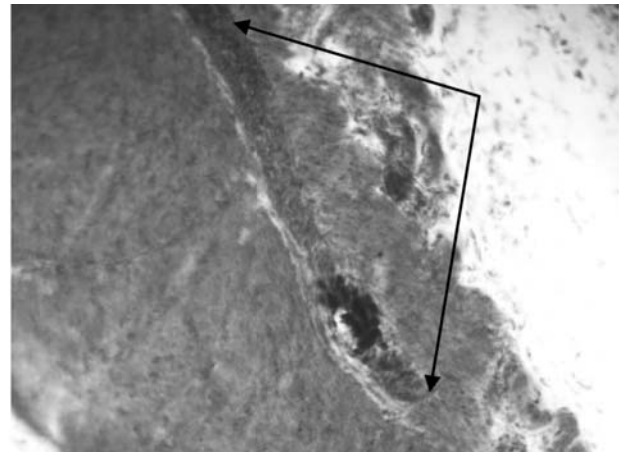


Fig. 8. ←Ganglion nervos mienteric Auerbach cu hiponeeerie. Biopsie intraoperatorie. Reacție histoenzimologică pentru identificarea NADH diaforazei. ×50



Fig. 9. Ganglion nervos mienteric Auerbach cu hiponeeerie (3 neuroni). Biopsie intraoperatorie. Reacție histoenzimologică pentru identificarea NADH diaforazei. ×50

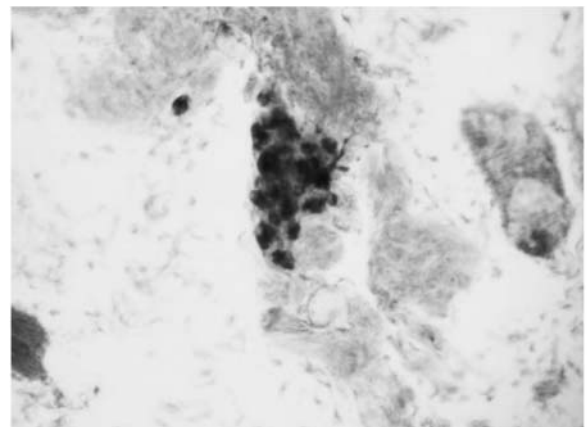


Fig. 10. Ganglion gigant cu hiperneeerie (aproximativ 17). Biopsie preoperatorie. Reacție histoenzimologică pentru identificarea NADH diaforazei. ×50

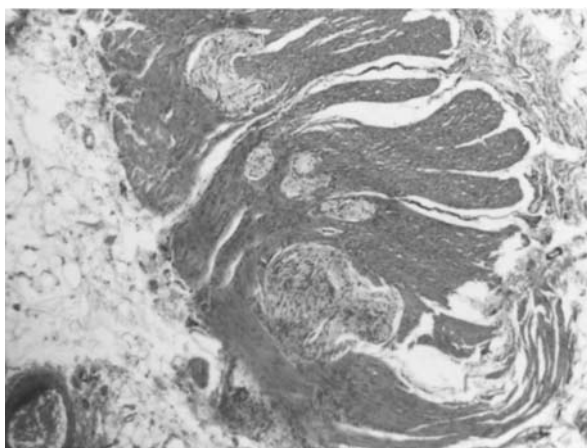


Fig. 11. Disganglionoză mienterică. HE. $\times 100$

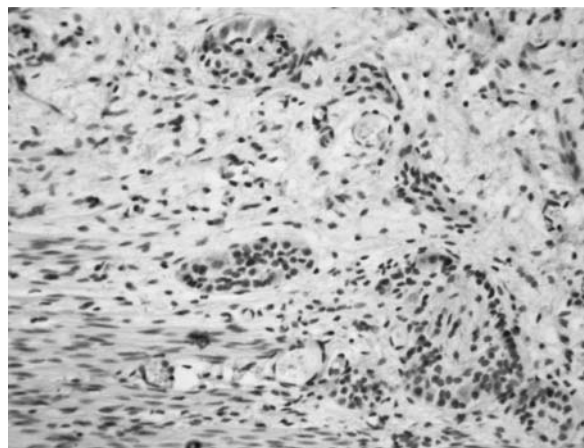


Fig. 12. Dismaturiție mienterică. HE. $\times 200$

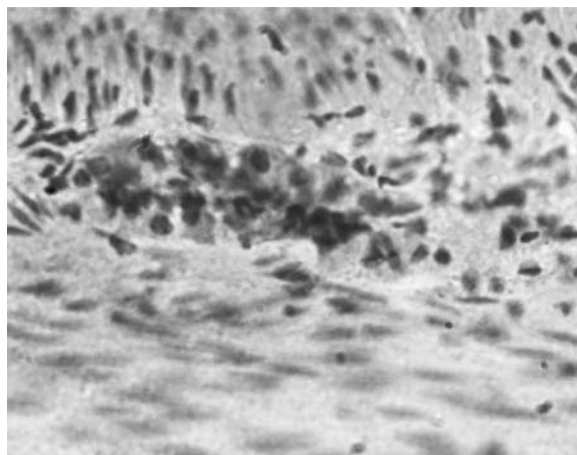


Fig. 13. Pacientul C. Ganglion neural mienteric colonic. Imunomarcaj 2+ pentru Bax. Reacție imunohistochimică. Tehnica LSAB2, $\times 400$.

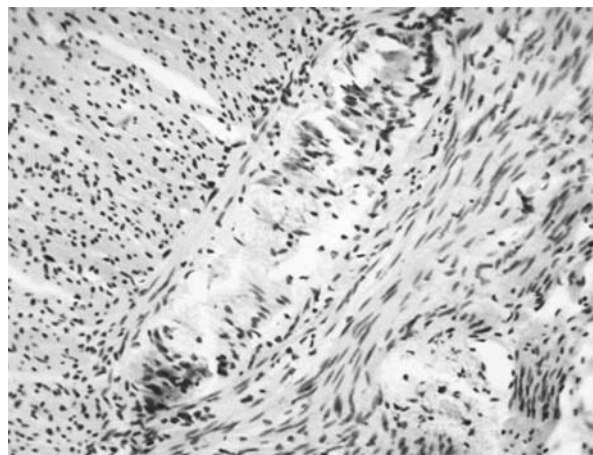


Fig. 14. Ganglion neural mienteric colonic. Imunomarcaj 2+ pentru Bcl 2. Reacție imunohistochimică. Tehnica LSAB2, $\times 200$.

Discuții. Așadar, în baza modificărilor histopatologice atestate în biopțiile pre- și intraoperatorii, s-a stabilit că originea disfuncțiilor de tranzit intestinal este determinată de modificările sistemului nervos ganglio-neuronal în formă de patologii primare sau secundare, ultimele deși sunt declanșate intrauterin produc manifestări clinice tardive. Utilizarea evaluării complexe a materialului prelevat prin biopsie pre- și intraoperatorie cu implementarea metodei histoenzimologice pentru identificarea NADH-diaforazei a perfectat diagnosticul morfopatologic în detectarea dereglărilor inervației enterale, având contribuție în conduita intraoperatorie.

Concluzii.

1. Evaluarea particularităților structural-funcționale ale sistemului nervos ganglio-neuronal în patologii de colon la copii a condus la diferențierea acestora în primare și secundare. Totodată, s-a stabilit persistența la distanță a aspectelor de dismaturiție, care au o geneză congenitală, dar cu efect clinic întârziat.

2. Semnificația metodologiei expuse, prin utilizarea biopsiei pre- și intraoperatorii, constă în perfectarea

diagnosticul morfopatologic prin metode morfopatologice cu implicare în morfopatologia clinică, precum și optimizarea managementului medico-chirurgical.

Bibliografie selectivă

1. Corsois L., Boman F., Sfeir R. Anomalies d'expression de la synaptophysine dans la maladie de Hirschsprung. *Annales de Pathologie*. 2004; vol. 24, nr 5, p. 407 – 415.
2. Hope B. T., Michael G.J., Knigge K. M., Vinsent S. R. Neuronal NADPH-diaphorase is a nitric oxide synthase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 2811 – 2814.
3. Moroz L. L., Chen D., Gillette M. U., Gillette R. Nitric oxide synthase activity in the molluscan CNS. *J. Neurochem*. 1996; 66:873 – 876.
4. Raica M., Mederle O., Căruntu I-D. et al. Histologie teoretică și practică. Timișoara, România, 2004; 491p.
5. Метельская В. А., Гусманова Н. Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. *Лабораторная медицина*. 2005; №7, с. 19 – 24.

V. Friptu, I. Mazur
**CORECȚIA MANIFESTĂRILOR SINDROMULUI PREMENSTRUAL
PRIN ADMINISTRAREA COC CARE CONȚINE DROSPIRENON**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)

SUMMARY

**CORRECTION OF PREMENSTRUAL SYMPTOMS BY TAKING COMBINED CONTRACEPTION
CONTAINING DROSPIRENON**

Keywords: premenstrual symptoms, premenstrual syndrome, oral contraceptive, drospirenone, Midiana.

Topicality. PMS is characterized by the cyclic appearance of distressing somatic and behavioural symptoms. Modern pathogenic hypothesis suggests that the essence of the PMS is an inadequate response of CNS, specially, the hypothalamus to the normal fluctuations of steroid hormones during the ovulatory menstrual cycle. COCs containing drospirenone are used in patients with PMS to suppress ovulation, which is expected to facilitate the clinical symptoms.

Materials and methods. This study included 69 women of reproductive age with PMS. In order to treat patients was appointed COCs containing drospirenone (Midiana), for 3 cycles, followed by a comparative assessment of premenstrual symptoms and the effectiveness of the assigned drug.

Results. The study results showed that COCs containing drospirenone have positive influence for the course of PMS, reduces number of symptoms and their intensity. Assessment of the dynamics of premenstrual symptoms by MDQ showed statistically significant improvement of women's well-being after taking COC Midiana by the end of the third cycle, especially the marked improvement of pain scale $8,97 \pm 0,9$ and $3,94 \pm 0,86$ ($p < 0,001$) before and after treatment, respectively, on water retention scale - $6,24 \pm 1,2$ and $1,66 \pm 0,81$ ($p < 0,001$) before and after treatment, respectively. COCs containing drospirenone is well tolerated and causes minimal side effects. In general, the frequency and intensity of premenstrual symptoms decreased in 82.1% of patients and 79.7% of patients rated it as an effective treatment.

Conclusion. The present study confirmed that COC, containing drospirenone (Midiana) is not only a contraceptive drug, but it is also an effective remedy for the prevention and treatment of premenstrual syndrome, and is considered to be the contraception of choice for women suffering from PMS.

РЕЗЮМЕ

**КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА КОМБИНИРОВАННЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ,
СОДЕРЖАЩИМИ ДРОСПИРЕНОН**

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальные симптомы, комбинированные контрацептивы, дроспиренон, Мидиана.

Актуальность. ПМС характеризуется циклически повторяющейся симптоматикой соматических и психоэмоциональных нарушений. Современная гипотеза этиопатогенеза предполагает что, суть ПМС является неадекватная реакция ЦНС, и прежде всего, гипоталамуса на нормальные колебания уровня стероидных гормонов в течение овуляторного менструального цикла. КОК, содержащий дроспиренон применяется у больных с ПМС с целью подавления овуляции, в результате чего ожидается облегчение клинической симптоматики.

Материал и методы. В данное исследование были включены 69 женщин репродуктивного возраста с ПМС. С целью лечения пациенткам был назначен КОК, содержащий дроспиренон - Мидиана, в течение 3-х циклов, после чего проводилась сравнительная оценка предменструальных симптомов и эффективность назначенного препарата.

Результаты. Было установлено, что КОК, содержащий дроспиренон положительно влияет на течение ПМС, уменьшая количество симптомов и снижая их интенсивность. Оценка динамики предменструальных симптомов по опроснику MDQ выявило статистически значимое улучшение самочувствия женщин на фоне приема Мидианы к концу 3-го цикла, особенно отмечено улучшение по шкале болевых ощущений $8,97 \pm 0,9$ и $3,94 \pm 0,86$ ($p < 0,001$) до и после лечения, соответственно, по шкале задержка жидкости - $6,24 \pm 1,2$ и $1,66 \pm 0,81$ ($p < 0,001$) до и после лечения, соответственно. КОК, содержащий дроспиренон хорошо переносится и вызывает минимальные побочные эффекты. В целом, частота и интенсивность предменструальных симптомов уменьшилась у 82,1% пациентов и 79,7% пациентов оценили лечение как эффективное.

Выводы. Таким образом, КОК Мидиана (3DRSP/30EE) не только средство для контрацепции, но и эффективный препарат для профилактики и лечения предменструального синдрома, и представляет собой контрацептив выбора для женщин, страдающих ПМС.

Cuvinte cheie: simptome premenstruale, sindrom premenstrual, contraceptive orale combinate (COC), drospironon (DRSP), Midiana.

Actualitate. Sindromul premenstrual (SPM) – este unul dintre cele mai răspândite sindroame neuroendocrine la femei de vârstă reproductivă; include o gamă variată de simptome fizice și psihologice, cu o intensitate de la ușor până la sever, care apar ciclic cu o săptămână înainte de menstruație și dispar în 1-3 zi a sângerei menstruale. Diagnosticul de SPM este stabilit în caz când simptomele premenstruale sunt destul de pronunțate încât afectează bunăstarea femeii și relațiile interpersonale, frecvența SPM constituie 25 – 35% [1,6,7,10,11].

Patogeneza SPM nu este studiată definitiv. Ipoteza contemporană al etiopatogeniei SPM presupune că, patologia apare pe un fundal de funcție normală a ovarelor, ovulația fiind fenomenul de declanșare a lanțului de evenimente hormonale și neurovegetative. Esența SPM fiind reacția neadekvată a sistemului nervos central, în mod special a hipotalamusului față de fluctuațiile hormonale ciclice în cadrul ciclului menstrual [6,10,11].

Reieșind din aceasta, supresia ovulației poate fi considerată ca metoda de terapie patogenetic întemeiată. Contraceptivele orale combinate asigură supresia ovulației, induc formarea unui nivel hormonal constant fără fluctuații; particularitatea aceasta a COC permite folosirea lor nu doar ca contraceptiv, ci și cu scop de tratament [1,7]. Pe lângă efectul de supresie a ovulației, COC cauzează un număr de reacții negative (retenția de lichide, labilitate emoțională, dureri de cap), astfel, tratamentul cu COC foarte rar ameliorează simptomele premenstruale [2,3]. Eficacitatea COC în tratamentul SPM depinde de componentul progestinic și de regimul de dozare [9].

Drospironon – progestin de generația a IV, analog al spironolactonei, cu efect antiandrogenic și antiminerocorticoid, cu perioadă de înjumătățire lungă [4]. COC nou compus din ethinylestradiol (EE) 30 μg și drospironon 3 mg a arătat eficacitate înaltă în reducerea simptomelor premenstruale comparativ cu placebo. Inofensivitatea și reacții adverse minime al COC, care conțin drospironon au fost demonstrate în studii multiple [2,3,8,9].

Obiectivele studiului constau în determinarea eficacității tratamentului cu COC Midiana (DRSP/EE) în regim 21/7 zile la paciente cu SPM și evaluarea toleranței la acest tratament.

Materiale și metode. În studiu au fost incluse 69 paciente cu SPM, cu vârsta cuprinsă între 15-45 ani, cu ciclu menstrual regulat, care nu au folosit COC ultimele 6 luni, nu sunt însărcinate sau după naștere (<6

luni). Toate pacientele au avut cel puțin 6 cicluri menstruale consecutive asociate cu simptome premenstruale anterior includerii în studiu. În toate cazurile, până la începerea tratamentului a fost efectuat examen USG cu scop de a exclude prezența unui proces patologic la nivelul organelor bazinului mic și a glandelor mamare.

Diagnosticul de SPM a fost stabilit în baza Criteriilor de Diagnostic (American College of Obstetricians Gynecologists și Royal College of Obstetricians Gynecologists, London)[1,7]. La toate pacientele a fost administrat COC Midiana (3DRSP/30EE) timp de 3 cicluri menstruale consecutive în regim 21/7 zile. Efectele adverse posibile au fost explicate pacientelor și acordul informat a fost obținut de la toate bolnavele.

Eficiența tratamentului a fost stabilită în baza analizei în dinamică a stării pacientelor prin estimarea indicelui subiectivi, obținute din relatările pacientelor. Cu scop de determinare a manifestărilor clinice a SPM și intensității lor a fost folosit chestionarul distresei menstruale (Menstrual Distress Questionnaire, MDQ) [5], care este prezentat printr-o scală de 8 componente și include 47 simptome. Îndeplinirea acestuia s-a efectuat în faza luteală a ciclului menstrual înainte de tratament și în ciclul III.

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată prin utilizarea programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc). Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Cu scopul determinării diferenței dintre valorile medii s-a utilizat testul t și testele neparametrice. Statistic semnificative erau considerate diferențele când $p < 0,05$.

Rezultate și discuții. În studiu au fost incluse 69 paciente cu vârsta medie 30,44±3,98 ani, ciclu menstrual regulat asociat cu simptome premenstruale, durata medie a ciclului fiind 29,13±0,99 zile, durata sângerei menstruale – 4,65±0,58 zile. Caracteristicile generale a participantelor în studiu sunt prezentate în tabelul 1.

Condițiile de lucru și de trai a pacientelor sunt satisfăcătoare. Analiza patologiilor extragenitale suportate nu a depistat boli cronice și/sau patologii, care necesită administrare continuă a unor medicamente.

Durata media a patologiei (SPM) a fost de 6,6±1,45 ani. Simptomele apar cu 5-10 zile înainte de menstruație și dispar în 1-2 zi de la începutul menstruației, durata medie a perioadei simptomatice a constituit 7,69±0,62 zile/lună. Dintre simptomele cel mai des întâlnite sunt: tensiune și dureri în glandele mamare (84,05%), dureri pelvine și abdominale (75,36%), dureri de altă localizare (68,11%), dureri

de cap (37,68%), indispoziție (78,26%), fatigabilitate, oboseală (81,15%), edeme (56,52%).

Analiza datelor obținute a demonstrat că, tratamen-

mul aplicat a redus semnificativ frecvența, durata și intensitatea simptomelor premenstruale. Dinamica manifestărilor premenstruale este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 1.

Caracteristicile generale a pacientelor.

Indicii	Valoare medie	Intervale variaționale
Vârsta, ani	30,44±3,98	18 – 42
Masa, kg	60,65±4,26	47 – 82
IMC, kg/m ²	21,86±1,64	17 – 36
Paritatea, n/ Nulipare	24 (34,78)	
1-2 nașteri	42 (60,87)	
≥3	3 (4,35)	
Menarha, (ani)	12,89±0,87	11 – 16
Ciclu menstrual, zile		
Durata	29,13±0,99	26 – 32
Menstruația	4,65±0,58	3 – 6
Contracepția folosită anterior studiului		
Nu	11 (15,95%)	
Metode de barieră	29 (42%)	
DIU	11 (15,95%)	
Alte	18 (26,1%)	
Fumat	21 (30,43%)	

Tabelul 2.

Dinamica manifestărilor premenstruale (%).

Simptome	Inițial (până la tratament)	Tratament	
		Luna I	Luna III
Nervozitate, tensiune, iritabilitate	71,0	50,72**	26,08**
Indispoziție, dispiziție instabilă	78,26	52,17***	24,63***
Anxietate, neliniște	81,15	39,13***	14,49***
Depresie	65,21	33,3***	13,04***
Insomnie/ somnolență	50,72	26,08***	15,94*
Plîns	30,43	20,28*	14,49*
Confuzie, dereglări de concentrare la ceva	62,31	34,78***	15,94**
Oboseală	81,15	37,68***	13,04***
Dureri de cap	37,68	20,28*	11,59*
Tensiune sau dureri în glandele mamare	84,05	55,07***	26,08***
Dureri pelvine	75,36	44,92***	17,39***
Alte dureri	68,11	39,13***	14,49***
Crește pofta de mâncare	57,97	31,88**	8,69***
Adaos ponderal	37,68	21,73*	7,24**
Edeme	56,52	31,88**	10,14***
Bufeuri de căldură	49,27	29,0*	11,6**
Bătăi la inimă	39,13	20,28**	13,04*
Amețeli	44,92	23,18**	15,94*

*- diferența între indicatorii inițiali și în dinamică pe fon de tratament.

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Evaluarea simptomelor premenstruale (MDQ) înainte și după tratament a demonstrat dinamică pozitivă statistic semnificativă la compartimentul „manifestări algice”, „retenție de lichid” și îmbunătățire considerabilă a stării pacientei. Este de menționat că, indicato-

rul mediu al criteriilor evaluate a fost mai mult de 4, ce indică intensitatea medie sau pronunțată a simptomelor clinice. Dinamica simptomelor premenstruale conform chestionarul distresei menstruale este prezentată în tabelul 3.

Dinamica simptomelor premenstruale conform chestionarul distresei menstruale (MDQ).

Scala MDQ	Inițial (până la tratament)	Luna III
Manifestări durere	8,97±0,9	3,94±0,86***
Dereglări de concentrare	6,23±0,97	3,31±0,52**
Schimbări de comportament	6,1±0,97	3,37±0,54*
Reacții vegetative	5,11±0,95	2,59±0,79*
Retenția de lichid	6,24 ±1,2	1,66±0,81***
Reacții afective	9,36±1,31	4,53±0,69**
Capacitate	4,94 ± 0,91	3,68±0,6
Control	6,44 ± 0,93	1,79±0,91***

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

În general, frecvența și intensitatea simptomelor premenstruale s-a redus în 82,1% paciențe și 79,7% paciențe au apreciat tratamentul ca reușit. Eficacitatea COC Midiana este mai semnificativă comparativ cu alte COC datorit proprietăților drospirenonului. Rezultatele studiilor numeroase au demonstrat că COC, care conține drospirenon reduc considerabil numărul de simptome premenstruale legate de retenția de lichid, simptomele durere și afective [2,3,8,9].

COC Midiana este bine tolerat cu reacții adverse minime. Dintre reacțiile adverse raportate cel mai frecvente sunt: durerea de cap 9 (13,04%), grețuri 8 (11,6%), tensiune și dureri în glandele mamare 5 (7,24%), intensitatea simptomelor fiind ușoară în majoritatea cazurilor. Incidența și tipul reacțiilor adverse raportate sunt comparabile cu datele raportate referitor la alte COC microdozate.

Concluzii.

1. Rezultatul studiului dat confirmă faptul că, COC, care conține drospirenon este bine tolerat și manifestă influență semnificativă asupra simptomelor premenstruale.

1. COC Midiana (3DRSP/30EE) este nu doar contraceptiv, ci și medicament eficient pentru prevenirea și tratamentul simptomelor premenstruale.

2. Pentru paciențele cu sindrom premenstrual moderat COC, care conține drospirenon poate fi considerat metodă de contracepție de elecție, prin faptul de eficacitate înaltă contraceptivă și reducerea simptomelor premenstruale.

Bibliografie

1. ACOG Practice Bulletin. Premenstrual syndrome. Washington (DC): American College of Obstetricians Gynecologists, 2000. (7)

2. L.E.Borges, R.P.Andrade et al. Effect of a combination ethinylestradiol 30 µg and drospirenon 3 mg on tolerance, cycle control, general well-being and fluid-retention symptoms in women with premenstrual disorders requesting contraception. *Contraception*, 74 (2006), 446-450.

3. Brown C., Ling F., Wan J. A new monophasic contraception containing drospirenone: effect of premenstrual symptoms. *J Reprod Med*, 2002, 47, 14-22.

4. Faustino R. Perez-Lopez. Clinical experiences with drospirenone: From reproductive to postmenopausal years. *Maturitas*, 60 (2008), 78-91.

5. R.H.Moos. The development of a menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med*, 1968.

6. A.J.Rapkin, A.L.Akopians. Pathophysiology of premenstrual dysphoric disorder. *Menopause International*, 2012, 18,52-59.

7. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). Management of Premenstrual Syndrome. Green-Top Guideline, No.48, Dec, 2007. (8)

8. И.В.Кузнецова, В.А.Коновалов. Пролонгированный прием комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в лечении предменструального синдрома.

9. И.В.Кузнецова. Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированных оральных противозачаточных средств, содержащих дроспиренон. *Гинекология*, №3, т. 13, 2011.

10. Р.А. Сасунова, Е.А. Межевитинова. Предменструальный синдром. *Гинекология*, № 6, т. 12, 2010.

11. А.М. Торчинов, Л.М. Барденштейн, Е.В. Полухова, В.И. Фириченко. Предменструальный синдром (вопросы патогенеза, клинической картины и лечения). *Гинекология*, №2, т. 12, 2010.

Liliana Profire, Gavrilița Anastasia
**PARTICULARITĂȚI ANATOMICE, FIZIOLOGICE ALE FUNCȚIONĂRII APARATULUI GENITAL
LA FETIȚE ȘI ADOLESCENTE**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)*

SUMMARY

ANATOMIC AND PHYSIOLOGIC PECULIARITIES OF GENITALIA FUNCTIONING OF GIRLS AND ADOLESCENTS

The information presented in this article gives an overview of the literature on the peculiarities of development and anatomy of the genitalia of the female population aged 0-19 years; peculiarities of functional activity of gonadostat during the mentioned age with data and records of the events conducted during puberty and period of adolescence.

Problemele ginecologice întâlnite la copii și adolescente diferă semnificativ de cele ale femeilor adulte, dar trebuie considerate la fel de serioase. În funcție de activitatea funcțională în sistemul hipotalamus-hipofiza-ovare intervin modificări fiziologice ce țin de anatomia, fiziologia aparatului genital începând cu perioada intrauterină, de nou-născut până la adolescență [6,12,23,31].

De la 5 până la 6 săptămâni de gestație, gonadele nediferențiate sunt bipotențiale și capabile să se diferențieze fie în testicul sau ovar [13]. Sexul gonadal este determinat de predominarea cromozomului sexual. Începând cu 12 săptămâni de gestație cortexul ovarian începe să se dezvolte, cu formarea de foliculi primordiali. Unele activități în sistemul hipotalamus-hipofiza-ovare la făt sunt detectate după 12 săptămâni de sarcină, ce și rezultat a eliberării pulsatile a gonadotropin-releasing hormoni embrionari. Sinteza estrogenilor ovarieni la fătul la termen este scăzut, însă așa numită estrogenizare a nou-născutului gen feminin se datorează transferului transplacentar de estrogeni materni. Imediat separării placentei este determinată o creștere a secreției gonadotropilor - hormonilor foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH) ca răspuns la scăderea acută a estrogenilor plasmatici cu o stimulare și activitate ulterioară scurtă în axul hipofiza-ovare. Au fost descrise chisturi ovariene perinatale, care dispar spontan atunci când nivelul de gonadotropine scade fiziologic [20]. În primul an de viață gonadotropinele vor continua să stimuleze într-o măsură mai mică ovarele cu producția de estrogen endogen [21]. Astfel, fetița are două surse estrogenice cu efect asupra organelor genitale: efectul estrogenului matern și stimularea ovarelor copilului prin intermediul propriilor gonadotropine [9]. Apariția unor simptome fiziologice pot fi determinate până la 2 săptămâni în perioada de nou-născut, simptome ce țin de transferul estrogenilor materni la făt intrauterin, manifestate prin leucoree sub formă de mucus abundent (gleră cervicală) sau o mică

sângerare vaginală (reacție menstruală); mărirea glandelor mamare; aspect purpuriu (aprinș) a mucoaselor organelor genitale, edem vizibil a organelor genitale. Leucoreea și sângerările vaginale prelungite adesea sunt patologice ce necesită investigații ulterioare. Nivelul seric crescut al estrogenilor la nou-născut produc o creștere a metabolismului glicogenului celular, îndeosebi la nivelul mucoasei organelor genitale inferioare, făcând-o susceptibilă la infecții [2,5].

Organele nou-născutei au următoarea structură anatomică: labiile genitale- edemațiate, hiperemiate; labiile mici – acoperite parțial de cele mari; clitorisul, relativ mare; glandele vestibulare nu funcționează; edemație a himenului; vaginul (3 cm) - tapetat cu epiteliu pavimentos, secret vaginal acid (pH — 5,7) cu conținut abundent de bacili Doderlein [29,30]; uterul (masa – 3 g, lungimea – 3,3 cm) cu un raport estimat dintre lungimea colului uterin către corp de 3:1 și absența unghiului între aceste componente; orificiul extern al colului uterin are formă de fisură (cel intern aproape că nu e format), protruzia exterioară a zonei de tranziție; canalul cervical conține mucozitate consistentă (gleră cervicală), abundent eliminată în vagin; la nivelul endometrului (datorită influenței estrogenice) constatate schimbări cu tendința de proliferare endometrială; trompele uterine (lungimea 3,5 cm) au stratul muscular al trompelor bine dezvoltat, lumenul — permeabil pe tot parcursul trompei; ligamentele late sunt relativ scurte, iar ovarele (lungimea 1,5-2,5 cm) sunt organe ale cavității abdominale [31].

Nivelul estrogenilor continuă să scadă către sfârșitul primei săptămâni după naștere, rămânând la nivel bazal minimal până la pubertate, chiar în pofida faptului că gonadotropinele continuă să provoace unele stimulări ovariene cu producție endogenă, neînsemnată. Picul gonadotropinelor este detectat maximal în sânge la 3 luni de viață, ca mai apoi continuă să scadă, atingând valori minimale bazale la vârsta de 4 ani. De

la vârstă de 3 -4 ani până la 8 - 9 ani fiind este constatată o „liniște” în activitatea gonadostatului fetitei, cu alte cuvinte este determinată o inhibiție în sistemul hipotalamus-hipofiză-ovare.

La vârstă de 3 ani organele genitale interne superioare tind să se deplaseze în bazinul mic. Raportul dintre col și corp uterin se caracterizează prin următoarele valori la diferite etape de vârstă: la 1 an — 2:1; la 4 ani — 1,7:1,7; la 8 ani — 1,4:1. Uterul ia poziția anteversie-flexie, iar trompele practic nu suferă schimbări. Numărul foliculilor primordiali se micșorează în jumate către vârsta de 7 - 8 ani, totodată fiind prezenți foliculi în diferite stadii de dezvoltare. Vaginul atinge dimensiunile de 4 cm situat sub un unghi ascuțit cu axa verticală, cu multiple pliuri. Flora vaginală e constituită din floră preponderent condițional patogenă. În celule pe alocuri apare glicogen [29,31].

Până la vârstă de 8 - 9 ani, organele genitale se află într-o liniște relativă. Debutul modificărilor care duc la apariția pubertății este marcat de maturarea sistemului nervos central [18]. Procesele maturizării cerebrale, centrilor subcorticali, în relație cu factorii de mediu și cu creșterea generală, determină eliberarea hipotalamusului de inhibiție, conducând la modificarea mecanismelor de feed-back. De menționat, că scăderea sensibilității axului cu feed-back negativ menține în copilărie valorile estradiolului la niveluri foarte joase [19,21].

Creșterea sensibilității centrilor hipotalamici induce eliberări treptate, spontane, haotice de GnRH, care va determina secreție crescută de gonadotropine, mai ales de HFS și secundar creșterea maturării foliculare și a producției ovariene de estradiol. În această perioadă

se observă o creștere accelerată a organismului fetitei, încep să apară unele caractere sexuale secundare (dezvoltarea glandei mamare). Nivelul HFS domină asupra HL, acesta la rândul său crescând în timpul somnului. Disbalanța hormonală menționată mai sus, determinată în perioada de prepubertate tardivă induce unele schimbări fiziologice asupra organelor genitale: glandele vestibulare mari își încep funcția; himenul – se situează mai superficial, orificiul himenului se mărește în dimensiuni; vaginul se alungește (6,3 cm), este tapetat cu epiteliu pavimentos cu prezența multiplexelor pliuri și conținut vaginal acid (datorită bacililor Doderlein) [30]; creșterea volumului și greutatea uterului (4,2 g); creșterea raportului corp/col uterin (3:1); inițierea diferențierii straturilor endometrialului (straturilor funcțional și bazal); creșterea volumului, greutatea ovarele (masa 4-5 g; lungimea 3,5 cm), scăderea numărului de foliculi primordiali până la 300 de mii [6].

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, adolescența este definită ca și vârsta cuprinsă între 10 și 19 ani și este o etapă de tranziție între copilărie și maturitate, pe parcursul căreia au loc modificări fizice și psihice majore. Termenul „pubertate” întrunește toate modificările sexuale, somatice (accelerarea creșterii organismului) și psihologice realizate în perioada de adolescență [26,28]. În a. 1969 Marshall și Tanner în urma unui studiu efectuat pe un lot de 192 fetițe au lansat o scală ce permitea aprecierea dezvoltării sexuale a fetițelor/adolescentelor. Scala propusă de către ei permite evaluarea dezvoltării sexuale după două caractere secundare – dezvoltarea glandelor mamare și pilozitatea (Tabelul 1).

Tabelul 1

Scala Tanner

Faza 1 (prepubertală)	elevația (proieminarea) doar a papilei	absența părului pubian
Faza 2	elevația (proieminarea) neînsemnată a sănilor și papilei; vârsta medie: 9.8	spăr rar, lung, pigmentat de-a lungul labiei mari, vârsta medie: 10.5
Faza 3	extinderea în continuare, fără separarea de sân și areolă, vârsta medie: 11.2	păr întunecat, aspru, ondulat, slab răspândit vârsta medie 11.4
Faza 4	elevare (proieminare) secundară a areolei și papilei deasupra sânilor, vârsta medie: 12.1	păr de tip adult (păr matur), abundent dar limitat vârsta medie: 12
Faza 5	recesiunea areolei pentru a contura sânul, vârsta medie: 14.6	păr matur, răspândit și distribuit cantitativ, vârsta medie: 13.7

În același studiu, Tanner și Marshall au observat o accelerare a creșterii organismului (pe parcursul a 3 ani) concomitent cu dezvoltarea caracterelor sexuale, manifestată prin creșterea accelerată a taliei de la 10,5-13,5 ani, numindu-l **puseu de creștere**.

Astfel, conform studiilor inițiale a lui Tanner, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare începe între 10-13 ani. Într-un studiu efectuat de către el mai târziu (1985) pe loturi de femei din America de Nord, Tanner lansează primele definiții de pubertate precoce (apariția caracterelor sexuale secundare până 8 ani) și

tardivă – apariția caracterelor sexuale secundare după 13 ani.

Dacă analizăm consecutivitatea apariției semnelor sexuale secundare, un lucru este cert că menarha este cel din urmă, pe când apariția și dezvoltarea telarhei și adrenarhei pot varia. Cel mai frecvent (90%), telarhe constituie semnul cel mai precoce al debutului dezvoltării sexuale, estimat la vârsta medie de 10,5 ani. În cazuri minore, pubarhe poate anticipa telarhe [25].

Apariția și dezvoltarea celui de-al doilea caracter secundar, numit adrenarhe/pubarhe nu este depen-

dent de funcționarea axului hipotalamo-hipofizar. Este bine cunoscut că androgenii sunt hormonii responsabili de creșterea pilozității. Astfel, rolul decisiv în apariția pilozității revine androgenilor (dehidroepiandrotestosteron /DHEA și dehidroepiandrotestosteron – sulfat/DHEA-s) sintetizați în zona reticulară a suprarenalelor către 8-11 ani.

Debutul menstruației apare la etapa când celelalte caractere secundare au atins o etapă în dezvoltare, de obicei în perioada de pubertate, către vârsta de 12 – 13 ani. Creșterea continuă a frecvenței și amplitudinii pulsațiilor de GnRH duce la creșterea secreției de gonadotropine și maturizării foliculare incomplete asociată cu creșterea secreției de estradiol. Foliculii nu ajung niciodată la maturație deplină înainte de menarhă, ci suferă procese de atrofiere, țesutul tecal contribuind la îngroșarea corticalei, fiind în același timp sursă de estrogeni. Estradiolul determină o creștere lentă a răspunsului HL de către celulele gonadotrope după stimularea GhRH. În acest moment se instalează ciclurile anovulatorii, dar ovulația nu este posibilă până la apariția mecanismului de feed-back pozitiv al estradiolului asupra secrețiilor de gonadotropină.

Vârsta apariției menarhei indică o tendință de scădere în secolele trecute, care a rămas relativ stabilă începând cu anii 1950. De obicei, telarhe anticipează cu 2-3 ani menarha (stadiul IV Tanner) și rar apare înaintea stadiului III după Tanner. La 98% din adolescente menstruația are un debut la vârsta medie estimată 12,43 ani [1,17]. Imediat menarhei (în decursul primului an), intervalul mediu al ciclului menstrual constituie 32,2 zile, variind între 21- 45 de zile. Menstruațiile în mod normal, rareori depășesc 7 zile, pierderile medii lunare de sânge sunt estimate în mediu la 35 ml (cuprinse între 10 și 80 ml) [11].

Ciclurile anovulatorii sunt considerate drept criteriu al normei în primii 2 ani după debutul menarhei. Încă în perioada prepubertară gonadotropinele și GhRH se secretă pulsativ, cu creșterea progresivă a frecvenței pulsațiilor (de la o pulsație la 3-5 ore în copilărie, la o pulsație pe ora în perioada pubertară). Secreția pulsativă de GnRH și gonadotropine apare în somn, maximal determinată în primele 4 ore ale somnului.

Instalarea ciclurilor ovulatorii se explică prin maturizarea gonadostatului feminin (creșterea producției endogene de GnRH), manifestat secundar de scăderea raportului HFS/HL în circulație. Mecanismul de feed-back pozitiv este esențial pentru declanșarea ovulației, cu o frecvență circorală a pulsațiilor de GnRH și consecutiv de HL, cu formarea ulterioară a corpului galben ce secretă progesteron. La rândul său, progesteronul, are efect de diminuare a frecvenței pulsațiilor de GnRH, stabilindu-se astfel un regim ciclic de reglare a sistemului de reproducere. La această etapă de dezvoltare este determinată o schimbare progresivă a fizicului adolescente și dezvoltarea organelor genitale: creșterea staturii, preponderent a membrilor; con-

tinuarea dezvoltării și modificării aspectului glandelor mamare; pilozitatea de tip feminin atinge dezvoltarea aproape maximală; continuarea creșterii și dezvoltării progresive a organelor genitale externe și interne; debutul funcționării glandelor cervicale; îngroșarea epitelului vaginal (apariția modificărilor ciclice în epitelul vaginal); continuarea creșterii uterului (dimensiunilor, greutatea), creșterea raportul corpului către colul uterin (atingând proporțiile normale 3:1); apariția peristaltismului în trompele uterine, etc. [6,7].

În literatura de specialitate este menționată o dependență între instalarea ciclurilor ovulatorii și vârsta apariției menarhei. Astfel, menarha precoce, se asociază cu debutul precoce a ciclurilor ovulatorii (aproximativ 50% din cicluri devin ovulatorii în primul an). Contrar, debutul tardiv al menarhei se asociază cu instalarea tardivă (după 8-12 ani de la menarhe) a ciclurilor ovulatorii [26]. O altă asociere este stabilită între vârsta menarhei și greutatea corpului. Astfel, menarhe precoce se asociază cu obezitatea, iar malnutriția, bolile cronice, activitatea fizică grea cu menarhe tardivă [16,24].

În perioada adolescenței tardive (16-19 ani) caracterele sexuale secundare ating apogeul dezvoltării, trăsăturile fizicului, trăsăturile sexuale, de comportament sunt absolut tipice femeii adulte, dotată cu aptitudini de reproducere [25].

Problemele majore de sănătate a populației feminine sub 19 ani în condițiile societății moderne sunt prezentate de creșterea ratelor de retard a dezvoltării fizice; dereglărilor dezvoltării sexuale de origine genetică; creșterea substanțială și răspândirea bolilor cronice cu impact negativ asupra dezvoltării sexuale a fetițelor, menstruale în perioada de adolescență și generative în perioada reproductivă [4,7,10,14,15,22]. Nu în ultimul rând, este supusă unei polemici aprinse în literatura de specialitate problemele sănătății psihosomatice existente la fetițe, mai cu seamă la adolescente; sarcinii și nașterii în rândul adolescentelor ca și fenomen răspândit la nivel global, iar monoparentalitatea fiind din ce în ce mai des întâlnită [2,27]. Conform unor relații se constată o scădere a sănătății generale a fetițelor pe parcursul ultimilor 10 ani [28]. În plus, unele particularități anatomo-fiziologice ale organismului feminin în creștere conduce crearea situațiilor de erori diagnostice ale bolilor ginecologice sau chiar negarea, omiterea lor ce conduce la cronicizare, recurența bolilor ginecologice, chiar după tratamentul aparent optimal, dar aplicat tardiv de la debutul acut a bolii [22].

Conform relațiilor literaturii de specialitate structura morbidității ginecologice la fetițe variază în funcție de vârstă și etapele dezvoltării organismului lor [2,7,17,23,28]. Maladiile ginecologice având o pondere diferită în cadrul structurii ginecologice. Astfel, perioada copilăriei mai frecvent se complică cu maladii inflamatorii ale organelor genitale urmate de dereglările funcției menstruale în perioada de adolescență, cu o rată estimată de până la 20% din adolescente [3,22].

Sănătatea fetițelor și adolescentelor ar trebui să fie unul dintre principalele motive de preocupare pentru decidenți, pentru că asigurarea sănătății la aceste vârste reprezintă garanția unui nivel de sănătate acceptabil la generațiile următoare.

Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, 2010.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Reproductive health care for adolescents with disabilities. Supplement to guidelines for adolescent health care, 2nd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2012.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, editor. Primary and preventive care for female adolescents. In: Guidelines for adolescent health care. 2nd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2011. p. 25–42.
4. Acie P, Acie M. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system // Hum. Reprod. Update, 2011. Vol.17(5), p.693-705.
5. Baldwin DD, Landă HM. Common problems in pediatric gynecology. Urol Clin North Am 2005;22:161-176.
6. Benson & Pernoll's handbook of Obstetrics & Gynecology tenth edition p. 527-546.
7. Blum RW and Mmari KN, Risk and Protective Factors Affecting Adolescent Reproductive Health in Developing Countries, Geneva: World Health Organization, 2006.
8. Bradshaw K, George N, Moore A, Trump D. Mutations of the XLR51 gene cause abnormalities of photoreceptor as well as inner retinal responses of the ERG 2009; 98: p.153-173
9. Bradshaw K, George N, Moore A, Trump D. Mutations of the XLR51 gene cause abnormalities of photoreceptor as well as inner retinal responses of the ERG, 2012.
10. Chandra-Mouli V, McCarragher DR, Phillips SJ, et al. Contraception for adolescents in low and middle income countries: needs, barriers, and access. Reprod Health 2013; 11:1.
11. Deligeoroglou E, Tsimaris P, Deliveliotou A, et al: Menstrual disorders during adolescence. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; p.1-15
12. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, and Bhutta ZA. „Preconception care: promoting reproductive planning.” *Reproductive Health* 11(Suppl 3):S2, 2014.
13. Emans SJ, Grace E, Hoffer FA, Gundberg C, Ravnkar V, Woods ER. Estrogen deficiency in adolescents and young adults: impact on bone mineral content and effects of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000;76: p. 585-592.
14. Emergency Contraception: A guideline for service provision in Europe, ESEC, 2013 // <http://www.ec-ec.org>.
15. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies // *Gynecol. Surg.* – 2013. Vol.10(3), p.199–212.
16. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al: Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;82:2283-2288.
17. Lule E et al. Adolescent health programs, in: Jamison DT et al., eds., *Disease Control Priorities in Developing Countries*, New York: Oxford University Press; and Washington, DC: World Bank, 2006, pp. 1109–1125.
18. Singh M. Mechanisms of progesterone-induced neuroprotection // *Ann. NY Acad. Sci.* 2005. Vol. 1052. – p.145–151.
19. Sitruk-Ware R., El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. 2013. – Vol. 1. – p. 69-78.
20. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2009.
21. Pokorny S. Pediatric & adolescent gynecology. *Compr Ther* 2007;23:337-344
22. United Kingdom National Guideline on the Management of Sexually Transmitted Infections and Related Conditions in Children and Young People 2010 (updates and replaces 2009 guideline) Clinical Effectiveness Group, British Association for Sexual Health and HIV. K. Rogstad, K. et al. *International Journal of STD & AIDS*; 21 (4): 229- 241.
23. UNICEF. *The State of the World's Children 2011: Adolescence - An Age of Opportunity*. NY, NY. February, 2011.
24. Vissers D., Devoogdt N., Gebruers N. Overweight in adolescents: differences per type of education. Does one size fit all? // *J. Nutr. Education.* – 2010. – Vol. 40(2). – p.65-71.
25. Williams' Gynecology, Section 1 Benign General Gynecology, Chapter 14, pediatric gynecology
26. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health: World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. *J Adolesc Health Care* 2006;7: pp. 236-244.
27. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 2nd ed. World Health Organization, 2012, p.123.
28. WHO. Young people: health risks and solutions. Fact sheet № 345. August, 2010.
29. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: Медицинское информационное агенство, 2012. с. 472.
30. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища // *StatusPraesens*, 2011. №2
31. Роговская С.И., Липова Л.Е. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М.: StatusPraesens, 2014. с. 832.

R. Romero*†‡§, K. H. Nicolaides†, A. Conde-Agudelo*, J. M. O'Brien**, E. Cetingoz‡‡, E. DA Fonseca††, G. W. Creasy§§ and S. S. Hassan*||

**VAGINAL PROGESTERONE DECREASES PRETERM BIRTH < 34 WEEKS OF GESTATION
IN WOMEN WITH A SINGLETON PREGNANCY AND A SHORT CERVIX:
AN UPDATED META-ANALYSIS INCLUDING DATA FROM THE OPPTIMUM STUDY**

*Perinatology Research Branch, Program for Perinatal Research and Obstetrics, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD and Detroit, MI, USA; ‡Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; †Department of Epidemiology and Biostatistics, Michigan State University, East Lansing, MI, USA; § Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University, Detroit, MI, USA; †Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; **Department of Obstetrics and Gynecology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA; †† Department of Obstetrics and Gynecology, Zeynep Kamil Women and Children Diseases Education and Research Hospital, Uskudar, Istanbul, Turkey; ||Departamento de Obstetricia e Ginecologia, Hospital do Servidor Publico Estadual 'Francisco Morato de Oliveira' and School of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; §§ Center for Biomedical Research, Population Council, New York, NY, USA; ||Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA

SUMMARY

Key words: cervical length; neonatal morbidity; neonatal mortality; prematurity; preterm delivery; progestins; progestogens; transvaginal ultrasound

Objective. To evaluate the efficacy of vaginal progesterone administration for preventing preterm birth and perinatal morbidity and mortality in asymptomatic women with a singleton gestation and a mid-trimester sonographic cervical length (CL) < 25 mm.

Methods. This was an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing the use of vaginal progesterone to placebo/no treatment in women with a singleton gestation and a mid-trimester sonographic CL < 25 mm. Electronic databases, from their inception to May 2016, bibliographies and conference proceedings were searched. The primary outcome measure was preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death. Two reviewers independently selected studies, assessed the risk of bias and extracted the data. Pooled relative risks (RRs) with 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Results. Five trials involving 974 women were included. A meta-analysis, including data from the OPPTIMUM study, showed that vaginal progesterone significantly decreased the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death compared to placebo (18.1% vs 27.5%; RR, 0.66 (95% CI, 0.52-0.83); $P = 0.0005$; five studies; 974 women). Meta-analyses of data from four trials (723 women) showed that vaginal progesterone administration was associated with a statistically significant reduction in the risk of preterm birth occurring at < 28 to < 36 gestational weeks (RRs from 0.51 to 0.79), respiratory distress syndrome (RR, 0.47 (95% CI, 0.27-0.81)), composite neonatal morbidity and mortality (RR, 0.59 (95% CI, 0.38-0.91)), birth weight < 1500g (RR, 0.52 (95% CI, 0.34-0.81)) and admission to the neonatal intensive care unit (RR, 0.67 (95% CI, 0.50-0.91)). There were no significant differences in neurodevelopmental outcomes at 2 years of age between the vaginal progesterone and placebo groups.

Conclusion. This updated systematic review and meta-analysis reaffirms that vaginal progesterone reduces the risk of preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a singleton gestation and a mid-trimester CL < 25 mm, without any deleterious effects on neurodevelopmental outcome. Clinicians should continue to perform universal transvaginal CL screening at 18-24 weeks of gestation in women with a singleton gestation and to offer vaginal progesterone to those with a CL < 25 mm. Published 2016. This article is a U.S. Government work and is in the public domain in the USA.

Introduction

In 2013, preterm birth was the leading cause of both neonatal mortality (35% of 2.8 million deaths) and child mortality (17% of 6.3 million deaths) worldwide^{1,2}. Neonates born preterm are at increased risk of both short-term complications, attributed to immaturity of multiple organ systems^{3,4}, and long-term adverse health outcomes, such as neurodevelopmental disabilities^{4,5}, behavioral problems^{3,4}, childhood asthma⁶, cardiovascular disease⁷, diabetes⁸ and depression⁹, in adult life. In addition, preterm birth is associated with a substantial economic cost and adverse psychosocial and emotional effects on families^{3,4}.

Preterm birth is a syndrome attributable to multiple pathological processes such as infection, vascular disorders, decidual senescence, uterine overdistension, a decline in progesterone action, cervical disease, breakdown of maternal-fetal tolerance and stress, among others¹⁰⁻¹². A short cervix, traditionally defined as a transvaginal sonographic cervical length (CL) < 25 mm in the mid-trimester of pregnancy, is an important risk factor for preterm birth and has emerged as one of the strongest and most consistent predictors of preterm birth in asymptomatic women with a singleton or twin gestation¹³⁻²⁷.

In 2012, an individual patient data (IPD) meta-analysis evaluated the efficacy and safety of vaginal progesterone administration for the prevention of preterm birth and neonatal morbidity and mortality in asymptomatic women with a sonographic short cervix (CL < 25 mm) in the mid-trimester²⁸. A total of 723 women with a singleton gestation from four randomized controlled trials (RCTs) were included in the study. Overall, the administration of vaginal progesterone significantly reduced the risk of preterm birth occurring at < 28 to < 35 gestational weeks, as well as respiratory distress syndrome (RDS), composite neonatal morbidity and mortality, birth weight < 1500 g and admission to the neonatal intensive care unit (NICU). Since then, authors and professional organizations around the world have recommended the use of vaginal progesterone in patients with a singleton gestation and a short cervix in the mid-trimester²⁹⁻⁴². In addition, it has been suggested that the use of vaginal progesterone in pregnant women with a short cervix is one of the interventions that has contributed to the reduction in the rate of preterm birth in the USA in the last 7 years⁴³.

Recently, the OPPTIMUM study⁴⁴ tested the effect of vaginal progesterone in 1228 women at risk for preterm birth due to three major risk factors: (1) a history of spontaneous preterm birth; (2) a positive cervicovaginal fetal fibronectin test combined with other clinical risk factors for preterm birth; or (3) a sonographic short cervix (CL < 25 mm). This double-blind, placebo-controlled trial reported that vaginal progesterone did not reduce the risk of preterm birth or neonatal

morbidity and mortality in the entire population, or in the subgroup of women with a CL < 25 mm, and has created confusion as to the efficacy of vaginal progesterone in reducing the rate of preterm birth in women with a short cervix⁴⁵.

To address this issue, we updated the previous systematic review and meta-analysis to quantify the efficacy of vaginal progesterone administration in preventing preterm birth and perinatal morbidity and mortality in asymptomatic women with a singleton gestation and a mid-trimester sonographic CL < 25 mm.

Methods

This study followed a prospective protocol and is reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement⁴⁶.

Data sources and searches

A literature search was carried out in MEDLINE, EMBASE, POPLINE, CINAHL and LILACS (all from inception to 31 May 2016), the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Research Registers of ongoing trials, using a combination of keywords and text words related to *progesterone* ('progesterone', 'progestins', 'progestogen', 'progestagen', 'progestational agent'), *preterm birth* ('preterm', 'premature') and *randomized controlled trial* ('randomized controlled trial', 'controlled clinical trial'). Google Scholar, proceedings of congresses on obstetrics, maternal-fetal medicine and ultrasound in obstetrics, reference lists of identified studies, previously published systematic reviews and review articles were also searched. In addition, we contacted investigators involved in the field to locate unpublished studies. No language restrictions were applied.

Study selection

We included RCTs in which asymptomatic women with a singleton gestation and a sonographic short cervix (CL < 25 mm) in the mid-trimester were allocated randomly to receive vaginal progesterone or placebo/no treatment for the prevention of preterm birth and/or adverse perinatal outcomes. Trials were included if the primary aim of the study was to prevent preterm birth in women with a short cervix, or to prevent preterm birth in women with risk factors other than a short cervix but for which outcomes were available for women with a pre-randomization CL < 25 mm. Exclusion criteria included quasirandomized trials, trials that evaluated vaginal progesterone in women with multiple gestation, preterm labor, arrested preterm labor (as maintenance tocolysis), premature rupture of membranes or second-trimester bleeding, trials that assessed vaginal progesterone in the first trimester only to prevent miscarriage and studies that did not report clinical outcomes. Studies published as abstracts alone were excluded if additional informa-

tion on methodological issues and results could not be obtained. When a study included women with singleton and multiple gestations it was not considered for inclusion in the review unless data for women with a singleton gestation were extractable separately.

All published studies deemed suitable were retrieved and reviewed independently by two authors to determine inclusion. Disagreements about inclusion were resolved through discussion.

Outcome measures

The primary outcome measure of interest was preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death. Prespecified secondary outcome measures included preterm birth < 37, < 36, < 35, < 34, < 33, < 32, < 30 and < 28 weeks of gestation; spontaneous preterm birth < 34 weeks of gestation; RDS; necrotizing enterocolitis; intraventricular hemorrhage; proven neonatal sepsis; retinopathy of prematurity; fetal death; neonatal death; perinatal death; a composite outcome of neonatal morbidity and mortality (defined as the occurrence of any of the following events: RDS, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, proven neonatal sepsis or neonatal death); birth weight < 1500 g and < 2500 g; admission to NICU; use of mechanical ventilation; and long-term neurodevelopmental outcomes.

Assessment of risk of bias

Two authors evaluated the risk of bias in each study included in the meta-analysis using the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias⁴⁷. This tool assesses seven domains related to risk of bias (random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting and other bias) and categorizes studies by low, unclear or high risk of bias in each domain. Discrepancies in the risk of bias assessment were resolved by consensus.

Data extraction

One investigator extracted the relevant data from eligible studies, which were then checked independently by another investigator. Information was extracted on study characteristics (randomization procedure, concealment allocation method, blinding of clinicians, women and outcome assessors, follow-up period, completeness of outcome data for each outcome, including attrition and exclusions from the analysis, and intention-to-treat analysis), participants (inclusion and exclusion criteria, number of women in randomized groups, baseline characteristics and country and date of recruitment), details of intervention (aim, gestational age at trial entry, daily dose of vaginal progesterone, duration, compliance and use of co-interventions) and outcomes (prespecified outcome measures, definition of outcome measures and the number of events and total number of participants

in each group to calculate effect sizes).

We included additional data that had been obtained for four studies⁴⁸⁻⁵¹ included in our previous IPD meta-analysis²⁸. Corresponding authors of three RCTs identified in the new literature search were contacted by email to obtain additional data^{44,52,53}. No author supplied additional data. Disagreements regarding data extraction were resolved by discussion among the authors.

Data synthesis

The data synthesis was performed according to the guidelines of the Cochrane Collaboration⁵⁴. Outcomes were analyzed on an intention-to-treat basis. Results from different trials were combined to calculate pooled relative risk (RR) with 95% CIs for dichotomous outcomes. Heterogeneity of the results among studies was tested with the quantity I^2 statistic⁵⁵. A substantial level of heterogeneity was defined as $I^2 > 50\%$ ^{54,55}. We pooled results from individual studies using a fixed-effect model if substantial statistical heterogeneity was not present. If I^2 values were $> 50\%$, a random-effects model was used to pool data across studies. The number needed to treat (NNT) for benefit or harm, with a 95% CI, was calculated for outcomes for which there was a statistically significant reduction or increase in risk difference based on control event rates in the trials⁵⁶.

Subgroup analyses were planned to assess primary and secondary outcome measures according to several characteristics such as CL, obstetric history, maternal age, race/ ethnicity, body mass index and daily dose of vaginal progesterone. However, the limited data reported in the OPPTIMUM study⁴⁴ allowed only the performance of one subgroup analysis for the primary outcome measure according to the daily dose of vaginal progesterone. A test for interaction between the treatment and subgroups was calculated to examine whether treatment effects differ between subgroups^{57,58}. An interaction P-value > 0.05 was considered to indicate that the effect of treatment did not differ significantly between subgroups. We also planned to explore potential sources of heterogeneity and to assess publication and related biases if at least 10 studies were included in a meta-analysis, but these analyses were not undertaken due to the small number of trials included in the review.

All statistical analyses were performed by using the Review Manager (RevMan; version 5.3.5; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark) and StatsDirect (version 3.0.167; StatsDirect Ltd, Cheshire, UK) statistical packages.

This systematic review and meta-analysis was exempted for review by the IRB Administration Office of Wayne State University because it involved the study of publicly available data sources and recorded data did not allow patient identification.

Results

Selection, characteristics and risk of bias of studies

The searches produced 708 records, of which 11 were considered relevant. Figure 1 summarizes the process of identification and selection of studies. Six studies were excluded^{52,53,59-62}. Five of these studies assessed vaginal progesterone in women at high risk for preterm birth (previous preterm birth^{52,59-61}, uterine malformation^{52,59,61}, cervical insufficiency or history of prophylactic cervical cerclage^{59,61}, uterine leiomyoma⁵², 'short cervix'⁵² and pregnancies conceived by in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection⁶²), but none reported results according to CL at randomization. The remaining study evaluated vaginal progesterone in 80 Dutch women with a singleton pregnancy, no previous spontaneous preterm birth < 34 weeks of gestation and a CL < 30 mm at 18-22 weeks, but did not report results for women with a CL < 25 mm⁵³. This study, which was stopped early due to low enrollment, reported that vaginal progesterone was associated with a non-significant reduction in the risk of preterm birth < 34 weeks (RR, 0.81 (95% CI, 0.27-2.44)) and < 32 weeks (RR, 0.58 (95% CI, 0.14-2.30)), and composite neonatal morbidity and mortality (RR, 0.47 (95% CI, 0.09-2.40)). Five studies, including 974 women with a CL < 25 mm, met the inclusion criteria^{44,48-51}.

The main characteristics of the studies included in the systematic review are summarized in Table 1. All studies were double-blind, placebo-controlled trials, of which four were multicenter, conducted in hospitals from both developed and developing countries. Two trials were specifically designed to evaluate the use of vaginal progesterone in women with a sonographic short cervix^{48,51}, one evaluated the use of vaginal progesterone in women with a history of spontaneous preterm birth⁴⁹, one examined the use of vaginal progesterone in women with a prior spontaneous preterm birth, uterine malformation or twin pregnancy⁵⁰ and the remaining trial tested the effect of vaginal progesterone in women at risk of preterm birth because of previous spontaneous preterm birth < 34 weeks of gestation, or a sonographic CL < 25 mm at 18-24 weeks, or a positive cervicovaginal fetal fibronectin test combined with other clinical risk factors for preterm birth⁴⁴. The two studies^{48,51} specifically designed to assess the administration of vaginal progesterone in women with a short cervix provided 70% of the total sample size of the meta-analysis.

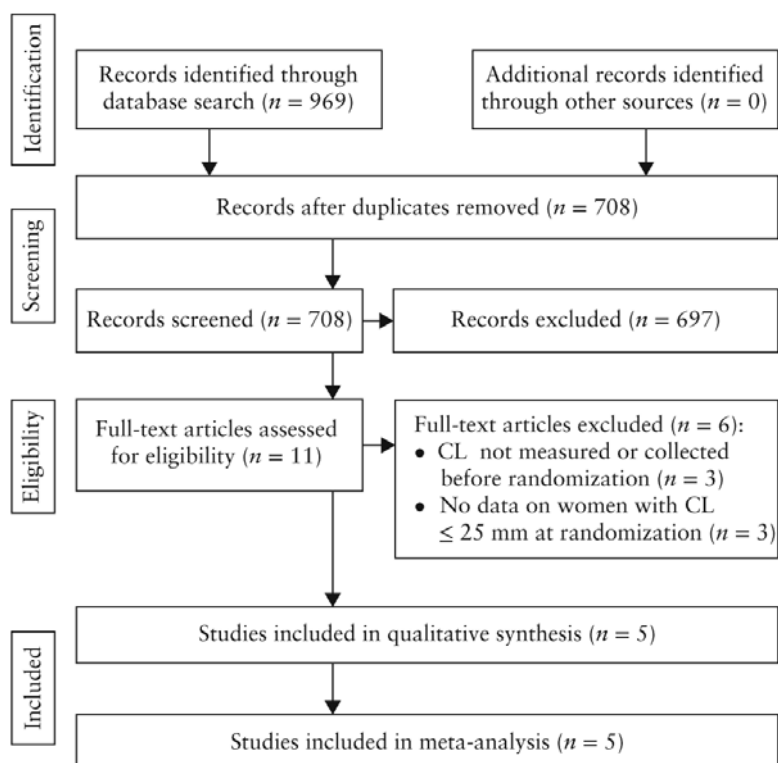


Figure 1. Study selection process.

Two studies used vaginal progesterone capsules 200 mg/day^{44,48}, two used vaginal progesterone gel 90 mg/day^{49,51} and the other used vaginal progesterone suppositories 100 mg/day⁵⁰. Treatment was started at 24 weeks of gestation in two trials^{48,50}, between 18 and 22 weeks of gestation in one trial⁴⁹, between 20 and 23 weeks of gestation in another⁵¹ and between 22 and 24 weeks of gestation in the remaining trial⁴⁴. Three studies reported that participants received study medication from the time of enrollment until 34 weeks of gestation^{44,48,50}, and two administered treatment from enrollment until 37 weeks of gestation^{49,51}. The primary outcome measure differed among studies: spontaneous preterm birth < 34 weeks⁴⁸, preterm birth < 32 + 0 weeks⁴⁹, preterm birth < 37 weeks⁵⁰ and preterm birth < 33 weeks⁵¹. The remaining study⁴⁴ had three primary outcome measures: preterm birth < 34 + 0 weeks or fetal death; a composite outcome of neonatal death, bronchopulmonary dysplasia or brain injury assessed by neurosonography; and the Bayley-III cognitive composite score at 2 years of age.

Figure 2 shows the risk of bias in each included study. All studies were judged to be at low risk for selection (random sequence generation and allocation concealment), performance (blinding of patients and clinical staff) and detection (blinding of outcome assessment) biases. All but the OPPTIMUM study⁴⁴ had low risk of attrition (incomplete outcome data), reporting (selective reporting) and other biases. The

Characteristics of studies included in the systematic review

Study	Country	Primary target population	Inclusion and exclusion criteria	Women with CL ≤ 25 mm (n)	Intervention	Primary outcome measure
Fonseca (2007) ⁴⁸	UK, Chile, Brazil, Greece	Women with short cervix	Inclusion: women with singleton or twin gestation and transvaginal sonographic CL ≤ 15 mm Exclusion: major fetal abnormality, painful regular uterine contractions, history of ruptured membranes or cervical cerclage	226	Vaginal progesterone capsule (200 mg/day) or placebo from 24 to 33 + 6 weeks	Spontaneous PTB < 34 weeks
O'Brien (2007) ⁴⁹	USA, South Africa, India, Czech Republic, Chile, El Salvador	Women with history of spontaneous PTB	Inclusion: women with singleton gestation between 16 + 0 and 22 + 6 weeks and history of spontaneous singleton PTB at 20–35 weeks in immediately preceding pregnancy Exclusion: planned cervical cerclage, history of adverse reaction to progesterone, treatment with progesterone within 4 weeks before enrollment, treatment for seizure disorder, psychiatric illness or chronic hypertension at time of enrollment, history of acute or chronic congestive heart failure, renal failure, uncontrolled diabetes mellitus, active liver disorder, HIV infection with CD4 count < 350 cells/mm ³ and requiring multiple antiviral agents, placenta previa, history or suspicion of breast or genital tract malignancy, history or suspicion of thromboembolic disease, Müllerian duct anomaly, major fetal anomaly or chromosomal disorder or multiple gestation	31	Vaginal progesterone gel (90 mg/day) or placebo from 18–22 to 37 + 0 weeks, rupture of membranes or preterm delivery, whichever occurred first	PTB $\leq 32 + 0$ weeks
Cetingoz (2011) ⁵⁰	Turkey	Women at high risk of PTB	Inclusion: women with at least one previous spontaneous PTB, uterine malformation or twin gestation Exclusion: in-place or planned cervical cerclage or serious fetal anomaly	8	Vaginal progesterone suppository (100 mg/day) or placebo from 24 to 34 weeks	PTB < 37 weeks
Hassan (2011) ⁵¹	USA, Republic of Belarus, Chile, Czech Republic, India, Israel, Italy, Russia, South Africa, Ukraine	Women with short cervix	Inclusion: women with singleton gestation between 19 + 0 and 23 + 6 weeks, transvaginal sonographic CL of 10–20 mm and without signs or symptoms of preterm labor Exclusion: planned cerclage, acute cervical dilation, allergic reaction to progesterone, current or recent progesterone treatment within previous 4 weeks, chronic medical conditions that would interfere with study participation or evaluation of the treatment, major fetal anomaly or known chromosomal abnormality, uterine anatomic malformation, vaginal bleeding, known or suspected clinical chorioamnionitis	458	Vaginal progesterone gel (90 mg/day) or placebo from 20–23 + 6 to 36 + 6 weeks, rupture of membranes or preterm delivery, whichever occurred first	PTB < 33 weeks

Table 1. Continued

Study	Country	Primary target population	Inclusion and exclusion criteria	Women with CL \leq 25 mm (n)	Intervention	Primary outcome measure
OPPTIMUM (2016) ⁴⁴	UK, Sweden	Women at high risk of PTB	Inclusion: women with singleton gestation and (1) previous spontaneous PTB \leq 34 + 0 weeks; or (2) transvaginal sonographic CL \leq 25 mm at 18–24 weeks; or (3) positive cervicovaginal fetal fibronectin test at 22–24 weeks plus history of previous PTB or second-trimester loss, PPRM or cervical procedure to treat abnormal smear Exclusion: congenital structural or chromosomal fetal anomaly, known sensitivity, contraindications or intolerance to progesterone or any excipient, rupture of fetal membranes at time of recruitment or prescription or ingestion of medication known to interact with progesterone	251	Vaginal progesterone capsule (200 mg/day) or placebo from 22–24 to 34 weeks, or delivery	PTB \leq 34 + 0 weeks or fetal death, composite outcome of neonatal death, bronchopulmonary dysplasia or brain injury, assessed by neurosonography, and Bayley-III cognitive composite score at 2 years of age

CL, cervical length; HIV, human immunodeficiency virus; PPRM, preterm prelabor rupture of the membranes; PTB, preterm birth.

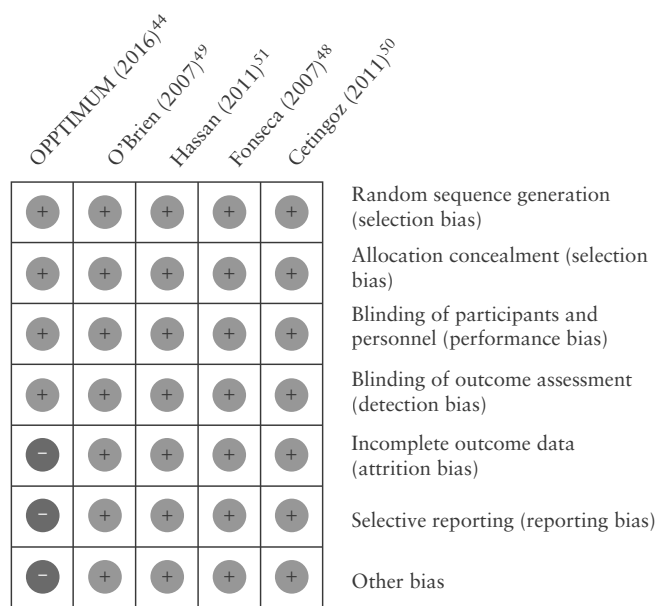


Figure 2. Risk of bias of studies included in the systematic review. Risk of bias: +, low; -, unclear; ●, high.

OPPTIMUM study⁴⁴ was considered to be at high risk of attrition bias because information on the Bayley-III cognitive composite score at 2 years of age, one of the primary outcome measures, was available for only ~70% of children (869/1228 in the entire population and 179/256 in the subgroup of women with a CL < 25 mm). High attrition rates may bias an observed effect, mainly if the rate of the outcome measure is relatively low, as was ‘moderate-to-severe neurodevelopment impairment’ in the entire population (10.5%). Information on the two other primary outcome measures was available for > 95% of participants (97% for the obstetric outcome and 96% for the neonatal outcome); thus, there was no evidence of attrition bias for these outcome measures. Moreover, this study was judged to be at high risk of reporting bias because the publication did not include results for key outcomes such as preterm bi32, and < 28 weeks of gestation, RDS, retinopathy of prematurity and birth weight < 1500 g and < 2500 g, among others. In addition, most primary and secondary outcome measures were incompletely reported for the three subgroups of women at risk of preterm birth so they cannot be included in the meta-analyses. Finally, the OPPTIMUM study⁴⁴ was at high risk of compliance bias because only 68.6% of women (66.3% in the vaginal progesterone group) used at least 80% of study medication in comparison to 93.6% in the study by Fonseca et al.⁴⁵ and 88.5% in the study by Hassan et al.⁵¹. In RCTs, non-compliance or non-adherence can be one of the major barriers to achieving statistical power to detect intervention effects⁶³.

Table 2.

Effect of vaginal progesterone on the risk of preterm birth and adverse perinatal outcomes

Outcome	Trials (n ^{refs})	Events (n)/Total (N)		Pooled RR (95% CI)	I ² (%)	NNT (95% CI)
		Vaginal progesterone	Placebo			
Primary outcome						
Preterm birth ≤ 34 weeks or fetal death	5 ^{44,48-51}	90/498	131/476	0.66 (0.52-0.83)	0	11 (8-21)
Secondary outcome						
Preterm birth < 34 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	53/365	88/358	0.60 (0.44-0.82)	0	10 (7-23)
Spontaneous preterm birth < 34 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	43/365	69/358	0.63 (0.44-0.88)	0	14 (9-43)
Preterm birth < 37 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	127/365	141/358	0.89 (0.74-1.08)	0	—
Preterm birth < 36 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	93/365	117/358	0.79 (0.63-0.99)	0	15 (8-306)
Preterm birth < 35 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	67/365	100/358	0.67 (0.51-0.87)	0	11 (7-28)
Preterm birth < 33 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	41/365	72/358	0.56 (0.40-0.80)	0	11 (8-25)
Preterm birth < 32 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	35/365	62/358	0.56 (0.38-0.82)	0	13 (9-32)
Preterm birth < 30 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	27/365	46/358	0.59 (0.37-0.92)	0	19 (12-97)
Preterm birth < 28 weeks	4 ⁴⁸⁻⁵¹	20/365	39/358	0.51 (0.31-0.85)	0	19 (13-61)
Respiratory distress syndrome	4 ⁴⁸⁻⁵¹	17/365	37/358	0.47 (0.27-0.81)	0	18 (13-51)
Necrotizing enterocolitis	4 ⁴⁸⁻⁵¹	5/365	6/358	0.88 (0.29-2.62)	0	—
Intraventricular hemorrhage	4 ⁴⁸⁻⁵¹	5/365	7/358	0.68 (0.22-2.13)	0	—
Proven neonatal sepsis	4 ⁴⁸⁻⁵¹	11/365	14/358	0.80 (0.37-1.74)	0	—
Retinopathy of prematurity	4 ⁴⁸⁻⁵¹	5/365	3/358	1.51 (0.40-5.69)	0	—
Fetal death	4 ⁴⁸⁻⁵¹	6/365	7/358	0.82 (0.28-2.40)	0	—
Neonatal death	4 ⁴⁸⁻⁵¹	6/365	11/358	0.53 (0.20-1.39)	0	—
Perinatal death	4 ⁴⁸⁻⁵¹	12/365	18/358	0.64 (0.31-1.31)	0	—
Composite neonatal morbidity/mortality*	4 ⁴⁸⁻⁵¹	29/365	49/358	0.59 (0.38-0.91)	0	18 (12-81)
Birth weight < 1500 g	4 ⁴⁸⁻⁵¹	28/364	53/355	0.52 (0.34-0.81)	0	14 (10-35)
Birth weight < 2500 g	4 ⁴⁸⁻⁵¹	102/364	117/355	0.86 (0.69-1.07)	0	—
Admission to NICU	4 ⁴⁸⁻⁵¹	59/365	87/358	0.67 (0.50-0.91)	0	12 (8-46)
Mechanical ventilation	4 ⁴⁸⁻⁵¹	28/365	43/358	0.65 (0.41-1.01)	0	—

*Occurrence of any of the following events: respiratory distress syndrome; intraventricular hemorrhage; necrotizing enterocolitis; proven neonatal sepsis; neonatal death. CI, confidence interval; NICU, neonatal intensive care unit; NNT, number needed to treat; RR, relative risk.

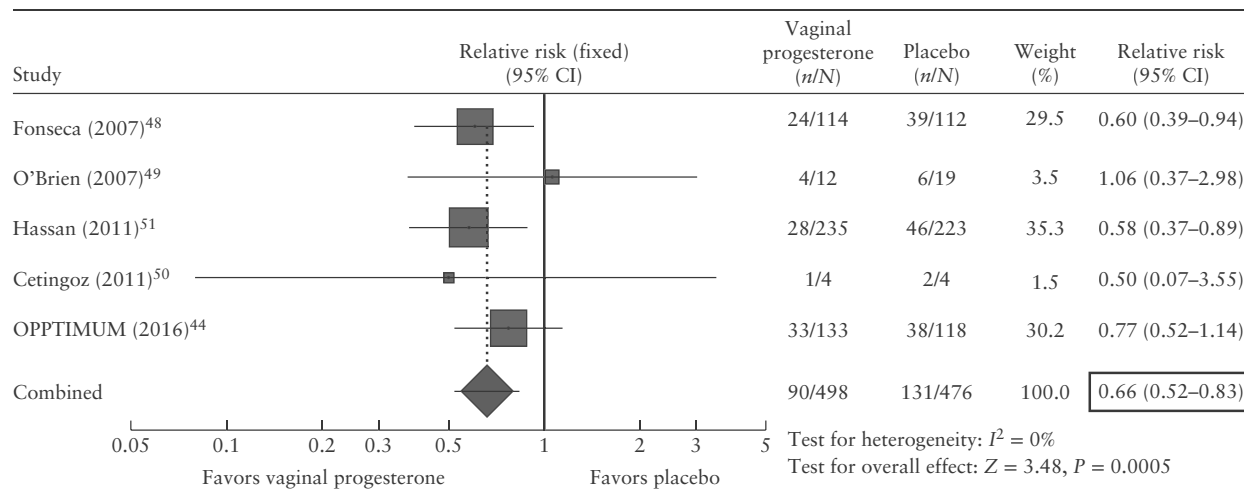


Figure 3. Forest plot of the effect of vaginal progesterone on the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death.

Primary outcome

Vaginal progesterone administered to patients with a transvaginal sonographic short cervix was associated with a significant reduction in the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death (18.1% vs 27.5%; RR, 0.66 (95% CI, 0.52-0.83); $P = 0.0005$; $I^2 = 0\%$; five studies, 974 women; Table 2 and Figure 3). The number of patients needed to treat with vaginal

progesterone to prevent one case of preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death was 11 (95% CI, 8-21).

A significant decrease in the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death was found in women who received either 90-100 mg/day (RR, 0.62 (95% CI, 0.42-0.91); $I^2 = 0\%$; three studies, 497 women) or 200 mg/day (RR, 0.69 (95% CI, 0.51-0.92); $I^2 = 0\%$).

= 0%; two studies, 477 women) of vaginal progesterone. The interaction effect of vaginal progesterone based on daily dose was non-significant ($P = 0.65$).

Secondary outcomes

All pooled estimates of the effects of vaginal progesterone on secondary outcome measures were obtained by the meta-analysis of data from four trials⁴⁸⁻⁵¹ (Table 2). Treatment with vaginal progesterone was associated with a significantly lower risk of preterm birth < 36 weeks (RR, 0.79 (95% CI, 0.63-0.99)), < 35 weeks (RR, 0.67 (95% CI, 0.51-0.87)), < 34 weeks (RR, 0.60 (95% CI, 0.44-0.82)), < 33 weeks (RR, 0.56 (95% CI, 0.40-0.80)), < 32 weeks (RR, 0.51 (95% CI, 0.31-0.85)), spontaneous preterm birth < 34 weeks (RR, 0.63 (95% CI, 0.44-0.88)); RDS (RR, 0.47 (95% CI, 0.27-0.81)); composite neonatal morbidity and mortality (RR, 0.59 (95% CI, 0.38-0.91)); birth weight < 1500 g (RR, 0.52 (95% CI, 0.34-0.81)) and admission to NICU (RR, 0.67 (95% CI, 0.50-0.91)). The NNT to prevent one case of preterm birth occurring at < 28 to < 36 gestational weeks or adverse neonatal outcomes varied from 10-19. There were no significant differences between the two groups for risk of preterm birth < 37 weeks of gestation, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, proven neonatal sepsis, retinopathy of prematurity, fetal death, neonatal death, perinatal death, birth weight < 2500 g and use of mechanical ventilation.

The OPPTIMUM study⁴⁴ reported that infants whose mothers received vaginal progesterone had a non-significant decreased risk of a composite outcome of neonatal death, bronchopulmonary dysplasia or brain injury (odds ratio, 0.54 (95% CI, 0.25-1.16); $P = 0.113$; 246 infants). The Bayley-III cognitive composite scores at 2 years of age did not differ significantly between the vaginal progesterone and placebo groups (mean difference, -2.15 (95% CI, -7.23 to 2.93); $P = 0.408$; 179 children).

DISCUSSION

Principal findings

This updated systematic review and meta-analysis, which includes data reported by the OPPTIMUM study⁴⁴, shows that vaginal progesterone significantly decreases the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death by 34%, among women with a singleton gestation and a mid-trimester CL < 25 mm. Clearly, the reduction in this composite outcome is attributable to a decrease in preterm birth < 34 weeks of gestation rather than fetal death because vaginal progesterone had no effect on the risk of this adverse outcome in either the meta-analysis of data from four studies (RR, 0.82 (95% CI, 0.28-2.40)) or in the OPPTIMUM study⁴⁴ (RR, 1.14 (95% CI, 0.41-3.12) for the entire population). In addition, pooled estimates obtained by combining data from four trials indicate that vaginal progesterone administration was associ-

ated with a statistically significant reduction in the risk of preterm birth occurring at gestational ages of < 28 to < 36 weeks, RDS, composite neonatal morbidity and mortality, birth weight < 1500 g and admission to NICU.

Unfortunately, it was not possible to update most endpoints assessed in our previous meta-analysis²⁸ because the OPPTIMUM study⁴⁴ did not report data for most adverse pregnancy and neonatal outcomes. It is noteworthy that the OPPTIMUM study⁴⁴ was underpowered to detect a meaningful difference between vaginal progesterone and placebo in the subgroup of women with a CL < 25 mm. Indeed, this study had a post-hoc statistical power of only 26% to detect a 23% reduction in the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation or fetal death (from 32.2% in the placebo group to 24.8% in the vaginal progesterone group) and 33% to detect a 42% reduction in the risk of the composite outcome of neonatal morbidity and mortality (from ~14% in the placebo group to ~8% in the vaginal progesterone group) at an α -level (two-sided) of 0.05. Nonetheless, in this subpopulation, the OPPTIMUM study reported a non-significant ~42% reduction in the risk of neonatal death or serious neonatal morbidity, which is very similar to the 41% significant reduction in the risk of composite neonatal morbidity and mortality found in the meta-analysis of data from the other four trials⁴⁸⁻⁵¹.

To explore the consequences of the lack of data in the OPPTIMUM study publication⁴⁴, we performed several simulated meta-analyses by using denominators of vaginal progesterone and placebo groups in the subgroup of women with a CL < 25 mm reported in this study.

In summary, we found that the statistically significant beneficial effects of vaginal progesterone administration on the risk of preterm birth < 35, < 33, < 32, < 30, and < 28 weeks of gestation, RDS, composite neonatal morbidity and mortality, birth weight < 1500 g and admission to NICU obtained in the meta-analyses of data from four trials could only become non-statistically significant if the rates of these adverse outcomes in the OPPTIMUM study⁴⁴ were higher in the vaginal progesterone group than in the placebo group, and the RRs were > 1.12 for most of these outcomes. This hypothetical scenario is unlikely, given that the OPPTIMUM study⁴⁴ showed a clear trend towards reduction in the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation (23%) and neonatal death or serious neonatal morbidity (~42%) associated with the use of vaginal progesterone.

With regard to the effect of vaginal progesterone on the risk of adverse neurodevelopmental outcomes, the OPPTIMUM study⁴⁴ found that there were no significant differences in the mean Bayley-III cognitive composite scores or rates of neurodevelopmental impairment at 2 years of age between children exposed

in utero to vaginal progesterone and those exposed to placebo. Similar findings were reported by O'Brien et al.⁶⁴ who assessed neurodevelopmental outcomes among children born to women enrolled in their trial⁴⁹ using the Denver II Developmental Screening Test at 6 months of age (445 children), 12 months of age (389 children) and 24 months of age (293 children). There was no significant difference in the rate of suspected developmental delay at any time during the 24-month follow-up between the vaginal progesterone and placebo groups. These findings are in accordance with those reported in children whose mothers participated in RCTs of vaginal progesterone vs placebo for the prevention of preterm birth in twin gestation^{65,66}. Rode et al.⁶⁵ reported that the mean Ages and Stages Questionnaire scores (a tool that measures neurodevelopmental disability) at 6 months (1050 children) and 18 months (991 children) of age were not significantly different between the two groups, whereas McNamara et al.⁶⁶ reported that there was no significant difference in neurodevelopmental outcomes (assessed using the Child Development Inventory tool) between twins in the vaginal progesterone and placebo groups at 3-6 years of age (759 children). In conclusion, the current available evidence suggests that in-utero exposure to vaginal progesterone has no impact on neurodevelopmental outcomes at least until 2 years of age, and possibly until 6 years of age.

Strengths and limitations

The reliability and robustness of the results obtained in this updated review are supported by: (1) the use of the most rigorous methodology for performing a systematic review and meta-analysis of RCTs; (2) the extensive literature searches without language restrictions; (3) the strict assessment of methodological quality of included trials based on widely recommended criteria; (4) the quantitative way of summarizing the evidence; (5) the evidence of clinical and statistical homogeneity in the meta-analyses of all outcome measures evaluated; (6) the relatively narrow CIs obtained that made our estimates of effect size more precise; and (7) the subgroup analysis that did not show any significant influence of daily dose of vaginal progesterone on effect size. The main limitation of our study was the lack of data on several secondary outcome measures that were not reported in the OPPTIMUM study publication⁴⁴. However, as mentioned previously, it is very unlikely that the significant beneficial effects of vaginal progesterone on the risk of preterm birth and neonatal morbidity and mortality become non-significant after the inclusion of data from this study in the meta-analyses.

Implications for practice and research

Evidence from this updated meta-analysis reaffirms that vaginal progesterone reduces the risk of preterm birth < 34 weeks of gestation in women with a singleton gestation and a mid-trimester CL < 25

mm. Therefore, clinicians should continue to perform universal transvaginal CL screening at 18-24 weeks of gestation in women with a singleton gestation, and to offer vaginal progesterone to those with a CL < 25 mm, regardless of their history of spontaneous preterm birth, with the goal of preventing preterm birth and reducing neonatal morbidity and mortality. This recommendation is buttressed by the safety margin of vaginal progesterone^{44,64-66} and the cost-effectiveness of the intervention⁶⁷⁻⁷⁴. We believe that an IPD meta-analysis including data from the OPPTIMUM trial⁴⁴ and the Dutch study⁵³ is warranted to enable a more rigorous analysis and the performance of several subgroup analyses. We have invited the investigators of these trials to participate in such a study.

ACKNOWLEDGMENT

This research was supported by the Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.

Disclosures

J.M.O'B. was involved in studies of progesterone gel treatment for preterm birth prevention sponsored by a maker of progesterone gel. He served on Advisory Boards and as Consultant for Watson Pharmaceuticals, a company with a financial interest in marketing vaginal progesterone gel for preterm birth prevention; he and others are listed in a patent on the use of progesterone compounds to prevent preterm birth (USA Patent Number 7884093: Progesterone for the Treatment and Prevention of Spontaneous Preterm Birth). G.W.C. was an employee of Columbia Laboratories, Inc. when the previous meta-analysis was conducted.

References

1. United Nations Children's Fund (UNICEF). *Committing to child survival: a promise renewed*. Progress report 2014. New York, NY: UNICEF; 2014.
2. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). *Levels & trends in child mortality. Report 2014*. New York, NY: UNICEF; 2014.
3. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; **371**: 261-269.
4. Institute of Medicine US Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Behrman RE, Butler AS, eds. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington, DC: National Academies Press; 2007.
5. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; **379**: 445-452.
6. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, Sheikh A. Preterm birth

and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; **11**: e1001596.

7. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013; **131**: e1240-1263.

8. Li S, Zhang M, Tian H, Liu Z, Yin X, Xi B. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2014; **15**: 804-811.

9. Loret de Mola C, de Franca GV, Quevedo L de A, Horta BL. Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014; **205**: 340-347.

10. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**: 636-639.

11. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; **113**: 17-42.

12. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; **345**: 760-765.

13. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**: 859-867.

14. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; **334**: 567-572.

15. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 312-317.

16. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length \leq 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1458-1467.

17. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; **286**: 1340-1348.

18. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 200-203.

19. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 305-322.

20. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 579-587.

21. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**: 128.e1-12.

22. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 't Veld MA, Opmeer BC, Bruinse HW, Mol BW. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 10-17.

23. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review. *J Perinat Med* 2014; **42**: 281-293.

24. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 583-595.

25. Li Q, Reeves M, Owen J, Keith LG. Precocious cervical ripening as a screening target to predict spontaneous preterm delivery among asymptomatic singleton pregnancies: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **212**: 145-156.

26. Kindinger LM, Poon LC, Cacciatore S, MacIntyre DA, Fox NS, Schuit E, Mol BW, Liem S, Lim AC, Serra V, Perales A, Hermans F, Darzi A, Bennett P, Nicolaides KH, Teoh TG. The effect of gestational age at cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis. *BJOG* 2016; **123**: 877-884.

27. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 789-801.

28. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 124.e1-19.

29. Committee on Obstetric Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 522: incidentally detected short cervical length. *Obstet Gynecol* 2012; **119**: 879-882.

30. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 376-386.

31. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics.

The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964-973.

32. Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J PerinatMed* 2013; 41: 27-44.

33. Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 2014; 370: 254-261.

34. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19: 15-26.

35. FIGO Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128: 80-82.

36. Kuon RJ, Abele H, Berger R, Garnier Y, Maul H, Schleusner E, Rath W; Experts for the Prediction and Prevention of Preterm Birth (X4PB) - www.x4pb.de. Progesterone for Prevention of Preterm Birth--Evidence-based Indications [in German]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219: 125-135.

37. Fuchs F, Senat MV. Progesterone and prevention of preterm birth [in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44: 760-770.

38. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 603.e1-5.

39. O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 45-56.

40. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 235-242.

41. Goodnight W. Clinical application of progesterone for the prevention of preterm birth, 2016. *Am J Perinatol* 2016; 33: 253-257.

42. McKay LA, Holford TR, Bracken MB. Re-analysis of the PREGNANT trial confirms that vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 5. Schoen CN, Tabbah S, Iams JD, Caughey AB, Berghella V. Why the United States preterm birth rate is declining. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 175-180.

43. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J; OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2106-2116.

44. Vaginal Progesterone Does Not Prevent Preterm

Birth. *Medscape*. <http://www.medscape.com/viewarticle/858675>. [Accessed 9 February 2016].

45. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: e1-34.

46. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

47. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-469.

48. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 687-696.

49. Cetingoz E, Cam C, Sakallz M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 423-429.

50. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW; PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18-31.

51. Azarogon A, Ghorbani R, Aslebahar F. Vaginal progesterone effects for the prevention of preterm birth and neonatal complications in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Int J Fertil Steril* 2014; 8: 104.

52. van Os MA, van der Ven AJ, Kleinrouweler CE, Schuit E, Kazemier BM, Verhoeven CJ, de Miranda E, van Wassenaer-Leemhuis AG, Sikkema JM, Woiski MD, Bossuyt PM, Pajkrt E, de Groot CJ, Mol BW, Haak MC. Preventing preterm birth with progesterone in women with a short cervical length from a low-risk population: a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. *Am J Perinatol* 2015; 32: 993-1000.

53. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analyzing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT,

Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

54. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560.

55. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317: 1309-1312.

56. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA* 2014; 311: 405-411.

57. Klebanoff MA. 17 Alpha-hydroxyprogesterone caproate for preterm prevention: issues in subgroup analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 306-307.

58. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419-424.

59. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent pre-term birth: a randomised trial in India. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29:493-498.

60. Akbari S, Birjandi M, Mohtasham N. Evaluation of the effect of progesterone on prevention of preterm delivery and its complications. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2009; 14:11-19.

61. Aboulghar MM, Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI. The use of vaginal natural progesterone for prevention of preterm birth in IVF/ICSI pregnancies. *ReprodBiomed Online* 2012; 25: 133-138.

62. Jo B. Statistical power in randomized intervention studies with noncompliance. *Psychol Methods* 2002; 7: 178-193.

63. O'Brien JM, Steichen JJ, Phillips JA, Creasy GW. Two year infant outcomes for children exposed to supplemental intravaginal progesterone gel in utero: secondary analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: S223.

64. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect

of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272-280.

65. McNamara HC, Wood R, Chalmers J, Marlow N, Norrie J, MacLennan G, McPherson G, Boachie C, Norman JE. STOPPIT Baby Follow-up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. *PLoS One* 2015; 10: e0122341.

66. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 548.e1-8.

67. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 32-37.

68. Brown S, Mozurkewich E. Cost analysis of universal cervical length screening and progesterone therapy in remote populations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: S201.

69. Fonseca EB, Nishikawa AM, Paladini L, Clark OAC. Cervical assessment with progesterone in the prevention of Preterm Birth: A strategy based on cost-effectiveness. *Value Health* 2014; 17: A510.

70. Pizzi LT, Seligman NS, Baxter JK, Jutkowitz E, Berghella V. Cost and cost effectiveness of vaginal progesterone gel in reducing preterm birth: an economic analysis of the PREGNANT trial. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 467-478.

71. Eke A, Buras A, Drnec S, Woo J. Vaginal progesterone versus cervical cerclage for the prevention of preterm births in women with a sonographically short cervix - a cost effectiveness and decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(Suppl): S367-S368.

72. Werner EF, Hamel MS, Orzechowski K, Berghella V, Thung SE. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: an update. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 554.e1-6.

73. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016 Feb 12. pii: S0002-9378(16)00304-5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.192. [Epub ahead of print]

This article has been selected for Journal Club.

A slide presentation, prepared by Dr Katherine Goetzinger, one of UOG's Editors for Trainees, is available online.

Chinese translation by Dr Yang Fang. Spanish translation by Dr Masami Yamamoto.

Adela Horodisteanu-Banuh¹, Marina Arama², Alexandru Holostenco², Lilia Chiosea¹,
Violeta Baltă³, Dorina Savoschin¹, Natalia Chiper¹
**IERARHIZAREA FACTORILOR DE RISC ÎN EVOLUȚIA NEFAFORABILĂ
A PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPIII SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

²IMSP Spitalul clinic municipal de copii “V. Ignatenco”,

³ Direcția sănătății a Consiliului municipal Chișinău

SUMMARY

**HIERARCHICAL APPROACH TO DETERMINING RISK FACTORS FOR UNFAVORABLE EVOLUTION
OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN UNDER-5 IN MOLDOVA**

Key words: pneumonia, children, mortality, risk factors.

Aim of the study: *to estimate risk factors and barriers in reducing mortality level in children under-5 with pneumonia in the Republic of Moldova.*

Materials and methods: *the study included data obtained by the evaluation of 177 cases of children treated with acute community-acquired pneumonia, aged from 29 days to 5 years. Analysis also included data from confidential audit of 44 cases of death caused by pneumonia in the period 2013-2014 in the district hospitals of the country. In order to estimate the role of medico-social risk factors for under-five mortality in children caused by acute respiratory infections in Moldova were used questionnaires and statistical methods of data analysis (ANOVA, t-Student, RR) and EpiInfo 7.1.5.2 software.*

Results: *the study showed that in half of the cases children deceased at home, having normal ante- and perinatal history (good birth weight, Apgar score higher than 7 points ($\chi^2 = 3.84$; $p < 0.05$). The study confirmed again the fact that deaths of children under the age of 5 years at home are caused by a broad spectrum of medical and social risk factors. Amongst them, an obviously negative has the following: low educational level of parents, alcohol consumption by family members, and lack of knowledge of disease signs in case of illness at the child ($p < 0.05$).*

Conclusions: *thus, about 87.8% of the deaths that occurred in children under 5 years caused by pneumonia could be avoided.*

РЕЗЮМЕ

**ИЕРАРХИЗАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ
У ДЕТЕЙ ДО 5-ТИ ЛЕТ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА**

Ключевые слова: пневмония, дети, смертность, факторы риска

Цель исследования: *оценка факторов риска и барьеров для снижения смертности от пневмонии детей до пяти лет в Молдове.*

Материалы и методы: *используя специально разработанный вопросник, был проведен конфиденциальный аудит 44 случаев смерти от пневмонии детей в возрасте от 29 дней до 5 лет, зарегистрированных в республике в 2013-2014 годах, а затем сравнительный анализ этих случаев со 177 случаями благоприятного исхода пневмонии у детей соответствующего возраста. Статистическая обработка данных (ANOVA, критерий Стьюдента, χ^2 , RR) проводилась с помощью программы EpiInfo 7.1.5.2.*

Результаты: *было установлено, что в половине случаев смерть наступила на дому, причем эти дети, были рождены в срок, естественным путем, без осложнений, с нормальным весом и высокой (более 7-ми баллов) оценкой по Апгар ($\chi^2 = 3,84$; $p < 0,05$). Исследование подтвердило, что смерть детей в возрасте до пяти лет от пневмонии на дому была обусловлена множеством взаимовлияющих медико-социальных факторов. Наиболее значимые факторы риска: низкий уровень образования матери и отца, злоупотребление алкоголем в семье, отсутствие своевременного обращения за медицинской помощью в случае болезни ребенка ($p < 0,05$).*

Заключение: *таким образом, около 87,7% летальных исходов от пневмонии среди детей до пяти лет можно было предотвратить.*

Agențiile ONU estimează că viețile a aproape 12000 de copii sunt salvate în fiecare zi, în principal datorită accesului la sistemul sanitar și programelor de vaccinare. Cel mai recent raport realizat de ONU, Banca Mondială (BM), OMS și UNICEF arată că în continuare mor în fiecare zi 16000 de copii sub cinci ani [5,6,7]. Aproximativ 2/3 dintre toate cazurile de mortalitate în rândul copiilor sub 5 ani sunt provocate de maladiile infecțioase și de cauze ce pot fi prevenite [1,2,4]. Deoarece un loc prioritar în structura cauzală a mortalității infantile revine maladiilor căilor respiratorii, maladiilor infecțioase, traumelor, adică patologiilor evitabile, este certă necesitatea elaborării unor programe de intervenție care să fie implementate printr-o cooperare intersectorială sinergică.

Astfel, OMS promovează pentru reducerea cazurilor de morbiditate și mortalitate implementarea ghidurilor și protocoalelor standarde/unificate de management având ca scop promovarea practicilor bazate pe dovezi, reducerea tratamentelor neargumentate, inclusiv a antibioterapiei. Totodată, OMS și alte organisme internaționale științifice elaborează instrumente de audit clinic, adaptate la realitățile din diferite regiuni, menite pentru utilizarea în practica atât a unor instituții medicale, cât și la nivel de țară pentru evaluarea respectării ghidurilor și protocoalelor la diferite nivele de asistență medicală acordată copiilor. În baza rezultatelor evaluărilor/autoevaluărilor sistematice instituțiile și factorii de decizie pot elabora măsuri de depășire a barierelor în reducerea morbidității și mortalității copiilor prin îmbunătățirea serviciilor prestate.

Diminuarea mortalității infantile și a copiilor sub 5 ani, care constituie în Republica Moldova 9,4% și respectiv 11,7% și care depășește indicatorii medii europeni de circa 2 ori, rămâne a fi unul dintre principalele obiective trasate. Eforturile întreprinse în acest domeniu (implementarea CIMC, 1998; reforma serviciului de asistență medicală urgentă la copii, 2008; implementarea protocoalelor clinice naționale, 2009; colaborarea intersectorială pentru reducerea mortalității copiilor; actualizarea Standardelor de supraveghere a copilului în condiții de ambulator, 2013), au contribuit la diminuarea deceselor infantile.

Deoarece printre locurile prioritare în structura cauzală a mortalității infantile, se numără maladiile căilor respiratorii (locul trei în structura cauzală a mortalității infantile și a copiilor sub 5 ani în republică, respectiv— 10,9% și 11,5%. în anul 2016), maladiile infecțioase, traumele, adică patologiile convenționale evitabile, este clar că există rezerve esențiale pentru ameliorarea situației în acest domeniu în republică.

Astfel, aproximativ 1/3 dintre toate cazurile de mortalitate în rândul copiilor sub 5 ani în Republica Moldova sunt prevenibile. Ținând cont de faptul că problema mortalității infantile este în vizor la nivel global, autoritățile Republicii Moldova își consolidează eforturile pentru combaterea acestui fenomen.

Scopul studiului: estimarea factorilor de risc și a barierelor în reducerea mortalității copiilor sub 5 ani cauzată de pneumonie în Republica Moldova.

Materiale și metode: în cadrul studiului efectuat, datele evaluării a 177 cazuri tratate de pneumonie acută la copii cu vârsta cuprinsă de la 29 zile până la 5 ani, au fost contrapuse datelor auditului confidențial a 44 cazuri de deces al copiilor de pneumonie în perioada 2013-2014 în raioanele republicii, în scopul estimării factorilor de risc medico-sociali pentru mortalitatea copiilor sub 5 ani prin maladii respiratorii acute în RM, utilizând metoda de chestionare, metode statistice (ANOVA, criteriul Student, RR) cu aplicarea programului statistic *EpiInfo 7.1.5.2*.

Pentru fiecare copil inclus în studiu a fost completat un chestionar special elaborat cu scopul delimitării factorilor medico-biologici, sociali și ereditari. Chestionarul de evaluare a cuprins o gamă largă de subiecte, despre care se presupune că acționează direct sau indirect, ca factori favorizanți, cauzali sau de risc în mortalitatea infantilă cauzată de pneumonie: existența și accesibilitatea serviciilor sociale și medicale; condițiile socio-economice ale familiei; nivelul de școlarizare al mamei și al tatălui; antecedente familiale, datele anamnestice etc.

Rezultate și discuții. În lotul copiilor vindecați au predominat pacienții cu vârsta mai mare de 1 an – 66,5% cazuri, urmați de copii cu vârsta 6-11 luni - 23,9%, apoi de cei cu vârsta cuprinsă între 3-5 luni și cu vârsta 28 zile–2 luni, (7,9% și respectiv 1,7%). Conform vizei de reședință, printre copiii vindecați de pneumonie, au predominat copiii din mediul urban – 52,8% contra 47,2% din mediul rural.

În lotul copiilor decedați în urma pneumoniei în 88,5% cazuri, copiii au decedat în primele 6 luni de viață, iar în lotul celor decedați la domiciliu 96,4% copii aveau vârsta de până la 6 luni de viață. Cca 86,4% copii decedați erau din mediul rural și doar 13,6% din localități urbane.

Evaluarea *anamnezei familiale* a relevat că în lotul copiilor însănătoșiți de pneumonie au predominat familii cu ambii părinți prezenți (93,7%), și doar 6,2% cazuri proveneau din familii monoparentale. E de menționat numărul cert mai mare de mame solitare în lotul copiilor decedați – 27,3% contra 6,2% ($p=0,0002$). Notăm că, conform statisticilor oficiale (Situația copiilor în Republica Moldova în anul 2015) familiile monoparentale reprezintă 5,2% din totalul familiilor cu copii.

În corespundere cu recomandările actuale de management al pneumoniei comunitare, unii pacienți pot fi tratați cu succes la domiciliu. Dar condițiile de trai nesatisfăcătoare, fiind un semn de vulnerabilitate socială, sunt un criteriu de spitalizare. Studiul efectuat de noi a arătat că în 85,2% cazuri copiii din lotul celor vindecați aveau condiții satisfăcătoare de trai. Totodată, în cca 57,1% cazuri familiile în cadrul cărora au

decedat copii aveau condiții de trai nesatisfăcătoare, vis-a-vis de doar 14,7% cazuri în lotul copiilor vindecați (RR=4,4; 95%IC:2,6-7,5; p<0,0001).

Datele relatate de Biroul Național de Statistică (anul 2015) privind veniturile familiilor ne relevă venituri substanțial mai mici în familiile cu copii, comparativ cu veniturile familiilor fără copii. Estimarea

nivelului socio-economic al ambelor loturi de studiu a elucidat nivelul socio-economic scăzut la 70,7% dintre familiile din care proveneau copiii care au decedat la domiciliu, comparativ cu 24,5% cazuri nivel socio-economic scăzut în familiile a căror copii s-au însănătoșit (p=0,0000), (fig. 1).

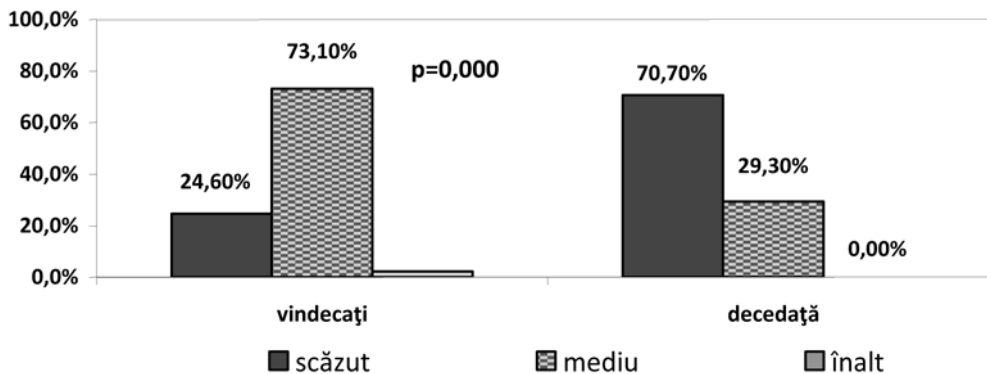


Fig. 1. Nivelul socio-economic al familiilor copiilor incluși în studiu (%).

În familiile cu copil însănătoșit după pneumonie, în 99,2% cazuri, părinții nu consumă alcool, iar în lotul copiilor decedați, abuzul de alcool a fost înregistrat în 46,7% cazuri, ceea ce ne sugerează că alcoolismul părinților este un factor de risc semnificativ pentru decesul copilului (RR=8,3; 95%IC:5,2-13,5; p=0,0000).

Grupa de vârstă a mamei: în eșantionul copiilor vindecați de pneumonie predomină mamele cu vârsta cuprinsă între 26-35 ani – 57,1%, urmată de cea între 19-25 ani – 34,3%, iar femeile cu vârsta de 16-18 ani și cele de 36-45 ani au constituit respectiv 0,5% și 8,0% cazuri. O situație similară s-a regăsit și în lotul copiilor decedați, unde la fel au predominat mamele cu vârsta cuprinsă între 26-35 ani – 50,0%, urmate de cele cu vârsta de 19-25 ani – 35,7% cazuri, însă mamele cu vârsta sub 18 ani au fost în 9,8% cazuri contra 0,6% din lotul celor vindecați (p=0,005), (tab. 1).

Tabelul 1

Distribuția mamelor copiilor incluși în studiu în funcție de vârstă (%)

Vârsta mamei (ani)	Copii vindecați		Copii decedați		p
	abs.	%	abs.	%	
≤18	1	0,6%	4	9,5%	0,005
19-25	60	34,3%	15	35,7%	>0,05
26-35	100	57,1%	21	50,0%	>0,05
36-45	14	8,0	2	4,8%	>0,05
TOTAL	42	100%	175	100%	

Educația mamei constituie unul dintre indicatorii cu rol predictiv pentru sănătatea și supraviețuirea copilului. În lotul copiilor vindecați predomină mamele cu studii medii – 42,9% contra 11,1% la copiii

decedați (RR=11,3; 95%IC:4,6-27,5; p=0,0001). La fel, în lotul copiilor vindecați cca 37,2% mame aveau studii superioare contra a doar 5,7% mame cu studii superioare în lotul copiilor decedați (p=0,01), (tab. 2). Această diferență semnificativă a ratelor de mortalitate infantilă, în funcție de nivelul de educație al mamei a fost elucidată și în alte studii epidemiologice, de exemplu în „Cauzele medico-sociale ale mortalității copiilor sub 5 ani la domiciliu și în primele 24 de ore de la internare” (București, 2005).

Tabelul 2

Nivelul de școlarizare al mamelor copiilor incluși în studiu (%)

Nivelul de studii	Copii vindecați		Copii decedați		p
	abs.	%	abs.	%	
Primare	24	19,8%	30	83,3%	0,0001
Medii	52	42,9%	4	11,1%	0,0001
Superioare	45	37,2%	2	5,6%	0,01

O situație similară s-a constatat și cu privire la nivelul de studii al tăticilor – jumătate (54,9%) din tăticii copiilor vindecați aveau studii medii și aproximativ 1/4 (24,3%) – studii superioare, însă la cei decedați nu s-a delimitat nici un caz cu studii superioare la tăticii și doar aproximativ 1/3 (30,1%) aveau studii medii (RR=1,3; 95% IC:1,1-1,4; p=0,002).

Mai mult de jumătate din numărul copiilor din lotul celor vindecați de pneumonie (56,1%) au beneficiat de îngrijire satisfăcătoare la domiciliu, iar 1/3 (39,2%) din aceștia aveau o îngrijire bună (fig. 2), vis-a-vis de 1/2 (50%) copii din lotul celor decedați, care erau îngrijiți nesatisfăcător la domiciliu (RR=6,5; 95% IC:4,0-10,5; p=0,0000).

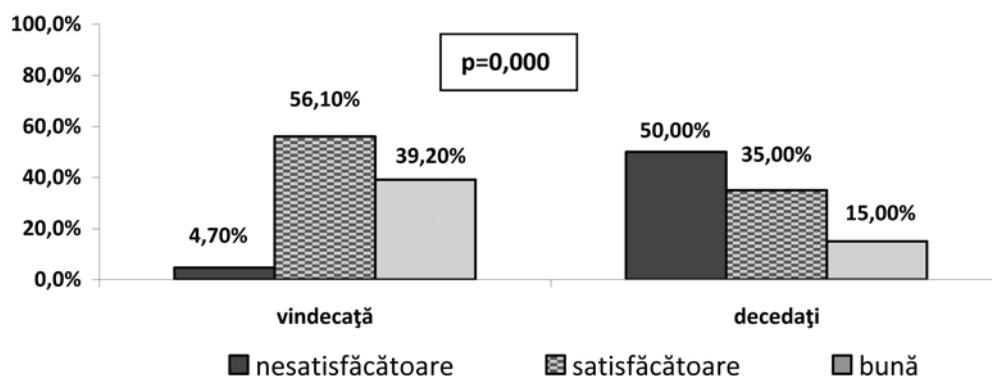


Fig. 2. Nivelul de îngrijire la domiciliu al copiilor incluși în studiu (%).

Din datele *Cercetării Bugetelor Gospodăriilor Casnice (Situția copiilor în Republica Moldova în anul 2015)*, rezultă că în medie la o familie cu copii revin 1,6 copii. În studiul nostru majoritatea familiilor din lotul copiilor vindecați (93,1%) aveau 1-2 copii, în medie $1,6 \pm 0,7$ copii per familie, iar în lotul copiilor decedați de pneumonie acest procent a constituit 72,1%, iar în medie $1,9 \pm 1,2$ copii per familie.

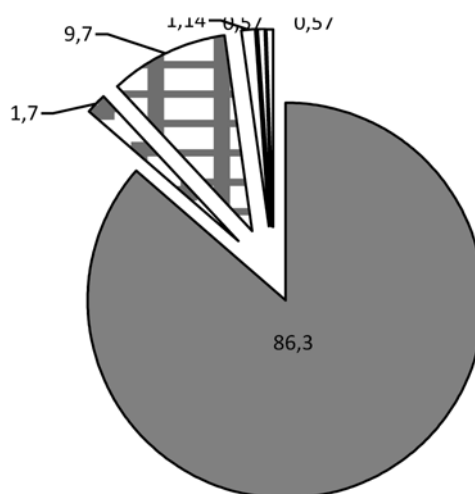
Cca 14,3% familii din lotul copiilor decedați au mai avut cazuri de deces al copiilor anterior, vis-a-vis de doar 1,2% din familiile copiilor vindecați după pneumonie ($p=0,0002$).

Analiza *anamnezei vieții* copiilor sub 5 ani ce au suportat pneumonie, relevă o evoluție complicată a gravității, preponderent la mamele copiilor decedați – cca 2/3 (60,4%) cazuri, comparativ cu 36,2% cazuri la mamele copiilor care s-au înșănătoșit ($p<0,0001$).

Un alt parametru analizat a fost termenul de gestație cca 89,02% din cadrul copiilor înșănătoșiți s-au născut la 38-42 săptămâni de gestație, comparativ cu doar puțin mai mult de 1/2 (57,4%) copii născuți la termen în rândul celor decedați ($p<0,0001$). Astfel, printre copiii decedați o rată de 38,1% s-au născut prematur având termenul de gestație de 32-37 săptămâni, iar 4,7% s-au născut cu termenul de 28 – 31 săptămâni de gestație. Ponderea copiilor născuți prematur în cazul copiilor înșănătoșiți a fost foarte mică, de doar 2,4% (tab. 3).

În eșantionul de studiu 86,3% copii înșănătoșiți s-au născut pe cale naturală fără complicații, comparativ cu 72,1% cazuri în rândul copiilor decedați ($p=0,013$).

Evoluție complicată a nașterii au avut cca 7% din mamele copiilor decedați și doar 1,7% cazuri – mamele copiilor înșănătoșiți ($p=0,092$). Dar totodată, ponderea mamelor care au născut prin operație cezariană este mai mare printre copiii vindecați – 9,7%, comparativ cu cca 7% copii decedați născuți prin operația cezariană ($p=0,771$). La fel, 4,7% copii decedați au prezentat asfixie la naștere, comparativ cu 1,1% din rândul copiilor vindecați, $p=0,175$ (fig. 3 și 4).



- pe cale naturală, fără complicații
- pe cale naturală, cu complicații
- prin operație cezariană
- asfixie
- infecții
- NS

Fig. 3. Evoluția nașterii în rândul copiilor vindecați de pneumonie (%)

Tabelul 3

Termenul de gestație la care s-au născut copiii decedați comparativ cu cei înșănătoșiți (%)

Termen de gestație (săptămâni)	Copiii decedați	Copii înșănătoșiți	p
28-31	4,76	2,44	0,6041
32-34	19,05	1,22	0,0001
35-37	19,05	6,71	0,0293
38-42	57,14	89,02	0,0001
>42	-	0,61	

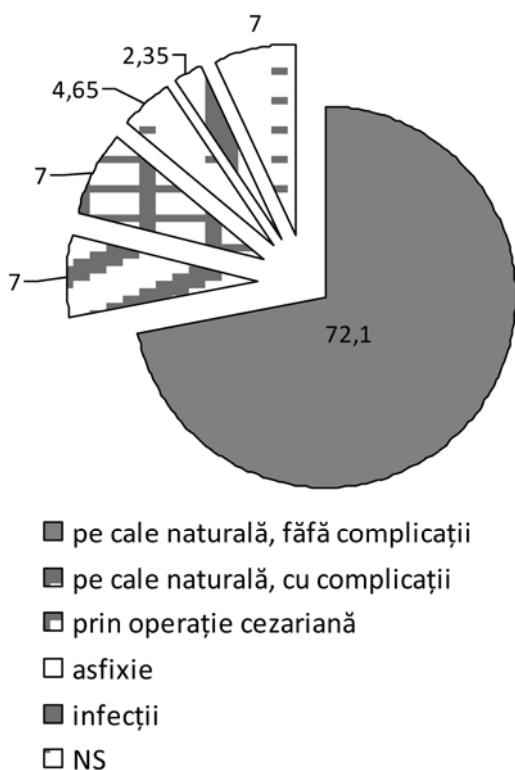


Fig. 4. Evoluția nașterii la copiii decedați din cauza pneumoniei (%)

Greutatea la naștere este un element predictiv deosebit de important al mortalității infantile. În ultima sută de ani, greutatea mică la naștere a fost semnalată constant ca o problemă gravă de sănătate publică în lume. Într-o lucrare a autorilor români, pe o analiză de peste 100 ani, se relevă contribuția importantă pe care a avut-o greutatea mică la naștere în producerea deceselor infantile în România de la începutul secolului al XX-lea până în prezent. Autorii subliniază faptul că „prematuritatea patologică cu un nou-născut înainte de termen sau la termen, dar deficient dezvoltat și greu adaptabil la viața extrauterină, au constituit principalele cauze directe sau favorizante de moarte ale nou-născuților între 0 și 1 an de vârstă în România”.

În cadrul studiului efectuat printre copiii vindecați, greutate mică la naștere (1500-2499g) au avut doar 7,3% copii, greutatea 2500-3499g – 39,4% copii, 3500-3999g. – 46,7% copii, iar 6,9% copii s-au născut cu masa mai mare de 4000 g. În rândul copiilor decedați, un copil (2,3%) a avut greutatea foarte mică la naștere 1000-1499g; masa 1500-2499g s-a regăsit în cazul a 30,2% copii, iar aproximativ 2/3 copii (60,4%) s-au născut cu masa cuprinsă între 2500-3999g. Iar 7% din copiii care au decedat ulterior, s-au născut cu masa la naștere peste 4000 g. (tab. 4).

Pentru aprecierea cât mai complexă a stării de sănătate a copilului la naștere, din fișele medicale ale copiilor, aflate la medicul de familie, a fost extras și

scorul Apgar. Astfel, în lotul copiilor care s-au însă-nătoșit, scorul Apgar la naștere a constituit în medie $7,74 \pm 1,5$ puncte, vis-a-vis de $7,1 \pm 1,5$ în lotul copiilor decedați. Totodată, copiii decedați în spital aveau scorul Apgar la naștere mai mic, comparativ cu cei decedați la domiciliu (respectiv $6,7 \pm 2,3$ vis-a-vis de $7,2 \pm 0,9$).

Tabelul 4

Masa corpului la naștere a copiilor investigați decedați de pneumonie, comparativ cu cei vindecați (%)

Masa corpului la naștere, g	Copii vindecați	Copii decedați	p
1000-1499	-	2,33	
1500-2499	7,3	30,23	0,029
2500-3499	39,4	41,86	0,861
3500-3999	46,7	18,60	0,001
≥ 4000	6,7	6,98	1,000

Menționăm că cca 77,1% copii vindecați de pneumonie au avut un scor bun și foarte bun la naștere (scor de 8 și 9 puncte după Apgar), vis-a-vis de 42% copiii născuți cu 8-9 puncte după Apgar printre cei decedați; 17,9% copii din cei vindecați s-au născut cu 7 puncte după scorul Apgar, comparativ cu mai mult de 1/3 copii născuți cu acelaș punctaj printre cei decedați (tab. 5). Doar 5% copii din cei vindecați au avut scorul Apgar mai mic de 7 puncte, comparativ cu 1/5 copii din numărul celor decedați (în cazuri unice – 2-5 puncte).

Tabelul 5

Scorul Apgar la naștere al copiilor investigați decedați de pneumonie, comparativ cu cei vindecați (%)

Scorul Apgar	Copii vindecați	Copii decedați	p
<4 puncte	-	6,4	
5 puncte	2,8	3,2	1,000
6 puncte	2,1	12,9	0,021
7 puncte	17,9	35,5	0,049
8 puncte	71,4	32,3	0,0001
9 puncte	5,8	9,7	0,422

Anamneza perinatală fără devieri patologice nu protejează copilul de la moartea la domiciliu din cauza pneumoniei banale. Astfel, printre copiii decedați în staționar au fost doar 25% născuți la termen, pe cale naturală, fără complicații având o greutate relativ bună, vis-a-vis de 53,6% copii „condiționat însă-nătoși” la naștere în lotul copiilor decedați la domiciliu ($\chi^2=3,84$; $p<0,05$).

Evaluarea alimentației copiilor în primele 6 luni de viață a relevat că 79,3% copii din lotul celor însă-nătoși au fost alimentați exclusiv la piept, doar 12,1% au fost alimentați artificial și 8,1% – alimentați mixt. În rândul copiilor decedați ponderea celor alimentați

la sân în primele 6 luni este mult mai mică, de doar 42,8%, totodată este mare ponderea celor alimentați artificial – 1/3 (33,3%) și mixt – 16,7% copii (tab. 6).

Tabelul 6

Alimentația copiilor investigați în primul an de viață (%)

Alimentația în primul an de viață	Copii vindecați	Copii decedați	P
Naturală	79,3	42,8	0,0001
Mixtă	8,1	16,7	0,141
Artificială	12,1	33,3	0,002
Nu se știe	0,6	7,14	0,024

Rata copiilor vaccinați conform vârstei a fost mai mică printre copiii decedați – 61,5% cazuri, și 30,7% copii au fost vaccinați incomplet. În lotul copiilor vindecați, numărul celor vaccinați conform vârstei, a fost mai mare copii – 79,8% și doar 20,2% erau vaccinați incomplet (tab. 7).

Tabelul 7

Rata vaccinării copiilor investigați (%)

Vaccinarea	Copii vindecați	Copii decedați	P
Vaccinat conform vârstei	79,8	61,5	0,021
Vaccinat incomplet	20,2	30,7	0,199
Nu se știe	-	7,7	-

Evaluarea rolului factorilor de risc cu potențial predispozant în producerea decesului copiilor sub 5 ani din cauza infecției respiratorii acute, în special pneumoniei, prin calcularea riscului relativ (RR cu 95%IC) și a odds ratio (OR) poartă un caracter preventiv: ea ne permite pronosticarea nivelului mortalității copiilor din cauza pneumoniei în cazul diminuării sau înlăturării influențelor negative ale unor factori și are drept scop elaborarea de măsuri direcționate spre reducerea indicatorului dat (fig. 5).

Ierarhizarea factorilor conform gradului de inducere a riscului de deces al copiilor sub 5 ani cu pneumo-

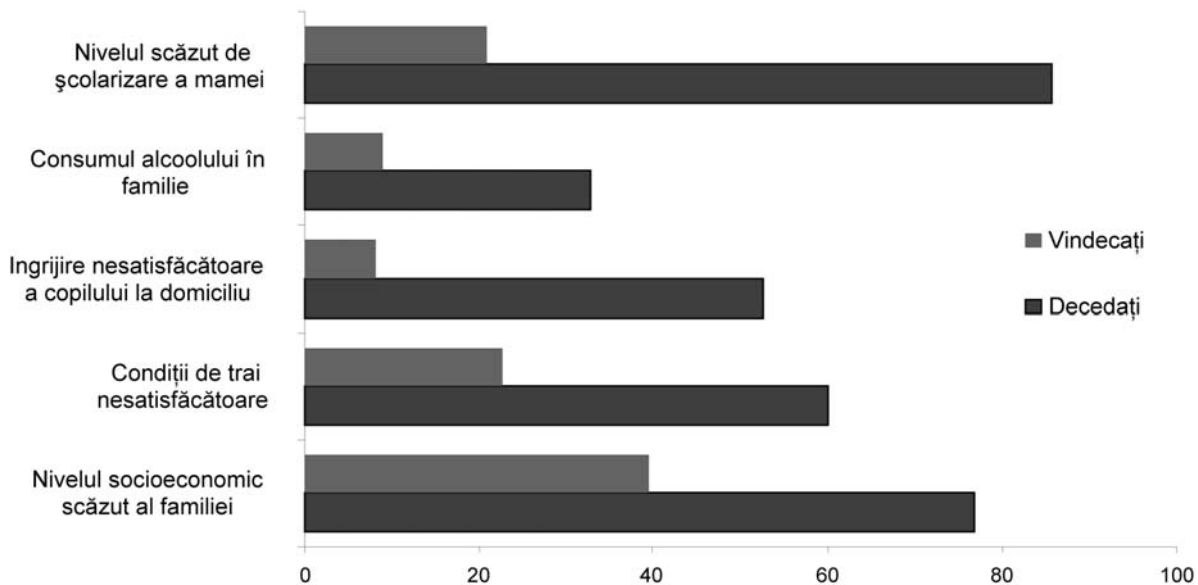


Fig. 5 Cei mai semnificativi factori sociali ce prezintă un risc pentru decesul copiilor sub 5 ani de pneumonie acută

nie acută relevă ca cei mai semnificativi factori de risc factorii sociali. Astfel, copilul născut într-o familie cu nivel socio-economic nesatisfăcător, cu consum excesiv de alcool, cu 3 și mai mulți copii, cu nivelul scăzut al școlarizării părinților, a căror abilități părintești nu permit solicitarea asistenței medicale la timp, are un risc foarte mare de a deceda din cauza pneumoniei, indiferent de starea generală a sănătății lui (fig. 5).

Concluzii: studiul a reconfirmat faptul că decesele copiilor sub 5 ani din cauza pneumoniei, sunt cauzate de o multitudine de factori medico-sociali care se întrepătrund. Contrar așteptărilor, aproape în jumătate de cazuri copiii decedază fiind născuți la termen,

pe cale naturală, fără complicații, cu greutatea bună și scorul Apgar mai mare de 7 puncte. Dintre factorii cu influență cert negativă se evidențiază: nivelul scăzut de școlarizare al mamei și al tatălui, consumul alcoolului în familie și îngrijirea nesatisfăcătoare a copilului la domiciliu. Astfel, factorii medico-biologici, precum nașterea la termen, lipsa complicațiilor intranatale, greutate bună la naștere și scorul Apgar mai mare de 7 puncte, nu sunt factori protectori pentru producerea decesului la domiciliu din cauza pneumoniei, în cazul în care copilul provine dintr-o familie defavorizată social.

Bibliografie

1. Johnson HL, Liu L, Fischer-Walker C, Black RE. Estimating the distribution of causes of death among children age 1-59 months in high-mortality countries with incomplete death certification. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(4):1103-14.

2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.

3. Mortality in children and adolescents from unintentional injuries (falls, drowning, fires and poisoning), European Environment and Health Information System, December 2009,

4. Nolte, E., McKee, M., Measuring the health of nations: analysis of mortality amenable to health care, *BMJ*, 2003. Nov 15; 327 (7424).

5. Report 2015 Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation Levels & Trends in Child Mortality

6. UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA/Population Division. Levels and Trends in Child Mortality 2015.

7. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & trends in child mortality. New York: UNICEF, 2014 16 September 2014. <http://www.childmortality.org>

© Babintseva Anastasiya, Agafonova Lyudmila, Koshurba Ilya, Frunza Alina, Bevtsik Andriy

Babintseva Anastasiya, Agafonova Lyudmila, Koshurba Ilya, Frunza Alina, Bevtsik Andriy
**NEONATAL ACUTE KIDNEY INJURY: PREDICTIVE AND DIAGNOSTIC VALUE
OF URINARY PROTEIN BIOMARKERS**

*Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine*

SUMMARY

Key words: term newborn, acute kidney injury, urinary concentration of total protein, urinary albumin, urinary immunoglobulin G, urinary α 1-microglobulin, urinary β 2-microglobulin, ROC-analyses.

Background. *The prevalence of acute kidney injury (AKI) reaches ~30% in neonates admitted to a tertiary level neonatal intensive care unit. Novel urinary biomarkers are useful for the prediction and diagnosis of AKI. The objective of this work was to determine the predictive and diagnostic value of urinary protein biomarkers for AKI in critically sick full-term newborns.*

Materials and methods. *A prospective cohort study of 150 full-term neonates was performed. Group I included 55 healthy newborns, group II – 50 critically ill newborns without AKI, group III – 45 critically ill newborns with AKI. Creatinine levels in serum (SCr), urinary concentration of total protein (UTPr), urinary albumin (UAlb), urinary immunoglobulin G (UIgG), urinary α 1-microglobulin (U α 1-MG) and β 2-microglobulin (U β 2-MG) were measured on the 3rd day of life. In case the data were available, 2×2 tables were constructed to derive sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR) and cut-off level of urinary protein biomarkers. The area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve was used to deduce the diagnostic accuracies of them.*

Results. *Considering AUROC values, the results of the conducted statistical analysis demonstrated that the biggest diagnostic value concerning AKI determination in critically ill term newborns was peculiar for the model with determination of UIgG level (AUROC 0.79; 95% CI 0.69-0.88, $p < 0.001$ with cut-off level ≥ 5.1 mg/L). Similar diagnostic value was found in the models with determination of U α 1-MG (AUROC 0.73; 95% CI 0.64-0.84, $p < 0.05$ with cut-off level ≥ 42 mg/L) and UTPr (AUROC 0.73; 95% CI 0.62-0.83, $p < 0.05$ with cut-off level ≥ 186 mg/L). The model with determination of UAlb (AUROC 0.64; 95% CI 0.53-0.76, $p < 0.05$ with cut-off level ≥ 23.0 mg/L) possessed the least diagnostic value. The laboratory test with determination of U β 2-MG level demonstrated the absence of diagnostic value concerning AKI determination in term newborns (AUROC 0.56; 95% CI 0.5-0.68, $p > 0.05$ with cut-off level ≥ 2.95 mg/L).*

Conclusions: 1. A comprehensive clinical-paraclinical examination should be performed for timely diagnostics of AKI in critically ill term newborns with determination of early markers of renal dysfunction including urinary protein

biomarkers. 2. Considering the values of AUROC the level of diagnostic value of the presented biomarkers concerning detection of AKI was determined: UIgG > U α 1-MG, UTPr > UAlb with absent diagnostic value of U β 2-MG. 3. None of the presented diagnostic models demonstrated high discriminating ability with high values of Se and Sp at the same time concerning detection of AKI in critically ill newborns.

Introduction: The prevalence of acute kidney injury (AKI) reaches ~30% in neonates admitted to a tertiary level neonatal intensive care unit [1]. In most studies, perinatal asphyxia, sepsis, respiratory distress syndrome, dehydration, congestive heart failure and nephrotoxic drugs are the most commonly associated conditions [2, 3]. The most common form of AKI in neonates is prerenal failure due to renal hypo-perfusion or ischemia. And newborn infants are vulnerable to acute tubular necrosis or cortical necrosis [3].

Current identification of AKI relies on acute elevation of serum creatinine (SCr), but SCr-based definitions are hampered by numerous problems: most important, that SCr is a measure of function, not damage. In neonates, SCr-based AKI definitions present additional challenges because SCr levels on postnatal day 1 reflect maternal SCr, which declines over the next week or weeks depending on gestational age. In addition, acute changes in fluid status, which occur during this time period, may have an important effect on SCr values [4].

Novel urinary biomarkers are useful for the prediction of AKI. Most promising are the urine markers neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, kidney injury molecule and other. Each of these has shown considerable promise diagnosing AKI earlier than serum creatinine using disease controls [5]. Improving the ability to reliably detect AKI would have important implications in the ability to care for critically ill neonates and will also improve the ability to perform clinical research [4]. But many significant questions, including how to best define, risk factors for, incidence of, early diagnosis, reference level of new markers, association with other co-morbidities, and the short-term and long-term outcomes after AKI remain unanswered [1].

The **objective** of this work was to determine the predictive and diagnostic value of urinary protein biomarkers for acute kidney injury (AKI) in critically sick full-term newborns.

Materials and methods. A prospective cohort study of 150 full-term neonates was performed. Group I included 55 healthy newborns, group II – 50 critically ill newborns without AKI, group III – 45 critically ill newborns with AKI.

The critically sick neonates were grouped on the basis of the neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (nTISS) and they had maximum nTISS score 20 or higher [6]. The definition of AKI proposed by Jetton and Askenazi based on the Neonatal Acute Kid-

ney Injury (AKIN) classification was used: increase of SCr by 0.3 mg/dl (25.6 μ mol/l) or by 150-200% from the previous value and/or level of urine output less than 0.5 ml/kg/h for 6 to 12 hours [7]. The exclusion criteria of the study were birth weight \leq 2500 g, early neonatal sepsis and major congenital anomalies of the kidneys and urinary tract.

Urine and blood samples were collected on the 3rd day and in cases of anuria/oliguria after restoration of diuresis. Creatinine levels in serum (SCr) were measured using enzymatic method. The urinary concentration of total protein (UTPr) was measured using protein dye-binding method, urinary albumin (UAlb) – immunoturbidimetric method, immunoglobulin G (UIgG), α 1-microglobulin (U α 1-MG) and β 2-microglobulin (U β 2-MG) – immunonephelometric method. All the tests kits were manufactured by the laboratory Gemeinschaftslabor Cottbus (Germany).

The study was approved by the research ethics committee of Bukovinian State Medical University. Informed written consent was obtained from parents prior to enrollment of their babies into the study. All studies were conducted in compliance with the basic provisions of the Good Clinical Practice (1996), Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles for Medical Research (1964 - 2008).

Statistical analysis was performed by means of the software Statistica 7.0 (StatSoftInc., USA). The results of each group are expressed as mean (M) \pm standard deviation (SD) for symmetric distributions. The normality of data distribution was tested using the Shapiro-Wilks test for sample size \geq 30. To compare continuous variables, parametric tests (independent t test) were used. Fisher's exact test was used to compare categorical variables. The difference of the parameters was considered to be statistically significant with $p < 0.05$. In case the data were available, 2 \times 2 tables were constructed to derive sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR) and cut-off level of urinary protein biomarkers. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to deduce the diagnostic accuracies of them.

Results. No statistical differences exist in the gestational age, body weight or gender signs of the three respective groups (Tab.1).

Table 1.

Neonatal epidemiological data.

	Group I (n=55)	Group II (n=50)	Group III (n=45)
Gestational age, week, M±SD	39.1±1.15	38.9±1.34	39.0±1.39
Body mass, g, M±SD	3396.1±437.43	3374.9±521.4	3459.5±494.17
Sex (boys), n (%)	32 (58.2)	28 (56.0)	28 (62.2)
Sex (girls), n (%)	23 (41.8)	22 (44.0)	17 (37.8)

The healthy newborns did not have any problems in their early neonatal period.

The critically ill neonates from group II had more serious disorders in the first week of their life. 15 (30.0%) newborns had signs of moderate asphyxia, 3 (6.0%) had severe asphyxia, 8 (16.0%) had meconium aspiration, 10 (20.0%) had moderate hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), and 14 (28.0%) had severe HIE. Most newborns in this group had clinical signs of multiple organ dysfunction syndrome (MODS): all of them had severe respiratory failure, 12 (24.0%) had cardiovascular failure, 9 (18.0%) had hemorrhagic syndrome, 6 (12.0%) had seizures, 5 (10.0%) had anemia, and 3 (6.05%) had necrotising enterocolitis.

In group III, 8 (17.8%) newborns had signs of moderate asphyxia, 12 (26.7%) had severe asphyxia ($p_{II-III}<0.05$), 9 (20.0%) had meconium aspiration, 6 (13.3%) had moderate HIE, and 10 (22.2%) had severe HIE. MODS occurred in all critically ill full-term neonates with AKI. Severe respiratory failure was found in all 45 (100.0%) patients in group III, cardiovascular failure in 31 (68.9%; $p_{II-III}<0.05$), hemorrhagic syndrome in 9 (20.0%), seizures in 9 (20.0%), and anaemia in 8 (17.8%). 8 (17.8%) neonates with AKI developed necrotising enterocolitis ($p_{II-III}<0.05$). Certain association between AKI and severe asphyxia, cardiovascular failure, and necrotising enterocolitis was found.

The results of measurement of biochemical serum and urine markers are presented in Tab. 2. The established marker of renal dysfunction SCr was significantly higher in the groups of critically ill newborns with AKI as compared to the group of patients

without AKI and healthy newborns. The critically ill newborns without AKI displayed significantly higher values of SCr as compared to the healthy neonates. The results of the study did not demonstrate critical level of SCr in group III. It was due to detection of a common group of patients with AKI exceeding the criteria of SCr level, urine output or a combination of the two.

The results of the examination of urinary protein biomarkers demonstrated that critically ill term newborns without AKI had moderate disorders of the renal tubular apparatus functioning with relatively preserved functions of glomerular barrier. It was evidenced by statistically much higher rates of urinary excretion of UAlb and U α 1-MG with relatively stable rates of UIgG and U β 2-MG in infants of the II group as compared to the infants from the I group. AKI formation in term children is accompanied by total disorders in the functioning of glomerular and tubular renal apparatus. It was evidenced by statistically much higher rates of UTPr, UAlb, UIgG, U α 1-MG in children of the III group as compared to the children from the II and I groups of the study.

The glomerular basement membrane, vascular endothelium of the capillaries and podocytes are components of the glomerular filtration barrier which prevents leakage of protein. In a healthy neonatal kidney, the proximal tubule function is often not mature enough to prevent leak of smaller proteins and therefore it is normal to see increased urinary protein in a neonates' urine when compared to adult urine. The amount of physiologically normal protein excreted in the urine can be inversely correlated with gestational age [8].

Table 2.

Neonatal biochemical data.

	Group I (n=55)	Group II (n=50)	Group III (n=45)
SCr, μ mol/l, M±SD	41.6±8.49	54.1±11.78*	68.7±15.56**
UTPr, mg/l, M±SD	165.4±64.75	142.5±35.09*	185.5±62.15#
UAlb, mg/l, M±SD	10.5±3.27	17.6±5.38*	21.3±8.63**
UIgG, mg/l, M±SD	4.3±1.19	4.38±0.74	5.73±1.52**
U α 1-MG, mg/l, M±SD	24.2±9.87	32.8±8.41*	42.7±14.74**
U β 2-MG, mg/l, M±SD	2.38±1.11	2.66±0.94	2.41±1.07

* – significant difference from group I, $p<0.05$; # – significant difference between groups II and III, $p<0.05$.

ROC analysis was conducted with calculation of appropriate operational characteristics to determine prognostic and diagnostic value of the presented urinary protein biomarkers concerning neonatal AKI (Tab. 3).

Table 3.

Results of ROC analysis of urinary protein biomarkers for neonatal AKI

		UTPr	UAlb	UIgG	U α 1-MG	U β 2-MG
Cut-off level, mg/l		186	23.0	5.1	42.0	2.95
AUROC	M	0.73	0.64	0.79	0.73	0.56
	95% CI	0.62-0.83	0.53-0.76	0.69-0.88	0.64-0.84	0.5-0.68
p (AUC)		0.002	0.041	<0.001	0.001	0.23
Se, %	M	48.9	46.7	71.1	62.2	71.1
	95% CI	33.7-64.2	31.7-62.1	55.7-83.6	46.5-76.2	55.7-83.6
Sp, %	M	90.0	82.0	82.0	86.0	41.8
	95% CI	78.2-96.7	68.6-91.4	68.6-91.4	73.3-94.2	28.7-55.9
PPV, %	M	81.5	70.0	78.1	80.0	50.0
	95% CI	64.5-91.4	54.5-82.0	65.7-86.9	65.9-89.2	42.8-57.2
NPV, %	M	66.2	63.1	75.9	71.7	63.9
	95% CI	59.2-72.5	55.8-69.8	66.2-83.6	65.9-89.2	50.4-75.5
PLR	M	4.89	2.59	3.95	4.44	1.22
	95% CI	2.02-11.8	1.33-5.06	2.12-7.35	2.16-9.17	0.91-1.64
NLR	M	0.57	0.65	0.35	0.44	0.69
	95% CI	0.42-0.77	0.48-0.88	0.22-0.57	0.30-0.65	0.40-1.20

Discussion. The amount of urinary excreted proteins, especially those of low molecular weight proteinuria, is a result of glomerular filtration of proteins and their reabsorption in the proximal tubules [9]. Acute tubular necrosis is a common cause for AKI especially in the neonatal intensive care unit and as a consequence, proteinuria can be seen in the setting of this [8].

When making the diagnosis of AKI in critically ill children born in physiological term of gestation, the model with UTPr detection demonstrated good discriminating ability with cut-off level ≥ 186 mg/L (AUROC 0.73; 95% CI 0.62-0.83, $p < 0.05$), high Sp (90.0%; 95% CI 78.2%-96.7%) and low Se (48.9%, 95% CI 33.7%-64.2%). It is indicative of the fact that examination of critically ill newborns will not find AKI signs in 90.0% of cases in children with negative test result, but the diagnosis will be confirmed more than in 50.0% of cases with positive laboratory test. PPV, determining the probability of the disease available in a patient in case of a positive result of the test at the present moment, constituted 81.5% (95% CI 64.5%-91.4%); NPV, determining the probability of absence of the disease in case of a negative result of the test at the present moment was 66.2% (95% CI 59.2%-72.5%). Probability of a positive result in a newborn with AKI is approximately 5 times as high compared to a negative result in a child without AKI, which is evidenced by PLR 4.89 (95% CI 2.02-11.8).

Albumin is a 66 kDa, 585-amino acid, negatively charged globular protein found in plasma of mammals. It is produced and excreted by the liver and is the most abundant protein in plasma. Serum albumin is multifunctional as it buffers pH; provides oncotic pressure; and is a carrier protein for a wide range of molecules, including amino acids, fatty acids, inor-

ganic ions, medications, and metabolites. Preventing or reducing urinary albumin excretion thus makes the kidney a key player in "protecting" the organism from excessive loss of albumin and its ligands. Albumin loss in urine has long been used as a marker of kidney injury, whether it originates from glomerular dysfunction, defective total protein reabsorption, or a combination [10].

When making the diagnosis of AKI in critically ill term newborns the model with UAlb determination demonstrated an average diagnostic value with cut-off level ≥ 23.0 mg/L (AUROC 0.64; 95% CI 0.53-0.76, $p < 0.05$). And this model was characterized by high Sp (82.0%; 95% CI 68.6%-91.4%) and low Se (46.7%; 95% CI 31.7%-62.1%) with insufficiently high PPV (70.0%; 95% CI 54.5%-82.0%) and NPV (63.1%; 95% CI 55.8%-69.8%) results. Probability of a positive result in newborns with AKI is approximately 2.6 times as much compared to the probability of a negative result in children without AKI for the presented laboratory test, which is evidenced by PLR 2.59 (95% CI 1.33-5.06).

Immunoglobulin G is a protein with high molecular weight (150 kDa) which is produced by active lymphocytes, circulate in plasma as a component of the immune system. It does not penetrate through intact glomerular membrane, and it's not detected under physiological conditions in the urine of healthy individuals [11].

When making the diagnosis of severe renal dysfunction in term newborns the model with UIgG determination demonstrated good discriminating ability with cut-off level ≥ 5.1 mg/L (AUROC 0.79; 95% CI 0.69-0.88, $p < 0.001$), high Sp (82.0%; 95% CI 68.6%-91.4%) and moderate Se (71.0%; 95% CI 55.7%-83.6%), as well as moderate PPV (78.1%; 95%

CI 65.7%-86.9%) and NPV (75.9%; 95% CI 66.2%-83.5%). Probability of a positive result in newborns with AKI is practically 4 times as high compared to a negative result in children without AKI for the given diagnostic pattern, which is evidenced by PLR 3.95 (95% CI 2.12-7.35).

α 1-microglobulin is a glycosylated protein of molecular weight estimated to be between 26 kDa and 33 kDa according to the type of measurement containing 167 amino acids. α 1-MG is synthesized in the liver, that is half of protein circulated is bound to immunoglobulin A complex. The free forms are filtrated by glomeruli and undergo reabsorption by proximal tubular cells [12].

When making the diagnosis of AKI in term newborns with clinical signs of severe perinatal pathology the diagnostic model with determination of U α 1-MG level demonstrated good discriminating ability with cut-off level \geq 42 mg/L, which is evidenced by AUROC 0.73 (95% CI 0.64-0.84, $p < 0.05$). High Sp (86.0%; 95% CI 73.3%-94.2%) with insufficiently high Se (62.2%; 95% CI 46.5%-76.2%) are determined for this laboratory test. PPV, determining the probability of the disease available in a patient in case of a positive result of the test at the present moment, constituted 80.0% (95% CI 65.9%-89.2%); NPV, determining the absence of the disease in case of a negative result of the test at the present moment was 71.7% (95% CI 65.9%-89.2%). Probability of a positive result in critically ill newborns with AKI is approximately 4.5 times as high compared to the probability of a negative result in children without AKI, which is evidenced by PLR 4.44 (95% CI 2.16-9.17).

β 2-microglobulin is a single-chain, low molecular weight (11,8 kDa) polypeptide and has similar structure to the CH3 domain of the immunoglobulin molecule. β 2-MG forms the invariant light chain portion of major histocompatibility complex class I molecules, which can be found on the membrane of all nucleated cells. β 2-MG serves as a useful biomarker to evaluate both glomerular and tubular function [13].

When making the diagnosis AKI in critically ill term newborns the test with U β 2-MG determination was not diagnostically valuable, which was evidenced by the absence of statistically important AUROC level constituting 0.56 (95% CI 0.5-0.68, $p > 0.05$) with cut-off level of the index \geq 2.95 mg/L.

Therefore, considering AUROC values, the results of the conducted statistical analysis demonstrated that the biggest diagnostic value concerning AKI determination in critically ill term newborns was peculiar for the model with determination of UIgG level (AUROC 0.79; 95% CI 0.69-0.88, $p < 0.001$ with cut-off level \geq 5.1 mg/L). Similar diagnostic value was found in the models

with determination of U α 1-MG (AUROC 0.73; 95% CI 0.64-0.84, $p < 0.05$ with cut-off level \geq 42 mg/L) and UTPr (AUROC 0.73; 95% CI 0.62-0.83, $p < 0.05$ with cut-off level \geq 186 mg/L). The model with determination of UAlb (AUROC 0.64; 95% CI 0.53-0.76, $p < 0.05$ with cut-off level \geq 23.0 mg/L) possessed the least diagnostic value. The laboratory test with determination of U β 2-MG level demonstrated the absence of diagnostic value concerning AKI determination in term newborns.

Conclusions. 1. A comprehensive clinical-paraclinical examination should be performed for timely diagnostics of AKI in critically ill term newborns with determination of early markers of renal dysfunction including urinary protein biomarkers (UTPr, UAlb, UIgG, U α 1-MG, U β 2-MG). 2. Considering the values of AUROC the level of diagnostic value of the presented biomarkers concerning detection of AKI was determined: UIgG $>$ U α 1-MG, UTPr $>$ UAlb with absent diagnostic value of U β 2-MG. 3. None of the presented diagnostic models demonstrated high discriminating ability with high values of Se and Sp at the same time concerning detection of AKI in critically ill newborns.

The perspectives for further studies are directed to the development of a comprehensive prognostic-diagnostic mathematic model concerning determination of AKI in term newborns including the most important risk factors, clinical signs, laboratory and instrumental methods of examination, investigation of their value and introducing into the practical work of medical establishments.

Conflict of interest statement. The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article. **Acknowledgments.** The Authors would like to thank the parents of the infants enrolled, the staff of the Neonatal Intensive Care Unit at Maternity Hospital №1 and №2, Chernivtsi, Ukraine.

References:

1. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL et al. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates: design of a retrospective cohort study. *Front Pediatr.* 2016 Jul 19 [cited 2018 Jan 3]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2016.00068/full#T3>. DOI: 10.3389/fped.2016.00068
2. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2):29-33. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.11.010
3. Youssef D, Abd-Elrahman H, Shehab MM, Abd-Elrheem M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl [serial online].* 2015 Jan 8 [cited 2018 Jan 3];26:67-72. Available from: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2015/26/1/67/148738>

4. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute kidney injury urine biomarkers in very low-birth-weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep 7;11(9):1527-35. DOI: 10.2215/CJN.13381215
5. Bennet MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatric Nephrology*. 2015 Apr; 30(4):677-685. DOI: 10.1007/s00467-014-2989-y
6. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993; 91(3): 617-623.
7. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015; 136 (3): E463-E473. DOI: 10.1542/peds.2014-3819
8. Joseph C, Gattineni J. Proteinuria and hematuria in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):202-208. DOI:10.1097/MOP.000000000000000
9. Baum M. Neonatal Nephrology. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):170-172. DOI: 10.1097/MOP00000000000000325
10. Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, Molitoris BA. The proximal tubule and albuminuria: really! *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 443–453., 2014. DOI: 10.1681/ASN.2013090950
11. De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. *J Vet Intern Med*. 2013; 27: 998-1010. DOI: 10.1111/jvim.12155
12. Adiyanti Sri S, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) Biomarker. *Acta Medica Indonesiana*. 2012; 44 (3): 246-255.
13. Chaudhary GS, Chaudhary V, Dagar S. Evaluation of Renal Dysfunction by Beta-2 Microglobulinemia in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome. *Journal of Advance Researches in Biological Sciences*. 2011; 3(2): 16-19.

CAZ CLINIC



© Ciobanu Victor, Alina Pascalu

Ciobanu Victor, Alina Pascalu
SINDROMUL TESTICULUI FEMINIZANT
 (Sindromul insensibilității la androgeni / sindromul Goldberg-Maxwell-Morris, sindromul Morris)
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
 (Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)

SUMMARY

Keywords: Androgen Insensitivity Syndrome. Androgen receptor, management, gonadal tumor, hormone replacement therapy, gonadectomy.

The goal *In this article is discussed a clinical case of disorder of sex development (DSD) such us: Testicular feminization in the context of contemporary literature.*

Patient and Methods: *A 15-year-old patient is admitted at Gynecology for primary amenorrhea. The clinical examination shows a female phenotype: the breasts are normally developed, but there few hair in the groins and axillary areas, the urinary meatus is normally inserted, and the vulva is unpigmented. The gynecological exam reveals that the hymen is present, the vagina short, while the uterus is absent. The karyotype was mapped in order to differentiate the androgen insensitivity syndrome from other genetic abnormalities. The testes were removed in order to avoid the malignant risk. We performed gonadectomy.*

Results: *Surgically, the patient had a simple evolution. Mentally, the patient kept thinking she was a woman, so the decision of telling her the truth was left to the parents.*

Conclusions: *Testicular feminization is a rare disease that must be diagnosed and treated through close work between gynecologists, endocrinologists, geneticians, urologists, and psychiatrists. Bilateral gonadectomy is the best procedure to avoid their malignant transformation.*

Ключевые слова: Синдром нечувствительности к андрогенам, ген AR рецепторы андрогенов, заместительная терапия эстрогенами, гонадэктомия

Цель: В данной статье приводится клинический случай синдрома тестикулярной феминизации в контексте современной литературы.

Материалы и методы: пациентка 15-лет госпитализирована в отделение оперативной гинекологии с жалобами на аменорею.

Клиника: фенотип женский, молочные железы обычного размера, оволосение в аксиллярной и паховой области скудное, нормальное расположение наружного отверстия мочеиспускательного канала, непигментированная вульва. Гинекологический осмотр: слепо заканчивающееся влагалище, матка и яичники отсутствуют. Для дифференциальной диагностики больной было выполнено кариотипирование. Результат – 46, XY. Во избежание риска малигнизации яички были удалены хирургическим путем.

Результаты: Послеоперационный период без осложнений. Пациентка считает себя женщиной и решение сказать ей правду предоставилось родителям.

Заключение: Синдром тестикулярной феминизации это редкое заболевание, которое необходимо диагностировать и лечить вместе с гинекологом, эндокринологом, генетиком, урологом и терапевтом. Гонадэктомия является оптимальным методом избежания злокачественной трансформации яичек.

Introducere. Sindromul testiculului feminizant – este o anomalie de dezvoltare sexuală clasificată ca pseudohermafroditism masculin caracterizată prin fenotip feminin cu organe genital externe la naștere, caractere secundare la pubertate anormale, infertilitate și cariotip 46XY cu prezența testiculelor. [5,12]

Incidența acestui sindrom este destul de rară și se întâlnește aproximativ de 1:20000-60000 barbati nascuti. [4]

Etiologia sindromului testiculului feminizant este definită ca anomalii ale receptorului pentru androgeni – receptorul pentru androgen este absent și determină sindromul de insensibilitate la androgeni (AIS Androgen insensitivity syndrome). Gena receptorului pentru androgeni este localizată pe bratul lung a cromozomului X. Mutațiile pot avea ca rezultat producerea unui receptor nefuncțional sau care se leagă de androgeni dar nu reușesc să realizeze activarea transcripțională. În consecință poate exista rezistența completă la androgeni fără ambiguitate genitală (organele genitale externe apar ca normale feminine. [10,12] Pentru prima dată AIS a fost descris în anul 1953 de către John Morris făcând mulți pași cruciali pentru elucidarea mecanismului de producere. În 1970 Lyun și Hawkes 2 au raportat despre transmiterea prin gena X lincată în sindromul testiculului feminizant la șoareci. Iar în 1989 este demonstrată pentru prima dată că AIS este cauzată de mutația genei pentru receptorii androgenici de către Brown et Al. [1,8]

Indivizii afectați la pubertate prezintă amenoree primară, dezvoltarea sânilor (datorită controversiei crescute androgen-estrogen), OGE – aspect aparent normal, pilozitate pubiană redusă sau absentă, vagin scurt, nu se indentifică cervixul,uterul și trompele uterine. Uneori testiculele pot fi decelate intralabial, inghinal sau cu localizare intrabdominală. [2, 10] Funcția sexuală poate fi normală, în timp ce alții pot cauza disfuncții sexuale. [12]

Materiale și metode.

Pacienta 15 ani internată în secția ginecologie conservativă a IMSPIMȘC cu acuze la amenoree primară. După un examen clinic minuțios a fost relevat fenotipul feminin cu sâni dezvoltați, pilozitatea axilară și pubiană slab dezvoltată, labile mari și mici, meautul uretral normal înserat și vulva nepigmentată. Examen ginecologic: vaginul scurt, cervix nu se identifică, uterul absent, anexe nu se palpează.

1. AGS, AGU, Biochimia – în limitele normei.

2. **La ecografie abdominală:** uterul nu se vizualizează, ovarele nu se vizualizează.

3. **Cariotipul- 46XY** Varianta polimorfă a cariotipului masculin normal.

4. **Tratament chirurgical** – Gonadectomie

Palpator în 1/3 inferioară a canalului inghinal s – au depistat testiculele, mai apoi efectuată o incizie bilaterală cu relizarea gonadectomiei.

Perioada postoperatorie fără complicații. În stare satisfacatoare pacienta externată la domiciliu.

La examenul patomorfologic preparetele sau dovedit a fi testicule.....

Concluzii.

1. **În sindromul testiculului feminizant** principalul scop ar fi stabilirea diagnosticului, deoarece individul fiind fenotipic feminin la naștere se trece cu vederea peste aceasta descoperindu – se abia la pubertate când pacienții se adresează pentru o amenoree primară.

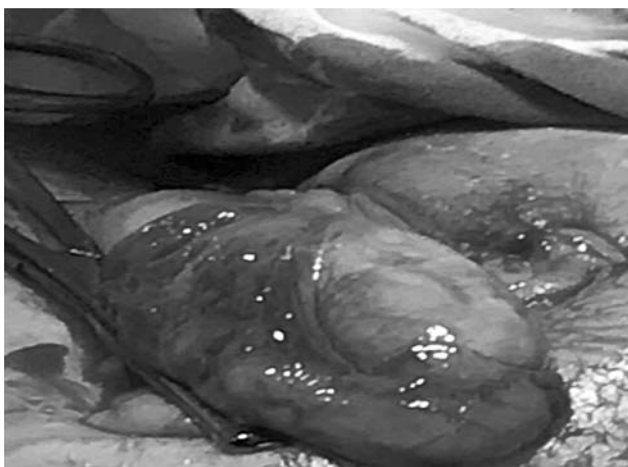
- Examen fizic

- Evaluările hormonale LH ↑, Testosteron ↑ ușor sau normal corepunzător bărbatului adult.

- USG, CT, RMN - absența uterului și ovarelor). [11]

- Cariotipul 46 XY pentru diferențierea altor anomalii ale dezvoltării sexuale așa ca: Sdr Klinefelter (46XXY), Sdr Turner (45XO), disingezia gonadală





mixtă (45XO/46XY) or tetragametic chimerism (46XX/46XY). [3,6]

2. Importanță majoră are excizia chirurgicală a testiculelor pentru diminuarea riscului de apariție a tumorilor de celule germinale (20-30%) (**Chovham, 2008**). [7]

3. Terapia de substituție estrogenică adecvată este esențială pentru prezervarea dezvoltării sânilor, a masei osoase și dispariția simptomelor vasomotorii. [9]

4. În țara noastră acest sindrom cât și alte anomalii ale dezvoltării sexuale rămâne o temă taboo de aceea prețios ar fi consilierea psihologică în suținerea pacientului.

Concluzii.

Sindromul testiculului feminizant – este o maladie rară care trebuie diagnosticată și tratată în comun cu medicii: ginecolog, endocrinolog, genetician, terapeut și psiholog. Excizia chirurgicală a testiculelor rămâne a fi standartul de aur pentru a preveni malignizarea gonadelor.

Bibliografie

1. Am J Obstet Gynecol 65: 1192-1211. 1953 The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. Morris JM.

2. Am J Obstet Gynecol 87: 731-748. 1963 Further observations on the syndrome “testicular feminization” Morris JM, Mahesh VB.

3. Ann Nucl Med, 2010, 24(1):35–39. Incidental detection of Sertoli–Leydig cell tumor by FDG PET/CT imaging in a patient with androgen insensitivity syndrome Ozülker T, Ozpaçacı T, Ozülker F, et al.

4. Clin Exp Reprod Med. 2011;38(2):115. A large advanced seminoma in an older woman with androgen insensitivity syndrome. Kim HO, Kim CH, Kim SA.

5. Gottlieb B^{1,2}, Trifiro MA^{3,4}, Pagon RA, et al. Source GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 1999 Mar 24 [updated 2017 May 11].

6. Hum Reprod Update. 2009 Nov-Dec;15(6):623-37. PubMed |. Male infertility and the involvement of the X chromosome. Stouffs K, Tournaye H, Liebaers I, Lissens W.

7. J Pediatr Adolesc Gynecol 2016 Aug;29(4):320-5. doi:10.1016/j.jpag.2015.03.011. Epub 2015 Mar 28. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome—Current Recommendations and Future Directions. Patel V¹, Casey RK², Gomez-Lobo V².

8. Lyon MF, Hawkes SG, 1970 X-linked gene for testicular feminization in mouse. Nature 227: 1217-12

8. Am J Obstet Gynecol 87: 731-748. 1963 Further observations on the syndrome “testicular feminization” Morris JM, Mahesh VB.

9. Pan Afr Med 2015 Apr 23;20:400. doi: 10.11604/pamj.2015.20.400.6760. eCollection 2015. Complete androgen insensitivity syndrome: report of two cases and review of literature. Lachiri B¹, Boudhas A², Hakimi I¹ et al.

10. Pan Afr Med J 2016; 25: 199. Complete androgen insensitivity syndrome or testicular feminization: review of literature based on a case report.

Regragui Souhail,^{1,&} Slaoui Amine,¹ Abounouh Nadia,² et al.

11. Rom J Morphol Embryol 2014, 55(1):177–181 Testicular feminization: complete androgen insensitivity syndrome. Discussions based on a case report C Gingu1), A Dick1), S Pătrășcoiu et al

12. Williams ginecologie, ediția a 2-a, 2017 BL Hoffman, MD, JO Schorg, MD

REVIUL LITERATURII

© Luminița Mihalcean, Hristiana Caproș, Ion Bologan, Nicoleta Minciună, Cristina Țaulean

Luminița Mihalcean, Hristiana Caproș, Ion Bologan, Nicoleta Minciună, Cristina Țaulean
PATOLOGIA CHIRURGICALĂ ÎN SARCINĂ: ASPECTE DE CONDUITĂ.
REVIUL LITERATURII

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

SURGICAL PATHOLOGY IN PREGNANCY: ASPECTS OF MANAGEMENT. THE LITERATURE REVIEW

About 2% of pregnant women require surgery during pregnancy for a non-obstetric indication. If the indication for a surgical procedure are present, then one can operate during each trimester without increasing the risk for the mother or the fetus.

Surgery during pregnancy should ideally be performed in centers that have interdisciplinary experience in the surgical management of pregnant patients and where even in non-obstetric procedures, an obstetrician and a neonatologist are readily available.

РЕЗЮМЕ

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Приблизительно у 2% беременных возможны хирургические вмешательства из-за не-акушерской патологии. Если есть показания на хирургическую процедуру, она может быть произведена в любом триместре беременности без повышенного риска для матери или плода.

Хирургические вмешательства во время беременности должны быть сделаны в междисциплинарных центрах с опытом хирургического лечения беременных и где акушер и неонатолог доступны во время неакушерских процедур.

Aspecte ale intervențiilor chirurgicale în timpul sarcinii

Conform datelor literaturii de specialitate, aproximativ 2% din femeile gravide necesită intervenție chirurgicală în timpul sarcinii pentru o indicație non-obstetrică [14]. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală urgentă ca metodă de tratament al patologiei care a cauzat abdomenul acut la o pacientă gravidă sunt aceleași ca și pentru oricare alt pacient. Problemele majore sunt managementul corect perioperator și asigurarea celei mai bune abordări chirurgicale.

În trecut, laparotomia a fost singura opțiune. În ultimii ani, se fac tot mai multe proceduri laparoscopice în timpul sarcinii [25]. Laparoscopia poate fi efectuată în orice trimestru de sarcină atunci când sunt indicații. Dacă este necesară o intervenție chirurgicală, considerată o metodă opțională de tratament, aceasta se va efectua după naștere. În caz de intervenții chirurgicale ce pot fi amânate se consideră benefică evitarea trimestrelor I și III de sarcină pentru a reduce la minim riscul de avort spontan și de naștere prematură, din

aceste considerente unii autori propun amânarea intervenției chirurgicale până în trimestrul II de sarcină indicând ca limită pentru finalizarea cu succes a intervenției chirurgicale laparoscopice termenul sarcinii de 26-28 de săptămâni [26, 58]. Însă, aceste recomandări nu sunt susținute de dovezi relevante, iar literatura medicală recentă a demonstrat că pacientele gravide pot suporta o intervenție chirurgicală laparoscopică în orice trimestru de sarcină, fără risc crescut pentru mama sau făt [62, 80].

Amânarea intervențiilor chirurgicale până la naștere, în unele cazuri, se poate solda cu apariția complicațiilor atât pentru mamă cât și pentru făt [61, 78]. De exemplu colecistectomia laparoscopică și apendectomia au fost efectuate cu succes la sfârșitul trimestrului III, fără a crește riscul de naștere prematură sau deces fetal [1, 32].

Odată cu luarea deciziei de a opera, abordarea chirurgicală (laparotomia versus laparoscopia) se va decide în dependență de competențele chirurgului, disponibilitatea personalului și prezența echipamentului necesar.

Laparoscopia în timpul sarcinii

Laparoscopia a devenit o metodă de elecție în diagnosticul și tratamentul abdomenului acut. Timp îndelungat se considera că sarcina este o contraindicație pentru laparoscopie, există însă, rapoarte multiple despre utilizarea cu succes a laparoscopiei în scop de diagnostic și tratament la femeile gravide [30, 55].

Tratamentul laparoscopic al afecțiunilor abdominale acute oferă pacientelor gravide beneficii similare cu pacientele nongravide, comparativ cu laparotomia: durere postoperatorie mai redusă, ileus postoperator mai redus ca durată, mobilizarea postoperatorie mai rapidă, timpul de spitalizare mai redus, reintegrare rapidă socio-profesională a pacientei, cicatrici estetice. Alte avantaje ale laparoscopiei la pacientele gravide includ scăderea depresiei respiratorii fetale prin utilizarea unor doze mai reduse de analgezice postoperatorii, risc scăzut de complicații la nivelul plăgilor, scăderea hipoventilării materne postoperatorii și reducerea riscului de evenimente tromboembolice. Vizibilitatea bună în laparoscopie poate reduce riscul iritabilității uterine prin scăderea necesității de manipulații uterine [16, 26, 62].

Indicațiile și limitele efectuării laparoscopiei în sarcină:

Indicațiile:

- apendicita acută;
- colelitiaza/colecistita;
- abdomen acut etiologie neclară;
- tumor/torsiune anexială;
- miom simptomatic;
- chist ovarian simptomatic;
- disecția nodulilor limfatici pelvieni, ca urmare a cancerului de col uterin.

Contraindicații:

- peritonită difuză cu apendicită;
- sarcina avansată cu uter mărit considerabil;
- lipsa experienței chirurgului sau a echipei.

Pacientele în trimestrul I de sarcină, datorită uterului gravid mic, nu necesită o poziționare specială. Însă, în termen mai avansat de sarcină, pacienta se plasează în decubit lateral stâng, pentru a evita compresiunea de către uterul gravid a venei cave inferioare, evitând astfel scăderea returului venos către inimă, cu risc de performanță cardiacă scăzută ce generează o hipotensiune maternă și scăderea perfuziei placentare în timpul intervenției chirurgicale [17, 37].

Cea mai răspândită intervenție chirurgicală nonobstetricală este apendectomia (44%), urmată de colecistectomie (22,3%). În SUA, în 64,8% dintre aceste intervenții sunt efectuate prin intermediul laparoscopiei [25].

Nu există date relevante despre această frecvență în alte state, nu există studii clinice randomizate pentru nici una din situațiile de urgență în timpul sarcinii

care s-ar referi la tratamentul conservator versus tratamentul operator, fie la laparoscopie comparativ cu laparotomia. Majoritatea publicațiilor sunt pe serii de cazuri. Astfel, nivelul de evidență al intervențiilor chirurgicale în timpul sarcinii este scăzut [10].

Apendicita acută în timpul sarcinii

În literatura de specialitate sunt date conform cărora rata apendicitei acute la pacientele gravide variază de la 1 la 500 la 1 la 2000 sarcini [4, 28].

Apendicita acută poate apărea în orice trimestru de sarcină, deși conform studiilor internațional, se atestă cel mai frecvent în timpul celui de-al II trimestru – 45%, în 30% de cazuri în timpul trimestrului I de sarcină și în 25% de cazuri în trimestrul III de sarcină [9].

Incidența totală a apendicitei acute este de 0,15 până la 2,10 la 1000 de sarcini [9, 40].

Un studiu realizat în Suedia a demonstrat o relație inversă între sarcină și apendicită, sugerând că sarcina protejează împotriva apendicitei, îndeosebi în trimestrul III [2].

Decesele materne sunt rare în cazurile de apendicită simplă, dar rata crește la 2% o dată cu termenul avansat de sarcină și în caz de apendicită perforată, iar mortalitatea fetală variază de la 0-1,5% în cazurile simple de apendicită la 20-35% în apendicita perforată [40].

Diagnosticul de apendicită acută este stabilit în baza datelor anamnestice și examinării clinice. Acest diagnostic este dificil de stabilit la pacientele gravide pe fondul modificărilor fiziologice și anatomice din timpul sarcinii. Simptomele: greață, vomă, anorexie, disconfort abdominal sunt caracteristice și sarcinii [9, 40].

În timpul sarcinii apendicele este deplasat de către uterul gravid latero-superior, fiind depărtat de punctul McBurney.

Studiile clinice au arătat că 84% dintre femeile gravide care au apendicită acută dureri în cadranul inferior drept al abdomenului, deși este raportat că apendicele poate fi deplasat în cadranul superior drept [40].

McGory și colab. folosind datele populaționale existente în California despre apendectomiile realizate pe 3133 femei gravide între anii 1995-2002, au constatat că apendectomia în timpul sarcinii este asociată cu o rată de 4% a pierderilor fetale. Conform aceluiași date, 454 gravide au fost supuse laparoscopiei și au fost comparate cu 2679 paciente ce au suferit laparotomie. Rata de pierdere a sarcinii a fost mai mare la laparoscopie (7% de cazuri) comparativ cu laparotomia (3% de cazuri). În contrast, procentul de nașteri premature a fost <1% la pacientele cu laparoscopie și 8% după laparotomie [57].

Alți autori au raportat o rată a pierderii fetale între 3 și 15%, iar rata pierderii fătului este mai înaltă la pacientele cu apendicită complicată – 20-37% – și în primul trimestru de sarcină [33, 53].

Două metaanalize recente au confirmat riscul crescut semnificativ statistic de avorturi în caz de apendectomie laparoscopică, în comparație cu laparotomia. În studiul lui Wilasrusmee și colab. (2012) la 3415 femei (599 laparoscopii, comparativ cu 2816 laparotomii) riscul relativ pentru un avort spontan după laparoscopie a fost mai mare RR=1,91 (CI 95%: 1,31-2,77). Riscul unei nașteri premature a fost de asemenea crescut, dar cu o valoare statistică mai mică – RR=1,44 (CI, intervalul de siguranță 95%: 0,78-1,76). Acest studiu nu a evidențiat diferențe statistice semnificative ale indicilor privind durata spitalizării, rata infectării plăgii postoperatorii, greutatea la naștere, durata intervenției și scorul Apgar [81].

Walsh și colab. au analizat 28 de studii, care au inclus 637 paciente gravide, ce au suferit apendectomie laparoscopică. Datele lor au demonstrat, de asemenea, o pierdere a sarcinii mai mare după laparoscopie – 5,6% de cazuri, comparativ cu laparotomia 3,1% de cazuri. Spre deosebire de prima metaanaliză, rata nașterilor premature a fost semnificativ mai înaltă în caz de laparotomie versus laparoscopie (8,1% versus 2,1%). Rata de avort spontan și naștere prematură nu variază semnificativ în raport cu trimestrul. Astfel, rata pierderii sarcinii în trimestrul I este 3,8%, în trimestrul II – 2,6% iar în trimestrul III – 0% (p=0,55). [79].

Dat fiind riscul de avort spontan care implică o apendectomie laparoscopică, o abordare prin laparotomie ar trebui favorizată. Cu toate acestea, ghidul Societății Americane de Chirurgie gastrointestinală endoscopică recomandă utilizarea chirurgiei laparoscopice la femeile gravide cu suspiciune de apendicită [65].

Patologia chirurgicală a căilor biliare în timpul sarcinii

Sarcina este responsabilă de apariția patologiei biliare la femeile tinere. Colecistita nu este o afecțiune frecvent asociată sarcinii, dar când se asociază sarcinii, poate modifica major cursul acesteia. În 90% din cazuri – este consecința litiazei biliare, restul 10% sunt alitiazice, care au același mecanism – evacuarea deficitară a colecistului [3, 11].

Incidența acestei afecțiuni este de 0,02-0,16% din totalul sarcinilor [11]. În 2/3 din cazuri ea se atestă la multipare, iar mai mult de o treime au un istoric de litiază biliară [52].

Pentru apariția colecistitei sunt necesari doi factori: staza biliară și infecția. Factorii ce determină apariția colecistitei la gravide sunt primitivi: malformații ale colecistului, anomalii de implantare a cisticului, anomalii de pedicul hepatic sau secundare unor stări septice (infecții cu Salmonella Typhi), ce asociază o infecție paralizantă a colecistului, unele parazitoze (lamblia, ascarizi, chist hidatic rupt cu hidaticolie etc.) sau postoperatorii și posttraumatice, cu remodelarea anatomiei locale [11].

Patologia biliară este dominată de litiază biliară care survine la aproximativ 20% din populația matură după vârsta de 40 ani, predominant fiind sexul feminin.

Sarcina poate determina reducerea capacității de ejecție a bilei cu apariția secundară a stazei biliare și asocierea infecției. Acest proces are loc și în timpul prizei îndelungate de contraceptive (minimum 2 ani) [11].

Litiaza biliară apare la 2,5 – 11% dintre gravide fiind o doua afecțiune chirurgicală neobstetricală în sarcină, după apendicita acută [3, 73]. Staza biliară din cursul sarcinii cu retenție biliară favorizează cristalizarea și, în final, formarea calculilor veziculari. După naștere compoziția biliară și motilitatea veziculei biliare revin la normal astfel încât o evoluție posibilă este că nămolul biliar și calculi mici se pot elimina sau dizolva. Dispariția spontană a calculilor a fost evidențiată de Lee și colab. la pacientele negravidă cu dureri abdominale.

Calculii veziculari biliari pot trece în intestinul subțire. Alberto Maranghini și colab. au evidențiat o rată crescută de dispariție spontană a calculilor în prima lună după naștere. Calculii veziculari care apar în cursul sarcinii sunt asociați cu colici biliare și pot să dispară spontan după sarcină [52].

Factorii din cursul sarcinii care favorizează litogeneza sunt:

- progesteronul scade contractilitatea vezicii biliare și relaxează musculatura tubului digestiv;
- estrogenii alterează raportul colesterol/acizi biliari din bilă favorizând creșterea colesterolului și afectează absorbția apei din vezica biliară prin inhibarea ATP-azei Na/K dependente.

În formarea calculilor veziculari intervin factori multipli, fiind necesară existența unei interfețe care favorizează cristalizarea (epitelii, leucocite, germeni, paraziți) la care se asociază o insuficiență de evacuare a bilei, fie prin reducerea contractilității rezervorului biliar sau prin obstrucția sifonului vezicular [11].

Infecția se produce prin contiguitate (prin CBP, din duoden), pe cale sangvină (portală) sau limfatică. Proliferarea microbiană este stimulată de apariția unei „cavități septice închise” – colecistul incapabil să-și elimine conținutul. De altfel, există studii care arată că în măsura în care bila infectată se elimină în duoden, nu va surveni un proces inflamator acut [11, 52].

Germenii implicați sunt E. Coli, Klebsiella, anaerobi, stafilococi, realizând monoinfecții sau, cel mai frecvent, infecții polimicrobiene [11].

Infecția poate interesa mucoasa, submucoasa, musculara, până la seroasă, în funcție de patogenitatea agentului microbian și de perioada de la apariția acesteia. Se poate ajunge la perforație și peritonită biliară, cu riscuri majore atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Litiaza veziculară poate rămâne asimptomatică într-un procent destul de mare (20%) [52]. Clinica litiazei biliare și a colecistitei la gravide nu diferă față de pacientele negravidă.

Totuși, la gravide, particularitatea constă în faptul că anumite simptome sunt puse în seama sarcinii, diagnosticul de suferință biliară fiind astfel întârziat [11].

De asemenea, anergia de sarcină face ca anumite semne și simptome să nu se manifeste plenar sau să nu se manifeste deloc. S-au citat cazuri când la diagnosticul de colecistită s-a ajuns prin excludere, tabloul clinic sugerând o dispepsie banală [52].

Dispepsia, intoleranța la alimente bogate în grăsimi, durerile în hipocondrul drept iradiate în epigastriu sau interscapulo-vertebral sunt manifestări comune, în colecistită apărând febra, frisonul, uneori apărare musculară localizată și evidențierea palpatorică a veziculei biliare destinse (S. Murphy). Subicterul sau icterul datorate colecistitei sau coledocolitiazii apar în numai 5% din cazuri [52]. Cazurile cu evoluție gravă pot prezenta semne și simptome caracteristice peritonitei și sepsisului.

Diagnosticul pozitiv al afecțiunilor biliare în timpul sarcinii

Datorită modificărilor fiziologice ale tractului gastrointestinal care apar pe parcursul sarcinii, diagnosticul și managementul eficient al afecțiunilor biliare este complicat.

În colecistita acută la pacientele gravide se pot atesta modificări în analiza generală de sânge: apare o leucocitoză cu devierea în stânga a formulei leucocitare, accelerarea VSH. O leucocitoză până la 15000 pe mm³ se consideră în limite fiziologice în timpul sarcinii, dar devierea formulei leucocitare spre stânga este utilă pentru stabilirea diagnosticului de proces inflamator acut [11].

Litiază biliară necomplicată nu alterează testele funcționale hepatice și nu determină apariția sindromului de colestază [52]. Concentrația fosfatazei alcaline este ușor crescută în sarcină datorită producției la nivel placentar a unei izoenzime, de aceea nu are valoare diagnostică deosebită, ba chiar generând uneori confuzii [11, 22, 23].

Hemoculturile pot identifica germele, dar au valoare doar în fazele avansate, grave (sepsis cu bacteriemie), atunci când sarcina este de obicei compromisă și accentul se pune pe salvarea mamei [22].

Biliculturile, obținute prin puncție, pot fi utile, dar sunt riscante prin posibilitatea de diseminare a infecției [11, 22, 23].

Explorările radiologice în timpul sarcinii sunt efectuate doar la indicații stricte datorită riscului fetal, deși acesta poate fi protejat prin șorțuri de plumb plasate corespunzător.

Ca metodă imagistică de diagnostic, ecografia abdominală evidențiază prezența calculilor, staza biliară (dilatarea căilor biliare și a colecistului), îngroșarea pereților veziculei biliare (peste 3 mm în colecistita acută) sau prezența bulelor de gaz în infecția cu anaerobi. Această metodă imagistică este de elecție în timpul sarcinii, fiind lipsită de riscuri pentru mamă și făt. În cazul litiazii biliare, ecografia prezintă o sensibilitate de 95-99% [19].

În timpul colangiopancreatografiei endoscopice retrograde se confirmă diagnosticul de litiază coledociană și este posibilă înlăturarea calculilor [74]. În ultimul timp se recomandă colangio-RMN pentru confirmarea litiazii coledociene, investigație fără implicații asupra regiunii sfincterului Oddi.

Este important să se facă diagnosticul diferențial și cu alte afecțiuni ce pot fi însoțite de icter și teste hepatice alterate cum ar fi: hepatitele virale acute, colestaza intrahepatică de sarcină sau alte cauze de dureri abdominale: apendicita acută, ulcerul duodenal în acutizare, pancreatita acută, pielonefrita acută.

În cazul în care diagnosticul afecțiunii nu se pune în timp util și nu se inițiază tratamentul este necesar de presupus o posibilitate evolutivă – uneori mascată de imunitatea scăzută a gravidei – către complicații grave cum ar fi: peritonita generalizată survenită prin perforația colecistului, septicemia, insuficiența organică multiplă și chiar decesul. În astfel de situații dramatice primordială este salvarea mamei și apoi a fătului [11].

Managementul afecțiunilor biliare în timpul sarcinii

Afecțiunile datorate litiazii biliare din cursul sarcinii sunt rare, iar managementul terapeutic al acestora este controversat.

Deși s-au raportat complicații perioperatorii și pierderea fetală, publicațiile recente recomandă terapia chirurgicală atunci când sunt indicații.

În caz de litiază biliară asimptomatică depistată întâmplător la un examen USG, se urmărește în cursul sarcinii și se recurge la intervenție chirurgicală postnatal. Dacă se declanșează simptomatologia biliară, terapia inițială este conservatoare: repaus alimentar, sondă de aspirație nazogastrică, antibiotice, antispasmodice, analgetice. Tratamentul medicamentos duce la remisiune în 80% din cazuri și se practică intervenția chirurgicală obligatoriu după naștere [23].

În literatura medicală internațională se consideră că o abordare conservatoare poate duce la apariția simptomelor recurente mai târziu în timpul sarcinii, iar riscul variază în dependență de termenul gestației și gravitatea afecțiunii existente, de exemplu 92% dintre femeile cu litiază biliară în trimestrul I de sarcină au complicații odată cu avansarea termenului sarcinii [22].

Managementul conservator al litiazii biliare simptomatice în timpul sarcinii condiționează recurența simptomelor în 40-92% cazuri [42].

Swisher și colab. au demonstrat că riscul recurenței simptomelor după un tratament conservator de succes pentru afecțiunile acute ale tractului biliar este de 92% în trimestrul I, de 64% în trimestrul II și 44% în trimestrul III, deci scade odată cu termenul sarcinii [73].

Într-un studiu care a inclus 30000 de gravide, 47 femei (0,16%) aveau simptomele: colică biliară 33 femei, colecistită acută 12 femei, pancreatită acută 2 femei. După un tratament conservator, o intervenție chirurgicală a fost necesară în 10 cazuri de colică biliară, 6 cazuri de colecistită acută, 1 caz de pancreatită [34].

Tratamentul chirurgical în sarcină este controversat, indicațiile operatorii fiind colicile biliare recurente, colecistita acută severă, icterul obstructiv, pancreatita biliară, peritonita biliară sau diagnosticul incert [19].

Societatea Americană a Chirurgiei gastrointestinale laparoscopice recomandă colecistectomia laparoscopică în cazul patologiei vezicii biliare indiferent de termenul gravidității. Deși în trecut tratamentul conservator era de elecție pentru colelitiaza simptomatică, în prezent o intervenție chirurgicală timpurie este favorizată [65].

Intervenția chirurgicală întârziată sau neglijată în afecțiunile acute ale tractului biliar în timpul sarcinii conduce la creșterea ratei de spitalizare, creșterea ratei de avort spontan, ruptura prematură a membranelor amniotice și o rată înaltă de nașteri premature [41, 42].

În 12 cazuri de pancreatită acută de etiologie biliară mortalitatea fetală a fost de 8% versus 2.6%, $p=28$ în grupurile cu tratament conservator și, respective, în grupul chirurgical sugerând necesitatea intervenției chirurgicale rapide [22].

Datorită rezultatelor bune și morbidității mai reduse, primar este recomandată intervenția chirurgicală laparoscopică [8, 65].

În prezent, există un acord unanim privind siguranța colecistectomiei laparoscopice în timpul trimestrului II de sarcină și uneori când există indicații se poate efectua și în trimestrele I și III de sarcină [64]. Pentru trimestrele I și III de sarcină sunt indicate tehnici miniminvasive, cum ar fi: aspirația percutanată a vezicii biliare, colecistotomia percutanată, colangio-pancreatografia endoscopică retrogradă [75].

Nu există studii mari care ar compara colecistectomia laparoscopică cu cea prin abord deschis în timpul sarcinii [10].

Unele riscuri ale chirurgiei laparoscopice în timpul sarcinii sunt leziunile uterine în timpul plasării trocarului, inducerea travaliului prematur și acidoza fetală. Monitorizarea fetală în timpul chirurgiei laparoscopice este extrem de importantă pentru a preveni complicațiile. Cu toate acestea, un studiu realizat de Lu și colab. raportează o incidență mai mare a travaliului prematur spontan sau indus la pacientele gravide care au urmat un tratament conservator versus cele ce au fost supuse unui tratament chirurgical [51]. Chiar dacă riscurile la expunerea fătului la radiații sunt scăzute, se recomandă protejarea uterului cu un scut de plumb. La fel, se recomandă ca presiunea de lucru a CO₂ să fie mai mică de 12 mmHg pentru a evita acidoza fetală [39].

Pancreatita în sarcină provoacă pierderea sarcinii în 0-60% cazuri [71].

Cele mai frecvente cauze ale pancreatitei acute în timpul sarcinii sunt: litiaza biliară 60- 100%, consumul de alcool și hipertrigliceridemia [24].

Un studiu care a inclus 122 paciente gravide cu colică biliară recurentă – 55 cazuri, colecistită acută 41 cazuri, coledocolitiază 18 cazuri și pancreatită acută

biliară 8 cazuri. Pacientele care nu au răspuns sau au recidivat după tratamentul conservator au fost supuse intervențiilor chirurgicale miniminvasive. Eșecul tratamentului conservator a fost înregistrat în 69 (56,5%) cazuri. Potrivit rezultatelor studiului colecistectomia laparoscopică, cu sau fără explorarea canalului biliar, trebuie efectuată la pacientele gravide care nu răspund la tratamentul conservator în săptămânile 13-33 de amenoree. Pacientele gravide aflate în trimestrul I sau III de sarcină trebuie tratate cu proceduri miniminvasive, cum ar fi tehnicile endoscopice sau percutanate. Pacientele tratate cu tehnici endoscopice sau percutanate în primul trimestru ar putea beneficia de colecistectomie laparoscopică în al doilea trimestru de sarcină [66].

Concluzii

1. Patologia chirurgicală acută în sarcină rămâne una din cauzele importante care influențează morbiditatea și mortalitatea maternă.

2. Stabilirea diagnosticului și managementul acestei patologii în sarcină continuă să fie o provocare pentru obstetricieni-ginecologi și chirurgic, în pofida numeroaselor progrese științifice existente până în prezent.

Bibliografie

1. Affleck D.G., Handrahan D.L., Egger M.J., Price R.R. The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *Am J Surg* 1999; 178:523-29.
2. Anderson R.E.B., Lambe M. Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1281-5.
3. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București, ed. Medicală 2003.
4. Alkis I., Kurdoglu M., Kurdoglu Z. Nonobstetric surgical intervention in pregnancy. *East. J. Med.* 2010; 15:1-6.
5. Augustin G., Majerovic M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131:4-12.
6. Akcakaya A., Koc B., Adas G., Kemik O. The use of ERCP during pregnancy: is it safe and effective? *Hepatogastroenterology* 2014; 61:296-8.
7. Baron K.T., Arleo E.K., Robinson C., Sanelli P.C. Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy. *Emerg Radiol* 2012; 19:519-25.
8. Barone J.E., Bears S., Chen S. et al. Outcome study of cholecystectomy during pregnancy. *Am J Surg* 1999; 177: 232-6.
9. Borst A.R. Acute appendicitis: Pregnancy complicates this diagnosis. *JAAPA* 2007; 20:36-41.
10. Böss I.J., Solomayer E., Strik M. et al. Abdominal Surgery in Pregnancy – an Interdisciplinary Challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Jul; 111(27-28): 465-72.
11. Brătucu E., Ungureanu D. Litiaza veziculară. În: *Tratat de patologie chirurgicală*, sub red. N. Angelescu, vol. 2. București:ed. Medicală; 2001. p. 1915 – 16.

12. Brent R.L. Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. *Health Phys* 2015; 108:242-74.
13. Brown M.A., Birchard K.R., Semelka R.C. Magnetic resonance evaluation of pregnant patients with acute abdominal pain. *Semin Ultrasound CT MR* 2005; 26:206-11.
14. Cheek T.G., Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2009; 52(4):535-45.
15. Chen M.M., Kaimal A., Laros R.K. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008; 112 p.
16. Cheng H.T., Wang Y.C., Lo H.C. et al. Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy in pregnancy: a population-based analysis of maternal outcome. *Surg Endosc* 2015; 29:1394-99.
17. Clark S.L., Cotton D.B., Pivarnik J.M. et al. Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 883-7.
18. Cook T.S., Hilton S., Papanicolaou N. Perspectives on radiation dose in abdominal imaging. *Abdom Imaging* 2013;38:1190-6.
19. Cosenza C.A., Saffari B., Jabbour N. et al. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg*. 1999;178(6):545-8.
20. Cox T.C., Huntington C.R., Blair L.J. et al. Laparoscopic appendectomy and cholecystectomy versus open: a study in 1999 pregnant patients. *Surg Endosc* 2016; 30:593-602.
21. Damilakis J., Perisinakis K., Tzedakis A. et al. Radiation dose to the conceptus from multidetector CT during early gestation: a method that allows for variations in maternal body size and conceptus position. *Radiology* 2010; 257:483-9.
22. Date R.S., Kaushal M., Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008; 196: 599–608.
23. Davis A., Katz V.L., Cox R. Gallbladder disease in pregnancy. *J Reprod Med*. 1995;40:159-62.
24. Ducarme G., Maire F., Chatel P. et al. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol* 2014; 34: 87–94.
25. Erekson E.A., Brousseau E.C., Dick-Biascoechea M.A. et al. Maternal postoperative complications after nonobstetric antenatal surgery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Dec; 25(12):2639-44.
26. Fatum M., Rojansky N. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 50-9.
27. Fonseca A.L., Schuster K.M., Kaplan L.J. et al. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected appendicitis in pregnancy: shortened length of stay without increase in hospital charges. *JAMA Surg* 2014; 149:687-93.
28. Freeland M., King E., Safcsak K., Durham R. Diagnosis of appendicitis in pregnancy, *Am. J. Surg*. 198 2009; 753-8.
29. Furey E.A., Bailey A.A., Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of acute abdominal and pelvic pain in pregnancy. *Top Magn Reson Imaging* 2014; 23:225-42.
30. Gadacz T.R., Talamini M.A. Traditional versus laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*. 1991 Mar. 161(3):336-8.
31. Garcia-Bourmissen F., Shrim A., Koren G. Safety of gadolinium during pregnancy. *Can Fam Physician* 2006; 52:309-10.
32. Geisler J.P., Rose S.L., Mernitz C.S. et al. Non-gynecologic laparoscopy in second and third trimester pregnancy: obstetric implications. *JLS* 1998; 2:235-8.
33. Ghazanfar A., Nasir S.M., Choudary Z.A., Ahmad W. Acute appendicitis complicating pregnancy; experience with the management of 50 patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002; 14:19–21.
34. Glasgow R.E., Visser B.C., Harris H.W. et al. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc* 1998; 12: 241–6.
35. Goldberg-Stein S.A., Liu B., Hahn P.F., Lee S.I. Radiation dose management: part 2, estimating fetal radiation risk from CT during pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198:W352-6.
36. Gomes M., Matias A., Macedo F. Risks to the fetus from diagnostic imaging during pregnancy: review and proposal of a clinical protocol. *Pediatr Radiol* 2015; 45:1916-29.
37. Gordon M.C. Maternal Physiology in Pregnancy. In: Gabbe SG, J.R. Niebyl, J.L. Simpson (ed) *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002; pp 63-91.
38. Groen R.S., Bae J.Y., Lim K.J. Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:456-62.
39. Guidelines for laparoscopic surgery during pregnancy. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc*. 1998 Feb; 12(2):189-90.
40. Humes D.J., Simpson J. Acute appendicitis. *Br Med J* 2006; 333:530-4.
41. Iafrazi M.D., Yarnell R., Schwaizberg S.D. Gasless laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. *J Laparoendosc Surg* 1995; 5:127–30.
42. Jelin E.B., Smink D.S., Vernon A.H., Brooks D.C. Management of biliary tract disease during pregnancy: a decision analysis. *Surg Endosc*. 2008 Jan; 22(1):54-60.
43. Jorgensen J.E., Rubenstein, J.H., Goodsitt, M.M., Elta, G.H. Radiation doses to ERCP patients are significantly lower with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:58-65.
44. Katz D.S., Klein M.A., Ganson G., Hines J.J. Imaging of abdominal pain in pregnancy. *Radiol Clin North Am* 2012; 50:149-171.
45. Karam P.A. Determining and reporting fetal radiation exposure from diagnostic radiation. *Health Phys* 2000; 79: 85-90.
46. Karthikesalingam M.S., Weerakkody R., Walsh S.R. et al. Radiation exposure during laparoscopic cholecystectomy with routine intraoperative cholangiography. *Surg Endosc* 2009; 23:1845-48.

47. Kennedy A. Assessment of acute abdominal pain in the pregnant patient. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2000; 21:64-77.
48. Kuczowski K.M. Laparoscopic procedures during pregnancy and the risks of anesthesia: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:201-9.
49. Lowe S.A. Diagnostic radiography in pregnancy: 9 risks and reality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44:191-6.
50. Lubarsky M., Kalb B., Sharma P. et al. MR imaging for acute nontraumatic abdominopelvic pain: rationale and practical considerations. *Radiographics* 2013; 33:313-37.
51. Lu E.J., Curet M.J., El-Sayed Y.Y., Kirkwood K.S. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. *Am J Surg*. 2004 Dec; 188(6):755-9.
52. Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P. et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med*.1993;119(2):116- 20.
53. Maslovitz S., Gutman G., Lessing J.B. et al. The significance of clinical signs and blood indices for the diagnosis of appendicitis during pregnancy. *16 Gynecol Obstet Invest* 2003;56:188-91.
54. Masselli G., Derme M., Laghi F. et al. Evaluating the Acute Abdomen in the Pregnant Patient. *Radiol Clin North Am* 2015; 53:1309-25.
55. Mazze R.I., Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov. 161(5):1178- 85.
56. McCollough C.H., Schueler B.A., Atwell T.D. et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics* 2007;27:909-17.
57. McGory M.L., Zingmond D.S., Tillou A. Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss. *J Am Coll Surg*. 2007 Oct; 205(4):534-40.
58. McKellar D.P., Anderson C.T., Boynton C.J., Peoples J.B. Cholecystectomy during pregnancy without fetal loss. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:465-8.
59. Menias C.O., Elsayes K.M., Peterson C.M. et al. CT of pregnancyrelated complications. *Emerg Radiol* 2007; 13 (6): 299-306.
60. Moore W., Bonvento M.J., Lee D. et al. Reduction of fetal dose in computed tomography using anterior shields. *J Comput Assist Tomogr* 2015; 39:298-300.
61. Muench J., Albrink M., Serafini F. et al. Delay in treatment of biliary disease during pregnancy increases morbidity and can be avoided with safe laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2001; 67:539-42.
62. Oelsner G., Stockheim D., Soriano D. et al. Pregnancy outcome after laparoscopy or laparotomy in pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:200-4.
63. Patel S.J., Reede D.L., Katz D.S. et al. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007; 27:1705- 22.
64. Patel S.G., Veverka T.J. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. *Current Surgery*. 2002;59(1):74-8.
65. Pearl J., Price R., Richardson W., Fanelli R. Society of American Gastrointestinal Endoscopic S: Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25: 3479-92.
66. Porras Chiappetta L.T., Nápoli E.D., Canullán C.M. et al. Minimally Invasive Management of Acute Biliary Tract Disease during Pregnancy. *HPB Surg*. 2009; 829020.
67. Prachayakul V., Aswakul P. Endoscopic ultrasound-guided interventions in special situations. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8:104-12.
68. Ramalingam V., LeBedis C., Kelly J.R. et al. Evaluation of a sequential multi-modality imaging algorithm for the diagnosis of acute appendicitis in the pregnant female. *Emerg Radiol* 2015; 22:125-32.
69. Savas N. Gastrointestinal endoscopy in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2014; 20:15241-52.
70. Schaefer C., Meister R., Wentzack R., Weber-Schendorfer C. Fetal outcome after technetium scintigraphy in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28:161-6.
71. Scott L.D. Gallstone disease and pancreatitis in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 803-15.
72. Sethi S., Thosani N., Banerjee S. Radiation-Free ERCP in Pregnancy: A "Sound" Approach to Leaving No Stone Unturned. *Dig Dis Sci* 2015; 60:2604-7.
73. Swisher S.G., Schmit P.J., Hunt K.K. et al. Biliary disease during pregnancy. *Am J Surg*. 1994;168:576-9.
74. Tang S.J., Mayo M.J., Rodriguez-Frias E. et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc*. 2009 Mar; 69(3 Pt 1):453-61.
75. Tham T.C., Vandervoort J., Wong R.C. et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb; 98(2):308-11.
76. Timins J.K. Radiation during pregnancy. *N J Med* 2001;98:29-33.
77. Unal A., Sayharman S.E., Ozel L. et al. Acute abdomen in pregnancy requiring surgical management: a 20-case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:87-90.
78. Visser B.C., Glasgow R.E., Mulvihill K.K., Mulvihill S.J. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg* 2001;18:409-17.
79. Walsh C.A., Tang T., Walsh S.R. Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: a systematic review. *Int J Surg* 2008; 6: 339-44.
80. Weiner E., Mizrahi Y., Keidar R. et al. Laparoscopic surgery performed in advanced pregnancy compared to early pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292:1063-8.
81. Wilasrusmee C., Sukrat B., McEvoy M., Attia J., Thakkinstian A. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *Br J Surg*. 2012;99:1470-8.



© Lesley A. Stewart, Mark Simmonds, Lelia Duley, Kristina Charlotte Dietz, Melissa Harden et al.

Lesley A. Stewart^{1*}, Mark Simmonds¹, Lelia Duley², Kristina Charlotte Dietz¹, Melissa Harden¹, Alex Hodkinson¹, Alexis Llewellyn¹, Sahar Sharif¹, Ruth Walker¹, Kath Wright¹ and the EPPPIC group
EVALUATING PROGESTOGENS FOR PREVENTION OF PRETERM BIRTH INTERNATIONAL COLLABORATIVE (EPPPIC) INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA (IPD) META-ANALYSIS: PROTOCOL

SUMMARY

Keywords: Preterm birth, Progesterone, Individual participant data, IPD, Meta-analysis.

Background: *Preterm birth is the most common cause of death and harm to newborn babies. Babies that are born early may have difficulties at birth and experience health problems during early childhood. Despite extensive study, there is still uncertainty about the effectiveness of progesterone (medications that are similar to the natural hormone progesterone) in preventing or delaying preterm birth, and in improving birth outcomes. The Evaluating Progesterone for Prevention of Preterm birth International Collaborative (EPPPIC) project aims to reduce uncertainty about the specific conditions in which progesterone may (or may not) be effective in preventing or delaying preterm birth and improving birth outcomes.*

Methods: *The design of the study involves international collaborative individual participant data meta-analysis comprising systematic review, re-analysis, and synthesis of trial datasets.*

Inclusion criteria are as follows: randomized controlled trials comparing progesterone versus placebo or non-intervention, or comparing different types of progesterone, in asymptomatic women at risk of preterm birth. Main outcomes are as follows; fetal/infant death, preterm birth or fetal death (≤ 37 weeks, ≤ 34 weeks, ≤ 28 weeks), serious neonatal complications or fetal/infant death, neurosensory disability (measured at 18 months or later) or infant/child death, important maternal morbidity, or maternal death. In statistical methods, IPD will be synthesized across trials using meta-analysis. Both 'two-stage' models (where effect estimates are calculated for each trial and subsequently pooled in a meta-analysis) and 'one-stage' models (where all IPD from all trials are analyzed in one step, while accounting for the clustering of participants within trials) will be used. If sufficient suitable data are available, a network meta-analysis will compare all types of progesterone and routes of administration extending the one-stage models to include multiple treatment arms.

Discussion: *EPPPIC is an international collaborative project being conducted by the forming EPPPIC group, which includes trial investigators, an international secretariat, and the research project team. Results, which are intended to contribute to improvements in maternal and child health, are expected to be publicly available in mid 2018.*

Systematic review registration: PROSPERO CRD42017068299

Plain language summary. Preterm birth is the most common cause of death and harm to newborn babies. In the USA, about one in every 10 babies is born preterm, before the 37th week of pregnancy. Preterm birth is more common in African American women, affecting about one in every seven babies. In Europe, about 1 in 20 births is preterm, and in African countries, almost 1 in 5 babies are delivered before 37 weeks.

Babies born early may have difficulties at birth and health problems during early childhood. They are more likely to die during their first year and to experience long-term disabilities such as cerebral palsy, epilepsy, blindness, and hearing loss. Reducing the numbers of preterm births is therefore important to pregnant women and their families, and is a global health priority.

Progesterone is a medication that is similar to the pregnancy hormone progesterone. They are thought to help prevent preterm birth in women who may be at higher risk of an early birth. Women who have had a preterm birth in a previous pregnancy, have short cervical length, or are carrying twins or triplets are at greater risk of having a preterm birth. There are different types of progesterone. Some are given as weekly injections (shots). Others are given as daily vaginal gels or tablets during the second and third trimesters of pregnancy.

In total, around 45 clinical trials have studied the use of progesterone in these types of pregnancies. Many of these studies have been small and results have been mixed. Several reviews of these trials have also been completed. Some reviews have suggested

that progesto- gen reduces the rate of preterm birth, while others have found no evidence of benefit. Further trials have been completed since these reviews were published.

The Evaluating Progestogens for Prevention of Pre- term birth International Collaborative (EPPPIC) has been set up to reduce uncertainty about the specific conditions in which progestogen may (or may not) be effective in preventing or delaying preterm birth and improving birth outcomes. It will help us learn to whom it should be offered and in what form. EPPPIC aims to identify all relevant clinical trials and to collect and analyze the data collected on every woman participating in these trials. It will combine similar data across multiple studies. This is known as an individual participant data (IPD) meta-analysis. Having access to the 'raw' data collected in the trials will allow the research team to carry out very detailed analysis and better understand how and when proges- togen may help.

The data will be used to compare use of progestogens to standard obstetric care (with no progestogens) and to compare different types of progestogen. The effect of progestogens on preventing preterm birth, infant death, complications at birth, and long-term disability will be investigated. Of particular interest will be the effect of progestogens in women with a twin (or triplet) pregnancy, in women who have had a preterm birth in a previous pregnancy, and in women with a short cervix (which increases the risk of preterm birth).

This work is being carried out by a research team based at the University of York, in partnership with individual trial investigators and with a secretariat comprising funders, and key trial and stakeholder representatives. Findings will be published by the EPP- PIC group.

Introduction Background

Preterm birth (defined as birth before 37 weeks of gestation) is the most common cause of neonatal morbidity and mortality globally, with rates ranging from 5% in European countries to 18% in African countries [1]. In the USA, 9.84% of all babies and 13.75% of those born to non- Hispanic black mothers were delivered preterm in 2016 (<https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/report002.pdf>).

Infants born prematurely, particularly those born before 34 weeks, are at greater risk of having difficulties at birth and health problems during infancy including greater risks of dying during their first year [2]. They are also more likely to experience long-term morbidity such as cerebral palsy, epilepsy, blindness or hearing loss. Pre- term birth can therefore have life-long impact for individuals and families. It can also have important economic consequences, for families as well as for payers and purchasers of health care.

In 2005, the Institute of Medicine estimated the annual societal cost of preterm birth in the USA to be \$26 billion [3]. Reducing rates of preterm birth would therefore accrue significant health and fiscal benefits.

Endogenous progesterone is important in maintaining pregnancy, and decline of progesterone activity is believed to play a role in the onset of labor. Progestogens (compounds with progesterone-like action) have been regarded as promising therapeutic agents since the 1960s. Natural progestogens are similar to those produced by living organisms, while synthetic progestogens including 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) are manufactured in the laboratory and have a different chemical structure [4].

The cost of licensed proprietary 17-OHPC in 2011/ 2012 has been reported as \$690 per injection or around \$15,000 per pregnancy [5, 6], the cost of compounded 17-OHPC as \$285 per pregnancy, and vaginal gels and suppositories as between \$338 and \$2499 per pregnancy [5].

Current evidence and knowledge

The role of progestogen (mainly vaginal administration of progesterone and intramuscular injection of 17-OHPC) in preventing preterm birth has been extensively studied in over 40 randomized controlled trials (RCTs) and in several systematic reviews.

A Cochrane review of 36 RCTs, including 8523 women and 12,515 infants [7] found that progestogens administered by intramuscular injection or vaginal application prolonged pregnancy and reduced neonatal mortality and short-term morbidity. It noted that there was little information on longer-term outcomes.

An IPD-MA that focused on vaginal administration of progesterone in women with short cervix in mid- trimester (< 25 mm), and included data from 5 RCTs, 775 women and 827 infants [8] provided strong evidence in favor of intervention. However, a 2015 IPD-MA examining effects in twin pregnancies that included 13 trials, 3768 women and 7536 babies found that 17- OHPC did not reduce the incidence of a composite outcome of adverse perinatal outcomes that included pre- term birth; though a subgroup analysis suggested some benefit in women with reduced cervical length [9]. An IPD-MA of 3 RCTs of 232 triplet pregnancies found no significant impact of 17-OHPC on outcome or duration of pregnancy [10].

A large placebo controlled randomized trial of vagi- nally administered progesterone that included 1228 women and focused on family-centered outcomes published in 2016 found no significant effect on the primary obstetric or neonatal outcomes, including longer-term child health at 2 years of age [11]. When the relevant subset of women enrolled in this trial were included in a meta-analysis of women with singleton pregnancies and a short cervix length [12], the combined evidence showed significant benefit of vaginal progesterone in reducing the risk of preterm

birth and neonatal morbidity and mortality. An updated meta-analysis of twin gestation pregnancies in 303 women with a short cervix enrolled from 6 RCTs [13] found a decrease in the risk of preterm birth and some neonatal morbidities.

A recent systematic review included 680 women enrolled in 3 RCTs compared vaginal progesterone versus 17-OHPC in singleton pregnancies. However, as this used aggregate data extracted from trial publications, it was limited in scope, but reported similar effectiveness for vaginal progesterone and 17-OHPC injection [14].

Rationale for a new systematic review with IPD metaanalysis

Despite extensive study, there still remains uncertainty regarding the specific conditions in which progestogen may (or may not) be effective in preventing or delaying preterm birth and in improving birth outcomes. Optimal dose, route, and formulation of progestogens have not been established. Resolving this uncertainty could have important impact and provide more robust evidence to help pregnant women at risk of preterm birth make informed choices. Given the lifelong consequences, even a small change in preterm birth rate could yield significant benefit.

A comprehensive and up-to-date IPD-MA of all randomized trials comparing progestogens with placebo or routine care is a potentially powerful approach to resolving current uncertainty about the effectiveness of progesterone in preventing preterm birth.

Although several completed systematic reviews exist, each has looked at different subsets of the at-risk population and several new trials have since been completed. The EPPPIC IPD-MA aims to bring together the totality of existing evidence from randomized trials. It will enable detailed analyses that can more appropriately account for heterogeneity within and between trials than analyses based on aggregate data, and will apply the same methods across different at risk populations. An IPD network meta-analysis that also includes trials that have compared vaginally administered progesterone, 17-OHPC, and oral progesterone will provide important additional evidence on comparative effectiveness and safety.

The IPD approach will support analyses to explore whether there are particular types of women or pregnancy who gain a greater degree of benefit from progestogens, or, conversely, women who gain little or no benefit and who may therefore prefer to avoid the potential side effects of intervention.

Collaborative approach

EPPPIC will be an international partnership involving trial investigators who have carried out eligible randomized trials, members of the secretariat and the IPD-MA research team, who will work together to provide a definitive evaluation of the existing evidence. The EPPPIC IPD-MA research team, who have

developed this protocol, have previously completed and published a number of such collaborative IPD meta-analyses, which are illustrative of the collaborative model [e.g., [15, 16]]. The EPPPIC secretariat includes two consumer representatives who will provide perspective and feedback throughout the project. We will also consult more widely with relevant professional stakeholders, charities, and support organizations in relation to the appropriateness of outcomes and dissemination activity.

Aims and objectives

The aims of this study are to undertake a robust evaluation of the benefits and harms of progestogens in preventing preterm birth and associated morbidity and to determine to whom progestogen should be offered, and in what form. This will contribute to improved health and well-being of pregnant women and to improved child health.

(1) This systematic review and IPD-MA will assess the benefits and harms of progestogen (in different forms, doses, routes of administration, and timing) administered for the prevention of preterm birth. It will investigate whether any particular therapeutic approaches are more effective than others, including evaluation of the comparative effectiveness of vaginal progesterone and 17-OHPC. It will evaluate effectiveness of progestogen versus no active intervention (additional early co-treatment, e.g., cerclage, pessary; and/or late treatment, e.g. tocolytics, is allowed provided that permitted use does not differ between trial arms) Separate analyses will be carried out for each type of progestogen. Further *exploratory analyses* may combine types of progestogen if there is no evidence of differences in effectiveness between them.

(2) Effectiveness of vaginally administered progesterone versus 17-OHPC versus oral progesterone (additional early co-treatment, e.g., cerclage, pessary; and/or late treatment, e.g. tocolytics, is allowed provided that permitted use does not differ between trial arms).

It will also explore whether there are particular types of women or pregnancy who derive greater benefit (or harm) from intervention. Key clinical scenarios that reflect patient populations defined by risk factor will be explored and emphasized. Emphasis will be placed on (but analyses not limited to) the following:

- Twin pregnancy with previous preterm birth and maternal short cervix
- Twin pregnancy with previous spontaneous preterm birth (any cervical length)
- Twin pregnancy with maternal short cervix, but no previous preterm birth
- Twin pregnancy with no other risk factors
- Triplet pregnancy (likely to be too few trial participants to split further)
- Singleton gestation with previous preterm birth and maternal short cervix

- Singleton gestation with previous spontaneous preterm birth (any cervical length)
- Singleton gestation with maternal short cervix, but no previous preterm birth

Methods/design

Protocol development and registration

This protocol has been registered in PROSPERO (CRD42017068299) and is reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement [17]. Representatives of all trials identified during project development (Table 1) have been invited to comment on and contribute to the development of this protocol. For transparency and to safeguard against perception of academic bias, a record is kept of trial investigator comment and the IPD-MA research team is responsible for making methodological decisions. Feedback on project design has also been obtained from consumer representatives.

Inclusion and exclusion criteria

We aim to include all relevant trials irrespective of whether they are published or unpublished, where trials have been carried out, or which language they have been managed and reported in. We aim to include any trial that completed recruitment before July 2016 (allowing 1 year between completion and EPP- PIC's data collection for trial investigators to complete their own analyses). Such trials will be included in any future updates.

Population

Trials including asymptomatic women at increased risk of preterm birth including women who have experienced previous spontaneous preterm birth, a multiple gestation pregnancy, a short cervical length, or a positive fetal fi- bronectin test at randomization. Trials of progestogen given to women to prevent miscarriage will be excluded. Trials of progestogen administered for immediately threatened preterm birth including premature preterm rupture of membrane or uterine contractions will be excluded. Singleton, twin, and triplet pregnancies will be considered separately.

Intervention

Trials evaluating any form of progestogen are eligible, including natural progesterone and synthetic 17 alpha- hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC), delivered by any route including vaginal gels, capsules and suppositories, intramuscular injection, intravenous injection, and oral administration. Different types of progestogen will be analysed separately. Planned and unplanned co-treatments are permitted provided that co-treatments are equally permitted on each intervention arm, or that trials with planned co-interventions make un-confounded comparison (e.g., progestogen + cerclage versus cerclage alone). Trials where administration of progestogen does not continue beyond the 16th week of pregnancy will be excluded.

Comparators

Trials that compare progestogen with placebo or with non-intervention will be included. Trials that compare progestogen with other active interventions such as cerclage will be excluded. Trials that compare different types of progestogen will be included in a secondary network meta-analysis exploring particularly the comparative effectiveness of vaginal progesterone, 17-OHPC, and oral dedroxyprogesterone acetate. A future project may extend to an IPD evaluation of all active interventions for prevention of preterm birth.

Outcomes

All trials that meet the above criteria will be included and contribute to the IPD-MA prespecified outcomes for which they collected data.

Study design

To limit potential for bias, only randomized controlled trials will be included. Quasi-randomized studies will be excluded. Cluster randomized and cross over trials will also be excluded.

Trial identification

As is usual with IPD-meta-analyses, initial literature searches and eligibility screening have been carried out as part of protocol development. This is to ensure that a draft protocol can be sent to trial investigators along with their invitation to partner in the project, and is central to the collaborative approach. Inclusion criteria were established at the outset of the project.

Bibliographic searches of MEDLINE, Embase, CINAHL, and the Maternity and Infant Care databases as well as the Cochrane Pregnancy and Childbirth Review Group's specialized register were carried out during the development phase of the project (this is usual for IPD meta-analyses) and will be re-run at the end. An example MEDLINE search strategy is provided in Appendix A. Trial registers (ClinicalTrials.gov, ISCTRN, and the WHO ICTRP portal) were also searched to identify any unpublished and/or important ongoing trials. Unpublished trials that completed data collection before July 2016 were considered for inclusion. This cut-off was designed to allow trial investigators 1 year after recruitment to complete their own research and analyses. Authors of included trials have also been/ will be asked to identify any unpublished trials of which they are aware.

Two researchers independently screened all titles and abstracts retrieved from electronic database and other searches. Full paper publications were then obtained for potentially relevant trials. Where no full paper existed and/or trial eligibility was uncertain, study authors were contacted and asked to provide further information.

Two researchers independently assessed the relevance of each trial using the fullest available information. Any discrepancies in screening decisions were

resolved by consensus and discussion with a senior team member or clinician, as required.

‘Near miss’ studies that do not meet all of the inclusion criteria and have therefore been excluded from EPPPIC will be tabulated, and their bibliographic details listed with reasons for exclusion in the final EPPPIC report and PRISMA diagram.

Data provision and coding

Trial investigators will be invited to supply data in a standardized format using standardized coding developed for EPPPIC. However, data will be accepted in any reasonable format and re-coded as necessary by the research team. Data will be requested for all women randomized, including any who were excluded from original trial analyses. Trial protocols and forms will also be collected. A list of data items to be collected is given in Appendix B.

Data supplied will have all names and identifying numbers removed. Individuals will either be labeled with numbers known only to the original trial team or numbered sequentially and trial investigators will be asked to keep a record of these numbers. This will enable any data queries to be traced back to the appropriate individual.

Data storage and confidentiality

All IPD will be received via secure online transfer, or any other secure method such as secure FTP transfer or encrypted email. All data will be anonymous and held in a password-protected area of the Centre for Reviews and Dissemination’s (CRD) server. No attempt will be made to re-identify participants and in the unlikely case of re-identification, confidentiality will be maintained. Access will be limited to staff working directly on the project. Copying data to laptop computers or memory sticks will be prohibited.

Critical appraisal, data checking, and quality assurance

Critical appraisal and assessment of data quality will be based on trial protocols and publications and on IPD checking. Risk of bias will be assessed using the Cochrane risk-of-bias tool (RoB) [18]. Assessment will be undertaken by one researcher and if discrepant from RoB assessments reported in previous Cochrane [7] or other systematic reviews, will be checked independently by a second. Two researchers will independently assess trials not previously assessed and reported in a Cochrane or other good quality systematic review. Any disagreements will be discussed with a senior member of the EPPPIC IPD-MA research team.

All IPD will be checked on receipt. Data will be checked for internal consistency, baseline imbalance, and integrity of randomization. Patterns of missing data will be examined. Baseline data will be tabulated and compared with the trial publication and any inconsistencies noted. One researcher will run data checks, which will be independently checked by a sec-

ond researcher. Findings of all data checking will be discussed with senior members of the research team.

Each individual trial will be analyzed (main outcomes only) and compared with corresponding published analyses (bearing in mind that there may be reasonable discrepancies, if, for example, previously excluded participants have been reinstated in the analyses, or additional follow up data have been provided). Any problems, uncertainties, or queries will be passed back to the responsible trial investigator for explanation and discussion.

Results of data checking may up- or down-weight implications of RoB assessments, for example, data checks may show that there is no evidence that risk of bias arising from the method of randomization has been realized. Any datasets that are judged to be of insufficient quality or completeness will be excluded from the analyses. This may be for the trial as a whole or for particular outcomes or analyses, depending on the nature of the problem.

Data description

Descriptive tables and a narrative summary outlining the key design features and demographic characteristics of each included trial will be produced. Excluded trials will be listed with reasons for exclusion.

Planned analyses

A detailed statistical analysis plan will be developed when the extent of available data is known, but before starting meta-analysis.

Analyses will evaluate overall effectiveness of main and additional outcomes on an intention to treat basis, that is, participants will be analyzed according to allocated treatment, irrespective of whether the treatment was received.

Three parallel but separate analyses focusing on (i) singleton and (ii) twin and (iii) triplet pregnancies will be undertaken. If there is no evidence of differences in effectiveness of progestogen in these three types of pregnancy, further exploratory analyses will incorporate all pregnancy types in a multi-level model. Twin and triplet pregnancies may be combined if there are insufficient triplet data for a viable analysis, and there is no clear evidence of differences between twin and triplet pregnancies. Separate analyses will be carried out for each type of progestogen. Further *exploratory analyses* may combine types of progestogen if there is no evidence of differences in effectiveness between them.

Maternal, pregnancy, neonatal, and longer-term developmental outcomes will be considered. A separate but complementary focus group study on views of women who have experienced preterm birth will identify outcomes that are especially important to pregnant women and their families, and which therefore lend themselves to shared decision-making.

Outcomes align broadly with the Core Outcomes in Women’s and Newborn health (CROWN) list [19].

Consideration of additional outcomes reflects the opportunity that IPD-MA provides to leverage maximum information from preexisting data. As many outcomes are being explored, findings will be interpreted with the knowledge that there is a high likelihood that statistically significant results will arise by chance. Findings will therefore be interpreted cautiously and in the round, with biological plausibility and consistency across related outcomes and across trials lending credence; and inconsistency suggesting that results may be spurious and should be interpreted conservatively.

A final list of outcomes to be addressed will depend on what variables trials have collected and are available from the included trials. Outcomes with low numbers of events may be combined into more general categories for formal analysis. Appendix B lists the data items that will be requested, including baseline and outcome variables.

Main outcomes

- **Preterm birth or fetal death** (<=37, <= 34, <= 28 weeks)

- **Serious neonatal complications or fetal/infant death** (broncho-pulmonary dysplasia, severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, confirmed sepsis, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity)

- **Neurosensory disability** (measured at 18 months or later) or **infant/child death** (cerebral palsy, visual impairment, hearing impairment, epilepsy, intellectual impairment, developmental delay)

- **Important maternal morbidity or maternal death** (gestational diabetes, gestational hypertension, preeclampsia, maternal infection)

- **Fetal/infant death** (fetal death occurring at any point after trial entry, stillbirth, or death of live born infant before hospital discharge following birth, or to 28 days, whichever is longer)

With component outcomes defined as follows

Additional outcomes

- Gestational age at birth
- Prolongation of pregnancy (interval between randomization and delivery)

- Prelabor spontaneous rupture of membranes (<28, <34, <37 weeks and >37 weeks)

- Non-spontaneous onset of labor (medically induced or caesarian before labor)

- Mode of birth (vaginal/caesarian birth)

- Gestational diabetes

- Preeclampsia

- Gestational hypertension

- Maternal infection (chorioamnionitis during labor; intrapartum fever, postpartum fever requiring antibiotics)

- Adverse/side effects of treatment

- Maternal death

- Fetal death/stillbirth (death of fetus after randomization)

- Death of newborn (death of live born infant to hospital discharge following birth)

- Birth weight (adjusted for gestational age and sex)

- Admission to neonatal intensive or special care unit (NICU/SCU)

- Length of stay in NICU/SCU

- Respiratory distress syndrome (as defined in the trial)

- Use of respiratory support (mechanical, CPAP, high flow nasal cannula)

- Bronchopulmonary dysplasia (as defined in trial)

- Periventricular leukomalacia

- Necrotizing enterocolitis (grade II or III)

- Neonatal infection (antenatal, early, late; as defined in trial)

- Confirmed neonatal sepsis

- Patent ductus arteriosus (treated for)

- Severe intraventricular hemorrhage (grade III or IV)

- Retinopathy of prematurity (stage 3 or worse)

- Major congenital anomalies including cardiac malformation

- Death and cause of death after discharge (from hospital following birth)

- Cerebral palsy

- Visual impairment (visual acuity worse than 6/60, 20/200 in better eye)

- Hearing impairment (requiring amplification or worse)

- Epilepsy

- Intellectual impairment (as defined in trial)

- Developmental delay (mild, moderate, or severe on Bailey scale or equivalent)

- Growth outcomes (including height, weight, head circumference, if possible with reference to appropriate growth chart centiles)

Neurosensory disabilities will be collected individually, but it is anticipated that events will be few and that they will need to be combined for analysis.

We will also analyze an exploratory composite outcome of birth after 37 weeks of gestation of a surviving baby with no serious neonatal complication or neurosensory disability and with a surviving mother with no long-term adverse events.

Analysis of potential effect modifiers

- Potential effect modifiers will be investigated to explore whether any particular therapeutic approaches are more effective than others, and/or whether there are particular types of women who derive greater benefit (or harm) from intervention. Trial-level intervention characteristics
- Intended dose (separately for each type of progestogen)

- Intended early co-intervention(s)

Participant-level maternal and pregnancy characteristics at trial entry

- Previous spontaneous preterm birth
- Gestational age at previous preterm birth
- Cervical length (continuous variable and using thresholds <15 mm, <20 mm, <25 mm, <30)
 - Positive fetal fibronectin test (continuous variable and using thresholds > 10 ng/ml, > 50 ng/ml, > 200 ng/ml)
- Singleton or multiple gestation pregnancy (singleton/multiple and singleton/twin/triplet gestation pregnancy)
 - Chorionicity and amnionicity
- Gestational age at randomization/initiation of treatment
 - Maternal age
 - Ethnicity (within comparable geographical locations)
 - Assisted conception
 - Chronic hypertension
 - Prepregnancy diabetes
 - Smoking during pregnancy
 - Maternal body mass index (categorized using WHO definitions)

Sensitivity and supplementary analyses

- Sensitivity analyses will assess the impact of trial design features and alternative approaches to synthesis. In addition to those listed, further analyses may be undertaken where principle analyses suggest that further investigation may be informative. All analyses will be described according to whether they were principle or sensitivity analyses and whether they were preplanned or ad hoc. Supplemented (where possible) with aggregate data from published reports of trials for which IPD is not available
 - Restricted to trials at low risk of bias with respect to design features such as blinding
 - Restricted to trials that have been prospectively registered
 - Analysis of cervical length restricted to trials that used ultrasound measurement
 - Separate analyses of trials measuring developmental outcomes directly and those that used questionnaires
 - Separate analyses of trials measuring intellectual impairment based on health records and those that used parent reports
 - Multivariable analysis including singleton and multiple gestation pregnancies
 - Analysis of ethnicity across all trial locations
 - Analyses of covariate treatment interaction for additional outcomes where analyses of main outcomes suggests that further analysis may be informative

Statistical methods Outcome measures

Dichotomous outcomes will be analyzed by calculating the risk ratio for the effect of progestogen compared to the control treatment (placebo or usual care). Odds ratios may be used where risk ratios cannot be computed. For continuous outcomes mean differences

between treatment arms will be reported. Hazard ratios will be calculated for time-to-event outcomes.

Unit of analysis

Maternal and birth outcomes will use the pregnancy as the unit of analysis. Infant outcomes will use the baby as the unit of analysis. Because infants within a multiple pregnancy are more similar to each other than to babies in other pregnancies (statistically, they are not independent), analyses will be adjusted for this clustering (provided that the additional complexity does not make one-stage models computationally intractable) [20].

One- and two-stage models

The IPD will be synthesized across trials using meta-analysis. Both 'two-stage' models (where effect estimates are calculated for each trial, and subsequently pooled in a meta-analysis) and 'one-stage' models (where all IPD from all trials are analyzed in one step, while accounting for the clustering of participants within trials) will be used.

Two-stage models

Two stage models will be used as an initial analysis for all the main outcomes listed previously. Effect estimates (relative risk (RR), mean difference (MD), or hazard ratio (HR)) will be estimated for each trial, and then combined using random effects meta-analysis. This will generate forest plots enabling results across trials to be compared visually, heterogeneity investigated and differences across subgroups visualized. All of these aspects will be essential in gaining a full understanding of the underlying dataset, and will motivate the choice of more complex one-stage models [21]. Heterogeneity will be quantified using the I^2 statistic.

One-stage models

One-stage models will be fitted for all outcomes. One-stage analyses will pool IPD from all trials using a generalized linear mixed model framework, which accounts for potential heterogeneity across trials. For continuous outcomes, linear mixed-effect models will be fitted. For dichotomous outcomes, logistic mixed-effect models will be used to calculate relative risks or odds ratios where relative risks are computationally intractable.

Impact of trial and participant characteristics

The impact of the trial and patient-level characteristics on treatment effect (that is, treatment-covariate interactions) will be examined. For trial-level covariates, the trials will be divided into groups according to the characteristic and meta-analyses performed within each subgroup. The more formal analysis of interactions will use one-stage models, where treatment cov-

ariate interactions will be added to existing one-stage models for treatment effect. This will enable us to take account of multiple participant characteristics when comparing pro- gestogen with placebo or usual care (stratified by trial), and will also enable exploration of potential treatment interactions in a multivariable way. Models will be compared in terms of goodness of fit and parsimony using the Akaike information Criterion (AIC).

Time to event analyses

For the analyses of whether progestogen prolongs pregnancy, the hazard ratio for the effect of progesterone will be calculated within each trial by fitting a Cox proportional hazards model. Tests for proportional hazards will be performed. Hazard ratios will be pooled across trials using random effects meta-analysis. If the proportional hazards assumption is reasonable, one-stage random effects Cox models will be fitted. Treatment- covariate interactions will be included in these models as required.

Relative and absolute differences

Absolute differences will be calculated by applying the resulting risk ratios or hazard ratios to appropriate baseline incidences (calculated from suitable meta-analyses across the trial control arms). Numbers needed to treat and numbers needed to harm will similarly be calculated for a range of plausible baseline measures.

Unavailable trials and missing data

Every effort will be made to minimize the amount of missing data, including requesting information for any randomized participants that were excluded from the original trial analyses. Where IPD cannot be obtained for a trial, and where possible, aggregate data will be extracted from publications and combined with the IPD-MA results in a sensitivity analysis. Where covariate data are missing for some participants, a complete case analysis will be used in the first instance (i.e., excluding patients with missing data). If there are substantial missing data (around 10% for any outcome or covariate), multiple imputation within each trial will be used to impute missing covariates, where this is computationally feasible. Trials that have not recorded particular outcomes or particular covariates will not contribute to those analyses. Sensitivity analyses based on best and worst case scenarios will be used to assess the impact of missing outcome data.

Network meta-analysis

If sufficient suitable data are available, a network meta- analysis will compare all types of progesterone and routes of administration. This will incorporate direct evidence from head to head trials and indirect evi-

dence from trials comparing each type of progestogen with no intervention. Analyses will be conducted for the main outcomes listed earlier.

Two statistical models will be used: first, the Bayesian models of Lu and Ades [22], which are the most commonly used methods for network meta-analysis. The one-stage meta-analysis models described above will also be extended to include multiple treatment arms. The results of the two approaches will be compared. Both approaches will use random effects to account for heterogeneity. Potential network inconsistency will be investigated by comparing results to results from direct pairwise meta-analyses. If there is evidence of differences, node-splitting models will be used to investigate inconsistency further.

Software

All analyses will be performed at CRD using the R software package [23]. Two-stage analyses will additionally use the meta and metafor libraries [24, 25]. One-stage models will be fitted via the lme4 library, and one-stage Cox models will use the coxme library. Forest plots will be produced using in-house R code. For the network meta-analysis, WinBugs and the GeMTC package in R will be used. <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-winbugs/>

Reporting

Results will be presented and discussed at a dedicated meeting of the EPPPIC group. Discussion will inform the interpretation of results and development of the final report. An audited list of comments received, and actions taken will be maintained. The results of the IPD- MA will be reported in accordance with PRISMA-IPD [26]. Authorship of the final journal publication will be by the EPPPIC group. Plain language summaries of findings will be produced.

Data repository

Our aspiration is that at the conclusion of our analyses, data will be archived in a repository that will be developed and curated under the aegis of the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. This would establish the nucleus of a data repository that can grow over time and underpin future IPD syntheses and other research projects in pregnancy and childbirth topics. Trial investigators will be given the opportunity to elect to share their data supplied to EPPPIC with the repository under a range of options that the repository will offer. No further work would be required to share data in this way. Participation in the repository is optional. Trialists who participate in the EPPPIC group and IPD- MA are not required to contribute their data to the repository.

Discussion

The EPPPIC individual participant data meta-analysis is an international collaborative project that will be carried out on behalf of, and published by, the EPPPIC group. All trial investigators who share data will be active participating members of this group. The project is endorsed and advised by the EPPPIC secretariat, which includes trial investigators responsible for the largest trials, representation from Cochrane, the US Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), the National Institute for Health Research (NIHR) in the UK, the March of Dimes (US), and consumer stakeholders.

EPPPIC will pay attention to the views of consumer representatives and of women at risk of preterm birth (obtained in the separate but linked focus group project), and will provide important data and tailored outputs to inform shared decision-making and a stratified and more personalized approach to intervention.

Initial results will be presented to all EPPPIC members at a dedicated meeting planned for early 2018, with associated discussion informing the development of a final report and manuscript. The collaborative aspects of the work and involvement of stakeholders and those responsible for the included trials may help reach consensus, and will be an important facet of knowledge mobilization activity.

Appendix A

Search strategy

1 Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to present). Search strategy exp. Progesterone/ (68227)

2 progesterone\$.mp. (103366)

3 hydroxyprogesterones/ or 17-alpha-hydroxyprogesterone/ (4868)

4 17-hydroxyprogesterone caproate.mp. (63)

5 17-OHPC.mp. (48)

6 17OHPC.mp. (18)

7 17Pc.mp. (11)

8 progestins/ or 20-alpha-dihydroprogesterone/ or algestone/ or algestone acetophenide/ or allylestrenol/ or desogestrel/ or dydrogesterone/ or flurogestone acetate/ or gestrinone/ (12661)

9 20 alpha dihydroprogesterone.mp. (646)

10 20-alpha-dihydroprogesterone.mp. (646)

11 20-alpha-dihydroprogesterone.mp. (646)

12 20-alpha dihydroprogesterone.mp. (646)

13 algestone.mp. (171)

14 allylestrenol.mp. (154)

15 desogestrel.mp. (1802)

16 dydrogesterone.mp. (603)

17 flurogestone acetate.mp. (115)

18 gestrinone.mp. (264)

19 progestogen\$.mp. (5291)

20 progestative\$.mp. (248)

21 medroxyprogesterone acetate.mp. (7020)

22 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (123754)

23 Premature Birth/ (10507)

24 Obstetric Labor, Premature/ (13369)

25 premature birth\$.mp. (13486)

26 preterm birth\$.mp. (13895)

27 pre-term birth\$.mp. (356)

28 pre term birth\$.mp. (356)

29 PTB.mp. (4521)

30 preterm labor\$.mp. (5634)

31 pre-term labor\$.mp. (97)

32 pre term labor\$.mp. (97)

33 preterm labor\$.mp. (1729)

34 pre-term labor\$.mp. (134)

35 pre term labor\$.mp. (134)

36 PTL.mp. (947)

37 premature labor\$.mp. (2314)

38 premature labor\$.mp. (793)

39 preterm rupture\$.mp. (422)

40 pre-term rupture\$.mp. (8)

41 pre term rupture\$.mp. (8)

42 premature rupture\$.mp. (7345)

43 preterm deliver\$.mp. (9824)

44 pre-term deliver\$.mp. (406)

45 pre term deliver\$.mp. (406)

46 premature deliver\$.mp. (2897)

47 (perinatal adj3 (outcome\$ or morbidit\$ or mortalit\$)).ti,ab. (18841)

48 (neonatal adj3 (outcome\$ or morbidit\$ or mortalit\$)).ti,ab. (19966)

49 (pregnancy adj3 (outcome\$ or morbidit\$ or mortalit\$)).ti,ab. (26850)

50 (maternal adj3 (outcome\$ or morbidit\$ or mortalit\$)).ti,ab. (23799)

51 (developmental adj3 (outcome\$ or morbidit\$ or mortalit\$)).ti,ab. (3796)

52 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 (114515)

53 22 and 52 (2300)

54 randomized controlled trial.pt. (469461)

55 controlled clinical trial.pt. (94440)

56 randomized.ab. (411777)

57 placebo.ab. (191551)

58 drug therapy.fs. (2019667)

59 randomly.ab. (285289)

60 trial.ab. (431708)

61 groups.ab. (1756447)

62 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 (4164393)

63 exp. animals/ not humans.sh. (4440485)

64 62 not 63 (3601842)

65 53 and 64 (820)

Table 1

**Provisional list of trials potentially eligible for inclusion in EPPPIC (progesterone versus placebo/usual care).
This table will be updated as new trials are identified. Publication details for individual trials are available
on request (Continued)**

Stewart et al. Systematic Reviews (2017) 6:235

EPPPIC identifier	Trial setting	Recruitment years	Progesterone type, dose, intervention, period Comparator	Main indication(s) Gestation at randomization	Singleton/multiple pregnancy	N
A: Eligible trials comparing progesterone with standard care or placebo ^a						
1	Single center Egypt (Cairo)	2008–2009	Vaginal Micronized progesterone 400 mg suppository daily 18–24 to 37 weeks Placebo	First pregnancy by IVF/ICSI 18–24 weeks	Singleton Twin	313
2	Single center Iran (Khorramabad)	–	Vaginal Progesterone 100 mg daily 24 to 34 weeks Standard care	Previous SPTB Prophylactic cerclage Uterine anomalies Gestation unclear	Singleton	150
3	Single center Lebanon (Beirut)	2006–2012	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–20 to 36 weeks Castor oil	Twin pregnancy 12–20 weeks	Twin	293
4	Multi center USA	2004–2006	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–20 to 35 weeks Castor oil	Triplet pregnancy 16–20 weeks	Triplet	134
5	Single center Turkey (Istanbul)	2004–2007	Vaginal Progesterone 100 mg suppository daily 24 to 34 weeks Placebo	Twin pregnancy Previous SPTB Uterine anomalies 24 weeks	Singleton Twin	160
6	Multi center USA	2004–2008	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–24 to 34 weeks Castor oil	Trichorionic-triamniotic triplet pregnancy 15–23 weeks	Triplet	81
7	Multi center USA	2004–2009	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–24 to 34 weeks Castor oil	Dichorionic-diamniotic twin pregnancy 15–23 weeks	Twin	240
8	Multi center Australia	2005–2009	Vaginal Progesterone 100 mg suppository nightly 20–24 to 34 weeks Placebo	SPTB preceding pregnancy 18–24 weeks	Singleton	787
9	Single center Brazil (São Paulo)	1996–2001	Vaginal Progesterone 100 mg suppository nightly 24 to 34 weeks Placebo	Previous SPTB Previous cerclage Uterine anomalies Gestation not reported	Singleton	157
10	Single center Egypt (Cairo)	–	Vaginal Progesterone 200 mg daily 24 to 34 weeks Placebo	Twin pregnancy	Twin	100
11	Multi center International	2003–2006	Vaginal Progesterone 200 mg suppository nightly 24–25 to 34 weeks Safflower oil	Short cervix (≤ 15 mm) 20–25 weeks	Singleton twin	250
12	Single center Pilot USA (Ohio)	2006–2009	Oral Micronized progesterone 2 × 200 mg capsule daily 16–20 to 34 weeks Placebo	Previous live SPTB < 20 weeks	Singleton	^b 33

EPPPIC identifier	Trial setting	Recruitment years	Progestogen type, dose, intervention, period Comparator	Main indication(s) Gestation at randomization	Singleton/multiple pregnancy	N
13	Multi center USA	2007–2011	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–23 to 37 weeks Castor oil	Nulliparous Short cervix (< 30 mm) 16–23 weeks	Singleton	657
14	Single center Finland (Oulu)	–	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 28–33 to 37 weeks Placebo	Twin pregnancy 28–33 weeks	Twin	77
15	Multi center International	2008–2010	Vaginal Progesterone 90 mg gel daily 20–24 to 37 weeks Placebo	Short cervix (10–20 mm) 19–24 weeks	Singleton	465
16	Single center Egypt (Cairo)	2006–2008	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly Second trimester to 36 weeks Saline	Previous SPTB Second trimester	Singleton	50
17	Single center USA (Baltimore)	–	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly Unclear to 37 weeks Castor oil + benzyl benzoate	2 previous SPTB 2 SAs or (1 SPTB and 1 SA) in immediately preceding pregnancy < 24 weeks	Singleton Twin	50
18	Multi center Netherlands	2006–2009	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–20 to 36 weeks Castor oil	Multiple pregnancy 15–19 weeks	Twin Triplet Quadruplet	671
19	Single center India (Chandigarh)	2004–2006	Vaginal Micronized progesterone 100 mg capsule nightly 20–24 to 36 weeks Standard care	Previous singleton SPTB 16–24 weeks	Singleton	100
20	Multi center USA	1999–2002	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–20 to 36 weeks Castor oil	Previous SPTB 15–21 weeks	Singleton	463
21	Single center Albania (Tirana)	–	Intramuscular injection 17-OHPC Dose not reported, daily 15–22 to 34 weeks Oral Progesterone daily (dose not reported, daily 15–22 to 34 weeks Placebo	High risk of SPTB 15–22 weeks	–	121
22	Multi center UK	2004–2008	Vaginal Progesterone 90 mg gel daily 24 to 34 weeks Placebo	Twin pregnancy 22 weeks	Twin	500
23	Multi center UK	2009–2013	Vaginal Progesterone 200 mg suppository nightly 22–24 to 34 weeks Placebo	Previous SPTB Short cervix (\leq 25 mm) Positive FFT and other risk factors for SPTB	Singleton	1228
24	Multi center USA	2004–2007	Vaginal Progesterone 90 mg gel daily 18–23 to 37 weeks Vaginal moisturizer	Singleton SPTB in most recent pregnancy 16–23 weeks	Singleton	659
25	Single center Iran (Tehran)	–	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–20 to 34 weeks Placebo	Women \geq 35 years	–	260
26	Single center India (Delhi)	2005–2006	Oral Micronized progesterone 100 mg capsule twice daily 18–24 to 36 weeks Placebo	Previous SPTB 18–24 weeks	Singleton	150

EPPPIC identifier	Trial setting	Recruitment years	Progestogen type, dose, intervention, period Comparator	Main indication(s) Gestation at randomization	Singleton/multiple pregnancy	N
27	Multi center Denmark and Austria	2006–2008	Vaginal Micronized progesterone 200 mg suppository daily 20–24 to 34 weeks Safflower oil, gelatine, glycerol, titanium dioxide (E171)	Diamniotic twin pregnancy Chorionicity <16 weeks 18–24 weeks	Multiple	677
28	Multi center USA	2004–2006	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–20 to 35 weeks Castor oil	Twin pregnancy 16–20 weeks	Twin	661
29	Single center Iran (Mashhad)	2007–2008	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16 to 37 weeks Standard care	Previous SPTB Not reported	Singleton	100
30	Multi center France	2006–2010	Intramuscular injection 17-OHPC 500 mg twice weekly 24–32 to 36 weeks Standard care	Dichorionic diamniotic twin pregnancy Cervix ≤ 25 mm 24–32 weeks	Twin	165
31	Multi center Spain	2006–2008	Vaginal Progesterone (1) 2 × 200 mg suppository nightly (2) 1 × 200 mg + 1 × placebo suppository nightly 20 to 34 weeks (3) 2 × placebo suppository nightly Peanut oil + soy lecithin	Dichorionic diamniotic twin pregnancy 20 weeks	Twin	294
32	Two center Canada (Calgary)	2006–2010	Vaginal Progesterone 90 mg gel daily 16–21 to 36 weeks Placebo	Multiple gestation 16–21 weeks	Twin Triplet	84
33	Single center Brazil (São Paulo)	2007–2013	Vaginal Progesterone 200 mg suppository nightly 18–21 to 34 weeks Placebo	Naturally conceived diamniotic twin pregnancy 18–21 weeks	Twin	390
34	Single center Iran (Tehran)	2010–2012	Vaginal Progesterone 400 mg suppository nightly 16–22 to 36 weeks Placebo	Previous SPTB Cervix ≤ 28 mm + cerclage Uterine anomalies Uterine intramural myoma ≥ 7 cm 16–22 weeks	Singleton	103
35	Two center Egypt (Mansoura)	2012–2014	Vaginal Progesterone 400 mg suppository daily 20–24 to 37 weeks Standard care	Dichorionic twin pregnancy Cervix 20–25 mm 20–24 weeks	Twin	250
36	Multi center Netherlands	2009–2013	Vaginal Micronized progesterone 200 mg suppository daily 22 to 34 weeks Placebo	Nulliparous Multiparous without SPTB < 34 weeks gestation Cervix ≤ 30 mm 18–22 weeks	Singleton	80
37	Single center India (Shimla)	–	Vaginal Progesterone 100 mg suppository 24–28 to 34 weeks Placebo	Previous SPTB 24–28 weeks	Singleton	80
38	Single center Pakistan (Bahawalpur)	2011	Intramuscular injection 17P 250 mg weekly 16–20 to 36 weeks Placebo	Previous SPTB 16–20 weeks	Singleton	60
45	Single center USA (Jackson)	–	Intramuscular injection 17-OHCP 250mg weekly Up to 34 weeks or delivery Castor oil	Twin pregnancy 20–30 weeks	Twin	30

EPPPIC identifier	Trial setting	Recruitment years	Progestogen type, dose, intervention, period Comparator	Main indication(s) Gestation at randomization	Singleton/multiple pregnancy	N
B: Eligible trials comparing different types of progestogen						
21	Single center Albania (Tirana)	–	Intramuscular injection 17-OHPC Dose not reported, daily 15–22 to 34 weeks Oral Progesterone daily (dose Dose not reported, daily 15–22 to 34 weeks Placebo	High risk of SPTB 15–22 weeks	–	121
39	Single center Egypt (Tanta)	2010–2011	Vaginal Micronized progesterone 200 mg suppository daily 20–24 to 34 weeks Intramuscular injection Progesterone 100 mg every 3rd day 20–24 to 34 weeks	Previous SPTB Cervix ≥ 15 mm 20–24 weeks	Singleton	160
40	Single center Iran (Yazd)	2012–2015	Vaginal Progesterone 200 mg suppository daily 16–20 to delivery Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–20 weeks to delivery	Previous SPTB or Cervix < 25 mm (not both) 16–20 weeks	Singleton	78
41	Single center Saudi Arabia (Khamis Mushayt)	2009–2011	Vaginal Micronized progesterone 90 mg gel daily 14–18 to 36 weeks Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 14–18 to 36 weeks	Previous mid-trimester SPTB Previous cerclage 14–18 weeks	Singleton	518
42	Single center Iran (Tehran)	2012–2015	Vaginal Progesterone 400 mg suppository daily 16–24 to 36 weeks 17-OHPC 250 mg weekly 16–24 to 36 weeks	Cervix < 25 mm 16–24 weeks	Singleton	304
43	Single center USA (Oklahoma)	2007–2010	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16–21 to 37 weeks Vaginal Micronized progesterone 100 mg suppository daily 16–21 to 37 weeks	Previous live singleton SPTB 16–21 weeks	Singleton	174
44	Single center Iran (Yazd)	2010–2011	Intramuscular injection 17-OHPC 250 mg weekly 16 to 36 weeks Placebo	Assisted conception 16 weeks	Singleton	106

Eligibility as of 15/07/2017, eligibility of all trials subject to final confirmation. Abbreviations used: *IVF/ICSI* in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection, *N* number randomized, *SPTB* spontaneous preterm birth, *IM* intramuscular injection, *SA* spontaneous abortion, *FFT* fetal fibronectin test ^bAnalyzed, not randomized (number randomized unclear)

Appendix B

Data items to be collected

- . Trial level data items to be collected
 - . Trial registration number, if applicable
 - . Method of randomization
 - . Date trial started
 - . Date trial closed
 - . Control arm details
 - . For each treatment arm
 - . Type of progestogen (17-OHPC/ medroxyprogesterone acetate/natural)
 - . Route of administration (intramuscular/iv/vaginal/ oral)
 - . Dose (intended progestogen dose (mg) and number of doses per week)
 - . Details of planned co-interventions/intervention policy
 - . Method of measuring cervical length
 - . Method of calculating gestational age/due date
 - . Scale used to measure developmental delay
 - . Method of assessing intellectual impairment
 - . Staging and grading systems used
- . Individual-level data items to be collected
 - . Baseline data at or close to randomization and maternal/ pregnancy outcomes
 - . Maternal unique ID (does not include participant name or identifier)
 - . Date of randomization
 - . Gestational age at randomization
 - . Maternal age at randomization
 - . Ethnicity
 - . Assisted conception
 - . Parity
 - . Prior history of spontaneous preterm birth
 - . Gestational age at most recent previous preterm birth
 - . Reason for most recent preterm birth (preterm labor, preterm prelabor rupture of the membranes, antepartum hemorrhage, preeclampsia, other)
 - . Singleton/twin/triplet gestation pregnancy
 - . Prerandomization death in utero
 - . Chorionicity and amnionicity (multiple gestation only)
 - . Cervical length
 - . Fetal fibronectin level
 - . Chronic (prepregnancy) diabetes
 - . Chronic hypertension
 - . Smoking during pregnancy
 - . Maternal BMI at randomization
 - . Treatment arm assigned
 - . Gestation at start and end of treatment
 - . Discontinuation of study treatment
 - . Co-treatment(s) received when asymptomatic
 - . Late use of antibiotics
 - . Late use of tocolytics
 - . Late use of corticosteroids
 - . Preeclampsia
 - . Prelabor spontaneous rupture of membranes and gestational age at occurrence
 - . Labor onset
 - . Gestational age at birth
 - . Gestational diabetes mellitus
 - . Gestational hypertension
 - . Chorioamnionitis
 - . Intrapartum fever
 - . Post-partum fever
 - . Maternal death and gestation at which maternal death occurs
 - . Adverse effects (vaginal irritation, itching, discharge, discomfort; nausea; vomiting; hot flushes; depression; headache; joint or pubic pain; swelling; rash, bruising, itching at injection site; unspecified/ other)
 - . Serious adverse events, SUSARs
 - . Whether woman excluded from trial analysis and reason for exclusion
 - . For each baby born
 - . Maternal unique ID
 - . Baby ID
 - . Mode of birth
 - . Live or still born
 - . Estimated gestational age at death of still born
 - . Sex
 - . Birth weight
 - . Length and head circumference
 - . Admission to NICU/SCU, length of stay
 - . Age at discharge from hospital
 - . Assisted ventilation and duration
 - . Treated for retinopathy of prematurity
 - . Respiratory distress syndrome
 - . Treated for bronchopulmonary dysplasia
 - . Infection and type (antenatal, early onset, late onset)
 - . Treated for necrotizing enterocolitis
 - . Confirmed neonatal sepsis
 - . Intraventricular hemorrhage
 - . Treated for patent ductus arteriosus
 - . Teratogenic effects/major anomalies
 - . Death of live born before hospital discharge and age at death
 - . Cause of death
 - . Whether new born excluded from trial analysis and reason for exclusion
 - . Where long-term developmental outcomes have been collected
 - . Baby ID
 - . Cerebral palsy, severity (mild, moderate, severe)
 - . Visual impairment (acuity worse than 6/60 in better eye or as defined in trial)
 - . Hearing impairment requiring amplification or worse
 - . Epilepsy
 - . Intellectual impairment (as defined in trial)
 - . Developmental delay (mild/moderate/severe, Bailey scale or equivalent)

- Growth outcomes (height, weight, head circumference) and age at measurement
- Death of child and age at death and cause of death
- Whether child excluded from trial analysis and reason for exclusion

Acknowledgements

We particularly thank Jamie Mueller (Birthing Confidence), Carol Sakala (National Partnership for Women and Families, Childbirth Connection), and Martha Richardson (Harvard Vanguard Medical Associates) for valuable feedback on a draft version of this protocol.

Funding

The IPD-MA is funded by the patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI). PCORI are coordinating administrative aspects of the project such as secretariat teleconferences and group meetings but are not involved in data analysis.

Authors' contributions

All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

This IPD-MA utilizes existing data provided by contributing trials and addresses the same clinical question to which trial participants consented originally. Data supplied will contain no identifying names or numbers and will be held securely under controlled access. The Chair of the University of York Health Sciences Research Governance Committee has therefore confirmed that ethics review is not required.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Centre for Reviews and Dissemination, University of York, Heslington, York YO10 5DD, UK. Nottingham Clinical Trials Unit Queen's Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, NG7 2UH, UK.

Received: 25 August 2017 Accepted: 2 October 2017 Published online: 28 November 2017

References

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: Final data for 2002. National vital statistics reports. Hyattsville: National Center for Health Statistics. 2003;52(10).
3. Behrman RE, Butler AS, eds. 12, Societal costs of preterm birth in preterm birth: causes, consequences,

and prevention. Institute of Medicine (US) Committee on understanding premature birth and assuring healthy outcomes; Washington (DC): 2007 National Academies Press (US).

4. Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17alpha-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:421-6.
5. Kowalski, JT. A guide to the cost of progesterone for prevention of preterm Labor. *Proc Obstet Gynecol*. 2011 April;1(3):Article 9 [4 p.]. Available from: <http://ir.uiowa.edu/pog/vol1/iss3/9>
6. Patel Y, Rumore MM. Hydroxyprogesterone Caproate injection (Makena) one year later: to compound or not to compound that is the question. *Pharm Ther*. 2012;37(7):405-11.
7. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3.
8. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien J, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynaecol*. 2012;206:124. e1-124e19
9. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. A global obstetrics network (GONet) collaboration. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*. 2015;122:27-37.
10. Combs CA, Schuit E, Caritis SN, Lim AC, Garite TJ, Maurel K, Rouse D, Thom E, Tita AT, Mol BWJ. A global obstetrics network (GONet) collaboration. 17-hydroxyprogesterone caproate in triplet pregnancy: an individual patient data meta-analysis. *BJOG*. 2016;123:682-690.
11. Norman JE, Marlow N, Messow CM et al., for the OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016; 387, Issue 10033 , 2106-2116 (published online Feb 23.) doi:10.1016/S0140-6736(16)00350-0.)
12. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Hassan SS. Vaginal progesterone decreases preterm birth?=?34?weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:308-17. doi:10.1002/uog.15953.
13. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides

- KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:303-14. doi:10.1002/uog.17397.
14. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, Berghella V. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:315-21. doi:10.1002/uog.17245
 15. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-8.
 16. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995;311:899-909.
 17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. doi:10.1186/2046-4053-4-1.
 18. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
 19. Van't Hoof J, Duffy JN, Daly M, et al. on behalf of the Global Obstetrics Network. A core outcome set for evaluation of interventions to prevent preterm birth. *Obstet Gynecol* 2016; 127:49-58.
 20. Gates S, Brocklehurst P. How should randomised trials including multiple pregnancies be analysed? *BJOG.* 2004;111:213-9.
 21. Simmonds M, Stewart G, Stewart LA. Decade of individual participant data meta-analyses: a review of current practice. *Contemp Clin Trials.* 2015;45:76-83.
 22. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-24. <https://doi.org/10.1002/sim.1875>.
 23. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. Accessed 6 Oct 2017.
 24. Schwarzer G (2007). meta: An R package for meta-analysis, *R News*, 7(3), 40-45.
 25. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw.* 2010;36(3):1-48. URL: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>. Accessed 6 Oct 2017.
 26. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual participant data. *Stat Med.* 1995;14:2057-79.

IN MEMORIAM



- ÎN GRABĂ DE A FACE BINE

în memoria profesorului universitar, doctor habilitat în medicină **CONSTANTIN EȚCO**,

22.07.1941-19.12.2017

Când vin la serviciu și aștept ca să se deschidă ușa și în birou să intre colegul, profesorul universitar Constantin Ețco. Dar, domnia sa nu mai apare. Este o despărțire fără revedere. Am lucrat împreună în cadrul Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare (CNAA) mai bine de 17 ani, ultimii 6 - într-un birou. Am ales să fim împreună (cerându-i consimțământul), fiindcă am înțeles că o să ne împăcăm bine, ceea ce și s-a întâmplat. Joia când venea la serviciu, cumpăra „Literatura și Arta”, știind că eu sunt abonat la săptămânal, dar nu am răbdare să aștept până seara să văd ce scrie acolo, mai întâi îmi întindea ziarul mie, ca să fac cunoștință. Era un om calm, răbdător, tolerant, muncitor, modest. Niciodată nu se lăuda cu performanțele atinse, cu familia sa, deși era un familist de excepție. Cu soția domniei sale, doamna Ludmila, prof. univ. dr. hab. - ne cunoșteam bine, dat fiind că activa în comisiile de experți ale CNAA. În familia sa am văzut un model de familie fericită, bazată pe iubire și respect reciproc. Totdeauna își arătau considerație unul altuia, aveau grijă unul de altul. Nu rareori doamna Ludmila telefona pe la ora 11 și-l întreba dacă a mâncat mărul. Am furat ideea, am început și eu să mănânc zilnic la acea oră un măr. Există la ei o comunicare perfectă. Cuibul familial și-l consolidau prin înțelepciune și discernământ. Fiica Natalia, o cercetătoare foarte talentată și activă, intra deseori pe la dumnealui cu chestii de serviciu, despre ginelele Murat știam că e foarte muncitor și perseverent. Câte odată dumnealui apărea la serviciu și cu careva dintre nepoțele (pe când erau mici): Ludmila, Ana, Sofia, mândria bunicului. Foarte disciplinate, dar nu prin teama de cei maturi, ci prin iubirea acordată de părinți și bunici, prin dragostea de muncă și de învățatură deprinsă de la ei. Și cu nepoțelele se înțelegea din jumătate de cuvânt, fapt ce denotă că comunicarea în familia domniei sale era la cel mai înalt nivel.



Încuraja creativitatea nepoțelilor (am și eu câteva desene de ale Sofiei), lăsând loc pentru voința liberă a lor. O dată am întrebat-o pe una din nepoțele, ce dorește să fie în viață? Mi-a răspuns prompt: „Polițist”. Bunicul n-a protestat, doar a zâmbit. Deși nu se lăuda cu fiica, ginerele și nepoțelele, când îi vorbeam cuvinte elogioase la adresa lor, ochii îi începeau să strălucească de bucurie. Se bucura mult și când găseam cunoștințe comune. Odată i-am vorbit cu cuvinte alese de preotul de la biserica „Sf. Dumitru” din Chișinău, Pavel Borșevschi, originar din satul Băcioi, satul meu natal. Uimit, mi-a spus că este preotul său

spiritual. M-am bucurat să văd pe preotul său iubit petrecându-l cu pioșenie pe ultimul drum. Profesorul Ețco era de o blândețe aparte, vorbea numai cu cuvinte cuviincioase, dovadă că mintea îi era stăpânită de gânduri bune. Niciodată nu folosea cuvinte nechibzuite sau provocatoare la ceartă. În orice situație dădea dovadă de stăpânire de sine. Era și de o bunătate aparte. Practic toți lucrătorii CNAA, atunci când aveau probleme de sănătate în familie, apelau la dânsul după sfat și ajutor, pe nimeni nu refuza. Pentru dânsul nu era o fericire mai mare decât cea de a face bine. „Grăbește-te să faci bine”, îmi sună mereu în urechi cuvintele lui, un deviz al dascălului său Nicolae Testemițanu. Om al buneii cuviințe, al cuvântului îngrijit, al faptei bune, al muncii oneste, Constantin Ețco era un Om al lui Dumnezeu. Petrecându-l pe ultimul drum ziceam cu toții, împreună cu preotul: „Primește-l Doamne în împărăția Ta și așează-L în rând cu dreptii, iar celor apropiați dă-le putere și ani mulți de viață ca să-i păstreze amintirea vie”.

Lucrând împreună, am avut ocazia să văd cu câtă acuratețe își îndeplinea lucrul. Era devotat cu trup și suflet științei medicale, pregătirii cadrelor științifice în domeniu. Cât a activat în cadrul Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare (2000-2017),

prin mâinile domniei sale au trecut cca **1600** dosare de conferire a gradelor științifice de doctor și doctor habilitat în medicină și de conferire a titlurilor științifice și științifico-didactice de conferențiar/profesor universitar/cercetător. Dosarele le trecea cu grijă într-un registru, adăugând acolo informații suplimentare referitoare la performanțele candidaților la grade și titluri academice, care peste ani, când va fi nevoie de găsit experți sau conducători de doctorat în anumite branșe ale medicinei, ele să prindă bine.

Demn de menționat, profesorul Constantin Ețco a fost discipolul renumitului om de știință și organizator al ocrotirii sănătății în Republica Moldova, profesorul Nicolae Testemițanu (1927-1986), primul care a susținut teza de doctor în științe sub conducerea acestuia. Ca să ne dăm seama prin ce școală a trecut, vom răsfoi puțin biografia omului care l-a propulsat pe orbita cercetării.

Nicolae Testemițanu este omul care a reformat cardinal învățământul medical din Moldova. A trasat o nouă strategie de dezvoltare a Institutului de Medicină din Chișinău, a ocrotirii sănătății în republică, accentul punându-l pe dezvoltarea cercetărilor științifice, pe creșterea și instruirea unui personal științific competent, adecvat cerințelor zilei. Era o mare personalitate, stabilise relații de colaborare cu cei mai vestiți savanți din domeniu din marile centre științifice ale URSS, Moscova, Sankt Petersburg, Kiev, Minsk, Harkov, Riga..., cărora le trimitea absolvenți ai instituției din Chișinău, care își continuau acolo studiile prin doctorat, de unde se întorceau bine pregătiți profesional și cu titluri științifice. Dacă în **1959**, când a devenit rector, în Institutul de Medicină au susținut tezele de doctorat doar **5** persoane, apoi în 1965 (când era ministru) – **31**, 1966 – **33**, 1967 -**37**, 1971 – **41**. Testemițanu promova ideea unității științei și practicii medicale, punerii gândirii științifice în slujba intereselor practice. Este omul care a pus în Moldova baza unei medicine moderne, activitățile sale luând amploare istorică, organizase chiar și un muzeu de istorie a instituției (1975). În atingerea scopurilor propuse, punea accentul pe modul prietenos, democratic, al exemplului propriu de a influența lucrurile spre bine, stilul dictatorial fiindu-i străin. Lucra pentru omul de azi, omul de aici: „Patria este mai întâi pragul casei tale, este casa ta, satul tău, țara ta”. Lucra pentru sporirea credibilității și a prestigiului istoric al poporului nostru. Era progresist în toate. Educa și copii prin exemplul propriu, spunându-le un adevăr dur: „Relațiile dintre părinți și generația în creștere se consideră progresiste, dacă copiii întrec părinții în toate”. Deveniseră pentru colaboratorii săi un etalon al moralității, un camerton

cu care ei își verificau activitatea. I-a învățat să fie sensibili la mișcările vieții sociale. A dat dovadă de mult curaj. În paralel cu limba rusă, a introdus la institut și studiile în română, lucru care a dus la o descătușare spirituală a moldovenilor dintre Prut și Nistru, a făcut ca ei să se apropie de știință, în ei să se trezească demonul creației, dorința de a fi inovativi, în cele din urmă, să cunoască fericirea creației. În anii 1965-1967 îmi făceam studiile la centrul nuclear de la Dubna. Deseori se întâmpla să călătoresc cu medici tineri care-și continuau studiile în doctorat în diferite centre științifice din Moscova și toți vorbeau cu pioșenie despre Nicolae Testemițanu. Om cu mari capacități intelectuale și de muncă, modest și cu demnitate, numele său deveniseră legendă. Lucru care nu convenea autorităților de atunci, care au început să-l marginalizeze, să-l umilească, să-i producă suferințe (de la care i s-a tras în cele din urmă și moartea). Consecințele au fost grave. După ce a fost destituit din funcția de ministru a scăzut drastic numărul de persoane trimise la învățătură în marele centre științifice și prin urmare și a celor care susțineau tezele de doctorat: în 1977 – 10 persoane, 1978 – 11; 1979 – 8, manualele și lucrările metodice editate în română au fost nimicite. Profesorul Constantin Ețco, fiind în preajma savantului, a fost nu numai martorul ocular al acestei drame umane, ci și trăitorul ei. El însuși având o biografie nepotrivită timpului. Tatăl său „s-a răcorit”, nevinovat, în GULAG-ul sovietic timp de 11 ani (părinții au la dispoziție pentru a educa copii doar 12 ani), el văzându-se nevoit să muncească de mic alături de mama sa pentru a supraviețui, înfruntând cu destoinicie greutățile vieții. Pe de-a supra, și soția sa, Ludmila, făcuseră, împreună cu părinții ei, ani buni (8) de Siberie, fiind deportați în blestematul an 1949. (După întoarcere din Siberia, tatăl ei, Anton Bunduchi, înainte de deportare director de școală, grație faptului că era un albinar vestit și de o rară bunătate sufletească, a fost supranumit „omul de miere”, azi numele său purtându-l gimnaziul din Buțeni, Hâncești).

Testemițanu a suferit mult în urma marginalizării sale brutale, dar nu s-a lăsat înfrânt. Și-a adunat pe cei mai apropiați colaboratori și le-a spus: „Să ne știm în primul rând oameni”, „lupta a fost pierdută, războiul însă nu”. „Ei nu-și dau seama că au făcut din noi puntea pe care o să meargă alții”. Într-adevăr din acest stejar al neamului s-a făcut o punte rezistentă pe care au pășit mulți. Munca lui Nicolae Testemițanu n-a fost zădarnică. Valorile create de Nicolae Testemițanu în medicina autohtonă, în sistemul de sănătate au semnificația de tezaur național. Grație „prim impulsului” dat de savant, medicina din Mol-

dova s-a ales cu un sistem de pregătire a cadrelor științifice bine pus la punct, care a dat roade bune. Bunăoară, numărul persoanelor care au susținut tezele de doctorat și au obținut grade științifice în perioada anilor **1993-2017**, după obținerea independenței, a fost de **1019**, dintre care **142** - tezele de doctor habilitat și **877** – de doctor în științe medicale. Aceste cifre vorbesc concludent de munca titanică depusă de Nicolae Testemițanu. Urmașii îi sunt recunoscători. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie din 1990 îi poartă numele. Străzi, instituții medicale din Chișinău și alte localități la fel îi poartă numele. În curtea blocului administrativ al instituției i s-a înălțat un bust, modest precum a fost și savantul, ca generațiile de medici ce vin din urmă să nu-l dea uitării, să-i continue cauza.

În calitatea de discipol al lui Nicolae Testemițanu, profesorul Ețco, a promovat cu îndârjire, apostolicește, ideile dascălului său, continuându-i opera de științificare a învățământului și a Serviciului Sănătății din Moldova. Îi plăcea să repete cuvintele mentorului său: „Din bătrâni se știe că munca întotdeauna se răscumpără”. A fondat o direcție nouă: „Managementul și psihopedagogia în medicină”. A susținut și promovat noile forme de învățământ medical - secundariatul clinic, rezidențiatul, masteratul și doctoratul. Este fondatorul Școlii științifice în economie, psihopedagogie și management în sănătate și unul din fondatorii Școlii de management în sănătate publică din Moldova. Mai mult, a elaborat întregul set de acte normative, de manuale, compendii, ghiduri, lucrări metodologice, ca acestea să poată funcționa eficient și la maximă capacitate. De unul singur sau împreună cu colaboratorii a publicat circa **750** lucrări științifice, inclusiv **30** monografii, **46** manuale, suporturi de curs, compendii, ghiduri și îndrumări metodice pentru studenți, **32** de recomandări practice pentru medici și studenți. Pentru dezvoltarea școlii de management, în **2003** a fondat revista științifică „Sănătate publică, economie și management în medicină”, fiind pe parcursul anilor ce s-au scurs (**15**) redactorul-șef al ei, scoțând de sub tipar **75** de numere de revistă. Împreună cu colaboratorii săi, profesorul Ețco a pus baza dezvoltării sistemului de asigurări obligatorii în medicină, prin cercetări științifice a argumentat necesitatea introducerii acestora în republică. Activând în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, domnia sa a fost conducător științific la **40** de teze de doctorat, elaborate și susținute cu succes. Pentru rezultatele obținute în domeniul cercetării și cel al pregătirii cadrelor științifice, pe parcursul vieții profesorului Ețco i s-au acordat mai multe distinc-

ții, printre care: Premiul Academiei de Științe a RM (2008, 2011), Premiul de Stat al Republicii Moldova (2016), medaliile „Dimitrie Cantemir”, „Nicolae Testemițanu” (2011), ordinul Gloria Muncii (2012). A fost ales membru titular a mai multor academii din lume, Cetățean de Onoare al raionului Călărași (1995).

Revenim la cuvintele spuse deseori de profesorul Constantin Ețco: „Grăbește-te să faci bine”. În **2017** s-au împlinit **90** de ani de la nașterea lui Nicolae Testemițanu. N-a avut răbdarea să aștepte 100 de ani, s-a grăbit. Grație străduințelor sale și ale colegilor săi, anul 2017 a fost declarat „Anul Testemițanu”. Cu această ocazie, dumnealui a adunat între două coperte, pe 530 pagini, tot ce s-a scris despre marile înaintași în timpul vieții și anii care au urmat, cartea numindu-se: „Nicolae Testemițanu – nume devenit simbol”. Această carte a fost ca un cântec de lebedă al profesorului Ețco. Să fi văzut cu câtă bucurie dona cartea multor instituții și personalități din republică, participa la lansarea acesteia în instituțiile medicale. Dar n-a reușit să se bucure pe deplin. Pe data de 18 decembrie 2017 ne înțeleseserăm ca a doua zi să lucrăm asupra dosarelor de acreditare ale revistelor științifice pe care le diriguim. A doua zi însă mi-a telefonat doamna Ludmila și mi-a spus vestea tristă. A avut o moarte neașteptată, blândă. Ca totdeauna seara, înainte de somn, citea ceva. În acea seară, de pe 18 spre 19 decembrie, se reținuse prea mult cu cititul. Doamna Ludmila, care dormea cu nepoțica Sofia în altă cameră, văzând lumina aprinsă, s-a dus să-i atragă atenția că e prea târziu și ar trebui să se culce. Când a intrat, el dormea în pat somnul cel de veci. Nepoțica Sofia, elevă în clasa a I-a, auzind plânsul bunicii și văzând că bunelul nu se trezește, a luat un creion și a desenat ceva ca să-l uimească pe bunic. De data aceasta bunicul nu s-a mai uimit.

L-am petrecut pe ultimul drum într-o zi de joi, o zi senină cu soare zâmbitor, zi când apare „Literatura și arta”. Ia-m cumpărat un ziar, în care erau aduse omagii Regelui Mihai I, precum și ale noastre, ale Colegilor de la serviciu, aduse Regelui economiei, managementului și psihopedagogiei în sănătate Constantin Ețco și i l-am pus alături, în semn de respect profund și de rămas bun.

În memoria distinsului profesor, credem că merită ca Școala științifică în economie, management și psihopedagogie în sănătate să poarte numele Constantin Ețco., iar un bust al savantului să ocupe un loc în galeria oamenilor iluștri ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Totodată găsim de cuviință să recomandăm conducerii Universității de Stat de Medicină și Farmacie,

precum și autorităților orășenești să aibă curajul să scoată bustul lui Nicolae Testemițanu din curtea instituției și să-l plaseze în fața ei, căci acest om merită să fie știut de întreaga populație a republicii. Numele

Nicolae Testemițanu și Constantin Ețco puse alături consună și sunt vrednice de pomenit, ei și-au cinstit părinții, strămoșii și înaintașii.

Ion HOLBAN, din partea colegilor
de la Consiliul Național pentru
Acreditare și Atestare

Ținem să aducem sincere mulțumiri organizațiilor, colectivelor de muncă, precum și persoanelor particulare pentru alesele cuvinte de compasiune aduse familiei noastre, în legătură cu pierderea grea, trecerea la cele veșnice a celui care a fost medicul și profesorul universitar **Constantin EȚCO** – soț iubitor, tată grijuliu și bunel de neînlocuit.

Dumnezeu să-l ocrotească și să-l miluiască în Împărăția sa!

Cu profund respect și considerație, soția **Ludmila Ețco**, fiica **Natalia**, ginerele **Murat Zarbailov**, nepoatele **Ludmila, Anna și Sofiica**.