

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 618.33+618.396:[618-085.357+615.357.6:577.175.859.03]

MANCEVA MARIA

**UTILIZAREA MIFEPRISTONULUI ÎN DECLANȘAREA
NAȘTERILOR PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE
INTRAUTERINĂ A FĂTULUI**

321.15 - OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2018

Teza a fost elaborată în Laboratorul Științific Obstetrică al IMSP Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova.

Conducător științific:

Rotaru Marin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Consultant științific:

Fuior Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Friptu Valentin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Cernețchi Olga, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Componenta Consiliului Științific Specializat:

Ețco Ludmila, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Petrov Victor, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Paladi Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Moșin Veaceslav, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Andrieș Oxana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Medicină din Bucovina, Cernăuți, Ucraina

Sustinerea va avea loc la 20 februarie 2018, ora 13⁰⁰, în ședința Consiliului Științific Specializat D 53.321.15–04 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. Adresa: str. Burebista, 93, municipiul Chișinău, MD-2062, Republica Moldova (et. 4, sala de conferințe a Centrului Perinatal).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului și pe pagina web a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la2018

Secretar științific al Consiliului științific specializat,
doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Petrov Victor

Conducător științific,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Rotaru Marin

Consultant științific,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Fuior Ion

Autor

Manceva Maria

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Problema pregătirii pentru naștere, a declanșării nașterii înainte de termen la graviditatea cu evoluție complicată, la care se referă retardul de creștere intrauterină a fătului (RDIUF) la termen prematur de sarcină, este foarte actuală. Acest fapt este determinat de un șir de circumstanțe cum ar fi: căile de naștere biologic nepregătite; creșterea frecvenței anomaliilor contracțiilor uterine; pericolul instalării hipoxiei intrauterine a fătului și, ca urmare, sporirea numărului operațiilor obstetrice, a traumatismelor obstetrice și fetale. Creșterea frecvenței patologiei somatice preexistente, precum și îmbunătățirea diagnosticului prenatal i-a determinat pe specialiști să pledeze pentru declanșarea nașterii pretermen. Sindromul retardului fetal ocupă un loc principal în structura morbidității și mortalității perinatale. Frecvența copiilor născuți cu indici scăzuți ai dezvoltării fizice comparativ cu cei normali, în funcție de vârsta sarcinii, tinde spre creștere, constituind actualmente 6-14% (în SUA acest indicator variază între 3-7%, iar în țările din Europa Centrală și de West el constituie aproximativ 4%) [1]. Frecvența retardului de dezvoltare intrauterină al fătului la copiii prematuri este, de regulă, mai înaltă și constituie de la 15,7% până la 42% [2, 3]. În Republica Moldova auditul perinatal a constatat că RDIUF la termen ocupă primul loc – 19,8% din cazuri în cauzele mortalității antenatale, iar între cauzele mortalității neonatale precoce – 6,6% [4].

Descrierea situației în domeniul și identificarea problemelor de cercetare. Prematuritatea și RDIUF reprezintă cauzele indirecte sau factorii de risc ai decesului neonatal. Din aceste considerente, creșterea intrauterină a fătului și tulburările acesteia constituie o preocupare de importanță majoră a obstetricii moderne. Unul din momentele fundamentale constă în selecția metodei și timpului optim de naștere, în scopul îmbunătățirii rezultatelor perinatale și prevenirii asfixiei. Până în prezent eforturile cercetătorilor de a elabora o metodă unică de soluționare a retardului fetal nu s-au soldat cu succes. Momentul nașterii copilului cu RDIU este extrem de controversat. Majoritatea autorilor pledează pentru nașterea înainte de termen dacă sunt prezente semne de suferință fetală, ținându-se cont de rezervele energetice minime și de diminuarea circulației placentare [2, 5]. Datele recente din literatura de specialitate demonstrează că implementarea relativ vastă a operației cezariene conduce la diminuarea indicelui mortalității și morbidității neonatale printre feții cu RDIU [5]. Însă această părere nu este împărtășită de către toți autorii, astfel încât nu există un criteriu unic pentru luarea deciziei despre momentul și modalitatea de finalizare a sarcinii cu retard fetal [3]. În cazul când starea fătului permite nașterea pe căi naturale, este foarte importantă pregătirea căilor de naștere. Dereglarea coordonării nașterii generează diverse complicații, urmări nefaste pentru mamă și copil. Indicele obiectiv al pregătirii biologice a organismului către naștere reprezintă gradul maturizării colului uterin la sfârșitul

termenului de sarcină. La o sarcină fiziologică, spre sfârșitul trimestrului III în cortexul femeii apare „focarul dominant” care contribuie la pregătirea organismului pentru naștere. Însă în cazul nașterii premature cu RDIUF aceste modificări nu se produc. În acest context, deosebit de actuală devine pregătirea gravidei pentru naștere cu utilizarea tehnologiilor moderne [6]. În prezent se utilizează diverse metode ce facilitează maturizarea colului uterin. Însă aceste metode nu întotdeauna dau rezultatul scontat, ceea ce determină necesitatea căutării de noi metode, efective, patogenice argumentate pentru pregătirea de naștere. În acest scop este argumentată utilizarea antigestagenelor, în special a mifepristonului [7].

Conform datelor din literatura științifică, antigestagenele măresc activitatea contractilă a miometrului, conduc la sinteza prostaglandinelor endogene, măresc sensibilitatea uterului la prostaglandinele exogene și la oxitocină [8]. Ramolirea și dilatarea indoloreabilă a colului uterin anticipează începutul contracțiilor uterine. Însă, în opinia cercetătorilor, deocamdată nu este suficientă informația despre rezultatele experimentelor clinice ale mifepristonului pentru inducția nașterii. În afară de aceasta, nu sunt suficiente date privind rezultatele comparative de utilizare a mifepristonului cu metodele alternative de inducție a travaliului. Cele expuse mai sus argumentează actualitatea studiului de față.

Scopul lucrării: optimizarea metodei de preinducție a nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului pentru reducerea complicațiilor materno-fetale.

Obiectivele tezei:

1. Estimarea particularităților clinice ale evoluției sarcinii și nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului cu aprecierea factorilor de risc.
2. Aprecierea clinică și paraclinică a eficacității administrării mifepristonului și misoprostolului pentru pregătirea colului uterin către naștere.
3. Determinarea modificărilor stării intrauterine a fătului în procesul preinducției nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.
4. Evaluarea comparativă a influenței mifepristonului și misoprostolului asupra rezultatelor materne și fetale în cazul nașterii pretermen cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.
5. Elaborarea unui algoritm optim de preinducție a nașterilor premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.

Metodologia cercetării științifice. Studiul a fost îndeplinit în două etape: prima etapă retrospectivă, cea de a doua prospectivă. Eșantionul studiului retrospectiv a inclus grupe comparabile de naștere prematură, iar culegerea și prelucrarea datelor pentru cercetare și concluzii a fost efectuată după metode caz/martor. Cercetarea prospectivă reprezintă un studiu clinic controlat, randomizat simplu-orb. Înregistrarea cu ajutorul programelor EXCEL și SPSS 17,0 a

datelor despre paciente a permis crearea bazei de date inițiale din care s-au extras aspectele semnificative ale acestui studiu. Semnificația statistică a rezultatelor a fost determinată prin calcularea testului de semnificație „t-Student” și pragului de semnificație „p”. Pentru determinarea factorilor de risc ce conduc la nașterea prematură cu RDIUF, în baza „Tabelului de contingență 2x2”, au fost calculați RP (raportul probabilității), Î (intervalul de încredere).

Noutatea și originalitatea științifică. Studiul realizat de noi a permis, pentru prima dată în Republica Moldova, de a evalua eficacitatea utilizării mifepristonului pentru preinducția nașterii la gravidele cu RDIUF în termen prematur de sarcină. S-a constatat că administrarea mifepristonului este o metodă eficientă de pregătire a colului uterin la nașterea prematură cu RDIUF. S-a efectuat analiza comparativă a rezultatelor utilizării mifepristonului și misoprostolului cu scop de preinducție a nașterii premature cu RDIUF. Sunt evidențiate avantajele administrării mifepristonului față de misoprostol. S-a demonstrat că utilizarea mifepristonului pentru preinducția nașterii premature cu RDIUF nu afectează starea mamei, a fătului sau a nou-născutului.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în demonstrarea eficacității mifepristonului în preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului, ceea ce a condus la elaborarea unui algoritm eficace de preinducție, fapt ce a permis optimizarea metodei de pregătire a colului uterin în nașterea pretermen asociată cu patologia dată.

Semnificația teoretică. Prin cercetarea efectuată au fost elucidate particularitățile clinice ale evoluției sarcinii și nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului, cu aprecierea factorilor de risc. A fost apreciată eficacitatea administrării mifepristonului și misoprostolului pentru pregătirea colului uterin către naștere. Au fost determinate particularitățile stării intrauterine a fătului în procesul preinducției nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului. A fost efectuată comparația influenței mifepristonului și misoprostolului asupra rezultatelor materne și fetale în cazul nașterii pretermen cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele obținute au fost utilizate pentru elaborarea unor scheme raționale de preinducție a nașterii premature cu RDIUF, ceea ce a permis reducerea numărului de operații cezariene în cazul nașterilor premature cu RDIUF. Mifepristonul nu are impact negativ asupra stării mamei, fătului și nou-născutului, de aceea folosirea lui este considerată ca o metodă efektivă de preinducție a nașterii premature cu RDIUF. Schema de preinducție a nașterii premature cu RDIUF este introdusă în protocolul clinic instituțional „Restricție de creștere intrauterină a fătului”.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. Administrarea mifepristonului este o metodă eficientă de pregătire a colului uterin la nașterea prematură cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului.
2. Au fost evidențiate avantajele administrării mifepristonului față de misoprostol în cazul preinducției nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului.
3. A fost confirmat faptul că utilizarea mifepristonului pentru preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului nu afectează starea mamei, a fătului sau a nou-născutului.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului pentru optimizarea managementului pacienților cu RDIU a fătului, fiind reflectate în 3 acte de implementare.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele de bază ale lucrării au fost prezentate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice, inclusiv: The XIX Session Of The Balcan Medical Days And The Second Congress Of Emergencz Medicine Of The Republic Of Moldova, 22-24 september, 2013, Chișinău; Prima Conferință națională în sănătatea adolescenților (cu participare internațională), 4-5 decembrie, 2014, Chișinău, Republica Moldova; a Opta ediție a Conferinței „Zilele neonatologiei Moldave”, 21-24 iunie 2015, Suceava; Conferința științifică cu participare internațională „35 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului”, Chișinău, 20 octombrie 2017.

Publicații la tema tezei. În baza materialelor tezei au fost publicate 10 lucrări, inclusiv 6 publicații fără coautori, dintre care 3 articole și 2 teze în culegeri de materiale internaționale, 5 articole în reviste naționale.

Volumul și structura tezei. Lucrarea include introducerea, patru capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie cu 193 de titluri. Lucrarea este expusă pe 123 de pagini text de bază și conține 46 de tabele, 33 de figuri, 3 anexe.

Cuvinte-cheie: retard de dezvoltare intrauterină al fătului, mifepriston, preinducția nașterii, naștere prematură.

CONȚINUTUL TEZEI

În compartimentul „**Introducere**” sunt reflectate pe scurt actualitatea și importanța problemei abordate; scopul și obiectivele tezei; noutatea științifică a rezultatelor obținute; importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării; aprobarea rezultatelor; sumarul compartimentelor tezei.

1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND RETARDUL DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI

Lucrarea reprezintă o sinteză a cercetărilor științifice din ultimii ani consacrate sarcinii complicate cu RDIUF și utilizării mifepristonului în preinducția nașterii. Datele prezentate au fost obținute în urma analizei publicațiilor din revistele de profil, cu grad de încredere maxim de tipurile A și B, prin studierea protocoalelor naționale din diferite țări și axate pe studii randomizate și metaanalize, a monografiilor dedicate acestui subiect.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

În prezenta cercetare a fost proiectat un studiu clinic controlat desfășurat în perioada 2007-2015 care a fost îndeplinit în două etape: prima etapă – retrospectivă, cea de a doua – prospectivă. Cu scopul realizării obiectivelor înaintate, în cercetarea retrospectivă au fost analizate 135 de cazuri – lotul de bază (L_1) cu naștere prematură și RDIUF ce au avut loc în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului și în IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 (or. Chișinău). Au mai fost studiate 377 de cazuri cu naștere prematură fără RDIUF, constituind lotul de control (L_0). S-a analizat starea a 512 nou-născuți proveniți din nașteri premature, care au primit asistență medicală în cadrul secțiilor RTI și Copii nou-născuți în intervalul de timp indicat mai sus.

Studiul prospectiv a fost efectuat cu permisiunea acreditată de către Comitetul de Etică al IMSP IMȘIC și directorul instituției medicale, fiind unul randomizat simplu-orb. Sub supraveghere s-au aflat 248 de gravide cu RDIUF la termenul de sarcină 28-36⁺⁶ săptămâni de amenoree. Toate gravidele au fost divizate aleatoriu în loturi. Lotul de cercetare L_{1A} a inclus 82 de femei gravide cu RDIUF la care preinducția nașterii s-a efectuat prin administrarea preparatului mifepriston și 82 de nou-născuți ai lor. Lotul de cercetare L_{1B} a inclus 82 de femei gravide cu RDIUF la care preinducția nașterii a fost efectuată prin administrarea preparatului misoprostol și 82 de nou-născuți ai lor. Lotul de control L_0 a inclus 84 de femei gravide cu RDIUF la care nașterea s-a dezvoltat spontan și 84 de nou-născuți ai lor. Criteriile de includere în cercetare au fost: termenul de sarcină 28-36⁺⁶ s.a.; RDIUF <10‰ - >3‰; căile de naștere biologic nepregătite; prezența indicațiilor pentru rezolvarea sarcinii pretermen; acordul pacientei pentru utilizarea metodei; sarcina monofetală; prezentație craniană; lipsa CTG patologice; flux diastolic normal sau insuficiență circulatorie gr.I și II după Медведев М. В. [10]. Criteriile de excludere din cercetare au fost: cicatrice pe uter; RDIUF <3‰; CTG patologică; flux diastolic nul sau revers (insuficiență circulatorie gr.III după Медведев М. В.); patologie extragenitală severă cu decompensare; prezentație patologică a fătului; eclampsie.

În cadrul studiului propus au fost utilizate metode de investigații clinice, instrumentale și statistice. Metode de evaluare a gradului pregătirii biologice a colului uterin - evaluarea gradului

de maturizare al colului uterin după scara Bishop modificată (Bishop EH 1964, RCOG, 2008), cervicometria ultrasonografică. Metode de evaluarea stării intrauterine a fătului – dopplerometria fetală, monitorizarea electronică fetală ante- și intrapartum (cardiotocografia). Pentru stabilirea nivelului RDIU a nou-născutului au fost utilizate curbele standardizate recomandate de OMS (Fetal-Infant Growth Chart for Preterm Infants World Health Organization, Fenton T.R. 2003). Metode morfologice - morfometrie și investigații histologice ale complexelor placentare. La analiza datelor științifice acumulate au fost utilizate programele de statistică Excel 2013, SPSS 17 și Epi Info.

Administrarea preparatelor. Mifepristonul a fost utilizat pentru pregătirea colului uterin și declanșarea nașterii la intervalul 28-36⁺⁶ săptămâni de sarcină la 82 de gravide cu RDIUF. Preparatul s-a administrat după următoarea schemă: în prima zi (dimineața) gravida ia 200 mg (1 comprimat) pe cale orală. Dacă în timp de 24 de ore după administrarea primei doze pregătirea colului uterin și declanșarea nașterii nu are loc, se indică al doilea comprimat (200 mg). La 24 de ore după administrarea dozei repetate de mifepriston în cazul când nu se produce declanșarea travaliului, se efectuează un examen ginecologic pentru aprecierea stării căilor de naștere și a posibilității stimulării activității contractile a uterului. Misoprostolul a fost utilizat pentru pregătirea colului uterin și declanșarea nașterii la 28-36⁺⁶ săptămâni de sarcină la 82 de gravide cu RDIUF. Schema administrării misoprostolului în comprimate: 25 μg sublingual.

3. EVOLUȚIA SARCINILOR ȘI NAȘTERILOR CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI LA TERMEN PREMATUR

În acest capitol la analiza clinico-statistică efectuată a statutului somatic și reproductiv, precum și a particularităților evoluției sarcinii actuale am remarcat factorii de risc pentru nașterea prematură însoțită de RDIUF, pe care îi prezentăm în continuare.

Vârsta gestantei mai mică de 19 ani (RP=6,383; 95% ÎÎ – 2,904,-14,03; p<0,001). În rândul pacientelor cu naștere prematură și RDIUF fiecare a șaptea (14,81±3,06%) avea vârsta mai mică de 19 ani, adică mai frecvent, comparativ cu lotul de control, unde acest indice a constituit 2,65±0,83% (p<0,001). Datele obținute sunt menționate și de alți autori [11], care demonstrează că sarcina la adolescente este însoțită de risc pentru dezvoltarea RDIUF, deoarece organismul tânăr nu este pregătit pentru naștere, din cauza proceselor biologice de dezvoltare nedefinitivate.

Nașterea copilului de o mamă solitară este asociată cu un risc sporit că sarcina se va complica cu RDIUF (RP=2,892; 95% ÎÎ – 1,647-5,077; p<0,01). În rândul pacientelor din lotul de bază fiecare al cincilea caz (20,0±3,44%) de naștere a unui copil cu RDIUF aparținea unei mame celibatare, comparativ cu lotul de control în care mamele solitare constituiau 7,96±1,39% din

cazuri. Acest moment poate fi interpretat ca un factor nefavorabil pentru evoluția sarcinii asociat cu dezvoltarea RDIUF ($p<0,01$).

Analiza structurii maladiilor extragenitale de fond denotă că gravidele cu naștere prematură și RDIUF au prezentat o anamneză somatică agravată în $73,33\pm 3,8\%$ din cazuri, comparativ cu lotul de control unde patologia extragenitală a fost depistată în $45,36\pm 2,56\%$ din cazuri ($RP=3,313$; $95\% \text{ Î} - 2,151-5,103$; $p<0,001$). Ca factori de risc sunt considerate următoarele patologii extragenitale: maladii ale sistemului urinar (pielonefrita cronică) ($RP=1,812$; $95\% \text{ Î} - 1,135-2,893$; $p<0,05$), maladii ale sistemului endocrin ($RP=3,486$; $95\% \text{ Î} - 1,653-7,355$; $p<0,01$), maladii ale sistemului respirator ($RP=3,271$; $95\% \text{ Î} - 1,3-8,233$; $p<0,05$). Rezultatele studiului nostru sunt similare și cu datele prezentate de mai mulți autori [2, 5, 12].

Evaluarea decurgerii și rezultatele sarcinilor și nașterilor precedente au arătat că numărul gravidelor la care intervalul dintre nașteri era mai mic de 1 an a fost semnificativ mai mare în rândul pacientelor din lotul de studiu ($11,11\pm 3,96\%$), comparativ cu lotul de control ($2,11\pm 0,93\%$) ($RP=5,8$; $95\% \text{ Î} - 1,775,-18,35$; $p<0,05$). Nașterea copiilor cu RDIUF în anamneză a avut loc la fiecare a 5-a pacientă ($20,63\pm 3,48\%$) cu nașterea actuală prematură cu RDIUF, pe când în caz de naștere prematură fără RDIUF – numai în $8,02\pm 1,40\%$ din cazuri ($RP=2,98$; $95\% \text{ Î} - 1,38-6,44$; $p<0,01$). Datele obținute sunt similare celor publicate de Voskamp B.J. și colab. [13].

Conform rezultatelor analizei evoluției sarcinii actuale, disgravidia precoce a complicat sarcina semnificativ mai des în lotul de bază ($35,56\pm 4,11\%$), comparativ cu lotul de control ($13,79\pm 1,77\%$) ($RP=3,448$; $95\% \text{ Î} - 2,181-5,452$; $p<0,01$). Preeclampsia ca o complicație severă a fost înregistrată mai frecvent în lotul cu RDIUF ($32,59\pm 4,03\%$), comparativ cu lotul de control ($11,41\pm 1,64\%$) ($RP=3,756$; $95\% \text{ Î} - 2,324-6,069$; $p<0,001$). Rezultatele obținute confirmă autenticitatea și veridicitatea statistic confirmată care are un grad înalt de similitudine cu datele obținute de alți cercetători. Acestea denotă faptul că în gestoze frecvența RDIUF este înaltă, fiind asociate cu până la 40% din cazuri de sarcină cu preeclampsie severă [3]. Oligoamniosul a fost semnificativ mai des diagnosticat în cazurile de naștere cu RDIUF ($24,44\pm 3,70\%$ vs $6,63\pm 1,28\%$, $RP=4,555$; $95\% \text{ Î} - 2,59-8,01$; $p<0,001$), ceea ce are tangență directă cu rezultatele studiului Magann E.F. [14], în opinia căruia frecvența combinării oligoamniosului cu RDIUF oscilează între 25% și 86%, în funcție de varianta patogenică a oligoamniosului. Complicarea sarcinii cu o infecție intrauterină s-a depistat mai frecvent în lotul de bază ($25,93\pm 3,77\%$), comparativ cu lotul de control ($15,38\pm 1,86\%$) ($p<0,05$). Anemia în sarcină a fost diagnosticată în $65,19\pm 4,10\%$ din cazuri la gravidele din lotul de bază, fiind mai frecvent depistată, comparativ cu lotul de control ($49,87\pm 2,58\%$) ($RP=1,882$; $95\% \text{ Î} - 1,252-2,829$; $p<0,01$). Hipoxia fetală acută în caz de naștere prematură fără RDIUF a fost diagnosticată în $8,75\pm 1,46\%$, iar în caz de naștere prematură cu

RDIUF acest indicator a constituit $14,07 \pm 2,99\%$ diferențe semnificative între cele două grupuri nu s-au semnalat ($p > 0,05$). Posibil, lipsa diferențelor statistice semnificative ale nașterilor PVN ține de faptul că în lotul cu RDIUF prevaleta procentul de nașteri prin operație cezariană. Astfel, în lotul de bază operația cezariană a fost efectuată mai frecvent, comparativ cu lotul de control, și a constituit în medie $57,04 \pm 4,26\%$, nașterea pe cale vaginală a avut loc doar la $42,96 \pm 4,26\%$ dintre gravide ($p < 0,001$). În structura operației cezariene în lotul de bază a predominat rezolvarea travaliului în mod planic ($74,03 \pm 4,99\%$), indice înalt, comparativ cu lotul de control ($16,51 \pm 3,56\%$, $p < 0,001$). În literatura de specialitate există mai multe opinii contradictorii în privința acestui indicator. După Комиссарова Л.М. și colab., operația cezariană efectuată în avantajul fătului reduce riscul traumatismelor neonatale, precum și al mortalității în general [15]. Însă alți autori [3] sunt de altă părere: creșterea nivelului operațiilor cezariene nu este îndreptățită întotdeauna și nu dă rezultate perinatale mai bune. Progresarea preeclampsiei a servit drept indicator pentru operația cezariană practic la fiecare a 5-a gravidă ($20,78 \pm 4,62\%$) din lotul de bază, ceea ce este mai frecvent, comparativ cu lotul de control ($9,17 \pm 2,76\%$). Este necesar de a menționa că în $26,32 \pm 5,83\%$ din cazurile de operație cezariană planică în lotul de bază, ca indicație pentru intervenția chirurgicală, a servit nepregătirea căilor de naștere către declanșarea travaliului. Asocierea indicațiilor relative (creșterea gradului de severitate al patologiei materne, prezența RDIUF sever pe fundal de înrăutățire a indicilor fetali) a avut loc într-o rată de $33,77 \pm 5,39\%$ în cazul nașterilor premature cu RDIUF.

Analiza cazurilor după modul de declanșare a nașterii și termenul de sarcină a arătat că la nașterea prematură cu RDIUF, odată cu avansarea termenului de sarcină, crește și rata operațiilor cezariene, spre deosebire de nașterea prematură fără RDIUF, unde acest indicator scade (Tabelul 1).

Tabelul 1. Repartizarea cazurilor conform modului de declanșare a nașterii și termenului de sarcină al respondentelor din loturile de cercetare (abs.; %)

Termen de gestație (s.a.)	L _I (n=135)				L ₀ (n=377)			
	PVN (n= 58)		OC (n=77)		PVN (n= 268)		OC n=(109)	
	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)
<28	5	$3,70 \pm 1,62$	2	$1,48 \pm 1,04$	29	$7,69 \pm 1,37$	9	$2,39 \pm 0,79$
28-31 ⁺⁶	10	$7,41 \pm 2,25$	22	$16,30 \pm 3,18$	88	$23,34 \pm 2,18^{***}$	45	$11,94 \pm 1,67$
32-36 ⁺⁶	43	$31,85 \pm 4,01$	53	$39,26 \pm 4,20^{***}$	151	$40,05 \pm 2,52$	55	$14,59 \pm 1,82$

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

La nou-născuții cu RDIU morbiditatea a fost mai mare față de copiii fără RDIU. Semnificativ mai frecvent s-au înregistrat stări patologice neonatale ca: hipoglicemia și hiperbilirubinemia. În perioada neonatală precoce la nou-născuții din lotul de bază mai frecvent s-au dezvoltat enterocolita ulceronecrotică, dereglări ale toleranței alimentare, hemoragiile intraventriculare. De

asemenea, la copiii cu RDIU au fost mai des diagnosticate dereglări neurologice, maladii ereditare și cromozomiale (Tabelul 2).

Tabelul 2. Stări patologice ale nou-născuților din loturile studiate (abs.; %)

Criteriul	L _I (n=120)		L ₀ (n=351)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
Asfixie la naștere	6	5,00±1,99	3	0,85±0,49	2,02	<0,05
Hipoglicemie	11	9,17±2,63	7	1,99±0,75	2,62	<0,01
Hiperbilirubinemie	37	30,83±4,22	42	11,97±1,73	4,14	<0,001
Infecție intrauterină	27	22,50±3,81	49	13,96±1,85	2,02	<0,05
Patologie neurologică	13	10,83±2,84	14	3,99±1,04	2,26	<0,05
Maladii congenitale	13	10,83±2,84	7	1,99±0,75	3,01	<0,01
EUN	17	14,17±3,18	9	2,56±0,84	3,53	<0,001
Tulb. de alimentație	12	10,00±2,74	8	2,28±0,80	2,71	<0,01
HIV	12	10,00±2,74	13	3,70±1,01	2,16	<0,05

Studiind structura comorbidității neonatale precoce din lotul NP cu RDIU în funcție de metoda de rezolvare a nașterii (PVN vs OC), am ajuns la concluzia că în ambele grupuri complicațiile neonatale s-au dezvoltat cu aceeași frecvență, fără diferențe statistic semnificative. Aceste date confirmă și rezultatele altor cercetători, conform cărora metoda de naștere nu are un efect semnificativ asupra morbidității neonatale [16, 17].

În mai mult de jumătate din cazurile de sarcină cu RDIUF (57,04±4,26%) feții au fost extrași prin operație cezariană, comparativ cu lotul de control unde operații cezariene au fost efectuate de 2 ori mai puține (28,91±2,31%) (p<0,001). Cu toate acestea mortalitatea perinatală în lotul de bază a constituit 28 (207,4‰) de cazuri, în lotul de control – 62 (164,5‰) de cazuri (Figura 1).

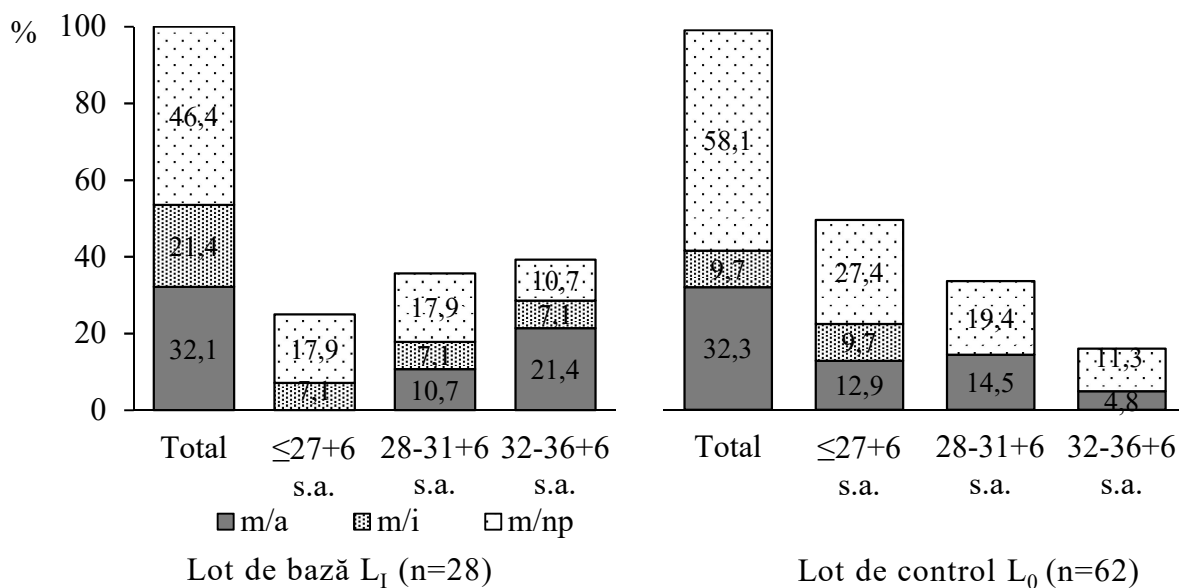


Fig. 1. Distribuția cazurilor de mortalitate perinatală conform termenului de sarcină în loturile studiate (%).

Deci, conform datelor obținute, creșterea frecvenței operației cezariene nu conduce la micșorarea mortalității perinatale. Rata mortalității perinatale la prematurii fără RDIU este invers proporțională cu vârsta de gestație, iar în cazul copiilor născuți prematur cu RDIU această tendință nu este atestată, ceea ce demonstrează că agravarea stării fetale are loc odată cu creșterea termenului de gestație.

4. EVALUAREA EFICACITĂȚII DIFERITOR METODE DE PREINDUCȚIE A NAȘTERILOR CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI LA TERMEN PREMATUR DE SARCINĂ

În studiul nostru prospectiv am efectuat evaluarea eficacității comparative a mifepristonului și misoprostolului în preinducția nașterii premature cu RDIUF.

Prima etapa a studiului prospectiv a constat în analiza indicațiilor către preinducția nașterii cu mifepriston și misoprostol și în aprecierea stării căilor de naștere la gravidele cu RDIUF. Loturile au fost similare în ceea ce privește vârsta mamei, paritatea, vârsta gestațională, mediul de trai, starea civilă, nivelul de studii, fapt ce a permis compararea obiectivă a lor. Vârsta medie de gestație în lotul de cercetare L_{1A} a constituit 34,76±0,22 săptămâni, în lotul de cercetare L_{1B} – 34,25±0,22 săptămâni, în lotul de control – 34,79±0,19 săptămâni, fără diferențe semnificative între loturi. Indicațiile de bază pentru pregătirea căilor de naștere a servit RDIUF în limitele 3-10 percentile în combinație cu complicațiile sarcinii actuale care necesitau terminarea nașterii pretermen (Tabelul 3). Cea mai frecventă indicație pentru declanșarea nașterii a fost ruperea prematură a membranelor amniotice: în lotul de cercetare L_{1A} ea a constituit 54,88±5,50% din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} – 63,41±5,32%. În afară de aceasta, una dintre indicațiile majore ce ține de sănătatea mamei a fost preeclampsia refractară la tratament, diagnosticată în 29,27±5,02% din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} și în 28,05±4,96% din cazuri în lotul de cercetare L_{1B}. Este necesar de a menționa faptul că cel mai frecvent motiv pentru pregătirea de naștere l-a constituit asocierea diferitor complicații ale sarcinii.

Tabelul 3. Indicațiile pentru preinducția nașterii (abs.; %)

Criteriul	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
RPMA	45	54,88±5,50*	52	63,41±5,32*
Preeclampsie	24	29,27±5,02*	23	28,05±4,96*
HTAIS	15	18,29±4,27*	22	26,83±4,89*
Hipoxie cr. i/uterină a fătului	14	17,07±4,15*	12	14,63±3,90*
Patologia extragenitală	12	14,63±3,90*	10	12,20±3,61*

Notă: * - L_{1A}/L_{1B}: * - p>0,05, ** - p<0,05, *** - p<0,01, **** - p<0,001

Lipsa pregătirii căilor de naștere la toate pacientele din lotul de cercetare L_{1A} și a celor din lotul de cercetare L_{1B} a fost confirmată prin date clinice și paraclinice. Pentru aprecierea stării

colului uterin am folosit scorul modificat Bishop (Bishop EH 1964, RCOG, 2008), măsurarea ultrasonografică a lungimii colului uterin până la începutul examinării. Deoarece în lotul de control căile de naștere au fost biologic pregătite către naștere, am studiat maturitatea colului uterin în lotul de cercetare L_{1A} și în lotul de cercetare L_{1B} . În urma analizei efectuate am constatat că la toate pacientele, atât la cele din lotul de cercetare L_{1A} (100%), cât și la cele din lotul de cercetare L_{1B} (100%), în momentul inițierii pregătirii pentru naștere colul uterin era „imatur”.

La 24 de ore după administrarea de preparate a fost apreciată starea colului uterin (scorul Bishop), determinându-se în lotul de cercetare L_{1A} col uterin matur în 40 ($48,78 \pm 5,52\%$) de cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} în 52 ($63,41 \pm 5,32\%$) de cazuri ($RR=0,7692$; 95% $II - 0,5837-1,014$; $p>0,05$).

După 48 de ore situația s-a schimbat: col uterin matur s-a apreciat în 72 ($87,8 \pm 3,61\%$) de cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , iar în lotul de cercetare L_{1B} în 55 ($67,07 \pm 5,19\%$) de cazuri ($RR=1,31$; 95% $II - 1,1025-1,5544$; $p<0,001$). Datele obținute demonstrează că mifepristonul e mai efectiv pentru pregătirea colului uterin către naștere decât misoprostolul.

După administrarea mifepristonului colul uterin insuficient pregătit (indicele Bishop 6-7 puncte) s-a menținut în 2 ($2,44 \pm 1,7\%$) cazuri, adică mai puțin ($p<0,05$) decât după administrarea misoprostolului, unde acest indicator a constituit 10 ($12,20 \pm 3,61\%$) cazuri (Tabelul 4). Lipsa efectului la administrarea preparatului (menținerea colului uterin imatur: indicele Bishop $\leq 5p$.) s-a observat în 8 ($9,76 \pm 3,28\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1A} și în 17 ($20,73 \pm 4,48\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1B} însă fără diferență statistic semnificativă între loturile studiate ($p>0,05$).

Tabelul 4. Rezultatele preinducției nașterii

Criteriul	L_{1A} (n=82)	L_{1B} (n=82)	RR	95% II	Semnificație, p
	Abs.	Abs.			
Col matur	72	55	1,31	1,10-1,55	$<0,01$
Col matur+debutul travaliului	45	53	0,85	0,66-1,09	$>0,05$
Col matur fără debutul travaliului	27	2	13,5	3,32-54,93	$<0,001$
Col insuf. maturizat	2	10	0,2	0,05-0,88	$<0,05$
Col imatur	8	17	0,47	0,22-1,029	$>0,05$

În perioada de preinducție a nașterii, activitatea de naștere regulată s-a dezvoltat la 45 ($54,88 \pm 5,5\%$) de paciente din lotul de cercetare L_{1A} și la 53 ($64,63 \pm 5,28\%$) de paciente din lotul de cercetare L_{1B} , fără diferențe statistic semnificative între loturi ($p>0,05$) ($RR=0,85$; 95% $II - 0,6591-1,0938$).

Durata medie a intervalului de la inițierea administrării preparatului până la debutul travaliului în lotul de cercetare L_{1A} a constituit $31,45 \pm 1,28$ ore, iar în lotul de cercetare L_{1B} –

10,95±0,88 ore ($p<0,001$). Datele obținute demonstrează că în cazul administrării misoprostolului în scopul preinducției nașterii activitatea de naștere se declanșează veridic mai rapid decât la administrarea de mifepriston. Administrarea mifepristonului ($p<0,001$) determină veridic mai frecvent maturizarea colului uterin fără dezvoltarea activității de naștere – 27 (32,93±5,19%), în comparație cu misoprostolul – 2 (2,44±1,7%).

Pentru a determina efectul preinducției nașterii asupra stării complexului uteroplacentar și fetoplacentar am evaluat starea fătului folosind cardiotocografia (CTG) și dopplerometria. În cadrul interpretării rezultatelor CTG au fost evaluați patru parametri: ritmul bazal, amplitudinea oscilațiilor, accelerațiile, decelerațiile. Efectuarea cardiotocografiei înainte de administrarea preparatelor nu a evidențiat prezența schimbărilor patologice. Studiul cardiotocogramelor efectuate peste 2 ore de la preinducția nașterii în majoritatea cazurilor nu a scos în evidență semne de suferință fetală. Starea fătului la CTG a fost apreciată ca satisfăcătoare în 82,93±4,15% din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în 85,37±3,9% din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în 78,57±4,48% din cazuri în lotul de control. CTG suspectă a fost apreciată în 17,07±4,15% din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în 14,63±3,9% în lotul de cercetare L_{1B} și în 21,43±4,48% din cazuri în lotul de control. Cei mai frecvenți indicatori ai CTG suspecte au fost: lipsa accelerațiilor timp de peste 40 de minute (traseu areactiv); decelerații sporadice. Acest tip de CTG a impus înregistrare continuă, cu evaluarea traseului peste 30 de minute. În toate cazurile traseele CTG au fost clasificate drept normale. În toate cele trei loturi de studiu indicii CTG patologici nu au fost depistați în niciun caz. Prin efectuarea CTG în timpul nașterii s-au depistat: 5 (6,10±2,64%) cazuri de CTG patologic la grupul de paciente care au folosit mifepriston, 8 (9,76±3,28%) cazuri la grupul de paciente care au folosit misoprostol și 4 (4,76±2,32%) cazuri în grupul de control fără diferențe semnificativă între loturi (Tabelul 5). Toate cazurile sus numite s-au finalizat prin operație cezariană în mod urgent.

Tabelul 5. Caracteristica cardiotocogramelor în naștere (abs.; %)

CTG	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Normală	77	93,90±2,64*	76	90,24±3,28 ^{&}	80	95,24±2,32 [#]
Patologică	5	6,10±2,64*	8	9,76±3,28 ^{&}	4	4,76±2,32 [#]

Notă: * - L_{1A}/L_{1B}: * - $p>0,05$, ** - $p<0,05$, *** - $p<0,01$, **** - $p<0,001$

- L_{1A}/L₀: # - $p>0,05$, ## - $p<0,05$, ### - $p<0,01$, #### - $p<0,001$

& - L_{1B}/L₀: & - $p>0,05$, && - $p<0,05$, &&& - $p<0,01$, &&&& - $p<0,001$

În urma analizei datelor obținute s-a demonstrat că în lotul în care cu scop de preinducție a fost utilizat mifepristonul schimbări statistic semnificative în rezultatele CTG nu au fost înregistrate.

Pentru aprecierea stării funcționale a fătului a fost examinat fluxul sangvin pe arterele uterine, artera ombilicală, artera cerebrală medie. Conform datelor obținute, dereglarea fluxului sangvin pe artera ombilicală la făt (insuficiență circulatorie gradul IB) a fost diagnosticată în $14,63 \pm 3,90\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $12,2 \pm 3,61\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $13,1 \pm 3,68\%$ din cazuri în lotul de control. Schimbarea fluxului sangvin la nivelul arterelor uterine (insuficiență circulatorie gradul IA) a fost diagnosticată în $23,17 \pm 4,66\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , $20,73 \pm 4,48\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și în $17,86 \pm 4,18\%$ din cazuri în lotul de control, iar clinic a fost însoțită de preeclampsie. Schimbarea fluxului sangvin atât pe artera ombilicală, cât și pe arterele uterine (insuficiență circulatorie gradul II) a fost diagnosticată la $3,66 \pm 2,07\%$ dintre pacientele din lotul de cercetare L_{1A} , $4,88 \pm 2,38\%$ din lotul de cercetare L_{1B} și la $1,19 \pm 1,18\%$ din lotul de control. Examenul dopplerometric a arătat că indicele fluxului sangvin pe artera cerebrală medie și ductul venos la făt era în limitele normei în toate cazurile. Examenul dopplerometric repetat (la 2 ore după administrarea medicamentului) la pacientele din loturile de cercetare nu a evidențiat schimbări statistic semnificative (Tabelul 6).

Tabelul 6. Dinamica schimbărilor dopplerometrice în loturile de cercetare

Criteriul	Inițial	Peste 2 ore	RR	95%Î	Semnificație
	Abs.	Abs.			p
Lotul de cercetare L _{1A} (n=82)					
Indici normali	48	44	1,09	0,832-1,431	>0,05
IC IA	19	20	0,927	0,536-1,602	>0,05
IC IB	12	14	0,857	0,422-1,739	>0,05
IC II	3	4	0,75	0,173-3,246	>0,05
Lotul de cercetare L _{1B} (n=82)					
Indici normali	51	43	1,186	0,909-1,548	>0,05
IC IA	17	21	0,810	0,462-1,419	>0,05
IC IB	10	12	0,833	0,382-1,82	>0,05
IC II	4	6	0,667	0,195-2,275	>0,05

Analizând datele din literatura contemporană și evaluând rezultatele studiului efectuat privind investigațiile dopplerometrice, noi am concluzionat că mifepristonul folosit pentru inducția nașterii nu are efect asupra fluxului sangvin pe artera ombilicală a fătului [18].

Datele referitoare la evoluția nașterii arată că insuficiența forțelor de contracție a fost diagnosticată în 5 ($6,1 \pm 2,64\%$) cazuri – lotul de cercetare L_{1A} , în 7 ($8,54 \pm 3,08\%$) cazuri – lotul de cercetare L_{1B} fără diferență statistic veridică între loturi ($p_{1A-1B} > 0,05$), și în 13 ($15,48 \pm 3,95\%$) cazuri – lotul de control, cu diferență semnificativă între L_{1A} și L_0 ($p_{1A-0} < 0,05$). Conform studiului prezent, după administrarea mifepristonului și misoprostolului, scade necesitatea administrării

suplimentare a uterotonicelor (oxitocină). Este necesar de a menționa faptul că în opinia unor autori mifepristonul administrat influențează nu numai asupra dezvoltării contracțiilor uterului, dar și asupra eficienței procesului de naștere. Aceasta se reflectă și în utilizarea mai puțin frecventă a uterotonicelor ($RR=1,25$; 95% $II - 0,66-0,97$) [9]. De asemenea, și Гаспарян Н. Д., și colab. au arătat că mifepristonul sporește concentrația oxitocinei endogene și sensibilitatea miometrului la aceasta din urmă, ceea ce reduce semnificativ riscul de dezvoltare a insuficienței forțelor de contracție [19]. Disfuncția activității de naștere s-a atestat mai des în lotul de cercetare L_{1B} ($4,88 \pm 2,40\%$), în lotul de control ea a constituit $2,38 \pm 1,66\%$, iar în lotul de cercetare L_{1A} această complicație nu a fost depistată. Semne de hiperstimulare a nașterii au fost stabilite numai în lotul de cercetare L_{1B} fiind diagnosticate în 8 cazuri ($9,76 \pm 3,28\%$). Hemoragie patologică în naștere în urma decolării placentei normal inserate s-a dezvoltat în 2 ($2,44 \pm 1,70\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1B} , iar în legătură cu acest fapt a fost efectuată operația cezariană urgentă. În celelalte două loturi, această complicație nu a fost diagnosticată. În opinia autoarei tezei, rezultatele obținute în urma cercetărilor confirmă investigațiile altor cercetători despre faptul că mifepristonul nu favorizează hiperstimularea miometrului, decolarea prematură a placentei sau dereglări funcționale ale stării fătului. Lipsa efectelor adverse va face posibilă administrarea mifepristonului în insuficiența fetoplacentară cu semne ale hipoxiei cronice intrauterine a fătului, deci în cazurile când o posibilă hiperstimulare datorită administrării prostaglandinelor nu este dorită [19, 20].

Aprecierea intranatală a stării fătului a depistat că mai frecvent hipoxia fetală în naștere a fost diagnosticată în lotul la care s-a administrat misoprostol – 18 ($21,95 \pm 4,57\%$) cazuri, în comparație cu lotul la care s-a administrat mifepriston – 8 ($9,76 \pm 3,28\%$) cazuri, și în lotul de control – 8 ($9,52 \pm 3,20\%$) cazuri și a fost determinată în general de dereglarea funcției de contracție a uterului (Figura 2).

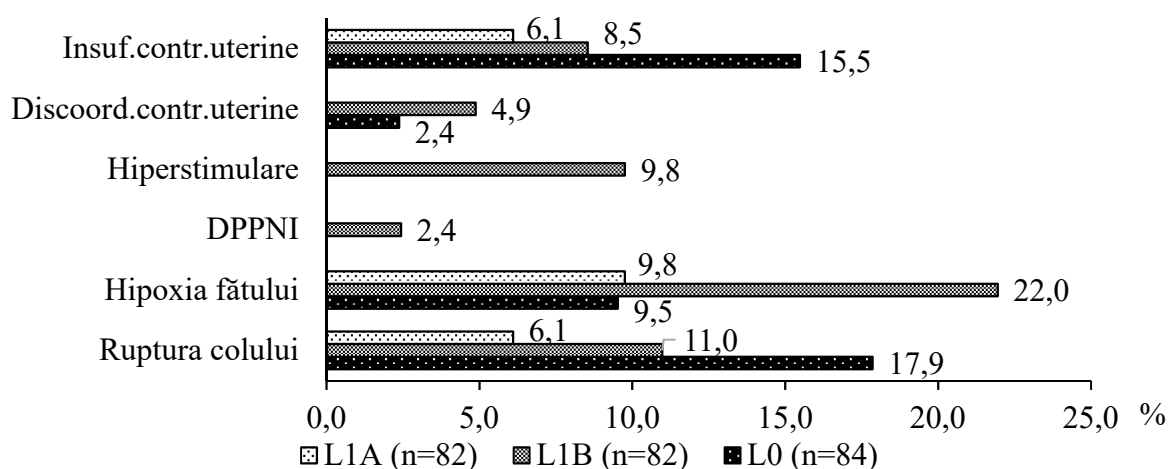


Fig. 2. Complicațiile nașterii la parturientele incluse în studiu (%).

Ruptura de col uterin gradele I și II a fost diagnosticată de 3 ori mai frecvent la pacientele din lotul de control decât în cazul administrării mifepristonului, și anume în $17,86 \pm 4,18\%$ vs $6,1 \pm 2,64\%$ din cazuri ($p < 0,05$). În lotul cu administrarea misoprostolului ruptura colului uterin a complicat nașterea în $10,98 \pm 3,45\%$ din cazuri, fără diferențe semnificative între loturi ($p > 0,05$), acest fapt vorbind despre acțiunea benefică a antigestagenului asupra schimbărilor structurale ale colului uterin. Datele coincid cu cele reflectate în literatura tematică contemporană [8].

Analiza procesului de naștere a arătat că majoritatea gravidelor din loturile studiate au născut pe cale naturală. Nașterea a avut loc pe cale vaginală la 72 ($87,80 \pm 3,61\%$) de paciente din lotul de cercetare L_{1A} (ceea ce susțin și alți cercetători [9]) vs 78 ($92,86 \pm 2,81\%$) paciente din lotul de control ($RR=0,9456$; 95% ÎI – 0,8555-1,045; $p > 0,05$) vs 62 ($75,61 \pm 4,74\%$) din lotul de cercetare L_{1B} ($RR=1,161$; 95% ÎI – 1,003-1,345; $p < 0,05$) (Tabelul 7).

Tabelul 7. Riscul finisării nașterii prin operație cezariană în loturile studiate

Loturi criteriul	$L_{1A}-L_{1B}$			$L_{1A}-L_0$			$L_{1B}-L_0$		
	RR	95% ÎI	p	RR	95% ÎI	p	RR	95% ÎI	p
OC	0,5	0,25-1,00	$<0,05$	1,71	0,65-4,48	$>0,05$	3,4	1,45-8,07	$<0,01$
PVN	1,16	1,003-1,35	$<0,05$	0,95	0,86-1,05	$>0,05$	0,81	0,71-0,93	$<0,01$

Studiul acțiunii metodelor propuse de preinducție asupra activității procesului de naștere a demonstrat că pe fundalul administrării atât a mifepristonului, cât și a misoprostolului are loc reducerea duratei totale a procesului de naștere, comparativ cu lotul de control. Mai scurtă a fost perioada I de naștere, în lotul de cercetare L_{1A} constituind în medie $372,43 \pm 15,80$ min, în lotul de cercetare L_{1B} $352,10 \pm 16,26$ min, ceea ce indică un timp satisfăcător de deschidere a colului uterin în procesul de naștere. În lotul de control acest parametru a constituit $429,69 \pm 12,93$ min ($p < 0,001$). Durata perioadelor II și III ale procesului de naștere în loturile comparate statistic nu a fost diferită ($p > 0,05$).

Starea intrauterină a fătului este reflectată postnatal în primele trei zile (72 de ore). În cadrul studiului am analizat datele privind dezvoltarea fizică și starea de sănătate a copiilor imediat după naștere, particularitățile decurgerii perioadei neonatale precoc, prezența stărilor patologice neonatale în această perioadă. Am evaluat starea de sănătate a copiilor în funcție de metoda de preinducție a nașterii utilizată.

Menționăm că toți copiii s-au născut vii în toate 3 loturi. Scorul Apgar >7 puncte au obținut $41,46 \pm 5,44\%$ dintre nou-născuții din lotul de cercetare L_{1A} , ceea ce este semnificativ mai mult

($p < 0,01$) decât în lotul de cercetare L_{1B} ($19,51 \pm 4,38\%$) și nu diferă statistic ($p > 0,05$) de lotul de control, în care acest punctaj l-au avut $54,76 \pm 5,43\%$ dintre nou-născuți (Figura 3). În lotul de cercetare L_{1B} numărul copiilor cu Apgar >7 puncte a fost semnificativ mai mic ($p < 0,001$) decât în lotul de control. În lotul de cercetare L_{1B} procentul copiilor care s-au născut cu Apgar 4-7 puncte a fost de $80,49 \pm 4,38\%$, cotă semnificativ mai mare decât în lotul de cercetare L_{1A} ($58,54 \pm 5,44\%$) ($p > 0,01$) și în lotul de control ($44,05 \pm 5,42\%$). Scorul Apgar 1-3 puncte nu s-a înregistrat în lotul de cercetare L_{1A} , aceeași situație observându-se și în lotul de cercetare L_{1B} , fără diferențe statistic semnificative față de lotul de control ($1,19 \pm 1,18\%$) ($p > 0,05$).

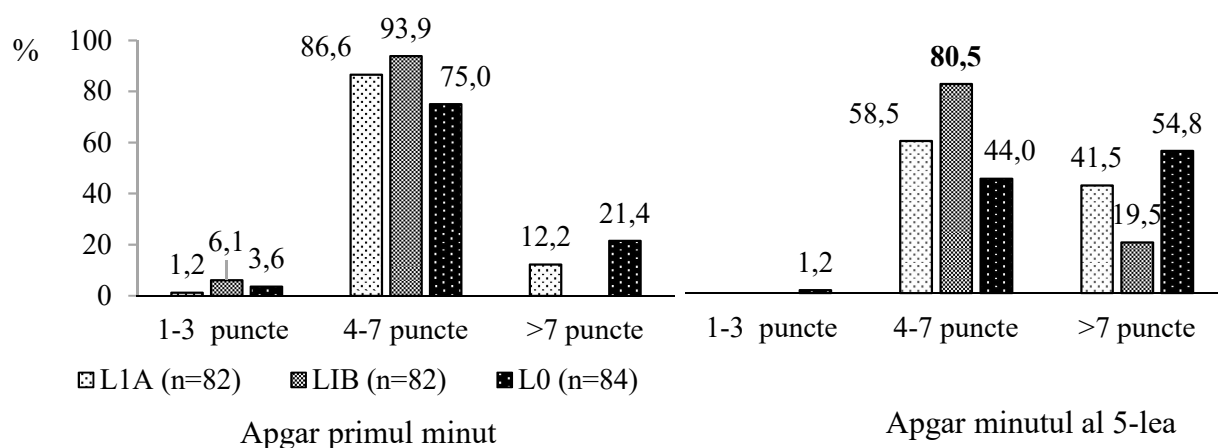


Fig. 3. Repartizarea nou-născuților în raport cu scorul Apgar (%).

Studiul stării generale a copiilor după naștere a arătat că mifepristonul nu acționează negativ asupra stării nou-născutului conform scorului Apgar.

Majoritatea nou-născuților au avut nevoie de îngrijiri suplimentare, fiind plasați în secția de reanimare și terapie intensivă din cauza patologiei neonatale inițiale, precum și a complicațiilor nașterii premature. În secția de reanimare și terapie intensivă neonatală au fost transferați 63 de copii ($76,83 \pm 4,66\%$) din lotul de cercetare L_{1A} , 73 de copii ($89,02 \pm 3,45\%$) din lotul de cercetare L_{1B} și 56 de copii ($66,67 \pm 5,14\%$) din lotul de control. Conform datelor obținute, copiii mamelor la care preinducția nașterii s-a efectuat cu misoprostol au necesitat mai frecvent transfer în unitatea de terapie intensivă și reanimare neonatală decât copiii mamelor din lotul de cercetare L_{1A} ($RR=1,159$; 95% $\hat{I}\hat{I}$ – 1,006-1,334; $p < 0,05$) și din lotul de control ($RR=1,335$; 95% $\hat{I}\hat{I}$ – 1,127-1,582; $p < 0,001$). În același timp, diferențe semnificative între lotul de cercetare L_{1A} și lotul de control nu s-au depistat ($RR=1,134$; 95% $\hat{I}\hat{I}$ – 0,9333-1,378; $p > 0,05$).

În baza datelor observărilor clinice ale debutului perioadei neonatale precoce putem concluziona că mifepristonul nu are efecte adverse asupra stării nou-născutului, în comparație cu misoprostolul care a contribuit la dezvoltarea a hemoragiilor intraventriculare (Tabelul 8).

Tabelul 8. Comorbiditățile nou-născuților din loturile studiate

Criteriul	Riscul relativ (RR)					
	RR _{1A-1B}	95%Î	RR _{1A-0}	95%Î	RR _{1B-0}	95%Î
SDR	0,79	0,38-1,63	0,66	0,33-1,33	0,84	0,45-1,60
Deregl. metabolice	0,61	0,34-1,10	1,10	0,55-2,20	1,81	0,99-3,33
Hipoglicemie	0,75	0,17-3,25	0,77	0,18-3,33	1,02	0,27-3,96
Hiperbilirubinemie	0,89	0,58-1,39	0,75	0,50-1,14	0,90	0,61-1,33
Pneumonie congenitală	0,77	0,36-1,65	1,14	0,49-2,66	1,48	0,67-3,27
Sepsis	0,25	0,03-2,19	1,02	0,07-16,1	4,10	0,47-35,89
Intoleranță alimentară	0,89	0,36-2,19	0,91	0,37-2,25	1,02	0,43-2,45
EUN	1,09	0,53-2,23	1,21	0,58-2,55	1,12	0,53-2,38
Deregl. neurologice	0,77	0,36-1,65	0,85	0,39-1,87	1,11	0,54-2,29
HIV	0,47	0,23-0,98	1,15	0,47-2,84	2,43	1,13-5,24

HIV s-a dezvoltat în 9 ($10,98 \pm 3,45\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, 19 ($23,17 \pm 4,66\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în 8 ($9,52 \pm 3,2\%$) cazuri în lotul de control cu diferențe statistic semnificative între loturi ($p < 0,05$).

Examenul morfopatologic a complexelor placentare din nașteri premature cu RDIU al fătului în loturile de gravide care au folosit pentru preinducția nașterii mifepriston, misoprostol și cel fără preinducția nașterii prezenta indici sporți ale leziunilor histopatologice de $0,7 \pm 0,1$; $0,8 \pm 0,1$ și $0,87 \pm 0,07$, respectiv, dar fiind fără diferențe statistice veridice între loturi ($p > 0,05$). Acest rezultat constituie o dovadă a faptului, că metodele utilizate pentru preinducția nașterii nu au un impact nefavorabil asupra funcționabilității structurilor placentare.

Datele obținute în studiul de față ne permit să concluzionăm că, în cazul nașterilor premature asociate cu RDIUF, una dintre cele mai efective și argumentate patogenetic metode de pregătire a căilor de naștere este cea de administrare a mifepristonului, cu risc matern și fetal minimal.

Rezultatele obținute ne-au permis să elaborăm un algoritm de administrare a mifepristonului în cazul nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului (Figura 4).

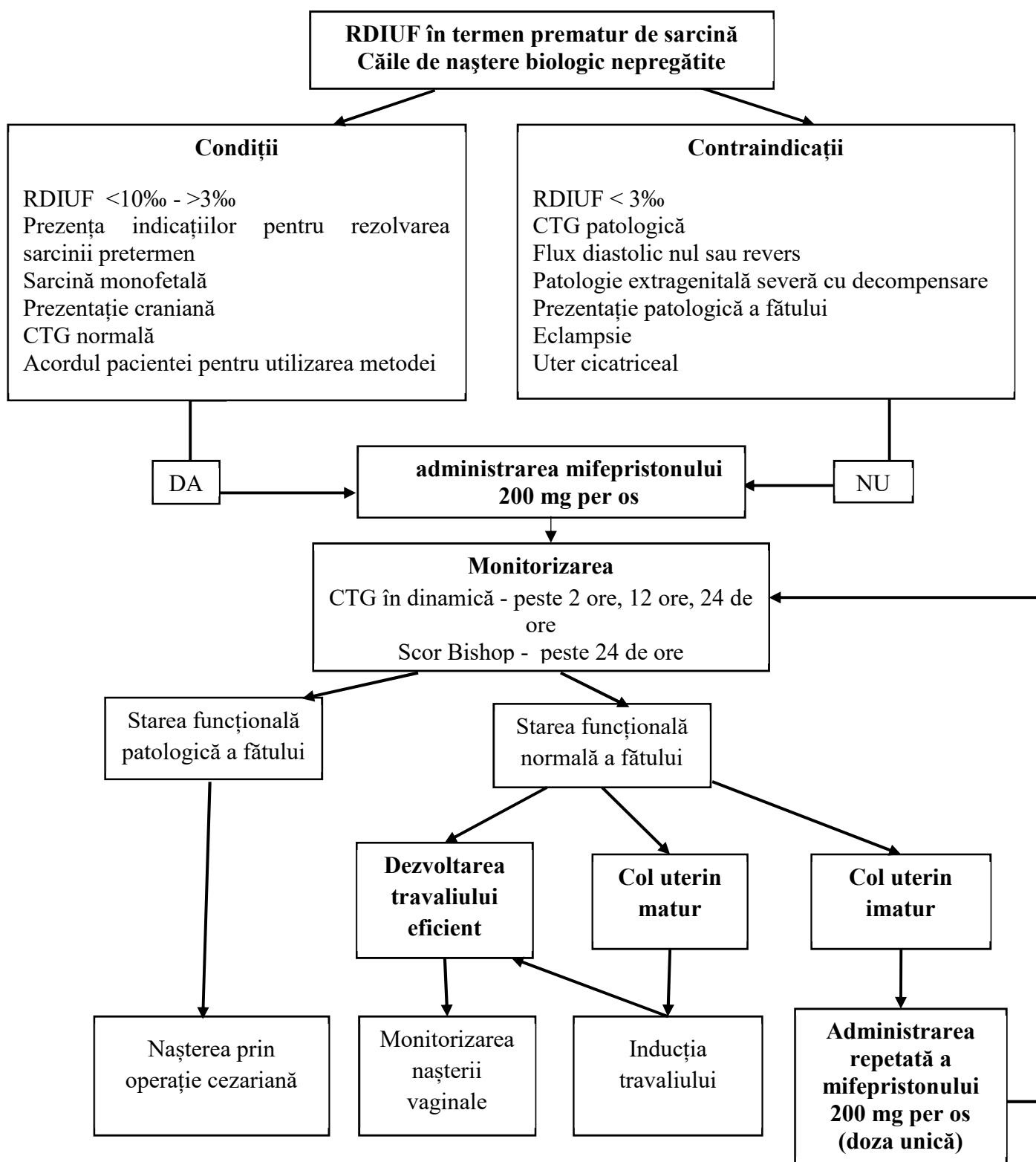


Fig. 4. Algoritmul administrării mifepristonului în preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. În baza studiului realizat s-a evidențiat că în grupul de gravide cu RDIUF la termen prematur de sarcină prevalează: disgravidia precoce ($35,56 \pm 4,11\%$), preeclampsia ($32,59 \pm 4,03\%$), oligoamniosul ($24,4 \pm 3,70\%$), anemia ($65,19 \pm 4,10\%$). Nașterea prematură cu RDIUF este asociată cu rata înaltă a operației cezariene ($57,04 \pm 4,26\%$) și cu nivelul înalt al mortalității perinatale ($207,4\%$). S-a constatat că factorii de risc pentru RDIUF la termen prematur de sarcină sunt: vârsta gestantei ≤ 18 ani (RP=6,383), mamă solitară (RP=2,892), intervalul dintre nașteri mai puțin de 1 an (RP=5,8), pielonefrită în anamneză (RP=1,812), preeclampsie (RP=3,756) [21, 22, 23].
2. Rezultatele studiului denotă că metoda de maturare a colului uterin propusă în nașterea prematură cu RDIUF este una efectivă, deoarece la administrarea mifepristonului maturizarea colului uterin (conform scorului Bishop) peste 24 ore s-a constatat în $48,78 \pm 5,52\%$, peste 48 ore – în $87,8 \pm 3,61\%$ din cazuri. Astfel, maturizarea colului uterin după administrarea mifepristonului s-a produs de 1,31 ori mai frecvent comparativ cu misoprostolul (RR=1,31; $95\% \text{ ÎI} - 1,1025-1,5544$; $p=0,0021$) [20, 24].
3. Evaluarea datelor examenului morfopatologic a constatat absența influenței negative a mifepristonului asupra funcționalității structurilor complexului placentar. Lipsa impactului defavorabil asupra stării funcționale a fătului a fost confirmată prin rezultatele CTG în dinamică și prin datele examenului Doppler pe arterele ombilicală și cerebrală medie [25].
4. Studiul acțiunii mifepristonului asupra rezultatelor materne și fetale a demonstrat, că administrarea preparatului crește posibilitatea a nașterii pe calea vaginală, reduce traumatismul mamei la naștere, morbiditatea maternă și perinatală, riscul efectuării operației cezariene spre deosebire de misoprostol (RR=3,415; $95\% \text{ ÎI} - 1,445-8,07$; $p<0,01$) [25, 26].
5. Algoritmul administrării mifepristonului în cazul nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului elaborat de noi cu selectarea strictă a pacientelor conform criteriilor de includere și excludere, administrarea preparatului în doză de 200 mg într-o priză sau două cu monitorizarea maturăției colului uterin și stării funcționale a fătului permite efectuarea unei preinducții inofensive pentru mamă și făt [20, 24, 26].
6. Problema științifică importantă soluționată în teză constă în demonstrarea eficacității mifepristonului în preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului, ceea ce a condus la elaborarea unui algoritm eficace de preinducție, fapt ce a permis optimizarea metodei de pregătire a colului uterin în nașterea pretermen asociată cu patologia dată.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Preinducția nașterii la gravidele cu RDIUF la termenul de sarcină 28-36+6 s.a. este indicată în cazul de retard fetal $<10\%$ - $>3\%$ și căile de naștere biologic nepregătite cu insuficiență circulatorie gr.I și II (după Медведев М.В.), și/sau prezența altor indicații pentru rezolvarea sarcinii pretermen (RPMA, preeclampsie refractară la tratament, patologie extragenitală).
2. Pentru preinducție sigură a nașterii premature cu RDIUF este necesară respectarea condițiilor: sarcină monofetală, prezentație craniană, CTG normală, flux diastolic normal sau insuficiență circulatorie gr.I și II, acordul pacientei pentru utilizarea metodei.
3. Contraindicații pentru utilizarea mifepristonului în preinducția nașterii premature cu RDIUF sunt: prezența RDIUF $< 3\%$, CTG patologică, flux diastolic nul sau revers, prezentație patologică a fătului, patologie extragenitală severă cu decompensare, eclampsie.
4. Pacientelor cu RDIUF la termen prematur cu indicații pentru declanșarea nașterii pretermen li se recomandă administrarea mifepristonului în doză de 200 mg per os într-o priză, iar în lipsa maturizării colului uterin peste 24 de ore, doza repetată unică de 200 mg.
5. Pentru alegerea rațională a schemei de preinducție a nașterii cu administrarea mifepristonului, trebuie să se țină cont de nivelul de maturizare al colului uterin conform scorului Bishop (control vaginal repetat peste 24 de ore) și monitorizarea stării intrauterine a fătului prin examen cardiotocografic (peste 2 ore, 12 ore, 24 de ore după administrarea preparatului) și dopplerometria circuitului arterelor uterine, ombilicală și cerebrală medie (peste 2 ore după administrarea preparatului).

BIBLIOGRAFIE

1. Unterscheider J. et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. In: *Am J Obstet Gynecol.*, 2013, no. 208(4), p. 2906.
2. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е. И. Задержка роста плода. Врачебная тактика. Москва: МЕДпресс-информ, 2012. 56 с.
3. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода Москва ГЭОТАР-Медиа, 2013. 120 с.
4. Stratulat P. ş.a. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. In: *BJOG* 2014, 121 (Suppl. 4), p. 165-169.
5. Paladi Gh., Cernetchi O., Iliadi C. ş.a. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului. Aspecte de diagnostic şi conduită. Chişinău: Sirius, 2012. 160 p.
6. Шумакова А. В. Оптимизация использования мифепристона при органической и функциональной дистонии шейки матки : автореф. дис. на соиск. учен. степ.канд. мед. наук. Курск, 2010. 22 с.
7. Басев О.Р., Румянцева В.П. Оптимизация подходов к применению мифепристона в подготовке к родам. В: *Акушерство и гинекология*, 2012, № 6, с. 69-73.
8. Holt R., Timmons Brenda C., Akgul Y. et al Molecular Mechanisms of Cervical Ripening Differ between Term and Preterm Birth. In: *Endocrinology*, 2011, no. 152(3), p. 1036-1046.
9. Napangama D., Neilson J.P. Mifepristone for induction of labour. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, 3:CD002865. 131 p.
10. Медведев М.В. Основы Допплерографии в Акушерстве. Москва: Реал Тайм, 2007. 72 с.
11. Huang C.C. et al. Comparison of medical issues in antenatal and perinatal periods in early youth, adolescent, and young adult mothers in Taiwan: a 10-year nationwide study. In: *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, no. 14(4), p. 260. doi: 10.1186/1471-2393-14-260.
12. ACOG Practice Bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 2013, no. 121, p.1122-33.
13. Voskamp B.J. et al. Recurrence of small-for gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. In: *Am J Obstet Gynecol* 2013, no. 208(5), p. 374-6.
14. Magann E.F. et al. Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. In: *J Obstet Gynaecol Res.*, 2010, no. 36(2), p. 268-77.
15. Комиссарова Л.М., Токова З.З., Мекша Ю.В. Абдоминальное родоразрешение первобеременных женщин. В: *Акуш.и гинекология*, 2006, №2, с. 18-21.
16. Bamfo J.E., Odibo A.O. Diagnosis and management of fetal growth restriction. In: *J Pregnancy*, 2011, 2011: 640715. Published online 2011 Apr 13. doi: 10.1155/2011/640715
17. Boers K. E. et al. Labour and Neonatal Outcome in Small for Gestational Age Babies Delivered Beyond 36+0 Weeks: A Retrospective Cohort Study. In: *Journal of Pregnancy*, Volume 2011, Article ID 293516, p. 5. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/293516> (vizitat 15.09.2014).
18. Jiang X., Wang H., Zhang Z. Determination of fetal umbilical artery flow velocity during induction of term labor by mifepristone. In: *Zhonghua fu Chan ke za zhi* 1997, no. 32(12), p. 732-734.
19. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. Мифепристон в подготовке и индукции родов В: *Акушерство и гинекология*, 2008, № 3, с. 50-53.
20. Manceva M. Preinducția nașterii premature cu retard de creștere intrauterină. În: *Consecințe ale stresului oxidativ în perioada fetală și neonatală*. Sub red. Prof. Dr. Maria Stamatina.

- Materialele conferinței perinatologice „Zilele Neonatale Moldave” România, Sucevița, 2015, p 144-154.
21. Manceva M. Delivery of the growth-restricted fetuses before 37 weeks of gestation. In: Abstracts J. Perinat. Med. 41, 2013, p.347-348.
 22. Manceva M. The problem of intrauterine growth retardation delivery up to 37 weeks' gestation. In: Archives of the Balcan Medical Union, 2013, vol. 48, nr. suppl. 3, p.133-137.
 23. Manceva M. Evoluție sarcinii cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului în termen prematur. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2017, nr.2 (72), p. 28-32.
 24. Lupascu A., Manceva M. Maturation of the cervix with mifepristone and misoprostol in case of intrauterine growth retardation syndrome (IUGRS) till 37 weeks of gestation. In: Abstract ECIC 2015 – 2nd European Congress on Intrapartum Care Making birth safer Porto, Centro de Congressos da Alfândega, 2015 p.404.
 25. Manceva M., Rotaru M. Particularitățile evoluției travaliului și perioadei puerperale la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului în funcție de metoda de preinducție a nașterii. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2017, nr.2 (74), p. 69-74.
 26. Manceva M., Opalco I., Pădure V. Analiza comparativă a utilizării mifepristonului și misoprostolului pentru preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF). În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 3(63), p. 14-20.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

- **Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS**

1. Manceva M. The problem of intrauterine growth retardation delivery up to 37 weeks' gestation. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2013, vol. 48, nr. suppl.3, p.133-137. Celsius Publishing House. ISSN 0041-6940.

- **Articole în reviste din Registrul Național de profil:**

- Categoria B**

2. Manceva M. Utilizarea mifepristonului în practica obstetricală la etapa actuală: revista literaturii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2013, nr. 3, p.189-196. ISSN 1857- 0011.
3. Manceva M. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIU): revista literaturii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr. 1, p.141-146. ISSN 1857- 0011.
4. Manceva M., Opalco I., Pădure V. Analiza comparativă a utilizării mifepristonului și misoprostolului pentru preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF). În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 3(63), p. 14-20.
5. Manceva M. Evoluție sarcinii cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului în termen prematur. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2017, nr.2 (72), p. 28-32. ISSN 1729-8687.
6. Manceva M., Rotaru M. Particularitățile evoluției travaliului și perioadei puerperale la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului în funcție de metoda de preinducție a nașterii. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2017, nr.2 (74), p. 69-74. ISSN 1810-5289.

- **Articole în culegeri științifice:**

- culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale**

7. Manceva M. Preinducția nașterii premature cu retard de creștere intrauterină. În: Consecințe ale stresului oxidativ în perioada fetală și neonatală. Sub red. Prof. Dr. Maria Stamatin. Materialele conferinței perinatologice „Zilele Neonatale Moldave” România, Sucevița, 2015, p 144-154.

- culegeri de lucrări ale conferințelor naționale**

8. Rotaru M., Manceva M., Jubărcă S. Sarcina la adolescente asociată cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului. Materialele I conferințe naționale în sănătate adolescenților (cu participarea internațională). În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr.4 (64), p. 35-39. ISSN 1810-5289.

- **Materiale/ teze la forurile științifice
conferințe internaționale (peste hotare)**

9. Manceva M. Delivery of the growth-restricted fetuses before 37 weeks of gestation. In: Abstracts J. Perinat. Med. 41, 2013, p.347-348.
10. Lupascu A, Manceva M. Maturation of the cervix with mifepristone and misoprostol in case of intrauterine growth retardation syndrome (IUGRS) till 37 weeks of gestation. In: Abstract ECIC 2015 – 2nd European Congress on Intrapartum Care Making birth safer Porto, Centro de Congressos da Alfândega, 2015 p.404.

LISTA ABREVIERILOR

CTG – cardiocografie	L ₀ – lot de control
DPPNI – decolarea prematură a placentei normal inserate	m/a – moarte antenatală
EUN – enterocolită ulceronecrotică	m/i – moarte intranatală
HIV – hemoragie intraventriculară	m/np – moarte neonatală precoce
HTAIS – hipertensiune arterială indusă de sarcină	NP – naștere prematură
IC – insuficiență circulatorie	OC – operație cezariană
IFP – insuficiență fetoplacentară	PVN – per vias naturalis
Î – interval de încredere	RDIUF – retard de dezvoltare intrauterină al fătului
L _I – lot de bază	RP – raportul probabilității
L _{1A} – lot de cercetare cu utilizare a mifepristonului	RPMA – ruperea prematură a membranelor amniotice
L _{1B} – lot de cercetare cu utilizare a misoprostolului	RR – risc relativ
	RTI – reanimare și terapie intensivă
	s.a. – săptămâni de amenoree
	SDR – sindrom de detresă respiratorie

ADNOTARE
Manceva Maria

„Utilizarea mifepristonului în declanșarea nașterilor premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului”.

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2018.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 193 de titluri, 123 de pagini text de bază, 46 de tabele, 33 de figuri și 3 anexe. Rezultatele obținute au fost publicate în 10 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: retard de dezvoltare intrauterină al fătului, mifepriston, preinducția nașterii, naștere prematură.

Domeniul de studiu: Medicină.

Scopul studiului constă în optimizarea metodei de preinducție a nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului pentru reducerea complicațiilor materno-fetale.

Obiectivele studiului: estimarea particularităților clinice ale evoluției sarcinii și nașterii premature cu RDIUF cu aprecierea factorilor de risc; aprecierea clinică și paraclinică a eficacității administrării mifepristonului și misoprostolului pentru maturizarea colului uterin; determinarea modificărilor stării intrauterine a fătului în procesul preinducției nașterii premature cu RDIUF; evaluarea comparativă a influenței mifepristonului și misoprostolului asupra rezultatelor materne și fetale în cazul nașterii pretermen cu RDIUF; elaborarea unui algoritm de preinducție al nașterilor premature cu RDIUF.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiul realizat de noi a permis, pentru prima dată în Republica Moldova, de a evalua eficacitatea utilizării mifepristonului pentru preinducția nașterii la gravidele cu RDIUF în termen prematur de sarcină. S-a constatat că administrarea mifepristonului este o metodă eficientă de pregătire a colului uterin la nașterea prematură cu RDIUF. S-a efectuat analiza comparativă a rezultatelor utilizării mifepristonului și misoprostolului cu scop de preinducție a nașterii premature cu RDIUF. Sunt evidențiate avantajele administrării mifepristonului față de misoprostol. S-a demonstrat că utilizarea mifepristonului pentru preinducția nașterii premature cu RDIUF nu afectează starea mamei, a fătului sau a nou-născutului.

Problema științifică soluționată: constă în demonstrarea eficacității mifepristonului în preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului, ceea ce a condus la elaborarea unui algoritm eficace de preinducție, fapt ce a permis optimizarea metodei de pregătire a colului uterin în nașterea pretermen asociată cu patologia dată.

Semnificația teoretică. Prin cercetarea efectuată au fost elucidate particularitățile clinice ale evoluției sarcinii și nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului, cu aprecierea factorilor de risc. A fost apreciată eficacitatea administrării mifepristonului și misoprostolului pentru pregătirea colului uterin către naștere. Au fost determinate particularitățile stării intrauterine a fătului în procesul preinducției nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului. A fost efectuată comparația influenței mifepristonului și misoprostolului asupra rezultatelor materne și fetale în cazul nașterii pretermen cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele obținute au fost utilizate pentru elaborarea unor scheme raționale de preinducție a nașterii premature cu RDIUF, ceea ce a permis reducerea numărului de operații cezariene în cazul nașterilor premature cu RDIUF.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea specialiștilor IMSP IMȘIC pentru optimizarea managementului pacientelor cu RDIU al fătului, fiind reflectate în 3 acte de implementare.

РЕЗЮМЕ

Манчева Мария

„Использование мифепристона для родоразрешения при преждевременных родах с задержкой внутриутробного роста плода”.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2018. Диссертация состоит из введения, 4 глав, синтеза полученных результатов, заключения, практических рекомендаций, библиографии из 193 названий, 123 страниц основного текста, 46 таблиц, 33 рисунка, 3 приложения. Результаты исследования опубликованы в 10 научных работах.

Ключевые слова: синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУРП), мифепристон, преиндукция родов, преждевременные роды.

Область исследования: Медицина.

Цель исследования: Оптимизация преиндукции преждевременных родов с СЗВУРП для улучшения исхода родов для матери и плода.

Задачи исследования: оценка клинического течения беременности и преждевременных родов с СЗВУРП с выявлением факторов риска; клиническая и инструментальная оценка эффективности созревания шейки матки после приема мифепристона или мизопростол; выявление изменений внутриутробного состояния плода в процессе преиндукции преждевременных родов с СЗВУРП; сравнительная оценка влияния мифепристона и мизопростол на материнские и плодовые результаты; разработка алгоритма преиндукции преждевременных родов с СЗВУРП.

Научная новизна: В работе, впервые в Республике Молдова, дана оценка эффективности подготовки шейки матки мифепристомом к преждевременным родам сопровождающимся СЗВУРП. Установлено, что назначение мифепристона является эффективным методом подготовки шейки матки к преждевременным родам сопровождающимся СЗВУРП. Дана сравнительная характеристика результатов использования мифепристона и мизопростол с целью подготовки родовых путей к преждевременным родам сопровождающимся СЗВУРП. Показаны преимущества применения мифепристона перед мизопростолом. Доказано, что использование мифепристона у женщин с осложненным СЗВУРП течением беременности не оказывает отрицательного влияния на состояние матери, плода и новорожденного ребенка.

Решенная научная проблема: показана эффективность мифепристона в преиндукции преждевременных родов с СЗВУРП, что позволило разработать соответствующий алгоритм и способствовало оптимизации подготовки шейки матки к родам.

Теоретическая значимость: В результате исследования были выявлены особенности клинического течения беременности и преждевременных родов с СЗВУРП с определением факторов риска. В работе дана клиническая и инструментальная оценка эффективности созревания шейки матки после приема мифепристона и мизопростол. Выявлены особенности внутриутробного состояния плода в процессе преиндукции преждевременных родов с СЗВУРП. Дана сравнительная оценка влияния мифепристона и мизопростол на материнские и плодовые результаты.

Практическая ценность работы: На основании полученных результатов были разработаны схемы преиндукционной подготовки с использованием мифепристона у беременных с СЗВУРП, что позволяет уменьшить процент кесарева сечения в случае преждевременных родов с СЗВУРП.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования внедрены в практику специалистов Института Матери и Ребёнка.

SUMMARY

Manceva Maria

„Labor Induction In Women With The Intrauterine Growth Retardation At Preterm”.

MD Thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2018.

The thesis includes: introduction, 4 chapters, general conclusions, recommendations, bibliography with 193 references, 123 pages of the basic text, 46 tables, 33 figures and 3 annexes. The results of the research are presented in 10 scientific publications.

Keywords: Intrauterine Growth Retardation (IUGR), Mifepristone, labor preinduction, preterm labor.

Research area: Medicine.

Aim of the study: to improve the method of labor preinduction in women with the IUGR in order to preserve fetal and mother health and well-being.

Objectives: Clinical estimation of pregnancy and preterm birth associated with IUGR with the risk factors appreciation; to observe clinical and paraclinical efficacy of Mifepristone and Misoprostol for preinduction cervical ripening; to record fetal assessment during labor preinduction in women with the IUGR at preterm; to compare the efficacy of Mifepristone and Misoprostol for labor preinduction at preterm associated with IUGR; to establish an algorithm of labor preinduction at preterm associated with IUGR.

Novelty and scientific originality: for the first time in the Republic of Moldova, clinical trials, presented in the study, established the efficacy of new method of labor preinduction in women with the IUGR at preterm. It was found that the administration of Mifepristone is an effective method for cervical ripening and labor induction at preterm associated with IUGR. It was carried out a comparative analysis of the results after the administration of mifepristone and misoprostol for labor preinduction in women with the Intrauterine Growth Retardation Syndrome. The findings suggest that the administration of Mifepristone appears to be more effective and safe method for cervical ripening and labor induction at preterm associated with IUGR than Misoprostol. Mifepristone is not only highly efficient, but it is generally acceptable to women. It does not affect fetal, newborn and mother health.

Scientific problem solved in the respective field: demonstrating the efficacy of Mifepristone for labor preinduction in women at preterm associated with the Intrauterine Growth Retardation Syndrome helped to establish an algorithm of labor preinduction and optimize the use of the method of labor preinduction in women with the IUGR.

The theoretical significance of the study: Clinical estimation of pregnancy and preterm birth associated with IUGR with the risk factors appreciation. Were observed clinical and paraclinical efficacy of Mifepristone and Misoprostol for preinduction cervical ripening. Was recorded fetal assessment during labor preinduction in women with the IUGR at preterm. Was compared the efficacy of Mifepristone and Misoprostol for labor preinduction at preterm associated with IUGR. Was established an algorithm of labor preinduction at preterm associated with IUGR.

Applicative value of the study: The results of the study are considered to be included in national protocols regarding labor preinduction in women with the Intrauterine Growth Retardation in order to reduce the rate of cesarean deliveries with IUGR at preterm.

Scientific results are implemented in the activity of specialists from the Research Institute for Maternal and Child Health care and provide a methodological support for the comprehensive management of patients with IUGR, and for training in the field of obstetrics.

MANCEVA MARIA

**UTILIZAREA MIFEPRISTONULUI ÎN DECLANȘAREA
NAȘTERILOR PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE
INTRAUTERINĂ A FĂTULUI**

321.15 - OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 11.01.2018
Hîrtie ofset. Tipar digital.
Coli de tipar.: 1,8

Formatul hîrtiei 60×84 1/16
Tiraj 50 ex.
Comanda nr. 18

Centrul Editorial „Depol Promo” SRL
mun. Chișinău, str. Independenței 40
e-mail: depol_promo@mail.ru
<http://www.digitalprint.md>
tel: 069170303 / 022573432