

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

**Rotaru Marin
dr.hab.șt.med.,
prof.univ.
321.15 - Obstetrică și
Ginecologie**

Consultant științific:

Fuior Ion
**dr.hab.șt.med.,
prof.univ.
311.02 – Anatomie
patologică**

Autorul:

Manceva Maria

CHIȘINĂU, 2018

© Manceva Maria, 2018

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND RETARDUL DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI	14
1.1. Parametrii epidemiologici și factorii determinanți în retardul de dezvoltare intrauterină al fătului	14
1.2. Dificultăți în diagnostic	18
1.3. Controverse privind tactica obstetricală în conduita nașterilor cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului	20
1.4. Utilizarea preparatelor medicamentoase în preinducția nașterii.....	24
1.5. Utilizarea mifepristonului în practica obstetricală.....	28
1.6. Concluzii la Capitolul 1	38
2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU	40
2.1. Caracteristica generală a cercetării și designul studiului.....	40
2.2. Metode de investigație utilizate	43
2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.....	49
2.4. Concluzii la Capitolul 2	50
3. EVOLUȚIA SARCINILOR ȘI NAȘTERILOR CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI LA TERMEN PREMATUR	51
3.1. Aspecte demografice și anamnestice ale gravidelor cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.....	51
3.2. Particularitățile evoluției sarcinii, travaliului și perioadei puerperale la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului	56
3.3. Caracteristica clinică a nou-născuților cu retard de dezvoltare intrauterină.....	62
3.4. Concluzii la Capitolul 3	67
4. EVALUAREA EFICACITĂȚII DIFERITOR METODE DE PREINDUCȚIE A NAȘTERILOR CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI LA TERMEN PREMATUR DE SARCINĂ	68
4.1. Evaluarea indicațiilor către preinducția nașterii și aprecierea stării căilor de naștere la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului	68
4.2. Performanța utilizării mifepristonului în preinducția nașterii la gravidele din loturile cercetate	74
4.3. Valoarea examenului Doppler și a cardiotocografiei în preinducția nașterii premature la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului	78
4.4. Particularitățile evoluției travaliului și perioadei puerperale la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului în funcție de metoda de preinducție a nașterii.....	81
4.5. Analiza comparativă a rezultatelor neonatale în loturile de studiu după preinducția nașterii cu mifepriston sau misoprostol	86

4.6. Particularități morfopatologice ale complexelor placentare asociate nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.....	94
4.7. Algoritmul administrării mifepristonului în preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.....	99
4.8. Concluzii la Capitolul 4	104
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	105
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	122
BIBLIOGRAFIE	124
ANEXE.....	138
Anexa 1. Formular de chestionar.....	138
Anexa 2. Curbele standardizate recomandate de OMS	142
Anexa 3. Acte de implementare	143
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	146
CURRICULUM VITAE	147

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), преиндукция родов, мифепристон, 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 мифепристоном 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.

LISTA ABREVIERILOR

BCF – bătaile cordului fetal

CTG – cardiotocografie

DBP – diametru biparietal

DPPNI – decolarea prematură a placentei normal inserate

EUN – enterocolită ulceronecrotică

HIV – hemoragie intraventriculară

HTA – hipertensiune arterială

HTAIS – hipertensiune arterială indusă de sarcină

IC – insuficiență circulatorie

IFP – insuficiență fetoplacentară

IÎ – interval de încredere

ÎFU – înălțimea fundului uterin

LF – lungimea femurului

L_I – lot de bază

L_{1A} – lot de cercetare cu utilizare a mifepristonului

L_{1B} – lot de cercetare cu utilizare a misoprostolului

L₀ – lot de control

m/a – moarte antenatală

m/i – moarte intranatală

m/np – moarte neonatală precoce

NP – naștere prematură

OC – operație cezariană

PBF – profilul biofizic al fătului

PG – prostaglandine

PC – perimetrul cranian

PVN – per vias naturalis

RCP – raportul cerebro-placentar (Arbeille)

RDIU – retard de dezvoltare intrauterină

RDIUF – retard de dezvoltare intrauterină al fătului

RP – raportul probabilității

RPMA – ruperea prematură a membranelor amniotice

RR – risc relativ

RTI – reanimare și terapie intensivă

s.a. – săptămâni de amenoree

S/D – indicele Stuart-Drumm, raportul sistolă/diastolă

SCV – sistem cardiovascular

SDR – sindrom de detresă respiratorie

SNC – sistem nervos central

TA – tensiune arterială

USG – ultrasonografie

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Obstetrica este o disciplină cu evoluție dinamică care încorporează cele mai recente performanțe în știința și practica mondială în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului și care rezolvă cele mai importante probleme ce țin de formarea unei tineri generații sănătoase.

Problema pregătirii pentru naștere, a declanșării nașterii înainte de termen la graviditatea cu evoluție complicată, la care se referă 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 obstetricale, a traumatismelor obstetricale și fetale. Creșterea frecvenței patologiei somatice preexistente, precum și îmbunătățirea diagnosticului prenatal i-a determinat pe specialiști să pledeze pentru declanșarea nașterii pretermen.

Concomitent cu evoluția perinatologiei, s-a format o nouă viziune asupra fătului în calitate de pacient cu drepturi depline, ceea ce a condus la declanșarea mai frecventă a nașterii pretermen în avantajul fătului (în special, RDIUF). 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%) [174]. Frecvența retardului de dezvoltare intrauterină al fătului la copiii prematuri este, de regulă, mai înaltă și constituie de la 15,7% până la 42% [9]. În Republica Moldova, ponderea copiilor cu RDIUF printre copiii cu afecțiuni în perioada perinatală, conform datelor statisticii oficiale, este în creștere: 1701 (21%) în anul 2001 și 2142 (30%) în anul 2005 [10, 23, 24].

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 asfíxiei. 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 [16, 47]. 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 [16]. 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 [61].

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 [64]. 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, patogenetic argumentate pentru pregătirea de naștere. În acest scop este argumentată utilizarea antigestagenelor, în special a mifepristonului [10]. 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 [112]. Ramolirea și dilatarea indoloreasă a colului uterin anticipează începutul contracțiilor uterine. Însă, în opinia cercetătorilor, deocamdată nu este suficientă informația despre rezultatele experimentelor clinice ale mifepristonului pentru inducerea nașterii. În afară de aceasta, nu există date privind rezultatele comparative de utilizare a mifepristonului cu metodele alternative de inducere a travaliului. Cele expuse mai sus argumentează actualitatea studiului de față.

Scopul constă în 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.

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

Importanța teoretică. În baza studiului au fost evidențiate particularitățile evoluției sarcinii și nașterii premature cu RDIUF. Prin rezultatele obținute în cercetarea de față se demonstrează că metoda propusă de pregătire a colului uterin către naștere este efectivă și practică.

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 eficientă 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”.

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.

Teza a fost aprobată la ședința Laboratorului Științific Obstetrică în cadrul IMSP IMȘiC (proces-verbal nr. 39 din 21.12.2015) și în cadrul Seminarului Științific de Profil „Obstetrică și Ginecologie” (proces-verbal nr.4 din 13.12.2016).

Publicații. 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.

Sumarul compartimentelor tezei

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.

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.

Capitolul 1 – „**Viziuni contemporane privind retardul de dezvoltare intrauterină al fătului**” – 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.

În capitolul 2 – „**Materiale și metode de studiu**” – sunt descrise materialul și metodele de studiu utilizate pe parcursul cercetării, metodologia prelucrării statistice a datelor obținute. În acest capitol este prezentat designul cercetării. 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 cu naștere prematură și RDIUF ce au avut loc în anii de referință în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (L_1). 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. Cercetarea a constatat în studierea documentației medicale (fișa de examinare obstetricală, fișa nou-născutului), analiza rezultatelor examenelor clinice (culegerea datelor clinico-anamnestice, efectuarea examenului obiectiv general și ginecologic, aprecierea stării nou-născutului după scorul Apgar) și paraclinice (cardiotocografia, examenul USG, velocimetria Doppler). La analiza datelor științifice acumulate au fost utilizate programele de statistică Excel 2013, SPSS 17 și Epi Info.

Capitolul 3 – „**Evoluția sarcinilor și nașterilor cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului la termen prematur**” – a fost rezervat expunerii datelor studiului retrospectiv. Studiul a avut ca scop de a efectua analiza și de a evalua rata complicațiilor materno-fetale specifice ale sarcinii și nașterii cu RDIUF la termen prematur de gestație. Pentru o reflectare mai amplă a problemei au fost abordate următoarele aspecte ale nașterii premature cu RDIUF: caracteristica socio-demografică; evidențierea particularităților anamnezei obstetricale, ginecologice și somatice; oglindirea evoluției sarcinii și nașterii actuale; caracterul complicațiilor și studierea datelor despre starea nou-născuților; morbiditatea și mortalitatea perinatală.

Capitolul 4 – „**Performanța diferitor metode de preinducție a nașterilor cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului la termen prematur de sarcină**” – reflectă rezultatele studiului prospectiv. Acest capitol cuprinde examinarea următoarelor probleme: evaluarea indicațiilor către preinducția nașterii și aprecierea stării căilor de naștere la gravidele cu RDIUF; performanța utilizării mifepristonului în preinducția nașterii la gravidele din loturile cercetate; valoarea examenului USG cu velocimetria Doppler și CTG în preinducția nașterii la gravidele cu RDIUF la termen prematur; compararea parametrilor în cazul nou-născuților gravidelor cu RDIUF după preinducția nașterii cu mifepriston și cu indicii nou-născuților a căror mame au folosit misoprostol; particularitățile morfopatologice ale complexelor placentare din nașterile premature cu RDIUF.

Compartimentele „**Sinteza rezultatelor obținute**”, „**Concluzii generale și Recomandări practice**” recapitulează rezultatele principale ale studiului și inserează recomandări concrete orientate spre ameliorarea stării pacientelor cu naștere prematură și RDIUF.

Bibliografia include 193 de surse.

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

1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND RETARDUL DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI

1.1. Parametrii epidemiologici și factorii determinanți în retardul de dezvoltare intrauterină al fătului

Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului este o problemă actuală în obstetrica modernă, deoarece determină o rată înaltă a morbidității și mortalității perinatale cu tendință de creștere a greutateii specifice [73, 154]. Actualmente, în literatura medicală există un șir de publicații dedicate RDIUF, însă unele aspecte ale acestei probleme nu sunt studiate multiaspectual. Astfel, până în prezent nu a fost elaborată o tactică unică în ceea ce privește termenul și metoda de declanșare a nașterii [67, 175].

Dezvoltarea fătului cu masă mică depinde de numeroase procese, iar scăderea ponderală nu întotdeauna indică o patologie. Drept urmare, aproape în toate studiile efectuate în ultimii ani are loc divizarea a două concepte: RDIUF (Intrauterine growth retardation – IUGR) și „făt cu masă a corpului scăzută pentru termenul dat al sarcinii” (Small for gestational age – SGA) [88]. Definiția „Intrauterine growth retardation – IUGR” cuprinde prezența condițiilor patologice în care are loc dezvoltarea fătului. Conceptul „Small for gestational age – SGA” reflectă o stare normală a fătului, în care parametrii de talie și pondere sunt determinați de influența factorilor nepatologici (constituționali, etnici). Recent a fost introdus termenul „growth restriction” în locul celui utilizat până acum – „growth retardation” – care presupune atât întârzierea în dezvoltare a masei și taliei, cât și indicii psihomotori ai fătului și nou-născutului [33, 157].

Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului – totalitatea tulburărilor stării morfologice și funcționale a fătului în urma schimbării proceselor metabolice în sistemul „mamă-placentă-făt”, care conduce la nașterea copilului cu parametri de masă și talie mai mici decât 10% după termenul dat al sarcinii și la un risc sporit de morbiditate și mortalitate perinatală. RDIUF se caracterizează printr-o frecvență sporită a cazurilor, reprezentând (conform datelor mai mulți autori) de la 4% la 18% în structura pierderilor perinatale [33, 174]. Frecvența retardului de dezvoltare intrauterină al fătului la copiii prematuri este, de regulă, mai înaltă și constituie de la 15,7% până la 42% [10, 63].

În Republica Moldova a fost raportată o incidență de 3,19% în 1993, 5,5% în 2002 și 6,3% în 2006 [5, 17] a ponderii copiilor cu RDIUF printre copiii cu afecțiuni în perioada perinatală, fiind în creștere: 1701 (21%) în anul 2001 și 2142 (30%) în anul 2005 [3]. În cadrul auditului perinatal s-a constatat că RDIUF ocupă primul loc (19,8%) printre cauzele mortalității antenatale [20], iar printre cauzele mortalității neonatale precoce lui îi revin 6,6% din cazuri [183]. Conform datelor

statistice ale IMSP IMȘIC în anii 2014 și 2015 frecvența RDIUF a constituit 49,0‰ și 53‰, respectiv.

Mortalitatea perinatală în urma RDIUF constituie de la 19 până la 287‰, în funcție de termenul apariției patologiei, de maladiile de bază existente și de complicațiile apărute în timpul sarcinii [85, 161, 175, 178, 181, 192].

Majoritatea factorilor considerați ca fiind factori de risc sunt studiați activ de către cercetătorii din toată lumea, însă, cu toate acestea, RDIUF nu poate fi deocamdată evitat, frecvența acestei patologii rămânând stabilă pe parcursul mai multor ani. Totodată, la 8-10% dintre paciente, întârzierea creșterii intrauterine a fătului este diagnosticată în prezența unei sarcini care decurge normal și în absența factorilor de risc somatici și sociali [63]. Consecințele dezvoltării intrauterine insuficiente nu dispar odată cu nașterea copilului sau în perioada neonatală și, adesea, influențează dezvoltarea ulterioară a copilului și a persoanei mature. Barker și Osmond au constatat o corelație între greutatea la naștere mai mică de 10‰ și hipertensiunea arterială, hipercolesterolemie, insuficiența cardiacă coronariană, tulburări ale toleranței la glucoză și diabetul zaharat, care apar pe parcursul vieții. Ca rezultat, RDIUF dăunează enorm atât persoanei în particular, cât și întregii societăți [74, 75].

Majoritatea cercetărilor evidențiază trei grupuri principale de cauze care conduc la apariția RDIUF [109, 122, 137, 138], cum ar fi:

- factorii materni – maladiile de care suferă mama (hipertensiunea arterială, boli autoimune, anemie fierodeficitară, boli cronice cardiopulmonare, boli cronice renale, diabet zaharat cu schimbări vasculare), complicațiile sarcinii, alimentația neadecvată și alți factori nocivi (fumatul, consumul de alcool, preparatele medicamentoase folosite arbitrar, narcomania, bolile profesionale) [1, 21, 72, 150, 167];
- cauzele uteroplacentare: infarctele placentei și mozaicismul placentar [186], displazia mezenchimală a placentei, anomalii de dezvoltare a uterului; decurgerea complicată a sarcinii (iminență de întrerupere a sarcinii, preeclampsie, sarcină multiplă) [158, 165];
- cauzele fetale: constituționale (particularități genetice, sexul, poziția fătului), sindroame ereditare (trisomia cromozomilor 2, 18 sau al 13-lea), infecții intrauterine, malformații (vicii congenitale ale sistemului cardiovascular, arteră ombilicală unică, sindromul feto-fetal transfuzional).

În funcție de termenul de acțiune asupra fătului, toți factorii patogeni se împart în timpurii și tardivi. Factorii timpurii includ tulburările genetice, infecțiile, factorii social-economici și de trai (subalimentația, fumatul, alcoolismul, narcomania), inclusiv utilizarea unor preparate medicamentoase contraindicate în primul trimestru al sarcinii. La factorii tardivi se referă bolile

extragenitale ale mamei, gestoza și alte complicații ale sarcinii, acțiunea cărora începe în jumătatea a doua a sarcinii [61].

Analiza literaturii de specialitate arată că majoritatea cazurilor de RDIUF se dezvoltă pe fundalul preeclampsiei (de la 28% până la 62%). S-a observat că în ultimii ani predomină gestozele cu un tablou clinic neclar. Frecvența insuficienței placentare și a RDIUF constituie 40-50%. RDIUF este diagnosticat la fiecare a 5-a – 6-a femeie cu iminență de întrerupere a sarcinii, iar în cazul inițierii acestei complicații în al doilea trimestru – la fiecare a doua. În caz de anemie, RDIUF este diagnosticat la 10%, iar în cazul infecției intrauterine a fătului – la 71% dintre paciente. Apariția precoce a RDIUF este caracteristică gestozei și riscului de naștere prematură; formele tardive se atestă în caz de anemie și infecție intrauterină. Aceasta se explică prin particularitățile mecanismelor patogenetice ale complicațiilor sarcinii menționate. La gestoze se dezvoltă vasoconstricția generalizată, hipovolemia, tulburările proprietăților reologice și coagulante ale sângelui mamei și fătului. Conform datelor lui A. H. Стрижаков și colab., în 100% din cazuri, RDIUF pe fundal de gestoza se dezvoltă până în 35 de săptămâni ale sarcinii și, respectiv, la 35,9% din cazuri – în al doilea trimestru [61]. În cazul iminenței de întrerupere a sarcinii și anemiei, necorespunderea parametrilor fetometrici cu termenul de gestație apare începând doar cu a 30-a săptămână a sarcinii.

Unii cercetători consideră că există o legătură între hiperandrogenizarea la mamă și riscul sporit al apariției RDIUF la feții de sex feminin. Determinarea motivului de bază este dificilă, dar reprezintă un element important în evaluarea riscului potențial în sarcinile ulterioare. Riscul repetării depinde mult de aceste condiții de bază [131, 182]. Dacă prima sarcină a decurs prin prezența RDIUF, la următoarea sarcină această patologie este depistată în 29% din cazuri, iar la a treia sarcină – în 44% din cazuri. Iandora Krolow, Timm Sclowitz evidențiază un șir de factori de risc ai RDIUF repetat în sarcinile ulterioare: vârsta mamei >30 de ani, fumatul, intervalul scurt între nașteri (mai mic de 12 luni), culoarea închisă a pielii [120]. Deși există un număr relativ mare de factori etiologici identificați, totuși depistarea cauzelor concrete ale RDIUF la 10-20% din cazuri nu a fost posibilă [146].

În ceea ce privește patogenia RDIUF, în prezent nu există o opinie unică privind dezvoltarea RDIUF. Se consideră că la baza apariției retardului stau tulburările de dezvoltare celulară și insuficiența placentară [33]. Sunt cunoscute trei faze ale dezvoltării celulare: faza de hiperplazie a celulelor, datorită căreia are loc dezvoltarea și continuarea sarcinii până la 16 săptămâni; faza de hiperplazie și hipertrofie celulară, de la 16 la 32 de săptămâni; faza de hipertrofie celulară, preponderent după 32 de săptămâni. Indicii fetometrici se schimbă în funcție de durata de acțiune a factorilor nefavorabili. În cazul tulburărilor în faza de hiperplazie, cantitatea

de celule scade și ca urmare apare forma simetrică a RDIUF. La schimbări patologice tardive, în faza hipertrofiei celulare, se observă reducerea mărimii celulelor, care se manifestă clinic prin forma asimetrică a RDIUF. Aceasta se referă, în primul rând, la organele parenchimatoase, care se dezvoltă intensiv în ultimele luni de sarcină.

Teoria insuficienței placentare de dezvoltare a RDIUF se bazează pe schimbările morfologice și funcționale în sistemul mamă-placentă-făt, care conduc la tulburări ale funcției hemodinamice, metabolice, de transportare, respiratorii și endocrine ale placentei [31]. Insuficiența fetoplacentară (IFP) poate fi primară sau secundară, iar în funcție de tabloul clinic – IFP acută sau cronică. IFP primară evoluează în perioada embriogenezei la termene mici de sarcină, fiind consecința influenței factorilor genetici, infecțioși, endocrini ș.a. și este însoțită de o formă gravă a RDIUF. Un rol important în geneza IFP secundare îl joacă bolile extragenitale și complicațiile sarcinii. IFP se dezvoltă pe fundalul placentei deja formate.

În prezent există suficiente argumente care explică mecanismul patogenetic de dezvoltare a insuficienței placentare, precum insuficiența primei și celei de a doua faze a invaziei citotrofoblastului vilozitar și, ca urmare, reducerea debitului circulator placentar, hipoplazia placentei și retardul de dezvoltare intrauterin al fătului [152]. Markerii precoci ai acestei stări sunt factorii de dezvoltare placentară și creștere a fătului, stabiliți preponderent în citotrofoblastul vilozitar, fiind responsabili de funcționarea acestor celule specifice. În ultimul deceniu s-au efectuat mai multe cercetări care au demonstrat rolul tulburărilor trombo-vasculare în etiologia RDIUF [61]. Implantarea ovulului fertilizat, invazia trofoblastului și funcționarea ulterioară a placentei se caracterizează prin efecte endoteliale și hemostatice cu manifestări autocrine/paracrine complicate, care prezintă tulburări în cazul coagulopatiei și defectelor genetice ale coagulării intravasculare. Cercetările efectuate de Стрижаков А.Н și colab. arată că atât trombofiliile maternelle și fetale, cât și cele combinate joacă un rol determinant în patogeneza complicațiilor în sarcină [61]. La studierea proceselor imunopatologice ale RDIUF se iau în calcul investigațiile reacțiilor autoimune, în special formarea anticorpilor față de unele fosfolipide. Anticorpii antifosfolipidici influențează direct sau indirect procesul de implantare, dezvoltare și creștere ulterioară a embrionului, provocând insuficiență placentară și RDIUF. În prezent, deosebit de importante în patogeneza insuficienței placentare și RDIUF se consideră apoptoza și proliferarea. Dereglarea apoptozei în trofoblastul intervillozitar poate fi explicată prin invazia insuficientă și leziunile specifice ale arterelor spiralate, observate în cazul insuficienței placentare [61].

1.2. Dificultăți în diagnostic

Nu mai puțin dificil este și diagnosticul RDIUF [173]. Primordial se apreciază vârsta de gestație exactă (după ultima perioadă menstruală, examenul USG până la 12 s.a.) Măsurarea creșterii înălțimii fundului uterin (ÎFU) cu înscrierea dinamicii creșterii pe gravidogramă este considerată o măsură primară în diagnosticul retardului, dar prezintă sensibilitate și specificitate scăzută [6, 162]. Dacă la măsurarea ÎFU este suspectat RDIUF, se indică USG. Aceasta este o metodă de diagnosticare a RDIUF, care se bazează pe evaluarea taliei și greutateii fătului prin utilizarea biometriei ultrasonografice.

Manning F. și colab. au propus o metodă de stabilire a mărimii „patului” lichidului amniotic [132]. Un „pat” mai mic de 1 cm era considerat un indiciu în diagnosticarea RDIUF. Însă cercetările efectuate de către Chauhan S.P. și colab. săi nu au avut rezultate încurajatoare. Ei au stabilit că doar la 40% din cazuri în prezența oligoamniosului s-a dezvoltat RDIUF [89].

Conform datelor mai multor autori, circumferința abdomenului și greutatea presupusă a fătului au un rol important în diagnosticul retardului comparativ cu circumferința capului sau diametrul biparietal [109]. Batra A. și colab. au stabilit că, în diagnosticarea RDIUF, exactitatea determinării circumferinței abdomenului constituie 73,3%, greutatea presupusă a fătului – 76,6% și diametrul biparietal – 63,3% [76].

O etapă importantă în diagnosticarea ecografică a RDIUF este placentometria ultrasonografică. Depistarea unui grad mai avansat de maturizare al placentei decât cel caracteristic termenului concret al sarcinii indică îmbătrânirea precoce a acesteia, fiind un semn al insuficienței placentare [63].

Deci, toate metodele de diagnosticare a RDIUF cunoscute până în prezent se bazează fie pe cunoașterea exactă a termenului de sarcină, reieșind din datele examenului ultrasonografic la termen mic sau ținând cont de data exactă a ultimei menstruații, fie pe diagnosticarea formei asimetrice a hipotrofiei fătului. În cazul disfuncției sau lipsei datelor concrete despre prima zi a ultimei menstruații sau dacă ultima ultrasonografie s-a efectuat prea târziu, diagnosticarea RDIUF este destul de dificilă. Un singur examen ultrasonografic, bazat pe metodele fetometrice bine cunoscute, precum și pe metode care se referă la determinarea volumului uterin sau al volumului lichidului amniotic s-au dovedit a fi ineficiente. Cu toate acestea, în niciuna dintre publicații nu se discută problema diagnosticării gradului de reținere în dezvoltarea fătului. Depistarea acestei patologii este o problemă clinică majoră, deoarece în cazul feților cu RDIUF se înregistrează o morbiditate și mortalitate perinatală sporită, iar hiperdiagnosticarea conduce la efectuarea tratamentelor nemotivate [2, 3, 172]. La depistarea precoce a formei simetrice de RDIUF sunt

necesare investigații îndreptate spre depistarea diverselor anomalii în dezvoltarea fătului și a cariotipului lui, iar în cazul formei asimetrice se va discuta problema spitalizării anticipate a gravidei.

În baza rezultatelor fetometriei ultrasonografice se poate determina nu numai tipul, dar și gradul de reținere al creșterii fetale. Gradul I constituie o deviație de reținere a parametrilor fetometrici de creștere cu 2 săptămâni, gradul II – cu 3-4 săptămâni, gradul III – cu mai mult de 4 săptămâni [61].

Drept urmare, diagnosticul prenatal al RDIUF se face prin examenul ecografic și se bazează pe biometria fetală, practică, de regulă, în cadrul fetometriei de la 21-23 s.a. și 32-34 s.a. Se măsoară patru dimensiuni fetale (DBP – diametrul biparietal, PC – perimetrul cranian, CA – circumferința abdominală, LF – lungimea femurului) și se calculează greutatea fetală estimativă [6]. Pentru a determina greutatea fătului așteptată în baza indicatorilor fetometrici la USG cel mai frecvent se utilizează formulele Shepard și Hadlock [106]. Dacă greutatea estimată a fătului este mai mică de 10, dar mai mare de 5 percentile, se atribuie gradul I de retard de dezvoltare al fătului, în cazul în care greutatea fătului estimată este între 5 și 3 percentile – i se atribuie gradul II de retard de dezvoltare al fătului și, în cele din urmă, gradul III, atunci când greutatea fetală este estimată a fi mai mică de 3 percentile [90].

Diagnosticul RDIUF poate fi confirmat și prin teste de laborator care includ determinarea următorilor parametri: nivelul de lactogen placentar în serul sangvin al gravidei și în lichidul amniotic; cantitățile de estriol, estradiol, estron din sângele gravidei; nivelul de estriol în cantitatea zilnică de urină; indicii gonatotropinei corionice în sânge și urină; funcția fermentativă a placentei după nivelul fosfatazei alcaline termostabile, oxitocinazei, glistidazei în serul sangvin al gravidei etc. Sistemul factorilor de creștere asemănător insulinei (IGF), IGF-I și IGF-II, în special, joacă un rol esențial în creșterea fetală și placentară pe tot parcursul gestației [101].

Complexul caracteristicilor biofizice ale fătului reflectă cu maximă precizie starea funcțională a acestuia – profilul biofizic al fătului (PBF), care include examinarea activității cardiace, respiratorii, motorii a fătului, precum și a tonusului muscular, a cantității de lichid amniotic, gradului de maturitate al placentei [171]. Conform opiniei lui Manning, în cazul aprecierii de 6 puncte, este necesară declanșarea nașterii sau supravegherea intensivă a stării fătului, în funcție de termenul de gestație [132].

Investigația dopplerometrică a indicilor circulației sangvine în arterele ombilicală și cerebrală medie împreună cu datele biometrice reprezintă cea mai eficientă metodă de identificare a RDIUF și determinare a gradului de risc al rezultatului nefavorabil [6, 130, 134]. Printre feții cu RDIUF născuți prematur, cu lipsa circulației sangvine în artera ombilicală, determinarea

coeficientului arteră ombilicală/arteră cerebrală medie (Arbeille) este cel mai eficient prognostic al morbidității neonatale grave sau al decesului nou-născutului. Un coeficient al raportului arteră ombilicală/arteră cerebrală medie egal cu 1,9 și mai mult reprezintă un prognostic nefavorabil [110]. Dacă modificările Doppler apar la o vârstă de gestație precoce, de regulă, ele progresează rapid, în timp ce modificările apărute mai târziu în sarcină au o evoluție mai lentă [6, 170].

Studiile randomizate au demonstrat că prin determinarea tacticii de supraveghere și declanșare a nașterii pe baza examenului dopplerometric a scăzut mortalitatea fetală la gravidele cu risc sporit [171]. Un alt studiu clinic randomizat a arătat, de asemenea, că examenul Doppler al arterei ombilicale, ca test screening pentru determinarea stării intrauterine a fătului la gravidele cu risc sporit, în comparație cu testul cardiotocografic nonstres, conduce la micșorarea frecvenței nașterilor prin operație cezariană fără creșterea frecvenței morbidității neonatale [68, 78].

Protocolul de supraveghere Doppler în RDIUF este determinat de stadiul retardului de creștere. Se menționează, totodată, că nu se examinează parametrii Doppler pentru un stadiu de RDIUF mai avansat dacă indicii Doppler din stadiul de RDIUF anterior sunt normali. Protocoalele existente stabilesc momentul nașterii în funcție de apariția modificărilor Doppler pe ductul venos. În RDIUF precoce (25-29 s.a.), în care pentru făt contează fiecare săptămână de dezvoltare în utero, conduita obstetricală poate fi nuanțată folosind un parametru Doppler nou, SIA-Index, care permite o predicție mai precisă a evoluției fetale, comparativ cu folosirea exclusivă a testului Doppler pe ductul venos [6, 153].

Realizările în domeniul diagnosticării ultrasonografice moderne permit utilizarea investigației tridimensionale Doppler (investigațiile 3-D) pentru determinarea parametrilor circulației sangvine în organe, inclusiv în placentă. Astfel, cu ajutorul investigației 3-D dinamice a placentei se pot prognoza eficiența efectuării terapiei medicamentoase și rezultatul sarcinii pentru făt. Totodată, în literatura de specialitate nu sunt date concrete privind concepția metodologică unică despre examinarea circulației sangvine intraplacentare. Determinarea lungimii femurului fătului în urma examenului 3-D reprezintă un test important în diagnosticarea RDIUF. În același scop, poate servi determinarea volumului ficatului fătului [13, 32].

1.3. Controverse privind tactica obstetricală în conduita nașterilor cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului

În cazul confirmării diagnosticului de RDIUF apare întrebarea privind conduita de mai departe a sarcinii respective. Rezultatele numeroaselor cercetări efectuate atât în țară, cât și peste hotare arată că în prezent nu există un tratament eficient al RDIUF [10, 47, 67, 73]. Totodată, nu există o opinie științifică unică în această privință: unii cercetători pledează pentru tactica expectativă, alții pentru inducerea nașterii [18, 81, 117, 176, 180]. În ultimii ani au apărut studii

clinice randomizate care au comparat aceste două tactici la termenul de 36-40 de săptămâni de gestație [80]. Unul din argumentele teoretice în favoarea inducției este prevenirea decesului fetal, în timp ce tactica expectativă necesită supravegherea permanentă a stării de sănătate a mamei și fătului [169]. Într-un studiu publicat de Kim E. Boers au fost comparați unii indicatori ai nou-născuților din ambele grupuri (mortalitatea, scorul Apgar <7, pH-ul sângelui ombilical <7,05, măsurile de resuscitare aplicate, frecvența OC). Prin tactica expectativă s-a reușit prelungirea sarcinii în medie cu 10 zile. Aceasta a condus la creșterea numărului de nașteri spontane, dar nu a redus cota operațiilor cezariene [82]. În cazul tacticii expectative rezultatele relativ favorabile nu pot fi la fel de obiective, deoarece în timpul studiului toate gravidele au fost sub supraveghere permanentă. În afara studiului, în mediul cotidian, aceste condiții nu pot fi întotdeauna respectate. Acest studiu nu a evidențiat diferențe statistice semnificative între cele două loturi, în sensul că inducerea travaliului între 36-40 de săptămâni nu a modificat incidența complicațiilor neonatale și frecvența nașterilor asistate instrumental și a OC. Nou-născuții din grupul de inducție, până la 37 de săptămâni, au avut nevoie de o îngrijire neonatală mai complexă, deoarece ei s-au născut în medie cu 10 zile mai devreme, ceea ce a determinat prematuritatea, dar nu la indicatori nesatisfăcători pentru RDIUF. La termenul de 38 de săptămâni și mai mult rezultatele sunt comparabile. Posibil, dacă se optează pentru declanșarea nașterii timpul optim pentru aceasta ar fi la 38 de săptămâni de gestație. Efectele acestei tactici necesită un studiu mai îndelungat. În grupul cu tactica expectativă numărul de nou-născuți cu masa mai mică de percentila 3 este mai mare (31%) decât în grupul de inducție (12,5%). Mai frecvent se înregistrează hipoglicemii, tulburări respiratorii, ceea ce denotă agravarea retardului pe măsura creșterii termenului de gestație. Această ipoteză este în favoarea tacticii de inducție și desigur merită un studiu ulterior [117, 154].

Actualmente nu există studii randomizate care ar compara conduita expectativă cu cea de declanșare a travaliului după 34 de săptămâni de sarcină, care ne-ar permite să luăm decizii corecte. Melamed și colab. au demonstrat că acei copii care au fost născuți la termenul de 34-36 de săptămâni prin naștere spontană și fără patologii obstetricale, comparativ cu nou-născuții la termen, prezintă mai frecvent tulburări respiratorii (4,2% vs 0,1%), hemoragii intraventriculare (6,8% vs 0,4%), tulburări metabolice [142]. Din această cauză declanșarea nașterii la termene <37 de săptămâni necesită o argumentare clară [120].

Majoritatea clinicienilor consideră că circulația sangvină diastolică inversată în artera ombilicală după 32 s.a. și viteza nulă a fluxului diastolic final în săptămâna a 34-a și mai târziu indică necesitatea de declanșare imediată a nașterii într-un centru perinatalogic de nivelul III. Supravegherea este dificilă în cazul înregistrării fluxului diastolic inversat în artera ombilicală până la 32 s.a. Conform indicilor de supraviețuire, declanșarea nașterii la 25-30 de săptămâni este

problematică [133]. Astfel, Mari G. în studiul efectuat a constatat că la nașterile declanșate la termenul de 25 s.a. feții cu RDIUF au decedat, iar la termenul de 30 s.a. – au supraviețuit [134].

La termenul de 22-27 de săptămâni de sarcină fătul este considerat viabil și inducerea nașterii la acest termen este indicată când atât mama, cât și fătul sunt expuși riscului. Printre feții care au supraviețuit la acest termen, incidența ar constitui peste 50%. Tactica obstetricală la termenul de 32 de săptămâni de sarcină cu RDIUF însoțit de starea critică a circulației fetoplacentare reprezintă o problemă dificilă [84]. Unii cercetători consideră că la acest termen inducerea nașterii prin operație cezariană nu este decisivă, deoarece în majoritatea cazurilor au loc modificări metabolice decompensatorii considerabile în organismul fătului, care cresc rata mortalității perinatale indiferent de metoda de inducere a nașterii [61].

Către termenul de 34 s.a., condițiile de supraviețuire a acestor copii depind în mare parte de posibilitățile de aplicare a terapiei intensive. Inducerea nașterii la acest termen se impune în avantajul fătului. În acest caz este necesară profilaxia stresului fetal prin administrarea corticosteroizilor. După 34 de săptămâni de sarcină indicațiile de inducere a nașterii sunt mai vaste. Nașterea indusă în cazul RDIUF este recomandată dacă nu se observă creșterea adecvată a fătului timp de 3-4 săptămâni, procesul de creștere a capului s-a oprit, rezultatele dopplerometriei sunt nesatisfăcătoare pentru făt [47].

Este necesar de a menționa că în prezent nu există date exacte care ar determina termenul optim de declanșare a nașterii [171]. Supravegherea sarcinii și nașterii la pacientele cu RDIUF este una dintre cele mai dificile sarcini în obstetrica modernă. Pentru că nu există metode eficiente de terapie a RDIUF și a hipoxiei fetale, principiul fundamental al conduitei RDIUF constă în supravegherea minuțioasă a stării intrauterine a fătului și în determinarea momentului optim de terminare a sarcinii [124, 135, 156]. Pe de o parte, cu cât o sarcină cu RDIUF durează mai mult, cu atât mai mare este riscul morbidității și mortalității perinatale [154]. Pe de altă parte, cu cât mai repede se încheie sarcina cu RDIUF, cu atât există mai multe complicații legate de prematuritate.

Dacă decizia despre rezolvarea gravidității este aprobată, apare o nouă întrebare: care ar fi metoda preferabilă – OC sau inducerea travaliului? Tactica inducerii nu depinde doar de rezultatele investigațiilor perinatale, ci și de starea mamei, termenul de gestație și pregătirea colului uterin către naștere [11, 67].

La momentul actual nu există studii prospective în care ar fi indicată metoda optimală. Studii retrospective unice au inclus pentru inducere numai feți cu CTG, Doppler și testul la oxitocină în limitele normei. Ben Haroush și colab. au comparat inducerea travaliului cu utilizarea prostaglandinelor la grupul de gravide cu RDIUF, comparativ cu grupul de control, la termenul de 34-41 de săptămâni [77]. Frecvența OC și starea nou-născuților în ambele grupuri au fost identice.

Într-o altă analiză retrospectivă [190] s-a ajuns la concluzia că inducerea nu afectează incidența morbidității nou-născuților și nu conduce la creșterea OC. Unii cercetători cred că metoda potrivită este OC, pentru a exclude stresul fătului asociat cu contracțiile uterine în naștere. În același timp, alți autori consideră declanșarea nașterii prin OC nejustificată, deoarece aceasta nu reduce complicațiile perinatale asociate cu RDIUF [8].

Potrivit opiniei lui Макаров И.О., cezariana este indicată doar dacă există un risc real pentru viața fătului (acidoză, decelerații tardive spontane, flux diastolic zero și circulația retrogradă în arterele ombilicale), sau dacă este vorba despre mai multe indicații. În celelalte cazuri este posibilă nașterea vaginală [47].

Există opinii controversate în ceea ce privește inducerea nașterii, însă aceasta este o practică utilizată pe larg în lumea întreagă. Astfel, în Olanda, la 63% dintre gravidele cu RDIUF nașterea a fost indusă de la 33 la 36 de săptămâni, după 37 de săptămâni – la 23% [25]. În alt studiu din această țară, din 14294 de sarcini primare cu RDIUF, la 29% nașterea a fost indusă. Această indicație era legată de riscul sporit al intervențiilor chirurgicale și al operației cezariene urgente, însă nu s-au înregistrat diferențe esențiale ale stării nou-născuților [121].

Așadar, nașterile prin operație cezariană în cazul pacientelor cu RDIUF este o metodă suplimentară de scădere a morbidității și mortalității perinatale. Însă în cazul în care situația este favorabilă și indicii care se referă la starea fătului sunt satisfăcători, este posibilă nașterea pe cale naturală [67]. În acest context, aprecierea obiectivă a stării funcționale a fătului în perioada intranatală joacă un rol extrem de important. Nașterea trebuie să decurgă în condiții de monitoring cardiotocografic continuu. Decizia în ceea ce privește declanșarea nașterii trebuie să fie bazată pe termenul de sarcină, starea fătului și a colului uterin. În cazul în care a fost confirmată acidemia fătului, este indicată nașterea prin operație cezariană [61]. Conform rezultatelor obținute de către Протопопова și colab., în urma cercetărilor a fost stabilită o frecvență sporită a complicațiilor la naștere în cazul gravidelor cu RDIUF al fătului: ruperea prematură a membranelor, anomaliile forțelor de contracție. Manifestările clinice ale hipoxiei intrauterine cronice au fost stabilite în 60,5% din cazurile de copii cu RDIUF de gradele II și III născuți pe cale naturală și la termen, iar printre prematuri – în 80,8% din cazuri și, respectiv, la 19,7% și 38,5% din cazuri – afectarea perinatală a sistemului nervos central. Copiii prematuri cu RDIUF de gr. II și III în 10% din cazuri s-au născut cu asfixie. La copiii născuți pe cale naturală, în comparație cu cei născuți prin operație cezariană, s-a stabilit sindromul dolo, de hiperexcitabilitate. Sindromul dereglărilor motorii la copiii cu RDIUF de gr. II și III a constituit 20%, iar sindromul disfuncției vegetative a fost înregistrat la 25%, la 50% dintre prematuri în perioada neonatală s-a stabilit sindromul de deprimare. Pe baza datelor obținute, autorii consideră că tactica obstetricală depinde de gradul de

gravitate al RDIUF: la RDIUF de gr.I – supraveghere în dinamică, normalizarea tulburărilor microcirculatorii în etapa de pregătire pentru naștere, în lipsa indicilor de stres al fătului; la RDIUF de gr.II și III este indicată nașterea prin operație cezariană în staționare specializate; termenele de declanșare a nașterii sunt stabilite în funcție de gradul de gravitate al tulburărilor hemodinamice ale circulației sangvine uteroplacentare (gr.III – naștere prin operație cezariană urgentă, gr.I și II – efectuarea tratamentului patogenetic al insuficienței placentare, prin ameliorarea circulației sangvine – declanșarea nașterii la 38 de săptămâni, cu prezența sau agravarea tulburărilor hemodinamice – nașterea prin operație cezariană anticipată) [61].

Evoluția perioadei neonatale precoce la nou-născuții cu RDIUF se caracterizează printr-o serie de particularități [126, 174]. Asfixia la ei se menționează de 4 ori mai des decât la copiii cu greutate corporală normală. Frecvența hipoglicemiei la copiii cu RDIUF născuți la termen constituie 12-30%, iar la prematurii cu RDIUF ea atinge 40-60% [159]. De asemenea, la nou-născuții cu RDIUF se dezvoltă frecvent hipocalcemia, determinând creșterea excitabilității și manifestarea sindromului convulsiv [146]. Frecvența policitemiei în cazul RDIUF este de 12-50% [63].

Studiile efectuate de Van Wyk Linda și colab., Walker D.M. și colab. au constatat că inducerea travaliului în caz de RDIUF nu conduce la creșterea consecințelor de lungă durată pentru dezvoltarea unui copil [177, 184].

În cazul când starea fătului permite nașterea pe căi naturale (flux prin arterele ombilicale normal sau încetinit, lipsa detresei; profil biofizic >6 puncte), este foarte importantă pregătirea căilor de naștere. Dereglarea coordonării nașterii generează diverse complicații cu urmări nefaste pentru mamă și copil. Indicele obiectiv de pregătire biologică a organismului către naștere este gradul maturizării colului uterin. 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 caz, deosebit de actuală devine pregătirea gravidei pentru naștere cu utilizarea tehnologiilor moderne [9]. Actualmente se utilizează diverse metode ce facilitează maturizarea colului uterin. Însă nu tot timpul acestea au rezultatul scontat, ceea ce determină necesitatea căutării de noi metode efective, patogenetic argumentate pentru pregătirea către naștere. În acest scop este argumentată utilizarea antigestagenelor, în special a mifepristonului [10].

1.4. Utilizarea preparatelor medicamentoase în preinducția nașterii

Pentru reducerea nivelului morbidității și mortalității perinatale, în unele cazuri este necesar de a interveni prompt în evoluția sarcinii și de a induce nașterea [32, 149]. Colul uterin

biologic pregătit este condiția principală pentru declanșarea firească a travaliului prin căile de naștere naturale.

Schimbările structurale ale colului uterin constituie un lanț complex de schimbări histochimice în structura collagenului, cum ar fi: destabilizarea, o modificare generală a țesutului conjunctiv al colului uterin (hidratare, slăbirea rețelei de collagen cu o reducere a cantității de collagen); reorganizarea structurii și concentrației de proteoglicani; căpătarea unor noi proprietăți fizice, mecanice (moliciune, elasticitate, suplețe) ale țesutului cervical [35].

Actualmente sunt utilizate diverse metode pentru maturarea colului uterin. Se folosesc pe larg atât metode medicamentoase, cât și mecanice. Printre metodele mecanice se numără cateterul Foley, dilatatoarele osmotice naturale (precum laminariile) și artificiale. Din lista remediilor farmacologice adesea folosite în acest scop fac parte prostaglandinele și antiprogestinele. Există date referitoare la utilizarea relaxinei, hialuronidazei și estrogenilor în acest scop [29, 65, 92, 102]. Cu toate acestea, metodele utilizate nu întotdeauna au rezultatul scontat, ceea ce determină necesitatea abordării unor metode noi, eficiente, patogenic justificate de pregătire a colului uterin pentru naștere [145].

Prostaglandinele sunt unele dintre cele mai răspândite remedii medicamentoase, administrate pentru pregătirea colului uterin către naștere. $\text{PGF}_2\alpha$ sporește sensibilitatea transiterii impulsurilor adrenergice în celulele musculaturii netede, astfel sporind eliberarea ionilor de calciu. PGE_{1B} intensifică migrarea neutrofilelor și producerea interleuchinei-8, mărește sinteza de collagenază și degradarea collagenului în colul uterin, asigură dezvoltarea unei activități contractile coordonate a miometrului. Spre deosebire de oxitocină și $\text{PGF}_2\alpha$, PGE_{1B} stimulează sinteza surfactantului în pulmonii fetalii, menține nivelul adecvat de endorfine, ceea ce sporește rezistența fătului în situația de stres. În prezent, în practica obstetricală sunt folosiți unii analogi ai $\text{PGF}_2\alpha$: carboprost, dinoprost; PGE_{1A} – misoprostol; PGE_{1B} – dinoprost, sulproston. La administrarea intravenoasă a preparatului concentrația maximă a nivelului de PG în sânge este atinsă în 10-30 minute. PG se metabolizează rapid, timpul de înjumătățire este cuprins între 1 și 5 minute. Când preparatele sunt administrate intracervical sau vaginal, concentrația maximă a PG în sânge este atinsă în 30-45 de minute, iar durata de acțiune este de 6-8 ore. Când medicamentele sunt administrate intravenos, mai mult de 90% dintre metaboliți sunt excretați prin rinichi în decurs de 5 ore [26].

În scopul pregătirii colului uterin și al inducerii travaliului sunt folosite diferite căi de administrare a PG. M. Lucas și L. Bricker au evaluat rezultatele a 13 studii clinice randomizate (1165 de gravide) și au concluzionat că administrarea intravenoasă de $\text{PGF}_2\alpha$ și PGE_{1B} este mai efektivă decât oxitocina. Cu toate acestea, utilizarea PG semnificativ mai frecvent a fost însoțită

de hiperstimularea uterului, precum și de efecte adverse (tromboflebită, febră, greață, diaree) [127].

Un alt studiu amplu a fost efectuat pentru evaluarea eficacității și acceptabilității administrării orale a PGE_{1B} , comparativ cu placebo sau administrarea de oxitocină (oral sau intravenos) [98]. Comparativ cu placebo, administrarea orală a PGE_{1B} a contribuit mai frecvent la maturarea colului uterin și la declanșarea activității de naștere și s-a asociat cu reducerea ratei de nașteri abdominale. Însă, în comparație cu perfuzia intravenoasă de oxitocină, frecvența declanșării nașterii timp de 24 de ore a fost mai joasă, iar administrarea de PG a fost însoțită de incidența mai mare a efectelor adverse gastrointestinale.

Cel mai mult studiate și mai frecvent folosite căi de administrare a PG pentru pregătirea colului uterin către naștere sunt administrarea intracervicală și cea vaginală. În prezent, în baza de date Cochrane există mai mult de 60 studii asupra acestor metode. O analiză a 28 de lucrări (3764 de gravide) a arătat că, în comparație cu placebo, administrarea intracervicală a PGE_{1B} conduce semnificativ la maturizarea colului uterin și la dezvoltarea activității de naștere [83]. În același timp, la gravidele cu col uterin inițial imatur și cu punga amniotică intactă s-a redus semnificativ frecvența terminării nașterii prin operație cezariană. Șansele de hiperstimulare a uterului la pacientele din acest grup au fost mai mari. Totodată, după datele CTG, ea nu a fost însoțită de o creștere a frecvenței tulburărilor de ritm cardiac la făt.

Comparativ cu placebo la administrarea intravaginală a PGE_{1B} , numărul gravidelor cu col uterin pregătit pentru naștere a crescut de 2 ori (21,6 vs 40,3%), probabilitatea nașterii vaginale în 24 de ore a sporit de 5 ori (18,1 vs 98,9%), necesitatea de utilizare a oxitocinei a scăzut de 1,5 ori (35,1 vs 43,8%). Dar a crescut semnificativ frecvența de hiperstimulare uterină cu modificări ale frecvenței cardiace fetale înregistrate pe cardiotocogramă (0,49 vs 4,4%). Unele studii au demonstrat o eficiență mai mare la administrarea medicamentelor pe cale vaginală față de cea intracervicală [83].

În pofida unui procent sporit al maturizării colului uterin în urma administrării PG, la un număr destul de mare de gravide administrarea lor nu a fost efectivă. N. Melamed și colab. au realizat un studiu privind identificarea factorilor de risc pentru ineficiența PGE_{1B} pentru maturizarea de col uterin înainte de inițierea activității de naștere [141]. Datele obținute de ei au arătat că factori individuali și semnificativi care afectează eficiența PGE_{1B} pentru pregătirea colului uterin sunt: vârsta gravidei peste 30 de ani, primiparitatea, indicele masei corporale înainte de sarcină mai mult de 25 kg/m^2 , deschiderea colului uterin 1 cm și mai puțin, scurtarea colului uterin cu 50% sau mai puțin, termenul de gestație 37 de săptămâni și mai puțin.

Din 1987, în scopul pregătirii colului uterin și inducției nașterii este folosită PGE_{1A} - misoprostolul. Literatura de specialitate prezintă diferite moduri și metode de utilizare a misoprostolului. S.B.Wolf. și colab. au descoperit că utilizarea acestui preparat sublingual, în doză de 100 μg , a sporit eficiența preinducției și inducției travaliului de două ori mai mult decât la administrarea în doză de 50 μg : respectiv 63 și 36%. Totuși, doza mare de misoprostol administrată este însoțită de o frecvență mai mare a hiperstimulării uterine și tahicardiei la făt [189]. J.H. Kipikasa și colab. au demonstrat eficacitatea misoprostolului în doză de 25 sau 50 μg administrată *per os* la fiecare trei zile (№ 3) pentru prevenirea sarcinii supramaturate la femeile cu termenul de gestație mai mare de 40 de săptămâni și cu col uterin imatur [118]. Durata medie a perioadei de la începutul pregătirii colului uterin până la naștere a constituit $3,9 \pm 0,7$ și $2,4 \pm 0,3$ zile pentru gravidele care au luat misoprostol în doză de 25 și 50 μg , respectiv. Efecte adverse nu au fost înregistrate. Trebuie remarcat faptul că pregătirea a fost efectuată în condiții de ambulatoriu. C. A. Gaffaney și colab. au efectuat un studiu similar al eficacității administrării orale a misoprostolului, însă în doză de 100 μg zilnic [99].

Administrarea vaginală a misoprostolului este în prezent una dintre cele mai răspândite modalități de pregătire a colului uterin și de inducere a travaliului. Comparativ cu placebo, administrarea vaginală de misoprostol mărește numărul de nașteri naturale în 24 de ore de la începutul pregătirii colului uterin ($\text{RR}=0,36$; 95% $\text{ÎI} - 0,19-0,68$), însă crește frecvența de hiperstimulare uterină ($\text{RR}=11,66$; 95% $\text{ÎI} - 2,78-49,00$). În comparație cu administrarea vaginală sau intracervicală a PGE_{1B} sau a infuziei de oxitocină, misoprostolul este mai efektiv, mai rar necesită administrarea în continuare de oxitocină și analgezie în naștere. Astfel, se observă, de asemenea, o incidență crescută de hiperstimulare și colorarea lichidului amniotic cu meconiu [58]. Frecvența acestor reacții adverse este direct proporțională cu doza administrată. În același timp, alți autori au demonstrat că administrarea de misoprostol în doză inițială de 25 și 50 μg , urmată în continuare de administrarea în doză de 25 μg la fiecare 6 ore pentru pregătirea colului uterin la primiparele din ambele loturi, are o eficiență mai mare la femeile care au folosit doze inițiale mai mici (75 vs 58%) [29].

În pofida unui număr mare de efecte adverse, pregătirea colului uterin pentru naștere cu doze mici de misoprostol este considerată suficient de sigură [136]. În opinia Martinez de Tejada B. și colab. (2010), incidența de decolare prematură a placentei normal inserate în caz de administrare de misoprostol și dinoproston la gravidele cu preeclampsie a fost de 1,3 și de 1,8% [136]. Excepție – preinducția și inducerea nașterii cu misoprostol la gravidele cu uter cicatriceal. Datele recente nu exclud posibilitatea acestei complicații rare, dar grave [111].

Totodată, în literatura de specialitate există comunicări despre reacții adverse grave și complicații ale utilizării PGE_{1B} pentru pregătirea colului uterin. Astfel, H. Dede și colab. au raportat (2010) despre mortalitatea maternă în trei cazuri de folosire a dinoprostonului [91]. În două cazuri a avut loc atonia uterului și sângerarea profuză însoțită de sindromul coagulării intravasculare diseminate, în al treilea caz – tulburări respiratorii severe cu dereglări hemodinamice și contracții uterine tetanice. Toate femeile au decedat în urma unui stop cardiac, în ciuda unui tratament medical intensiv.

Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (2011), cu scopul inducerii activității de naștere este propusă administrarea de misoprostol, prostaglandină E1 (PGE-1) [185]. Se indică inducerea nașterii cu misoprostol oral în doză de 25 μg la fiecare 2 ore, iar vaginal se introduc 25 μg la fiecare 6 ore. Administrarea misoprostolului (PGE-1) prin diferite căi (orală, sublinguală, vaginală, dizolvat într-un pahar cu apă titrat în doză de la 20 μg până la 40 μg) este, de asemenea, pe larg elucidată în literatura Cochrane, precum și în alte publicații străine [69]. Totuși se menționează că dozele mari pot conduce la hiperstimularea uterului, precum și la ruptura lui, situație care pune în pericol atât viața mamei, cât și a fătului. Misoprostolul administrat oral s-a dovedit a fi mai efektiv decât placebo și nu mai puțin efektiv decât folosirea dinoprostonului vaginal. Însă, rămân nesoluționate probleme cu privire la siguranță, având în vedere incidența relativ mare a hiperstimulării uterine și lipsa studiilor privind administrarea adecvată a diferitor doze de preparat. Nu există nicio dovadă care să demonstreze că misoprostolul administrat oral este mai puțin efektiv decât aplicarea lui vaginală și că acesta va oferi o incidență mai mică de suprastimulare a uterului. Dacă misoprostolul este administrat oral, atunci doza lui nu trebuie să depășească 50 μg [185].

Potrivit informațiilor privind impactul anumitor medicamente asupra femeilor gravide și asupra fătului în urma administrării de PGE-1 (Cytotec), în practica obstetricală au fost înregistrate efecte adverse (inclusiv grave – deces la făt și la mamă), cum sunt: hiperstimularea uterină; rupturi și perforații uterine care au necesitat intervenții chirurgicale, histerectomie și înlăturarea anexelor, trompelor uterine și a ovarelor; hemoragii vaginale mari; decolarea întârziată a placentei; șoc; bradicardie fetală [29].

1.5. Utilizarea mifepristonului în practica obstetricală

Elaborarea în anul 1980 în laboratorul companiei Russel Uclaf a primului antigestagen sintetic (mifepriston, RU 486) a trezit speranțe noi în posibilitatea inducerii travaliului. De atunci numeroase țări (Franța, Marea Britanie, China, India) au inițiat studii clinice de mai mulți ani, elaborând scheme optime de administrare a preparatului. Din anii '90 se utilizează în Suedia, din

1997 în SUA. În Rusia mifepristonul a fost înregistrat în anul 1999 și se produce din anul 2002 [12, 37, 38].

De la momentul folosirii mifepristonului la nivel global s-au putut colecta date suplimentare despre profilul de acțiune, eficacitatea și profilul de siguranță ale acestui remediu. Astfel, s-a constatat că acest preparat are o afinitate sporită către receptorii progesteronului, ceea ce determină mecanismul de acțiune de tip receptor [29, 38]. Receptorul progesteronului aparține familiei receptorilor nucleari proteici S/T/A_{1A} și reprezintă o proteină monomer. Organizarea structural-funcțională se caracterizează prin 4 domenii: A/B, C, D, E. Complexul hormon-receptor se leagă de segmentul specific de acidul dezoxiribonucleic și, ca rezultat, se modifică viteza transcripției genei specifice cu generarea răspunsului celular la stimularea hormonală [36]. Mifepristonul, legându-se de receptorul progesteronului, îi modifică conformația. Ca rezultat, în continuare efectele transcripționale devin imposibile. Deci, mifepristonul inhibă prin concurență receptorii progesteronului [163]. Este cunoscut faptul că mifepristonul are acțiuni nu doar antigestagenă, dar și antiandrogenică, antiglucocorticoidă și, posibil, antimineralocorticoidă [36]. Aceasta se explică prin posibilitatea de interacționare nu numai cu receptorii progesteronici, dar și cu receptorii mineralocorticoizi, glucocorticoizi, androgeni.

Astfel, studiile efectuate de mai mulți autori [38, 163] arată că mifepristonul restabilește sensibilitatea miometrului la uterotonice endo- și exogene (prostaglandine, oxitocină) scăzută sub acțiunea progesteronului; la sarcina la termen sporește activitatea contractilă a uterului; elimină efectul inhibitor al progesteronului asupra sintezei proteinei de bază a contactelor intercelulare, receptorilor oxitocinei și prostaglandinelor și contribuie la transformarea contracțiilor neordonate ale miocitelor în contracții generalizate, controlând astfel activitatea de naștere; mărește sensibilitatea miometrului către interleukina-1, 6, 8 în ajunul nașterii datorită sporirii sintezei și expresiei receptorilor săi la nivelul celulelor miometrului. Ca rezultat are loc facilitarea activității contractile și stimularea eliberării interleukinei-8 în celulele coriodeciduale. Elimină efectul inhibitor al progesteronului asupra expresiei genei procolagenazei și stimulează eliberarea collagenazei și unor gelatinaze în endometru. Creșterea cantității interleukinei-8 la nivelul colului uterin conduce la activarea și acumularea neutrofilelor, care sintetizează metaloproteinazele (colagenaza, elastaza). Acești fermenți având acțiune proteolitică, determină modificări structurale în țesuturile colului uterin, adică un lanț de modificări histochimice complexe în structura collagenului: destabilizarea acestuia, schimbări în țesutul conjunctiv al colului uterin în general (hidratare, disocierea rețelei de collagen cu reducerea lui în valoare), restructurarea și schimbarea concentrației proteoglicanilor, proprietăți fizice și mecanice noi ale țesutului colului uterin (moleciune, elasticitate și flexibilitate). La nivelul colului uterin scade cantitatea cGMP în favoarea

cAMP, având loc relaxarea colului; sub influența RU-486 se mărește numărul receptorilor prostaglandinelor în țesuturile colului uterin [44]; se modifică schimbările estrogendependente de la nivelul endometrului și miometrului; s-a determinat că preparatul inhibă acțiunea estrogenilor asupra uterului, deși nu interacționează cu receptorii estrogenici. Se presupune că preparatul are acțiune antiestrogenică funcțională cu mecanism neelucidat. S-a observat sporirea cantității receptorilor estrogenici ca urmare a administrării preparatului, fapt ce se explică prin blocada acțiunii de inhibiție a progesteronului asupra sintezei receptorilor estradiolului [34, 53].

Deci, acest preparat acționează prin diferite mecanisme, cum ar fi modificări hormonale, ale sistemului prostaglandinelor și citokinelor [112, 151].

La administrarea *per os* a 100-800 mg mifepriston, preparatul se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal și peste 0,7-1,5 ore concentrația plasmatică constituie în medie 2,5 mg/l [31]. Biodisponibilitate absolută – circa 69%. Farmacodinamica preparatului arată că în plasmă RU-486 este legat de proteine (α -globulină) în proporție de 98%, în același timp, acțiune biologică posedă doar forma liberă a steroidului. În 12-72 de ore concentrația preparatului scade în jumătate ($T_{1/2}$). Este important de a menționa că peste 72 de ore concentrația preparatului în sânge nu depinde de doza administrată: 100, 200, 400, 600 sau 800 mg [31, 107].

Pentru prima dată în clinică preparatul a fost utilizat la întreruperea sarcinii în primul trimestru. Este cunoscut că utilizarea mifepristonului în monoterapie la primate nu întrerupe sarcina, iar la om utilizarea chiar în doze mari are acțiune clinică doar în 60-85%, iar în 10-20% din cazuri este nevoie de chiuretajul cavității uterine [25]. Însă mifepristonul în mod evident sporește sensibilitatea miometrului către prostaglandine. Din aceste considerente în prezent se utilizează în combinație cu prostaglandinele. După administrarea a 600 mg de mifepriston, apoi a prostaglandinei în doză mică, sarcina poate fi întreruptă în 95% din cazuri [115, 163]. Studiile clinice au arătat că efectul abortiv maxim apare la administrarea prostaglandinei la un interval de 36-48 de ore după mifepriston. Când a fost depistată eficacitatea și siguranța mifepristonului la întreruperea sarcinii în termen mic, un șir de studii au fost dedicate optimizării schemei de utilizare a antigestagenului combinat cu prostaglandinele. O utilizare largă a căpătat schema: 600 mg mifepriston, apoi la 48 de ore, 400 μ g misoprostol. Conform mai multor studii americane, la termenul de sarcină mai mic de 49 de zile eficacitatea schemei este de 92,1% [163]. Studiile multicentrice, conform protocoalelor Organizației Mondiale a Sănătății, demonstrează că eficacitatea administrării mifepristonului în doză de 125 mg (5 prize câte 25 mg) nu cedează administrării în doză unică a 600 mg [107]. După datele mai multor autori acțiunea mifepristonului este mai efektivă la gravidele primipare [29, 107].

S-a demonstrat că administrarea mifepristonului în doză mai mare de 200 mg nu are prioritați [97, 107]. Conform datelor actuale din diferite surse, eficacitatea preparatului constituie 92-98,9% [115]. Această eficacitate sporită arată că acțiunea preparatului nu se limitează doar la acțiunea antiprogestronică. Studiile imunohistologice au arătat că expresia receptorilor progesteronici, estrogenici și androgenici la nivelul membranei deciduale și placentei nu s-a modificat sub acțiunea mifepristonului. În același timp, s-a observat un efect supresiv asupra receptorilor glucocorticoizi ai celulelor citotrofoblastului, corionului și țesutului decidual. Aceste date demonstrează că inhibarea expresiei receptorilor glucocorticoizi reprezintă o parte a mecanismului întreruperii sarcinii. Menționăm că în 50-60% din cazuri eliminările hemoragice apar până la administrarea prostaglandinei. În 0,2-1% din cazuri hemoragia este considerabilă. Frecvența rezultatelor nesatisfăcătoare constituie 2-13%. Lipsa efectului la utilizarea preparatului se explică prin dereglarea stării receptorilor endo- și miometrului [115]. Mifepristonul nu acționează nefast asupra funcției ovarelor. Așadar, la majoritatea femeilor ciclul menstrual regulat se restabilește în 28-32 de zile după avort, iar analiza hormonilor gonadotropi și steroizi la o lună nu denotă oscilări esențiale [163].

În literatura medicală sunt publicate date despre utilizarea mifepristonului pentru întreruperea sarcinii în trimestrele II-III la decesul intrauterin al fătului sau în cazul malformațiilor de diferit gen [57, 148]. În urma studiilor efectuate s-a demonstrat că utilizarea mifepristonului în scopul întreruperii sarcinii în trimestrele II-III la decesul fetal intrauterin este o metodă eficientă și sigură. Preparatul este bine tolerat de către gravide, are puține contraindicații și poate fi asociat altor preparate uterotonice utilizate în obstetrică. Metoda se caracterizează printr-un risc scăzut de complicații în timpul și după avort (naștere), comparativ cu alte metode alternative.

În studiul clinic randomizat realizat de Prairie și colab. s-a comparat eficacitatea mifepristonului și laminariilor. S-a stabilit că mifepristonul reduce durata travaliului. Sensibilitatea la durere legată de introducerea și maturizarea colului uterin la utilizarea mifepristonului în comparație cu laminariile a fost semnificativ mai scăzută [155].

Timpul rezolvării sarcinii este mai lung la fătul mort, comparativ cu fătul viu [179]. Cea mai eficientă este combinarea cu hemoprost sau misoprostol, ceea ce permite avortarea în timp de 24 de ore în 100% din cazuri [38].

De mai mult timp mifepristonul se folosește ca metodă urgentă de contracepție, cu o eficacitate de 85-86%, la utilizarea în doze de 10 mg primele 5 zile după actul sexual neprotejat [55]. Este propusă schema utilizării contraceptive „once-a-month”. La utilizarea timpurie, în faza luteinizantă a ciclului menstrual, în doze de 200 mg, preparatul previne implantarea embrionului

prin inhibarea modificărilor secretorii ale endometrului și dereglarea transportului gametului prin trompa uterină [163].

Un șir de lucrări reflectă posibilitatea utilizării mifepristonului în tratamentul conservator al sarcinii ectopice necomplicate [35].

Datele despre utilizarea clinică a mifepristonului ca preparat antitumoral sunt foarte scunde. Administrația Alimentației și Medicamentului din SUA a acceptat studierea clinică a mifepristonului la femei cu cancer mamar în evoluție ce răspunde insuficient tratamentului hormonal. Studii analogice se efectuează deja în Franța și Canada [163].

Preparatul este efectiv în tratamentul leiomiomului uterului în doze zilnice de 50 mg timp de 3 luni. În acest caz, dimensiunile uterului și nodulilor miomatoși se reduc cu 49-51% [40].

Mifepristonul, de asemenea, are potențial ca preparat antiviral, în tratamentul endometriozei, meningiomului, bolii Cushing [27].

După acumularea experienței utilizării mifepristonului la avorturi în trimestrele I și II au apărut studii privind utilizarea acestuia la pregătirea colului uterin și inducția nașterii în sarcina la termen [15, 39, 53, 93] și mai mare de 41 de săptămâni [35, 57]. La administrarea mifepristonului 2 zile câte 200 mg, frecvența declanșării nașterii este de 54%, iar intervalul mediu de timp de la începutul terapiei și naștere constituie 51,75 ore contra 18% și 74,5 ore la utilizarea placebo [107].

Синчихин С.П. și colab. (2009) indicau mifepristonul gravidelor cu evoluție ușoară sau medie de preeclampsie, cu insuficiență fetoplacentară și sarcină prelungită a câte 200 mg o dată pe zi, timp de 2 zile. Maturizarea colului uterin s-a observat la 97% din cazuri, la 83,3% dintre care s-a dezvoltat activitatea de naștere [59].

Fassett M., Yelikar K., la administrarea mifepristonului după 41 de săptămâni, notează efectul în mai multe cazuri cu lipsa complicațiilor la mamă și făt [94, 191].

D. A. Wing și colab., încă în anul 2000, au prezentat rezultatele studiului randomizat controlat cu placebo de preinducție a nașterii la un lot de gravide cu 41 de săptămâni de gestație. Din cele 187 de gravide la 97 s-a indicat mifepriston. Timpul de la administrarea mifepristonului înainte de naștere a fost 2209 ± 698 minute, de la administrarea placebo - 2671 ± 884 minute ($p < 0,001$). Douăsprezece (13,6%) dintre gravidele cărora le-a fost administrat mifepriston și șapte (10,8%) dintre cele care au luat placebo au născut *per vias naturalis* în ziua administrării preparatului (mifepriston sau placebo) ($p = 0,60$). După 24 de ore, maturitatea colului uterin după scorul E. H. Bishop în ambele grupuri a fost de 3 puncte (0-11) ($p = 0,51$). Un număr de 131 de femei au necesitat administrarea repetată de misoprostol, inclusiv 65 (67,0%) dintre gravidele cărora li s-a indicat mifepriston și 66 (79,5%) din cele care au folosit placebo ($p = 0,06$). Un grup de 77 (87,5%) de paciente cărora le-a fost administrat mifepriston și 46 (70,8%) dintre cele care

au luat placebo au născut vaginal în termen de 48 de ore de la luarea preparatului (mifepriston sau placebo) ($p=0,01$). Operația cezariană s-a efectuat la 9 gravide care au primit mifepriston și la 18 din grupul cu placebo ($p=0,02$). La pacientele, care au primit mifepriston, au fost mai des determinate dereglări ale ritmului cardiac fetal și ale activității contracțiilor uterine. Însă nu s-au semnalat diferențe statistic semnificative în starea nou-născuților din ambele grupuri [187].

În studiul efectuat de McGill J., la 48 de ore după administrarea mifepristonului la 66% dintre gravide a avut loc maturarea colului uterin [140]. Conform datelor lui Stenlund P.M. și colab., în primele 48 de ore după debutul tratamentului au survenit nașteri spontane la 79,2% dintre paciente care au administrat mifepriston și doar la 16,7% din numărul celor care au luat placebo. La fel, și activitatea contractilă a constituit, respectiv, 36 ore 23 min și 53 de ore 17 min. În baza acestor date cercetătorul concluzionează că folosirea mifepristonului este o metodă simplă și efectivă de declanșare a sarcinii suprapurtate și col nepregătit [164].

Actualmente, mifepristonul se utilizează la pregătirea colului uterin pentru naștere și declanșarea nașterii în doze de 200 sau 400 mg. Inițial gravida ia mifepriston 1-2 zile, apoi peste 24 de ore i se administrează 25-50 μ g misoprostol intracervical sau intravaginal (dacă nu s-a declanșat nașterea spontană) [12, 13].

Гаспарян Н. Д., Капева Е.Н. și colab. au studiat eficacitatea mifepristonului asociat cu analogul sintetic al $Pg E_{1A}$ (misoprostol) [34]. Eficacitatea metodei a constituit 72%. Insuficiența forțelor de contracție s-a dezvoltat la 28% dintre parturiente. În legătură cu hipoxia intrauterină a fătului, 12,1% dintre nașteri au fost soluționate operator (9,1% prin operație cezariană, 3,0% prin aplicarea forcepsului). În stare satisfăcătoare s-au născut 76% dintre copii, în rest ei prezentau hipoxie de grad mediu. Sondajul anamnestice ulterior a arătat că 95% dintre copii s-au dezvoltat conform vârstei. Nu s-au depistat cazuri de acțiune negativă asupra lactației și funcției menstruale a femeii [19].

În studii clinice randomizate Wing Deborah A. și colab. compară eficacitatea mifepristonului și administrarea intravenoasă a oxitocinei cu scopul inducerii nașterii la gravide cu ruperea prematură a membranelor după 36 de săptămâni de sarcină. Autorul concluzionează că administrarea per os a mifepristonului nu accelerează nașterea și se caracterizează prin acțiune nefastă asupra fătului [188].

Există divergențe privind influența mifepristonului asupra indicelui operațiilor cezariene. Astfel, Edwards M.S. consideră că indicele nu diminuează, pe când Neilson J.P. arată o scădere a acestui indice [107].

În afară de aceasta, există date despre eficiența administrării mifepristonului gravidelor cu uter cicatriceal după OC. Siguranța acestei metode a fost menționată în lucrarea lui Кузьминых

T.II. și a colab. Pregătirea pentru naștere cu administrarea mifepristonului s-a efectuat la 19 gravide după examinarea complexă a uterului cicatriceal. La 94,7% dintre paciente începutul travaliului a fost spontan, după 10-16 ore de la întreruperea administrării mifepristonului. Hipertonusul uterin nu a fost semnalat. Durata medie a nașterilor a constituit $7,0 \pm 1,7$ ore. Rata medie a pierderii de sânge – $271,1 \pm 173,5$ ml. Nașterea prin operație cezariană s-a indicat în două cazuri (10,5%). În unul dintre cazuri operația a fost indicată ca urmare a neconcordanței clinice, în celălalt caz motivul fiind ineficiența metodei medicamentoase cu ruperea precoce a membranelor. În ambele cazuri starea cicatricei uterine a fost satisfăcătoare. Așadar, mifepristonul, în opinia autorilor, poate fi utilizat ca metodă alternativă în pregătirea pentru naștere a gravidelor cu uterul operat anterior [45, 46].

Giacalone P.C. și colab. au determinat o influență negativă asupra hemodinamicii materne la utilizarea mifepristonului [100]. Astfel, la administrarea mifepristonului comparativ cu utilizarea prostaglandinelor mai frecvent se observă HTA, tahicardie, dereglări ale bățăilor cordului fetal, dar rata hipoglicemiei neonatale nu crește [100]. Lipsa efectului negativ asupra fătului este demonstrată și de alte studii [12, 107].

Cercetările efectuate în ultimii ani în Federația Rusă au demonstrat posibilitatea de extindere a indicațiilor pentru mifepriston și eficiența ridicată a acestui preparat [51, 56]. În baza datelor obținute au fost elaborate aici tehnologia medicală și protocolul clinic pentru pregătirea colului uterin și declanșarea nașterii [42].

Metaanaliza datelor din baza Cochrane (10 studii, 1108 gravide) a arătat că utilizarea mifepristonului, cu mult mai des decât placebo, conduce la maturizarea colului uterin sau la declanșarea nașterii în timp de 48 de ore ($RR=2,41$; 95% $II - 1,70-3,42$), iar efectul poate persista până la 96 de ore. Frecvența operațiunilor vaginale intranatale este mai mare la pacientele tratate cu mifepriston ($RR=1,43$; 95% $II - 1,04-1,96$), iar frecvența operațiilor cezariene e mai mică ($RR=0,74$; 95% $II - 0,60-0,92$), insuficiența contracțiilor uterine observându-se mai rar ($RR=0,80$; 95% $II - 0,66-0,97$). Indiferent de frecvența mai mare a schimbărilor ritmului cardiac după datele cardiocografiei ($RR=1,85$; 95% $II - 1,17-2,93$), nu au fost înregistrate diferențe statistice semnificative în rezultatele neonatale ($RR=0,64$; 95% $II - 0,24-1,74$). Nu există dovezi de creștere a hipoglicemiei la nou-născut asociate cu administrarea mifepristonului ($RR=1,10$; 95% $II - 0,77-1,57$). De asemenea, nu există diferențe în incidența rupturii uterului sau dehiscentei cicatricei uterine. Doza unică de 200 mg mifepriston, probabil, este cea mai mică doză efectivă pentru maturizarea colului uterin în 72 de ore ($RR=2,13$; 95% $II - 1,15-3,97$) [107].

Mifepristonul în mod eficient pregătește colul uterin pentru naștere în cazul sarcinii cu făt viu și cu făt mort, precum și în caz de uter cicatriceal. Preinducția cu mifepriston îmbunătățește

eficiența inducerii cu prostaglandină și reduce doza necesară pentru obținerea unui rezultat optim [29, 140].

În cercetările sale, Болотских В.М. a stabilit că utilizarea mifepristonului în tactica activ-expectativă la conduita nașterilor la termen cu RPPA în lipsa pregătirii biologice a organismului pentru naștere are ca efect reducerea incidenței anomaliilor activității de naștere, a nașterilor operatorii, hipoxiei și asfixiei nou-născuților. Mifepristonul a fost administrat de două ori: 200 mg imediat după ruperea prematură a membranelor și 200 mg peste 6 ore. Eficiența este mai înaltă de 90%, cota OC fiind de $6,3 \pm 3,3\%$ [31].

În studiul efectuat de Е.Н Кравченко pentru inducerea nașterii la termene de 22-27 s.a. cu ruperea prenatală a membranelor este descrisă eficacitatea înaltă a mifepristonului folosit după următoarea schemă: în prima zi au fost administrate câte 200 mg oral de trei ori cu interval de 4 ore, apoi peste o zi după prima doză de mifepriston, în fornixul vaginal posterior s-a introdus dinoproston gel 1 mg. În a doua zi, după pregătirea colului uterin, nașterea s-a rezolvat în 29 de cazuri (82,9%), la începutul zilei a treia – în restul de 6 (17,1%). Complicații în timpul nașterii nu s-au observat [42].

În cadrul cercetării lui О.Р Баев, la administrarea mifepristonului cu scop de inducere a nașterii s-au observat următoarele complicații: modificări ale cardiotocogramei, fără efect negativ asupra rezultatelor neonatale 2 cazuri (2,7%) (1 naștere spontană, 1 operație cezariană); reacție alergică 1 caz (1,35%) (urticarie, prurit) [29, 30].

O caracteristică importantă a mifepristonului constă în eficacitatea lui înaltă la gravidele primipare. Comparativ cu multiparele, realizarea maturizării colului uterin deplină a avut loc de 1,7 ori mai des ($RR=1,7$; 95% $\hat{I} - 1,03-2,8$; $p=0,036$) [29, 93, 143].

Datorită faptului că astăzi prostaglandinele sunt deseori folosite în pregătirea pentru naștere, apare interesul practic vis-a-vis de rezultatele comparative ale eficienței mifepristonului și prostaglandinelor. Analiza comparativă a eficienței acestor metode de pregătire a colului uterin a fost efectuată de către Сидорова И.С., Габриелян А.Р. la gravide cu colul uterin „imatur” sau „insuficient maturizat” cu sarcină prelungită. Lipsa efectului atât în cazul mifepristonului, cât și al folosirii prepidil-gelului s-a observat la pacientele cu colul uterin inițial „imatur”, ceea ce a constituit 18,5% și 12,5%, respectiv ($p<0,01$). În aceste cazuri s-au efectuat operații programate. După administrarea mifepristonului, travaliul spontan a survenit la 55,6% dintre gravide, iar amniotomia planificată s-a efectuat în 25,9% din cazuri. Perioada inducere-naștere înregistrată a constituit în medie $47,8 \pm 5,8$ ore. După administrarea mifepristonului, gradul de maturizare al colului uterin a crescut în medie cu 3 puncte timp de 24 de ore. După administrarea gelului prostaglandinic, travaliul spontan s-a observat în 43,8% din cazuri, care s-a dezvoltat în medie

peste $6,5 \pm 0,5$ ore. Astfel, rezultatele obținute demonstrează că prepidil-gelul, deși mai rar decât mifepristonul, a provocat travaliul spontan, totodată acțiunea acestuia s-a dovedit a fi de 7,3 ori mai rapidă, ceea ce se explică prin influența mecanismului prostaglandinic propriu, în timp ce mifepristonul, probabil, doar stimulează eliberarea prostaglandinelor endogene. În ambele grupuri s-a înregistrat aceeași frecvență de anomalii ale travaliului (la 18,5% din cazuri după administrarea mifepristonului și la 21,9% după administrarea prepidil-gelului) ($p > 0,05$). Însă în grupul în care s-a folosit mifepristonul s-a observat doar insuficiența forțelor de contracție, care a fost corijată ușor cu ajutorul medicamentelor [58]. Utilizarea gelului prostaglandinic în 6,3% din cazuri a provocat neconcordanțe în desfășurarea travaliului și detresă fetală, ceea ce este extrem de nefavorabil la o sarcină prelungită, deoarece această patologie este deseori însoțită de insuficiență fetoplacentară [145].

Riscul de hiperstimulare a miometrului și, în consecință, de dezvoltare a detresei fetale după administrarea prostaglandinelor a fost menționat și de către alți cercetători, inclusiv de: Абрамченко В.В. și colab., Gilstrap M. [25, 102]. Prin urmare, rezultatele obținute confirmă siguranța și eficiența destul de înaltă a preparatului mifepriston în pregătirea colului uterin pentru naștere la paciențele cu sarcină prelungită.

Alți autori [59] au comparat eficacitatea diferitor metode medicamentoase pentru pregătirea colului uterin folosind mifepriston (lotul 1), prepidil-gel (lotul 2) sau fonul hormon-glucoză-vitamine-calcium (lotul 3). Nașterea pe calea naturală s-a rezolvat în proporție de: în lotul 1 – 86,7%, în lotul 2 – 76,2%, în lotul 3 – 43,3%. Anomalii ale forțelor de contracție în naștere s-au observat: în lotul 1 – 13,3%, manifestată prin insuficiența forțelor de contracție, în al 2-lea lot – 6,7%, manifestată prin insuficiență și 10% – prin discoordonarea forțelor de contracție, în lotul 3 – 40%, manifestată prin insuficiență și 10% – prin discoordonarea forțelor de contracție. Cercetătorii au constatat că, având în vedere eficacitatea clinică înaltă, siguranța pentru mamă și făt, riscul redus de complicații obstetricale și perinatale, precum și fezabilitatea economică, cu scop de pregătire a colului uterin la nașteri programate, este preferabilă folosirea mifepristonului.

Așadar, astăzi, sfera de utilizare a mifepristonului în obstetrică cuprinde întreruperea sarcinii în trimestrul III ca urmare a morții antenatale și a anomaliilor congenitale ale fătului, pregătirea colului uterin și inducerea nașterii în sarcina „la termen” sau „prelungită” [30, 70].

Contraindicațiile de administrare a mifepristonului în pregătirea pentru naștere și inducerea travaliului sunt: uter cicatriceal, sarcină prematură, preeclampsie severă, terapie prelungită cu corticosteroizi, insuficiență acută sau cronică suprarenală, renală sau hepatică, tulburări hemostatice și tratamentul anticoagulant, proteză valvulară, endocardită infecțioasă în antecedente, miom uterin, hipersensibilitate la mifepriston [34].

Actualmente mifepristonul se administrează în scopul pregătirii colului uterin pentru naștere și pentru inducerea nașterii potrivit schemei ce urmează: 1 comprimat de 200 mg o dată pe zi (dimineața) per os, la un interval de 24 de ore, timp de două zile. Dacă în 48-72 de ore nu are loc declanșarea travaliului, se evaluează starea căilor de naștere și, la necesitate, se administrează prostaglandină, potrivit instrucțiunilor de utilizare [64].

Totuși, multe aspecte ale utilizării clinice în obstetrică a mifepristonului rămân a fi puțin elucidate. Conform datelor literaturii de specialitate, utilizarea mifepristonului pentru inducerea nașterilor premature a fost efectuată pe loturi de animale de laborator în scopul depistării mecanismelor și cauzelor nașterii premature. În toate cazurile cercetate mifepristonul provoca naștere prematură la șoareci, iepuri care se declanșa în interval de 24 de ore după administrare. În același timp s-a determinat scăderea considerabilă a progesteronului în serul sangvin al femelelor gestante [103].

Cu toate acestea, până în prezent nu este recomandată utilizarea mifepristonului în declanșarea nașterilor premature. În baza unui studiu au fost prezentate date despre schimbările ischemice în ultrastructura rinichilor fetalii la inducerea travaliului cu mifepriston. Totodată, se menționează că inducerea travaliului s-a efectuat la un termen de 16-28 de săptămâni de sarcină. În rezumat se expune îngrijorarea că mifepristonul poate cauza leziuni renale la făt. În continuare se menționează că eficacitatea și siguranța mifepristonului, ca un inductor de naștere, ar trebui să fie studiate mai aprofundat, iar mifepristonul ar trebui să fie utilizat doar ca o metodă de inducere a nașterii la femeile cu moartea intrauterină a fătului [28]. Această ipoteză a provocat controverse ale cercetătorilor, deoarece, în primul rând, studii similare, la termenul de sarcină 16-28 de săptămâni privind preinducția sau inducerea travaliului cu alte medicamente nu au fost efectuate, iar pe de altă parte, durata sarcinii până la 22 de săptămâni nu denotă un indice de inducere a travaliului. Prin urmare, o astfel de interpretare a datelor este cel puțin discutabilă [193].

În 2007, Милыева Н. М., Ковалев В. В., Лебедева Л. М. au prezentat propria evaluare a eficacității și siguranței folosirii mifepristonului pentru preinducția și inducția travaliului. Lărgirea indicațiilor pentru operația cezariană conduce la o altă circumstanță – creșterea numărului de femei cu uter cicatriceal. În studiul acestor cercetători indicațiile pentru nașterea programată au fost: evoluția progresivă a preeclampsiei la 2 (6,6%) și 3 (10%) paciente; insuficiența placentară subcompensată – 21 (70%) și 19 (63,3%) cazuri; RDIUF – 6 (20%) și 6 (20%); polihidramnios – la 1 (3,3%) și 2 (6,6%) din femeile gravide, respectiv. Motivul pentru utilizarea mifepristonului au fost contraindicațiile privind utilizarea gelului prepidil, a laminariilor, adică: disbioza vaginală, prezența infecției intrauterine, polihidramniosul, oligohidramniosul, hipoxia fetală. În legătură cu

aceasta, folosirea noilor metode alternative de pregătire a colului uterin și inducerea travaliului este extrem de actuală [50].

Alți autori [62], în timpul inducerii nașterii în caz de gestoză moderată, au ajuns la concluzia că utilizarea mifepristonului în această patologie pe fundalul terapiei adecvate nu influențează caracteristicile clinice și de laborator ale gestozei (preeclampsiei). Modul inducerii nașterii prin amniotomie sau cu ajutorul mifepristonului în cazul gestozei moderate la termenul de $35,2 \pm 3,32$ săptămâni al sarcinii nu a determinat nicio diferență veridică cu privire la starea nou-născutului.

În prezent, nu sunt stabilite scheme exacte de administrare a acestui preparat în asociere cu alte medicamente gravidelor care inițial se prezintă cu stări diferite ale căilor de naștere. Nu sunt suficiente studii referitoare la riscurile pentru mamă și făt în trimestrul III al sarcinii cu diverse complicații. Așadar, necesitatea cercetărilor în acest domeniu este evidentă, impunându-se soluționarea unui șir de probleme contradictorii, precum și completarea arsenalului științific.

În opinia noastră, mifepristonul administrat pacientelor la nașterea prematură cu RDIUF va contribui la pregătirea colului uterin și la declanșarea nașterii cu risc minimal pentru mama și copil [9, 12, 13]. În baza analizei surselor bibliografice, noi ne-am propus să efectuăm o cercetare proprie al cărei scop constă în optimizarea metodei de preinducție a nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului pentru reducerea complicațiilor materno-fetale.

Obiectivele tezei: estimarea particularităților clinice ale evoluției sarcinii și nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului 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 retard de dezvoltare intrauterină al fătului; evaluarea comparativă a influenței mifepristonului și misoprostolului asupra rezultatelor materne și fetale în cazul nașterii pretermen cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului; elaborarea unui algoritm de preinducție a nașterilor premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.

1.6. Concluzii la Capitolul 1

1. Capitolul 1 al tezei 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 tip A și B, prin studierea protocoalelor naționale din diferite țări și axate pe studii randomizate și metaanalize, a monografiilor dedicate acestui subiect.

2. Conform datelor din literatura de specialitate, RDIUF la naștere prematură se caracterizează prin frecvența sporită a cazurilor, reprezentând de la 15,7 până la 42% și determină o morbiditate și o mortalitate perinatală înalte. O opinie unanimă privind conduita gravidelor cu RDIUF nu există, de aceea interesul științific față de această patologie este mare.
3. În baza analizei surselor bibliografice, utilizarea mifepristonului contribuie la maturizarea colului uterin sau la declanșarea nașterii în timp de 48 de ore cu mult mai frecvent decât placebo ($RR=2,41$; 95% $Î\hat{I}$ – 1,70-3,42), iar frecvența operațiilor cezariene la administrarea preparatului e mai mică ($RR=0,74$; 95% $Î\hat{I}$ – 0,60-0,92) și nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative în rezultatele neonatale ($RR=0,64$; 95% $Î\hat{I}$ – 0,24-1,74).
4. Utilizarea sigură și efectivă a mifepristonului în pregătirea colului uterin și inducerea nașterii ne-a permis să efectuăm o cercetare proprie cu administrarea preparatului într-un grup separat – în declanșarea nașterii premature cu RDIUF.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a cercetării și designul studiului

Cercetarea s-a efectuat în baza Laboratorului Științific Obstetrică, IMSP MșiC și în IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 (or. Chișinău), în cadrul secțiilor de patologie a sarcinii, secțiilor de naștere, secțiilor de reanimare și terapie intensivă a nou-născutului. Cercetarea a constat din studierea documentației medicale (fișa de examinare obstetricală, fișa nou-născutului), examene clinice (culegerea datelor clinico-anamnestice, examenul obiectiv general și cel ginecologic, aprecierea stării nou-născutului după scorul Apgar) și paraclinice (cardiotocografia, examenul USG, velocimetria Doppler, rezistocervimetria), în perioada anilor 2007-2015.

Toate gravidele înainte de participare la studiu au fost informate cu privire la indicațiile și metodele de pregătire pentru naștere, complicațiile posibile și efectele secundare. În scopul confidențialității, datele despre paciente au fost codificate. Rezultatele cercetării au fost expuse în publicații științifice cu respectarea codificării datelor obținute. Fiecare pacientă și-a dat acordul informat pentru utilizarea mifepristonului cu scopul de pregătire a colului uterin pentru naștere în formă scrisă. Metoda a fost aprobată de Comitetul de Bioetică al IMSP IMșiC [proces-verbal nr.2 al ședinței Comitetului de Bioetică al IMSP IMșiC din 20.09.2013].

Pentru realizarea scopului cercetării și obiectivelor propuse în lucrare, am proiectat și am efectuat două studii: retrospectiv și prospectiv (Figura 2.1).

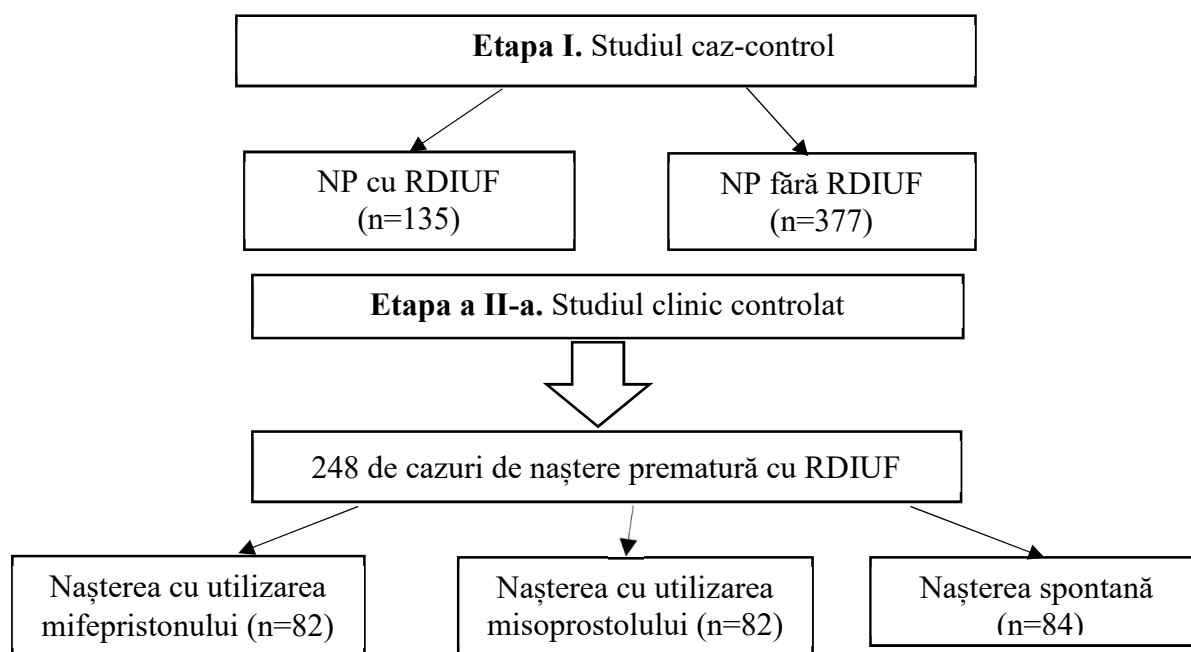


Fig. 2.1. Designul studiului.

Etapa I. Pentru descrierea unor aspecte medico-sociale și a factorilor de risc ce conduc la apariția retardului de dezvoltare intrauterină al fătului, precum și pentru evidențierea particularităților evoluției sarcinii, travaliului și perioadei puerperale la gravidele cu RDIUF am realizat un studiu caz-control.

Volumul eșantionului este apreciat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 x P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \quad (2.1)$$

unde:

P_0 = proporția femeilor gravide cu RDIUF conform datelor bibliografice [11], ea constituie până 42,0% ($P_0=0,42$).

P_1 = proporția femeilor gravide cu RDIUF în lotul de cercetare, care este apreciată prin următoarea formulă: $P_1 = P_0RP / [1 + P_0(RP - 1)]$, unde $RP=3$. $P_1 = 0,68$

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,55$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul

$$Z_{\alpha} = 1,96$$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 95,0, atunci coeficientul

$$Z_{\beta} = 1,96$$

f = proporția subiecților care pot să abandoneze studiul din motive diferite $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96 + 1,96)^2 x 0,55 x 0,45}{(0,42 - 0,68)^2} = 125$$

Pentru cercetare au fost analizate cazurile de naștere prematură care au fost divizate în două loturi în funcție de prezența sau absența RDIUF. Lotul de bază (L_1) a inclus 135 de cazuri de naștere prematură cu RDIUF ce au avut loc în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. Lotul de control (L_0) a fost compus din 377 de cazuri de naștere prematură fără RDIUF.

Criteriile de includere în cercetare

1. RDIUF
2. termenul de sarcină $26^{+0}-36^{+6}$ s.a.

3. sarcină monofetală

Criteriile de excludere din cercetare

1. sarcină multiplă
2. termenul de sarcină ≥ 37 s.a.

Etapa a II-a. Pentru a determina eficacitatea tratamentului cu mifepriston în comparație cu misoprostolul s-a efectuat un studiu clinic controlat, randomizat simplu-orb. Pentru a determina volumul eșantionului a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \quad (2.2)$$

unde:

P_0 = proporția femeilor gravide cu RDIUF la care declanșarea nașterii va fi efectuată prin administrarea preparatului misoprostol. Conform datelor bibliografice [69], eficacitatea tratamentului prin administrarea misoprostolului la femeile gravide constituie 50,0% ($P_0=0,50$).

P_1 = proporția femeilor gravide cu RDIUF la care declanșarea nașterii va fi efectuată prin administrarea preparatului mifepriston. Presupunem că eficacitatea va fi de 75,0% ($P_1=0,75$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,625;$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95,0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$;

f = proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96 + 0,84)^2 \times 0,625 \times 0,375}{(0,50 - 0,75)^2} = 65$$

Așadar, valoarea reprezentativă pentru lot este de 65 de respondenți.

Inițial în cercetare au fost incluse 260 de gravide cu RDIUF, dintre care după naștere la 12 nu a fost diagnosticat RDIUF. Aceste cazuri au fost excluse din calcul. Toate gravidele au fost divizate în mod aleatoriu în loturi.

Așadar, luând în considerare obiectivele propuse, sub supraveghere s-au aflat 248 de gravide cu RDIUF și căile de naștere nepregătite în termenul de sarcină 28-36⁺⁶ s.a.: lotul de cercetare L_{1A} a inclus 82 de femei gravide cu RDIUF, la care nașterea a fost declanșată 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 nașterea a fost declanșată prin administrarea preparatului misoprostol, și 82 de nou-născuți ai lor; lotul de control L₀ 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:

1. Termenul de sarcină 28-36⁺⁶ s.a.;
2. RDIUF <10‰ - >3‰;
3. Căile de naștere biologic nepregătite;
4. Prezența indicațiilor pentru rezolvarea sarcinii pretermen;
5. Acordul pacientei pentru utilizarea metodei;
6. Sarcină monofetală;
7. Prezentare craniană;
8. Lipsa CTG patologice;
9. Flux diastolic normal sau insuficiență circulatorie gr.I și II. (după Medvedev)

Criteriile de excludere din cercetare:

1. Termenul de sarcină ≥ 37 s.a.;
2. RDIUF < 3‰;
3. CTG patologică;
4. Flux diastolic nul sau revers (insuficiență circulatorie gr. III după Medvedev);
5. Patologie extragenitală severă cu decompensare;
6. Prezentare patologică a fătului;
7. Eclampsie;
8. Uter cicatriceal.

2.2. Metode de investigație utilizate

În vederea realizării scopului și a obiectivelor propuse, au fost utilizate metode de investigație clinice, instrumentale și statistice.

Documentarea bibliografică – a asigurat cunoașterea datelor actuale și tendințelor medicale în ceea ce privește RDIUF și utilizarea mifepristonului în practica obstetricală. A fost efectuată cercetarea bibliografică propriu-zisă.

Metode de colectare a datelor

Anchetarea. Studiul prospectiv a fost realizat pe baza unui interviu la fiecare vizită, structurat, cu un număr de întrebări prestabilite, precum și în urma analizei stării clinice și paraclinice a pacientei și a nou-născutului ei (Anexa 1).

Metode clinice. În cadrul studiului prospectiv, toate pacientele pe parcursul vizitelor au fost supuse unui examen clinic minuțios, care s-a bazat pe evaluarea stării generale a pacientei, determinarea datelor antropometrice, examinarea pe sisteme și organe, explorarea clinică obstetricală conform principiilor obstetricii clasice cu aprecierea pregătirii biologice a căilor de naștere.

Metode de evaluare a gradului pregătirii biologice a colului uterin. Pentru a evalua gradul de maturizare al colului uterin, a fost aplicată scara Bishop modificată (Bishop EH 1964, RCOG, 2008). Au fost evaluați următorii indicatori: consistența, lungimea colului uterin, permeabilitatea canalului cervical, poziția colului uterin în raport cu axul bazinului, nivelul părții prezentate a fătului în raport cu spinele ischiatice (Tabelul 2.1).

Fiecare indicator a fost apreciat de la 0 până la 3 puncte. Scorul total (în puncte) exprimă gradul de maturizare al colului uterin. La aprecierea cu 0-5 puncte colul uterin a fost considerat „imatur”; de 6-7 puncte – insuficient „maturizat”; mai mare de 8 – „matur”.

Tabelul 2.1. Scara Bishop modificată (Bishop EH 1964, RCOG, 2008)*

Indicator	Aprecierea (puncte)			
	0	1	2	3
Consistența colului uterin	dură	ramolită parțial	moale	–
Lungimea colului uterin, cm	>4	3-4	1-2	<1
Permeabilitatea canalului cervical, cm	închis	1-2	3-4	>5
Poziția colului uterin în raport cu axul bazinului	excentric posterior	centrat	anterior	–
Nivelul părții prezentate în raport cu spinele ischiatice, cm	cu 3 cm mai sus	cu 2 cm mai sus	cu 1 cm mai sus sau la nivel	cu 1-2 cm mai jos

*Sursa: NICE clinical guideline 70 Induction of labour 2008 [149]

Metode de evaluare a stării nou-născutului

Studiul stării nou-născuților a fost efectuat în secțiile: Reanimare și Terapie Intensivă (RTI), Copii nou-născuți din cadrul IMSP IMșiC.

Pentru evaluarea stării nou-născutului imediat după naștere s-a utilizat scorul Apgar (1957), testarea efectuându-se la 1 minut și la 5 minute după naștere.

A fost măsurată masa și talia, circumferința capului și a toracelui nou-născutului. Starea nou-născutului în perioada neonatală precoce s-a evaluat împreună cu medicul neonatolog.

Pentru stabilirea nivelului de reținere al creșterii nou-născutului au fost utilizate curbele standardizate recomandate de OMS (Fetal-Infant Growth Chart for Preterm Infants World Health Organization, Fenton T.R. 2003) (Anexa 2.) [95]. Dacă masa nou-născutului este în limitele 10-3 percentile, copilul este considerat mic pentru vârsta de gestație grad mediu; dacă masa nou-născutului este mai mică de 3 percentile – mic pentru vârsta de gestație grad sever [96]. Vârsta gestațională la naștere s-a apreciat conform scorului Ballard [71].

Analize de laborator: analiza generală a sângelui nou-născutului, glicemia sângelui, pH-ul sângelui (determinarea echilibrului acido-bazic).

Acidoza metabolică a fost determinată în cazul unui pH <7,24 (forma compensată a pH-ului de 7,15-7,24, forma subcompensată la determinarea pH-ului în intervalul 7,01-7,14, forma decompensată a pH-ului <7). Hipoglicemia a fost considerată la valori patologice mai mici de 2,8 mmol/l.

Metode paraclinice de evaluare a pacientei

Fiecare gravidă a fost evaluată conform programului de investigare a gravidelor reglementat de Ghidul A Național de Perinatologie [4].

Metode imagistice

Cervicometria ultrasonografică constă în determinarea lungimii colului uterin și s-a efectuat cu ajutorul aparatului ecografic Esaote My Lab 40, dotat cu sondă endovaginală de 5 MHz. Orientarea inițială este stabilită prin vizualizarea în plan sagital a colului uterin. Canalul cervical ar trebui să apară ca un canal hipoecogenic. Joncțiunea dintre membrana amniotică și canalul cervical este considerată orificiu intern. Orificiul extern este situat la capătul inferior al colului uterin. Lungimea colului uterin este definită ca distanța dintre orificiul intern și cel extern, de-a lungul canalului endocervical. Investigarea permite evaluarea obiectivă a stării căilor de naștere ale gravidei.

Feto- și placentometria ultrasonografică. S-a efectuat cu ajutorul aparatului ecografic Esaote My Lab 40, fiind utilizată sonda transabdominală cu o frecvență de 3,3-6,6 MHz, și a inclus parametrii următori: diametrul biparietal; circumferința capului și abdomenului fătului; lungimea femurului. Rezultatele obținute au fost corelate cu normogramele curbilor de percentilă Hadlock

84 [104]. De asemenea, a fost calculată masa probabilă a fătului prin metoda de calculare a lui Hadlock și colab. [105], folosind curbele de percentile [161, 106].

Dacă masa probabilă a fătului este între 10 și 5 percentile, se consideră primul grad de reținere a creșterii fătului; dacă masa probabilă a fătului este între percentila a 5-a și a 3-a se consideră gradul doi; iar gradul trei – când masa probabilă a fătului este mai jos de a 3-a percentilă [90].

În timpul examenului USG a fost apreciată localizarea, morfologia, gradul de maturizare, grosimea placentei, patologia cordonului ombilical, volumul lichidului amniotic, anomalii de dezvoltare la făt.

Dopplerometria fetală s-a utilizat pentru aprecierea stării funcționale a sistemului fetoplacentar. Au fost analizate: circulația ombilicală, uterină și a arterei cerebrale medii a fătului. A fost determinată concordanța dintre viteza sistolică maximă a fluxului sangvin, care reflectă funcția de contracție a inimii, elasticitatea pereților vaselor sangvine și viteza diastolică finală a fluxului sangvin, care depinde de nivelul rezistenței vasculare periferice. Pentru analiza calitativă a fluxului sangvin au fost determinați indicii rezistenței vasculare în ramurile arterelor analizate: Stuart-Drumm (ISD) - S/D ; de rezistență (Pourcelot) (IR) - $(S - D)/S$; de pulsilitate (Gosling) (IP) - $(S - D)/A$; raportul cerebro-placentar (indicele Arbeille) (RCP) – IRC / IRP , unde: S – variația frecvenței sistolice maxime; D – variația frecvenței diastolice maxime; A – variația frecvenței medii. În mod normal, pe parcursul sarcinii, IP și IR scad, raportul S/D se compară cu IR, iar RCP este mai mare de unu.

Valorile caracteristice ale raportului sistolo-diastolic (RSD) pentru trimestrul III de sarcină: în artera ombilicală – $<3,0$ u.c.; în arterele uterine – $<2,4$ u.c.; în arterele cerebrale medii – $3,0-6,0$ u.c.

Conform clasificării propuse de M. Медведев [48], a fost determinat gradul de perturbare al fluxului sangvin.

Gradul I – tulburări ale fluxului sangvin uteroplacentar sau fetoplacentar:

A – tulburare izolată în circulația sangvină uteroplacentară (în arterele uterine), atunci când fluxul fetoplacentar (în artera ombilicală) este păstrat; B – tulburare a fluxului sangvin fetoplacentar (în artera ombilicală) cu menținerea, în același timp, a fluxului uteroplacentar.

Gradul II – tulburare a fluxului sangvin uteroplacentar și fetoplacentar (debit diastolic păstrat).

Gradul III – tulburare critică a fluxului sangvin fetoplacentar (flux sangvin diastolic „zero” sau retrograd, în același timp, cu menținerea fluxului uteroplacentar).

USG a uterului post-partum. În perioada de lăuzie, la a 3-a-4-a zi, cu scopul de evaluare a involuției uterului, s-a efectuat ultrasonografia cavității uterine.

Monitorizarea electronică fetală ante-partum

CTG (cardiotocografia) se efectuează pe nemâncate sau peste 2 ore după masă, gravida fiind în decubit lateral; electrozii se fixează în poziția gravidei culcată pe spate, banda elastică pentru fixarea electrozilor se aplică la nivelul ombilicului. Prin palpare Leopold se apreciază poziția fătului. Electrocul (transductorul) de înregistrare a contracțiilor uterine se aplică la nivelul ombilicului pe linia mediană; electrocul (transductorul) care înregistrează activitatea cardiacă fetală, după aplicarea prealabilă a gelului, se aplică în regiunea auscultării optime a BCF. Timpul de înscriere se determină din datele obținute (40 min).

Interpretarea CTG antenatale

CTG normală:

- cel puțin 2 accelerații (>15 bpm, >15 sec) în 20 de minute, ritm bazal 110-160 bpm, variabilitate bazală 5-25 bpm, lipsa decelerațiilor;
- decelerațiile ușoare sporadice (amplitudine <40 bpm, durata <30 sec) sunt acceptabile dacă urmează o accelerație;
- în caz de tahicardie moderată (160-180 bpm) sau bradicardie moderată (100-110 bpm), un traseu reactiv fără decelerații oferă siguranța unei sănătăți bune a fătului.

CTG suspectă:

- lipsa accelerațiilor timp de peste 40 de minute (traseu areactiv);
- ritmul bazal 160-180 bpm sau 110-100 bpm, variabilitatea bazală >25 bpm în lipsa accelerațiilor;
- decelerații sporadice de orice tip, cu excepția celor severe.

CTG patologică:

- ritm bazal <100 bpm sau >180 bpm;
- traseu silențios <5 bpm timp de >90 de minute;
- model sinusoidal (frecvența oscilațiilor <2-5 cicluri/minut, amplitudinea 2-10 bpm timp de >40 de minute fără accelerații și fără porțiuni de variabilitate bazală normală);
- decelerații repetate tardive, prelungite (>1 minut) și decelerații variabile severe (>40 bpm).

Monitorizarea electronică fetală intra-partum

La baza interpretării rezultatelor CTG au stat patru parametri: ritmul bazal, variabilitate, accelerații, decelerații (după NICE, 2010) (Tabelul 2.2). Un traseu CTG este clasificat drept normal atunci când toate cele 4 criterii se încadrează în categoria celor normale sau sigure. Traseul

CTG este considerat suspect dacă un criteriu este suspect, celelalte fiind normale. Acest tip de CTG impune înregistrare continuă, cu evaluarea traseului la fiecare 30 de minute. Traseul CTG este clasificat drept patologic atunci când există cel puțin un criteriu patologic sau cel puțin 2 criterii suspecte. Acest tip de CTG justifică înregistrarea continuă, cu evaluarea traseului la fiecare 10 minute și impune anumite acțiuni (modificarea poziției materne, administrarea soluțiilor i/v, determinarea pH-ului sângelui din scalpul fetal, tocoliza etc.).

Tabelul 2.2. Scorul de evaluare a parametrilor cardiotocogramei (NICE 2007, 2010)*

Parametri	Normal	Suspect	Patologic
Ritm bazal, bpm	110-160	<110 >160	<100 >180
Amplitudinea oscilațiilor, bpm	5-25	< 5 (<40 min) >25 (>10 min)	<5 (90 min) CTG sinusoidală ≥10 min
Accelerații	≥ 2 / 20 min	absente (40 min)	
Decelerații	absente	sporadice (de orice tip, cu excepția celor severe) prelungite unice <3 minute	- periodice, sporadice sau variabile severe - tardive pe o perioadă de 30 min - prelungite >3 minute

* Elaborarea metodică „Monitorizarea electronică fetală în practica obstetricală”, Cardaniuc C. și colab., 2011

Materiale și metode morfologice

Explorările morfologice s-au efectuat în cazul a 53 de complexe placentare, acestea fiind repartizate în 3 loturi: lotul I (de cercetare L_{1A}, n=15 cazuri), ce a inclus complexe placentare recoltate de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii mifepriston; lotul II (de cercetare L_{1B}, n=15 cazuri), ce a inclus complexe placentare de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii misoprostol; și lotul III (de control, n=23 de cazuri), ce a inclus complexe placentare de la mame la care nașterea a survenit spontan. S-au utilizat metode de morfometrie (organometrie, macrometrie) și investigații histologice. S-au prelevat câte 3-4 probe tisulare, care se fixau în sol. Formol de 10% pe o perioadă de 6-12 ore, ulterior fiind procesate conform standardului morfopatologic, utilizând rețeaua de histoprocure „DIAPATH” și colorația automatizată „Rafaello”. La etapa de colorație s-a utilizat metoda hematoxilină-eozină (H&E). Examinarea histologică s-a efectuat pe secțiuni în serie, la microscopia convențională cu utilizarea microscopului Micros. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format JPEG. Cercetările s-au efectuat

la baza compartimentului Morfopatologie al IMSP IMșiC în perioada a.a. 2012-2014 în colaborare cu secția științifică Morfopatologie.

Analiza statistică prin metoda variațională s-a efectuat în baza datelor histomorfologice obținute prin testarea a 2-3 secțiuni în câmpul de vedere x20, utilizându-se pachetul Soft STATISTICA 7.0. al companiei StatSoft. Inc (SUA), 2006.

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. Pregătirea colului uterin are loc în staționar sub supravegherea personalului medical.

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.

2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Pentru prelucrarea datelor s-au utilizat programul SPSS 17,0 specializat în calcule statistice științifice, produs de firma IBM, și modulul Data Analysis al programului Microsoft EXCEL.

Înregistrarea cu ajutorul programelor EXCEL și SPSS 17,0 a datelor despre pacienți a permis crearea bazei de date inițiale din care s-au extras aspectele semnificative ale acestui studiu.

Prelucrarea propriu-zisă a fost efectuată astfel: aplicarea comenzilor CrossTab, BasicTables, General Tables, Correlate, Regression și Factor Analysis, ale programului SPSS; aplicarea comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical și Chart din MS Excel; aplicarea programului EPI-Info 2013.

Rezultatele obținute au fost analizate astfel:

- calcularea indicatorilor de frecvență, proporție, a raportului, valorilor medii;
- prin metoda de comparație au fost analizate rezultatele;
- semnificația statistică a rezultatelor a fost determinată prin calcularea testului de semnificație „t - Student” și pragului de semnificație „p”. Rezultatele au fost considerate semnificative pentru pragul de semnificație $p < 0,05$;

- pentru determinarea factorilor de risc ce conduc la nașterea prematură cu RDIUF, în baza „Tabelului de contingență 2x2”, au fost calculați RP (raportul probabilității), ÎÎ (intervalul de încredere);
- rezultatele aprecierilor cantitative ale valorilor parametrilor investigați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective cu aprecierea mediilor aritmetice și ale erorilor lor;
- media aritmetică simplă;
- deviația valorilor relative medii.

2.4. Concluzii la Capitolul 2

1. La baza studiului clinic pentru stabilirea numărului necesar de unități de observație, a indicatorilor utilizați privind interpretarea corectă a rezultatelor obținute au stat calculele matematico-statistice. Semnificația statistică a rezultatelor s-a determinat prin calcularea testului de semnificație „t-Student”, a pragului de semnificație „p”, a riscului relativ, a riscului probabilității. Rezultatele au fost considerate veridice pentru pragul de semnificație $p < 0,05$.

2. În cadrul cercetării au fost proiectate 2 studii: studiul caz-control și studiul caz clinic controlat simplu-orb; a fost calculat numărul necesar de paciente cu sarcini asociate cu RDIUF.

3. În studiul de față, cu scop de diagnostic s-a recurs la metode performante paraclinice, cum ar fi metoda USG, dopplerometria fetală, CTG.

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

3.1. Aspecte demografice și anamnestice ale gravidelor cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului

Dezvoltarea fătului cu masa mică depinde de o mulțime de procese și stări în sistemul „mama-placentă-făt” și este asociată cu risc sporit de morbiditate și mortalitate perinatală, îndeosebi când apare în termene premature ale sarcinii. Majoritatea factorilor considerați ca fiind factori de risc sunt studiați activ de către cercetătorii din toată lumea, însă, cu toate acestea, RDIUF, deocamdată, nu poate fi evitată, frecvența acestei patologii rămânând stabilă pe parcursul mai multor ani [23, 16]. Pornind de la aceste constatări, am formulat **scopul studiului** prezent: de a efectua analiza și a evalua rata complicațiilor materno-fetale specifice ale sarcinii și nașterii cu RDIUF la termen prematur de gestație. Vârsta femeilor incluse în studiul realizat este redată în Figura 3.1. Din datele obținute reiese că pacientele cu naștere prematură fără RDIUF au vârstă mai înaintată, vârsta medie fiind de $27,86 \pm 0,3$ ani, comparativ cu pacientele cu naștere prematură asociată cu RDIUF, a căror vârstă medie este de $26,11 \pm 0,47$ ani ($p < 0,01$).

La analiza repartiției pacientelor cu naștere prematură fără RDIUF pe diapazonul de vârstă s-a constatat că fiecare a cincea femeie avea vârsta mai mare de 31 de ani, iar fiecare a zecea – mai mare de 35 de ani.

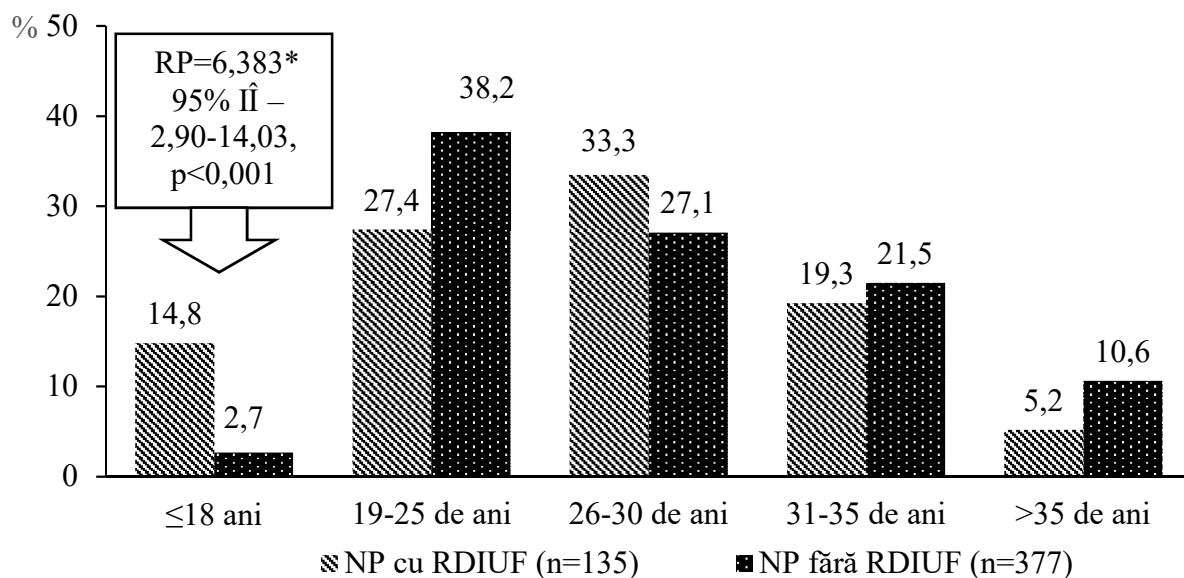


Fig. 3.1. Prezența și absența retardului de dezvoltare intrauterină al fătului în funcție de vârsta pacientelor incluse în studiu (%).

*Probabilitate de RDIUF la termen prematur de sarcină în funcție de vârsta respondentelor

În rândul pacienților cu naștere prematură și RDIUF fiecare a șaptea ($14,81 \pm 3,06\%$) avea vârsta ≤ 18 ani, ceea ce este veridic mai frecvent ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de control, unde acest indice a constituit $2,65 \pm 0,83\%$ ($RP=6,383$; $95\% \text{ Î} - 2,904-14,03$; $p < 0,001$). Datele obținute sunt menționate și de alți autori [19, 113], care demonstrează că sarcina la adolescente servește drept factor de risc pentru dezvoltarea RDIUF. În celelalte categorii de vârstă în lotul de control au fost veridic mai multe paciențe cu vârsta cuprinsă între 19-25 de ani ($38,20 \pm 2,5\%$), față de $27,41 \pm 3,84\%$ în lotul de bază și cu vârsta mai mare de 35 de ani ($10,61 \pm 1,59\%$), față de $5,19 \pm 1,91\%$ corespunzător.

În urma repartizării pacienților conform mediului de trai (Tabelul 3.1) s-a evidențiat că în ambele loturi predomină gravidele din sectorul rural. Diferențe esențiale între aceste două loturi nu au fost evidențiate. Așadar, $65,19 \pm 4,1\%$ dintre paciențele din lotul de bază și $66,58 \pm 2,43\%$ dintre paciențele din lotul de control sunt din mediul rural. Acest fapt este determinat de predominarea în Republica Moldova a populației rurale (conform datelor Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova 2014), precum și de evidențierea unor factori socioeconomici nefavorabili, care influențează evoluția sarcinii în rândurile populației de la sate.

În majoritatea cazurilor ($80 \pm 3,44\%$), paciențele cu RDIUF aveau căsătoria înregistrată. În același timp, numărul căsătoriilor înregistrate la paciențele din lotul de bază a fost veridic mai mic, comparativ cu lotul de control, unde acest indicator a constituit $92,04 \pm 1,39\%$ ($p < 0,01$). În rândul pacienților din lotul de bază, fiecare al cincilea caz ($20,0 \pm 3,44\%$) de naștere a unui copil prematur a revenit mamei celibatate. Comparativ cu lotul de control ($7,96 \pm 1,39\%$), acest fapt poate fi interpretat ca factor nefavorabil pentru dezvoltarea RDIUF ($RP=2,892$; $95\% \text{ Î} - 1,647-5,077$; $p < 0,01$). În lotul pacienților cu RDIUF au fost veridic mai multe gravide cu vârsta mai mică de 18 ani, la care căsătoria nu era înregistrată oficial, fapt care a explicat acest indicator.

Tabelul 3.1. Caracteristica demografică a respondentelor din loturile de studiu (abs.; %)

Criteriul	L ₁ (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
Mediul de trai rural	88	$65,19 \pm 4,1$	251	$66,58 \pm 2,43$	0,29	$>0,05$
Mediul urban	47	$34,81 \pm 4,1$	126	$33,42 \pm 2,43$	0,29	$>0,05$
Căsătorită	108	$80,00 \pm 3,44$	347	$92,04 \pm 1,39$	3,24	$<0,01$
Necăsătorită	27	$20,00 \pm 3,44$	30	$7,96 \pm 1,39$	3,24	$<0,01$

Analiza nivelului de studii a arătat că în ambele loturi de studiu au predominat paciențele cu studii medii, fără diferențe esențiale între loturi (Tabelul 3.2), și anume $53,33 \pm 4,29\%$ dintre paciențele din lotul de bază și $53,32 \pm 2,57\%$ dintre paciențele din lotul de control aveau studii medii. Studii medii de specialitate aveau $22,96 \pm 3,62\%$ dintre paciențele din lotul de bază și

15,65±1,87% dintre pacientele din lotul de control. Studii superioare aveau 23,70±3,66% dintre pacientele din lotul de bază și 31,03±2,38% dintre pacientele din lotul de control.

Tabelul 3.2. Caracteristica nivelului de studii al respondentelor în loturile de cercetare (abs.; %)

Criteriul	L _I (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
Studii medii	72	53,33±4,29	201	53,32±2,57	0,001	>0,05
Studii medii de specialitate	31	22,96±3,62	59	15,65±1,87	1,79	>0,05
Studii superioare	32	23,70±3,66	117	31,03±2,38	1,67	>0,05

Analiza structurii maladiilor extragenitale de fond denotă, că la gravidele cu naștere prematură și RDIUF a fost prezentă o anamneză somatică agravată în 73,33±3,8% din cazuri, comparativ cu grupul de control unde patologia extragenitală a fost depistată doar în 45,36±2,56% din cazuri (RP=3,313; 95% ÎÎ – 2,151-5,103; p<0,001). În structura patologiei extragenitale în ambele loturi predomină patologia sistemului cardiovascular și a sistemului urinar (Figura 3.2).

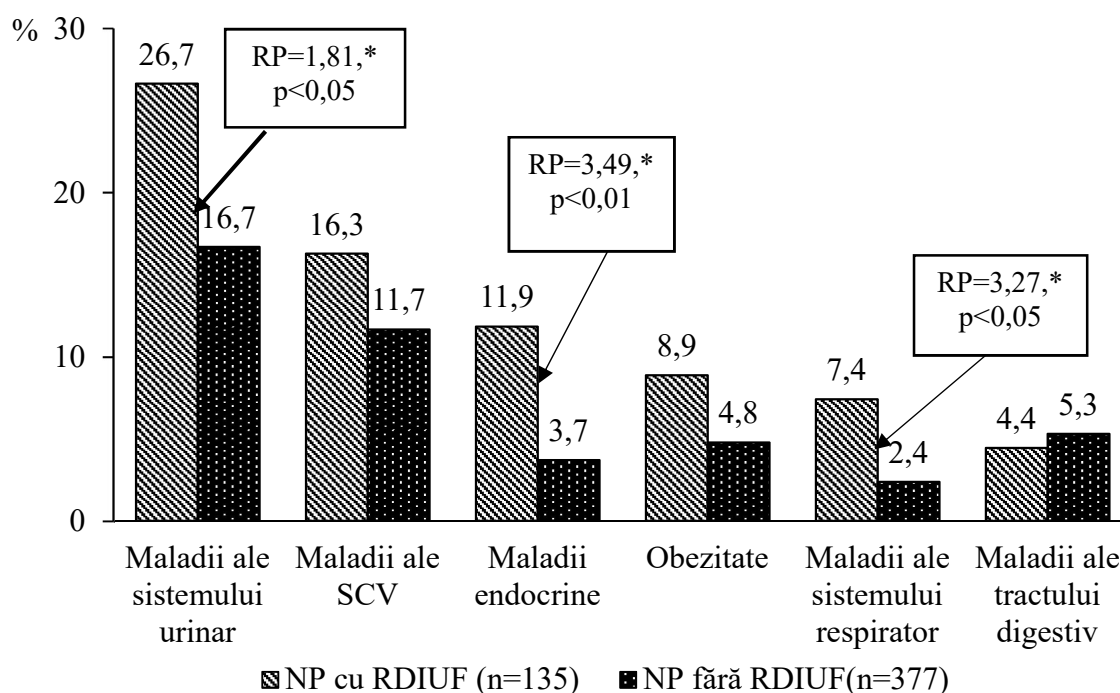


Fig. 3.2. Frecvența patologiei extragenitale a pacienților incluse în studiu (%).

* Probabilitate de RDIUF la termen prematur de sarcină în funcție de patologia extragenitală

Maladii ale sistemului cardiovascular au fost înregistrate în rândul pacienților cu naștere prematură cu RDIUF (16,30±3,17%), precum și în lotul de control (11,67±1,65%) fără diferență statistic semnificativă (p>0,05). Maladii ale sistemului urinar (preponderent pielonefrita cronică) veridic mai frecvent (26,67±3,8%) au fost depistate la gravidele cu naștere prematură și cu RDIUF,

în timp ce în rândul pacientelor cu naștere prematură fără RDIUF acest indicator a constituit $16,71 \pm 1,92\%$ (RP=1,812; 95% ÎI – 1,135-2,893; $p < 0,05$). Maladii ale sistemului endocrin (preponderent diabet zaharat) s-au diagnosticat mai frecvent în lotul cu RDIUF și ele au constituit $11,85 \pm 2,78\%$ față de $3,71 \pm 0,97\%$ în lotul de control (RP=3,486; 95% ÎI – 1,653-7,355; $p < 0,01$). Maladii ale sistemului respirator au fost de asemenea mai frecvent întâlnite în lotul de bază, $7,41 \pm 2,25\%$, față de $2,39 \pm 0,79\%$ în lotul de control (RP=3,271; 95% ÎI – 1,3-8,233; $p < 0,05$). Maladii ale tractului digestiv au fost înregistrate în rândul pacientelor cu naștere prematură cu RDIUF în $4,44 \pm 1,77\%$ din cazuri, iar în lotul de control în $5,31 \pm 1,15\%$ din cazuri, fără diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$).

Evaluarea structurii patologiei ginecologice a arătat (Tabelul 3.3) că gravidele din ambele loturi au o anamneză complicată de maladii inflamatorii ale organelor genitale. Astfel, practic fiecare a doua gravidă cu naștere prematură și RDIUF ($42,96 \pm 4,26\%$) și fiecare a patra pacientă cu naștere prematură fără RDIUF ($24,40 \pm 2,21\%$) au indicat în anamneză procese inflamatorii ale organelor genitale (RP=2,333; 95% ÎI – 1,543-3,53; $p < 0,001$). Trebuie remarcat faptul că pacientele din ambele grupuri, în mod egal, au indicat în anamneză o istorie de infertilitate: $7,41 \pm 2,25\%$ în grupul de studiu, contra $7,69 \pm 1,37\%$ în grupul de control. Miomul uterin la pacientele cu naștere prematură a fost menționat în $3,18 \pm 0,90\%$ din cazuri, iar la pacientele cu naștere prematură și cu RDIUF în $3,70 \pm 1,62\%$ din cazuri. Infantilismul genital s-a înregistrat mai frecvent la pacientele din lotul de bază – $7,41 \pm 2,25\%$, comparativ cu lotul de control – $2,65 \pm 0,83\%$ (RP=2,936; 95% ÎI – 1,194-7,219; $p < 0,05$).

Tabelul 3.3. Anamneza ginecologică a pacientelor incluse în studiu (abs.; %)

Criteriul	L _I (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
Sterilitate	10	$7,41 \pm 2,25$	29	$7,69 \pm 1,37$	0,11	$> 0,05$
Anomalii ale uterului	3	$2,22 \pm 1,27$	8	$2,12 \pm 0,74$	0,07	$> 0,05$
Infantilism genital	10	$7,41 \pm 2,25$	10	$2,65 \pm 0,83$	1,98	$< 0,05$
Tumori genitale	5	$3,70 \pm 1,62$	12	$3,18 \pm 0,9$	0,28	$> 0,05$
Boli inflamatorii organelor genitale	58	$42,96 \pm 4,26$	92	$24,40 \pm 2,21$	3,87	$< 0,001$

Distribuția gravidelor examinate după paritate a evidențiat (Tabelul 3.4) că în lotul de control predominau pacientele multigeste și primipare, iar în caz de naștere prematură cu RDIUF – cele primigeste (RP=1,935; 95% ÎI – 1,3-2,879; $p < 0,01$) și primipare (RP=1,901; 95% ÎI – 1,268-2,849; $p < 0,01$). Astfel, în lotul de bază $53,33 \pm 4,29\%$ dintre paciente au fost primigeste, comparativ cu lotul de control unde acest indicator a constituit $37,14 \pm 2,49\%$ ($p < 0,01$). Trei și mai multe sarcini veridice mai frecvent au fost atestate în lotul de control ($34,48 \pm 2,45\%$), comparativ cu lotul de bază

(24,44±3,69%) ($p<0,05$). Primiparele predominau atât în lotul de bază (63,70±4,13%), cât și în lotul de control (48,01±2,57%). Multiparele au fost în număr mai mare în lotul de control (16,71±1,92%), comparativ cu lotul de bază (8,15±2,35%) ($p<0,01$).

Tabelul 3.4. Distribuția cazurilor după paritate (abs.; %)

Criteriul	L ₁ (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
Primigestă	72	53,33±4,29	140	37,14±2,49	3,26	<0,001
Graviditatea II	30	22,22±3,57	107	28,38±2,32	1,44	>0,05
Graviditatea ≥III	33	24,44±3,69	130	34,48±2,45	2,26	<0,05
Primipară	86	63,70±4,13	181	48,01±2,57	3,21	<0,01
Paritatea II	38	28,15±3,87	133	35,28±2,46	1,55	>0,05
Paritatea ≥III	11	8,15±2,35	63	16,71±1,92	2,82	<0,01

Evaluarea funcției reproductive la pacientele intervievate a arătat că printre gravidele din ambele loturi practic cu aceeași frecvență în anamneză au avut loc avorturi spontane și medicale. În lotul de bază au fost înregistrate 17,46±4,78% dintre avorturile medicale și 23,81±5,36% dintre avorturile spontane. În lotul de control avorturile medicale constituiau 26,58±2,87% din cazuri, avorturile spontane – 24,89±2,81% din cazuri (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Anamneza obstetricală a respondentelor în loturile de cercetare (abs.; %)

Modul de naștere	L ₁ (n=63)		L ₀ (n=237)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
Avort medical	11	17,46±4,78	63	26,58±2,87	1,64	>0,05
Avort spontan	15	23,81±5,36	59	24,89±2,81	0,18	>0,05
Nașteri premature	8	12,70±4,19	56	23,63±2,75	2,17	<0,05
Interval mic între nașteri	7	11,11±3,96	5	2,11±0,93	2,21	<0,05
RDIUF în sarcinile precedente	13	20,63±3,48	19	8,02±1,40	3,36	<0,01
Mortalitate perinatală	4	6,35±3,07	12	5,06±1,42	0,38	>0,05

Aprecierea evoluției și rezultatelor sarcinilor și nașterilor precedente a arătat că nașterea prematură în anamneză era prezentă semnificativ mai frecvent ($p<0,05$) la pacientele cu sarcină prematură fără RDIUF – în medie la fiecare a cincea pacientă, în comparație cu nașterea prematură cu RDIUF, unde această complicație a fost atestată la fiecare a opta sau a noua pacientă. Intervalul dintre nașteri mai mic de 1 an a fost semnificativ mai frecvent identificat ($p<0,05$) în rândul pacientelor din grupul de studiu (11,11±3,96%), comparativ cu grupul de control (2,11±0,93%) (RP=4,07; 95% ÎÎ – 1,269-13,04; $p<0,05$). Nașterea copiilor cu RDIUF în anamneză a avut loc la fiecare a cincea pacientă (20,63±3,48%) din lotul de bază, pe când în lotul de control – numai în

8,02±1,40% din cazuri (RP=2,01; 95% ÎÎ – 0,963-4,186; p<0,01). Mortinatalitatea în anamneză a fost înregistrată în rândul pacientelor din ambele loturi în 5-6% din cazuri și nu s-au constatat diferențe statistic semnificative între ele.

3.2. Particularitățile evoluției sarcinii, travaliului și perioadei puerperale la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului

Complicațiile sarcinii actuale sunt elucidate în Figura 3.3. Datele prezentate arată că pentru pacientele din ambele loturi este caracteristică evoluția complicată a sarcinii. Disgravidia precoce a complicat sarcina semnificativ mai des în lotul de bază (35,56±4,11%), comparativ cu lotul de control (13,79±1,77%) (RP=3,448; 95% ÎÎ – 2,181-5,452; p<0,01).

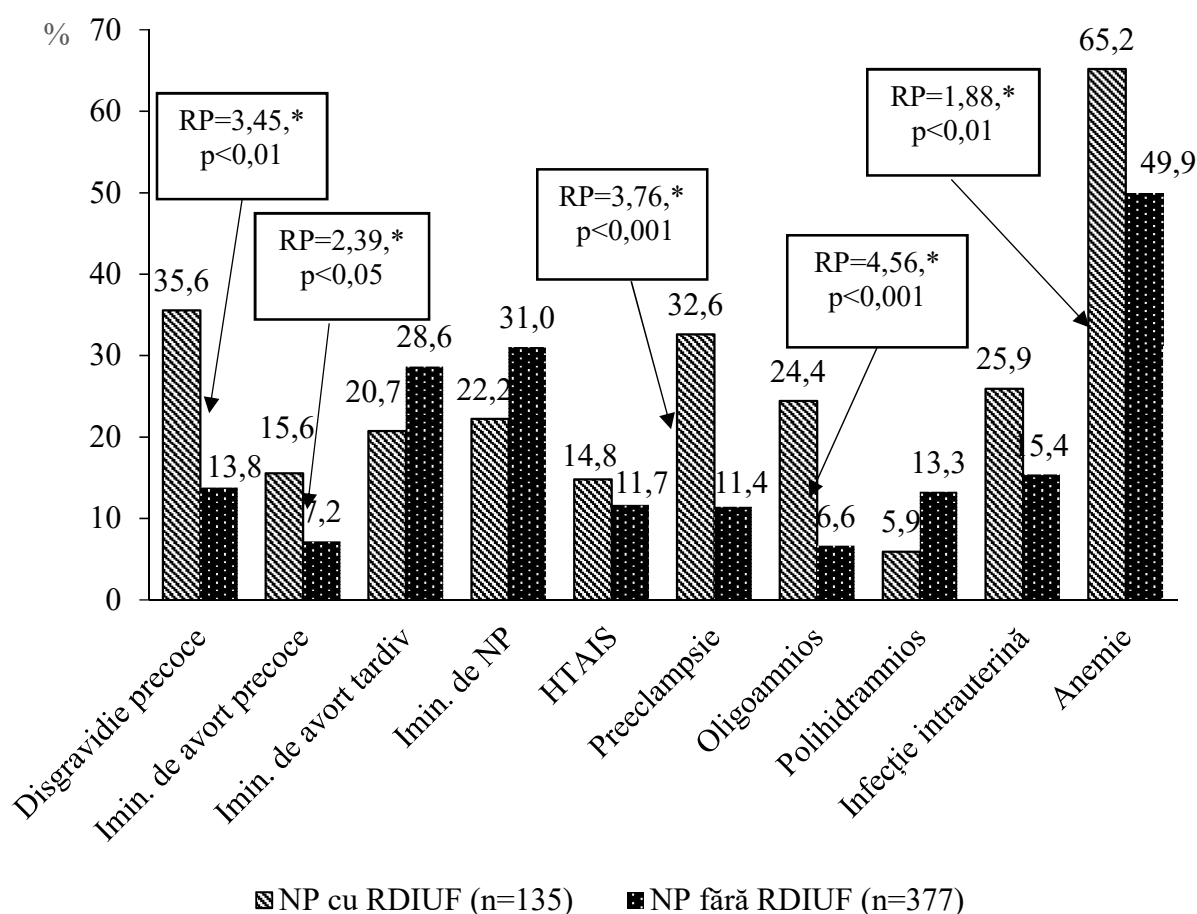


Fig. 3.3. Complicațiile sarcinii actuale la pacientele incluse în studiu (%).

* Probabilitate de RDIUF la termen prematur de sarcină în funcție de complicațiile sarcinii actuale

Iminența de avort spontan precoce în trimestrul I de sarcină a avut loc la fiecare a 6-a – a 7-a gravidă din lotul de bază (15,56±3,11%) și este veridic mai frecventă în comparație cu lotul de control (7,16±1,32%) (RP=2,388; 95% ÎÎ – 1,3-4,387; p<0,05). Iminența de avort spontan tardiv s-a atestat mai frecvent în lotul de control (28,65±2,33%) decât în lotul de bază (20,74±3,49%),

însă fără semnificație statistică ($p>0,05$). Iminența de naștere prematură la pacientele cu RDIUF s-a observat în $22,22\pm 3,58\%$ din cazuri, la cele fără RDIUF riscul de naștere prematură s-a înregistrat în $31,03\pm 2,38\%$ din cazuri, cu o diferență semnificativă între loturi ($p<0,05$).

Hipertensiunea arterială indusă de sarcină în lotul de bază a fost diagnosticată la fiecare a 7-a gravidă ($14,81\pm 3,06\%$), iar în caz de naștere prematură fără RDIUF – la fiecare a 9-a gravidă ($11,67\pm 1,65\%$). Preeclampsia, ca o complicație severă, a fost mai frecvent înregistrată în lotul cu RDIUF ($32,59\pm 4,03\%$), comparativ cu lotul de control ($11,41\pm 1,64\%$) ($RP=3,756$; $95\% \text{ ÎI} - 2,324-6,069$; $p<0,001$).

Polihidramniosul a afectat fiecare al 8-lea caz ($13,26\pm 1,75\%$) de naștere prematură fără RDIUF, veridic mai frecvent comparativ cu lotul de bază (cu RDIUF), unde această complicație a fost depistată în $5,93\pm 2,03\%$ din cazuri ($p<0,01$). Trebuie remarcat faptul că oligoamniosul a fost semnificativ mai des diagnosticat în cazurile de naștere cu RDIUF ($RP=4,555$; $95\% \text{ ÎI} - 2,59-8,01$; $p<0,001$). Astfel, în lotul de bază oligohidramniosul a fost detectat de 2,2 ori mai frecvent decât în lotul de control. Aceste date confirmă o dată în plus că oligoamniosul este un factor de prognostic nefavorabil pentru dezvoltarea RDIUF.

Anemia în sarcină a fost diagnosticată în $65,19\pm 4,10\%$ din cazuri la gravidele din lotul de bază, fiind mai frecventă, comparativ cu lotul de control ($49,87\pm 2,58\%$) ($RP=1,882$; $95\% \text{ ÎI} - 1,252-2,829$; $p<0,01$). Complicarea sarcinii cu infecție intrauterină s-a depistat mai frecvent în lotul de bază ($25,93\pm 3,77\%$), comparativ cu lotul de control ($15,38\pm 1,86\%$) ($p<0,05$).

La majoritatea pacientelor din lotul de control ($71,09\pm 2,33\%$) nașterea a avut loc pe cale vaginală (Tabelul 3.6), iar operația cezariană s-a atestat numai în $28,91\pm 2,31\%$ din cazuri. O situație diferită a fost menționată în lotul de bază, operația cezariană fiind efectuată mai frecvent, comparativ cu lotul de control, și a constituit în medie $57,04\pm 4,26\%$; nașterea pe cale vaginală s-a atestat doar la $42,96\pm 4,26\%$ dintre gravide ($p<0,001$).

Tabelul 3.6. Conduita nașterii la pacientele incluse în studiu (abs.; %)

Conduita nașterii	L _I (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
Conduita PVN	58	$42,96\pm 4,26$	268	$71,09\pm 2,33$	5,79	<0,001
Operație cezariană	77	$57,04\pm 4,26$	109	$28,91\pm 2,31$	4,26	<0,001

Evaluând debutul nașterilor (Tabelul 3.7), putem menționa că ruperea prematură a membranelor amniotice a complicat nașterea veridic mai frecvent în rândurile pacientelor lotului de control. Astfel, dacă RPMA în lotul de bază a avut loc în $28,15\pm 3,87\%$ din cazuri, atunci în lotul de control practic la fiecare a 2-a – a 3-a gravidă ($41,91\pm 2,54\%$) ($p<0,01$). Anomalii ale activității de naștere au fost diagnosticate în $5,04\pm 1,13\%$ din cazuri în rândul parturientelor din

lotul de control, iar la parturientele cu naștere prematură cu RDIUF anomalii ale activității de naștere s-au diagnosticat în $5,93 \pm 2,03\%$ din cazuri. În lotul de bază DPPNI s-a înregistrat în $2,96 \pm 1,46\%$, iar în lotul de control în $3,71 \pm 0,97\%$ din cazuri, fără diferențe statistice semnificative. Hipoxia fetală acută în caz de naștere prematură fără RDIUF a fost diagnosticată în $8,75 \pm 1,46\%$ din cazuri, iar în lotul constituit din nașteri premature cu RDIUF acest indicator a constituit $14,07 \pm 2,99\%$, însă diferențe semnificative între cele două grupuri nu s-au atestat ($p > 0,05$). Hemoragia uterină post-partum s-a observat în cazul pacientelor cu naștere prematură cu RDIUF în $2,96 \pm 1,46\%$ din cazuri, iar fără RDIUF în $4,24 \pm 1,04\%$ ($p > 0,05$).

Tabelul 3.7. Complicațiile nașterii actuale la parturientele incluse în studiu (abs.; %)

Complicații	L _I (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
RPMA	38	$28,15 \pm 3,87$	158	$41,91 \pm 2,54$	2,97	<0,01
Anomalii ale activității de naștere	8	$5,93 \pm 2,03$	19	$5,04 \pm 1,13$	0,38	>0,05
Hipoxie acută a fătului	19	$14,07 \pm 2,99$	33	$8,75 \pm 1,46$	1,60	>0,05
DPPNI	4	$2,96 \pm 1,46$	14	$3,71 \pm 0,97$	0,43	>0,05
Hemoragii uterine postpartum	4	$2,96 \pm 1,46$	16	$4,24 \pm 1,04$	0,72	>0,05

În lotul de bază, din 58 de cazuri de PVN nașterea spontană s-a produs în 46 ($79,3 \pm 5,32\%$) de cazuri, nașterea indusă în 12 ($20,7 \pm 5,32\%$) cazuri. Drept indicații pentru inducerea nașterii au servit: moartea antenatală a fătului – 6 cazuri, 1 caz de anomalii congenitale multiple la făt incompatibile cu viața, 5 cazuri de naștere cu copii vii (după indicațiile materne – lipsa efectului terapeutic în caz de preeclampsie, RPMA).

Analizând structura operațiilor cezariene, am constatat că în lotul de bază a predominat rezolvarea travaliului în mod planic ($74,03 \pm 4,99\%$), indice comparativ mai mare decât în lotul de control ($16,51 \pm 3,56\%$) ($p < 0,001$) (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Structura operațiilor cezariene în loturile de cercetare (abs.; %)

Criteriu	L _I (n=77)		L ₀ (n=109)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
Operație cezariană planică	57	$74,03 \pm 4,99$	18	$16,51 \pm 3,56$	9,37	<0,001
Operație cezariană urgentă	20	$25,97 \pm 4,99$	91	$83,49 \pm 3,56$	9,37	<0,001

Atât în cadrul lotului de bază ($16,88 \pm 4,27\%$), cât și în lotul de control ($11,93 \pm 3,10\%$), una dintre cele mai importante indicații pentru operația cezariană a fost complicarea travaliului cu hipoxia fetală acută ($p > 0,05$). Insuficiența uterului cicatriceal ca indicație pentru operație cezariană în lotul de bază s-a constatat numai într-un caz ($1,30 \pm 1,29\%$), fiind mai rară decât în lotul de

control ($11,01 \pm 3,0\%$) ($p < 0,001$). Operația cezariană condiționată de hemoragia uterină (DPPNI, placenta praevia) în lotul de bază s-a efectuat în $5,19 \pm 2,53\%$ cazuri, iar în lotul de control în $12,84 \pm 3,2\%$ din cazuri, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). Poziția incorectă a fătului a fost indicație pentru operația cezariană în $22,08 \pm 4,73\%$ din cazuri din lotul de bază și în $16,51 \pm 3,56\%$ din cazuri din lotul de control, fără diferențe semnificative (Tabelul 3.9).

Progresarea preeclampsiei a servit drept indicație pentru operația cezariană practic la fiecare a cincea gravidă ($20,78 \pm 4,62\%$) din lotul de bază, ceea ce este veridic 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 cazuri de operație cezariană planică în lotul de bază ca indicație asociată pentru intervenția chirurgicală a servit imaturitatea căilor de naștere pentru declanșarea travaliului.

Operația cezariană după indicații relative s-a efectuat la fiecare a treia pacientă din grupul de control ($38,53 \pm 4,66\%$). În caz de naștere prematură cu RDIUF, asocierea indicațiilor relative (creșterea gradului de severitate al patologiei materne, prezența RDIUF sever pe fundal de înrăutățire a indicilor fetali) a avut loc în $33,77 \pm 5,39\%$ din cazuri.

Tabelul 3.9. Indicațiile pentru operația cezariană în loturile de studiu (abs.; %)

Criteriu	L _I (n=77)		L ₀ (n=109)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
Insuf. uterului cicatriceal	1	$1,30 \pm 1,29$	12	$11,01 \pm 3,0$	2,97	$< 0,001$
Hipoxie fetală acută în naștere	13	$16,88 \pm 4,27$	13	$11,93 \pm 3,10$	0,94	$> 0,05$
Hemoragie uterină (DPPNI, placenta praevia)	4	$5,19 \pm 2,53$	14	$12,84 \pm 3,2$	1,87	$> 0,05$
Agravarea preeclampsiei	16	$20,78 \pm 4,62$	10	$9,17 \pm 2,76$	2,16	$< 0,05$
Poziții incorecte ale fătului	17	$22,08 \pm 4,73$	18	$16,51 \pm 3,56$	0,94	$> 0,05$
Asocierea indicațiilor relative	26	$33,77 \pm 5,39$	42	$38,53 \pm 4,66$	0,67	$> 0,05$

Numărul total de nașteri cu termenul de gestație până la 28 de săptămâni se deosebea veridic în ambele loturi și a constituit $5,19 \pm 1,91\%$ în lotul de bază și $10,08 \pm 1,55\%$ în lotul de control ($< 0,05$). În termenul de gestație de la 28 la 31⁺⁶ săptămâni nașterea s-a rezolvat în $35,28 \pm 2,46\%$ din cazuri la gravidele din lotul de control, veridic mai frecvent ($p < 0,01$) decât în lotul de bază ($23,70 \pm 3,66\%$). În termenul de gestație mai mare de 32 de săptămâni situația este inversă, numărul de nașteri în lotul de studiu a constituit 96 ($71,11 \pm 3,90\%$), fiind semnificativ mai mare ($p < 0,001$) decât în lotul de control ($54,64 \pm 2,56\%$) (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Repartizarea cazurilor conform termenului de sarcină la momentul nașterii în loturile de cercetare (abs.; %)

Termenul de sarcină (s.a.)	L _I (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
<28	7	5,19±1,91	38	10,08±1,55	1,99	<0,05
28-31 ⁺⁶	32	23,70±3,66	133	35,28±2,46	2,63	<0,01
32-36 ⁺⁶	96	71,11±3,90	206	54,64±2,56	3,53	<0,001

În funcție de modalitatea de rezolvare a sarcinii și de termenul de gestație, nașterile au evoluat în modul următor (Tabelul 3.11): sarcina cu termenul de gestație până la 28 de săptămâni s-a terminat pe cale naturală în 3,70±1,62% din cazuri în lotul de bază și în 7,69±1,37% din cazuri în lotul de control; statistic nu au fost găsite diferențe semnificative. Terminarea sarcinii prin operație cezariană la gravidele cu termenul de gestație până la 28 de săptămâni a constituit 1,48±1,04% din cazuri în lotul de bază și 2,39±0,79% din cazuri în lotul de control și s-a efectuat în mod urgent după indicații stricte care puneau în pericol starea sănătății mamei sau a fătului (hipoxie fetală acută, flux diastolic nul sau revers în sistemul placentă-făt, DPPNÎ, creșterea severității patologiei materne). Rezultatul perinatal al intervențiilor a fost dubios, iar prognosticul nefavorabil.

La gravidele cu termenul de gestație cuprins între 28–31⁺⁶ de săptămâni din lotul de bază situația referitoare la modul de naștere s-a schimbat în favoarea operației cezariene (16,30±3,18%), finalizarea nașterii pe cale naturală având loc numai în 7,41±2,25% din cazuri, comparativ cu lotul de control unde PVN s-a produs în 23,34±2,18% din cazuri (p<0,001).

La gravidele cu termenul de gestație mai mare de 32 de săptămâni nașterea s-a terminat prin operație cezariană mai frecvent în lotul de bază (39,26±4,20%), comparativ cu lotul de control (14,59±1,82%) (p<0,01).

Tabelul 3.11. 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±1,62	2	1,48±1,04	29	7,69±1,37	9	2,39±0,79
28-31 ⁺⁶	10	7,41±2,25	22	16,30±3,18	88	23,34±2,18***	45	11,94±1,67
32-36 ⁺⁶	43	31,85±4,01	53	39,26±4,20***	151	40,05±2,52	55	14,59±1,82

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

Complicații septice (endometrite) în perioada post-partum au apărut în lotul de control în 8,22±1,41% din cazuri, iar în lotul de bază în 5,93±2,03% din cazuri. Starea de hipertermie s-a înregistrat în 14,81±3,06% din cazuri în lotul de bază și în 14,32±1,80% din cazuri în lotul de

control. Complicații inflamatorii ale plăgii postoperatorii mai des s-au dezvoltat în lotul de bază ($5,93 \pm 2,03\%$), în comparație cu lotul de control ($1,59 \pm 0,64\%$) ($RP=3,895$; $95\% \text{ ÎÎ} = 1,326-11,44$; $p<0,001$). Referitor la frecvența apariției altor complicații nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative (Figura 3.4).

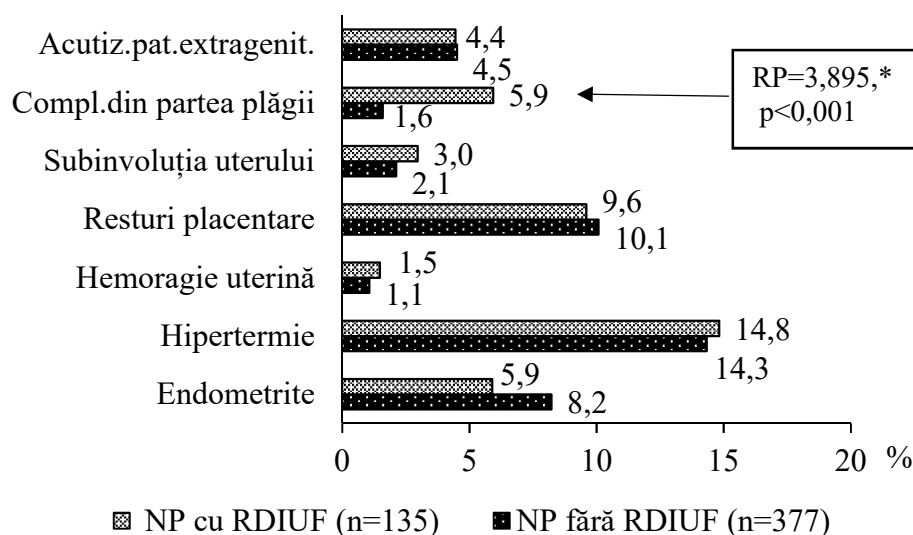


Fig. 3.4. Evoluția perioadei de lăuzie în loturile studiate (%).

*Probabilitate de complicații în perioadă de lăuzie în loturile studiate

Perioada post-partum în lotul de bază s-a complicat cu hemoragie în $1,48 \pm 1,04\%$ din cazuri, iar în lotul de control în $1,06 \pm 0,53\%$ ($p>0,05$). Resturi placentare în lotul de bază au fost apreciate în $9,63 \pm 2,54\%$ din cazuri, iar în lotul de control în $10,08 \pm 1,55\%$ din cazuri, fără diferențe statistice semnificative între loturi. Cu aceeași frecvență în ambele loturi s-a observat lohiometra, $3,90 \pm 2,21\%$ vs $1,72 \pm 1,71\%$ ($p>0,05$) (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Distribuția complicațiilor puerperale în funcție de modul nașterii în lotul de bază (Li) (abs.; %)

Criteriu	NP cu RDIUF prin OC (n=77)		NP cu RDIUF PVN (n=58)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
Endometrite	8	10,39 $\pm$ 3,48	1	1,72 $\pm$ 1,71	2,39	<0,05
Hipertermie	16	20,78 $\pm$ 4,62	4	6,90 $\pm$ 3,33	2,44	<0,05
Hemoragie uterină	1	1,30 $\pm$ 1,29	1	1,72 $\pm$ 1,71	0,2	>0,05
Resturi placentare	3	3,90 $\pm$ 2,21	7	12,07 $\pm$ 4,28	1,7	>0,05
Lohiometra	3	3,90 $\pm$ 2,21	1	1,72 $\pm$ 1,71	0,78	>0,05
Compl. ale plăgii postoperator.	7	9,09 $\pm$ 3,28	1	1,72 $\pm$ 1,71	2,00	<0,05
Acutizarea pat. extragenit.	4	5,19 $\pm$ 2,53	2	3,45 $\pm$ 2,40	0,5	>0,05

Conform datelor obținute, perioada postnatală după OC comparativ cu PVN, în lotul de bază, s-a complicat mai frecvent cu următoarele stări patologice: endometrite ($9,09 \pm 3,28\%$ vs $1,72 \pm 1,71\%$, $t=2,39$, $p<0,05$), hipertermie ($20,78 \pm 4,62\%$ vs $6,90 \pm 3,33\%$, $t=2,4$, $p<0,05$), complicații ale plăgii postoperatorii ($9,09 \pm 3,28\%$ vs $1,72 \pm 1,71\%$, $t=2,00$, $p<0,05$). Rezultatele studiului confirmă faptul că nașterea prin OC este asociată cu sporirea frecvenței complicațiilor materne.

3.3. Caracteristica clinică a nou-născuților cu retard de dezvoltare intrauterină

Analizând rezultatele perinatale, am stabilit că greutatea medie a copiilor cu RDIU la naștere a constituit $1564,42 \pm 45,97$ g, iar la nou-născuții fără RDIU – $1852,06 \pm 27,8$ g, talia a constituit $41 \pm 0,44$ cm și $42,25 \pm 0,24$ cm corespunzător, cu diferență statistic veridică între loturi ($p<0,001$). Indicii antropometrici ai nou-născuților din ambele loturi sunt prezentați în Tabelul 3.13.

Tabelul 3.13. Indicii antropometrici ai nou-născuților din loturile studiate (abs.; %)

Criteriu	L _I (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
Masa la naștere, g	$1564,42 \pm 45,97$		$1858,39 \pm 27,57$		5,35	<0,001
Talia, cm	$41 \pm 0,44$		$42,82 \pm 0,24$		3,63	<0,001

În lotul de bază a predominat nașterea copiilor de gen feminin ($59,26 \pm 4,23\%$), iar în lotul de control nașterea copiilor de gen masculin ($50,4 \pm 2,58\%$), însă fără diferențe statistic semnificative între loturi ($p>0,05$).

Evaluarea stării nou-născuților după scorul Apgar a înregistrat diferențe statistic semnificative între loturi (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Repartizarea nou-născuților conform scorului Apgar în loturile de studiu (abs.; %)

Criteriu	L _I (n=135)		L ₀ (n=377)		Semnificație	
	abs	P±ES (%)	abs	P±ES (%)	t	p
<i>Apgar 1 min (medie)</i>	$5,59 \pm 0,21$		$6,16 \pm 0,11$		2,40	<0,05
0 puncte	15	$11,11 \pm 2,70$	26	$6,90 \pm 1,52$	1,4	>0,05
1-3 puncte	8	$5,93 \pm 2,03$	9	$2,39 \pm 0,79$	1,62	>0,05
4-7 puncte	94	$69,63 \pm 3,96$	266	$70,56 \pm 2,35$	0,20	>0,05
>7 puncte	18	$13,33 \pm 2,93^*$	76	$20,16 \pm 2,07^*$	1,97	<0,05
<i>Apgar 5 min (medie)</i>	$6,23 \pm 0,23$		$6,86 \pm 0,11$		2,47	<0,05
0 puncte	15	$11,11 \pm 2,7$	26	$6,90 \pm 1,52$	1,4	>0,05
1-3 puncte	6	$4,44 \pm 1,77^*$	3	$0,80 \pm 0,46^*$	1,99	<0,05
4-7 puncte	56	$41,48 \pm 4,24$	150	$39,79 \pm 2,52$	0,34	>0,05
>7 puncte	58	$42,96 \pm 4,26^*$	198	$52,52 \pm 2,57^*$	2,02	<0,05

În stare de asfixie gravă s-au născut 6 copii cu RDIU ($4,44 \pm 1,77\%$), iar în rândurile nou-născuților fără RDIU asfixia severă a fost diagnosticată în numai 3 cazuri ($0,80 \pm 0,46\%$) ($p < 0,05$). În minutul al 5-lea de viață, în lotul de bază, numărul nou-născuților apreciați cu scorul Apgar >7 puncte a constituit $42,96 \pm 4,26\%$, iar în lotul de control acești indicatori au fost determinați cu o rată de $52,52 \pm 2,57\%$ ($p < 0,05$). Acest lucru sugerează că RDIUF este asociat cu o rată înaltă a nou-născuților în stare gravă.

Studiind morbiditatea fetală hipoxică în ambele loturi, am determinat că la nou-născuții din lotul de bază morbiditatea este mai mare decât la copiii din lotul de control (Tabelul 3.15). Astfel, frecvența asfixiei la naștere în lotul copiilor cu RDIU a fost veridic mai mare ($p < 0,05$) și s-a despistat în $5,00 \pm 1,99\%$ din cazuri, pe când în lotul de control în numai $0,85 \pm 0,49\%$ din cazuri. O altă complicație la care am detectat diferențe statistic semnificative între loturile de studiu este hipotermia ($8,33 \pm 2,52\%$ în lotul de bază vs $2,56 \pm 0,84\%$ în lotul de control, $p < 0,05$). Tulburări de termoreglare la copiii cu RDIU au loc din cauza reducerii rezervelor corporale de grăsime, care joacă rolul stratului de izolație termică.

Tabelul 3.15. Stări patologice ale nou-născuților din loturile studiate (abs.; %)

Criteriu	L _I (n=120)		L ₀ (n=351)		Semnificație	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	t	p
Asfixie la naștere	6	$5,00 \pm 1,99$	3	$0,85 \pm 0,49$	2,02	$< 0,05$
Hipotermie	10	$8,33 \pm 2,52$	9	$2,56 \pm 0,84$	2,17	$< 0,05$
Hipoglicemie	11	$9,17 \pm 2,63$	7	$1,99 \pm 0,75$	2,62	$< 0,01$
Hiperbilirubinemie	37	$30,83 \pm 4,22$	42	$11,97 \pm 1,73$	4,14	$< 0,001$
Anemie	8	$6,67 \pm 2,28$	14	$3,99 \pm 1,04$	1,07	$> 0,05$
SDR	32	$26,67 \pm 4,04$	81	$23,08 \pm 2,25$	0,77	$> 0,05$
Pneumonie	20	$16,67 \pm 3,40$	27	$7,69 \pm 1,42$	2,44	$< 0,05$
Sepsis	8	$6,67 \pm 2,28$	15	$4,27 \pm 1,08$	0,95	$> 0,05$
Inf. intrauterină	27	$22,50 \pm 3,81$	49	$13,96 \pm 1,85$	2,02	$< 0,05$
Patologie neurologică	13	$10,83 \pm 2,84$	14	$3,99 \pm 1,04$	2,26	$< 0,05$
Maladii congenit. și cromozomiale	13	$10,83 \pm 2,84$	7	$1,99 \pm 0,75$	3,01	$< 0,01$
EUN	17	$14,17 \pm 3,18$	9	$2,56 \pm 0,84$	3,53	$< 0,001$
Tulb. de aliment.	12	$10,00 \pm 2,74$	8	$2,28 \pm 0,80$	2,71	$< 0,01$
HIV	12	$10,00 \pm 2,74$	13	$3,70 \pm 1,01$	2,16	$< 0,05$

Semnificativ mai frecvent s-au înregistrat asemenea stări patologice neonatale ca: hipoglicemia, hiperbilirubinemia. Nivelul redus de glucoză în sângele nou-născutului cu RDIU este asociat cu deficitul cronic de substanțe nutritive și de oxigen, mobilizarea resurselor proprii ale organismului epuizând rezervele energetice. Așadar, hipoglicemia la nou-născuții cu RDIU s-a dezvoltat în $9,17 \pm 2,63\%$ din cazuri, comparativ cu $1,99 \pm 0,75\%$ în lotul de control ($p < 0,01$).

Icterul neonatal clinic a prevalat la nou-născuții cu RDIU ($30,83 \pm 4,22\%$), comparativ cu grupul de control ($11,97 \pm 1,73\%$) ($p < 0,001$). Debutul precoce, intensitatea și durata icterului la nou-născutul prematur cu RDIU sunt asociate cu imaturitatea funcției conjunctive hepatice și cu numărul sporit de eritrocite, cu hemoglobina fetală care are o durată de viață scurtă [159].

Conform datelor statistice obținute, în lotul de bază SDR s-a dezvoltat în $26,67 \pm 4,04\%$ cazuri, iar în lotul de control în $23,08 \pm 2,25\%$ din cazuri, fără diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$). Conform datelor din literatură, la copiii cu RDIU mai rar se atestă boala membranelor hialine, ceea ce se explică prin faptul că hipoxia intrauterină cronică conduce la accelerarea maturării pulmonare [168].

În perioada neonatală precoce, la nou-născuții din lotul de bază, semnificativ mai frecvent s-au dezvoltat astfel de patologii precum: pneumonie, enterocolită ulceronecrotică, dereglări ale toleranței alimentare, hemoragii intraventriculare. De asemenea, la copiii cu RDIU au fost diagnosticate frecvent dereglări neurologice, maladii genetice și cromozomiale.

Pneumonia a fost prezentă în număr mai mare în lotul de bază ($16,67 \pm 3,40\%$), comparativ cu lotul de control ($7,69 \pm 1,42\%$) ($p < 0,05$). Enterocolita ulceronecrotică mai frecvent a fost diagnosticată la copii cu RDIU ($14,17 \pm 3,18\%$) decât la copii fără RDIU ($2,56 \pm 0,84\%$) ($p < 0,001$). Tulburările de alimentație s-au dezvoltat mai frecvent în lotul de bază ($10,00 \pm 2,74\%$), comparativ cu cel de control ($2,28 \pm 0,80\%$) ($p < 0,01$), ceea ce demonstrează că aceste complicații sunt asociate retardului de dezvoltare intrauterină al fătului.

Tabelul 3.16. Structura comorbidității neonatale precoce din lotul de bază (L₁)

Criteriu	PVN (n=46)	OC (n=74)	RP	95% Î	Semnificație (p)
Asfixie la naștere	2	4	0,7955	0,1398 - 4,526	>0,05
Hipotermie	4	6	1,079	0,2877 - 4,05	>0,05
Hipoglicemie	2	9	0,3283	0,06768 - 1,592	>0,05
Hiperbilirubinemie	11	26	0,5802	0,2533 - 1,329	>0,05
Anemie	3	5	0,9628	0,2189 - 4,234	>0,05
SDR	10	22	0,6566	0,2779 - 1,551	>0,05
Pneumonie	9	11	1,393	0,5282 - 3,675	>0,05
Sepsis	3	5	0,9628	0,2189 - 4,234	>0,05
Inf. intrauterină	12	15	1,388	0,5825 - 3,308	>0,05
Patologie neurologică	6	7	1,436	0,4507 - 4,573	>0,05
Maladii congenitale și cromozomiale	4	9	0,6878	0,199 - 2,377	>0,05
EUN	8	9	1,52	0,5412 - 4,272	>0,05
Dereglări de alimentație	5	7	1,167	0,3475 - 3,921	>0,05
HIV	5	7	1,167	0,3475 - 3,921	>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 (Tabelul 3.16).

Aceste date confirmă și rezultatele altor cercetători, conform cărora metoda de naștere nu are un efect semnificativ asupra morbidității neonatale [73, 80].

Mortalitatea perinatală în ambele loturi este redată în Figura 3.5. În lotul de bază ea a constituit 28 de cazuri (207,4‰), în lotul de control – 62 de cazuri (164,5‰). Observăm din diagramă că în lotul de control, odată cu creșterea termenului de sarcină, mortalitatea perinatală s-a redus în comparație cu lotul de bază, unde are loc fenomenul invers – odată cu creșterea vârstei gestaționale se atestă o sporire a ratei mortalității perinatale.

Distribuția cazurilor de mortalitate perinatală conform termenului de sarcină demonstrează că odată cu progresarea sarcinii riscul morții antenatale crește în lotul nașterilor premature cu RDIUF (Figura 3.5). Și anume la termenul 32-36⁺⁶ s.a. moartea antenatală s-a înregistrat în 21,43±7,90% din cazuri în lotul cu RDIU vs 4,8±2,71% din cazuri în lotul fără RDIU (RP=5,364; 95% ÎI – 1,234-23,32; p<0,05).

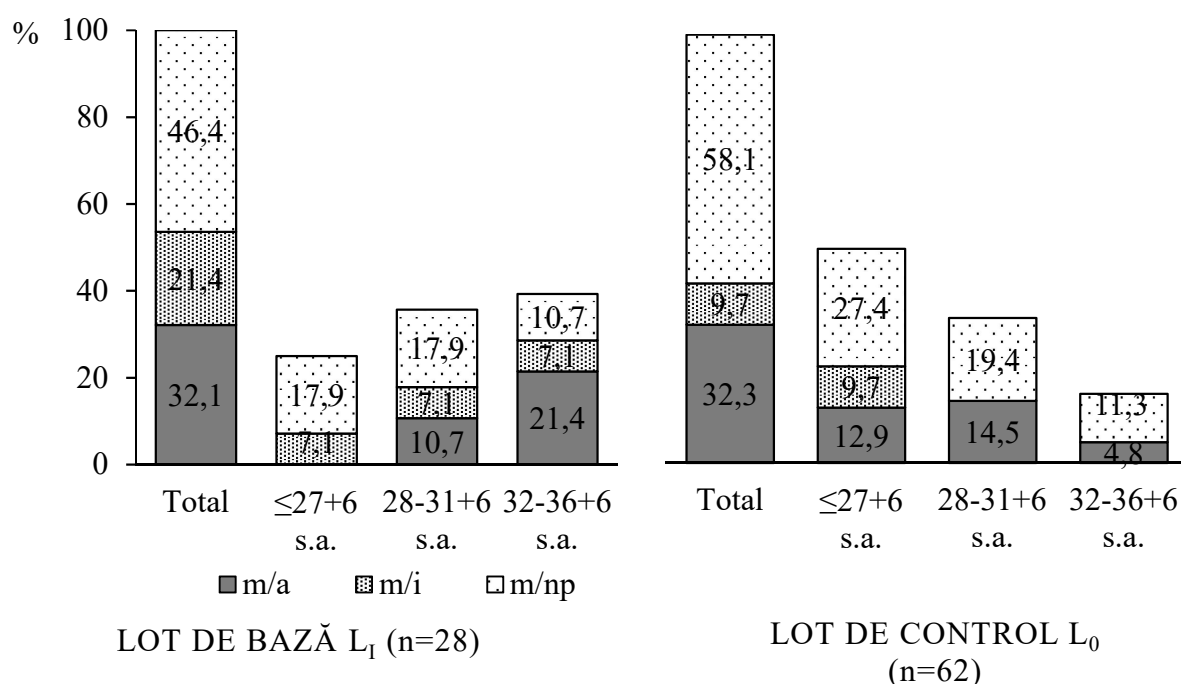


Fig. 3.5. Distribuția cazurilor de mortalitate perinatală conform termenului de sarcină în loturile studiate (%).

Prin analiza datelor statistice obținute putem concluziona că raportul probabilității evoluției nefaste a sarcinii cu pierderi perinatale în cazul RDIUF crește odată cu progresarea termenului de sarcină (Figura 3.6).



Fig. 3.6. Raportul probabilității pierderilor perinatale în cazul retardului de dezvoltare intrauterin al fătului (%).

Conform distribuției cazurilor de mortalitate neonatală precoce în funcție de termenul de sarcină și modul de rezolvare a nașterii, putem concluziona că în cazul nașterilor premature cu RDIUF efectuarea OC nu contribuie la micșorarea numărului cazurilor de mortalitate neonatală precoce [11]. În cazul nașterilor premature fără RDIUF se constată viceversa: efectuarea OC conduce la micșorarea numărului cazurilor de moarte neonatală precoce (Figura 3.7).

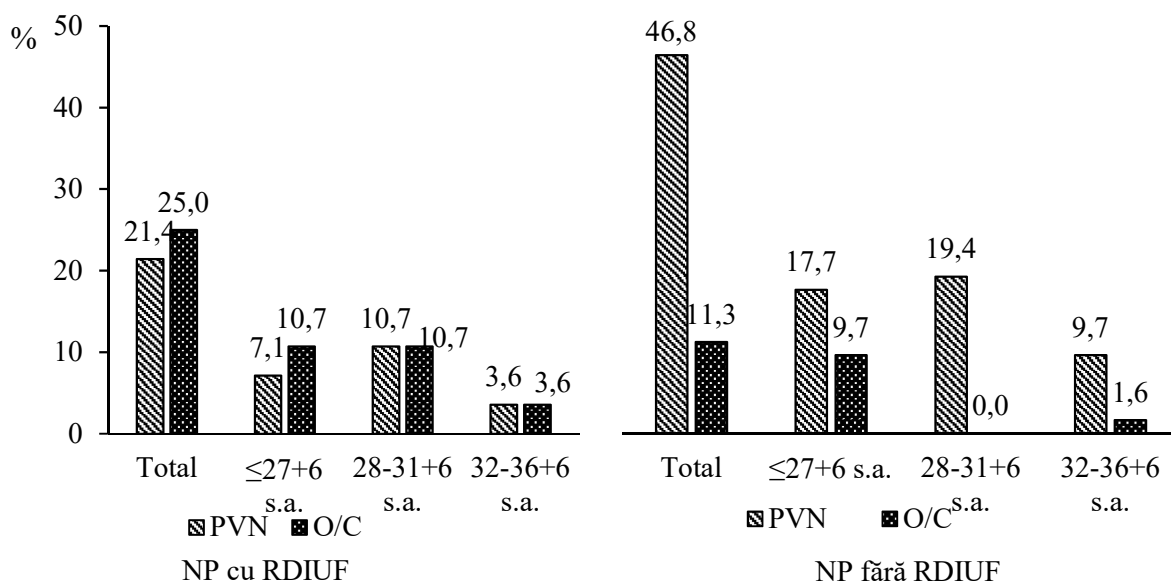


Fig. 3.7. Distribuția cazurilor de mortalitate neonatală precoce conform termenului de sarcină și modului de rezolvare a nașterii (%).

Rezultatele studiului au relevat că în nașterea prematură la termen mai mic de 28 s.a. moartea neonatală precoce s-a înregistrat în $7,14 \pm 6,25\%$ în cazul nașterilor PVN vs $10,71 \pm 10,31\%$ în cazul nașterilor prin OC ($t=0,30$, $p>0,05$); la termenul cuprins între 28-31⁺6 s.a. ea a constituit $10,71 \pm 7,50\%$ (OC) vs $10,71 \pm 10,31\%$ (PVN) ($t=0$, $p>0,05$) și la termenul 32-36⁺6 s.a. – $3,57 \pm 4,50\%$ (OC) vs $3,57 \pm 6,18\%$ (PVN) ($t=0$, $p>0,05$).

3.4. Concluzii la Capitolul 3

1. În urma studiului realizat au fost determinați factorii de risc pentru nașterea prematură însoțită de RDIUF, și anume: sarcina survenită la o vârstă mai mică de 18 ani a gravidei (RP=6,383; 95% ÎÎ – 2,904-14,03; $p<0,001$); nașterea copilului de o mamă solitară (RP=2,892; 95% ÎÎ – 1,647-5,077; $p<0,01$); patologia extragenitală (RP=3,313; 95% ÎÎ – 2,151-5,103; $p<0,001$), pielonefrita cronică (RP=1,812; 95% ÎÎ – 1,135-2,893; $p<0,05$), maladii ale sistemului endocrin (diabetul zaharat) (RP=3,486; 95% ÎÎ – 1,653-7,355; $p<0,01$), maladii ale sistemului respirator (RP=3,271; 95% ÎÎ – 1,3-8,233; $p<0,05$); anamneza ginecologică: infantilismul genital (RP=2,936; 95% ÎÎ – 1,194-7,219; $p<0,05$), procese inflamatorii ale organelor bazinului mic (RP=2,333; 95% ÎÎ – 1,543-3,53; $p<0,001$); primigravitatea (RP=1,935; 95% ÎÎ – 1,3-2,879; $p<0,01$) și primiparitatea (RP=1,901; 95% ÎÎ – 1,268-2,849; $p<0,01$), intervalul dintre nașteri mai puțin de 1 an (RP=4,069; 95% ÎÎ – 1,269-13,04; $p<0,05$), complicații ale sarcinii curente: gestoza precoce (RP=3,448; 95% ÎÎ – 2,181-5,452; $p<0,01$), iminența de avort spontan în trimestrul I de sarcină (RP=2,388; 95% ÎÎ – 1,3-4,387; $p<0,05$), preeclampsia (RP=3,756; 95% ÎÎ – 2,324-6,069; $p<0,001$), oligoamniosul (RP=4,555; 95% ÎÎ – 2,59-8,01; $p<0,001$), anemia în timpul sarcinii (RP=1,882; 95% ÎÎ – 1,252-2,829; $p<0,01$).
2. 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 ($39,26\pm 4,20\%$), spre deosebire de nașterea prematură fără RDIUF, unde acest indicator scade ($14,59\pm 1,82\%$); însă creșterea frecvenței operației cezariene nu diminuează nivelul mortalității perinatale ($207,4\%$ vs $164,5\%$).
3. 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: enterocolită ulceronecrotică, dereglări ale toleranței alimentare, hemoragii intraventriculare. De asemenea, la copiii cu RDIU au fost mai des diagnosticate dereglări neurologice, maladii ereditare și cromozomiale.
4. 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.
5. Rezultatele studiului actual demonstrează că metoda de naștere în cazul NP cu RDIUF nu are influență semnificativă asupra morbidității neonatale, însă nașterea prin OC la NP cu RDIUF conduce la creșterea numărului complicațiilor materne ($9,09\pm 3,28\%$ vs $1,72\pm 1,71\%$).

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

4.1. Evaluarea indicațiilor către preinducția nașterii și aprecierea stării căilor de naștere la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului

În caz de debut al gestației cu complicații, care pun în pericol starea sănătății mamei și a fătului, cum ar fi: preeclampsia persistentă sau refractară la tratament, ruperea prematură a pungii amniotice, insuficiența fetoplacentară, retardul de dezvoltare intrauterină al fătului, este necesară inducerea nașterii înainte de termen. O condiție importantă pentru inducerea nașterii constituie prezența colului uterin „matur”. Un șir de cercetători au demonstrat că în caz de col uterin „imatur” există un risc în inducerea nașterii din cauza posibilității apariției unei discoordonări a activității de naștere și înrăutățirii stării fătului [52, 43]. Tendința actuală de înlăturare a obstetricii „agresive” impune căutarea unor măsuri prioritare, mai puțin invazive pentru sporirea pregătirii colului uterin pentru naștere. Pornind de la aceste constatări, am formulat **scopul** studiului prezent: optimizarea metodei de preinducție a nașterii premature cu RDIUF pentru reducerea complicațiilor materno-fetale. Caracteristicile inițiale ale pacientelor sunt prezentate în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Caracteristica demografică a loturilor de studiu (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Mediul de trai rural	58	70,73±5,02*	55	67,07±5,19&	50	59,52±5,36 [#]
Mediul urban	24	29,27±5,02*	27	32,93±5,19&	34	40,48±5,36 [#]
Căsătorită	72	87,8±3,61*	65	79,27±4,48&	69	82,14±4,23 [#]
Necăsătorită	10	12,2±3,61*	17	20,73±4,48&	15	17,86±4,23 [#]
Studii medii	39	47,56±5,51*	51	62,20±5,35&	47	55,95±5,42 [#]
Studii medii de specialitate	18	21,95±4,57*	16	19,51±4,38&	19	22,62±4,56 [#]
Studii superioare	25	30,49±5,08*	15	18,29±4,27&	18	21,43±4,48 [#]

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

Cele trei loturi de gravide investigate au fost similare în ceea ce privește vârsta mamei, paritatea, vârsta gestațională, mediul de trai, starea civilă, nivelul de studii. Astfel, vârsta medie a

pacientelor în lotul de cercetare L_{1A} a constituit $26,07 \pm 0,64$ ani, în lotul de cercetare L_{1B} $26,34 \pm 0,71$ ani, în lotul de control $25,98 \pm 0,55$ ani fără diferențe statistice semnificative între loturi.

Vârsta medie de gestație în lotul de cercetare L_{1A} a constituit $34,76 \pm 0,22$ săptămâni, în lotul de cercetare L_{1B} $34,25 \pm 0,22$ săptămâni, iar în lotul de control $34,79 \pm 0,19$ săptămâni fără diferențe semnificative între loturi. În toate 3 loturi predominau gravidele care proveneau din mediul rural, fără diferențe semnificative statistice între loturi. În lotul de cercetare L_{1A} reprezentantele populației rurale au constituit $68,29 \pm 5,14\%$, în lotul de cercetare L_{1B} $67,07 \pm 5,19\%$, iar în lotul de control $59,52 \pm 5,36\%$. În lotul de cercetare L_{1A} aveau căsătoria înregistrată $80,49 \pm 4,38\%$ dintre gravide, în lotul de cercetare L_{1B} $79,27 \pm 4,48\%$, în lotul de control $79,76 \pm 4,38\%$, de asemenea, fără diferențe semnificative între loturi ($p > 0,05$). Cât privește nivelul de studii, fiecare a doua pacientă avea studii medii, fiecare a cincea studii medii de specialitate sau superioare.

Tabelul 4.2. Anamneza obstetricală a pacientelor din loturile de studiu (abs.; %)

Criteriu	L_{1A} (n=82)		L_{1B} (n=82)		L_0 (n=84)	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)
Graviditatea I	37	$45,12 \pm 5,50^*$	32	$39,02 \pm 5,39^\&$	39	$46,43 \pm 5,44^\#$
Graviditatea II	23	$28,05 \pm 4,96^*$	19	$23,17 \pm 4,66^\&$	23	$27,38 \pm 4,86^\#$
Graviditatea $\geq$ III	22	$26,83 \pm 4,89^*$	31	$37,80 \pm 5,35^\&$	22	$26,19 \pm 4,80^\#$
Paritatea I	52	$63,41 \pm 5,32^*$	41	$50,00 \pm 5,52^\&$	52	$61,90 \pm 5,30^\#$
Paritatea II	16	$19,51 \pm 4,38^*$	22	$26,83 \pm 4,89^\&$	20	$23,81 \pm 4,65^\#$
Paritatea $\geq$ III	14	$17,07 \pm 4,15^*$	19	$23,17 \pm 4,66^\&$	12	$14,29 \pm 3,82^\#$
Avort medical	7	$8,54 \pm 3,09^*$	8	$9,76 \pm 3,28^\&$	13	$15,48 \pm 3,95^\#$
Avort spontan	16	$19,51 \pm 4,38^*$	18	$21,95 \pm 4,57^\&$	12	$14,29 \pm 3,82^\#$
Sarcina stagnată	7	$8,54 \pm 3,09^*$	4	$4,88 \pm 2,38^\&$	3	$3,57 \pm 2,02^\#$
Nașteri premature	9	$10,98 \pm 3,45^*$	6	$7,32 \pm 2,88^\&$	7	$8,33 \pm 3,02^\#$
Interval mic între nașteri	9	$10,98 \pm 3,45^*$	8	$9,76 \pm 3,28^\&$	6	$7,14 \pm 2,81^\#$
RDIUF în sarcini precedente	15	$18,29 \pm 4,27^*$	16	$19,51 \pm 4,38^\&$	14	$16,67 \pm 4,07^\#$

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

- L_{1A}/L_0 : # - $p > 0,05$, ## - $p < 0,05$, ### - $p < 0,01$, #### - $p < 0,001$

& - L_{1B}/L_0 : & - $p > 0,05$, && - $p < 0,05$, &&& - $p < 0,01$, &&&& - $p < 0,001$

În toate loturile de studiu, fără diferențe statistice semnificative, predominau pacientele primigeste și primipare. Astfel, primigestele în lotul de cercetare L_{1A} au constituit $45,12 \pm 5,50\%$, în lotul de cercetare L_{1B} $39,02 \pm 5,39\%$, în lotul de control $46,43 \pm 5,44\%$, primiparele constituind în lotul de cercetare L_{1A} $63,41 \pm 5,32\%$ din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} $50,00 \pm 5,52\%$, iar în lotul de control $61,90 \pm 5,30\%$ din cazuri.

În anamneza pacientelor s-au menționat astfel de complicații obstetricale, precum avortul spontan sau medical, sarcina stagnată, nașteri premature. RDIUF în anamneză a fost diagnosticat în 16-20% din cazuri fără diferențe semnificative între loturi (Tabelul 4.2).

În funcție de anamneza obstetricală, loturile de studiu au fost comparabile datorită dispersiei uniforme a variabilelor, ceea ce a permis de a efectua o analiză obiectivă (Tabelul 4.3). Anomalii de dezvoltare ale uterului în lotul de cercetare L_{1A} au fost depistate în $2,44 \pm 1,70\%$ din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} în $1,22 \pm 1,21\%$ și în lotul de control în $2,38 \pm 1,66\%$ din cazuri. Infantilism genital a fost diagnosticat în $7,32 \pm 2,88\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $4,88 \pm 2,38\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $7,14 \pm 2,81\%$ din cazuri în lotul de control. Miomul uterin s-a constatat în $1,22 \pm 1,21\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $2,44 \pm 1,70\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $5,95 \pm 2,58\%$ din cazuri în lotul de control. Procese inflamatorii ale organelor genitale în anamneză au fost constatate la fiecare a 2-a – a 3-a pacientă din toate trei loturi de studiu, fără diferențe statistic semnificative între loturi.

Tabelul 4.3. Anamneza ginecologică a pacientelor din loturile de studiu (abs.; %)

Criteriu	L_{1A} (n=82)		L_{1B} (n=82)		L_0 (n=84)	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)
Anomalii ale uterului	2	$2,44 \pm 1,70^*$	1	$1,22 \pm 1,21^\&$	2	$2,38 \pm 1,66^\#$
Infantilism genital	6	$7,32 \pm 2,88^*$	4	$4,88 \pm 2,38^\&$	6	$7,14 \pm 2,81^\#$
Tumori genitale	1	$1,22 \pm 1,21^*$	2	$2,44 \pm 1,70^\&$	5	$5,95 \pm 2,58^\#$
Boli inflamatorii	34	$41,46 \pm 5,44^*$	38	$46,34 \pm 5,51^\&$	36	$42,86 \pm 5,40^\#$

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

- L_{1A}/L_0 : # - $p > 0,05$, ## - $p < 0,05$, ### - $p < 0,01$, #### - $p < 0,001$

& - L_{1B}/L_0 : & - $p > 0,05$, && - $p < 0,05$, &&& - $p < 0,01$, &&&& - $p < 0,001$

Conform dispersiei frecvenței și structurii patologiei somatice, toate cele trei loturi au fost similare (Tabelul 4.4). Astfel, patologia sistemului cardiovascular s-a diagnosticat la fiecare a 7-a – a 8-a gravidă, patologia sistemului urinar la fiecare a 4-a – a 5-a gravidă, iar la fiecare a 3-a gravidă a fost diagnosticată anemia. În fiecare al 8-lea – al 9-lea caz graviditatea a fost însoțită de obezitate și alte patologii endocrine. Alte maladii concomitente sarcinii complicate cu RDIUF au fost: patologia căilor respiratorii, maladii autoimune și patologii ale sistemului nervos, redată în Tabelul 4.4.

La toate pacientele graviditatea a decurs cu complicații, care în combinație cu lipsa maturizării căilor de naștere în caz de naștere prematură au servit drept indicație pentru pregătirea și inducerea nașterii în loturile I și II. Complicații precum ruperea prematură a pungii amniotice

au fost diagnosticate la ½ din cazuri. La fiecare a 2-a – a 3-a pacientă graviditatea s-a complicat cu preeclampsie.

Tabelul 4.4. Anamneza somatică a pacientelor din loturile de studiu (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Maladii SCV	12	14,63±3,90*	10	12,20±3,61&	14	16,67±4,07 [#]
Maladii ale tractului digestiv	7	8,54±3,09*	7	8,54±3,09&	5	5,95±2,58 [#]
Maladii ale tractului urinar	22	26,83±4,89*	16	19,51±4,38&	21	25,00±4,72 [#]
Anemie	32	39,02±5,39*	28	34,15±5,24&	28	33,33±5,14 [#]
Maladii endocrine și obezitate	11	13,41±3,76*	10	12,20±3,61&	9	10,71±3,37 [#]
Maladii ale sistemului nervos	6	7,32±2,88*	5	6,10±2,64&	4	4,76±2,32 [#]
Maladii respiratorii	7	8,54±3,09*	4	4,88±2,38&	6	7,14±2,81 [#]
Maladii autoimune	6	7,32±2,88*	5	6,10±2,64&	5	5,95±2,58 [#]

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

Printre complicațiile frecvente ale sarcinii s-a menționat, de asemenea, iminența de avort spontan la diferite termene de sarcină, precum și anemia. Hipoxia fetală intrauterină în anamneză a fost apreciată în 14-21% din cazuri (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Complicațiile sarcinii analizate a pacientelor din loturile de studiu (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Iminență de întrerup.sarc.	46	56,10±5,48*	45	54,88±5,50&	53	63,10±5,26 [#]
Iminență de avort precoce	22	26,83±4,89*	16	19,51±4,38&	18	21,43±4,48 [#]
Iminență de avort tardiv	13	15,85±4,03*	22	26,83±4,89&	23	27,38±4,87 [#]
Iminență de NP	17	20,73±4,48*	15	18,29±4,27&	23	27,38±4,87 [#]
HTAIS	15	18,29±4,27*	22	26,83±4,89&	13	15,48±3,95 [#]
Preeclampsie	24	29,27±5,02*	23	28,05±4,96&	17	20,24±4,38 [#]
Hipoxie i/uterină a fătului	14	17,07±4,15*	12	14,63±3,90&	18	21,43±4,48 [#]
Infecție i/uterină	19	23,17±4,66*	12	14,63±3,90&	17	20,24±4,38 [#]
IRVA	8	9,76±3,28*	7	8,54±3,09&	13	15,48±3,95 [#]
Infecții urogenitale	22	26,83±4,89*	29	35,37±5,28&	33	39,29±5,33 [#]
Anemie	47	57,32±5,46*	58	70,73±5,02&	50	59,52±5,36 [#]
RPMA	45	54,88±5,50*	52	63,41±5,32&	43	51,19±5,45 [#]

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

Criteriul de includere în studiu a fost prezența RDIUF <10‰ - >3‰, în lipsa semnelor de suferință fetală după datele cardiotocogramei și examenului Doppler al vaselor complexului fetoplacentar la momentul examinării.

Tabelul 4.6. Repartizarea cazurilor în funcție de gradul și forma retardului de dezvoltare intrauterină al fătului (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)
RDIUF simetric	31	37,8±5,35*	32	39,02±5,39&	31	36,9±5,26 [#]
RDIUF asimetric	51	62,2±5,35*	50	60,98±5,39&	53	63,1±5,26 [#]
RDIUF<10‰->5‰	40	48,78±5,51*	48	58,54±5,44&	38	45,24±5,43 [#]
RDIUF<5‰->3‰	42	51,22±5,51*	34	41,46±5,44&	46	54,76±5,43 [#]

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

Conform datelor obținute, în toate loturile predomină forma asimetrică de retard, fără diferență semnificativă între ele. RDIUF <10‰->5‰ a fost diagnosticat la fiecare a 2-a pacientă din toate trei loturi. Celelalte ½ din cazuri au fost asociate cu RDIUF <5‰->3‰ (Tabelul 4.6).

Indicații de cercetare L_{1A} pentru pregătirea căilor de naștere au servit RDIUF în limitele 3-10 percentile în combinație cu complicațiile sarcinii actuale care necesitau terminarea nașterii pretermen (Tabelul 4.7). 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 4.7. 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*
Patol. 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

Căile de naștere nepregătite la toate pacientele din lotul de cercetare L_{1A} și din lotul de cercetare L_{1B} au fost confirmate prin date clinice, fiind folosit scorul modificat Bishop – indicele Bishop < 6 puncte – (Bishop EH 1964, RCOG, 2008), și prin măsurarea USG endovaginală a lungimii colului uterin.

Luând în considerare că studiul a inclus gravide cu diferit grad de maturitate al colului uterin, evaluarea eficacității metodelor de preinducție a nașterii s-a efectuat în funcție de starea inițială a colului uterin. 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 cel de cercetare L_{1B}.

În urma analizei efectuate s-a observat că la toate pacientele, atât în lotul de cercetare L_{1A} (100%), cât și în lotul de control (100%), în momentul inițierii pregătirii pentru naștere, colul uterin a fost apreciat ca „imatur” (1-5 puncte). Mai detaliat determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) până la administrarea preparatelor este prezentată în Tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) până la administrarea preparatelor (abs.; %)

Gradul de maturitate al colului uterin	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
1 punct	10	12,20±3,61	9	10,98±3,45	0,24	p>0,05
2 puncte	18	21,95±4,57	17	20,73±4,48	0,19	p>0,05
3 puncte	25	30,49±5,08	20	24,39±4,74	0,88	p>0,05
4 puncte	11	13,41±3,76	17	20,73±4,48	1,25	p>0,05
5 puncte	18	21,95±4,57	19	23,17±4,66	0,19	p>0,05

Astfel, valoarea medie a scorului Bishop în lotul de cercetare L_{1A} a fost apreciată cu 3,11±0,1 puncte, iar în lotul de cercetare L_{1B} puțin mai mare, constituind 3,24±0,1 puncte. Însă, aceste diferențe nu au fost confirmate statistic (p>0,05).

Tabelul 4.9. Starea colului uterin până la administrarea preparatelor

Criteriul	L _{1A} (n=82)	L _{1B} (n=82)	Semnificație	
	X ± ES	X ± ES	t	p
Valoarea medie a scorului Bishop	3,11±0,1	3,24±0,1	0,92	>0,05
Lungimea colului, mm (USG)	33,83±0,46	33,66±0,44	0,27	>0,05

Lungimea medie a colului uterin la examenul ultrasonografic înainte de administrarea preparatelor a fost de 33,83±0,46 mm în lotul de cercetare L_{1A} și de 33,66±0,44 mm în lotul de cercetare L_{1B}, ceea ce confirmă imaturitatea colului uterin în ambele loturi (Tabelul 4.9).

4.2. Performanța utilizării mifepristonului în preinducția nașterii la gravidele din

loturile cercetate

Pentru a termina nașterea cu succes pe cale naturală trebuie supravegheată condiția de bază – prezența colului uterin „matur”. În prezent sunt folosite diferite măsuri sau manipulații pentru inițierea pregătirii organismului gravidei către naștere, măsuri care contribuie la maturizarea colului uterin. Însă nu tot timpul aceste măsuri întreprinse permit obținerea unui efect dorit, ceea ce impune căutarea unor noi metode de preinducție a nașterii mai efective, patogenetic justificate. În acest scop, la etapa respectivă de cercetare, am apreciat acțiunea utilizării mifepristonului și misoprostolului pentru maturizarea colului uterin la gravidele cu RDIUF cu termenul cuprins între 28-36⁺⁶ săptămâni de gestație. În studiul prospectiv au fost incluse 164 de femei cu RDIUF care, în funcție de metoda de pregătire a colului uterin către naștere aplicată, au fost divizate în 2 loturi: I (de cercetare L_{1A}) – 82 de paciente la care s-a indicat mifepriston (200 mg per os), II (de cercetare L_{1B}) – 82 de paciente la care s-a indicat misoprostol (25 μg sublingual).

Pentru aprecierea inofensivității administrării de mifepriston și misoprostol la pregătirea colului uterin către naștere a fost efectuat examenul comparativ al debutului perioadei de preinducție în loturile studiate. În decurs de 2 ore după administrarea preparatului, fiecare pacientă se afla sub monitorizare medicală continuă. Au fost evaluate acuzele, starea generală, pulsul, tensiunea arterială, tonusul uterin, poziția fătului, bătaile cordului fetal, diureza, eliminările vaginale.

S-a efectuat evaluarea parametrilor hemodinamici în dinamică la pacientele din ambele loturi. În Tabelul 4.10, cu scop de evaluare a efectelor asupra echilibrului hemodinamic matern, sunt relatate valorile tensiunii sistolice și diastolice, ale pulsului pacientelor până la administrarea preparatului și la 90 de minute după administrare când s-a înregistrat concentrația maximă a ambelor preparate în plasma sangvină. Conform datelor statistice obținute, niciunul dintre preparatele administrate nu a provocat modificări ale parametrilor hemodinamici materni.

În cadrul cercetării am stabilit că TA sistolică până la administrarea preparatelor era în lotul de cercetare L_{1A} egală cu 124,87±2,67 mm Hg, cea diastolică cu 79,85±1,75 mm Hg; iar în lotul de cercetare L_{1B} TA sistolică a alcătuit 124,82±2,5 mm Hg, cea diastolică 78,63±1,68 mm Hg, fără diferențe statistice între loturi ($p>0,05$).

TA sistolică la 90 min după administrarea preparatelor în lotul de cercetare L_{1A} a fost de 126,24±2,52 mm Hg, cea diastolică de 79,56±1,70 mm Hg; iar în lotul de cercetare L_{1B} TA sistolică a alcătuit 125,79±2,32 mm Hg, cea diastolică 78,81±1,59 mm Hg, fără diferențe statistice între loturi ($p>0,05$).

Tabelul 4.10. Valorile medii ale indicilor hemodinamici materni în lotul de cercetare L_{1A}

Criteriu	Inițial	La 90 min	Semnificație	
	X ± ES	X ± ES	t	p
TA sistolică, mm Hg	124,87±2,67	126,24±2,52	0,37	>0,05
TA diastolică, mm Hg	79,85±1,75	79,56±1,70	0,12	>0,05
Pulsul, bătaï / min	76,80±1,41	76,55±1,38	0,13	>0,05

Evaluarea statistică a frecvenței pulsului matern în loturile cercetate a arătat că Ps până la administrarea mifepristonului era de 76,8±1,41 bătaï/min; iar în lotul cu administrarea misoprostolului de 77,76±1,17 bătaï/min fără diferențe statistice între loturi ($p>0,05$). Pulsul matern la 90 min în lotul de cercetare L_{1A} a fost egal cu 76,55±1,38 bătaï/min, iar în lotul de cercetare L_{1B} cu 77,87±1,15 bătaï/min, fără diferență statistică între loturi ($p>0,05$) (Tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Valorile medii ale indicilor hemodinamici materni în lotul de cercetare L_{1B}

Criteriu	Inițial	La 90 min	Semnificație	
	X ± ES	X ± ES	t	p
TA sistolică, mm Hg	124,82±2,5	125,79±2,32	0,28	>0,05
TA diastolică, mm Hg	78,63±1,68	78,81±1,59	0,08	>0,05
Pulsul, bătaï / min	77,76±1,17	77,87±1,15	0,07	>0,05

La momentul administrării preparatelor menționate mai sus pentru pregătirea colului uterin, în ambele loturi colul uterin „imatur” (≤ 5 puncte după Bishop) a fost diagnosticat în 100% din cazuri. La 24 de ore după administrarea preparatelor a fost apreciată starea colului uterin repetat (scorul Bishop), determinându-se, în lotul de cercetare L_{1A}, col uterin matur (≥ 8 puncte) în 40 (48,78±5,52%) de cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} în 52 (63,41±5,32%) de cazuri (RR=0,7692; 95% ÎÎ – 0,5837-1,014; $p>0,05$) (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12. Dinamica maturizării colului uterin la 24 de ore după administrarea preparatelor în loturile studiate (abs.; %)

Gradul matur. colului uterin	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
Col imatur	23	28,05±4,96	20	24,39±4,74	0,53	>0,05
Col insuf. matur	19	23,17±4,66	10	12,20±3,61	1,86	>0,05
Col matur	40	48,78±5,52	52	63,41±5,32	1,91	>0,05

Peste 48 de ore situația s-a schimbat: col uterin matur a fost apreciat în 72 (87,8±3,61%) de cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, iar în lotul de cercetare L_{1B} în 55 (67,07±5,19%) de cazuri (RR=1,31; 95% ÎÎ – 1,103-1,554). Datele obținute demonstrează că mifepristonul este un preparat mai efectiv pentru pregătirea colului uterin către naștere decât misoprostolul (Tabelul 4.13) [9].

Tabelul 4.13. Dinamica maturizării colului uterin la 48 de ore după administrarea preparatelor în loturile studiate (abs.; %)

Gradul matur. colului uterin	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		Semnificație	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	t	p
Col imatur	8	9,76±3,28	17	20,73±4,48	1,98	<0,05
Col insuf. maturizat	2	2,44±1,7	10	12,20±3,61	2,44	<0,05
Col matur	72	87,8±3,61	55	67,07±5,19	3,28	<0,01

După administrarea mifepristonului, colul uterin insuficient maturizat (indicele Bishop 6-7 puncte) s-a menținut în 2 (2,44±1,7%) cazuri în L_{1A}, adică mai puțin decât în lotul cu administrarea misoprostolului, unde colul uterin a rămas insuficient maturizat în 10 (12,20±3,61%) cazuri (p<0,05). Lipsa efectului de la administrarea preparatului (menținerea colului uterin imatur) s-a observat în 8 (9,76±3,28%) cazuri în lotul de cercetare L_{1A} și în 17 (20,73±4,48%) cazuri în lotul de cercetare L_{1B}, cu diferență statistic semnificativă între loturile studiate (p<0,05).

În urma preinducției nașterii cu mifepriston la pacientele din lotul de cercetare L_{1A} indicele Bishop și indicele dinamicii maturizării colului uterin a fost mai mare, în comparație cu indicii analogi la pacientele din lotul de control (Tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Evaluarea gradului maturizării colului uterin înainte și după administrarea preparatelor (indicele Bishop)

Loturi	Indice Bishop inițial (puncte)	Indice Bishop de control peste 48 de ore (puncte)	Dinamica indicelui Bishop (puncte)
Lotul de cercetare L _{1A} (n=82)	3,11±0,14	9,37±0,26	6,25±0,30
Lotul de cercetare L _{1B} (n=82)	3,22±0,14	8,51±0,34	5,29±0,32
Semnificație (t, p)	t=0,56	t=2,01	t=2,19
	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Rezultatele cervicometriei ultrasonografice arată că lungimea colului uterin după administrarea mifepristonului este veridic mai mică, în comparație cu lungimea colului uterin după administrarea misoprostolului (Tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Evaluarea lungimii colului uterin înainte și după administrarea preparatelor (cervicometria ultrasonografică)

Lungimea medie a colului uterin (mm)	L _{1A} (n=82)	L _{1B} (n=82)	Semnificație	
	X ± ES	X ± ES	t	p
Înainte de admin. preparatului	33,83±0,47	33,66±0,44	0,26	>0,05
După admin. preparatului	7,07±0,86	11,59±1,30	2,9	<0,01

Studiul duratei de timp a preinducției a evidențiat că în lotul în care a fost administrat mifepristonul perioada medie de „maturizare” a colului uterin a fost mai mare decât în lotul de cercetare L_{1B}. Astfel, durata medie a intervalului de la inițierea administrării preparatului până la începutul perioadei I de naștere în lotul de cercetare L_{1A} a constituit 31,45±1,28 ore, iar în lotul de cercetare L_{1B} 10,95±0,88 ore. Datele obținute demonstrează că în caz de administrare a misoprostolului în scopul preinducției nașterii activitatea de naștere se declanșează mai rapid decât la administrarea mifepristonului (p<0,001).

În perioada de preinducție a nașterii, col matur s-a apreciat la 72 (87,8±3,61%) de paciente din lotul de cercetare L_{1A} și la 55 (67,07±5,19%) de paciente din lotul de cercetare L_{1B}, cu diferență statistic semnificativă între loturi (p<0,01) (RR=1,31; 95% ÎÎ – 1,1025-1,5544) (Tabelul 4.16). Administrarea de mifepriston determină mai frecvent (p<0,001) maturizarea colului uterin fără dezvoltarea activității de naștere (32,93±5,19%), în comparație cu misoprostolul (2,44±1,7%) [9].

Tabelul 4.16. Rezultatele preinducției nașterii

Criteriu	L _{1A} (n=82)	L _{1B} (n=82)	RR	95% ÎÎ	Semnificație, p
	Abs.	Abs.			
Col matur	72	55	1,31	1,1025-1,5544	<0,01
Col matur+debutul travaliului	45	53	0,85	0,6591-1,0938	>0,05
Col matur fără debutul travaliului	27	2	13,5	3,3179-54,9288	<0,001
Col insuf. maturizat	2	10	0,2	0,0452-0,8848	<0,05
Col imatur	8	17	0,47	0,2152-1,0293	>0,05

În lotul respondentelor tratate cu mifepriston (L_{1A}) riscul de col matur fără debutul travaliului este de 13,5 ori mai mare în comparație cu respondentele tratate cu misoprostol (L_{1B}) (RR=13,5; 95,0% ÎÎ – 3,3179 – 54,9288; p=0,0003).

În timpul studiului, lotul de cercetare L_{1A} a fost divizat în 2 subgrupe. Din primul grup făceau parte gravidele la care după preinducția cu mifepriston se dezvolta activitatea de naștere – 45 (54,88±5,5%) de cazuri. În grupul 2 au fost incluse pacientele la care după administrarea mifepristonului era necesară aplicarea metodelor suplimentare de inducere a travaliului – 27 (35,37±5,28%) de cazuri. Declanșarea travaliului prin amniotomie în lotul de cercetare L_{1A} s-a efectuat în 23,17±4,66% din cazuri, ceea ce este veridic mai frecvent decât în lotul de cercetare L_{1B} (8,54±3,09%, RR=2,71; 95% ÎÎ – 1,2066-6,1060; p<0,05) (Tabelul 4.17).

Tabelul 4.17. Metoda de declanșare a travaliului la gestantele din loturile studiate

Declanșarea travaliului	L _{1A} (n=82)	L _{1B} (n=82)	RR	95% Î	Semnificație, p
	Abs.	Abs.			
Spontan	45	53	0,85	0,6591-1,0938	>0,05
Amniotomie	19	7	2,71	1,2066-6,1060	<0,05
Oxitocină	10	5	2,00	0,7147-5,5964	>0,05
Lipsa declanșării	8	17	0,47	0,2152-1,0293	>0,05

Oxitocina cu scop de declanșare a nașterii a fost administrată în $12,20 \pm 3,76\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} și în $6,10 \pm 2,64\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} fără diferențe statistic semnificative între loturi (RR=2,00; 95% Î – 0,7147-5,5964; p>0,05).

4.3. Valoarea examenului Doppler și a cardiotocografiei în preinducția nașterii premature la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului

Este important ca utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii să nu influențeze negativ asupra mamei și fătului [114]. Pentru a determina efectul preinducției medicamentoase a nașterii asupra stării complexului uteroplacentar și fetoplacentar am evaluat starea fătului efectuând cardiotocografia și dopplerometria. Pentru a realiza acest obiectiv, înainte de administrarea medicamentelor, au fost efectuate cardiotocograma și examenul dopplerometric la 82 de paciente din lotul de cercetare L_{1A}, 82 de paciente din lotul de cercetare L_{1B}. De asemenea, CTG s-a efectuat și la 84 de paciente din lotul de control. Examinarea similară a acelorași paciente s-a realizat repetat după administrarea de medicamente: 200 mg de mifepriston în lotul de cercetare L_{1A} și 25 μg misoprostol în lotul de cercetare L_{1B}.

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 preinducție a nașterii în majoritatea cazurilor nu a scos în evidență semne de suferință fetală. Starea fătului la CTG a fost apreciată ca satisfăcătoare în $82,93 \pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în $85,37 \pm 3,9\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $78,57 \pm 4,48\%$ în lotul de control. CTG suspectă a fost apreciată în $17,07 \pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, $14,63 \pm 3,9\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și în $21,43 \pm 4,48\%$ 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. În toate cele trei loturi de studiu indici CTG patologici nu au fost depistați în niciun caz.

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.

Peste 12 ore după administrarea medicației, la toate pacientele din cele trei loturi a fost efectuată CTG. Analiza datelor obținute a arătat că în lotul de cercetare L_{1A} unde cu scop de preinducție a fost utilizat mifepristonul schimbări statistic semnificative ale CTG nu s-au atestat, astfel CTG normală s-a înregistrat în 75,61±4,74% din cazuri, CTG suspectă în 24,39±4,74% din cazuri, iar CTG patologică nu a existat.

O situație similară s-a observat și în lotul de control, unde CTG normală a constituit 79,76±4,38% din cazuri, CTG suspectă 20,24±4,38% din cazuri, iar CTG patologică nu s-a înregistrat. O situație diferită s-a depistat în lotul de cercetare L_{1B}, unde în scop de preinducție a fost utilizat misoprostolul. În acest lot a existat o modificare statistic semnificativă a rezultatelor, și anume, sporirea numărului de cazuri cu CTG suspectă (29,27±5,02%) ($p<0,05$). Prolungirea înregistrărilor până la 90 min nu a depistat schimbări patologice la CTG, astfel toate cazurile au fost clasificate drept normale.

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 semnificative între loturi (Tabelul 4.18).

Tabelul 4.18. 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: & - $p>0,05$, && - $p<0,05$, &&& - $p<0,01$, &&&& - $p<0,001$

Toate cazurile sus-numite s-au finalizat prin operație cezariană în mod urgent.

Pentru aprecierea stării funcționale a fătului a fost examinat fluxul sangvin în arterele uterine, arterele ombilicale, artera cerebrală medie prin intermediul dopplerometriei (Figura 4.1).

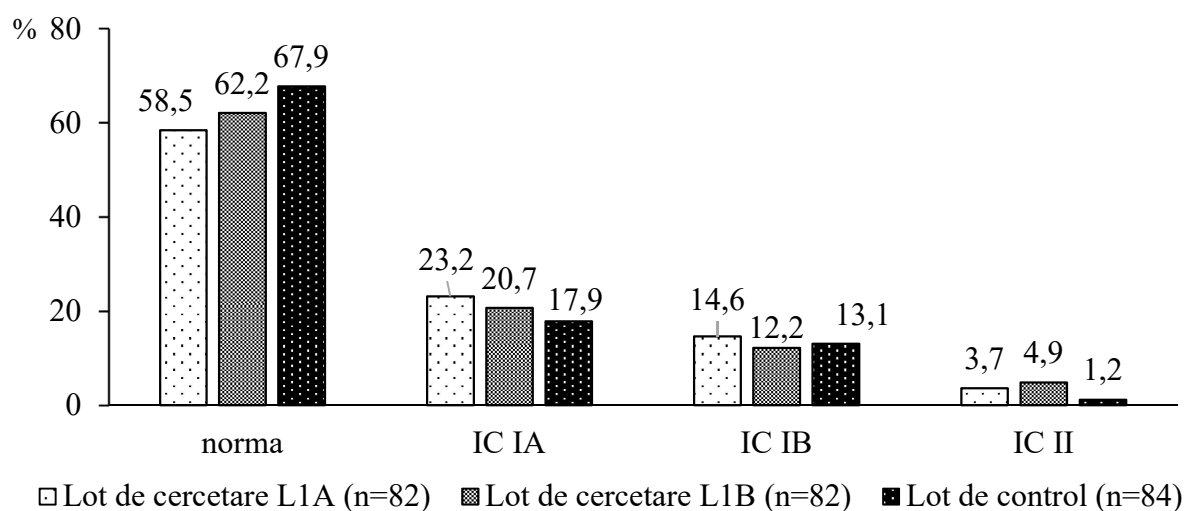


Fig. 4.1. Datele examenului Doppler înainte de administrarea preparatelor (%).

Conform datelor obținute, dereglarea fluxului sangvin pe artera ombilicală la făt apreciată ca insuficiență circulatorie stadiul 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 sub aspect dopplerometric de insuficiență circulatorie stadiul IA a fost diagnosticată în $23,17 \pm 4,66\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în $20,73 \pm 4,48\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $17,86 \pm 4,18\%$ din cazuri în lotul de control. Clinic această patologie era însoțită de preeclampsie.

Schimbarea fluxului sangvin atât pe artera ombilicală, cât și pe arterele uterine sub aspect dopplerometric de insuficiență circulatorie gradul II a fost diagnosticată în $3,66 \pm 2,07\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în $4,88 \pm 2,38\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $1,19 \pm 1,18\%$ în lotul de control. Examenul dopplerometric a arătat că indicele fluxului sangvin pe artera cerebrală medie la făt în toate cazurile a fost în limitele normei.

Examenul dopplerometric repetat (2 ore după administrarea medicamentului) la pacientele din loturile de cercetare nu a evidențiat modificări statistic semnificative. Astfel, dereglarea fluxului sangvin pe artera ombilicală la făt sub aspect de insuficiență circulatorie IB a fost diagnosticată în $17,07 \pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, și în $14,63 \pm 3,90\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B}. Schimbări ale fluxului sangvin la nivelul arterelor uterine sub formă de insuficiență circulatorie gradul IA au fost determinate în $24,39 \pm 4,72\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, $25,61 \pm 4,82\%$ în lotul de cercetare L_{1B}. Schimbări ale fluxului sangvin la nivelul cordonului ombilical și al vaselor uterine sub formă de insuficiență circulatorie gradul II au fost diagnosticate în $4,88 \pm 2,38\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} și în $7,32 \pm 2,88\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B}. Indicii examenului dopplerometric al fluxului sangvin pe artera cerebrală medie la făt în toate cazurile a fost în limitele normei.

Tabelul 4.19. Dinamica schimbărilor dopplerometrice în loturile studiate

Criteriu	Inițial	Peste 2 ore	RR	95%ÎÎ	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

Conform datelor examenului dopplerometric, în procesul de preinducție a nașterii atât mifepristonul, cât și misoprostolul (fără diferență semnificativă) nu afectează starea complexului uter-făt-placentă (Tabelul 4.19).

4.4. Particularitățile evoluției travaliului și perioadei puerperale la gravidele cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului în funcție de metoda de preinducție a nașterii

Următoarea etapă a cercetării noastre a avut ca scop evaluarea particularităților evoluției travaliului și a perioadei puerperale la gravidele cu RDIUF în funcție de metoda de preinducție a nașterii. Pentru realizarea acestui scop, a fost analizată nașterea și perioada postnatală la 82 de paciente din lotul de cercetare L_{1A}, la 82 de paciente din lotul de cercetare L_{1B} și la 84 de paciente din lotul de control.

Apreciind particularitățile clinice ale debutului travaliului, noi am stabilit că scurgerea prematură a lichidului amniotic a avut loc în mai mult de 50% din cazuri din loturile studiate, fără diferențe statistic semnificative între loturi. Astfel, în lotul de cercetare L_{1A} această complicație a fost diagnosticată în 54,88±5,50% din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} în 63,41±5,32%, iar în lotul de control în 51,19±5,45% din cazuri. Studiul caracterului activității de naștere a evidențiat că la majoritatea pacientelor travaliul a decurs fără dereglarea funcției contractile uterine. Insuficiența forțelor de contracție a fost diagnosticată în 5 (6,1±2,64%) cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în 7 (8,54±3,08%) cazuri în lotul de cercetare L_{1B} cu lipsa diferenței statistic veridice între loturi ($p_{1A-1B}>0,05$) și în 13 (15,48±3,95%) cazuri din lotul de control cu diferență semnificativă între L_{1A} și L₀ ($p_{1A-0}<0,05$). Conform studiului dat, la administrarea mifepristonului și misoprostolului, scade necesitatea administrării suplimentare a uterotonicele (oxitocina). Dimpotrivă, mifepristonul

contribuie la reducerea riscului și a frecvenței apariției insuficienței forțelor de contracție uterine, datorită măririi sensibilității miometrului către oxitocina endogenă [34].

Disfuncția activității de naștere a predominat în lotul de cercetare L_{1B} ($4,88 \pm 2,40\%$), în lotul de control constituind $2,38 \pm 1,66\%$, iar în lotul de cercetare L_{1A} această complicație nefiind depistată. Semne de hiperstimulare a nașterii au fost observate numai în lotul de cercetare L_{1B} în număr total de 8 cazuri ($9,76 \pm 3,28\%$, $p < 0,01$). Hemoragie patologică în naștere în urma decolării de placentă normal inserată 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 în mod urgent. În celelalte loturi această complicație nu a fost diagnosticată.

În urma aprecierii stării intranatale a fătului s-a depistat că mai frecvent hipoxia fetală în naștere a fost diagnosticată în lotul la care s-a administrat misoprostol – 18 ($21,95 \pm 4,57\%$, $p < 0,05$) cazuri, în comparație cu lotul la care s-a folosit mifepristonul – 8 ($9,76 \pm 3,28\%$) cazuri și în lotul de control – 8 ($9,52 \pm 3,20\%$) cazuri, fiind determinată în general de dereglarea funcției de contracție a uterului.

Ruptura colului uterin de gradele I și II a fost diagnosticată de 3 ori mai frecvent la pacientele din lotul de control, decât în caz de administrare a 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 statistic între loturi ($p > 0,05$). Datele obținute de noi confirmă acțiunea pozitivă (benefică) a acestui antigestagen asupra schimbărilor structurale ale colului uterin și coincid cu datele din literatura de specialitate (Figura 4.2) [25].

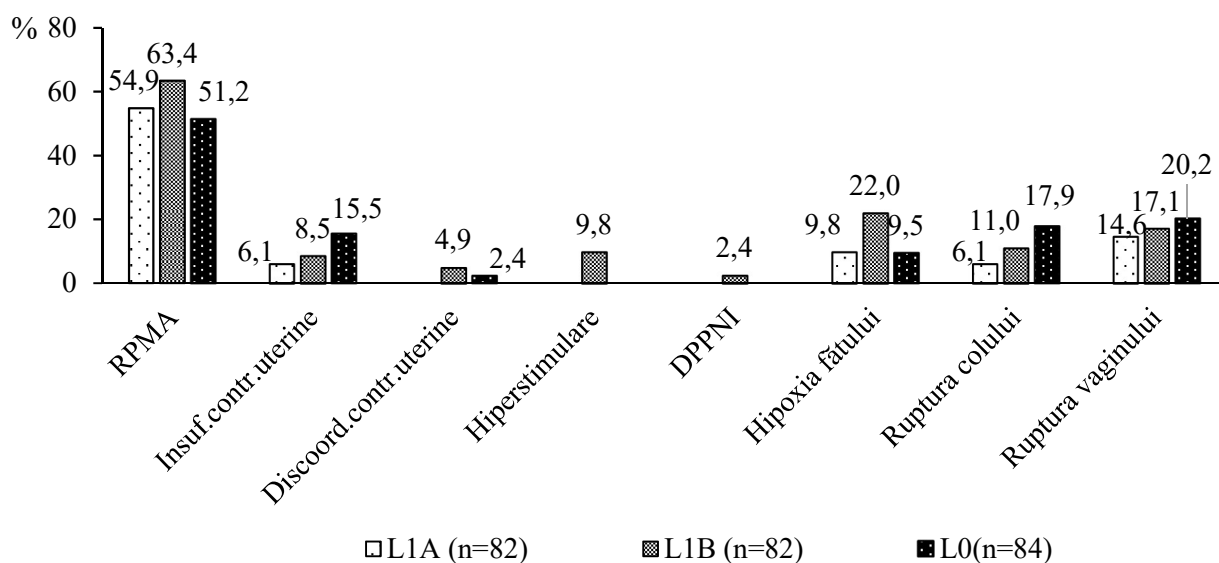


Fig. 4.2. Complicațiile nașterii la parturientele incluse în studiu (%).

Ruptura vaginului s-a înregistrat în $14,63 \pm 3,90\%$ cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $17,07 \pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $20,24 \pm 4,38\%$ din cazuri în lotul de control, fără diferențe statistic semnificative între loturi ($p > 0,05$).

Analizând procesul de naștere, am determinat 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} vs 78 ($92,86 \pm 2,81\%$) din lotul de control ($RR=0,95$; $95\% \text{ Î} - 0,86-1,045$; $p > 0,05$), vs 62 ($75,61 \pm 4,74\%$) de paciente din lotul de cercetare L_{1B} ($RR=1,161$; $95\% \text{ Î} - 1,003-1,345$; $p < 0,05$).

Nașterea a fost rezolvată prin operație cezariană în mod urgent la 10 ($12,20 \pm 3,61\%$) femei din lotul de cercetare L_{1A} vs 20 ($24,39 \pm 4,74\%$) de parturiente din lotul de cercetare L_{1B} ($RR=0,5$; $95\% \text{ Î} - 0,2496-1,00$; $p > 0,05$), vs 6 ($7,14 \pm 2,81\%$) din lotul de control ($RR=1,707$; $95\% \text{ Î} - 0,6503-1,6191$; $p > 0,05$) (Figura 4.3).

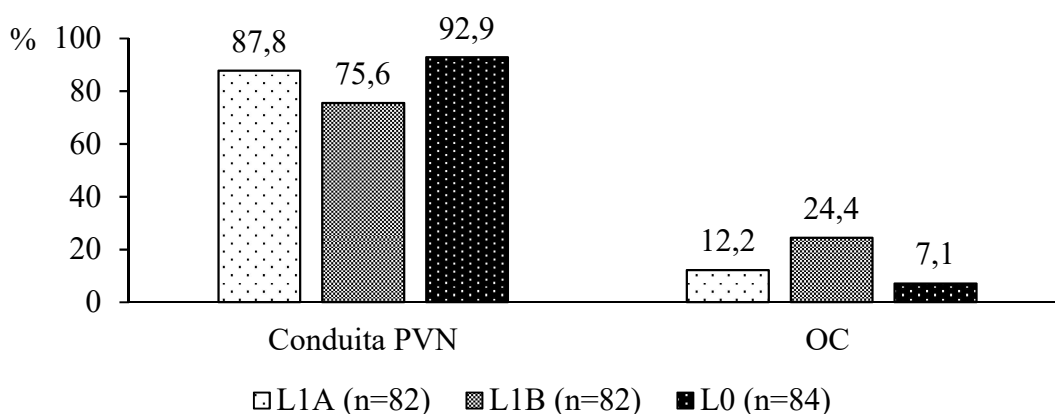


Fig. 4.3. Conduita nașterii la pacientele din loturile studiate (%).

Am constatat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic dintre rezultatele obținute în lotul de cercetare L_{1B} și lotul de control, și anume: în cazul utilizării misoprostolului cu scop de preinducție a nașterii, de cele mai dese ori nașterile se terminau prin operație cezariană, în comparație cu nașterile a căror travaliu debuta de sine stătător ($RR=3,415$; $95\% \text{ Î} - 1,445-8,07$; $p < 0,01$) (Tabelul 4.20).

Tabelul 4.20. 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% Î	p	RR	95% Î	p	RR	95% Î	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

Printre indicațiile pentru operație cezariană în lotul de control au prevalat travaliul patologic ($7,14 \pm 2,81\%$) și hipoxia fetală ($4,76 \pm 2,32\%$). În urma administrării mifepristonului hipoxia fătului, în $6,10 \pm 2,64\%$ din cazuri, și ineficiența preinducției travaliului, în $9,76 \pm 3,28\%$ din cazuri, au servit drept indicație pentru terminarea nașterii prin operație cezariană (Tabelul 4.21). În lotul cu administrarea misoprostolului indicațiile principale pentru operație cezariană au fost: ineficiența preinducției travaliului ($20,73 \pm 4,48\%$), hipoxia fătului ($7,32 \pm 2,88\%$), DPPNI ($2,44 \pm 1,70\%$).

Tabelul 4.21. Indicațiile pentru operație cezariană la pacientele din loturile studiate (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)
Ineficiența preinducției travaliului	8	$9,76 \pm 3,28$	17	$20,73 \pm 4,48^{**}$	0	-
Hipoxia fătului	5	$6,10 \pm 2,64$	6	$7,32 \pm 2,88$	4	$4,76 \pm 2,32$
Insuficiența forțelor de contracție	0	-	0	-	6	$7,14 \pm 2,81$
DPPNI	0	-	2	$2,44 \pm 1,70$	0	-

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 timpul nașterii PVN, diferențe vădite ale volumului hemoragiei nu au fost înregistrate, în lotul de cercetare L_{1A} acesta a constituit $254,861 \pm 7,80$ ml, în lotul de cercetare L_{1B} $308,065 \pm 27,80$ ml, iar în lotul de control $253,205 \pm 5,16$ ml. Volumul total al pierderii de sânge după nașterea prin operație cezariană în toate cazurile studiate nu a depășit volumul fiziologic, dar au fost semnalate diferențe statistic semnificative dintre lotul de cercetare L_{1A} ($595 \pm 17,96$ ml) și cel de cercetare L_{1B} ($665 \pm 12,88$ ml) (p<0,01) (Tabelul 4.22).

Tabelul 4.22. Pierderea de sânge în naștere la parturientele din loturile studiate

Pierderea de sânge (ml)	L _{1A} (n=82)	L _{1B} (n=82)	L ₀ (n=84)
	X $\pm$ ES	X $\pm$ ES	X $\pm$ ES
După naștere PVN	$254,861 \pm 7,80^*$	$308,065 \pm 27,80^{\&}$	$253,205 \pm 5,16^{\#}$
După OC	$595 \pm 17,96^{***}$	$665 \pm 12,88^{\&}$	$683,333 \pm 68,38^{\#}$

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

Studiul acțiunii metodelor propuse de preinducție asupra evoluției procesului de naștere a demonstrat că pe fundalul administrării atât a mifepristonului, cât și a misoprostolului are loc micșorarea 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±16,26 min, iar în lotul de control acest parametru a fost de 429,69±12,93 min, (p<0,001), ceea ce indică un timp satisfăcător de deschidere a colului uterin în procesul de naștere (Tabelul 4.23). Durata perioadei de expulzie în lotul cu administrare a misoprostolului (19,71±0,97 min) a fost semnificativ mai scurtă decât în lotul de control (25,72±1,48 min, p<0,001) și fără diferențe semnificative, comparativ cu lotul de cercetare L_{1A} (22,94±1,42 min, p>0,05). Durata perioadei a III-a a procesului de naștere în loturile comparate nu s-a deosebit statistic semnificativ: lotul de cercetare L_{1A} (10,76±0,99 min), lotul de cercetare L_{1B} (11,02±1,02 min), lotul de control (9,5±0,78 min) (p >0,05).

Tabelul 4.23. Durata travaliului în loturile investigate

Criteriul	L _{1A} (n=82)	L _{1B} (n=82)	L ₀ (n=84)
	X ± ES	X ± ES	X ± ES
Durata totală a nașterii, min	406,07±16,32*	382,5±16,41&&&&	464,91±13,16###
Perioada I, min	372,43±15,80*	352,10±16,26&&&&	429,69±12,93###
Perioada a II-a, min	22,94±1,42*	19,71±0,97&&&&	25,72±1,48 [#]
Perioada a III-a, min	10,76±0,99*	11,02±1,02	9,5±0,78 [#]

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 efectuate se observă micșorarea semnificativă a duratei totale de naștere în ambele loturi cu pregătirea căilor de naștere: lotul de cercetare L_{1A} (406,07±16,32 min) și lotul de cercetare L_{1B} (382,5±16,41 min) în comparație cu lotul de control (464,91±13,16 min) (p_{L_{1A}-L₀}>0,05, p_{L_{1A}-L_{1B}}<0,01, p_{L_{1B}-L₀}<0,001).

Perioada post-partum la majoritatea pacientelor din lotul de cercetare L_{1A}, din lotul de cercetare L_{1B} și din lotul de control a decurs fără complicații. Hemoragia post-partum a apărut în 5 cazuri (6,10±2,64%) în lotul de paciente cărora li s-a administrat misoprostol, dar în celelalte două loturi astfel de complicație n-a avut loc [13].

Examenul cu ultrasunete efectuat la a 3-a zi după naștere a depistat resturi placentare în 6 (7,32±2,88%) cazuri din lotul de cercetare L_{1A}, în 26 (31,71±5,14%) cazuri din lotul de cercetare L_{1B} (p<0,001) și în 11 (13,10±3,68%) cazuri din lotul de control (p<0,01). Cu scop de tratament, în aceste cazuri, a fost efectuată vacuum-aspirația electrică a cavității uterine. S-a constatat că după utilizarea mifepristonului în perioada post-partum s-au determinat mai puține cazuri de resturi placentare decât în lotul de cercetare L_{1B} (RR=0,32; 95% ÎI – 0,15-0,67; p<0,001).

Subinvoluția uterului s-a dezvoltat în 4 (4,88±2,38%) cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în 7 (8,54±3,09%) cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în 2 (2,38±1,66%) cazuri în lotul de control, fără diferențe statistic semnificative între loturi (Figura 4.4).

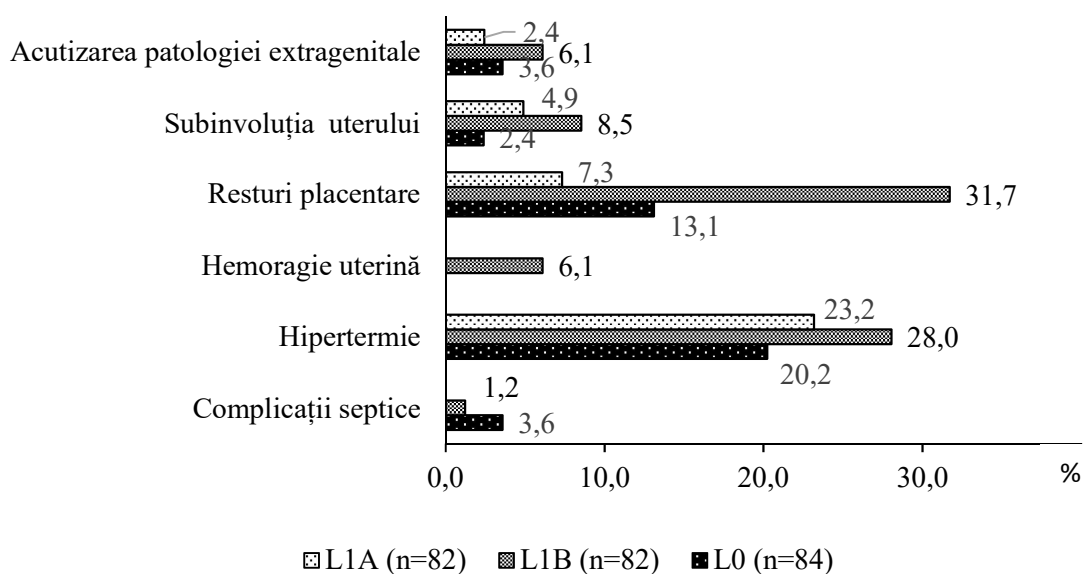


Fig. 4.4. Complicațiile perioadei post-partum în cadrul loturilor studiate (%).

Acutizarea patologiei extragenitale în perioada post-partum în toate cele trei loturi s-a determinat în cazuri unice, fără diferențe statistic semnificative, ceea ce demonstrează lipsa impactului negativ al programării nașterii asupra patologiei extragenitale [13].

4.5. Analiza comparativă a rezultatelor neonatale în loturile de studiu după preinducția nașterii cu mifepriston sau misoprostol

La această etapă a studiului am analizat datele privind dezvoltarea fizică și starea de sănătate a copiilor imediat după naștere, particularitățile decurgerii perioadei neonatale precoce, prezența stărilor patologice neonatale în această perioadă. A fost efectuată analiza comparativă a stării de sănătate a copiilor, în funcție de metoda utilizată pentru preinducția nașterii. Studiul a inclus 248 de copii cu RDIU, care au fost divizați în 3 loturi: de cercetare L_{1A} – 82 de nou-născuți a căror mame au folosit pentru preinducția nașterii mifepriston, de cercetare L_{1B} – 82 de nou-născuți a căror mame au utilizat pentru preinducția nașterii misoprostol, lotul 0 (de control) – 84 de nou-născuți din mame la care nașterea a survenit spontan.

În lotul de cercetare L_{1A} vârsta gestațională la momentul nașterii a fost de $34,76 \pm 0,22$ săptămâni de amenoree, fără diferențe semnificative față de lotul de cercetare L_{1B} ($34,25 \pm 0,22$) și lotul de control ($34,79 \pm 0,19$) ($p > 0,05$). Valorile medii ale greutății corporale și taliei copiilor sunt prezentate în Tabelul 4.24. Datele prezentate arată că greutatea corporală medie a nou-născuților mamelor din toate loturile nu diferă semnificativ și a constituit, corespunzător: $1803,9 \pm 43,85$ g, $1788,9 \pm 45,04$ g și $1867,3 \pm 42,81$ g ($p > 0,05$).

Tabelul 4.24. Datele antropometrice ale nou-născuților din loturile comparate (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)	L _{1B} (n=82)	L ₀ (n=84)
	X ± ES	X ± ES	X ± ES
Termen de gestație	34,76±0,22*	34,25±0,22&	34,79±0,19 [#]
Masa la naștere, g	1803,9±43,85*	1788,9±45,04&	1867,3±42,81 [#]
Talia, cm	43,63±0,36*	43,21±0,39&	43,7±0,42 [#]

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

Compararea taliei nou-născuților în funcție de metoda de preinducție a arătat că între parametrii analizați ai copiilor din loturile de cercetare L_{1A}, de cercetare L_{1B} și de control nu au existat diferențe statistic semnificative. În funcție de sex, au predominat nou-născuții de sex feminin în lotul de cercetare L_{1A} și în lotul de cercetare L_{1B}, fără diferențe statistic semnificative între loturi. Astfel, fete s-au născut în lotul de cercetare L_{1A} în 56,10±5,48% din cazuri, în 57,32±5,46% din cazuri în lotul de cercetare L_{1B}. În lotul de control raportul băieți/fete a fost egal.

Distribuția greutății nou-născuților în funcție de vârsta gestațională este prezentată în Figura 4.5. Conform rezultatelor obținute, greutatea nou-născuților la diferite termene de gestație nu a înregistrat deosebiri esențiale între loturi, ceea ce denotă omogenitatea loturilor și compararea lor obiectivă. De aceleași criterii ne-am condus și la determinarea indicilor taliei nou-născuților, și la distribuirea cazurilor conform termenelor de gestație.

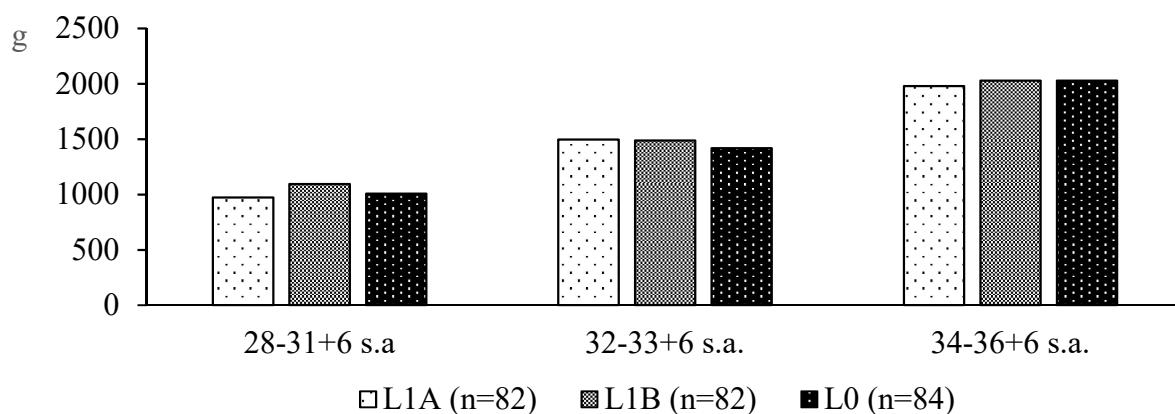


Fig. 4.5. Distribuția cazurilor după masa corporală conform termenului de sarcină (%).

Analizând tipul de RDIU, am constatat că în toate cele trei loturi predomină forma asimetrică de retard, ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate [47, 61]. Anume în lotul de cercetare L_{1A} s-au născut 31 (37,8±5,35%) copii cu RDIU simetric și 51 (62,2±5,35%) de copii cu RDIU asimetric, în lotul de cercetare L_{1B} s-au născut 32 (39,02±5,39%) de copii cu RDIU simetric și 50 (60,98±5,39%) de copii cu RDIU asimetric, în lotul de control, respectiv, 31

(36,9±5,26%) de copii cu RDIU simetric și 53 (63,1±5,26%) de copii cu RDIU asimetric, fără diferențe semnificative între loturi.

Tabelul 4.25. Distribuția cazurilor conform tipului și gradului de retard (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
RDIU simetric	31	37,8±5,35*	32	39,02±5,39&	31	36,9±5,26 [#]
RDIU asimetric	51	62,2±5,35*	50	60,98±5,39&	53	63,1±5,26 [#]
RDIU<10‰->5‰	40	48,78±5,51*	48	58,54±5,44&	38	45,24±5,43 [#]
RDIU<5‰->3‰	42	51,22±5,51*	34	41,46±5,44&	46	54,76±5,43 [#]

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 funcție de gradul RDIU, rezultatele au fost următoarele: în lotul de cercetare L_{1A} RDIU cu masa nou-născutului <10‰ - >5‰ a fost diagnosticat în 48,78±5,51% din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} în 58,54±5,44% din cazuri, în lotul de control în 45,24±5,43% din cazuri. RDIU cu greutatea nou-născutului <5‰ - >3‰ s-a depistat în 51,22±5,51% din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, în 41,46±5,44% din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în 54,76±5,43% din cazuri în lotul de control, fără diferențe statistic semnificative între loturi (p>0,05) (Tabelul 4.25). Distribuția după tipul de RDIU ținând cont de termenul de gestație arată că odată cu creșterea termenului de graviditate se mărește și numărul cazurilor de retard cu forma asimetrică și se micșorează numărul cazurilor de RDIU cu forma simetrică (Figura 4.6), ceea ce confirmă teza că forma de RDIU asimetrică se dezvoltă în perioadele de mai târziu ale sarcinii, fapt menționat și în literatura de specialitate [47].

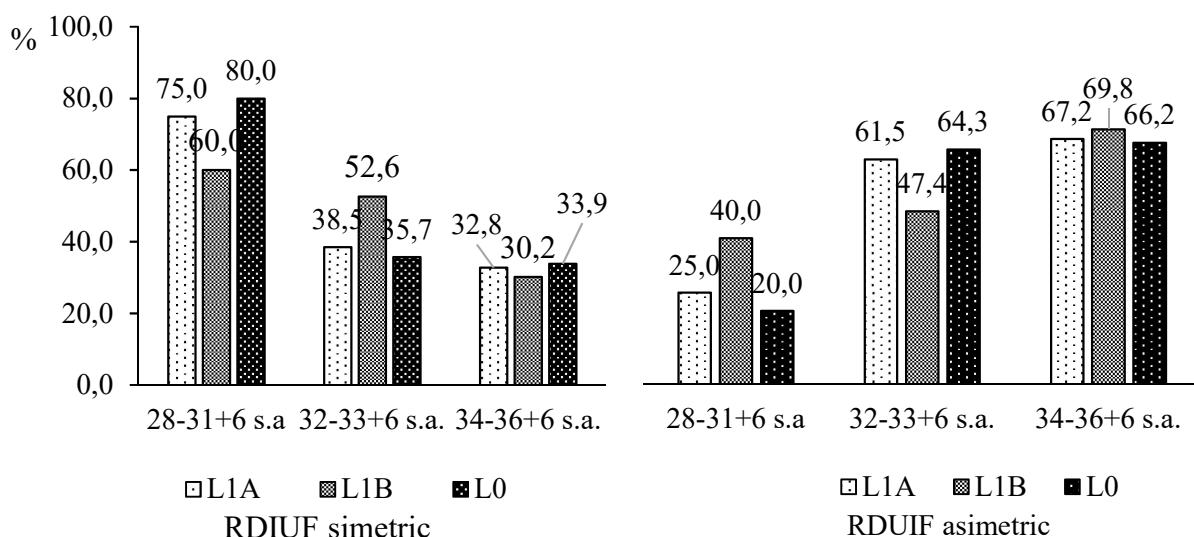


Fig.4.6. Distribuția cazurilor după tipul de retard de dezvoltare intrauterină conform termenului de sarcină (%).

Postnatal, starea fătului este reflectată în primele trei zile (72 de ore) ale perioadei neonatale precoce care la rândul lor au fost analizate. Nou-născuții au fost evaluați după scorul Apgar la primul și la al cincilea minut de viață.

Au fost determinate diferențe statistice semnificative ($p < 0,001$), în scorul mediu Apgar la primul minut de viață în rândul nou-născuților din lotul de cercetare L_{1A} ($6,73 \pm 0,1$ p.) și din lotul de cercetare L_{1B} ($6,07 \pm 0,13$ p.), precum și între lotul de cercetare L_{1B} și lotul de control ($6,80 \pm 0,12$ p.). La al cincilea minut de viață la nou-născuții din lotul de cercetare L_{1A} scorul Apgar ($7,29 \pm 0,08$ p.) nu a avut diferențe semnificative față de lotul de control ($7,42 \pm 0,1$ p.) ($p > 0,05$). În lotul de cercetare L_{1B} scorul Apgar mediu la al cincilea minut de viață a constituit $6,76 \pm 0,11$ p., ceea ce este semnificativ mai mic în comparație cu lotul de control ($p < 0,001$), precum și cu lotul de cercetare L_{1A} ($p < 0,001$) (Tabelul 4.26).

Tabelul 4.26. Scorul Apgar mediu la nou-născuții din loturile examinate

Criteriu	L_{1A} (n=82)	L_{1B} (n=82)	L_0 (n=84)
	X $\pm$ ES	X $\pm$ ES	X $\pm$ ES
Scorul Apgar mediu la 1 min	$6,73 \pm 0,10^{****}$	$6,07 \pm 0,13\&\&\&$	$6,80 \pm 0,12^{\#}$
Scorul Apgar mediu la 5 min	$7,29 \pm 0,08^{****}$	$6,76 \pm 0,11\&\&\&$	$7,42 \pm 0,10^{\#}$

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

- L_{1A}/L_0 : # - $p > 0,05$, ## - $p < 0,05$, ### - $p < 0,01$, #### - $p < 0,001$

& - L_{1B}/L_0 : & - $p > 0,05$, && - $p < 0,05$, &&& - $p < 0,01$, &&&& - $p < 0,001$

În primul minut de viață în lotul de control mai puțini nou-născuți ($75,00 \pm 4,72\%$) au fost apreciați cu scor Apgar 4-7 puncte decât în lotul de cercetare L_{1B} ($93,90 \pm 2,64\%$) ($p < 0,001$), în același timp, fără diferență semnificativă în comparație cu lotul de cercetare L_{1A} ($86,59 \pm 3,76\%$) ($p > 0,05$). Nou-născuți cu scor Apgar > 7 puncte, în lotul de cercetare L_{1A} , au fost în $12,20 \pm 3,61\%$ din cazuri fiind semnificativ mai mare ($p < 0,001$) decât în lotul de cercetare L_{1B} 0% , și fără diferențe statistice semnificative față de lotul de control ($21,43 \pm 4,48\%$). În lotul de cercetare L_{1B} , comparativ cu lotul de control, numărul nou-născuților apreciați cu scor Apgar > 7 puncte a fost semnificativ mai mic ($p < 0,001$). În minutul 5 de viață, cu scorul Apgar > 7 puncte în lotul de cercetare L_{1A} s-au născut $41,46 \pm 5,44\%$ dintre copii, indice semnificativ mai mare ($p < 0,01$) decât în lotul de cercetare L_{1B} ($19,51 \pm 4,38\%$) și nu diferă statistic ($p > 0,05$) de lotul de control, care a constituit $54,76 \pm 5,43\%$. În lotul de cercetare L_{1B} numărul nou-născuților 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 $80,49 \pm 4,38\%$, 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±1,18%, p>0,05) (Tabelul 4.27).

Tabelul 4.27. Repartizarea nou-născuților în raport cu scorul Apgar (abs.; %)

Criteriu	L _{1A} (n=82)		L _{1B} (n=82)		L ₀ (n=84)	
	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)
<i>Apgar primul minut</i>						
1-3 puncte	1	1,22±1,21*	5	6,10±2,64&	3	3,57±2,07 [#]
4-7 puncte	71	86,59±3,76*	77	93,90±2,64&&&&	63	75,00±4,72 [#]
>7 puncte	10	12,20±3,61****	0	0,00	18	21,43±4,48 [#]
<i>Apgar minutul al 5-lea</i>						
1-3 puncte	0	0	0	0	1	1,19±1,18 [#]
4-7 puncte	48	58,54±5,44***	66	80,49±4,38&&&&	37	44,05±5,42 [#]
>7 puncte	34	41,46±5,44***	16	19,51±4,38&&&&	46	54,76±5,43 [#]

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

Aprecierea stării generale a copiilor la naștere a arătat că mifepristonul nu acționează negativ asupra stării nou-născutului coform scorului Apgar. Conform datelor obținute în cele trei loturi, creșterea termenului de sarcină este asociată cu un scor Apgar mai înalt (Figura 4.7).

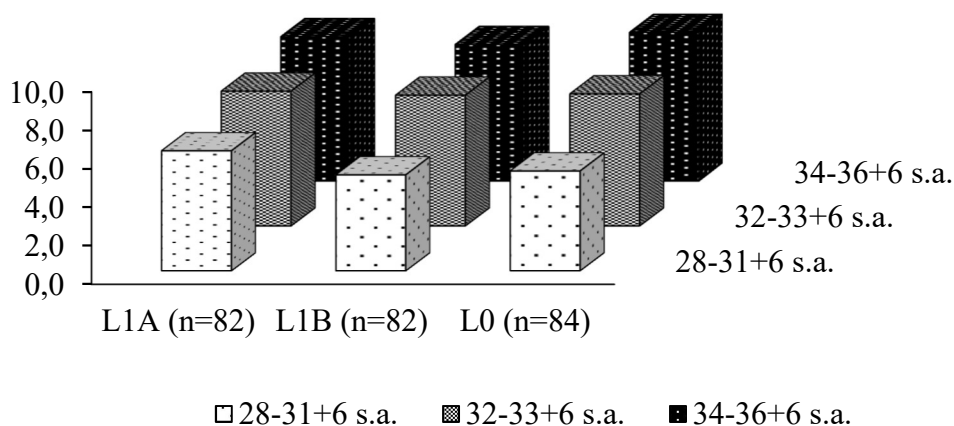


Fig. 4.7. Scorul Apgar mediu la al 5-lea minut în raport cu termenul de gestație (%).

Majoritatea nou-născuților au avut nevoie de îngrijiri suplimentare, fiind plasați în secția reanimare și terapie intensivă din cauza patologiei neonatale inițiale, precum și a complicațiilor asociate nașterii premature. În secția de reanimare și terapie intensivă neonatală au fost transferați 63 de copii (76,83±4,66%) din lotul de cercetare L_{1A}, 73 de copii (89,02±3,45%) din lotul de cercetare L_{1B} și 56 de copii (66,67±5,14%) din lotul de control (Figura 4.8).

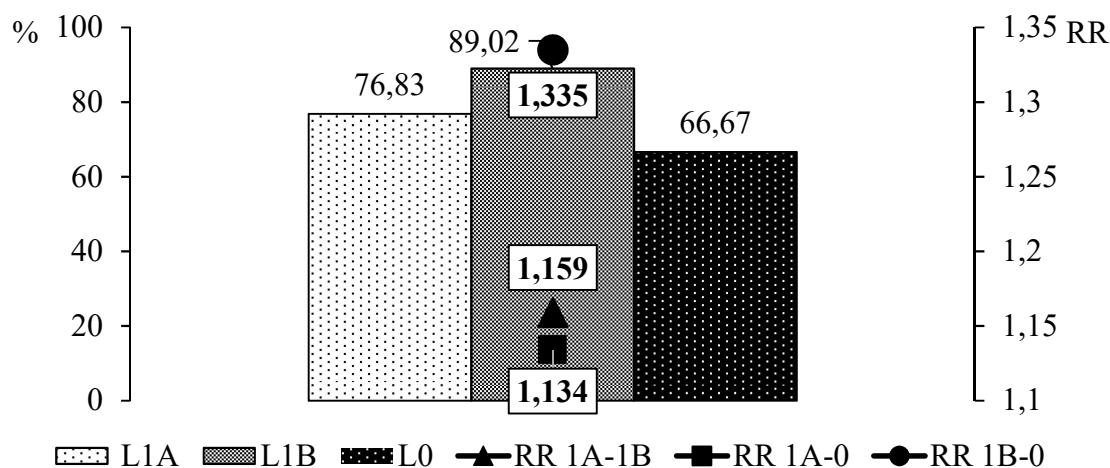


Fig. 4.8. Rata copiilor transferați în secția de reanimare și terapie intensivă (%).

Conform datelor obținute, copiii născuți de mamele la care preinducția nașterii s-a efectuat cu misoprostol au necesitat mai frecvent tratament în unitatea de terapie intensivă și reanimare neonatală, comparativ cu nou-născuții din lotul de cercetare L_{1A} (RR=1,159; 95% ÎÎ – 1,006-1,334; p<0,05) și din lotul de control (RR=1,335; 95% ÎÎ – 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% ÎÎ – 0,9333-1,378; p>0,05).

SDR este un sindrom care însoțește frecvent nașterile premature, de regulă, predominând la termene de până la 34 de săptămâni ale gravidității. Conform opiniilor unor autori [129], în cazurile nașterilor premature însoțite cu RDIU, acestea se complică cu hipoxia intrauterină a fătului care este direct dependentă de severitatea RDIU. Alți cercetători afirmă că hipoxia cronică intrauterină accelerează maturarea pulmonară [168]. La examinarea nou-născuților sindromul de detresă respiratorie (SDR) a fost diagnosticat în 11 (13,41±3,76%) cazuri ale lotului de cercetare L_{1A}, în 14 (17,07±4,15%) cazuri ale lotului de cercetare L_{1B} și în 17 (20,24±4,38%) cazuri ale lotului de control fără diferențe statistic semnificative între loturi (p>0,05).

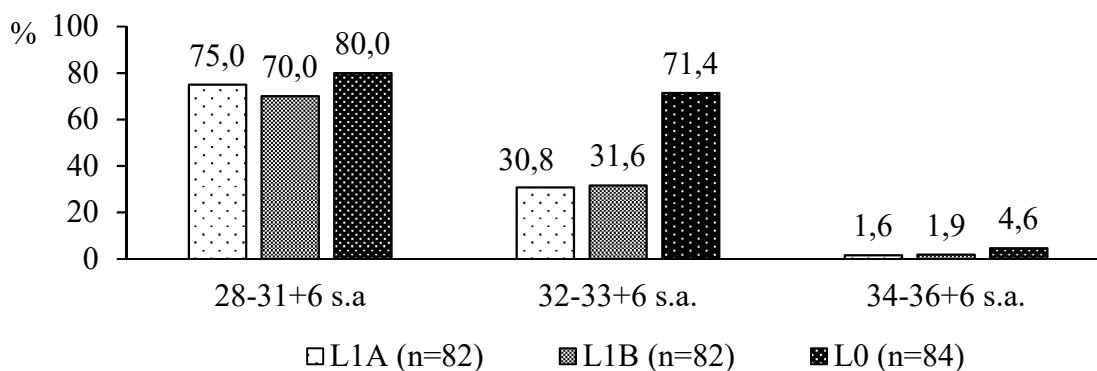


Fig. 4.9. Distribuția cazurilor complicate cu sindromul de detresă respiratorie conform termenului de sarcină (%).

În investigația de față noi am constatat un nivel mai jos al SDR în lotul de cercetare L_{1A} (30,77±13,32%), și în lotul de cercetare L_{1B} (31,58±10,96%) comparativ cu cel de control (71,43±12,53%) la termen de 32-33⁺⁶ s.a., ceea ce corelează cu succesul efectuării curei complete de profilaxie a acestui sindrom înainte de preinducția nașterii sau cu lipsa profilaxiei în lotul de control (Figura 4.9).

Deregări metabolice ca și manifestare a afectării intrauterine a fătului au fost atestate în prima oră de viață a copilului și s-au constatat în 14 (17,07±4,15%) cazuri din lotul de cercetare L_{1A}, în 23 (28,05±4,96%) de cazuri din lotul de cercetare L_{1B} și în 13 (15,48±3,95%) cazuri din lotul de control cu diferențe statistic semnificative între lotul de cercetare L_{1B} și cel de control (p<0,05). Rezultatele obținute denotă că în lotul în care a fost utilizat misoprostolul cu scopul preinducției nașterilor s-a dezvoltat hipoxia intrauterină mai des decât în lotul cu naștere spontană, iar în lotul în care li s-a administrat mifepriston, acest lucru nu a fost observat. În stare de hipoglicemie s-au născut 3,66±2,07% dintre copiii din lotul de cercetare L_{1A}, 4,88±2,38% din lotul de cercetare L_{1B} și 4,76±2,32% din lotul de control, fără diferențe statistic semnificative între loturi (p>0,05). Hiperbilirubinemia a fost diagnosticată în fiecare al treilea caz în toate cele trei loturi studiate. Ea s-a depistat în 30,49±5,08% din cazuri în lotul de cercetare L_{1A}, 36,59±5,32% din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și 40,48±5,36% din cazuri în lotul de control, fără diferențe semnificative (p>0,05).

Analizând morbiditatea în perioada neonatală precoce, în cele mai multe cazuri nu s-au atestat deosebiri semnificative între loturi. În cele trei loturi s-au diagnosticat boli, cum ar fi: pneumonia congenitală, sepsisul, enterocolita ulceronecrotică, intoleranța alimentară (Figura 4.10).

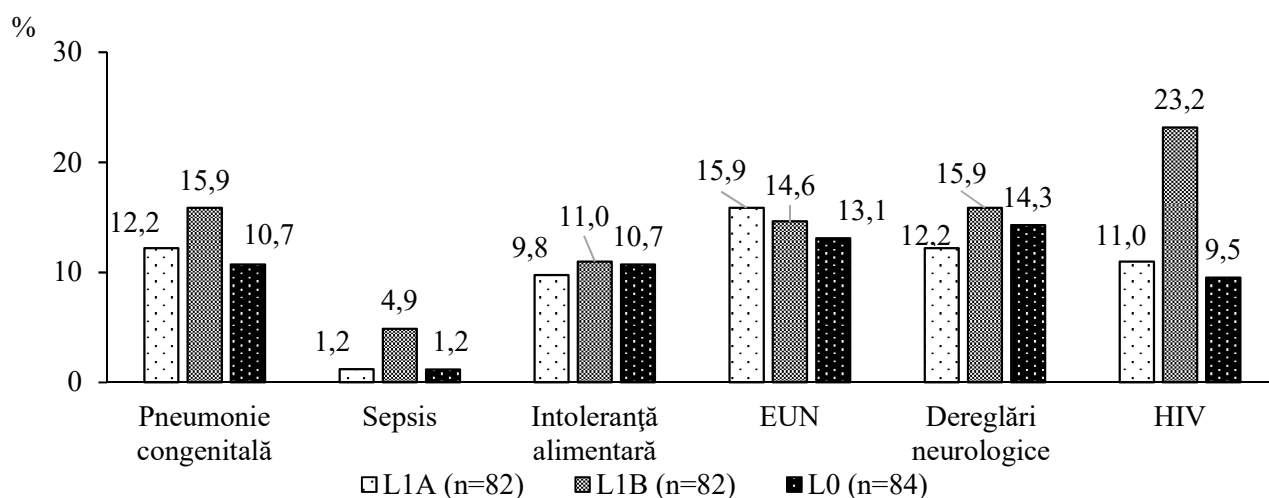


Fig. 4.10. Structura comorbidității neonatale precoce din loturile studiate (%)

Infecția intrauterină sub formă de pneumonie congenitală s-a dezvoltat în fiecare al 9-lea – al 10-lea caz, fără diferențe semnificative între loturi. Astfel, s-a stabilit că preinducția nașterii nu conduce la creșterea frecvenței acestei complicații.

Perioadă neonatală complicată cu sepsis s-a depistat în $1,22 \pm 1,21\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $4,88 \pm 2,38\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și în $1,19 \pm 1,18\%$ din cazuri în lotul de control, fără diferențe semnificative între loturi ($p > 0,05$).

Complicația caracteristică pentru RDIU al copilului în perioada neonatală care este intoleranța alimentară s-a dezvoltat în 8 ($9,76 \pm 3,28\%$) cazuri ale lotului de cercetare L_{1A} , în 9 ($10,98 \pm 3,45\%$) cazuri ale lotului de cercetare L_{1B} și în 9 ($10,71 \pm 3,37\%$) cazuri ale lotului de control fără diferențe semnificative între loturi ($p > 0,05$). Enterocolita ulceronecrotică a apărut în 13 ($15,85 \pm 4,03\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în 12 ($14,63 \pm 3,90\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în 11 ($13,10 \pm 3,68\%$) cazuri în lotul de control, diferențe mari între loturi nu s-au depistat ($p > 0,05$).

HIV s-a dezvoltat în 9 ($10,98 \pm 3,45\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în 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 ($p < 0,05$).

Tabelul 4.28. Comorbiditățile nou-născuților din loturile studiate

Criteriu	Riscul relativ (RR)					
	RR_{1A-1B}	95%ÎÎ	RR_{1A-0}	95%ÎÎ	RR_{1B-0}	95%ÎÎ
SDR	0,7857	0,3794-1,627	0,6628	0,3309-1,328	0,8436	0,4455-1,598
Deregl. metabolice	0,6087	0,3375-1,098	1,103	0,5529-2,201	1,812	0,9865-3,33
Hipoglicemie	0,75	0,1733-3,246	0,7683	0,1774-3,327	1,024	0,265-3,959
Hiperbilirubinemie	0,8943	0,5776-1,385	0,7532	0,4963-1,143	0,9039	0,6149-1,329
Pneumonie congenitală	0,7692	0,3578-1,654	1,138	0,4877-2,656	1,48	0,6692-3,272
Sepsis	0,25	0,02855-2,189	1,024	0,06517-16,1	4,098	0,4679-3,589
Intoleranță alimentară	0,8889	0,3608-2,19	0,9106	0,3693-2,245	1,024	0,4282-2,451
EUN	1,083	0,5261-2,231	1,211	0,5759-2,545	1,118	0,5229-2,388
Deregl. neurologice	0,7692	0,3578-1,654	0,8537	0,3905-1,866	1,11	0,5385-2,287
HIV	0,4737	0,2279-0,9845	1,152	0,4674-2,84	2,433	1,129-5,244

Astfel, datele din observările clinice ale debutului perioadei neonatale precoce au demonstrat că mifepristonul nu are efecte adverse asupra stării nou-născutului în cazul administrării acestuia, în comparație cu misoprostolul, la administrarea căruia s-au constatat mai multe cazuri de hemoragii intraventriculare (Tabelul 4.28).

4.6. Particularități morfopatologice ale complexelor placentare asociate nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului

Următoarea etapă în cercetarea noastră este studiul morfopatologic al lojei placentare după naștere. Scopul studiului vizează elucidarea particularităților morfopatologice în complexele placentare din nașteri premature cu RDIUF în funcție de metoda de preinducție a nașterii.

Investigația macroscopică organometrică a stabilit că în lotul I (de cercetare L_{1A}), ce a inclus complexe placentare aparținând mamelor care au folosit pentru preinducția nașterii mifepriston, greutatea medie a placentei a constituit $316,7 \pm 17,7$ g; în lotul II (de cercetare L_{1B}), ce a inclus complexe placentare de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii Misoprostol, greutatea medie a placentei a constituit $301,3 \pm 16,7$ g, iar în lotul III (de control), ce a inclus complexe placentare provenind de la mame la care nașterea a survenit spontan – $321 \pm 12,4$ g, fără diferențe statistice între loturi ($p > 0,05$) (Figura 4.11). Este necesar de a menționa că în loturile studiate s-au atestat câte 1-2 placentе hipoplazice și placentopatii malformative în formă de inserție patologică a cordonului ombilical, așa ca inserția periferică, marginală și velamentoasă, după cum urmează: în lotul I (de cercetare L_{1A}) – 5 (33,3%), în lotul II (de cercetare L_{1B}) – 6 (40,0%) și în lotul 3 (de control) – 10 (43,5%).

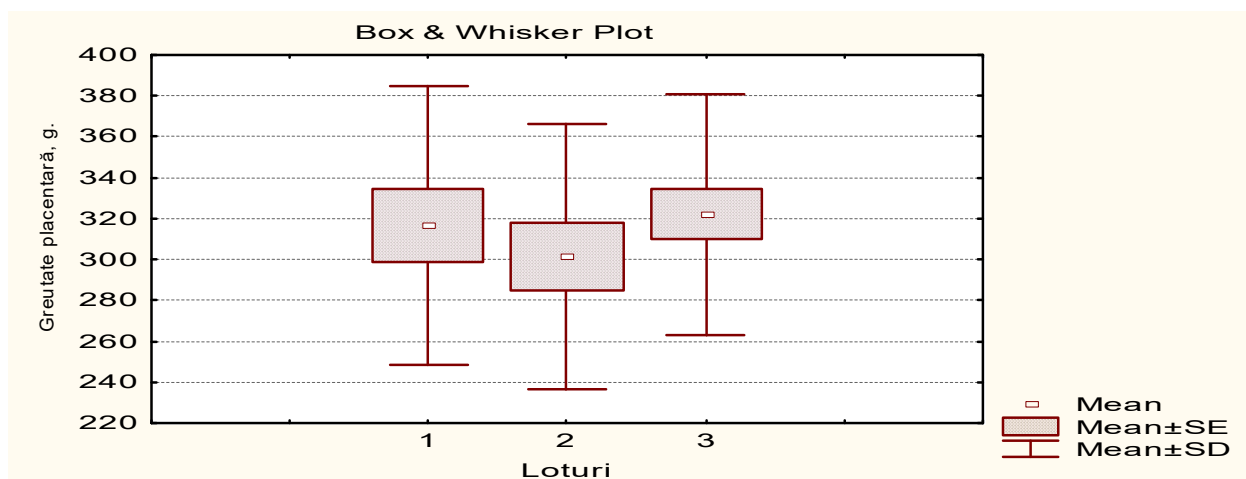


Fig. 4.11. Date comparative ale greutății placentare în cazul retardului de dezvoltare intrauterină al fătului născut prematur în funcție de loturi, unde 1 – lotul de cercetare L_{1A} , 2 – lotul de cercetare L_{1B} și 3 – lotul de control L_0 .

Cercetările histopatologice ale complexelor placentare în loturile examinate au pus în evidență un șir de particularități cu implicarea diferitor structuri morfofuncționale.

O particularitate evidentă atestată în placa corioamnională placentară este ectazia rețelei vasculare arteriale, care uneori era asociată cu calcifiere focală a peretelui vascular și congestie vasculară (Figura 4.12) și manifesta o intensitate variată în loturile cu preinducție a nașterii și în lotul de control. Adesea, structurile placentare manifestau particularități anevrismale ale spațiului intervilos cu conținut sangvin sau fibrino-sangvinolent, mai accentuate în loturile de cercetare L_{1B} și în lotul de control, ele fiind uneori asociate cu infarcte ischemice de diverse dimensiuni (Figura 4.13). Rețeaua vasculară vilară, de asemenea, prezenta adesea particularități vasodilatative atestate în complexele placentare cercetate în formă de microanevrisme cu sau fără dilatarea rețelei venoase a vilozităților adiacente (Figura 4.13).



Fig. 4.12. Dilatarea rețelei arteriale cu calcifierea zonală a peretelui vascular în membrana corioamnională placentară. $\times 25$.

Colorație H&E.

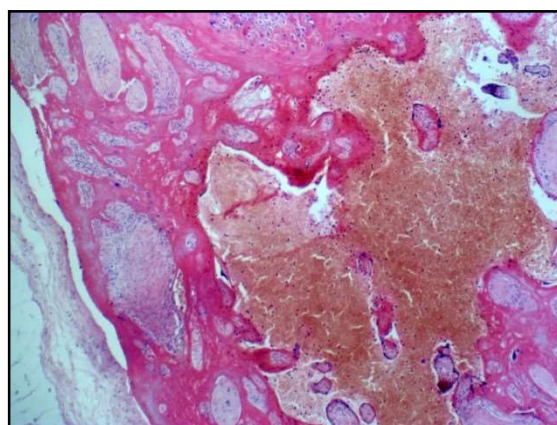


Fig. 4.13. Anevrism intervilos (1) cu infarct ischemic perifocal (2). $\times 25$. Colorație H&E.

Nu în ultimul rând, puteau fi decelate modificări displazice hipertrofico-stenozante ale rețelei vasculare fetale, mai evidente în lotul de cercetare L_{1A}, preponderent în vilozitățile de calibru mare circumscrise pe alocuri de un strat dens de fibrinoid, secondate de angiectazie venoasă în rețeaua vasculară adiacentă (Figura 4.14). Frecvent s-au stabilit trombi de fibrină intravasculari cu migrarea compensatorie subepitelială a colateralelor vasculare, contribuind astfel la ameliorarea funcționabilității barierei fetoplacentare (Figura 4.15).

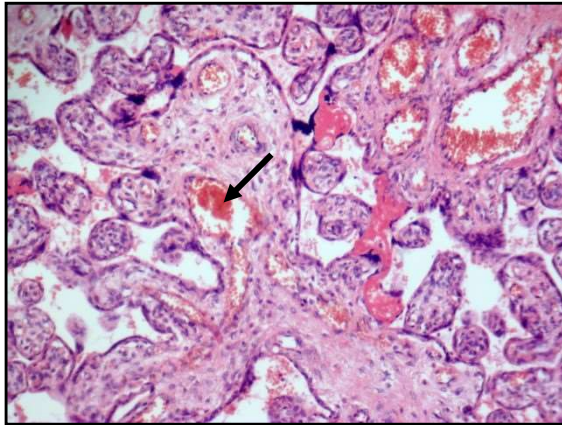


Fig. 4.14. Microanevrism cu dilatarea rețelei venoase în vilozitățile adiacente. ×75.

Colorație H&E.

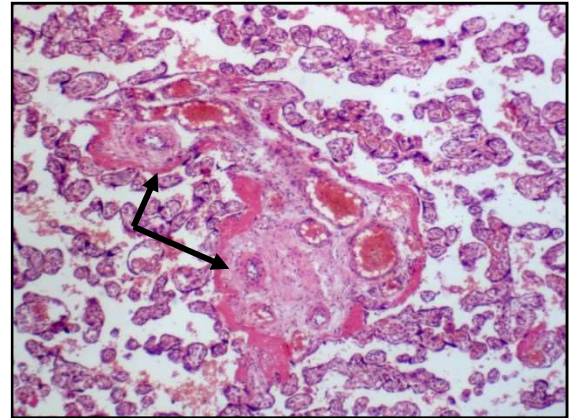


Fig. 4.15. Arteriopatie hipertrofico-stenozantă în vilozitate intermediară. ×25. Colorație H&E.

Uneori puteau fi atestate, în aceeași vilozitate corială, atât particularități hipertrofico-stenozante, cât și trombotico-obliterante asociate cu depuneri marcante de fibrinoid (Figura 4.16).

Totodată, se atestau depuneri de fibrinoid de diversă intensitate, ce erau însoțite de o reacție sclerogenă a stromei vilare și/sau necroză a epiteliului vilar, reducerea considerabilă a spațiului intervilar, în prezența proliferării în muguri a sincițiului, pe alocuri cu neoformarea compensatorie a unor microvilozități coriale, acestea fiind mai accentuate în loturile de cercetare L_{1A} și de control (Figura 4.16).

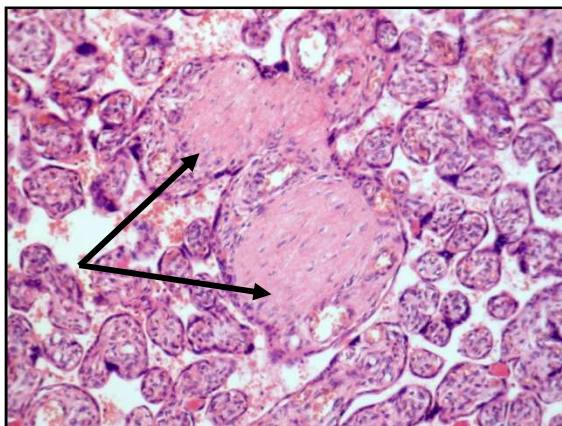


Fig. 4.16. Trombi de fibrină în rețeaua vasculară fetală cu deplasarea compresivă spre periferie a vaselor funcționale. ×100.

Colorație H&E.

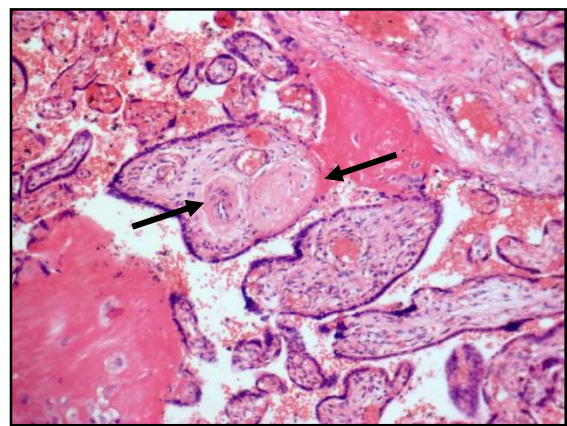


Fig. 4.17. Arteriopatie hipertrofico-stenozantă (→) asociată cu trombi de fibrină intravasculari (←). ×100. Colorație H&E.

În cadrul modificărilor lezionale atestate în loturile cercetate se înscrie și calcifierea de diversă intensitate a diferitor elemente structurale placentare, cu predominare în membrana bazală deciduală și vilozitățile de ancoră subiacente, cu proliferarea compensatorie focală a sincițiului în

zonele limitrofe (Figura 4.17). Uneori, modificările atestate erau însoțite de un edem pronunțat al corioamnionului vilar intermediar care, pe alocuri, era manifestat prin hidropizie stromală vilară însoțită de congestie vasculară marcantă în rețeaua fetală deplasată pronunțat spre periferie și de aglutinarea focală a unor vilozități de calibru mic (Figura 4.18).

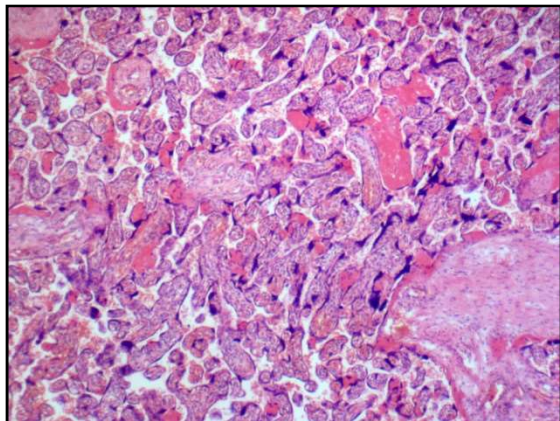


Fig. 4.18. Reacție sclerogenă a stromei vilare, depuneri de fibrinoid cu proliferarea în muguri a sincițiului și formarea unor microvilozități. $\times 25$. Colorație H&E.

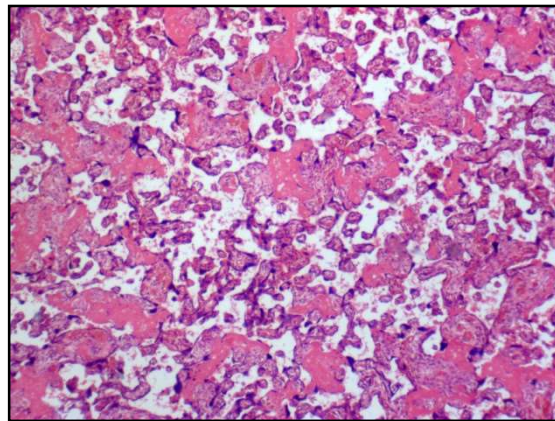


Fig. 4.19. Depuneri abundente de fibrinoid cu procese de necroză epitelială și proliferare a sincițiului. $\times 75$. Colorație H&E.

O altă particularitate evidentă în toate loturile studiate este relevarea în complexele placentare a leziunilor inflamatorii, atestate în 73,6% din cazuri, cu prevalarea tipului ascendent de contaminare, manifestate prin infiltrarea de divers grad de intensitate și răspândire a complexului placentar cu granulocite, adesea cu prezența trombovasculitelor și edemului (Figurile 4.19 – 4.23).

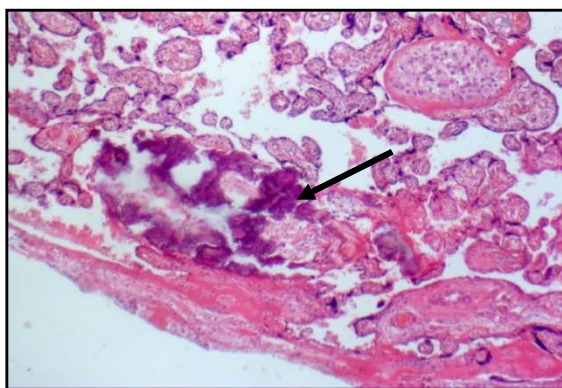


Fig. 4.20. Calcifiere focală cu implicarea membranei deciduale bazale și a vilozităților coriale adiacente. $\times 75$. Colorație H&E.

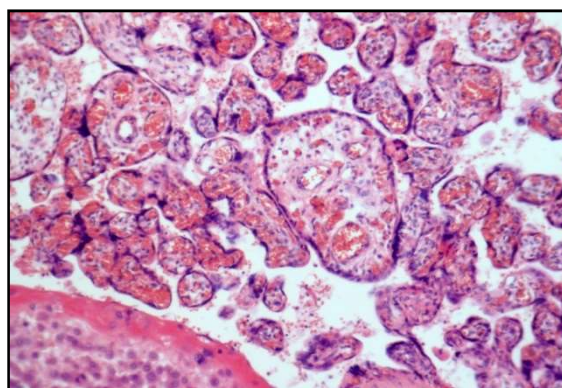


Fig. 4.21. Vilozități intermediare cu hidropizia stromei și „angiomatoză” compensatorie. $\times 100$. Colorație H&E.

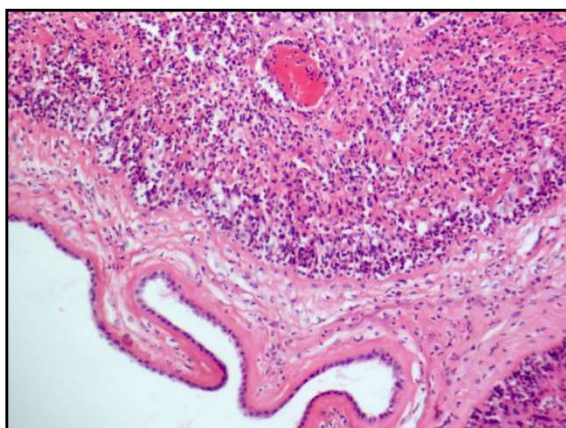


Fig. 4.22. Corioamnionită difuză parietală leucocitară cu trombo-vasculite solitare. $\times 75$.
Colorație H&E.

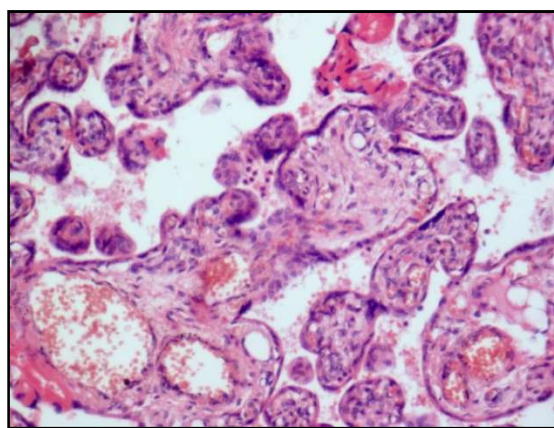


Fig. 4.23. Intervilită leucocitară perivilară în afecțiunea inflamatorie de tip ascendent. $\times 100$. Colorație H&E.

Astfel, complexitatea modificărilor atestate histologic ne demonstrează prezența în complexe placentare din loturile cercetate cu RDIU fetal a unei game lezionale vaste după etiologie, caracter și răspândire, ce caracterizează placentopatia cu efect clinic tardiv manifestată, în special, prin disfuncții circulatorii compensate, evolute la diferite nivele ale complexului placentar, cu impact în creșterea intrauterină a fătului.

Analiza statistică variațională a stabilit că leziuni histopatologice au fost atestate în toate loturile supuse studiului, constituind în lotul 1 – $0,7 \pm 0,1$; în lotul 2 – $0,8 \pm 0,1$ și în lotul 3 – $0,87 \pm 0,07$, fără diferență statistică între loturi ($p > 0,05$) (Figura 4.24).

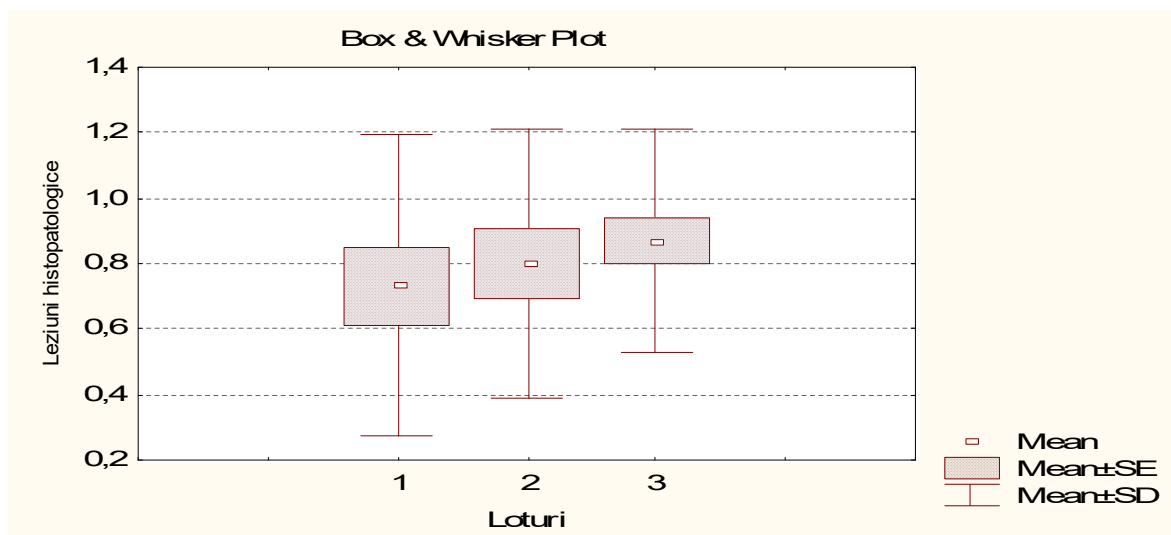


Fig. 4.24. Date comparative ale leziunilor histopatologice în complexe placentare provenite de la mame cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului născut prematur în funcție de loturi, unde:

1 – lotul de cercetare L_{1A} , 2 – lotul de cercetare L_{1B} și 3 – lotul de control L_0 .

Așadar, complexele placentare din nașteri premature cu RDIUF manifestă particularități vasodilatative, inclusiv anevrismale, trombotice, displazice în formă de angiopatie hipertrofico-stenozantă, ischemice și inflamatorii, reflectând manifestările placentopatiei cu fenomene compensatorii de diversă intensitate. Procesul inflamator atestat la un nivel înalt (73,6% din cazuri) poate fi apreciat drept un factor lezional prezent în complexele placentare cu impact în evoluția placentopatiei.

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

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. În cazul când starea fătului permite nașterea pe căi naturale, este foarte importantă pregătirea căilor de naștere. Indicele obiectiv al pregătirii biologice a organismului către naștere reprezintă gradul maturizării colului uterin. În acest context, deosebit de actuală devine pregătirea gravidei pentru naștere cu utilizarea tehnologiilor moderne. 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 mifepristonului.

Unul din obiectivele acestei cercetări științifice este de a elabora un algoritm optim de preinducție a nașterilor premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.

Pe baza Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului, pentru realizarea obiectivului propus a fost efectuat un studiu științific care a inclus 164 de gravide cu RDIUF și căile de naștere nepregătite în termenul de sarcină 28-36⁺⁶ s.a. au fost divizate în loturi: de cercetare L_{1A} a inclus 82 de femei gravide cu RDIUF, la care nașterea a fost declanșată prin administrarea preparatului mifepriston, și 82 de nou-născuți ai lor; de cercetare L_{1B} a inclus 82 de femei gravide cu RDIUF, la care nașterea a fost declanșată prin administrarea preparatului misoprostol, și 82 de nou-născuți ai lor.

Metodele de evaluare a gradului pregătirii biologice a colului uterin precum - aprecierea gradului de maturizare al colului uterin după scara Bishop modificată (Bishop EH 1964, RCOG, 2008) și cervicometria ultrasonografică, ne-au permis să determinăm obiectiv starea căilor de naștere înainte și după administrarea preparatelor propuse. Utilizarea dopplerometriei fetale,

monitorizarea electronică fetală ante- și intrapartum (cardiotocografia) au contribuit la evaluarea obiectivă a stării intrauterine a fătului pe parcursul perioadei de acțiune a preparatelor. Stabilirea nivelului RDIU a nou-născutului s-a efectuat cu utilizarea curbelor standardizate recomandate de OMS (Fetal-Infant Growth Chart for Preterm Infants World Health Organization, Fenton T.R. 2003). Folosirea metodelor morfologice - morfometrie și investigații histologice ale complexelor placentare a dat posibilitatea determinării stării morfo-funcționale a placentei în cazul administrării mifepristonului sau misoprostolului.

În baza studiului, au fost evidențiate indicațiile pentru pregătirea căilor de naștere – RDIUF în limitele 3-10 percentile în combinație cu complicațiile sarcinii actuale care necesitau terminarea nașterii pretermen.

Cea mai frecventă indicație pentru declanșarea nașterii a fost ruperea prematură a membranelor amniotice: în lotul de cercetare L_{1A} ea a constituit $54,88 \pm 5,50\%$ din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} – $63,41 \pm 5,32\%$. În afară de aceasta, una dintre indicațiile majore ce ține de sănătatea mamei a fost preeclampsia refractară la tratament, diagnosticată în $29,27 \pm 5,02\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} și în $28,05 \pm 4,96\%$ 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.

Administrarea Mifepristonului s-a efectuat conform unei scheme. În prima zi gravida a administrat 200 mg pe cale orală. Dacă în timp de 24 de ore după administrarea primei doze pregătirea colului uterin și declanșarea nașterii nu a avut loc, a fost indicat al doilea comprimat (200 mg). La 24 de ore după administrarea dozei repetate de mifepriston în cazul când nu sa produs declanșarea travaliului, sa efectuat un examen ginecologic pentru aprecierea stării căilor de naștere și a posibilității stimulării activității contractile a uterului. Misoprostolului s-a administrat sublingual câte 25 μ g.

Datele obținute demonstrează că mifepristonul e mai efectiv pentru pregătirea colului uterin pentru naștere decât misoprostolul. Așadar 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% $\hat{I}\hat{I}$ – $0,5837-1,014$; $p>0,05$). După 48 de ore colul 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% $\hat{I}\hat{I}$ – $1,1025-1,5544$; $p<0,001$).

Evaluarea stării funcționale a fătului prin intermediul cardiotocografiei și dopplerometriei a determinat că preinducția nașterii nu are efectul negativ asupra stării complexului uteroplacentar

și fetoplacentar. 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 $82,93 \pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $85,37 \pm 3,9\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $78,57 \pm 4,48\%$ din cazuri în lotul de control. CTG suspectă a fost apreciată în $17,07 \pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $14,63 \pm 3,9\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și în $21,43 \pm 4,48\%$ din cazuri în lotul de control. Cei mai frecvenți indicatori ai CTG suspecte au fost: traseu areactiv timp de peste 40 de minute; 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. Peste 12 ore după administrarea medicației, la toate pacientele indicii CTG patologici nu au fost depistați în niciun caz. Prin efectuarea CTG în timpul nașterii s-au depistat: 5 ($6,10 \pm 2,64\%$) cazuri de CTG patologic la grupul de paciente care au folosit mifepriston, 8 ($9,76 \pm 3,28\%$) cazuri la grupul de paciente care au folosit misoprostol și 4 ($4,76 \pm 2,32\%$) cazuri în grupul de control fără diferențe semnificativă între loturi. Toate cazurile sus numite s-au finalizat prin operație cezariană în mod urgent. În urma analizei datelor obținute s-a demonstrat că în lotul în care cu scop de preinducție a fost utilizat mifepristonul schimbări statistice semnificative în rezultatele CTG nu au fost înregistrate. Datele examenului Doppler au demonstrat că mifepristonul nu afectează fluxul sangvin pe arterele uterine, arterele ombilicale fetale, artera cerebrală medie, fapt atestat și prin evaluarea particularităților morfopatologice în complexele placentare, care pledează pentru lipsa impactului nefavorabil asupra funcționalității structurilor placentare.

Analiza datelor evoluției nașterii și perioadei postnatale a demonstrat acțiunea benefică a mifepristonului prin reducerea incidenței unei activități contractile uterine anormale – 5 ($6,1 \pm 2,64\%$) vs 7 ($8,54 \pm 3,08\%$) în lotul de cercetare L_{1B} și 13 ($15,48 \pm 3,95\%$) în lotul de control, micșorarea frecvenței leziunilor de col uterin ($6,1 \pm 2,64\%$ față de $10,98 \pm 3,45\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și de $17,86 \pm 4,18\%$ în lotul de control ($p < 0,05$).

Rezultatele cercetării prospective confirmă că preinducția nașterii cu mifepriston în cazul nașterilor premature însoțite de RDIUF nu determină creșterea ratei de operații cezariene, comparativ cu nașterea spontană ($RR=1,707$; $95\% \text{ ÎI} - 0,65-4,48$), dar este însoțită de o rată mai mică de OC, comparativ cu preinducția cu misoprostol ($RR=0,60$; $95\% \text{ ÎI} - 0,249-1,00$; $p < 0,05$).

S-a demonstrat că utilizarea mifepristonului în scop de preinducție a nașterilor premature însoțite de RDIUF nu influențează asupra morbidității perinatale. Copiii născuți în urma nașterilor programate cu mifepriston au aceiași indicatori ca și copiii născuți în urma nașterilor spontane, fără diferențe statistice semnificative.

Rezultatele obținute ne-au permis să elaborăm un algoritm de conduită (Figura 4.25), conform căruia preinducția nașterii la gravidele cu RDIUF la termenul de sarcină 28-36+6 s.a. este indicată în cazul de RDIUF $<10\%$ - $>3\%$ și căile de naștere biologic nepregătite cu insuficiență circulatorie gr.I și II, și/sau prezența altor indicații pentru rezolvarea sarcinii pretermen (RPMA, preeclampsie refractară la tratament, patologie extragenitală).

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.

Contraindicații pentru utilizarea mifepristonului pentru 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.

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.

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 dopplerometrie a circuitului arterelor uterine, ombilicală și cerebrală medie (peste 2 ore după administrarea preparatului).

În cazul apariției suferinței fetale (CTG patologică, flux diastolic nul sau revers), nașterea se rezolvă prin operație cezariană în mod urgent. În cazul stării funcționale normale a fătului, nașterea se termină pe cale vaginală.

Noi considerăm că utilizarea acestui algoritm în practica obstetricală va contribui la îmbunătățirea tacticii de conduită în cazul nașterii premature cu RDIUF și va permite obținerea rezultatelor obstetricale și perinatale mai satisfăcătoare.

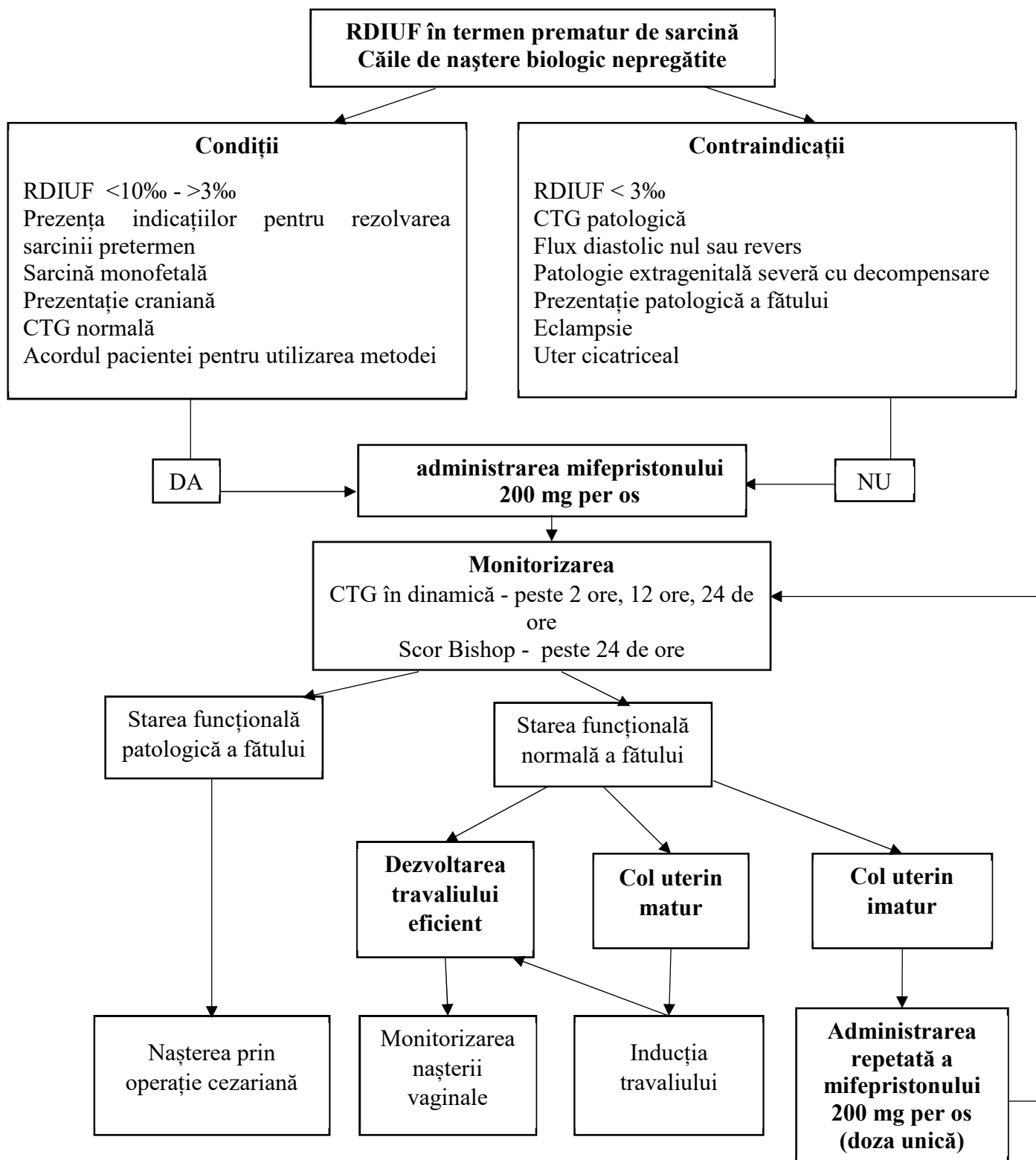


Fig. 4.25. Algoritmul administrării mifepristonului în preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului.

4.8. Concluzii la Capitolul 4

1. Mifepristonul administrat, în cazul necesității programării nașterii premature cu RDIUF și căile de naștere imature, contribuie la maturizarea mai eficientă a colului uterin, comparativ cu administrarea misoprostolului ($87,8 \pm 3,61\%$ vs $67,07 \pm 5,19\%$), dar durata de pregătire a debutului travaliului este mai îndelungată ($31,45 \pm 1,28$ vs $10,95 \pm 0,88$ ore).
2. Analizând datele evoluției nașterii și perioadei postnatale, s-a demonstrat acțiunea benefică a mifepristonului asupra schimbărilor structurale ale colului uterin prin: micșorarea duratei totale a nașterii (lotul de cercetare L_{1A} $406,07 \pm 16,32$ min vs $464,91 \pm 13,16$ min în nașterea spontană), reducerea incidenței unei activități contractile uterine anormale –5 ($6,1 \pm 2,64\%$) vs 7 ($8,54 \pm 3,08\%$) în lotul de cercetare L_{1B} și 13 ($15,48 \pm 3,95\%$) în lotul de control, micșorarea frecvenței leziunilor de col uterin ($6,1 \pm 2,64\%$ față de $10,98 \pm 3,45\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și de $17,86 \pm 4,18\%$ în lotul de control ($p < 0,05$)).
3. Rezultatele cercetării prospective confirmă că preinducția nașterii cu mifepriston în cazul nașterilor premature însoțite de RDIUF nu determină creșterea ratei de operații cezariene, comparativ cu nașterea spontană ($RR=1,707$; 95% ÎI – 0,65-4,48), dar este însoțită de o rată mai mică de OC, comparativ cu preinducția cu misoprostol ($RR=0,5$; 95% ÎI – 0,249-1,00; $p < 0,05$).
4. S-a demonstrat că utilizarea mifepristonului în scop de preinducție a nașterilor premature însoțite de RDIUF nu influențează asupra morbidității perinatale. Copiii născuți în urma nașterilor programate cu mifepriston au aceiași indicatori ca și copiii născuți în urma nașterilor spontane, fără diferențe statistice semnificative.
5. Modificările lezionale atestate în complexe placentare din nașteri premature cu RDIUF au 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.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului se referă la cea mai importantă grupă de complicații ale perioadei perinatale. Acesta sporește morbiditatea și mortalitatea feților și nou-născuților și determină nivelul înalt de nașteri prin operație cezariană [63]. RDIUF ocupă locul doi printre cauzele decesului perinatal, după nașterile premature. Mortalitatea perinatală în RDIUF este de 6-10 ori mai înaltă decât la copiii cu parametri normali ai greutateii corporale și ai taliei. La copiii morți născuți în termen, în 26% din cazuri a fost înregistrat RDIUF, la morți născuți prematuri – în 53% din cazuri [47]. Una dintre metodele care pot contribui la micșorarea procentului de morbiditate și mortalitate din cauza RDIUF este descoperirea acestei patologii la timp, alegerea termenului oportun și a metodei de naștere optimă.

Frecvența RDIUF variază în limite largi, constituind de la 5% până la 17% [33, 174]. Printre copiii născuți prematur această complicație se întâlnește mai des (de la 15% până la 42%), ceea ce se explică prin cauze generale și mecanisme patogenice ce conduc la nașteri înainte de termen și RDIUF, precum și prin frecvența relativ înaltă a declanșării nașterilor pretermen în cazul preeclampsiei și insuficienței fetoplacentare [10, 63].

Conduita nașterii cu RDIUF depinde de indicii investigațiilor prenatale, de starea mamei, pregătirea căilor de naștere și de termenul de sarcină. Operația cezariană se recomandă numai când există o amenințare reală a vieții fătului (acidoză metabolică, decelerații spontane tardive, flux sangvin nul sau retrograd pe artera ombilicală) sau când se manifestă un ansamblu de factori [47].

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, creșterea indicilor intervențiilor chirurgicale. Indicele obiectiv al pregătirii biologice a organismului pentru naștere este gradul maturității 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 către naștere. Însă în cazul nașterii premature cu RDIUF aceste modificări nu se produc. În acest caz, deosebit de importantă este pregătirea gravidei către naștere prin utilizarea tehnologiilor moderne. Actualmente se utilizează diverse metode ce facilitează maturizarea colului uterin. Însă nu tot timpul acestea au rezultatul scontat, ceea ce determină necesitatea căutării de noi metode efective, patogenetic argumentate pentru pregătirea de naștere.

Pornind de la aceste constatări, am structurat **scopul** acestui studiu care constă în optimizarea metodei de preinducție a nașterii premature cu RDIUF pentru reducerea consecințelor materne și fetale. Pentru realizarea obiectivelor propuse a fost proiectat un studiu clinic controlat

desfășurat în intervalul 2007-2015 și care a fost îndeplinit în două etape: prima etapă fiind cercetarea retrospectivă, iar cea de a doua – evaluarea prospectivă.

În cercetarea retrospectivă au fost analizate 135 de cazuri de nașteri premature 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 și 377 de paciente cu nașteri premature fără RDIUF (lot de control). În intervalul de referință s-a analizat starea a 512 nou-născuți prematuri internați în secțiile: copii nou-născuți; reanimare și terapie intensivă.

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 ≤ 18 ani (RP=6,383; 95% ÎÎ – 2,904,-14,03; $p<0,001$). În rândul pacientelor cu naștere prematură și RDIUF fiecare a șaptea ($14,81\pm 3,06\%$) avea vârsta mai mică de 19 ani, adică mai frecvent, comparativ cu lotul de control, unde acest indice a constituit $2,65\pm 0,83\%$ ($p<0,001$). Datele obținute sunt menționate și de alți autori [147, 113], 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 nedefinitive. În perioada de maturizare nivelul progesteronului și estrogenului este insuficient, ceea ce poate crea probleme în procesul de formare a placentei și dezvoltare ulterioară a fătului.

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 ($20,0\pm 3,44\%$) de naștere a unui copil cu RDIUF aparținea unei mame celibatare, comparativ cu lotul de control în care mamele solitare constituiau $7,96\pm 1,39\%$ din cazuri. Acest moment poate fi interpretat ca un factor nefavorabil pentru evoluția sarcinii asociat cu dezvoltarea RDIUF ($p<0,01$). În lotul pacientelor cu RDIUF au fost mai multe gravide cu vârsta mai mică de 19 ani la care căsătoria nu a fost înregistrată oficial, fapt care a explicat acest indicator și care este semnalat și în studiile lui Huang C.C. și colab. [113].

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 $45,36\pm 2,56\%$ cazuri (RP=3,313; 95% ÎÎ – 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% ÎÎ – 1,135-2,893; $p<0,05$), maladii ale sistemului endocrin (RP=3,486; 95% ÎÎ – 1,653-7,355; $p<0,01$),

maladii ale sistemului respirator ($RP=3,271$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 1,3-8,233$; $p<0,05$). Rezultatele studiului nostru sunt similare și cu datele prezentate de mai mulți autori [1, 14, 47, 60].

Evaluarea structurii patologiei ginecologice a arătat că gravidele din ambele loturi au indicat o anamneză de maladii inflamatorii ale anexelor sau uterului. Astfel, practic fiecare a doua gravidă cu naștere prematură și RDIUF ($42,96\pm 4,26\%$) și fiecare a patra pacientă cu naștere prematură fără RDIUF ($24,40\pm 2,21\%$) a relatat în anamneză procese inflamatorii ale sistemului de reproducere ($RP=2,333$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 1,543-3,53$; $p<0,001$).

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 ($2,11\pm 0,93\%$) ($RP=4,069$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 1,269,-13,04$; $p<0,05$). 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 ($RP=2,01$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 0,963-4,186$; $p<0,01$). Datele obținute sunt similare celor publicate de Voskamp B.J. și colab. [182].

Distribuția cazurilor conform parității a arătat că printre gravidele cu naștere prematură predominau pacientele multigeste și primipare, iar în caz de naștere prematură cu RDIUF – primigestele ($RP=1,935$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 1,3-2,879$; $p<0,01$) și primiparele ($RP=1,901$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 1,268-2,849$; $p<0,01$), ceea ce corespunde datelor din literatură [41, 61, 66, 125].

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% $\hat{I}\hat{I} - 2,181-5,452$; $p<0,01$). Iminența de avort spontan în trimestrul I de sarcină s-a observat la fiecare a 6-a – a 7-ea gravidă din lotul de bază ($15,56\pm 3,11\%$) și este veridic mai frecventă în comparație cu lotul de control ($7,16\pm 1,32\%$) ($RP=2,388$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 1,3-4,387$; $p<0,05$). Preeclampsia ca o complicație severă a fost înregistrată mai frecvent în lotul cu RDIUF ($32,59\pm 4,03\%$), comparativ cu lotul de control (fără RDIUF) ($11,41\pm 1,64\%$) ($RP=3,756$; 95% $\hat{I}\hat{I} - 2,324-6,069$; $p<0,001$). 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 [60, 61]. Acest fapt se explică prin mecanisme patogenice specifice care se dezvoltă în sistemul mamă-placentă-făt în timpul gestozei și care includ: dereglări ale procesului de invazie a trofoblastului, permeabilității și tonusului vaselor, agregării trombocitelor, salturi ale coagulării sângelui, dezechilibru în sistemele prostaciclin-tromboxan,

calichrein-chinină, coagularea cronică diseminată a sângelui ș.a. care conduc la insuficiență placentară și RDIUF [61].

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. [128], în opinia căruia frecvența combinării oligoamniosului cu RDIUF oscilează între 25% și 86%, în funcție de varianta patogenică a oligoamniosului (25% vs 9% , $RP=3,4$; $95\% \text{ Î} - 1,94-5,97$; $p<0,001$).

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 ($15,38 \pm 1,86\%$) ($p<0,05$). Conform datelor altor autori, infecția intrauterină este considerată un factor de risc fetal asociat cu dezvoltarea RDIUF [47].

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 ($49,87 \pm 2,58\%$) ($RP=1,882$; $95\% \text{ Î} - 1,252-2,829$; $p<0,01$). Unii autori consideră că anemia la gravidele din țările în curs de dezvoltare este cauza principală a RDIUF, nașterilor premature și morții intrauterine a fătului [183].

În urma evaluării retrospective a debutului nașterilor s-a observat că ruperea prematură a membranelor amniotice a fost depistată mai frecvent în rândurile pacientelor lotului de control. Astfel, dacă RPMA în lotul de bază a avut loc în $28,15 \pm 3,87\%$ din cazuri, atunci în lotul de control practic la fiecare a 2-a – a 3-a gravidă ($41,91 \pm 2,54\%$) ($p<0,01$). Anomalii ale activității de naștere au fost diagnosticate în $5,04 \pm 1,13\%$ din cazuri în rândul parturientelor din lotul de control, iar la parturientele cu naștere prematură cu RDIUF anomalii ale activității de naștere au fost diagnosticate în $5,93 \pm 2,03\%$ din cazuri. DPPNI fără diferență veridică s-a întâlnit în lotul gravidelor cu naștere prematură cu RDIUF în $2,96 \pm 1,46\%$, iar în lotul de control în $3,71 \pm 0,97\%$ din cazuri. 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 preleva 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 [41]. Însă alți autori [61] sunt de altă părere: creșterea nivelului operațiilor cezariene nu este îndreptățită întotdeauna și nu dă rezultate perinatale mai bune. Conform datelor lui Ancăr V., indicațiile către OC pot atinge 30% din cazuri. Berkowitz G.S. și colab. relatează o cotă de OC de 57,1% din cazuri [1].

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 fetalii) a avut loc într-o rată de $33,77 \pm 5,39\%$ în cazul nașterilor premature cu RDIUF.

În mai mult de jumătate din cazurile de sarcină cu RDIUF ($57,04 \pm 4,26\%$) feții au fost extrași prin operație cezariană, comparativ cu lotul de control unde operații cezariene au fost efectuate de 2 ori mai puține ($28,91 \pm 2,31\%$) ($p < 0,001$). Cu toate acestea mortalitatea perinatală în lotul de bază a constituit 28 de cazuri ($207,4\%$), în lotul de control – 62 de cazuri ($164,5\%$). Deci, conform datelor obținute, creșterea frecvenței operației cezariene nu conduce la micșorarea mortalității perinatale.

Repartizarea cazurilor conform modului de declanșare a nașterii și termenului de sarcină a arătat că odată cu sporirea termenului de gestație crește și rata operațiilor cezariene în nașterea prematură cu RDIUF, comparativ cu nașterea prematură fără RDIUF în care acest indicator scade, ceea ce corespunde și cu datele diferitor autori [47, 61, 63, 67], și poate fi explicată prin agravarea stării intrauterine a fătului concomitent cu avansarea termenului de gestație în cazul RDIUF.

Aprecierea stării nou-născuților după scorul Apgar a evidențiat diferențe semnificative între loturi. În stare de asfixie gravă au fost născuți 6 ($4,44 \pm 1,77\%$) copii cu RDIU, iar în rândurile nou-născuților fără RDIU starea dată a fost diagnosticată în numai 3 ($0,80 \pm 0,46\%$) cazuri ($p < 0,05$). În minutul al 5-lea de viață numărul nou-născuților cu scorul Apgar >7 puncte în lotul de bază a rămas destul de scăzut ($42,96 \pm 4,26\%$), iar în lotul de control acest indicator s-a majorat ($52,52 \pm 2,57\%$) ($p < 0,05$). Acest lucru sugerează că în caz de RDIU copii se nasc într-o stare mai gravă decât cei fără RDIU, ceea ce s-a demonstrat și în alte cercetări contemporane [2, 22, 23, 75,

85, 131]. Frecvența asfixiei la copiii cu RDIU a fost semnificativ mai mare ($p<0,001$) și s-a diagnosticat în $5,00\pm 1,99\%$ din cazuri, pe când în lotul de control în numai $0,85\pm 0,49\%$ din cazuri.

Studiind morbiditatea în ambele loturi, am determinat că la nou-născuții din lotul de bază morbiditatea a fost mai mare față de copiii din lotul de control. Semnificativ mai frecvent s-au înregistrat următoarele stări patologice neonatale: hipoglicemia, hiperbilirubinemia, așa cum afirmă și alți autori [159]. 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.

Datele obținute în studiul de față demonstrează că rata mortalității perinatale la prematurii fără RDIUF este invers proporțională cu vârsta de gestație, iar în cazul mortalității perinatale a copiilor prematuri cu RDIU această tendință nu se atestă. Distribuția cazurilor de mortalitate perinatală conform termenului de sarcină demonstrează că odată cu progresarea termenului de gestație riscul decesului antenatal crește în lotul nașterilor premature cu RDIUF. Astfel, la termenul 32-36⁺⁶ s.a. moartea antenatală s-a înregistrat în $21,43\pm 7,90\%$ din cazuri în lotul cu RDIU vs $4,8\pm 2,71\%$ în lotul fără RDIU ($RP=5,364$; 95% ÎI – 1,234-23,32; $p<0,05$). Faptul denotă că agravarea stării fetale are loc odată cu creșterea termenului de gestație, precum afirmă și alți autori [116].

Studiul a arătat că perioada postnatală după OC în lotul de bază veridic mai frecvent comparativ cu PVN s-a complicat cu următoarele stări patologice: endometrite ($9,09\pm 3,28\%$ vs $1,72\pm 1,71\%$, $t=2,39$, $p<0,05$), hipertermie ($20,78\pm 4,62\%$ vs $6,90\pm 3,33\%$, $t=2,4$, $p<0,05$), complicații ale plăgii postoperatorii ($9,09\pm 3,28\%$ vs $1,72\pm 1,71\%$, $t=2,00$, $p<0,05$). Rezultatele noastre confirmă faptul că nașterea prin OC conduce la creșterea numărului complicațiilor materne.

Având în vedere faptul că din cele 57 de cazuri de OC planică în 15 cazuri ($26,32\pm 5,83\%$) drept indicație pentru OC a servit lipsa pregătirii biologice a căilor de naștere, considerăm că prin alegerea modalității optime de pregătire a colului uterin pentru naștere vom putea reduce procentul de OC. În acest sens, în studiul prospectiv am reflectat pregătirea colului uterin pentru naștere ca o posibilitate de a reduce cezariana în această patologie.

Studiul prospectiv a fost efectuat cu permisiunea acreditată de către Comitetul de Etică al IMSP IMȘiC și a directorului instituției medicale. Studiul de cercetare prezentat este unul randomizat simplu-orb. Sub supravegherea noastră s-au aflat 248 de gravide cu RDIUF, având căile de naștere nepregătite la termenul de sarcina 28-36⁺⁶ s.a. Toate gravidele au fost divizate

aleatoriu în 3 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} era format din 82 de femei gravide cu RDIUF la care preinducția nașterii s-a realizat 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. Cercetarea s-a efectuat prin studierea documentației medicale (fișa de examinare obstetricală, fișa nou-născutului), analiza datelor examenelor clinice (colectarea datelor clinico-anamnestice, examenul obiectiv general și obstetrical, aprecierea stării nou-născutului după scorul Apgar) și celor paraclinice (cardiotocografia, examenul ultrasonografic, velocimetria Doppler).

Actualmente, în Republica Moldova în scopul pregătirii colului uterin pentru naștere se folosesc: metode medicamentoase (prostaglandine – misoprostolul, antiprogestine – mifepristonul) și metode mecanice (laminarie). În studiul nostru 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. Cele trei grupuri 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. Astfel, vârsta medie a pacientelor în lotul de cercetare L_{1A} a constituit $26,07 \pm 0,64$ ani, în lotul de cercetare L_{1B} – $26,34 \pm 0,71$ ani, în lotul de control – $25,98 \pm 0,55$, fără diferențe semnificative între loturi. Vârsta medie de gestație în lotul de cercetare L_{1A} a constituit $34,76 \pm 0,22$ săptămâni, în lotul de cercetare L_{1B} – $34,25 \pm 0,22$ săptămâni, în lotul de control – $34,79 \pm 0,19$ săptămâni, fără diferențe semnificative între loturi.

În toate loturile de studiu fără diferențe statistice predominau pacientele primipare și primigeste. Astfel, numărul pacientelor primigeste în lotul de cercetare L_{1A} a constituit $45,12 \pm 5,50\%$, în lotul de cercetare L_{1B} – $39,02 \pm 5,39\%$, în lotul de control – $46,43 \pm 5,44\%$. Primiparele în lotul de cercetare L_{1A} au constituit $63,41 \pm 5,32\%$ din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} – $50,00 \pm 5,52\%$, în lotul de control – $61,90 \pm 5,30\%$. Conform datelor obținute, în toate loturile, fără diferențe semnificative între ele, predomina forma asimetrică de retard. RDIUF $<10\% \rightarrow 5\%$ s-a diagnosticat la fiecare a 2-a pacientă din toate cele trei loturi. Cealaltă jumătate din cazuri a fost asociată cu RDIUF $<5\% \rightarrow 3\%$.

La toate pacientele graviditatea a decurs cu complicații, care, în combinație cu lipsa pregătirii căilor de naștere în caz de naștere prematură, a servit ca indicație pentru pregătirea către inducerea nașterii. Pregătirea colului uterin către naștere s-a impus în caz de RDIUF $<10\% \rightarrow 3\%$

în combinație cu complicațiile sarcinii actuale care necesitau terminarea sarcinii pretermen. Cea mai frecventă indicație pentru declanșarea nașterii a fost ruperea prematură a membranelor amniotice: în lotul de cercetare L_{1A} ea a constituit $54,88 \pm 5,50\%$ din cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} $63,41 \pm 5,32\%$. RPMA în sarcina prematură solicită alegerea unei tactici de supraveghere a gravidității. Ținând cont de faptul că în cazul nașterilor pretermen prematuritatea și hipoplazia pulmonară prezintă risc de deces, la manifestarea RPMA se poate adopta tactica expectativă. Tactica de prelungire a sarcinii depinde de termenul de gestație în sarcină; peste 34 de săptămâni tactica de prelungire nu este îndreptățită [47, 81, 84]. Cerința primordială în tactica activă este profilaxia infecției. Trebuie să ținem cont de faptul că frecvența operațiilor cezariene crește în cazul declanșării nașterii după 72 de ore ale perioadei alichidiene. Preinducția nașterii este necesară și obligatorie în cazul colului uterin imatur biologic [47, 67, 77].

În afară de aceasta, una din indicațiile de cercetare L_{1A} legată de starea mamei a fost preeclampsia refractară la tratament, care a fost diagnosticată în $29,27 \pm 5,02\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} și în $28,05 \pm 4,96\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} . În opinia mai multor autori, unica metodă de tratament în preeclampsie este rezolvarea sarcinii. Dacă în urma terapiei efectuate nu survine efectul pozitiv sau se observă o dinamică negativă în starea gravidei sau în sistemul mamă-placentă-făt apare necesitatea urgentă de a induce nașterea, în unele cazuri prematur. Dar nu întotdeauna se apelează la operația cezariană, ci poate fi aleasă preinducția sau inducția nașterii. Alegerea metodei depinde de gradul de severitate al preeclampsiei, de termenul de sarcină, dezvoltarea fătului, viabilitatea lui, starea căilor de naștere, patologia concomitentă. La pacientele cu preeclampsie moderată refractară la tratament, pentru declanșarea nașterii apare necesitatea de administrare a medicamentelor pentru pregătirea biologică a colului uterin. Pregătirea rațională a gravidelor pentru naștere, utilizând mijloacele contemporane, acționează binefăcător asupra maturizării colului uterin și a inducției travaliului, favorizând de multe ori nașterea pe cale naturală. În multe cercetări a fost demonstrată convingător eficiența utilizării prostaglandinei (prepidil-gel), antigestagenului (mifepriston) pentru pregătirea colului uterin de naștere; iar pentru inducerea nașterii – a amniotomiei [58].

Este necesar de a menționa că cel mai frecvent motiv pentru pregătirea de naștere a servit o combinație de diferite complicații ale sarcinii.

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) [166], măsurarea USG a lungimii colului uterin [139]. 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 control (100%), în momentul inițierii pregătirii pentru naștere colul uterin era „imatur” (1-5 puncte). Astfel, valoarea medie a scorului Bishop în lotul de cercetare L_{1A} a fost de $3,11 \pm 0,1$ puncte, iar în lotul de cercetare L_{1B} acest scor a fost puțin mai ridicat și a constituit $3,24 \pm 0,1$ puncte. Cu toate acestea, diferențele nu au fost confirmate statistic ($p > 0,05$). Lungimea medie a colului uterin la examenul ultrasonografic înainte de administrarea preparatelor a fost de $33,4 \pm 0,6$ mm în lotul de cercetare L_{1A} și de $32,6 \pm 0,4$ mm în lotul de cercetare L_{1B}, ceea ce confirmă imaturitatea colului uterin în ambele loturi.

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 (≥ 8 puncte) în 40 ($48,78 \pm 5,52\%$) de cazuri, în lotul de cercetare L_{1B} în 52 ($63,41 \pm 5,32\%$) de cazuri ($RR=0,7692$; $95\% \text{ ÎI} - 0,5837-1,014$; $p > 0,05$). 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 ($RR=1,31$; $95\% \text{ ÎI} - 1,1025-1,5544$). Datele obținute demonstrează că mifepristonul e mai efektiv pentru pregătirea colului uterin către naștere decât misoprostolul, dar acțiunea lui asupra duratei de pregătire a perioadei de naștere este mai slabă.

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. Lipsa efectului la administrarea preparatului (menținerea colului uterin imatur: indicele Bishop ≤ 5 p.) 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} cu diferență statistic semnificativă între loturile studiate ($p < 0,05$). Conform datelor din domeniu, în cazul administrării de prostaglandine, lipsa efectului de la inducerea travaliului pe col biologic nepregătit constituie 15% [86]. Mai mulți autori afirmă că lipsa efectului de la administrarea mifepristonului timp de 3 zile înseamnă o probabilitate înaltă de eșec de la administrarea ulterioară a prostaglandinelor cu scop de inducere medicamentoasă a travaliului (D. Gallot și colab., J. McGill și colab.) [140].

Rezultatele cervicometriei ultrasonografice arată că lungimea colului uterin după administrarea mifepristonului este veridic mai mică în comparație cu lungimea colului uterin după administrarea misoprostolului.

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 ($RR=0,85$; $95\% \text{ ÎI} - 0,6591-1,0938$; $p>0,05$). Astfel, 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 $L_{1B} - 10,95\pm 0,88$ ore. 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 ($p<0,001$). Administrarea mifepristonului ($p<0,001$) determină veridic mai frecvent maturizarea colului uterin fără dezvoltarea activității de naștere ($32,93\pm 5,19\%$), în comparație cu misoprostolul ($2,44\pm 1,7\%$). Aceste rezultate ale noastre corespund cu datele prezentate de Baeb O.P. și colab. [29, 30].

Pentru aprecierea inofensivității administrării mifepristonului și misoprostolului în scopul pregătirii colului uterin către naștere am efectuat examenul comparativ al debutului perioadei de preinducție în loturile studiate. S-au evaluat parametrii hemodinamici (tensiunii sistolice și diastolice, pulsului) în dinamică la pacientele din ambele loturi. Conform datelor obținute, nici unul dintre preparatele administrate nu a condus la modificări ale parametrilor hemodinamici materni. Majoritatea pacientelor din lotul de cercetare L_{1A} , în timpul acțiunii mifepristonului asupra colului uterin, au acuzat dureri mai slabe ca intensitate, comparativ cu lotul de cercetare L_{1B} . Efectele adverse, precum greața, voma, vertijuri, au fost depistate mai frecvent la pacientele din lotul de cercetare L_{1B} , ceea ce contravine datelor raportate de P.C. Guacalone și colab., care au determinat acțiunea negativă a mifepristonului asupra hemodinamicii materne. În opinia lor, la administrarea mifepristonului se atestă mai frecvent HTA, tahicardie, comparativ cu utilizarea prostaglandinelor [100].

Pentru a determina efectul preinducției nașterii asupra stării complexului uteroplacentar și fetoplacentar am evaluat starea fătului folosind cardiotocografia și dopplerometria. 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 $82,93\pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $85,37\pm 3,9\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1B} și în $78,57\pm 4,48\%$ din cazuri în lotul de control. CTG suspectă a fost apreciată în $17,07\pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în $14,63\pm 3,9\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și în $21,43\pm 4,48\%$ 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.

Peste 12 ore după administrarea medicației, la toate pacientele din cele trei loturi a fost efectuată CTG. Analiza datelor obținute a arătat că în lotul de cercetare L_{1A} , unde cu scop de preinducție a fost utilizat mifepristonul, schimbări statistic semnificative ale CTG nu s-au atestat, astfel CTG normală s-a înregistrat în $75,61 \pm 4,74\%$ din cazuri, CTG suspectă în $24,39 \pm 4,74\%$ din cazuri, iar CTG patologică nu a existat. O situație similară s-a observat și în lotul de control, unde CTG normală a constituit $79,76 \pm 4,38\%$ din cazuri, CTG suspectă $20,24 \pm 4,38\%$ din cazuri, iar CTG patologică nu s-a înregistrat. O situație diferită s-a depistat în lotul de cercetare L_{1B} , unde în scop de preinducție a fost utilizat misoprostolul. În acest lot a existat o modificare statistic semnificativă a rezultatelor, și anume, sporirea numărului de cazuri cu CTG suspectă ($29,27 \pm 5,02\%$) ($p < 0,05$). Prolungirea înregistrărilor până la 90 min nu a depistat schimbări patologice la CTG, astfel toate cazurile au fost clasificate drept normale. Prin efectuarea CTG în timpul nașterii s-au depistat: 5 ($6,10 \pm 2,64\%$) cazuri de CTG patologică la grupul de paciente care au folosit mifepriston, 8 ($9,76 \pm 3,28\%$) cazuri la grupul de paciente care au folosit misoprostol și 4 ($4,76 \pm 2,32\%$) cazuri în grupul de control fără diferențe semnificative între loturi. Toate cazurile sus-numite s-au finalizat prin operație cezariană în mod urgent.

Deși la pacientele cărora li s-a administrat mifepriston erau mai frecvent prezente schimbări pe curbele CTG decât în lotul de control, diferențe statistic semnificative nu am constatat. În plus, compararea datelor CTG în dinamică în cazul preinducției cu mifepriston și cu misoprostol a evidențiat că tahicardie și decelerații au fost mai frecvent înregistrate după administrarea de misoprostol.

În cercetările lui P.L. Guacalone [100], la administrarea mifepristonului s-au atestat schimbări ale ritmului cardiac al fătului, pe când unii autori susțin că după utilizarea acestui preparat nu s-au observat astfel de dereglări [34, 164, 191]. În ceea ce privește părerile altor autori, printre pacientele care au administrat mifepriston, comparativ cu cele care au administrat placebo, ei au remarcat schimbări în curbele CTG ($RR=1,6$; $95\% \text{ ÎI} - 1,12-2,29$). Însă, indiferent de aceste schimbări, nu au fost atestate diferențe în rezultatele neonatale [100, 107, 140].

Pentru aprecierea stării funcționale a fătului a fost examinat fluxul sangvin pe arterele uterine, artera ombilicală, artera cerebrală medie, ductul venos. Conform datelor obținute, dereglarea fluxului sangvin pe artera ombilicală la făt sub formă de 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} , $20,73 \pm 4,48\%$ din 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 sub formă de 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 cele trei loturi de studiu nu a evidențiat schimbări statistic semnificative. Astfel, dereglarea fluxului sangvin în artera ombilicală la făt (insuficiență circulatorie IB) a fost diagnosticată în $17,07 \pm 4,15\%$ din cazuri în lotul de studiu, $14,63 \pm 3,90\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și $11,90 \pm 3,53\%$ în lotul de control. Schimbări ale fluxului sangvin la nivelul arterelor uterine (insuficiență circulatorie gradul IA) s-au atestat în $24,39 \pm 4,72\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , $25,61 \pm 4,82\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și $20,24 \pm 4,38\%$ în lotul de control. Schimbări ale fluxului sangvin în cordonul ombilical și în vasele uterine (insuficiență circulatorie gradul II) au fost diagnosticate în $4,88 \pm 2,38\%$ din cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , $7,32 \pm 2,88\%$ în lotul de cercetare L_{1B} și $1,19 \pm 1,18\%$ în lotul de control. Indicii examenului dopplerometric al fluxului sangvin pe artera cerebrală medie și ductul venos la făt au fost în limitele normei în toate cazurile. 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 [114]. Prin urmare, putem considera mifepristonul un preparat care este ușor tolerat de către mamă și făt.

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 uterotoniceilor (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 uterotoniceilor ($RR=1,25$; 95% Î – $0,66-0,97$) [107]. 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 [34].

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 ($9,76 \pm 3,28\%$), ceea ce corespunde datelor literaturii de specialitate [185]. 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. Conform datelor Martinez de Tejada B. și colab., frecvența DPPNI după administrarea misoprostolului la gravide cu preeclampsie a constituit $1,3\%$ [136]. 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 [34, 50, 94]. 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 [54].

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.

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} vs 78 ($92,86 \pm 2,81\%$) din lotul de control ($RR=0,95$; $95\% \text{ ÎI} - 0,86-1,045$; $p>0,05$), vs 62 ($75,61 \pm 4,74\%$) din lotul de cercetare L_{1B} ($RR=1,161$; $95\% \text{ ÎI} - 1,003-1,345$; $p<0,05$).

Prin operație cezariană în mod urgent nașterea a fost rezolvată la 10 ($12,20 \pm 3,61\%$) gravide din lotul de cercetare L_{1A} vs 20 ($24,39 \pm 4,74\%$) din lotul de cercetare L_{1B} ($RR=0,5$; $95\% \text{ ÎI} - 0,2496-1,001$; $p<0,05$) vs 6 ($7,14 \pm 2,81\%$) din lotul de control ($RR=1,707$; $95\% \text{ ÎI} - 0,6503-1,6191$; $p>0,05$), ceea ce, de asemenea, confirmă datele din literatura de specialitate potrivit cărora frecvența nașterilor prin operație cezariană după administrarea mifepristonului variază între 14% și 23% [34, 50]. După alți autori, printre pacientele cărora le-au fost pregătite căile de naștere prin

administrarea mifepristonului se remarcă o frecvență mai joasă a nașterilor prin cezariană, comparativ cu cele la care activitatea de naștere s-a declanșat spontan [140, 107].

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 [25, 188].

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 ($p > 0,05$).

În perioada de lăuzie la majoritatea pacientelor nu s-au înregistrat complicații în urma influenței mifepristonului asupra proceselor de involuție a miometrului. Paciente care au primit mifepriston cu scop de preinducție a nașterii nu au dezvoltat complicații septice în perioada de lăuzie, iar în cazul administrării de misoprostol a fost înregistrat un caz de complicație septică ($1,22 \pm 1,21\%$), în lotul de control această patologie numărând 3 cazuri ($3,57 \pm 2,02\%$), însă diferențe statistic semnificative între loturi nu s-au determinat. Hemoragie post-partum a apărut în 5 cazuri ($6,10 \pm 2,64\%$) în lotul de paciente la care s-a administrat misoprostol, în celelalte două loturi astfel de cazuri nu s-au observat. S-a constatat că după utilizarea mifepristonului în perioada post-partum au fost identificate mai puține cazuri de resturi placentare decât în lotul de cercetare L_{1B} : 6 ($7,32 \pm 2,88\%$) vs 27 ($31,71 \pm 5,14\%$) ($RR=0,32$; $95\% \text{ ÎI} - 0,15-0,67$; $p < 0,001$). În perioada post-partum în toate cele trei loturi au existat cazuri unice de acutizare a patologiei extragenitale, fără diferențe statistic semnificative între ele, ceea ce demonstrează lipsa impactului negativ al programării nașterii asupra patologiei extragenitale [79]. Decurgerea favorabilă a perioadei post-partum, precum și procentul scăzut al complicațiilor demonstrează lipsa efectului negativ al mifepristonului asupra proceselor involutive ale miometrului. Aceleași date au fost obținute și de către alți autori [53].

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 precoce, prezența stărilor patologice neonatale în această perioadă. Am evaluat starea de sănătate a copiilor în funcție de metoda de preinducție a nașterii utilizată.

Compararea masei și taliei nou-născuților în funcție de metoda de preinducție a arătat că parametrii analizați dintre loturile de cercetare L_{1A} , de cercetare L_{1B} și de control nu prezentau diferențe statistic semnificative. Analizând tipul de RDIUF, am constatat că în toate cele trei loturi predomina forma asimetrică de retard, ceea ce este relatat și în literatura de specialitate [47, 61]. Distribuția tipului de RDIUF pe perioadele de gestație arată că odată cu creșterea termenului de sarcină se mărește numărul de cazuri cu formă asimetrică de RDIUF și se micșorează cele simetrice, fapt ce își găsește confirmarea și în literatura de specialitate [47, 66, 146].

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-născuții. 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 ($1,19 \pm 1,18\%$) ($p > 0,05$). 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% ÎI – 1,006-1,334; $p < 0,05$) și din lotul de control ($RR=1,335$; 95% ÎI – 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% ÎI – 0,9333-1,378; $p > 0,05$).

SDR este un sindrom care însoțește frecvent nașterile premature, de regulă, predominând la termene de până la 34 de săptămâni de gestație. Conform opiniilor unor autori [129], nașterile premature însoțite de RDIU se complică cu hipoxia intrauterină a fătului care este în dependență directă de severitatea RDIU, alții însă afirmă că hipoxia cronică intrauterină accelerează maturarea pulmonară [168]. La examinarea nou-născuților sindromul de detresă respiratorie (SDR) a fost diagnosticat în 11 ($13,41 \pm 3,76\%$) cazuri ale lotului de cercetare L_{1A} , în 14 ($17,07 \pm 4,15\%$) cazuri ale lotului de cercetare L_{1B} și în 17 ($20,24 \pm 4,38\%$) cazuri ale lotului de control, fără diferențe statistic semnificative între loturi ($p > 0,05$). În studiul nostru se atestă un nivel mai jos al SDR în lotul de cercetare L_{1A} ($30,77 \pm 13,32\%$) și în lotul de cercetare L_{1B} ($31,58 \pm 10,96\%$) comparativ cu cel de control ($71,43 \pm 12,53\%$) la termen de 32-33+6 s.a., ceea ce ar fi determinat de efectuarea profilaxiei acestui sindrom al fătului înainte de preinducția nașterii sau de lipsa profilaxiei în lotul de control.

Dereglările metabolice, ca manifestare a afectării intrauterine a fătului, au fost atestate în prima oră de viață a copilului și s-au constatat în 14 ($17,07 \pm 4,15\%$) cazuri din lotul de cercetare L_{1A} , în 23 ($28,05 \pm 4,96\%$) de cazuri din lotul de cercetare L_{1B} și în 13 ($15,48 \pm 3,95\%$) cazuri din lotul de control, cu diferențe statistic semnificative între lotul de cercetare L_{1B} și cel de control ($p < 0,05$). Datele obținute în urma investigației confirmă faptul că preinducția nașterii cu misoprostol determină deseori hipoxia intrauterină a fătului (aceasta se poate datora dezvoltării anomaliilor forțelor de contracție), pe când în lotul în care s-a utilizat mifepriston nu s-a observat această tendință.

Printre alte stări patologice din perioada neonatală la nou-născuți întâlnim: hipoglicemie, hiperbilirubinemie, anemie, hipotensiune, fără deosebiri esențiale între loturi. În urma analizei morbidității în perioada neonatală precoce în cele mai multe cazuri nu s-au observat deosebiri esențiale între loturi. Însă în toate loturile s-au atestat boli, cum ar fi: pneumonie congenitală, sepsis, enterocolită ulceronecrotică, intoleranță alimentară, boala membranelor hialinice.

Analiza comparativă a debutului perioadei neonatale precoce a arătat că sindroamele clinice ale tulburărilor SNC sub formă de hemoragie intraventriculară (HIV) au fost mult mai frecvent întâlnite la nou-născuții din lotul de cercetare L_{1B} , ceea ce, posibil, se explică prin frecvența mai mare de dezvoltare a unei activități de naștere patologice, precum și prin hipoxia fetală în naștere. HIV s-a dezvoltat în 9 ($10,98 \pm 3,45\%$) cazuri în lotul de cercetare L_{1A} , în 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 semnificative între loturi ($p < 0,05$).

Astfel, 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 dereglărilor metabolice și a hemoragiilor intraventriculare.

Modificările lezionale atestate în complexele 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 prezentau indici sporți 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.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII

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=4,069), pielonefrită în anamneză (RP=1,812), preeclampsie (RP=3,756) [8, 10, 11, 15].
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 de ore s-a constatat în $48,78 \pm 5,52\%$, peste 48 de 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; 95,0% ÎI – 1,1025-1,5544; $p=0,0021$) [7, 9].
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 [12, 14].
4. Studiul acțiunii mifepristonului asupra rezultatelor materne și fetale a demonstrat, că administrarea preparatului crește posibilitatea 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% ÎI – 1,445-8,07; $p<0,01$) [13, 14].
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 [7, 9, 13].
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 RDIUF $<10\%$ - $>3\%$ 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 (inofensivă) 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. Enachi A. Patologia maternă și greutatea copiilor mică la naștere. În: Buletin de perinatologie, 2014, nr. 2, p.173-176.
2. Fuior-Bulhac L. Evaluarea ecografică a retardului de creștere intrauterină a fătului. Autoref. tezei de dr. șt. medicale. Chișinău, 2015. 30 p.
3. Fuior-Bulhac L. Impactul masei fetale și al volumului lichidului amniotic asupra rezultatelor perinatale în cazul retardului de creștere intrauterină al fătului. În: Buletin de perinatologie, 2014, nr. 2, p.35-43.
4. Ghidul A Național de Perinatologie. Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale. Chișinău, 2006. 158 p.
5. Iliadi-Tulbure C. Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului: aspecte contemporane de diagnostic și metoda optimă de finalizare a sarcinii. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2008. 128 p.
6. Iliev G. Aportul ecografiei Doppler în urmărirea sarcinii cu restricție de creștere intrauterină idiopatică precoce. În: Buletin de perinatologie, 2014, nr. 2, p.18-22.
7. Lupașcu 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.
8. Manceva M. Delivery of the growth-restricted fetuses before 37 weeks of gestation. In: Abstracts J. Perinat. Med. 41, 2013, p.347-348.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Paladi Gh. ș.a. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului. Aspecte de diagnostic și conduită. Chișinău: Sirius, 2012. 160 p.
17. Paladi Gh., Iliadi C. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului și influența lui asupra indicilor perinatali. În: Analele Universității, 2005, nr. 1, p. 61-66.
18. Paladi Gh., Cernetchi O., Iliadi-Tulbure C. Aspecte de diagnostic și conduită în retardul de dezvoltare intrauterină al fătului. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2011, nr.3 (51)-4(52), p. 95-97.
19. Rotaru M., Manceva M., Jubârcă S. Sarcina la adolescente asociată cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului. Materialele I conferințe naționale în sănătatea adolescenților (cu participare internațională). În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr.4 (64), p. 35-39.
20. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T., Petrov V., Gardosi J. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. In: BJOG. 2014 Sep, 121 Suppl 4, p.167-71.
21. Stratulat P., Curteanu A., Caraus T. Correlations between the types of intrauterine growth restriction and The maternal and placental risk factors. In: First International Conference on fetal growth. Programme and Abstracts 12 – 15 September 2012, Birmingham, p. 32.
22. Stratulat P., Curteanu A., Caraus T. The impact of intrauterine growth restriction on early neonatal death within the implimentation of confidential enquiry of perinatal deaths. In: First International Conference on fetal growth. Programme and Abstracts 12 – 15 September 2012, Birmingham, p. 31.
23. Stratulat P. Nivelul mortalității și morbidității copiilor cu retard de creștere intrauterină în Republica Moldova. În: Buletin de Perinatologie, 2005, nr. 4, p. 3-14.
24. Stratulat P., Jitarciuc A., Curteanu A., Caraus T. Incidența retardului de dezvoltare intrauterină în centrul perinatal de nivelul III-IMSP ICȘDOSMșiC. În: Buletin de Perinatologie, 2006, nr. 3, p.128-131.

25. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. Петрозаводск, 2003. 207 с.
26. Айламазян Э.К. Подготовка беременных к родам. Методическое пособие СПб., 2007. 36 с.
27. Анциферов М.Б. Новые подходы к терапии болезни Иценко–Кушинга В: Фарматека, 2014, № 16, с. 30-36
28. Аутлева С.Р. Оценка эффективности преиндукции преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Волгоград, 2013, 25 с.
29. Баев О.Р. Подготовка шейки матки к родам. В: Фарматека, 2010, № 14, с. 31-36.
30. Баев О.Р., Румянцева В.П. Оптимизация подходов к применению мифепристона в подготовке к родам. В: Акушерство и гинекология, 2012, № 6, с. 69-73.
31. Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод. В: Российский вестник акушера-гинеколога, 2010, № 3, с. 32-35.
32. Бондаренко О.Э. Программированные роды – резерв снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: автореф. дис. канд. мед. наук - М., 2007. 24 с.
33. Бычкова А.Б., Радзинский В.Е. Интранатальное состояние плода с задержкой внутриутробного развития В: Журнал Трудный пациент, 2006, №2, с. 18-24.
34. Гаспарян Н. Д., Карева Е.Н. Мифепристон в подготовке и индукции родов В: Акушерство и гинекология, 2008, № 3, с. 50-53.
35. Горбулина О.А. Прогнозирование неблагоприятных исходов при различных вариантах преиндукции и индукции родов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Краснодар, 2010. 117 с.
36. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1072 с.
37. Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Мифепристон: особенности использования препарата в акушерской и гинекологической практике. В: Лекарственное обеспечение и фармакоэкономика, 2013, № 8, с. 42-49.
38. Дикке Г.Б., Сахаутдинова И.В. Современные методы прерывания беременности в поздние сроки. В: Акушерство и гинекология, 2014, № 1, с. 83-88.
39. Зотова А. В. Использование лекарственных препаратов для раскрытия шейки матки в родах. В: Российский медицинский журнал, 2008, № 1, с. 33-35.
40. Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки. В: Фарматека, 2010, № 14, с. 18-30.

41. Комиссарова Л.М., Токова З.З., Мекша Ю.В. Абдоминальное родоразрешение первобеременных женщин. В: Акуш.и гинекология, 2006, №2, с. 18-21.
42. Кравченко Е.Н., Синицина С.С. Особенности течения беременности и исход родов при экстремально низкой массе тела плода. В: Российский вестник акушера-гинеколога 2012, № 5, с. 44-48.
43. Кравченко Е.Н. Профилактика интранатальных повреждений плода при осложненных родах: автореф. дис. д-ра мед. наук. Омск. Гос. мед. академия. Омск, 2009. 44 с.
44. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е. Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология. Москва, 2010. 16 с.
45. Кузьминых Т.И., Айламазян Э.К. Подготовка беременных к родам. Методическое пособие, Издательство Н-Л, СПб, 2007, 36 с.
46. Кузьминых Т.И. Применение мифегина для подготовки к родам у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения VII Рос. форум «Мать и дитя» (11-14 октября 2005 г., г. Москва). М., 2005, с. 120-121.
47. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е. И. Задержка роста плода. Врачебная тактика. Москва: МЕДпресс-информ, 2012. 56 с.
48. Медведев М.В. Основы Допплерографии в Акушерстве. Москва: Реал Тайм, 2007. 72 с.
49. Медведев М.В. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. Москва: Реал Тайм, 2009. 60 с.
50. Миляева Н. М., Ковалев В. В., Лебедева Л. М. Оценка эффективности и безопасности применения Мифепристона для индукции родов. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007, Т. 6, № 2, с. 145-149.
51. Новикова В. А. Опыт преиндукции родов при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке беременности 34–36 недель. В: Вестник РГМУ, 2014, № 1, с. 25-36.
52. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М. Изд. Литтера, 2008. 199 с.
53. Петрухин В. А., Коваленко Т. С., Ахвледиани К.Н, Капустина М.В., Магилевская Е.В. Опыт применения мифепристона с целью медикаментозной подготовки шейки матки к родам. В: Медицинский совет, 2013, №8, с. 44-47.
54. Подтетенев А.Д. Аномалии родовой деятельности: рук. для врачей. М.: ООО МИА, 2006. 128 с.
55. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Гинепристон и экстренная контрацепция В: Фарматека, 2010, № 1, с. 46-49.

56. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Фаткуллин И.Ф., Хамошина М.Б. Подготовка шейки матки к программным родам у женщин с высоким перинатальным риском В: Фарматека, 2009, № 1, с. 53-55.
57. Румянцева В.П., Баев О.Р. Эффективность и исходы родовозбуждения при пролонгированной и переносимой беременности. В: Акушерство и гинекология, 2011, № 6, с. 47-52.
58. Сидорова И.С., Габриелян А.Р. Эффективность различных методов подготовки шейки матки к родам при перенашивании беременности. В: Рос. вестн. акушера-гинеколога, 2004, № 6, с. 24-27.
59. Синчихин С.П, Мамиев О.Б. Сравнительная оценка эффективности различных методов подготовки шейки матки к родам. В: Проблемы репродукции, 2009, №4, с. 84-89.
60. Старцева Н.М. Резервы снижения перинатальной заболеваемости и смертности детей с задержкой развития плода при недоношенной беременности. Автореф. дис. д-ра.мед.наук. Москва. 2006. 28 с.
61. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода Москва ГЭОТАР-Медиа, 2013. 120 с.
62. Филина К. В. Оптимизация индукции родов при гестозе средней степени тяжести Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Волгоград, 2013. 24 с.
63. Чуб В.В., Чибисова И.В., Сергиенко С.Н. Синдром задержки внутриутробного развития плода: патогенез и диагностика , профилактика и лечение. Луганск, 2003. 248 с.
64. 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.
65. ACOG Practice bulletin no. 107: induction of labor. Obstet Gynecol, 2009, no. 114 (2 Pt 1), p.386-397.
66. ACOG Practice Bulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol, 2013, no. 121, p.1122-33.
67. Alberry M., Soothill P. Management of fetal growth restriction. In: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, no. 92, p. 62-67.
68. Alfrevic Z., Stampalija T., Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high risk pregnancies. In: Cochrane Database Syst Rev., 2010, CD007529.

69. Alfrevic Z., Aflaifel N., Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. In: Cochrane Database Syst Rev., 2001, CD001338.
70. Athawale R et al. Effect of mifepristone in cervical ripening for induction of labour. In: Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2013, no. 2(1), p. 35-38.
71. Ballard J.L., Khoury J.C., Wedig K. et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. In: J Pediatrics 1991, no. 119, p. 417-423.
72. Bamfo J.E. et al. Maternal cardiac function in fetal growth restriction. In: BJOG, 2006, no. 113(7), p. 784-791.
73. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. In: J Pregnancy, 2011, 2011: 640715. Published online 2011 Apr 13. doi: [10.1155/2011/640715](https://doi.org/10.1155/2011/640715).
74. Barker D.J. et al. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. In: Ann Hum Biol., 2009, Sep-Oct, no. 36(5), p. 445-58.
75. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. In: Clin Obstet Gynecol. 2006, no. 49, p. 270-283.
76. Batra A. et al. Ultrasonic variables in the diagnosis of intrauterine growth retardation. In: Indian J Med Res., 1990, no. 92, p. 399-403.
77. Ben-Haroush A. et al. Mode of delivery in pregnancies with suspected fetal growth restriction following induction of labor with vaginal prostaglandin E2. In: Acta Obstet Gynecol Scand., 2004, no. 83(1), p. 52-57.
78. Berkley E., Chauhan S.P., Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. In: Am J Obstet Gynecol, 2012, no. 206, p. 300-308.
79. Bijlenga D. et al. Maternal health-related quality of life after induction of labor or expectant monitoring in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation beyond 36 weeks. In: Springer Qual Life Res., 2011, no. 20, p. 1427-1436.
80. 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).
81. Boers K. E. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial. DIGITAT. In: BMJ, 2010, no. 341, p. 7087-7.
82. Boers K. E. et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. In: American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2012, no. 4, p. 344-351.

83. Boulvain M., Kelly A., Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. In: Cochrane Database Syst Rev. 2008, no. 23(1), CD006971. doi: 10.1002/14651858. CD006971 (vizitat 10.12.2013).
84. Brodzki J. et al. Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered before 30 gestational weeks. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, no. 34, p. 288-296.
85. Bukowski R. Stillbirth and fetal growth restriction. In: Clin Obstet Gynecol, 2010, no. 53(3), p. 673-680.
86. Calder A. et al. Induction of Labour In: NICE Clinical Guidelines, no. 70, London, RCOG Press, 2008, no. 7, p. 124.
87. Chang C.H. et al. Predicting fetal growth restriction by humerus volume: A three-dimensional ultrasound study. In: Ultrasound Med Biol., 2006, no. 32(6), p. 791-5.
88. Chauhan S.P., Beydoun H., Chang E. et al. Prenatal Detection of Fetal Growth Restriction in Newborns Classified as Small for Gestational Age: Correlates and Risk of Neonatal Morbidity. In: Am J Perinatol, 2014, no. 31(3), p. 187-194.
89. Chauhan S.P. et al. Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: published data revisited. In: Aust N Z J Obstet Gynaecol., 2008, no. 48(2), p. 160-4.
90. Combs C.A. et al. Sonographic estimation of fetal weight based o a model of fetal volume. In: Obstet Gynecol., 1993, vol. 82 (3), p. 365-370.
91. Dede H. et al. Is dinoprostone safe? A report of three maternal deaths. In: J Matern Fetal Neonatal Med., 2010, no. 23(6), p. 569-72.
92. Dowswell T. et al. Different methods for the induction of labour in outpatient settings (Review). In: Cochrane Database Syst Rev., 2010, no. 8, p. 142.
93. Elliott C.L., Brennand J. E., Calder A. A. The Effects of Mifepristone on Cervical Ripening and Labor Induction in Primigravidae. In: Elsevier Science Inc., vol. 92, no. 5, 1998, p. 804-809.
94. Fassett M. J., Wing D. A. Uterine Activity after Oral Mifepristone Administration in Human Pregnancies beyond 41 Weeks' Gestation. In: Gynecol Obstet Invest, 2008, no. 65, p. 112-115.
95. Fenton T.R. BMC Pediatrics 2003 3:13 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/3/13> (vizitat 01.10.13.).
96. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. In: BMC Pediatrics, 2013, p. 13-59.

97. FIGO GUIDELINES. The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy. In: International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2011, no. 115, p. 1-4.
98. French L. Oral prostaglandin E2 for induction of labour. In: Cochrane Database Syst Rev 2001, 2. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003098/epdf> (vizitat 12.11.13.).
99. Gaffaney C.A., Saul L.L., Rumney P.J. et al. Outpatient oral misoprostol for prolonged pregnancies: a pilot investigation. In: Am J Perinatol, 2009, no. 26(9), p. 673-77.
100. Giacalone P.L. et al. The effects of mifepristone on uterine sensivity to oxytocin and fetal heart rate patterns. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001, no. 97(1), p. 30-4.
101. Gicquel C., Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. In: Horm Res., 2006, no. 65, Suppl 3, p. 28-33.
102. Gilstrap M., Sciscione A. Induction of labor-Pharmacology methods. In: Semin Perinatol., 2015, no. 39(6), p. 463-5.
103. Gorenberg D. et al. Dose response of RU486 in a novel rabbit model of noninfectious preterm birth: comparative efficacy of 3 routes of administration. In: Am J Obstet Gynecol., 2005, no. 192 (3), p. 924-31.
104. Hadlock F.P et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. In: Radiology, 1984, no.152, p. 497-501.
105. Hadlock F.P. Sonographic estimation of fetal age and weight. In: Radiol Clin North Am, 1990, p. 28-39.
106. Hadlock F.P., Harrist R.B., Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. In: Radiology 1991, vol.181-1, p. 129-133.
107. Hapangama D., Neilson J.P. Mifepristone for induction of labour. In: Cochrane Database Syst Rev. 2009, 3:CD002865. p. 131.
108. Hedriana H.L., Moore T.R. A comparison of single versus multiple growth ultrasonographic examinations in predicting birth weight. In: Am J Obstet Gynecol, 1994, no. 170(6), p. 1600-1606.
109. Hendrix N., Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. In: Semin Perinatol, 2008, no. 32, p. 161-165.
110. Hernandez-Andrade E., Stampalija., Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. In: Curr Opin Obstet Gynecol 2013, no. 25, p. 138-44.
111. Hofmeyr G.J., Gulmezoglu A.M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. In: Cochrane Database Syst Rev 2003,1:CD000941.

112. Holt R. et al Molecular Mechanisms of Cervical Ripening Differ between Term and Preterm Birth. In: *Endocrinology*, 2011, no. 152(3), p. 1036-1046.
113. 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.
114. 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.
115. Kapp N. et. al. Cervical preparation for first trimester surgical abortion. In: *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, no. 17(2):CD007207.
116. Kayem G., B. Haddad Is it necessary to induce labor before 37 weeks of gestation in case of small for gestational age fetus? In: *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2010, no. 38, p. 496-499.
117. Kenny L.C., McCowan L. Induction of labour for intrauterine growth restriction at term. In: *BMJ*, 2010, no. 341, p. 35-37.
118. Kipikasa J.H. et al. Use of misoprostol on an outpatient basis for postdate pregnancy. In: *Int J Gynaecol Obstet.*, 2005, no. 88(2), p. 108-111.
119. Koopmans C.M., Bijlenga D., Groen H. et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. In: *Lancet*, 2009, no. 374, p. 979-88.
120. Krolow I., Sclowitz T., Iná da Silva dos Santos. Risk factors for repetition of low birth weight, intrauterine growth retardation, and prematurity in subsequent pregnancies: a systematic review. In: *Cad. Saúde Pública*, vol.22 no.6, 2006, p. 1129-1136.
121. Landelijke Neonatale Registratie (Dutch Neonatal Registration). In: *Prismant*, 2007, p. 2000-2005.
122. Larsen T., Larsen J.F., Petersen S., Greisen G: Detection of small-for-gestational- age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. In: *Br J Obstet Gynecol*, 1992, no. 99(6), p. 469-74.
123. Lausman A. et al. Screening, Diagnosis, and Management of Intrauterine Growth Restriction. In: *J Obstet Gynaecol Can.*, 2012, no. 34(1), p. 17-28.
124. Lee V.R. et al. When is the optimal time to deliver late preterm IUGR fetuses with abnormal umbilical artery Dopplers? In: *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, no. 29(5), p. 690-5.
125. Lees C.C. et al. for the TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. In: *Lancet* 2015, published online March 5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62049-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62049-3) (vizitat 12.11.15.).

126. Levine T.A. et al. Early Childhood Neurodevelopment After Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. In: *Pediatrics*, 2015, Volume 135, no. 1, p. 126-141.
127. Luckas M., Bricker L. Intravenous prostaglandin for induction of labour. In: *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 4:CD002864.
128. 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.
129. Malhotra A. et al. The efficacy of surfactant replacement therapy in the growth-restricted preterm infant: what is the evidence? In: *Frontiers in Pediatrics*, 2014, Volume 2, Article 118, p. 5.
130. Malhotra N. Comparison of perinatal outcome of growth-restricted fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler waveforms. In: *Indian J Med Sci.*, 2006, no. 60 (8), p. 311-7.
131. Malhotra N. et al. Maternal-fetal work-up and management in Intrauterine Growth Restriction (IUGR) Donald School. In: *Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, no.4(4), p. 427-432.
132. Manning F. A. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. In: *Clin Obstet Gynecol*, 2002, no. 45, p. 975-85.
133. Mari G. et al. Staging of intrauterine growth-restricted fetuses. In: *J Ultrasound Med.*, 2007, no. 26(11), p. 1469-1477.
134. Mari G. et al. The transitional phase of ductus venosus reversed flow in severely premature IUGR fetuses. In: *Am J Perinatol.*, 2008, no. 25(4), p. 199-203.
135. Mari G., Hanif F. Intrauterine Growth Restriction: How to Manage and When to Deliver. In: *Clinical obstetrics and gynecology* 2007, Volume 50, no. 2, p. 497-509.
136. Martinez de Tejada B. et al. The risk of placental abruption when using prostaglandins for cervical ripening in women with preeclampsia: comparing misoprostol versus dinoprostone. In: *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, no. 23(9), p. 988-93.
137. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. In: *Clin Obstet Gynecol.* 2006, no. 49(2), p. 228-235.
138. McCowan L.M. et al. Risk factors for small for gestational age infants by customized birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. In: *BJOG*, 2010, doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02737 (vizitat 12.11.15.)
139. McFarlin B. L. Ultrasonic attenuation estimation of the pregnant cervix: a preliminary report. In: *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2010, no. 36(2), p. 218-225.

140. McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. In: *Int J Gynaecol Obstet.*, 2007, no 96 (2), p. 80-84.
141. Melamed N., Ben-Haroush A. et al. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? In: *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010, no 23(6), p. 536-40.
142. Melamed N. et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. In: *Obstet Gynecol.*, 2009, no 114(2 Pt1), p. 253.
143. Miao MH. et al. Mifepristone-induced abortion and duration of third stage labour in a subsequent pregnancy. In: *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2010, no 24(2), p. 125-130.
144. Mooney Chang C.H. Prenatal detection of fetal growth restriction by fetal femur volume: efficacy assessment using three-dimensional ultrasound. In: *Ultrasound Med Biol.*, 2007, no 33(3), p. 335-341.
145. Mozurkewich et al. Methods of induction of labour: a systematic review. In: *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2011, no 11, p. 84.
146. Murki S., Sharma D. Intrauterine growth retardation. A review article. In: *J Neonatal Biol* 2014,3:3 <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0897.1000135> (vizitat 10.12.2014).
147. Naseem S., Hamayun M., Bilal M. Out Come Of Teen Age Pregnancy In: *Biomedica* 2013, Vol. 29, p. 27-31.
148. Newmann S.J. et al. Cervical preparation for second trimester dilation and evacuation. In: *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, no 4(8):CD007310.
149. NICE clinical guideline no.70. Induction of labour 2008, p. 124.
150. Odibo AO et al. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. In: *Am J Perinatol.*, 2006, no. 23(5), p. 325-8.
151. Perusquía M., Espinoza J., Navarrete E., Nongenomic uterine relaxing effect of RU 486 (mifepristone) prior to its antiprogesterone activity in the human pregnancy. In: *Elsevier Steroids* 2009, no. 74, p. 825-831.
152. Pham T. et al. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise: A report of 11 new cases and a review of the literature. In: *Am J Clin Pathol.*, 2006, no. 126(1), p. 67-78.
153. Picconi J.L., Kruger M., Mari G. Ductus Venosus S-Wave/Isovolumetric A-Wave (SIA) Index and A-Wave Reversed Flow in Severely Premature Growth-Restricted Fetuses. In: *J Ultrasound Med.*, 2008, no. 27, p. 1283-1289.
154. Pilliod R.A. et al. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. In: *Am J Obstet Gynecol.* 2012, no. 207, p. 318-416.

155. Prairie Beth A. et al. Mifepristone versus laminaria: a randomized controlled trial of cervical ripening in mid trimester termination. In: *Contraception*, 2007, no. 76, p. 383-388.
156. Queenan John T., Hobbins John C. et al. *Protocols for High-Risk Pregnancies*, 2010, p. 680.
157. RCOG. Green-top guideline no. 31: the investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. In: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London: 2013.
158. Redline R.W. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. In: *Placenta*, 2008, no. 29(Suppl A), p. 86-91.
159. Rocha C.O., Bittar R.E., Zugaib M. Neonatal Outcomes of Late-Preterm Birth Associated or Not with Intrauterine Growth Restriction Clinical Study. In: *Obstetrics and Gynecology International Volume 2010*, p. 5.
160. Silverman W.A., Anderson D.H. Controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. In: *Pediatrics*, 1956, no. 17, p. 1-10.
161. Smith G.C., Fretts R.C., Stillbirth. In: *Lancet*, 2007, no. 17, 370(9600), p. 1715-25.
162. Sparks T.N., Cheng Y.W., McLaughlin B., Esakoff T.F., Caughey A.B. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? In: *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011, no. 24, p. 708-712.
163. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. In: *Steroids*, 2003, no. 68, p. 981-993.
164. Stenlund P.M., Ekman G. et al. Induction of labor with mifepristone - a randomized, double-blind study versus placebo. In: *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 1999, no. 78(9), p. 793-8.
165. Szentpéteri I., Rab A., Kornya L., Kovács P., Joó JG (2013) Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. In: *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2013, no. 26, p. 984-989.
166. Teixeira C. et al. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. In: *Springer Archives of Gynecology and Obstetrics 2012, Volume 286, Issue 3*, p. 739-753.
167. Thousig Sehested L., Pedersen P. Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation. In: *DAN MED J.*, 2014, no. 61(4), p. 1-7.
168. Torrance H.L. et al. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? A review of the literature. In: *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009, no. 88, p. 1068-1073.
169. Trudell A.S. et al. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. In: *Am J Obstet Gynecol.*, 2013, no. 208, p. 376-7.

170. Turan O.M. et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. In: *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2008, no. 32(2), p. 160-7.
171. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. In: *Semin Perinatol.*, 2008, no. 32, p. 194-200.
172. Ulla Sovio et al. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. In: *Lancet*, 2015, no. 21, p. 2089-2097.
173. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P. et al. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, no. 174, p. 41-45.
174. 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. 290-6.
175. Unterscheider J. et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality—case studies from the multicenter PORTO study *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014,14:63 <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/63> (vizitat 05.01.2015.).
176. Van den Hove M.M. et al. Intrauterine growth restriction at term: induction or spontaneous labour? Disproportionate intrauterine growth intervention trial at term (DIGITAT): a pilot study. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2006, no. 125(1), p. 54-58.
177. Van Wyk Linda et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants:long-term outcomes of the DIGITAT trial. In: *Am J Obstet Gynecol.*, 2012, no. 206, p. 406-7.
178. Vashevnik S, Walker S, Permezel M. Stillbirths and neonatal deaths in appropriate, small and large birthweight for gestational age fetuses. In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, 2007, no. 47, p. 302-6.
179. Verhulsdonk MT, Papatsonis DN, Heydanus R. Results of pregnancy termination for foetal congenital or chromosomal disorders or intrauterine foetal death by oral mifepristone and/or intravaginal misoprostol, results of a retrospective study. In: *Ned Tijdschr Geneeskd.*, 2007, no. 151(14), p. 815-20.
180. Vijgen Sylvia M.C. et al. Economic analysis comparing induction of labour and expectant management for intrauterine growth restriction at term (DIGITAT trial). In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013, no. 170, p. 358-363.

181. Visser Gerard H.A., Bilardo Caterina M., Christopher Lees. Fetal Growth Restriction at the Limits of Viability. In: *Fetal Diagn Ther* 2014, no. 36, p. 162-165.
182. 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.
183. Wahed F. et al. Gestational anemia. In: *Mymensingh Med J.*, 2010, no. 19(3), p. 462-8.
184. Walker D.M. et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. In: *Am J Obstet Gynecol.*, 2011, no. 204, p. 34.
185. WHO recommendations for induction of labour World Health Organization, 2011 ISBN 978 92 4 150115 6, p. 35.
186. Wilkins-Haug L., Quade B., Morton C.C. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. In: *Prenat Diagn.*, 2006, no. 26, p. 428-432.
187. Wing D.A. et al. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks gestation, a randomized controlled trial. In: *Obstet Gynecol* 2000, no. 96(4), p. 543-8.
188. Wing D.A., Guberman C., Fassett M. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, no. 192, p. 445-51.
189. Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. In: *Obstet Gynecol* 2005, no. 105(2), p. 365-71.
190. Wood S1, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. In: *BJOG*, 2014, no. 121(6), p. 674-85.
191. Yelkar K et al. Safety and Efficacy of Oral Mifepristone in Pre-induction Cervical Ripening and Induction of Labour in Prolonged Pregnancy. In: *J Obstet Gynaecol India*, 2015, no. 65(4), p. 221-5.
192. Zeitlin J. et al: Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. In: *J Pediatr.*, 2010, no. 157, p. 733-739.
193. Zhang A., Leng W., Zhang X. et al. Effect of mifepristone on ultrastructure of fetal kidney in second trimester of pregnancy. In: *Journal of Jilin University*. 2006, no. 32 (5), p. 854-847.

Anexa 1. Formular de chestionar.

CHESTIONAR N _____ fișei EXAMINĂRII CLINICE ȘI PARACLINICE A GRAVIDELOR, PARTURIENȚELOR ȘI LĂUZELOR CU NAȘTERE PREMATURĂ ȘI RETARD FETAL ȘI A NOU-NĂSCUȚILOR LOR

I. Informații generale

1	Vârsta	>18 ani 19-25 26-30 31-35 36-40 >40 de ani	1 2 3 4 5 6
2	Regiunea	Urban Rural	1 2
3	Starea civilă	Căsătorită Necăsătorită	1 2
4	Nivel de studii	Medii Medii de specialitate Superioare	1 2 3
5	Condiții nocive de muncă	Da Nu	1 0
6	Fumatul	Da Nu	1 0
7	Consumul de alcool	Da Nu	1 0
8	Droguri narcotice	Da Nu	1 0
9	Nr. sarcinii	1 2 3 4 5 >5	1 2 3 4 5 6
10	Nr. nașterii	1 2 3 4 5 >5	1 2 3 4 5 6
11	Masa corpului		
12	Talia		
13	ÎFU		
14	CA		

II. Maladiile extragenitale, inclusiv cronice

1	Sindromul hipertensiv	Da Nu	1 0
0	Maladii CVC	Da Nu	1 0
3	Maladiile tractului digestiv	Da Nu	1 0
4	Maladiile ficatului	Da Nu	1 0
5	Maladiile tractului urinar	Da Nu	1 0
6	Anemie	Da	1

		Nu	0
7	Maladiile endocrine și obezitatea	Da Nu	1 0
8	Maladiile sistemului nervos central	Da Nu	1 0
9	Maladii respiratorii	Da Nu	1 0
10	Maladii autoimune	Da Nu	1 0
11	Maladii infecțioase	Da Nu	1 0

III. Date despre sarcinile precedente

1	Nașteri la termen	Da Nu	1 0
2	Nașteri premature	Da Nu	1 0
3	Nașteri cu făt suprapurtat	Da Nu	1 0
4	Moarte perinatală	Antenatală Intranatală Neonatală	1 2 3
5	Interval mic între nașteri	Da Nu	1 0
6	RDIU în sarcinile precedente	Da Nu	1 0
7	Intervenții chirurgicale în naștere	OC Forceps Vacuum-extr. Dec. și degaj. man. a plac. Absente	1 2 3 4 0
8	Hemoragie în nașterile precedente	Fiziologică Patologică	1 2
9	Maladii inflamatorii în post-partum	Endometrită Peritonită Absente Alte	1 2 3 4
10	Înteruperi ale sarcinii	La cerere Spontane S. stagnate Absente	1 2 3 0
11	Sterilitate	Primară Secundară	1 2
12	Sarcină extrauterină	Da Nu	1 0

IV. Afecțiunile organelor ginecologice

1	Anomaliile uterului	Da Nu	1 0
2	Infantilism genital	Da Nu	1 0

3	Dereglările ciclului menstrual	Da Nu	1 0
4	Tumori genitale	Da Nu	1 0
5	Boli inflamatorii	Vaginită Colpită Endometrită Anexită Absente	1 2 3 4 0

V. Maladiile suportate și acutizarea maladiilor cronice pe parcursul sarcinii actuale

1	Infecție respiratorie acută	Da Nu	1 0
2	Maladii cardiovasculare	Da Nu	1 0
3	Maladii ale tractului digestiv	Da Nu	1 0
4	Maladii ale ficatului (inclusiv hepatita virală)	Da Nu	1 0
5	Maladii ale rinichilor	Da Nu	1 0
6	Infecții urogenitale	Da Nu	1 0
7	Endocrinopatii	Da Nu	1 0
8	Maladiile sistemului nervos central	Da Nu	1 0
9	Maladiile organelor respiratorii	Da Nu	1 0
10	Anemia	Da Nu	1 0

VI. Evoluția și complicațiile sarcinii actuale

1	Iminență de întrerupere a sarcinii	Trim. I Trim. II Trim. III Absente	1 2 3 0
2	Disgravidie precoce	Da Nu	1 0
3	Hipertensiune arterială indusă de sarcină	28-32 33-36 Absente	1 2 0
4	Preeclampsie	Da Nu	1 0
5	Eclampsie	Da Nu	1 0
6	Hipoxie i/u a fătului. Confirmare clinico-instrumentală	Da Nu	1 0
7	Insuficiență placentară cronică. Confirmarea în timpul sarcinii	Da Nu	1 0
8	RH negativ-izosensibilitate	Da Nu	1 0

9	Infecție i/uterină a fătului	Da Nu	1 0
---	------------------------------	----------	--------

VII. Nașterea și complicații în naștere

1	Ruperea prematură a membranelor	Da Nu	1 0
2	Perioada alichidiană	12 ore 12-18 >18	1 2 3
3	Febră la naștere	Da Nu	1 0
4	Corioamnionită	Da Nu	1 0
5	Tratament antibacterian	Da Nu	1 0
6	Pregătirea colului uterin cu mifepriston	Da Nu	1 0
7	Pregătirea colului uterin cu misoprostol	Da Nu	1 0
8	Declanșarea nașterii cu amniotomie	Amniotomie precoce Amniotomie la timp Absentă	1 2 0
9	Insuficiența contracțiilor uterine	Da Nu	1 0
10	Activarea cu oxitocină	Da Nu	1 0
11	Insuficiența scremetelor	Da Nu	1 0
12	Activarea cu oxitocină	Da Nu	1 0
13	Discoordonarea contracțiilor uterine	Da Nu	1 0
14	Hiperstimulare	Da Nu	1 0
15	Hemoragie patologică în naștere	DPNI Ruptură uterină Absentă	1 2 0
17	Hipoxia fătului în naștere	Da Nu	1 0
18	Conduita nașterii	PVN OC planică OC urgentă OC urgentă în naștere	1 2 3 4
19	Durata nașterii	12 ore 12-18 >18	1 2 3
20	Epiziotomie	Da Nu	1 0
21	Ruptură	Perineului Vaginului Colului uterin Absentă	1 2 3 0

22	Circulara cordonului ombilical în jurul gâtului	Da Nu	1 0
23	Hemoragia în naștere	<500 500-1000 >1000	1 2 3
24	Durata nașterii, perioada I		
25	Durata nașterii, perioada II		
26	Durata nașterii, perioada III		
27	Durata nașterii Total		

VIII. Starea nou-născutului

1	Termenul sarcinii la momentul internării		
2	Termenul sarcinii la momentul nașterii		
3	Masa fătului la naștere		
4	Lungimea fătului		
5	Sexul	Băiețel Fetiță	1 2
6	Starea fătului la naștere după scara Apgar la 1 min de viață	0 1-3 4-5 6-7 >7	1 2 3 4 5
7	Starea fătului la naștere după scara Apgar la 5 min de viață	0 1-3 4-5 6-7 >7	1 2 3 4 5
8	RDIU	Simetric Asimetric	1 2
9	Asfixie	Da Nu	1 0
10	Hipotermie	Da Nu	1 0
11	Hipoglicemie	Da Nu	1 0
12	Hiperbilirubinemie	Da Nu	1 0
13	Anemie	Da Nu	1 0
14	SDR	Da Nu	1 0
15	Pneumonie	Da Nu	1 0
16	Sepsis	Da Nu	1 0
17	Infecție i/u	Da Nu	1 0
18	Hemoragii intraventriculare	Da Nu	1 0
19	Dereglări neurologice	Da Nu	1 0

20	Dereglări congenitale și cromozomiale	Da Nu	1 0
----	---------------------------------------	----------	--------

IX. Perioada post-partum

1	Complicații septice în post-partum la lăuză	Endometrită Peritonită Sepsis Absente	1 2 3 0
2	Hipertermie	Da Nu	1 0
3	Hemoragie uterină	Da Nu	1 0
4	Resturi placentare	Da Nu	1 0
5	Subinvoluția uterului	Da Nu	1 0
6	Complicații ale plăgii	Serom Infecție Supurație Hematom Dehiscenta plăgii Lipsesc	1 2 3 4 5 0
7	Acutizarea patologiei extragenitale	Da Nu	1 0
8	Externată la domiciliu la ziua	3 4 5 6	1 2 3 4

X. Examenul USG

1	Polihidramnios	Da Nu	1 0
2	Oligoamnios	Da Nu	1 0
3	Localizarea placentei USG	Peretele posterior Peretele anterior Fundul uterului	1 2 3
4	Patologia placentei	Chistic schimbată Îngroșată Subțiată Calcinate Lacune Absentă	1 2 3 4 5 0
5	Anomalie de dezvoltare la făt	Da Nu	1 0
6	Circulara cordonului ombilical în jurul gâtului	Da Nu	1 0
7	Lichidul amniotic	Normal Dens Particule suspendate	1 2 3
8	Biometria USG	BPD CA	

		F	
9	Echo - Doppler a.ombilicală	PI RI S/D	
10	Echo-Doppler a.cerebrală medie	PI RI S/D	
11	Echo-Doppler a.a.uterine	PI RI S/D	
12	RDIUF	Simetric Asimetric	1 2
13	RDIUF	10-5‰ 5-3‰ <3‰	1 2 3
15	Lungimea colului uterin USG	>25 mm <25 mm	1 2
16	Termen de gestație		

XI. Doppler după administrarea preparatului

1	Echo - Doppler a.ombilicală	PI RI S/D	
2	Echo-Doppler a.cerebrală medie	PI RI S/D	
3	Echo-Doppler a.a.uterine	PI RI S/D	
4	Lungimea colului uterin USG	>25mm <25 mm	1 2

XII. CTG până la administrarea preparatului

1	Ritmul bazal (bătăi/min)		
2	Frecvența oscilațiilor/min		
3	Amplitudinea oscilațiilor/min		
4	Accelerații		
5	Decelerații		
6	Concluzie	Stare normală Suspectă patologic	1 2 3

XIII. Cardiotocografia după administrarea preparatului

1	Ritmul bazal (bătăi/min)		
2	Frecvența oscilațiilor/min		
3	Amplitudinea oscilațiilor/min		
4	Accelerații		
5	Decelerații		

6	Concluzie	Stare normală Suspectă patologic	1 2 3
---	-----------	--	-------------

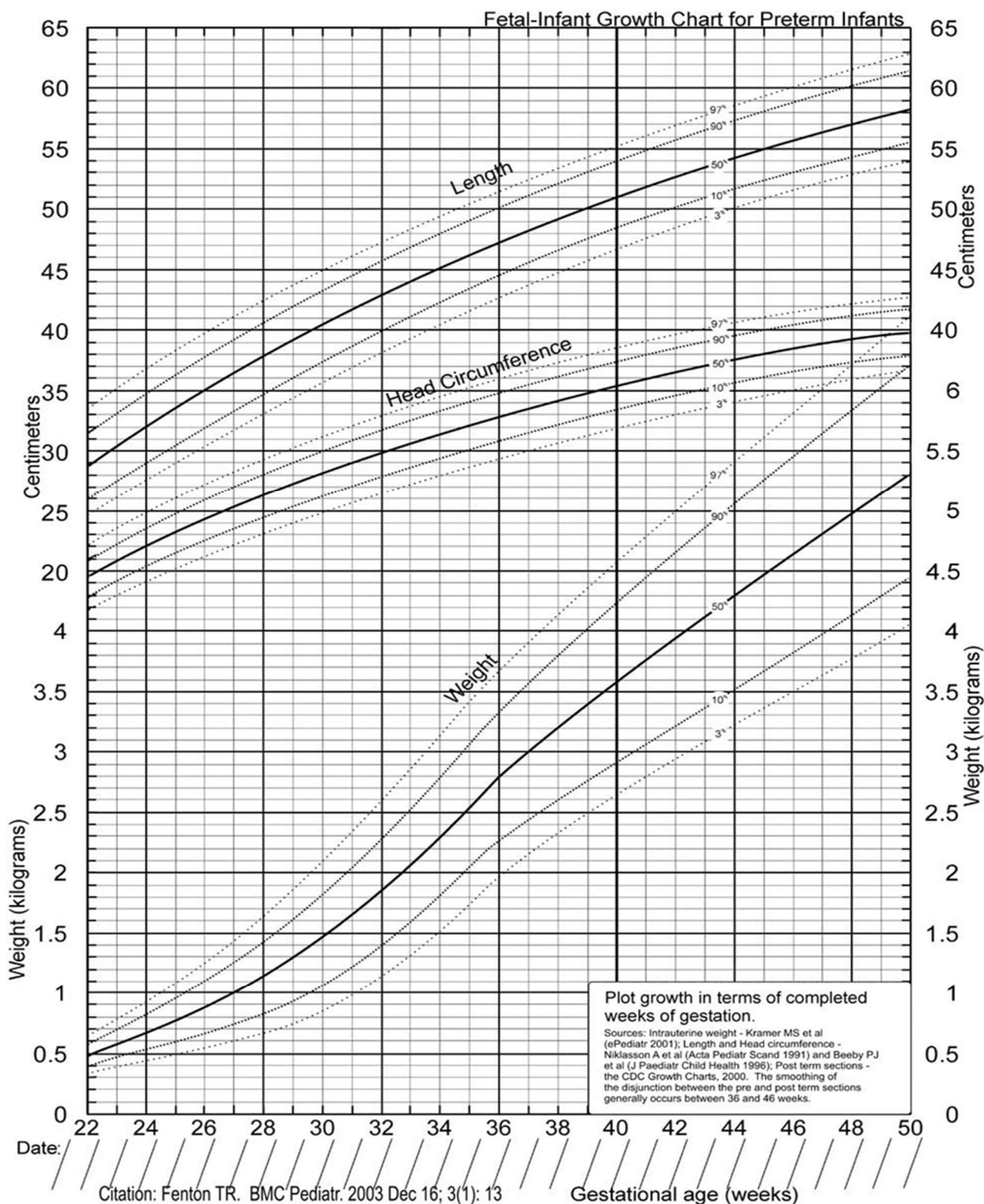
XIV. Determinarea maturității colului uterin (după Bishop) până la administrarea preparatului

1	Consistența colului uterin	Col rigid Ramol perif.,rigid în reg.orif.intern Ramolit -	0 1 2 3
2	Lungimea colului uterin	3 2 1 0	0 1 2 3
3	Permeabilitatea canalului cervical	0 1-2 3-4 5-6	0 1 2 3
4	Poziția colului uterin în raport cu axul bazinului	Excentr poster Centrat Anterior -	0 1 2 3
5	Nivelul/spina iliacă	-3 -2 -1 0+	0 1 2 3
6	Total	0-5p imatur 6-7p insuf. matur. 8-13p matur	1 2 3

XV. Determinarea maturității colului uterin (după Bishop) după administrarea preparatului

1	Consistența colului uterin	Col rigid Ramol. perif., rigid în reg. orif. intern Ramolit -	0 1 2 3
2	Lungimea colului uterin	3 2 1 0	0 1 2 3
3	Permeabilitatea canalului cervical	0 1-2 3-4 5-6	0 1 2 3
4	Poziția colului uterin în raport cu axul bazinului	Excentr. poster. Centrat Anterior -	0 1 2 3
5	Nivelul/spina iliacă	-3 -2 -1 0+	0 1 2 3
6	Total	0-5p imatur 6-7p insuf. matur 8-13p matur	1 2 3

Anexa 2. Curbele standardizate recomandate de OMS



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМнР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „UTILIZAREA MIFEPRISTONULUI ÎN DECLANȘAREA NAȘTERILOR PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI.”

2. **De cine a fost propusă:** Manceva Maria, doctoranda, colab. șt., Rotaru Marin, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru cor. al Acad. Internaț. EELC, șef dep. Obstetrică.

3. **Unde a fost implementată:** Secția patologia sarcinii și urgențe obstetricale, secția terapie sarcinii, sala de naștere IMSP IM și C.

4. **Surse de informație:**

- 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 Abstract ECIC 2015 – 2nd European Congress on Intrapartum Care Making birth safer Porto, Centro de Congressos da Alfândega, 21-23 May 2015

- Краснопольский В.И., Радзинский В.Е. Подготовка шейки матки к программированным родам Медицинская технология. Москва, Медиа бюро Status Praesens, 2010.16 с.

5. **Anul implementării:** 2015.

6. **Rezultatele folosirii metodei:** Mifepristonul a fost utilizat pentru pregătirea colului uterin și declanșarea nașterii la 28-36⁺⁶ săptămâni de sarcină la 82 gravide cu RDIU al fătului. Rezultatele primite atestă faptul că, preinducția nașterii cu mifepriston în cazul nașterilor premature însoțite de RDIUF nu condiționează creșteri ale ratei de operații cezariene. Utilizarea mifepristonului pentru preinducție contribuie la micșorarea duratei totale a nașterii.

Eficacitatea implementării: Utilizarea mifepristonului în scop de preinducție a nașterilor premature însoțite RDIUF nu acționează asupra morbidității și mortalității perinatale. Copiii născuți în urma nașterilor programate cu mifepriston, au aceeași indicatori ca și copiii născuți în urma nașterilor spontane fără diferențe semnificative.

Vicedirector de cercetare, inovare
și transfer tehnologic
Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Ninel REVENCO

Secretar științific
dr. șt. med., conf. cercet.

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr. 430 din 07 decembrie 2015

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМшР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „MONITORIZAREA ELECTRONICĂ FETALĂ (CTG) ÎN PREINDUCȚIA NAȘTERII PREMATURE LA GRAVIDELE CU RDIUF”

2. De cine a fost propusă: Manceva Maria, doctoranda, colab. șt., **Rotaru Marin**, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru cor. al Acad. Internaț. EELC, șef dep. Obstetrică.

3. Unde a fost implementată: Secția patologia sarcinii și urgențe obstetricale, secția terapia sarcinii, sala de naștere IMSP IM și C.

4. Anul implementării: 2015.

5. Surse informaționale

Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D et al. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol. 2005 Dec;106 (6):1240-5.

Cardaniuc C., Dondiuc Iu., Petrov V., Gladun S. Monitorizarea electronică fetală în practica obstetricală. Ghid practic. Chișinău, 2011. 40 p.

6. Rezultatele folosirii metodei: Metoda propusă cu utilizarea monitoringului a fătului în preinducția nașterii premature la gravidele cu RDIUF asigură individualizarea tacticii supravegherii la fiecare pacientă aparte. Rezultatele obținute în urma efectuării CTG sugerează că utilizarea mifepristonului cu scop de preinducție a nașterii nu duce la deteriorarea stării funcționale a fătului.

7. Eficacitatea implementării propuse: obiectivizarea monitoringului a fătului în preinducția nașterii premature la gravidele cu RDIUF și ameliorarea rezultatelor tratamentului imediat și la distanță.

**Vicedirector de cercetare, inovare
și transfer tehnologic**

Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Secretar științific

dr. șt. med., conf. cercet.

Ninel REVENCO

Ala BURLACU

**Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.429 din 07 decembrie 2015**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМир)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC

Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „UTILIZAREA METODEI IMAGISTICE (DOPPLEROGRAFIA FETALĂ) ÎN PREINDUCȚIA NAȘTERII PREMATURE LA GRAVIDELE CU RDIUF PENTRU APRECIEREA STĂRII FUNCȚIONALE A COMPLEXULUI UTERO-PLACENTAR ȘI FETO-PLACENTAR”

2. De cine a fost propusă: Manceva Maria, doctoranda, colab. șt., Rotaru Marin, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru cor. al Acad. Internaț. EELC, șef dep. Obstetrică.

3. Unde a fost implementată: Secția patologia sarcinii și urgențe obstetricale, secția terapia sarcinii, sala de naștere IMSP IM și C.

4. Anul implementării: 2015.

5. Rezultatele folosirii metodei: Rezultatele obținute ale examenului Doppler sugerează ideea, că utilizarea *mifepristonului* pentru preinducția nașterii nu afectează starea funcțională a fătului. În urma examenului Doppler s-a constatat că *mifepristonul*, folosit pentru preinducția nașterii, nu afectează fluxul sangvin în arterele uterine și arterele ombilicale fetale. Astfel, poate fi recomandat ca un medicament care este bine tolerat de mamă și făt.

6. Eficacitatea implementării: Este important ca utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii să nu aibă efecte adverse asupra mamei și fătului. Pentru a determina efectul preinducției nașterii asupra stării complexului utero-placentar și feto-placentar am evaluat starea fătului efectuând dopplerometria.

Vicedirector de cercetare, inovare
și transfer tehnologic
Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Ninel REVENCO

Secretar științific
dr. șt. med., conf. cercet.

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.428 din 01 decembrie 2015

Declarație privind asumarea răspunderii

Subsemnata, Maria Manceva, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Manceva Maria

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Numele: Manceva

Prenumele: Maria

Data nașterii: 14 ianuarie 1977

Locul nașterii: s.Valea-Perjei, r.Ceadâr-Lunga, Republica Moldova

Cetățenia: Republica Moldova

Studii:

1996-2002 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, facultatea de Medicină generală

2002-2006 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, catedra de Obstetrică și Ginecologie, rezidențiat în obstetrică și ginecologie, ICSDOSM si C, Chișinău

2007-2013 – Laboratorul Științific IMSP IMșiC, doctorand

Domenii de interes științific: Obstetrica, optimizarea protocoalelor obstetricale

Activitate profesională:

2013- până în prezent – cercetător științific al Laboratorului Obstetrică, IMSP IMșiC

2013- până în prezent – medic obstetrician-ginecolog prin cumul în IMSP IMșiC

Participări în proiecte științifice (în calitate de executant):

2010-2014 – Proiectul instituțional „Aspecte clinico-experimentale în dezvoltarea intrauterină a fătului și a factorilor ce influențează asupra sistemului nervos al lui”

2015-2018 – Proiectul instituțional „Mortinatalitatea în Republica Moldova: estimarea factorilor medico-sociali și direcțiile principale de micșorare a pierderilor fetale”

Participări la foruri științifice. În total 10 foruri științifice, inclusiv peste hotare – 4. Conferințe internaționale – 10.

Lucrări științifice. În total – 10, din ele: 5 articole în reviste din Registrul Național, 3 articole în culegeri științifice ale conferințelor internaționale, 2 teze la forurile științifice internaționale.



Dintre acestea, 6 articole realizate de sine stătător, publicate în reviste din Registrul Național, 2 articole în culegeri științifice ale conferințelor internaționale, 1 teză la 1 for științific internațional.

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale:

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Republica Moldova.

Starea civilă: căsătorită, 3 copii.

Cunoașterea limbilor: română, rusă, bulgară – fluent, germana, engleza – nivel mediu.

Date de contact: tel. 079669102, e-mail: mariamanceva@gmail.com.

R. Moldova, mun. Chișinău, str.Burebista, 93.