



Gian Carlo di Renzo¹, Luis Cabero Roura², Fabio Facchinetti³, Asociația de medicină perinatală - grupul de studiu cu privire la "Nașterea înainte de termen": Aris Antsaklis⁴, Gregor Breborowicz⁵, Eduard Gratacos⁶, Peter Husslein⁷, Ronnie Lamount^{8,9}, Anton Mikhailov¹⁰, Nuno Montenegro¹¹, Nebojsa Radunovici¹², Mike Robson¹³, Stephen C. Robson¹⁴, Cihat Sen¹⁵, Andrew Shennan¹⁶, Florin Stamatian¹⁷ și Yves Ville¹⁸

**LINII DIRECTOARE PENTRU MANAGEMENTUL TRAVALIULUI SPONTAN ÎNAINTE DE TERMEN:
IDENTIFICAREA TRAVALIULUI SPONTAN ÎNAINTE DE TERMEN, DIAGNOSTICUL RUPTURII
PREMATURE ÎNAINTE DE TERMEN A MEMBRANELOR ȘI INSTRUMENTE DE PREVENIRE
A NAȘTERII ÎNAINTE DE TERMEN**

¹Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Perugia, Perugia, Italia, ²Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Spitalul Vall d'Hebron, Barcelona, Spania, ³Catedra mamă-sugar, Școala de pregătire a moașelor, Universitatea Modena și Reggio Emilia, Italia, ⁴Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Atena, Grecia, ⁵Catedra de Perinatologie și Ginecologie, Universitatea de Științe Medicale din Poznan, Poznan, Polonia, ⁶Clinica Spital-IDIBAPS, Universitatea din Barcelona și CIBER-ER, Barcelona, Spania, ⁷Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Viena, Austria, ⁸Filiala de Cercetare Perinatologică / NICHD / NIH / DHHS, Secția de Medicină Materno-Fetală, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat Wayne, Detroit, Statele Unite ale Americii, ⁹Secția Chirurgie, Institutul de Cercetări Medicale Northwick Park, Harrow, Londra, ¹⁰Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Primul spital de maternitate, Universitatea de Stat din Sankt Petersburg, Rusia, ¹¹Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Spitalul Universitar S. Joao, Porto, Portugalia, ¹²Institutul de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Belgrad, Serbia, ¹³Spitalul național de maternitate, Dublin, Irlanda, ¹⁴Institutul de Medicină Celulară, Universitatea din Newcastle, Regatul Unit, ¹⁵Catedra de Medicină Perinatală, Universitatea din Istanbul, Istanbul, Turcia, ¹⁶Spitalul Sf. Thomas, Colegiul împărațesc din Londra, Regatul Unit, ¹⁷Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Cluj-Napoca, România și ¹⁸Department de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea Rene' Descartes, Paris, Franța

Cuvinte cheie: travaliu înainte de termen, ruptură prematură sau membrane, instrumente preventive

Introducere

Aceste principii directoare se bazează pe cele mai recente și actualizate dovezi și sunt adaptate la o problematică europeană de către o opinie de expert în domeniul dat. Aceste linii directoare nu sunt o meta-analiză sau o analiză sistematică. Acestea urmează orientările anterioare publicate în anul 2006 [1].

Identificarea travaliului înainte de termen

Au fost propuși mai mulți markeri biochimici și biofizici pentru identificarea pacientelor aflate la risc de naștere spontană înainte de termen, atât la pacientele amenințate de travaliu prematur, cât și la cele asimptomatice, cu speranța că intervenția eficientă și precoce poate preveni nașterea înainte de termen [2-4]. În prezent există dovezi convingătoare că examinarea colului uterin cu ultrasunete este mai performantă decât examinarea vaginală digitală [5] și la pacientele cu travaliu prematur poate ajuta la determinarea riscului de naștere înainte de termen înainte de 34 săptămâni de sarcină. În general, cu cât mai scurt este colul uterin, cu atât mai mare este riscul de naștere înainte de termen și invers [2,6]. Ecografia transvaginală a colului uterin este o metodă bună de evaluare a riscului de naștere înainte de termen la pacientele cu travaliu prematur, pacientele cu risc asimptomatic mic și la pacientele cu risc de naștere înainte de termen sporit [7,8]. În afară de aceasta, la pacientele cu col uterin lung (>3.0 cm), probabilitatea de naștere înainte de termen este mică și, prin urmare, evitarea intervenției agresive în stabilirea travaliului prematur poate fi justificată [1,

2, 9]. În schimb, pacientele care au un col uterin scurt ar avea o rată mai mare de naștere înainte de termen și pot beneficia de intervenții specifice (de exemplu administrarea de steroizi și transferul la un centru cu o unitate specială de terapie intensivă pentru nou-născuți) [10].

Lungimea colului uterin de 25 mm sau mai puțin a avut o sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă de 76%, 68%, 20% și 96%, respectiv, pentru a identifica nașterea înainte de termen a unui singur copil, la mai puțin de 34 săptămâni de sarcină [8].

Trebuie de remarcat și faptul că examinarea endovaginală ecografică a colului uterin la femeile cu travaliu înainte de termen identifică pacientele cu risc sporit de infecții intrauterine [11].

Dovezile prezentate de mai multe studii sugerează faptul că evaluarea riscului de naștere înainte de termen la pacientele cu antecedente de naștere înainte de termen sau de pierdere a sarcinii la mijlocul trimestrului a concluzionat că colul uterin al acestora trebuie să fie mai lung decât la pacientele fără astfel de antecedente [6].

Evaluarea frecvenței contracțiilor uterine a fost propusă pentru a identifica pacientele cu risc de naștere înainte de termen, atât la pacientele însărcinate asimptomatice, cât și cele simptomatice. Motivul pentru această evaluare este faptul că frecvența sporită a contracțiilor uterine provoacă nașterea înainte de termen. Cu toate acestea, rezultatele studiilor clinice randomizate au arătat că monitorizarea ambulatorie a uterului nu a redus rata nașterii înainte de termen [12].

Mai multe dovezi indică faptul că rezultatul pozitiv

al testului fibronectinei fetale (fFN) în fluidele din colul uterin și / sau vaginale are legătură cu nașterea înainte de termen, atât la pacientele cu travaliu înainte de termen amenințat, cât și la pacientele simptomatice. Rezultatul negativ al testului fFN identifică pacientele cu risc foarte mic [4, 6, 13].

Rezultatul pozitiv al testului fFN și / sau concentrațiile de citokine sporite în fluidul cervico-vaginal sporește valoarea predictivă a ultrasonografiei cervicale pentru a identifica pacientele cu riscul de naștere înainte de termen [2, 14, 15].

Testul Actim Partus (factorul de creștere asemănător insulinei fosforilate de legare a proteinei 1 - pIGFBP-1) poate fi utilizat pentru estimarea riscului de naștere înainte de termen. Testul depistează pIGFBP-1 în secrețiile cervicale. Asemeni testului fFN, testul Partus Actim a demonstrat că exclude eficient riscul nașterii înainte de termen sau iminente. Avantajul testului Partus Actim în comparație cu testul fFN constă în faptul că acesta nu este afectat de lichidul seminal și poate, astfel, fi utilizat și la pacientele cu act sexual recent [16]. Cu toate acestea, testul nu a fost în mod constant asociat cu lungimea colului uterin și dovezile științifice încă lipsesc cu privire la comparația cu datele fFN.

În cadrul unei analize sistematice recente s-a constatat că testul fFN cervico-vaginal are o precizie limitată în precizarea nașterii spontane înainte de termen la femeile asimptomatice și simptomatice cu sarcini multiple, deoarece raporturile de probabilitatea a rezultatelor pozitive și negative ale testului au generat doar schimbări minime și moderate în cazul probabilității nașterii înainte de termen prealabile testului. Testul a fost cel mai precis în ceea ce prevede precizarea nașterii spontane înainte de termen înainte de 32 săptămâni de sarcină la femeile asimptomatice cu sarcini multiple sau duble, și a nașterii spontane înainte de termen în termen de 7 zile de testare la femeile cu sarcini duble și cu travaliu înainte de termen amenințat [13].

Această meta-analiză sugerează faptul că doar 1,6% dintre femeile cu sarcini duble și cu travaliu înainte de termen amenințat care au rezultat negativ la testul cervico-vaginal fFN vor naște în săptămâna viitoare. Această constatare din punct de vedere clinic ar putea fi importantă, deoarece aceste femei ar putea fi îngrijite la un centru de asistență medicală primară, mai degrabă decât transferate la un centru de îngrijire terțiară.

Cu toate acestea, lipsa de eficacitate a intervențiilor clinice, poate fi cauzată de: (1) limitările testelor curente pentru diagnosticare; (2) intervenții necorespunzătoare; (3) calendarul intervențiilor; (4) cadru conceptual incorect. Travaliul înainte de termen este una dintre cele mai

mari sindroame obstetricale și mici pentru vârsta gestațională (SGA), preeclampsie, ruptură înainte de termen prematură a membranelor (PROM) și moarte fetală [10]. Astfel, travaliu înainte de termen are mai multe etologii, este de natură cronică și este frecvent asociat cu boli fetale, iar manifestările clinice, atât la mamă, cât și la făt pot avea o natură adaptivă. Mai mult decât atât, aceste manifestări pot depinde de interacțiunea gene-mediu la mamă și la făt.

Punctele principale

Markerii biofizici, biochimici sau o combinație a ambilor tipuri de markeri pot identifica mai bine pacientele cu risc de naștere înainte de termen. Ultrasonografia pentru determinarea lungimii colului uterin, testul fFN sau o combinație a ambelor sunt instrumentele cele mai utile pentru a determina femeile cu risc sporit de travaliu înainte de termen. Cu toate acestea, utilitatea lor clinică poate consta în primul rând în valoarea lor predictivă negativă având în vedere lipsa de opțiuni de tratament testat de prevenire a travaliului spontan înainte de termen (SPB). Având în vedere valoarea excelentă predictivă negativă a acestor teste (când testul cu fibronectină are un rezultat negativ și examinarea cu ultrasunete arată că lungimea colului uterin este de 42.5 cm), recomandăm tratamentul tocolitic și profilaxia cu steroizi.

Diagnosticul rupturii înainte de termen prematură a membranelor

Aproximativ 8-10% din sarcini normale vor avea PPRM spontană înainte de începutul activității uterine. PROM înainte de termen definită ca PPRM, înainte de 37 de săptămâni de sarcină complică 2-4% din toate sarcinile unice și 7-20% din sarcinile duble [17-20].

Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru PPRM spontană. Infecția intra-amniotică și hemoragia dicalduală (placenta abruptio) care apar înainte de termen, de exemplu, poate elimina proteaze în țesuturile corio-deciduale și lichid amniotic, ceea ce duce la ruperea membranelor. Într-adevăr, detașarea placentei are loc în 4-12% din sarcini complicate de PPRM și este obișnuită în cazul sarcinilor complicate de PPRM înainte de 28 săptămâni de sarcină. Cu toate acestea, nu este cunoscut faptul dacă cauza este PPRM sau o consecință a decompresionii uterine acute [20]. Procedurile invazive uterine efectuate în timpul sarcinii (cum ar fi amniocenteza, cordocenteza, biopsia vilozităților coriale, fetoscopia și cerclajul cervical) pot deteriora membranele, provocând scurgeri, dar acestea rareori cauzează PPRM [20, 21].

Ruperea membranelor de obicei prezintă un șuvoi abundent de fluid vaginal limpede sau se prelinge stabil. Diagnosticul diferențial include scurgeri de urină

(Recepționat la data de 6 octombrie 2010; revizuit la data de 29 decembrie 2010; acceptat la data de 6 ianuarie 2011)

Correspondența: Gian Carlo Di Renzo, MD, DF, Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Centrul de Medicină Perinatală și de Reproducere, Santa Maria della Misericordia, Spitalul Universitar, 06132 San Sisto, Perugia, Italia. Tel: 39 075 5783 829. Fax: 39 075 5783 829. E-mail: direnzo@unipg.it Aprobare de către Asociația Europeană de Medicină Perinatală (EAPM) la Adunarea Generală din Granada, Spania, la data de 28 mai 2010

(incontinența urinară); scurgere vaginală excesivă, cum ar fi scurgerea fiziologică sau vaginita bacteriană, iar mucusul cervical (prezent) este un semn al travaliului iminent [21, 22]. Latența se referă la intervalul dintre ruperea membranelor și începutul travaliului. Se cunoaște faptul că mai mulți factori afectează perioada de latență, inclusiv: vârsta gestațională, gradul de oligohidramniotă, grosimea ecografică miometrială, numărul de feteși, complicații în timpul sarcinii, cum ar fi infecția intra-amniotică, placentă abrupcio sau travaliul activ [21, 22].

Infecția maternă și fetală este a doua complicație majoră după PPRM, deoarece corioamniotita complică 10-36% de cazuri de PPRM. Diagnosticul precoce și precis este necesar pentru a gestiona în mod corespunzător pacientele cu PROM și pentru a limita intervenția inutilă la pacientele fără PROM [19]. Diagnosticul precoce și precis al PPRM ar permite intervențiilor obstetrice la pacientele cu vârstă gestațională să optimizeze rezultatele perinatale și să minimizeze complicațiile grave, cum ar fi prolapsul de cordon și morbiditatea infecțioasă (corioamniotită, sepsis neonatal) [22-25]. Dimpotrivă, un diagnostic fals-positiv al PPRM poate duce la intervenția obstetrică inutilă, inclusiv spitalizarea, administrarea antibioticelor și corticosteroizilor, și chiar inducerea travaliului.

Diagnosticul clinic poate fi ușor atunci când la paciente au loc scurgeri vaginale apoase abundente sau când fluidul limpede se scurge din osul cervical. Cu toate acestea, datele recente sugerează că în 47% din cazuri, medicii sunt incerți în ceea ce privește diagnosticul PPRM bazat doar pe examenul clinic prin examinarea sterilă cu speculum și examinarea istoricului pacientei [26]. Diagnosticul este într-adevăr dificil atunci când scurgerile de fluid sunt mici și / sau intermitente și / sau examinarea ultrasonografică prezintă un indice normal și/sau scăzut al lichidului amniotic. În aceste cazuri, testele neinvazive biochimice pot ajuta la diagnosticarea PPRM.

Testele „clasice” sunt reprezentate de un pH-ul alcalin al scurgerilor cervico-vaginale, care de obicei sunt demonstrate prin examinarea oculară a faptului dacă scurgerile pe hârtia de nitrazină își schimbă culoarea galbenă în albastră (test cu hârtia de nitrazină) ; și / sau fenomenul tip ferigă microscopic al scurgerilor cervico-vasculare la uscare. Dovezile cantității de lichid amniotic redus singure nu pot confirma diagnosticul, dar pot ajuta să-l sugereze în condiții clinice corespunzătoare [21, 27, 28].

Eforturile care să confirme ruptura membranei corioamniotice cu cantitate foarte mică de lichid amniotic au dus recent la elaborarea unui pad absorbant (AmnioSense). Acest pad cu dimensiunea de 12 cm x 4 cm are o bandă centrală care își schimbă culoarea în cazul lichidului cu un pH >4.5.2 [29, 30]. După contactul cu urina, banda fiind uscată revine la culoarea sa inițială. Acest lucru se datorează detașamentului moleculelor nitrazine pe bază conjugată de ioni de amoniu ai urinei [29]. AmnioSense a fost supus testului citotoxicității, iritării pielii și sensibilizării. Cele două studii a padului absorbant

disponibile în prezent [29, 30] sugerează că un rezultat negativ al AmnioSense indică că membranele sunt intacte în cazul sarcinilor normale și înainte de termen în 99% de cazuri. Rămâne necunoscut faptul dacă substanțele cu potențial de confuzie, cum ar fi materialul seminal, sângele sau meconiul pot fi distinse de lichidul amniotic prin efectuarea testului cu padul AmnioSense [31]. Efectele de cervicită, vaginită (vaginotă bacteriană), precum și contaminarea cu sânge, urină, spermă sau agenți antiseptici pe nitrazină tradițională sau cu tehnologiile bazate pe pH au fost pe larg documentate și au dovedit că sunt cauza ratelor mari de rezultate fals-pozitive [19, 32 - 34].

Testul tip ferigă se referă la cristalizarea microscopică a lichidului amniotic la uscarea mostrei vaginal colectate. Acesta a demonstrat că prezintă rezultate fals-pozitive din cauza amprentelor digitale sau a contaminării cu material seminal și mucusul cervical, precum și rezultate fals-negative ca urmare a utilizării tamponelor uscate sau a contaminării cu sânge [27, 34, 35]. Mai precis, de Haan et al. au arătat rate fals-pozitive și fals-negative de 11,8% și 2,0%, respectiv, la femeile în travaliu testate în ceea ce privește cristalizarea lichidului amniotic, dar și la femeile care nu sunt în travaliu ratele sunt de 21,2% și 40,6%, respectiv [34].

Toate metodele clinice menționate mai sus au limitări în ceea ce privește precizia diagnosticului, costul și ușurința tehnică. Mai mult decât atât, astfel de teste devin treptat mai puțin precise atunci când trece mai mult de 1 oră de la ruperea membranelor. Ca atare, sensibilitatea și specificitatea pH în diagnosticarea ROM variază de la 90% până la 97%, și de la 16% până la 70% respectiv, iar sensibilitatea și specificitatea pentru testul tip ferigă în diagnosticarea ROM variază de la 51% până la 98%, și de la 70% până la 88%, respectiv.

Din cauza limitărilor ce țin de standardul actual pentru diagnosticul PPRM (și anume, evaluarea clinică a acumulării, testul cu hârtie de nitrazină și / sau testul tip ferigă), specialiștii mult timp au căutat o alternativă și un test mai obiectiv. Astfel de teste se bazează în primul rând pe identificarea în scurgerea cervico-vaginală a unuia sau a mai multor markeri biochimici, care sunt prezenți în stabilirea ROM, dar absenți la femei cu membrane intacte. Au fost studiați mai mulți markeri, inclusiv α fetoproteina (AFP), fFN, IGFBP-1, prolactina, activitatea oxidazei diamine, subunitatea β a gonadotropinei corionice umane (β -hCG), precum și α microglobulina -1 placentară pentru a identifica PROM [36-41]. Cu toate acestea, rezultatele aplicării acestui test au fost variabile (tabelul I). Diamina / oxidaza este unul dintre cele mai eficiente teste, cu o sensibilitate raportată de 87,3%-100% și o specificitate de 98%-100%, însă lectura pe baza radioimunodozării are nevoie de echipament specific și costisitor [22].

Pentru a reduce rata rezultatelor fals-pozitive, testul ar trebui să identifice o proteină prezentă în cantitate mare în lichidul amniotic, comparativ cu lichidul fiziologic cum ar fi sângele matern, secreția vaginală și lichidul seminal.

IGFBP-1 și alfa microglobulina placentară -1 (PAMG-1) corespund acestor criterii și pot fi detectate respectiv prin testul Actim Prom™ și cel mai recent elaborat test Amnisure^(R) ROM [38, 39, 42, 43].

IGFBP-1 este o proteină de 28 kDa produsă de ficat fetal și membrana deciduală. Proteina IGFBP-1 este prezentă în lichidul amniotic în concentrații mari, dar fără plasmă seminală, urină, și sângele matern [42]. Concentrația în lichidul amniotic crește odată cu vârsta gestațională de la 27 ng / ml la începutul sarcinii până la 145.000 ng / ml la sfârșit, întrucât concentrația sângelui matern variază între 58 și 600 ng / ml. Testul ActimProm™ (Medix Biochemica, Kauniainen, Finlanda) are o limită de detectare mai mică în valoare de 25 ng / ml. Rezultatul este fie pozitiv (IGFBP-1 este prezent; pragul depășească 30 mg / l), fie negativ (IGFBP-1 este mai puțin de 30 μ g / l) obținut în termen de 10 - 15 min de efectuare a testului. Sensibilitatea acestuia variază de la 74% până la 100% și are o specificitate de la 77% până la 98,2% [38, 42, 44-46]. Deci, testul este specific lichidului amniotic și suficient de sensibil pentru a ajuta și la diagnosticarea microrupturilor. Acest test a fost utilizat pe larg clinic timp de mai bine de un deceniu.

PAMG-1 este o glicoproteină de 34 kDa sintetizată de membrana deciduală. Concentrația de lichid amniotic variază între 2000 și 25.000 ng / ml, iar concentrația de sânge matern între 0,5 - 2 ng / ml.

Testul Amnisure^(R) ROM (AmniSure^(R) International LLC, Boston, MA) are o limită de detecție mai mică în valoare de 5 ng / ml, cu o sensibilitate aproape de 99% și o specificitate care variază între 87,5% și 100% [39, 43, 47]. Mai mult decât atât, unii cercetători au sugerat că concentrațiile de PAMG-1 în lichidul cervico-vaginal la pacientele fără dovezi clinice de ROM pot reprezenta o dovadă a microscurgerii de lichid amniotic. Testul Amnisure ROM a fost efectuat la pacientele fără dovezi de ROM clinice. Pacientele în travaliu fără ROM clinică, dar cu un rezultat pozitiv al testului Amnisure au avut un interval de admitere la travaliu semnificativ mai scurt decât pacienții în travaliu fără ROM clinic cu un rezultat negativ al testului ROM Amnisure [47, 48]. Lee et al. a demonstrat faptul că testul Amnisure are o precizie mai bună de diagnostic decât utilizarea combinată a testelor cu hârtia de nitrazină, tip ferigă și acumulare, precum și doar testul cu hârtia de nitrazină.

Dacă mostra lichidului amniotic colectat în vagin este sistematic contaminată de scurgerea vaginală, limita de detecție este un parametru important care trebuie luat în considerație pentru efectuarea testului. Limita de detecție a PAMG-1 cu testul Amnisure ROM (5 ng / ml) este mai mică decât limita de detecție a IGFBP-1 cu testul Actim PROM (25 ng / ml). [22, 38, 49]. Investigațiile recente a efectului adaosului sângelui la mostra pacientului în cadrul testului PAMG-1 au demonstrat că adaosurile de sânge la fel de mari ca 50% nu interferează cu testul PAMG-1 [50]. Sperma și urina nu interferează cu testul PAMG-1 deoarece ambele substanțe nu conțin proteina PAMG-1.

AFP, alfa-fetoproteina; β -hCG, subunitatea beta a gonadotropinei corionice umane; IGFBP-1, factorul de creștere asemănător insulinei fosforilate de legare a proteinei 1; VPN, valoarea predictivă negativă; PAMG-1, alfa microglobulina placentară 1; VPP, valoarea predictivă pozitivă (modificată din referințele [22] și [31]).

Lipsa testului standardului de aur neinvaziv pentru PPRM este un impediment major pentru investigarea testelor de diagnosticare noi. În mod ideal, un test al standardului de aur ar fi un test cu amniocolorant constând din amniocenteză pentru instilarea indigocarminului în cavitatea amniotică și cercetarea în vederea detectării scurgerii fluidului albastru colorat în vagin timp de 20-30 min [51]. Cu toate acestea, această metodă prezintă dezavantajul de a fi invaziv și poartă riscurile ROM și de complicații infecțioase. Numai testul PAMG-1 a fost comparat cu testul cu amniocolorant. Rezultatele preliminare ale acestui studiu au fost publicate recent și indică faptul că testul PAMG-1 este la fel de fiabil ca și testul cu amniocolorant în diagnosticarea ROM [51].

Un număr limitat de studii de calitate și numărul limitat de cazuri cu naștere înainte de termen de studiu constrânge serios concluziile privind fiabilitatea diferitelor metode de diagnostic ROM. Dacă nașterea prematură spontană are prevalență scăzută, în special pentru rezultate importante, cum ar fi nașterea înainte de 34 de săptămâni de sarcină sau timp de 48 de ore de prezentare, cifrele mici absolute de cazuri afectate au creat imprecizie prin sporirea varianței. Ținând cont de cele menționate, performanțele relative ale testelor de diagnosticare utilizate în diverse studii, indiferent de standardul de aur cu care au fost comparate, au sugerat în mod continuu că testul bazat pe detecția PAMG-1 este mai fiabil și neinvaziv decât alte metodologii [26, 38, 39, 43, 52].

Principalele puncte

1. PPRM complică 2-20% din numărul total de nașteri și este asociat cu 18-20% din numărul total de decese perinatale. Opiniile de management includ admiterea la spital și administrarea corticosteroizilor prenatali. Amniocenteza pentru excluderea infecției intra-amniotice și / sau profilaxia cu antibiotice de un spectru larg sunt opțiuni suplimentare.

2. Semnele clinice ale PPRM documentate privind examinarea sterilă cu speculum sunt acumulări vizibil abundente de lichid în vagin sau scurgeri de lichid din osul cervical. Dovezile complementare includ un pH alcalin de scurgere cervico-vaginală, și / sau examinarea cu microscopul a fenomenului tip ferigă a scurgerii cervico-vaginale la uscare.

3. Semnele clinice ale PPRM devin treptat mai puțin precise după trecerea mai mult de 1 oră de la ruperea membranei. Testele tip ferigă, cu hârtia de nitrazină și / sau ultrasunete a arătat că acestea contribuie puțin, dacă contribuie în general, doar la examinarea speculului și că nici unul dintre acestea nu sunt la fel de precise ca testul bazat pe markerii biochimici. În consecință credem că există puține dovezi a faptului că aceste teste merită a fi utilizate în practica modernă.

Performanța testelor neinvazive pentru diagnosticarea rupturii membranelor fetale

Testul/Referința	Denumirea testului	Limita	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)	VPP (%)	VPN (%)
Netrazina (pH)	-	Pozitivă/negativă	90-97	16-70	63-75	80-93
Feriga și/sau acumularea AFP	-	Pozitivă/negativă > 30 μg/l	51-98 90-94	70-88 95-100	84-93 94-100	87-97 91-94
	Testul ROM ^(R) (Adeza Biomedical Corp., Sunnyvale, CA)					
Fibronectina fetală	-	> 50 ng/ml > 3 μg/l	97-98 74-97	70-97 74-98	74-93 73-97	98-1 56-95
IGBP -1	PROM-TEST ^(R) (Medix Biochimica, Kauininen, Finlanda) tetsul AMNI (MAST Diagnostica, Reinfield, Germania)					
Prolactina	-	> 30-50 μIU/ml	70-95	76-78	72-84	75-93
Oxidaza diamină	-	> 25 μIU/test	83	90-100	100	89
β-hCG	-	> 40-65 μIU/ml	68-95	70-95	73-91	78-97
Urina și creatinina	-	> 0,12-0,6 mg/dl	90-100	87-100	94-100	91-100
AmnioSense Padul absorbant		pH > 5,2	98,3	70	65-70	98
Lactat	testul Lac ^(R)	≥ 4,5 mmol/l	79-86	88-92	88-92	78-87
PAFG-1	AmniSure ^(R) ROM Testul (AmniSure ^(R) International LLC, Cambridge, MA)	> 5,0 ng/ml	98-99	88-100	98-100	91-99

4. Cercetătorii caută un test bazat în primul rând pe identificarea în scurgerea cervico-vaginală a 1 sau a mai multor markeri biochimici, care sunt prezenți în cazul ROM, dar absenți în cazul femeilor cu membrane intacte [22, 30]. Markerii biochimici sunt metode de evaluare mai bune decât metodele tradiționale, deoarece acestea sunt specifice proteinelor găsite în lichidul amniotic. Astfel, ele nu sunt afectate de cele mai mult contaminante substanțe și permit un diagnostic clinic rapid și fiabil.

5. Testul PAMG-1 este cel mai util instrument de identificare a femeilor cu risc sporit de ruptură prematură a membranelor fetale. Testul rapid cu bandă bazat pe PAMG-1 pare a fi cel mai precis test clinic în comparație cu altele [26, 38, 49, 51, 52].

Instrumente preventive

Cerclajul cervical

Utilizarea cerclajului cervical a fost o strategie de prevenire utilizată de mai mulți ani ; cu toate acestea, nu exista studii care prezintă dovezi de ansamblu, cu excepția cazurilor foarte speciale [53 - 55]. Este clar că utilizarea cerclajului în cazul unui col uterin scurt are un

oarecare efect asupra prevenirii prematurității [54, 56]. Literatura de specialitate prezintă dovezi că cerclajul prezintă beneficii clare și dovedite doar în situații diagnosticate cu „incompetență cervicală”. În cazurile de antecedente de trei sau mai multe avorturi târzii, sau trei sau mai multe sarcini premature, cerclajul efectuat în prima jumătate a sarcinii la pacientele cu un singur făt prezintă un efect benefic semnificativ din punct de vedere statistic [57-59]. Cerclajul poate avea un efect benefic în prevenirea nașterii premature atunci când există o istorie a travaliului înainte de termen și o scrutare obiectivă a lungimii colului uterin sau o creștere a diluației colului uterin la pacientele nesimptomatice [55, 60-62]. În cazurile cu anomalii uterine, cerclajul nu a prezentat dovezi de îmbunătățire a rezultatelor perinatale [58]. De asemenea, în cazurile sarcinii duble cerclajul a prezentat chiar și un efect vătămător (sporind în mod paradoxal rata nașterii înainte de termen), prin urmare nu este recomandat la aceste condiții [55, 61, 63]; și nici nu s-a dovedit a fi eficient în cazurile cu conizație a colului uterin precedentă [64]. În cazurile cu dilatare a colului uterin avansată și

contractiilor uterine, folosirea cerclajului de urgență asociat cu administrarea agenților tocolitici a demonstrat efecte controversate [55, 60, 65, 66]. Nu există diferențe între tipul Shirodkar sau tipul MacDonald de cerclaj [67, 68]. Cerclajul ar trebui să fie efectuat în absența contraindicațiilor, cum ar fi placenta previa, infecțiile cervicale sau vaginale, infecția amniotică, sângerări uterine, malformații fetale, moartea fătului sau detresă sau schimbări ale cantității lichidului amniotic (polihidramnios sau oligohidramnios), PROM sau contraindicații materne [69]. Cea mai frecventă complicație a cerclajului este PROM și infecția amniotică și, prin urmare ar trebui să fie efectuate controale corespunzătoare a infecțiilor [70]. De asemenea, în timpul travaliului, prezența unui cerclaj anterior a fost asociată cu creșterea distociei cervicale. Este important de observat că un marker de plasare corespunzătoare a cerclajului este distanța de la cerclaj și osul cervical intern măsurată prin ultrasunete. Lungimea de 10 mm reprezintă un rezultat chirurgical bun [71, 72].

Pesarul cervical

Mulți ani în urmă, pesarul cervical a fost utilizat în cazul incompetenței cervicale cu rezultate foarte contradictorii [73]. În ultimii ani, a fost examinat efectul preventiv asupra nașterii înainte de termen a plasării pesarului cervical la paciente nesimptomatice, însărcinate cu un singur copil și cu un col uterin scurt (mai scurt de 25 mm, la 20-24 săptămâni de sarcină ca marker de risc), fără incompetență cervicală [74,75]. Diverse studii demonstrează reducerea semnificativă a riscului fără a spori rata infecțiilor vaginale [76, 77]. Doar un studiu elaborat, prospectiv, randomizat corespunzător a confirmat aceste rezultate (28% față de 5%), astfel această strategie de prevenire trebuie să fie analizată cu prudență [76, 77]. Studiile similare la pacientele însărcinate cu gemeni sunt efectuate fără rezultate concludente. Prin urmare, aceste linii directe pot fi percepute doar ca sursă de informare a acestei posibilități și pot fi recomandate pentru utilizare numai în protocoalele de cercetare.

Administrarea progestogenului în timpul sarcinii

Încă din prima jumătate a secolului trecut [78] se cunoaște faptul că o activitate sporită a progesteronului endogen (P4) a fost un eveniment necesar pentru dezvoltarea și păstrarea sarcinii. Aproximativ în anii '60 am formulat ideea că o retragere a progesteronului endogen a fost legată de începutul travaliului [79] chiar înainte de termen [80]. De atunci, P4 și compușii sintetici conecți, cum ar fi acidul hexanoic 17 alfa - hidroxiprogesteron (17 OHP-C), precum și alți progesteroni au fost testați în studiile clinice pentru a preveni fenomenul provocator de naștere înainte de termen (PTB).

Într-una din primele meta-analize publicate vreodată despre intervențiile perinatale, s-a demonstrat că tratamentul cu 17 OHP-C a fost asociat cu o rată redusă de PTB (atât nașterea prematură mai degrabă de 37 de

săptămâni și copii care cântăresc mai puțin de 2500 g), în ceea ce privește placebo sau nici lipsei de intervenție [81]. Este surprinzător faptul că realizarea nu a fost implementată în practica clinică, nici societățile științifice nu au aprobat astfel de concluzii care elaborează recomandări. Manualul lui William Obstetrica, publicația a 21-a din anul 2001 nu a menționat administrarea progesteronului în rândul intervențiilor care pot să prevină PTB și a stabilit că (p. 270): „Administrarea progesteronului la femeile gravide nu... încetează sau previne nașterea prematură” [82]. Studiile clinice și experimentale au reînceput în anii 2000 [83]. În prezent este disponibil un număr aproape egal de studii controlate randomizate (RCT) și meta-analize, în timp ce mai multe studii sunt în proces de planificare sau se efectuează.

Marea majoritate a acestor studii clinice au fost efectuate cu formulări diverse, fie P4 sau 17 OHP-C [84]. P4 a fost administrat prin cale vaginală zilnică prin folosirea a două preparate farmaceutice diferite, și anume gel de 8% sau 100 - 400 mg de hormon micronizat. Pe de altă parte, 17 OHP-C a fost administrat prin injectarea intramusculară, prin utilizarea dozelor de 250-682 mg / săptămână, cu preparate medicinale dizolvate în ulei de ricin sau de etil. Având în vedere acțiunile biologice diferite de P4 și 17 OHP-C [85] și având în vedere ignorarea mecanismului (elor) de acțiune a acestor tratamente, se pare dificil să examinăm în prezent împreună rezultatele tuturor acestor studii experimentale randomizate controlate în cadrul „tratamentului cu progesteron” [86].

O altă sursă de eterogenitate, care se abține de la rezumarea datelor publicate în liniile directe este reprezentată de criteriile de includere utilizate în diverse studii [87]. Majoritatea subiecților randomizați este reprezentată de femei cu cel puțin un antecedent de PTB spontană sau cu sarcini multiple. Cu toate acestea, femeile asimptomatice la mijlocul celui de-al doilea trimestru cu un col uterin foarte scurt, precum și pacientele în al treilea trimestru care au avut un tratament cu succes a unui episod de travaliu prematur, de asemenea, au fost admise spre suplimentarea „progesteronului”.

Capsulele micronizate cu progesteron (200 mg vaginal zilnic) au fost folosite în testul P4 pentru femeile asimptomatice cu un col uterin foarte scurt (mai scurt de 15 mm) și par a fi eficiente pentru această indicație [6]. Dacă diferențele observate în eficacitatea preparatelor vaginale studiate recent reflectă diferențele în doze (100 mg, comparativ cu 200 mg), variația în absorbția și biodisponibilitatea cu diferite preparate (gelul comparativ cu capsula și comparativ cu supozitor), sau diferențe de populațiile de studiu rămân a fi elucidate [88]. De tratamentul suplimentar cu 17 OHP-C nu beneficiază femeile cu col uterin scurt și cu naștere înainte de naștere anterioară prezentate spre efectuarea cerclajului cervical din cauza ineficienței cervicale suspectate.