© Maria Manceva, M. Rotaru

Maria Manceva, M. Rotaru

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI TRAVALIULUI ŞI PERIOADEI PUERPERALE LA GRAVIDELE CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI ÎN FUNCȚIE DE METODA DE PREINDUCȚIE A NAŞTERII

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

Summary

PARTICULARITIES OF LABOR AND PUERPERAL PERIOD IN PREGNANT WOMEN WITH THE INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION SYNDROME (IUGRS) ACCORDING TO THE METHOD OF PRE-INDUCTION OF THE BIRTH

Key words: Mifepristone, Misoprostol, Intrauterine Growth Retardation (IUGR)

Objective: *The evaluation of particularities of the evolution of labor and the puerperal period in women with the Intrauterine Growth Retardation Syndrome (IUGRS) according to the pre-induction method of birth.*

Study design*: In prospective study were included 248 women with IUGRS, which in dependence of the method of cervix preparation, were divided into 3 groups: I (basic) - 82 patients, whom had been appointed mifepristone, II (comparison) - 82 patients whom have been appointed misoprostol, III (control) - 84 patients who gave birth to sinister. Groups of patients were omogene for comparation.*

Results*: The use of mifepristone for pre-induction contributes to a decrease in the total duration of birth compared to spontaneous birth (baseline 406.07 ± 16.32 min vs. 464.91 ± 13.16 min in spontaneous delivery), reduces the incidence of abnormal uterine contractions: 5 (6.1 ± 2.64%) versus 7 (8.54 ± 3.08%) in the comparison group and 13 (15.48 ± 3.95%) in the control group did not condition the increase in the rate of surgery cesarean compared to spontaneous birth (RR = 1.08, 95% CI = 0.67-1.74). At the same time, pre-induction with*

mifepristone is accompanied by a lower rate of OC compared to pre-induction with misoprostol (RR = 0.60, 95% TI - 0.34-1.05 p <0.05).

Conclusion*: The study of the action of mifepristone and misoprostol on the progression and outcome of the mother's birth allowed us to conclude that the pre-induction of mifepristone birth is not accompanied by the risk of performing the caesarean section (RR = 1.08, 95% CI = 0.67-1 , 74) unlike misoprostol (RR = 1.55, 95% CI = 1.14-2.11); Also, mifepristone does not cause maternal complications. The results of pre-induction births with mifepristone were comparable to spontaneous births.*

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ПРЕИНДУКЦИИ.

Ключевые слова: Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУРП), мифепристон, мизопростол.

Цель исследования: *оценить особенности течения родов и послеродового периода у женщин с синдромом задержки внутриутробного развития плода в зависимости от метода преиндукции родов.*

Дизайн исследования: *для достижения этой цели было проведено проспективное исследование. В исследование включены 248 случаев родов с СЗВУРП на сроке 28-36 + 6 недель беременности. Все случаи были разделены на 3 группы в зависимости от метода преиндукции родов: I группа основная – 82 пациентки с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мифепристоном, II группа сравнения - 82 пациентки с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мизопростолом, III группа контроля-84 пациентки с СЗВУРП, которые родили самопроизвольно.*

Результаты: *использование мифепристона для преиндукции способствует уменьшению общей продолжительности родов по сравнению со спонтаннымы родами (в I группе 406,07 ± 16,32 мин против 464,91 ± 13,16 мин в III группе), снижает частоту аномалии сократительной деятельности матки: 5 (6,1 ± 2,64%) против 7 (8,54 ± 3,08%) в группе сравнения и 13 (15,48 ± 3,95%) в контрольной группе, не увеличивает частоту кесарева сечения по сравнению со спонтанными родами (RR = 1,08, 95% ДИ = 0,67-1,74). В то же время преиндукция мифепристоном сопровождается более низкой частотойкесарева сечения по сравнению с преиндукцией мизопростолом (RR = 0,60, 95% ДИ - 0,34-1,05, p <0,05).*

Заключение: *Изучение действия мифепристона и мизопростола на развитие и исход родов у пациенток с СЗВУРП позволило сделать вывод о том, что преиндукция мифепристоном не повышает риск проведения кесарева сечения (RR = 1,08, 95% ДИ = 0,67 -1,74) в отличие от мизопростола (RR = 1,55, 95% CI = 1,14-2,11); Кроме того, мифепристон не ведет к росту материнских осложнений. Результаты родов с преиндукцией мифепристоном были сопоставимы со спонтанными родами.*

Actualitate. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului (RDIUF)se referă la cea mai importantă grupă de complicaţii ale perioadei perinatale. Acesta sporeşte morbiditatea şi mortalitatea feţilor şi nou-născuţilor şi condiţionează un nivel înalt de naşteri prin operaţie cezariană [1]. În literatura medicala există o mulţime de publicaţii dedicate RDIUF, însa unele aspecte ale problemei nu sunt studiate în întregime [2,3,4]. Conduita naşterii cu RDIUF depinde de indicii investigaţiilor prenatale, de starea mamei, pregătirea căilor de naştere şi de termenul de sarcină [5,6].

Pornind de la aceste constatări am format **scopul** studiului prezent: evaluarea particularităţilor evoluţiei travaliului şi a perioadei puerperale la gravidele cu RDIUF în funcţie de metoda de preinducţie a naşterii folosită.

Material şi metode.

În vederea realizării acestui scop a fost efectuat un studiu prospectiv. Grupul de cercetare a constituit din 248 de cazuri – femei gravide la care s-a determinat RCIUF în termene de sarcină 28-36^{+6}s.a. şi care au născut în IMSP IMşiC. **Criterile de includere în studiu:** Vârsta 15-45 ani, termenul de sarcina 28-36^{+6} s.a., RCIU gr I – II la făt, căile de naştere biologic nepregătite, prezenţa indicaţiilor pentru rezolvarea sarcinii pretermen, acordul pacientei pentru utilizarea metodei, sarcină monofetală, prezentaţie craniană, lipsa semnelor de detresă respiratorie la făt, flux diastolic normal sau insuficienţă circulatorie gr.I - II. Astfel cazurile (N=248) au fost eşalonate în 3 grupuri de studiu în funcţie de metoda de preinducţie a naşterii folosită: grupul I – 82 de paciente cu RCIUF la care preinducţia naşterii s-a efectuat cu mifepriston, grupul II de comparaţie – 82 de paciente cu RCIUF la care preinducţia naşterii s-a efectuat cu misoprostol, grupul III de control – 84 de paciente care au născut de sine stătător.

Pentru a efectua analiza evoluţiei travaliului şi perioadei puerperale la pacientele incluse în studiu au fost utilizate următoarele metode de cercetare: metoda interviului, metoda de anchetă, examenul clinic, examenul obstetrical, examenul instrumental.

Indicii statistici au fost calculaţi utilizând Baza de date EXCEL 2013, SPSS computer software (SPSS

Version 13 for Microsoft Windows, SPSS Inc.). Datele au fost analizate prin folosirea statisticii descriptive: rezultatele exprimate în termeni medii, deviaţie standartă, Student Test, EpiInfo7 (Stat Calc) şi analizate conform normelor statistice impuse de biostatistica medicală.

Rezultatele studiului Apreciind particularităţile clinice ale debutului travaliului, noi am stabilit că scurgerea prematură a lichidului amniotic a avut loc în mai mult de 50% cazuri din loturile studiate, fără diferenţe statistic semnificative între loturi. Astfel, în lotul de bază această complicaţie a fost diagnosticată în 54,88±5,50 % cazuri, în lotul de comparaţie în 63,41±5,32%, iar în lotul de control în 51,19±5,45 % cazuri. Studiul caracterului activităţii de naştere a evidenţiat că la majoritatea pacientelor travaliul a decurs fără dereglarea funcţiei contractile uterine. Insuficienţa forţelor de contracţie a fost diagnosticată în 5 (6,1±2,64%) cazuri în lotul de bază, în 7 (8,54±3,08%) cazuri în lotul de comparaţie, cu lipsa diferenţei statistic veridice între loturi

(p_{1-2}>0,05) şi în 13 (15,48±3,95%) cazuri din lotul de control cu diferenţă semnificalivă între L_1 şi L_3 (p_{1-3}<0,05). Conform studiului dat, la administrarea *mifepristonului* şi misoprostolului, scade necesitatea administrării suplimentare a uterotonicelor (oxitocina). Dimpotrivă, *mifepristonul* contribuie la reducerea riscului şi a frecvenţei apariţiei insuficienţei forţelor de contracţie uterine, datorită măririi sensibilităţii miometrului către oxitocina endogenă. [7].

Disfuncţia activităţii de naştere a predominat în lotul de comparaţie (4,88 ±2,40%), în lotul de control constituind 2,38±1,66 %, iar în lotul de bază această complicaţie nefiind depistată. Semne de hiperstimulare a naşterii au fost observate numai în lotul de comparaţie, în număr total de 8 cazuri (9,76±3,28%, p<0,01). Hemoragie patologică în naştere în urma decolării de placentă normal inserată s-a dezvoltat în 2 (2,44±1,70%) cazuri în lotul de comparaţie, iar în legătură cu acest fapt a fost efectuată operaţia cezariană în mod urgent. În celelalte loturi această complicaţie nu a fost diagnosticată. În urma aprecierii stării intranatale a fătului s-a depistat că mai frecvent hipoxia fetală în naştere a fost diagnosticată în lotul la care s-a administrat misoprostol – 18 (21,95±4,57%, p<0,05) cazuri, în comparaţie cu lotul la care s-a folosit *mifepristonul* – 8 (9,76±3,28%) cazuri şi în lotul de control – 8 (9,52±3,20%) cazuri, fiind condiţionată în general de dereglarea funcţiei de contracţie a uterului.

Ruptura colului uterin de gradele I şi II a fost diagnosticată de 3 ori mai frecvent la pacientele din lotul de control, decât în caz de administrare a *mifepristonului*, şi anume în 17,86±4,18% vs 6,1±2,64% cazuri (p<0,05). În lotul cu administrarea misoprostolului ruptura colului uterin a complicat naşterea în 10,98±3,45% cazuri, fără diferenţe semnificative statistic între loturi (p>0,05). Datele obţinute de noi confirmă acţiunea pozitivă (benefică) a acestui antigestagen asupra schimbărilor structurale ale colului uterin şi coincid cu datele din literatura de specialitate [8]. Ruptura vaginului s-a înregistrat în 14,63±3,90% cazuri în lotul de bază, în 17,07±4,15% cazuri în lotul de comparaţie şi în 20,24±4,38% cazuri în lotul de control, fără diferenţe statistic semnificative între loturi (p>0,05) (Figura 1).

Analizând procesul de naştere, am determinat că majoritatea gravidelor din loturile studiate au născut pe cale naturală. Naşterea a avut loc pe cale vaginală la 72 (87,80±3,61%) paciente din lotul de bază vs 78 (92,86±2,81%) din lotul de control (RR=0,768, 95% IÎ – 0,5074-1,162, p>0,05), vs 62 (75,61±4,74%) din

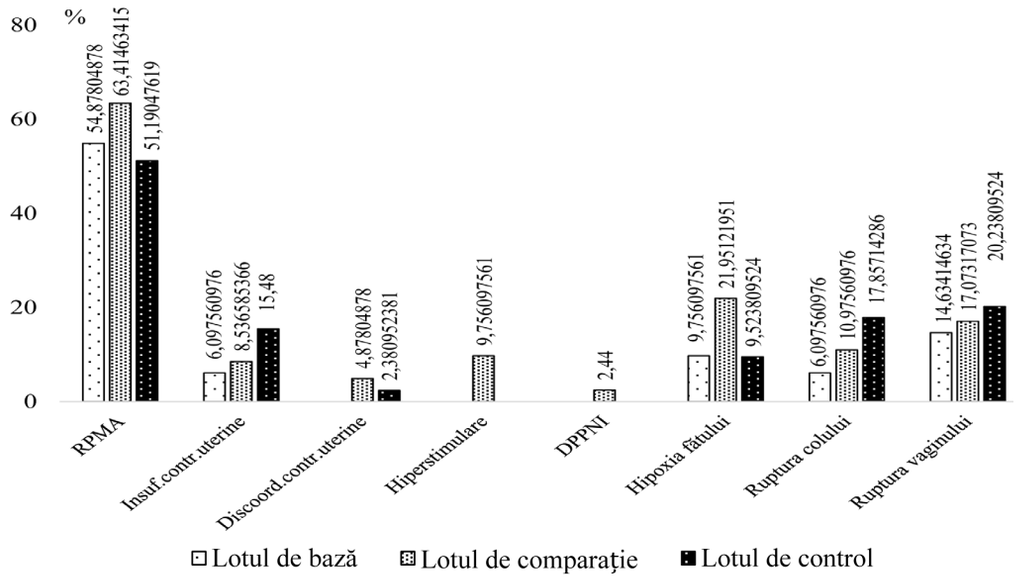

Fig. 1. Complicaţiile naşterii la parturientele incluse în studiu (%).

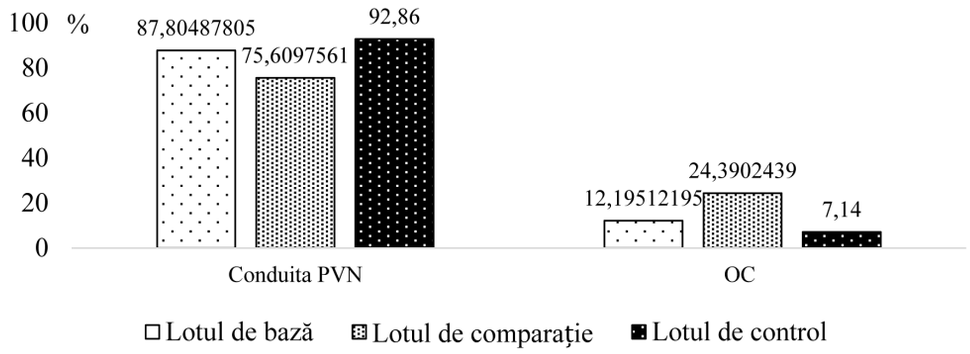

Fig. 2. Conduita naşterii la pacientele din loturile studiate (%).

lotul de comparaţie (RR=1,612, 95% IÎ – 0,9489-2,738, p<0,05).

Naşterea a fost rezolvată prin operaţie cezariană în mod urgent la 10 (12,20±3,61%) femei din lotul de bază vs 20 (24,39±4,74%) parturiente din lotul de comparaţie (RR=0,768 95% IÎ –0,5074-1,162, p>0,05), vs 6 (7,14±2,81%) din lotul de control (RR=1,014, 95% IÎ – 0,6349-1,6191, p>0,05) (Figura 2).

Am constatat o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic dintre rezultatele obţinute în lotul de comparaţie şi lotul de control, şi anume: în cazul utilizării misoprostolului cu scop de preinducere a naşterii, de cele mai dese ori naşterile se terminau prin operaţia cezariană, în comparaţie cu naşterile a căror travaliu debuta de sine stătător (RR=1,737, 95% IÎ – 1,312-2,3, p<0,01) (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Rata naşterilor pe cale vaginală şi prin operaţia cezariană în loturile studiate

Criteriu	Riscul relativ (RR)								
	RR_{1-2}	95%IÎ	p_{1-2}	RR_{1-3}	95%IÎ	p_{1-3}	RR_{2-3}	95%IÎ	p_{2-3}
Conduita PVN	1,612	0,9489-2,738	<0,05	0,768	0,5074-1,162	>0,05	0,5757	0,4348-0,7623	<0,01
OC	0,6204	0,3652-1,054	<0,05	1,302	0,8603-1,971	>0,05	1,737	1,312-2,3	<0,01

Printre indicaţiile pentru operaţie cezariană în lotul de control au prevalat travaliul patologic (7,14±2,81%) şi hipoxia fetală (4,76±2,32%). În urma administrării *mifepristonului* hipoxia fătului, în 6,10±2,64% cazuri, şi ineficienţa preinducţiei travaliului, în 9,76±3,2 8% cazuri, au servit drept indicaţie pentru terminarea naşterii prin operaţie cezariană (Tabelul 2). În lotul cu admnistrarea misoprostolului indicaţiile principale pentru operaţie cezariană au fost: ineficienţa preinducţiei travaliului (20,73±4,48%), hipoxia fătului (7,32±2,88%), DPPNI (2,44±1,70%).

Tabelul 2.

Indicaţiile pentru operaţie cezariană la pacientele din loturile studiate (abs; %)

Criteriu	L_1 (n_1=82)		L_2 (n_2=82)		L_3 (n_3=84)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Ineficienţa preinducţiei travaliului	8	9,76±3,28**	17	20,73±4,48	0	-
Hipoxia fătului	5	6,10±2,64	6	7,32±2,88	4	4,76±2,32
Insuficienţa forţelor de contracţie	0	-	0	-	6	7,14±2,81
DPPNI	0	-	2	2,44±1,70	0	-

Notă: * - L_1/L_2: * - p>0,05, ** - p<0,05, *** - p<0,01, **** - p<0,001
- L_1/L_3: # - p>0,05, ## - p<0,05, ### - p<0,01, #### - p<0,001
& - L_2/L_3: & - p>0,05, && - p<0,05, &&& - p<0,01, &&&& - p<0,001

În timpul naşterii PVN, diferenţe mari ale volumului hemoragiei nu au fost înregistrate, în lotul de bază acesta a constituit 254,861±7,80 ml, în lotul de comparaţie 308,065±27,80 ml, iar în lotul de control 253,205±5,16 ml. Volumul total al pierderii de sânge după naşterea prin operaţie cezariană în toate

cazurile studiate nu a depăşit volumul fiziologic, dar au fost semnalate diferenţe statistic semnificative dintre lotul de bază (595 ±17,96 ml) şi cel de comparaţie (665±12,88 ml) (p<0,01) (Tabelul 3).

Tabelul 3.

Pierderea de sânge în naştere la parturientele din loturile studiate

Pierderea de sânge (ml)	L_1 (n_1=82)	L_2 (n_2=82)	L_3 (n_3=84)
	X ± ES	X ± ES	X ± ES
După naştere PVN	254,861±7,80*	308,065±27,80&	253,205±5,16#
După OC	595 ±17,96***	665±12,88&	683,333±68,38#

Notă: * - L_1/L_2: * - p>0,05, ** - p<0,05, *** - p<0,01, **** - p<0,001
- L_1/L_3: # - p>0,05, ## - p<0,05, ### - p<0,01, #### - p<0,001
& - L_2/L_3: & - p>0,05, && - p<0,05, &&& - p<0,01, &&&& - p<0,001

Studiul acţiunii metodelor propuse de preinducţie asupra evoluţiei procesului de naştere a demonstrat că pe fundalul administrării atât a *mifepristonului* cât şi a misoprostolului are loc micşorarea duratei totale a procesului de naştere, comparativ cu lotul de control. Mai scurtă a fost perioada I de naştere: în lotul de bază ea constituind în medie 372,43±15,80 min, în lotul de comparaţie 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 naştere (Tabelul 4). Durata perioadei de expulzie în lotul cu administrare a misoprostolului (19,71±0,97 min) a fost semnificativ mai scurtă decât in lotul de control (25,72±1,48 min, p <0,001) şi fără diferenţe semnificative, comparativ cu lotul de bază (22,94±1,42 min, p > 0,05). Durata perioadei a III-a a procesului de naştere în loturile comparate nu a diferit statistic semnificativ: lotul de bază (10,76±0,99 min), lotul de comparaţie (11,02±1,02 min), lotul de control (9,5±0,78 min) (p > 0,05).

În urma analizei efectuate se observă micşorarea semnificativă a duratei totale de naştere în ambele loturi cu pregătirea căilor de naştere: lotul de bază (406,07±16,32 min) şi lotul de comparaţie (382,5±16,41 min) vs lotul de control (464,91±13,16 min) (p_{1-2}>0,05, p_{1-3} <0,01, p_{2-3}<0,001).

Tabelul 4.

Durata travaliului în loturile investigate

Criteriul	L_1 (n_1=82)	L_2 (n_2=82)	L_3 (n_3=84)
	X ± ES	X ± ES	X ± ES
Durata totală a naşterii, 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 II, min	22,94±1,42*	19,71±0,97&&&&	25,72±1,48#
Perioada III, min	10,76±0,99*	11,02±1,02	9,5±0,78#

Notă: * - L_1/L_2: * - p>0,05, ** - p<0,05, *** - p<0,01, **** - p<0,001
- L_1/L_3: # - p>0,05, ## - p<0,05, ### - p<0,01, #### - p<0,001
& - L_2/L_3: & - p>0,05, && - p<0,05, &&& - p<0,01, &&&& - p<0,001

Perioada post-partum la majoritatea pacientelor din lotul de bază, din lotul de comparaţie şi din lotul de control a decurs fără complicaţii.

Pacientele cărora li s-a administrat *mifepriston* cu scop de preinducţie a naşterii nu au dezvoltat complicaţii septice, iar în urma administrării de misoprostol s-a înregistrat un caz de complicaţie septică (1,22±1,21%) şi trei cazuri (3,57±2,02%) în lotul de control, însă direfenţe statistic semnificative între loturi nu s-au determinat (p>0,05) [9].

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 această complicaţie nu a avut loc. Examenul cu ultrasunete efectuat la a 3-a zi după naştere a depistat resturi placentare în 6 (7,32±2,88%) cazuri din lotul de bază, în 27 (31,71±5,14%) cazuri din lotul de comparaţie (p<0,001) şi în 11 (13,10±3,68%) cazuri în lotul de control (p<0,01). Cu scop de tratament, în aceste cazuri, a fost efectuată vacuum-aspiraţia electrică a cavităţii uterine. Constatăm că după utilizarea *mifepristonului* în perioada post-partum s-au determinat mai puţine cazuri de resturi placentare decât în lotul de comparaţie (RR=0,32, 95% IÎ – 0,15-0,67 p<0,001). Subinvoluţia uterului s-a dezvoltat în 4 (4,88±2,38%) cazuri în lotul de bază, în 7 (8,54±3,09%) cazuri în lotul de comparaţie şi în 2 (2,38±1,66%) cazuri în lotul de control, fără diferenţe statistic semnificative

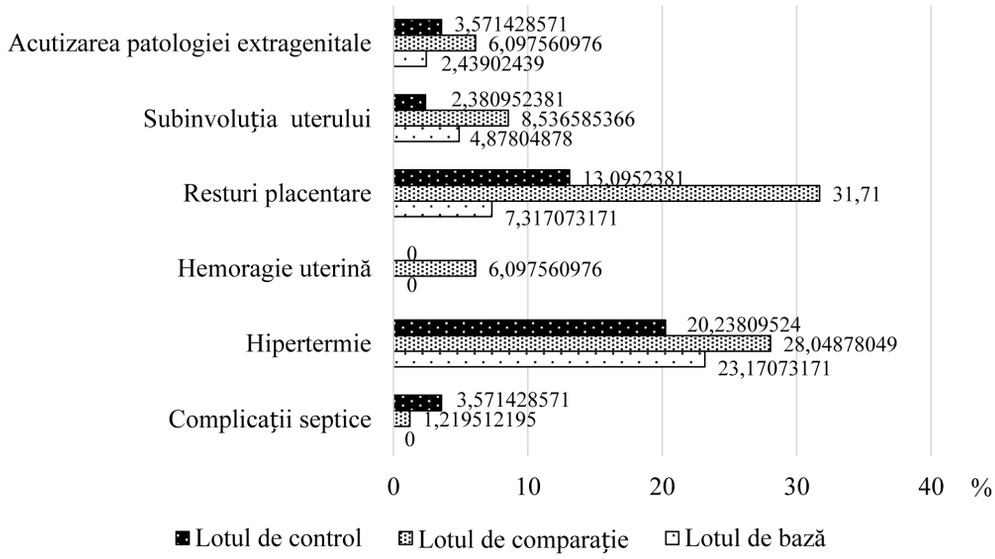

Fig. 3. Complicațiile perioadei post-partum în cadrul loturilor studiate (%).

între loturi. 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 naşterii asupra patologiei extragenitale (Figura 3) [9].

Concluzii:

1. Utilizarea *mifepristonului* pentru preinducție contribuie la micşorarea duratei totale a naşterii, comparativ cu naşterea spontană (lotul de bază 406,07±16,32 min vs 464,91±13,16 min în naşterea spontană).

2. Utilizarea *mifepristonului* reduce incidența unei activități contractile uterine anormale: 5 (6,1±2,64)% vs 7 (8,54±3,08)% în lotul de comparație şi 13 (15,48±3,95)% în lotul de control.

3. Preinducția naşterii cu *mifepriston* în cazul naşterilor premature însoțite de RDIUF nu condiționează creşterea ratei de operații cezariene, comparativ cu naşterea spontană (RR=1,08, 95% IÎ – 0,67-1,74). Totodată, preinducția cu *mifepriston* este însoțită de o rată mai mică de OC, comparativ cu preinducția cu misoprostol (RR=0,60, 95% IÎ – 0,34-1,05 p <0,05).

4. După utilizarea *mifepristonului* s-au atestat mai puține leziuni de col uterin (6,1±2,64% față de 10,98±3,45% în lotul de comparație şi de 17,86±4,18% în lotul de control (p <0,05). Acest fapt confirmă acțiunea benefică a antigestagenului asupra schimbărilor structurale ale colului uterin.

5. După utilizarea *mifepristonului* în perioada post-partum s-au determinat mai puține cazuri de resturi placentare decât în lotul de comparație: 6 (7,32±2,88%) vs 26 (31,71±5,14%) (RR=0,32, 95% IÎ – 0,15-0,67, p<0,001).

Bibliografie

1. Чуб В.В., Чибисова И.В., Сергиенко С.Н. Синдром задержки внутриутробного развития плода: патогенез и диагностика, профилактика и лечение. Луганск, 2003. 248 с.

2. Ben-Haroush A, Yogev Y, Glickman H, Kaplan B, Hod M, Bar J. Mode of delivery in pregnancies with suspected fetal growth restriction following induction of labor with vaginal prostaglandin E2. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83(1):52–7.12

3. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G: Detection of small-for gestational- age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. Br J Obstet Gynecol 1992, 99(6):469-74 23

4. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. «Задержка роста плода. Врачебная тактика» МЕДпресс-информ 2014, 56 с.

5. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Кравчук Н.В. Выбор метода родоразрешения при задержке внутриутробного развития плода. Журнал Актуальные вопросы акушерства и гинекологии Том 1. Выпуск 1 2001-2002 г.г.

6. Manceva M. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIU): revista literaturii. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2014, nr. 1. p.141-146. ISSN 1857- 0011.

7. Гаспарян Н. Д., Карева Е.Н. Мифепристон в подготовке и индукции родов. В: Акушерство и гинекология, 2008, № 3, с. 50-53.

8. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии Петрозаводск, 2003. 207с.

9. Manceva M., Opalco I., Pădure V. Analiza comparativă a utilizării mifepristonului şi misoprostolului pentru preinducția naşterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF). În: Buletin de Perinatologie. Chişinău, 2014, nr. 3(63), p. 14-20.