

treatment of hypertension in children and adolescents. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:177–81).

26. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection ESH 2012 Londra 26-29 aprilie Societatea Europeana de Hipertensiune.

27. **Volpe, M.** Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008, 62 (1): 97–108

28. **Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, et al.** Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2002 Aug;42(8):870-80.)

29. **Wells T, Blumer J, Litwin M, et al.** Safety and effectiveness of valsartan in hypertensive children ages

6–16 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(5 Suppl A):A79–A80.)

30. **Wells T, Portman R, Norman P, Haertter S, Davidai et al.** Safety, efficacy, and pharmacokinetics of telmisartan in pediatric patients with hypertension. *Clinical Pediatrics*. 2010;49(10):938–46.

31. **Winnicki M, Somers VK, Dorigatti F, Longo D, Santonastaso M, Mos L, Mattarei M, Pessina AC, Palatini P.** HARVEST Study Group (2006) Lifestyle, family history and progression of hypertension. *J Hypertens* 24:1479–1487

32. **Zanchetti A, Grassi G, Mancia G.** When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923–934.



© Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari, Olga Erohina, Lilia Bichir-Thoreac, Svetlana Tanasoglo

Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari, Olga Erohina, Lilia Bichir-Thoreac, Svetlana Tanasoglo
**FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE MALFORMAȚIILOR
CARDIACE CONGENITALE LA COPIII CU SINDROMUL DOWN.**
IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul de cardiologie pediatrică (director – Acad. N. Popovici)

SUMMARY

RISK FACTORS AND CLINICAL FEATURES OF CONGENITAL HEART MALFORMATIONS IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME.

Key words: *Congenital heart malformations, children, Down syndrome.*

Background. *Congenital heart malformations (MCC) is a problem of current interest because the rate of the newly diagnosed children and the monitored ones is increasing due to amplification of the genetic and environmental factors involved in their pathogenesis as well due to improving of the diagnosis equipment.*

Material and methods: *The investigation presented was made in 2006-2010 in the clinical hospital „V. Ignatenco” in the Cardio- Paediatric department and included 17 children with trisomy 21 and MCC. The goal was to evaluate risk factors and clinical symptoms of congenital heart malformations at children with Down syndrome.*

Results and discussion. *The received results showed high association between aggravated obstetric history, presence of the teratogenic factors during the first weeks of the pregnancy, old age of the parents at the conception moment. Therewith, most of the children(82%) remained without surgical correction because of quick and irreversible installation of advanced pulmonary hypertension, recurrent respiratory infections and marked weakness.*

Conclusion. *Monitoring and exclusion of teratogenic factors during the first weeks of the pregnancy early diagnostics and introducing of adequate therapy is the only chance for favorable prognoses in this category of children.*

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА.

Ключевые слова: *врожденные пороки сердца, дети, синдром Дауна.*

Актуальность проблемы. *Врожденные пороки сердца представляют приоритетную область общественного здравоохранения, так как они представляют собой наиболее распространенные врожденные аномалии, и имеют существенное влияние на неонатальную заболеваемость и смертность.*

Материалы и методы. В исследование были включены 17 детей с врожденным пороком сердца и с синдромом Дауна, которые были госпитализированы в отделение кардиопедиатрии ДКБ им. «В. Игнатенко» в период 2006-2010 гг.

Результаты. Исследование выявило высокую степень соотношения различных факторов риска таких как: неблагоприятный перинатальный анамнез, присутствие тератогенных факторов в первые недели беременности а также, возраст родителей которые могли повлиять на развитие синдрома Дауна и врожденного порока сердца. Также 82% исследованных детей не были допущены к кардиохирургическому лечению из-за быстро прогрессирующей и необратимой легочной гипертензии, частых респираторных инфекций и гипотрофии.

Заключение. Таким образом, исключение факторов риска в первые недели беременности, ранняя диагностика, применение своевременного и адекватного лечения представляют собой единственный шанс на благоприятный прогноз для данной категории детей.

Actualitatea temei. Malformațiile cardiace congenitale (MCC) reprezintă o problemă prioritară pentru sănătatea publică, ele reprezentând cele mai frecvente anomalii congenitale prezente la naștere cu impact în morbiditatea și mortalitatea neonatală. Numeroase statistici internaționale, naționale și regionale apreciază că frecvența globală a malformațiilor congenitale, vizibile la naștere și decelabile prin examen clinic la nou-născuții vii și morți, este cuprinsă, în medie, între 1,5 – 2% [1]. Totodată, anomaliile cromozomiale, care pot fi numerice sau structurale, reprezintă cauze importante de apariție a malformațiilor congenitale și a avorturilor spontane. În cazul în care există anomalii cromozomiale se estimează că 50% dintre produșii de concepție sunt avortați spontan, iar în 50% dintre cazurile de avort fătul prezintă anomalii cromozomiale grave. Anual în lume se nasc circa 2 mln. de copii cu defecte ereditare grave, iar fiecare al douăzecilea locuitor al planetei este purtător al unei mutații patologice [9,12]. Cele mai frecvente anomalii cromozomiale întâlnite la feții avortați sunt sindromul 45, X (sindromul Turner), triploidia și trisomia 16. Anomaliile cromozomiale reprezintă cauza a 7% din malformațiile congenitale majore, iar mutațiile genetice sunt responsabile pentru încă 8% din cazuri. Trisomia 21 este cea mai frecventă cromozomopatie autozomală la copii născuți vii. Sindromul Down este cauzat de obicei de prezența unei copii suplimentare a cromozomului 21 (trisomia 21) [5]. Din punct de vedere citogenetic, copiii cu fenotip Down pot prezenta: trisomie 21 omogenă (90-95%), trisomie 21 mozaic (1-2, 5 %) sau translocatie nebalansată/robertsoniană (2-4%) [2,10,6]. În 95% dintre cazuri sindromul este cauzat de trisomia 21 produsă printr-un proces de nondisjuncție meiotică, iar în 75% din aceste cazuri de nondisjuncție, defectul apărând în timpul formării ovocitului matur. În Europa, trisomia 21 este responsabilă de 8% din anomaliile congenitale înregistrate [13]. În Republica Moldova, maladia Down se întâlnește cu o frecvență de 12,9 la 10000, indice care depășește media frecvenței acestei patologii în țările membre EU-ROCAT, și care corespunde cu frecvența sindromului Down înregistrată în Ucraina (12,4/10.000) și Norvegia (13,1/10.000). Totodată, după afecțiunile perinatale, sindromul Down deține locul doi printre cauzele

de invaliditate, ceea ce creează cheltuieli materiale și morale importante în efectuarea măsurilor de reabilitare și recuperare [7]. Riscul de a avea un copil cu sindromul Down crește odată cu vârsta mamei, devenind 1/300 la vârsta de 35 de ani și 1/100 la vârsta de aproximativ 40 ani [5, 9]. Potrivit datelor Laboratorului citogenetic al CNSRGM din Republica Moldova, pe parcursul anilor 2005-2009, 23-25% din mamele care au născut copii cu sindromul Down aveau vârstă mai mare de 35 de ani [4]. Copiii cu sindromul Down asociază malformațiile cardiace congenitale (MCC), care apar în 40 - 50% din cazuri și reprezintă cea mai frecventă cauză de deces în primii doi ani de viață. După datele din literatura de specialitate frecvența malformațiilor cardiace congenitale existente la copiii cu sindromul Down variază în funcție de tipul acesteia și de forma sindromului Down. Altfel, canalul atrio-ventricular (CAV) este raportat în 40-50% cazuri; defectul septal ventricular (DSV) – în 30%; defectul septal atrial (DSA) - 9%; tetralogia Fallot în 5% cazuri. În forma translocațională a maladiei Down mai des se întâlnește coarctata aortei (CoAo), DSA, tetralogia Fallot [1,3,8]. Totoată, la copiii cu sindromul Down se mai constată: retard al creșterii, diverse grade de retard mental, malformații cranio-faciale, inclusiv ochi cu aspect mongoloid, prezența unui pliu epicantic (un pliu cutanat suplimentar localizat la nivelul unghiului intern al ochiului), facies inexpressiv și urechi de dimensiuni mici; hipotonie și altele. De asemenea, în rândul indivizilor afectați se constată o incidență crescută a leucemiei, infecțiilor, disfuncțiilor tiroidiene, precum și îmbătrânire prematură [11].

Scopul: Evaluarea factorilor de risc și simptomatologiei clinice a malformațiilor cardiace congenitale de cord la copii cu maladia Down.

Materiale și metode: Studiul a inclus 17 copii cu trisomia 21 și malformații cardiace congenitale internați în perioada anilor 2006-2010 în IMSP SCMC „V. Ignatenco”.

Metodele de examinare au inclus: anchetarea (acuzele, anamneza bolii, vieții, anamneza perinatală), datele examenului obiectiv și de laborator (hemoleucograma, indicii biochimici (ionograma, ALAT, ASAT, proteina totală, fibrinogen, ureea, creatinina, CK, CK-MB), cariotiparea și metodele instrumentale

(ECG, radiografia cutiei toracice, Echo-CG cu Doppler color).

Rezultate obținute: În studiu au fost incluși 17 copii, cu vârsta medie $17,64 \pm 9,3$ luni, dintre care de la 0 până la 6 luni au fost 8 copii (47%), în categoria de vârstă 7 luni – 1 an - 2 copii (12%), 2 – 6 ani - 7 copii (41,15%). Raportul în funcție de gen a fost de 1,4:1,0 (băieți –10 (58,82%), fete- 7 (41,18%). În 94,1% (16 copii) malformațiile cardiace congenitale au fost depistate precoce (până la 6 luni) și doar în 5,8% au fost diagnosticate la vârsta de 7 luni - 1 an. Toți copiii incluși în cercetare au fost supuși testului de cariotipare, stabilindu-se în 88,2% din cazuri trisomia totală/forma omogenă a sindromului Down [47,XX (XY), +21], iar translocația Robertson [45,XX,der (14;21) (q10;q10)] a fost înregistrată doar în 11,7%. Conform

datelor de literatură, 95 % din pacienții cu sindromul Down posedă forma omogenă, iar 3% - forma mozaică și în 2% - forma translocațională. La copiii care aveau forma translocațională a sindromului Down s-au constatat malformații cardiace congenitale izolate ca: defectul septal atrial de tip „ostium secundum” sau canal atrio-ventricular complet, ceea ce favorizează o evoluție mai ușoară a malformației cardiace congenitale și a sindromului Down.

Analiza datelor anamnestice a demonstrat o anamneză obstetricalginecologică agravată în 70,5% din cazuri, prin avorturi spontane în 23,5%, adnexite în 17,6%, colpitate în 5,8% și altele în 23,5%. Gestoza precoce pe parcursul trimestrului I de sarcină s-a înregistrat la 82,3% din mame, iar gestoza tardivă pe parcursul trimestrelor II-III - la 5,8% (Fig. 1).

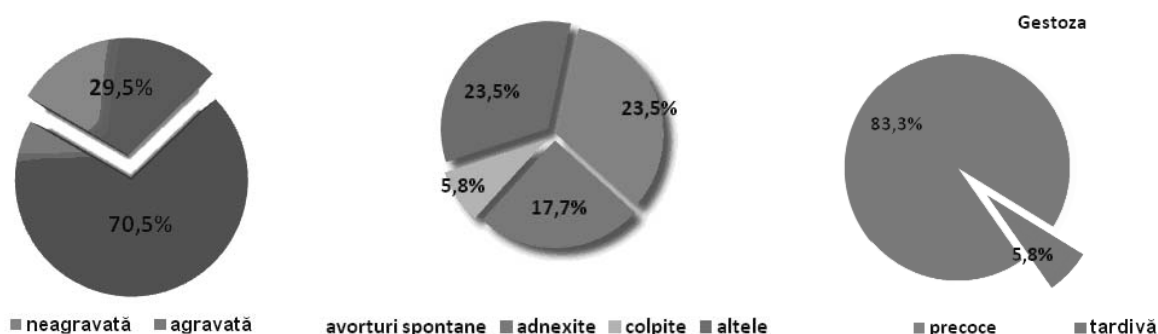


Fig.1. Anamneză obstetrical-ginecologică a mamei

Risc de avort spontan în trimestrul I al sarcinii a fost înregistrat în 41,1% din cazuri, nașterea prematură a copilului s-a raportat la 17,6% din femei, iar în 23,5% din cazuri - riscul de avort spontan s-a manifestat pe parcursul întregii sarcini. Analiza patologiei materne cu posibila implicare teratogenă a demonstrat că dintre mǎlǎdiile materne în timpul primului trimestru de sarcină pe primul loc se află infecțiile uro-genitale (cytomegalovirus, herpes simplex virus, chlamidii) înregistrându-se în 94,1% din cazuri, infecțiile respiratorii acute - 58,8%, anemiile ferodificitare - 52,9% și maladiile sistemului digestiv - în 58,8% din cazuri. Prin urmare,

la majoritatea mamelor calitatea sănătății a fost agravată de procese infecțioase cronice, tratate cu cure repetate de medicamente pe parcursul sarcinii, ceea ce nu a putut să nu influențeze organogeneza fătului. Astfel, s-a demonstrat utilizarea în I trimestru al sarcinii a preparatelor antibacteriene în 41,1% din cazuri, antipireticele au fost utilizate în 35,2%, antiviralele în 29% din cazuri. Prezența factorilor teratogeni în primele 8 săptămâni de sarcină s-a marcat și prin influența factorilor nefavorabili legați de profesia părinților: lacuri și vopsele în 23,5% din cazuri; produse petroliere - 41,1%, radiații electromagnetice - 5,8% din cazuri (Fig. 2).

FIG. 2.

Fig. 2. Influența factorilor nefavorabili în primele 8 săptămâni de sarcină

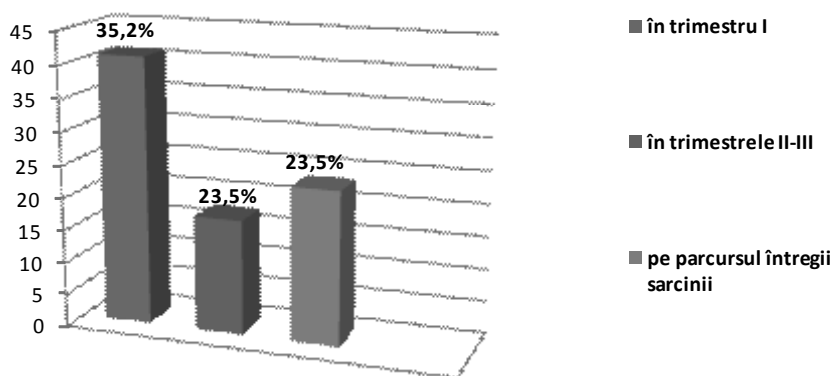


Fig.3. Nocivități la mamă pe perioada sarcinii

Totodată, s-a constatat abuz de alcool și tabagism la tați în 35,2% din cazuri, la mame în 23,5%, ambii părinți - 23,5% din cazuri (Fig. 3).

Vârsta părinților la conceperea copilului mai mare de 35 de ani s-a depistat la 23,5% dintre mame și 29,4% dintre tați. Din totalul copiilor, 5,8% s-au născut prematuri sau cu masa la naștere mai mică de 2500 g.

Prin urmare, în cercetarea efectuată s-a constatat o asociere înaltă între anamneza obstetricală agravată, prezența factorilor teratogeni în primele săptămâni de sarcină, toxemia gestațională, vârsta înaintată a părinților la momentul concepției copilului cu malformații cardiace congenitale și sindromul Down.

Manifestările clinice: Manifestările clinice ale copiilor diagnosticați cu MCC pe fundalul sindromului Down în primul an de viață au fost nespecifice. S-a observat fatigabilitate în timpul alimentației (100%), disfagie și vărsături în 70,5% din cazuri (12 copii), transpirație excesivă în 88,2% (15 copii); adaos insuficient în greutate în 35,2% din cazuri (6 copii). Din manifestările clinice au predominat simptomele insuficienței cardiace ca: dispneea de efort fizic în 82,4% din cazuri (14 copii); dispneea de repaus în 18% (3 copii); tahipneea (inclusiv în somn) în 88,2% (15 copii) și extremități reci în 88% (15 copii), acrocianoza cu cianoză periorală a fost marcată în 35,2% (6 copii), cianoza generalizată în 29,4% (5 copii), paliditatea tegumentelor în 29,4% (5 copii). Edeeme periferice și edemele generalizate au fost prezente la 6% din totalul copiilor cu malformații cardiace congenitale, iar prezența hepatomegaliei s-a înregistrat în 94,1% din cazuri (16 copii), splenomegalia – în 41,1% (1 copil). Prin urmare, posibilitățile de compensare a hemodinamicii la acest grup de copii sunt mai reduse, ceea ce explică instalarea precoce a insuficienței cardiace pe fundal de malformații cardiace congenitale la copiii cu sindromul Down.

Co-morbidități: Estimarea co-morbidităților și fondului premorbid a demonstrat că 59% dintre copii (10 copii) au suportat maladii recurente ale aparatului respirator, ca bronșite acute, bronhopneumonii, realizate pe fundalul hipertensiunii pulmonare. La 76,4%

(13) din copii au fost prezente semne de dispancreatism, care pot fi explicate prin dereglări metabolice și insuficiență a sistemelor enzimatică la copii cu sindromul Down. Din maladiile sistemului renourinar s-au depistat: prezența infecțiilor căilor urinare (cistite, uretrite) în 12% (2 copii), pielonefrite cu diferit grad de activitate în 41,1% (7 copii), nefropatii dismetabolice în 6% (1 copil), anomalii de dezvoltare a sistemului renourinar asociate cu infecția căilor urinare în 6% (1 copil). Totodată, majoritatea copiilor cu pielonefrite au prezentat modificări organice ale sistemului renourinar: dilatarea bazinetelor și deformarea sistemelor de calice. La toți copiii s-a marcat retardul în dezvoltarea psiho-motorie, iar în 82,2% din cazuri s-a diagnosticat encefalopatia hipoxico-ischemică, care s-a dezvoltat la acești copii din cauza imposibilității de dirijare a sângelui oxigenat spre circulația sistemică și periferică, cu realizarea hipoxemiei și acidozei metabolice din primele ore de viață. La 14 din copiii studiați (82,3%) s-au înregistrat semne clinice de hipotiroidie, care pe fundalul sindromului Down agravează metabolismul tisular, funcțiile sistemului nervos central și organelor interne, ceea ce contribuie la scăderea marcantă a calității vieții acestor copii. Totodată la acești copii în cifre egale (24% din cazuri (4 copii)) au fost prezente semne de rahitism, malnutriție, diateză alergică, ca urmare a dereglărilor majore metabolice. Hipotrofia s-a raportat la aproximativ jumătate dintre copii (53%), dintre care hipotrofie de gr. I – 18% (3 copii), gr. II – 24% (5 copii), gr. III – 12% (2 copii). Prin urmare, luând în considerare manifestările clinice prezentate, se observă o evoluție mai severă a malformațiilor cardiace congenitale la pacienții cu sindromul Down.

Manifestările paraclinice: Anemia carentială, ca factor cauzal secundar al hipoxemiei, a fost prezentă în 41,1% din cazuri (7 copii). Etiogeneza acestei anemii este mixtă: malabsorbția, prezența infecțiilor cronice, dereglărilor metabolice tisulare, care contribuie la scăderea absorbției fierului. Indicii biochimici ca creatininfosfokinaza (CFK) totală și fracția MB majorată (24%), ALAT și ASAT (18%) crescute ne demonstrează realizarea procesului citolic al cardio-

miocitelor și afectarea hepatică. Această situație dă dovadă nu numai de prezența malformațiilor cardiace congenitale, ci și de prezența unui proces inflamator în miocardul acestor copii. Hipoproteinemia (17, 6%), ureea crescută (11, 7%) ne demonstrează tulburările metabolismului proteic cu fenomene catabolice. Majorarea creatininei (5, 8%) este dovadă de disfuncția proceselor de detoxicare în rinichi. Hiperfibrinogenemia (11, 7%) semn al sindromului CID, hiponatriemia (5, 8%) ca dezechilibru salin, demonstrează o evoluție severă a maladiei și estimarea prognosticului, care în majoritatea cazurilor este limitat.

Rezultatele obținute la ECG au demonstrat suprasolicitarea compartimentului drept al cordului, manifestate prin semne de hiperfuncție a miocardului ventriculului drept, înregistrate în 59% cazuri, hipertrofia ventriculului drept în 30% de copii, devierea axei electrice spre dreapta la 65% de copii. Semnele de supraîncărcare a atrului drept s-au diagnosticat în 41,1%, a atrului stâng în 18%, ambilor atrii în 41,1%

din cazuri. Axa electrică diviată spre dreapta s-a înregistrat la majoritatea pacienților (65%), ca rezultat al hiperfuncției ventriculului drept. La 12% din copii axa electrică a fost normală, iar la 24% - diviată spre stânga (orizontală). Diferite tulburări de ritm cardiac au fost înregistrate în 82,3% cazuri, dintre care aritmii sinusale – 77%, tahiaritmii – 82,3%, bradiaritmii – 6%, extrasistole supraventriculare și ventriculare - în 6% cazuri. Tulburările de conductibilitate: blocul incomplet și complet de ramură dreaptă s-au înregistrat în circa 24% din cazuri.

Conform datelor Echo-CG cu Doppler color cele mai frecvent întâlnite forme ale malformațiilor cardiace congenitale la copiii cu sindromul Down au fost:

canal atrio-ventricular complet – în 53% (vizavi de datele din literatură - până la 40%); defect septal atrial de tip: ostium secundum în 41,1%, foramen ovale patent- 24%, ostium primum 6% ; defect septal ventricular 29,4%, canal arterio-pulmonar 18%, tetrada Fallot - 5% (Fig. 4).

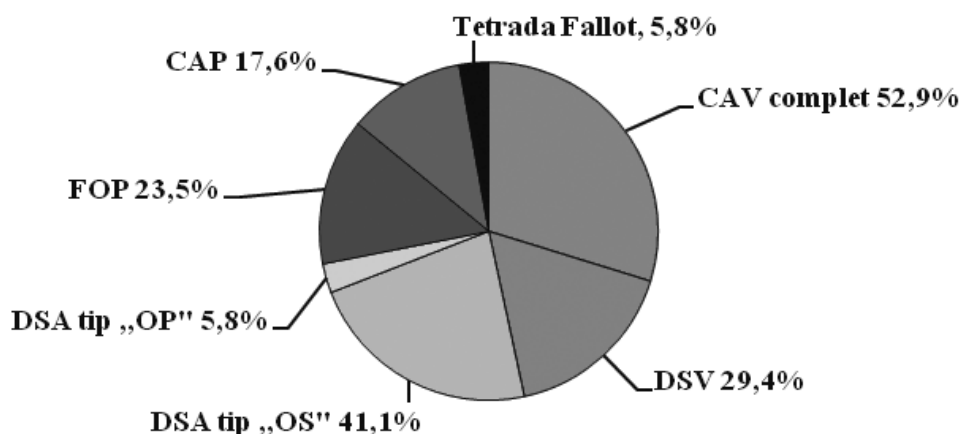


Fig. 4. Formele malformațiilor cardiace congenitale la copii cu sindromul Down conform datelor Echo-CG+Doppler color.

Totodată, mai frecvent au fost marcate forme combinate de MCC (59%), comparativ cu formele izolate (41,1%). Dintre formele combinate cea mai frecventă combinație a fost cea dintre canalul atrio-ventricular complet și defectul septal atrial tip „ostium secundum” (53%).

Radiografia cardio-pulmonară a depistat mărirea cordului în diametrul transversal spre stânga în 29, 4% din cazuri, spre dreapta în 35, 2% cazuri, bilateral în 35,2% cazuri. Semne de hipertensiune arterială pulmonară la radiografia cardio-pulmonară s-au înregistrat în 82, 3% din cazuri. Prin urmare, în baza datelor obținute putem menționa că copiii cu MCC și sindrom Down au dezvoltat hipertensiune arterială pulmonară mai frecvent și într-un stadiu mai precoce decât copiii normali din punct de vedere cromozomial.

Din totalul copiilor studiați 18% au fost supuși in-

tervenției chirurgicale în vârsta de la 6 luni până la 1 an. Totodată, o rată de 82, 3% a copiilor neoperați atestă indicatori prin care corecția chirurgicală a fost imposibilă sau amânată, cauzele cele mai frecvente fiind persistența hipertensiunii pulmonare avansate (47%), infecțiilor (64,7%) sau hipotrofiei marcate (17%); un rol important a avut și adresarea întârziată.

Astfel, primul pas important este precizarea cât mai corectă și timpurie a tipului de malformație cardiacă congenitală, după care urmează stabilirea cât mai exactă a prognosticului acesteia pe fundalul sindromului Down. Acest prognostic depinde de mai mulți factori: gravitatea și complexitatea cardiopatiei, modificările anatomice și funcționale ale cordului, patologia asociată (malformații extracardiace și altele).

Formele malformațiilor cardiace congenitale corectate chirurgical au fost: defect septal ventricular+canal

arterio-pulmonar; canal atrio-ventricular, canal arterio-pulmonar. După intervenții chirurgicale starea copiilor s-a ameliorat, a dispărut dispneea marcantă, acrocianoza, din datele EhoCG postoperatorii s-a demonstrat micșorarea hipertensiunii pulmonare (presiune sistolică în artera pulmonară a scăzut de la 50 mm Hg pînă la 28 mm Hg), majorarea fracției de ejeecție (de la 58% pînă la 65%).

Prin urmare, diagnosticul precoce al malformațiilor cardiace congenitale prevede limitarea instalării complicațiilor majore cardiovasculare și facilitează termenul de rezolvare cardio-chirurgicală. Iar corecția chirurgicală a malformației cardiace congenitale la momentul oportun este unica soluție în prevenirea și stoparea progresiei insuficienței cardiace.

Concluzii

1. Rezultatele obținute permit a considera etiologia multifactorială a MCC și sindromului Down (infecții urogenitale, infecțiile respiratorii acute la mamă, utilizarea preparatelor medicamentoase, toxicoza gestațională, anamneza obstetricală agravată în antecedente). Depistarea precoce a acestor factori ar favoriza prevenirea și apariția cazurilor noi de malformații cardiace congenitale.

2. Examinările funcționale, ca ECG, Echo-CG cu Doppler color, radiografia cardio-pulmonară și cariotiparea - rămân investigații de primă linie la etapa precoce de identificare a anomaliilor cardiovasculare anatomice și sindromului Down .

3. Depistarea precoce și inițierea timpurie a tratamentului pînă la instalarea semnelor de HTP ireversibilă, în asociere cu măsurile de prevenire și tratament adecvat al infecțiilor respiratorii recurente constituie unica șansă pentru un prognostic favorabil al copiilor cu MCC.

Bibliografie

1. **Abbag F.I.** – Congenital heart disease and other major anomalies in patients with Down syndrome, Saudi Med J, 2006:219-222
2. **Aidan P Bolger., Andrew J. S., Coats Michael A**

Gatzoulis. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. European Heart Journal, 2003: 24(10): 970-976.

3. **Ali S.K.** – Cardiac abnormalities of Sudanese patients with Down syndrome and their short-term outcome, Cardiovasc J Afr, 2009:112-115

4. **Barbova N., Sprincean M., Halabudenco E.** Dinamica frecvenței sindromului Down în Republica Moldova în perioada anilor 2005-2009. Mater.Congr. al IX-lea Național cu particip. internat. al geneticienilor și amelioratorilor, 21-22 octombrie 2010, Chisinau, p.40.

5. **Bull J. Marilyn** – Clinical Report – Health supervision for children with Down syndrome, Pediatrics, 2011

6. **Dourmishev A.L.** – Janniger Camila: Down Syndrome in Medscape Reference, 2010:1-4

7. **Egorov V., R. Strătilă, A. Mișina, E. Tabac, A. Varzari, M. Sprincean, L. Rusu, V. Sacara.** Dinamica frecvenței malformațiilor congenitale conform datelor Registrului național.// Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2008, Nr. 5, p. 256.

8. **Rudi Marcu, Palii Ina, Maximenco Elena.** Malformațiile congenitale de cord cu șunt stînga-dreapta la copil . Protocol clinic național. Chișinău, 2008., p.9

9. **Patton M.A.** – Genetics. In Mcintosh N., Helms P.J., Smyth R.L., Logan S. (eds.): Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics 7th Ed., Churchill Livingstone, 2008:1234-1245

10. **Placidi S., Digilio M.C., Marino B.** – Types of cardiac defects in children with Down's syndrome, Cardiol Young, 2006:198-199

11. **Sureshbabu R., Kumari R. et al.** – Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome in Dermatology Online Journal, 2011:1-

12. **Tolmie J.L., MacFadyen.** Una – Clinical Genetics of Common Autosomal Trisomies. In Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E. (eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5th Ed., Churchill Livingstone, 2007:1015-1026

13. **Weijerman M.E., de Winter J.P.** – Clinical Practice. The care of children with Down syndrome, Eur J Pediatr, 2010.