

ARTICOLE ORIGINALE

Gheorghe Paladi, Olga Cernetchi,  
Corina Iliadi-Turbure  
DEZVOLTAREA CERCETĂRII  
ÎN OBSTETRICĂ  
ȘI GINECOLOGIE

Iurie Dondiuc  
MORTALITATEA MATERNĂ –  
PROBLEMĂ MEDICALĂ  
ȘI SOCIODEMOGRAFICĂ ACTUALĂ  
ÎN CONTEXTUL REPUBLICII MOLDOVA

Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana,  
Fuior Liliana, Lupușor Nadejda, Călcîi Cornelia,  
Ninel Revenco, Groppa Stanislav  
SCREENINGUL PRENATAL  
ÎN PREDICȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR  
CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



# BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

## PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL  
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE AL  
REPUBLICII MOLDOVA



3 (88)  
2020

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

# VIAȚA POATE FI DIN NOU COLORATĂ!

ENDOMETRIOZA?!  
DURERI PELVINE?!  
SÂNGERARE  
MENSTRUALĂ  
ABUNDENTĂ?!



**Sawis**<sup>®</sup>  
2mg dienogest

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Sawis 2 mg comprimate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține dienogest 2 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate. **Indicații terapeutice:** Tratatamentul endometriozei. **Doze și mod de administrare:** Doza de Sawis este de un comprimat zilnic fără nici o pauză, administrat de preferință la aceeași oră în fiecare zi, cu puțin lichid, după necesitate. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie administrate în mod continuu, indiferent de sângerarea vaginală. Când s-a terminat un pachet, următorul trebuie început fără întrerupere. Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Sawis pe o perioadă mai mult de 15 luni la pacienții cu endometrioză. Tratatamentul poate fi început în orice zi a ciclului menstrual. Orice contracepție hormonală trebuie oprită înainte de inițierea tratamentului cu Sawis. Dacă contracepția este necesară, trebuie folosite metode contraceptive non-hormonale (de exemplu metoda de barieră). Pentru administrare orală. **Contraindicații:** Sawis nu trebuie utilizat în cazul prezenței oricăreia dintre condițiile enumerate mai jos, care rezultă parțial din informațiile privind alte medicamente care conțin numai progesteron. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare în timpul utilizării Sawis, tratamentul trebuie întrerupt imediat: boală venoasă tromboembolică în desfășurare; boală arterială și cardiovasculară, în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică); diabet zaharat cu implicații vasculare; boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal; tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente; tumori maligne sensibile la hormoni sexuali, diagnosticate sau suspectate; hemoragii vaginale nedidagnosticate; hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții. **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE** Hemoragii uterine grave: Dacă hemoragia este abundentă și continuă în timp, poate duce la anemie (severă în unele cazuri). În cazul apariției anemiei trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Sawis. **Modificări ale caracteristicilor sângerării: Tulburări circulatorii:** Din studiile epidemiologice există puține dovezi pentru o asociere între medicamentele care conțin numai progesteron și un risc crescut de infarct miocardic sau tromboembolism cerebral. Riscul evenimentelor cardiovasculare și cerebrale este legat de creșterea vârstei, hipertensiunea arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul accidentului vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin numai progesteron. **Tumori:** O meta-analiză a 54 studii

epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ (RR=1,24) de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive orale (CO) în mod curent, în special prin utilizarea medicamentelor cu estrogen-progesteron. Riscul crescut dispare treptat pe parcurs de 10 ani de la încetarea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul crescut de cazuri de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în raport cu riscul general de cancer de sân. **Osteoporoza:** Modificări în densitatea minerală osoasă (DMO). **REAȚII ADVERSE:** Prezentarea reacțiilor adverse are la bază MedDRA. Este utilizat cel mai potrivit termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție, simptomele și condițiile legate de acesta. Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după începerea tratamentului cu dienogest de 2 mg comprimate și dispar pe măsura continuării tratamentului. Pot exista modificări ale caracteristicilor sângerărilor, cum sunt hemoragiile intermenstruale, sângerări neregulate sau amenoree. Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizatorii comprimatului de dienogest 2 mg. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul tratamentului cu dienogest comprimat de 2 mg sunt dureri de cap (9,0%), disconfort mamar (5,4%), stare depresivă (5,1%) și acnee (5,1%). În plus, majoritatea pacienților tratați cu dienogest comprimate de 2 mg au prezentat modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale. Caracteristicile sângerărilor menstruale au fost evaluate sistematic, folosind jumalele pacienților și au fost analizate prin metoda OMS privind perioada de referință de 90 zile. În primele 90 zile de tratament cu dienogest comprimate de 2 mg, s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=290; 100%): amenoree (1,7%), sângerări rare (27,2%), sângerare frecventă (13,4%), sângerare neregulată (35,2%), sângerare prelungită (38,3%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (19,7%). Pe parcursul celei de-a patra perioadă de referință, au fost observate următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=149; 100%): amenoree (28,2%), sângerare rară (24,2%), sângerare frecventă (2,7%), sângerare neregulată (21,5%), sângerare prelungită (4,0%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (22,8%). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 26109. **DATA AUTORIZĂRII:** 09.04.2020; **DATA REVIZUIRII** **TEXTULUI:** Aprilie 2020. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală

Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://nomenclator.amdm.gov.md/>



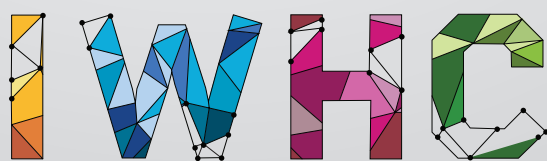
# Donasert®

Sistem cu cedare intrauterină cu Levonorgestrel  
20 micrograme/24 ore

## Sunt stăpâna dorințelor mele

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** DONASERT 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Substanța activă este levonorgestrel. Sistemul cu cedare intrauterină conține levonorgestrel 52 mg. Eliberarea inițială de levonorgestrel este de aproximativ 20 micrograme pe zi, reducându-se la aproximativ 12 micrograme pe zi după 3 ani. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Sistem cu cedare intrauterină de levonorgestrel (SIU). **Indicații terapeutice:** Contracepție. Tratamentul sângerării menstruale abundente. **Doze și mod de administrare:** *Inijiere tratamentului:* La femeile de vârstă fertilă, Donasert este inserat în interiorul cavității uterine în decurs de șapte zile de la debutul menstruației. *Inserția postpartum:* Pentru a reduce riscul de perforație, inserțiile postpartum trebuie amânate până când uterul este retras complet. Nu inserați mai devreme de șase săptămâni după naștere. De asemenea, Donasert poate fi inserat imediat după avort în primul trimestru. Donasert este eficient timp de patru ani în indicațiile pentru contracepție și sângerare menstruală abundentă. Ca urmare, trebuie extras după 4 ani de utilizare. *Copii și adolescenți:* Donasert nu a fost studiat la pacienți cu vârsta sub 16 ani. Donasert nu trebuie utilizat înainte de instalarea menarhei. **Insuficiență hepatică:** Donasert este contraindicat la paciențele cu tumori hepatice sau cu alte afecțiuni hepatice acute sau severe. **Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare:** Donasert este furnizat într-un ambalaj steril care nu poate fi deschis până este necesar pentru inserție. Produsul expus trebuie manipulat cu precauții privind asepsia. *Cum se inserază Donasert:* Este ferm recomandată ca Donasert să fie inserat doar de către medic sau profesioniști în domeniul sănătății care au experiență în inserțiile de SIU cu levonorgestrel și/sau au fost instruiți suficient în privința inserției SIU cu levonorgestrel. *Cum să extrageți Donasert:* Donasert este extras prin tragerea cu blândețe de fire cu ajutorul forțepusului. Dacă firele nu sunt vizibile și dispozitivul este în cavitatea uterină, el poate fi extras utilizând un tenaculum îngust. Este posibil ca acest lucru să solicite dilatarea canalului cervical. Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată în timpul menstruației la femeile de vârstă fertilă, dacă aceasta există. Dacă sistemul este extras la mijlocul perioadei ciclului menstrual și femeia a avut contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini, dacă nu se inseră un sistem nou imediat după extragerea celui anterior. După extragerea Donasert, dispozitivul trebuie verificat pentru a se asigura că este intact. În timpul extragerii dificile, au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindriului cu hormon peste brațele orizontale și ascunderea lor împreună în interiorul cilindriului. Această situație nu necesită intervenție ulterioară odată ce s-a constatat că SIU este complet. De obicei, prominențele brațelor orizontale previn detașarea completă a cilindriului de corpul T. **Contraindicații:** Sarcină cunoscută sau suspectată; Boală inflamatorie pelvină actuală sau recurentă; Infecție la nivelul tractului genital inferior; Endometrită postpartum; Avort cu complicații infecțioase în ultimele trei luni; Cervicită, displazie cervicală; Neoplazii uterine sau cervicale suspectate sau confirmate; Tumoră hepatică sau altă boală hepatică acută sau severă; Anomalii uterine congenitale sau dobândite, inclusiv fibroame, dacă deformează cavitatea uterină; Sângerări uterine anormale de etiologie neprecizată; Afecțiuni asociate cu susceptibilitate crescută la infecții; Tumori dependente de hormoni în prezent sau suspectate, cum este neoplasmul mamar; Neoplazii acute care afectează sângele sau leucemii, cu excepția perioadelor de remisiune; Boală trofoblastică recentă cu niveluri constante mărite de hCG; Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Donasert poate fi utilizat cu precauție după consultul de specialitate sau trebuie avută în vedere extragerea sistemului, dacă oricare dintre următoarele afecțiuni există sau apare pentru prima dată în timpul tratamentului: Migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie. Cefalee neobișnuit de severă sau neobișnuit de frecventă. Icter. Creșterea marcată a tensiunii arteriale. Neoplazii care afectează sângele sau leucemii în remisiune. Utilizarea tratamentului corticosteroidian cronic. Antecedente de chisturi ovariene funcționale simptomatice. Boala arterială severă activă sau în antecedente, cum sunt accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic. Factori de risc severi sau mulți pentru afecțiune arterială. Afecțiune trombotică arterială sau orice afecțiune embolică în prezent. Tromboembolism venos acut. Donasert poate fi utilizat cu precauție la femeile cu cardiopatii congenitale sau cu valvulopatii cu risc de endocardită infecțioasă. Sângerările neregulate pot masca unele simptome și semne ale polipilor sau tumorilor maligne de la nivelul endometriului, și, în aceste cazuri, trebuie luate în considerare măsuri diagnostice. În general, femeile care utilizează Donasert trebuie să fie încurajate să întrerupă fumatul. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Donasert nu trebuie utilizat în timpul unei sarcini existente sau suspectate. Alăptarea: Levonorgestrelul se elimină în cantități foarte mici în laptele matern după utilizarea SIU cu levonorgestrel. Deoarece nu este de așteptat niciun risc pentru copil, poate fi continuată alăptarea în timpul utilizării Donasert. Sângerarea uterină a fost raportată rar la femei care utilizează SIU cu levonorgestrel în timpul alăptării. Fertilitatea: Utilizarea de SIU cu levonorgestrel nu schimbă cursul fertilității feminine după extragerea SIU. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după inserție și descreșc în timpul utilizării prelungite. Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 10% dintre utilizatoare) includ sângerări uterine/vaginale înuzând puțin, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne. Frecvența chisturilor ovariene benigne depinde de metoda de diagnosticare utilizată și, în studii clinice, au fost diagnosticate foliculi mari la 12% dintre subiecții care utilizează un SIU cu levonorgestrel. Majoritatea foliculilor sunt asimptomatice și dispar în decurs de trei luni. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original. A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului:** SIU Donasert este ambalat individual împreună cu dispozitivul inseror într-un blister termofomat (poliester) cu un capac detașabil (TYVEK-Polietilenă). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 25380. **DATA AUTORIZĂRII:** 06.03.2019. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Martie 2019. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală. **Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://www.amdm.gov.md>**

**Gedeon Richter**  
expert în domeniul  
sănătății femeii



INTERNATIONAL WOMEN'S HEALTHCARE



GEDEON RICHTER

# BULETIN DE PERINATOLOGIE

# PERINATOLOGY BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ, ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

## CUPRINS

## CONTENTS

## ARTICOLE ORIGINALE

## ORIGINAL ARTICLES

- 3** Gheorghe Paladi, Olga Cernetchi, Corina Iliadi-Tulbure  
DEZVOLTAREA CERCETĂRII ÎN OBSTETRICĂ  
ȘI GINECOLOGIE
- 7** Iurie Dondiuc  
MORTALITATEA MATERNĂ – PROBLEMĂ MEDICALĂ  
ȘI SOCIODEMOGRAFICĂ ACTUALĂ ÎN CONTEXTUL  
REPUBLICII MOLDOVA
- 16** Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Fuior Liliana, Lupușor  
Nadejda, Călcii Cornelia, Ninel Revenco, Groppa Stanislav  
SCREENINGUL PRENATAL  
ÎN PREDICȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR  
CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII
- 25** Maria Scurtul, Chiril Boiciuc, Daniela Blăniță, Tamara Croitori,  
Nicoleta Lazari, Natalia Ușurelu  
SPECIFICUL MOLECULAR GENETIC  
ÎN FENILCETONURIE ÎN REPUBLICA MOLDOVA  
(ANII 2018-2019)
- 31** Ala Curteanu, Ala Siric, Ala Jitarciuc,  
Tatiana Carauș, Diana Vlasov  
REZULTATELE DEZVOLTĂRII NEUROLOGICE  
A COPIILOR PREMATURI ȘI LA TERMEN  
ÎN PERIOADA COPILĂRIEI
- 38** Cristina Tomacinschii, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca  
COMPLICAȚII ALE SISTEMULUI RESPIRĂTOR  
LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE
- 42** Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Feghiu Ludmila, Cuzneț Ludmila,  
Lupușor Nadejda, Griu Corina, Ina Sărăteanu, Iulea Gavriluță,  
Sprincean Mariana, Revenco Ninel  
EPILEPSIA STRUCTURALĂ LA COPIII  
CU ANTECEDENTE PERINATALE  
HIPOXIC-ISHEMICE: VARIABLE PREDICTIVE
- 49** Griu Corina, Litvenco Anatolii, Lupușor Nadejda,  
Cuzneț Ludmila, Lacusta Victor, Hadjiu Svetlana  
SINDROMUL DE FOȘĂ POSTERIOARĂ  
LA COPIII OPERAȚI CU TUMORI CEREBELARE
- 55** Nadejda Lupușor, Ninel Revenco, Corina Griu,  
Cornelia Calcii, Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu  
IMPORTANȚA SOMNULUI ÎN RECUPERAREA COPIILOR  
CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC
- 3** Gheorghe Paladi, Olga Cernetchi, Corina Iliadi-Tulbure.  
DEVELOPMENT OF RESEARCH IN OBSTETRICS  
AND GYNECOLOGY.
- 7** Iurie Dondiuc  
MATERNAL MORTALITY – A MEDICAL  
AND SOCIO-DEMOGRAPHIC ISSUE  
IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA.
- 16** Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Fuior Liliana,  
Lupușor Nadejda, Calcii Cornelia, Ninel Revenco, Groppa Stanislav  
THE PRENATAL SCREENING  
IN THE PREDICTION  
OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN
- 25** Maria Scurtul, Chiril Boiciuc, Daniela Blanita, Tamara Croitori,  
Nicoleta Lazari, Natalia Ușurelu  
MOLECULAR GENETICS IN PHENYLKETONURIA  
IN REPUBLIC OF MOLDOVA  
(2018- 2019)
- 31** Ala Curteanu, Ala Siric, Ala Jitarciuc,  
Tatiana Caraus, Diana Vlasov  
RESULTS OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT  
OF PREMATURE AND TERM CHILDREN  
IN CHILDHOOD
- 38** Cristina Tomacinschii, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca  
PULMONARY COMPLICATIONS IN CHILDREN  
WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
- 42** Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Feghiu Ludmila, Cuznet Ludmila,  
Lupușor Nadejda, Griu Corina, Ina Sarateanu, Iulea Gavriluta,  
Sprincean Mariana, Revenco Ninel  
STRUCTURAL EPILEPSY IN CHILDREN  
WITH HYPOXIC-ISCHEMIC PERINATAL HISTORY:  
PREDICTIVE VARIABLES
- 49** Griu Corina, Litvenco Anatolii, Lupușor Nadejda,  
Cuznet Ludmila, Lacusta Victor, Hadjiu Svetlana  
POSTERIOR FOSSA SYNDROME  
IN CHILDREN OPERATED FOR CEREBELLAR TUMORS
- 55** Nadejda Lupușor, Ninel Revenco, Corina Griu,  
Cornelia Calcii, Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu  
THE IMPORTANCE OF SLEEP IN THE RECOVERY  
OF CHILDREN WITH ISCHEMIC STROKE

- Rodica Eremciuc, Ninel Revenco**  
PARTICULARITĂȚILE CREȘTERII  
LA COPIII DE VÂRSTĂ PREPUBERTARĂ  
CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ
- Mariana Virlan, Tudor Rotaru, Roșca Sergiu,**  
**Cristina Cucieru, Eșanu Nicolae, Veronica Cebanu**  
RATA SARCINILOR LA PACIENTELE CU CANCER  
DE COL UTERIN INCIPIENT DUPĂ TRATAMENTUL  
CHIRURGICAL CONSERVATOR, META-ANALIZĂ
- Eșanu Veronica, Palii Ina, Revenco Nineli, Vudu Lorina,**  
**Eșanu Valeriu, Pirtu Lucia, Ciuhrii Olga**  
CORELAȚII STATISTICE ALE SCORULUI PEDIATRIC  
AL SINDROMULUI METABOLIC
- Gavriliuc Natalia, Palii Ina, Revenco Nineli, Eșanu Valeriu, Pirtu**  
**Lucia, Ciuhrii Olga**  
DEPĂȘIREA DIAMETRULUI:  
CÎND SĂ CERCETĂM AORTA LA COPIII  
CU AORTOPATII CONGENITALE?
- ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN**  
**Gudumac Eva, Petrovici Vergil, Bernic Jana,**  
**Simonean Ghevorg, Pavlov Andrei, Roller Victor,**  
**Lisița Natalia, Costiuc Ecaterina, Tezi Olga**  
RECIDIVAREA FAMILIARĂ A NEFROBLASTOMULUI  
NON-SINDROMATIC LA DOUĂ SURORI  
NON-GEMELARE CU INTERVAL DE VÂRSTĂ DE 1 AN
- Babuci S., Petrovici V., Eremia V**  
PARTICULARITĂȚILE SPECTRULUI  
CLINICO-MORFOLOGIC ÎN HERNIA  
DIAFRAGMATICĂ CONGENITALĂ BOCHDALEK  
PE DREAPTA CU PREZENTARE TARDIVĂ
- Rașcov Victor, Selevestru Rodica, Svetlana Șciuca.**  
CORPII STRĂINI BRONȘICI LA COPII  
ETIOLOGIE ȘI PARTICULARITĂȚI ENDOSCOPICE  
TEZE
- Valeriu David, Lilia Sinițina, Veaceslav Fulga, Ecaterina**  
**Grecichina, Lilian Șaptefrați, Vergil Petrovici**  
PROFILUL MORFOLOGIC  
AL SARCINII MOLARE HIDATIFORME
- Valeriu David, Vergil Petrovici, Lilia Sinițina, Ecaterina**  
**Grecichina, Ecaterina Carpenco, Ana Cotruță**  
EVALUAREA INCIDENȚEI MORBIDITĂȚII  
CONCEPTULUI FETAL ÎN SARCINĂ DEREGLATĂ  
LA TERMEN MIC
- Valeriu David, Vergil Petrovici, Lilia Sinițina, Grigore Dumitraș,**  
**Ecaterina Grecichina, Tatiana Globa**  
RESTRICȚII DE DEZVOLTARE  
A CONCEPTULUI FETAL ≤ 12-13 SĂPTĂMĂNI
- 60 Rodica Eremciuc, Ninel Revenco**  
PARTICULARITIES OF GROWTH IN CHILDREN  
OF PREPUBERTAL AGE WITH JUVENILE  
IDIOPATHIC ARTHRITIS
- 65 Mariana Virlan, Tudor Rotaru, Rosca Sergiu,**  
**Cristina Cucieru, Esanu Nicolae, Veronica Cebanu**  
PREGNANCY RATE IN PATIENTS WITH EARLY-STAGE  
CERVICAL CANCER AFTER CONSERVATIVE SURGICAL  
TREATMENT, META-ANALYSIS
- 69 Esanu Veronica, Palii Ina, Revenco Nineli, Vudu Lorina,**  
**Esanu Valeriu, Pirtu Lucia, Ciuhrii Olga**  
STATISTICAL CORRELATIONS OF THE PEDIATRIC  
METABOLIC SYNDROME SCORE
- 77 Gavriliuc Natalia, Palii Ina, Revenco Nineli,**  
**Esanu Valeriu, Pirtu Lucia, Ciuhrii Olga**  
EXCEEDING THE DIAMETER: WHEN TO EXAMINE  
THE AORTA IN CHILDREN WITH CONGENITAL  
AORTOPATHIES?
- 84 Gudumac Eva, Petrovici Vergil, Bernic Jana,**  
**Simonean Ghevorg, Pavlov Andrei, Roller Victor,**  
**Lisita Natalia, Costiuc Ecaterina, Tezi Olga**  
FAMILY RECURRENCE OF NON- SYNDROMATIC  
NEPHROBLASTOMA IN 2 NON- TWIS SISTERS WITH  
1 – YEAR – AGE DIFFERENCE
- 96 Babuci S., Petrovici V., Eremia V.**  
PECULIARITIES OF THE CLINICAL MORPHOPATHO-  
LOGICAL SPECTRUM IN THE CONGENITAL  
DIAPHRAGMATIC HERNIA BOCHDALEK  
ON THE RIGHT WITH LATE PRESENTATION
- 105 Rascov Victor, Selevestru Rodica, Svetlana Șciuca**  
BRONCHIAL FOREIGN BODIES IN CHILDREN.  
ETIOLOGY AND ENDOSCOPIC FEATURES  
THESES
- 110 Valeriu David, Lilia Sinitina, Veaceslav Fulga,**  
**Ecaterina Grecichina, Lilian Saptefrati, Vergil Petrovici**  
THE MORPHOLOGICAL PROFILE OF HYDATIDIFORM  
MOLAR PREGNANCY
- 111 Valeriu David, Vergil Petrovici, Lilia Sinitina,**  
**Ecaterina Grecichina, Ecaterina Carpenco, Ana Cotruta**  
EVALUATION OF THE INCIDENCE OF FETAL  
CONCEPT MORBIDITY IN DISTURBED  
SHORT-TERM PREGNANCY
- 112 Valeriu David, Vergil Petrovici, Lilia Sinitina, Grigore Dumitraș,**  
**Ecaterina Grecichina, Tatiana Globa**  
FETAL CONCEPT DEVELOPMENT  
RESTRICTIONS ≤ 12-13 WEEKS

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.2012, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare „Buletinul de Perinatologie” s-a conferit **Categoria B.**

EDITORIAL BOARD

**President**, executive Chairman of the editorial board –  
**GLADUN Sergiu**, M.D., Director of the MCI  
**Vice President** – prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in  
medical sciences, professor, Head of the MCI  
**Vice President** – prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate  
in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric  
Department of the MFU „N. Testemițanu”  
**Responsible Secretary** – **OPALCO Igor**, M.D., Senior  
Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernețchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu  
Ala, Mișu Ion, Palii Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin,  
Sinițina Lilia, Stamatina Maria (România), Burlea Marin (România),  
Stoicescu Silvia (România), Dahnno Feodor (Ukraine), Șunico Elizaveta  
(Ukraine), Godovaneț Iulia (Ukraine), Carapato RM (Portugal), Ivanov  
Oleg (Russia), Șifman Efim (Russia), Rusnac Tudor (Russia), Maciej Banach  
(Polonia), Apostolis Athanasias (Greece), Anstacis Aris (Greece), Nejele  
Dvazdiene (Lithuania), Arunas Valiulis (Lithuania), Mihai Leonida Neamțu  
(România), Irina Nichitina (Russia), Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:  
MD-2032, Republica Moldova,  
Chișinău, str. Burebista, nr. 93, bir. 207  
Tel.: (+373) 79542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998  
Certificat de înregistrare nr. 48  
Tiparul a fost executat la ÎS FEP „Tipografia Centrală” sub com. 2545, tiraj: 500 ex.  
mun. Chișinău, str. Florilor, 1.

## ARTICOLE ORIGINALE

© Gheorghe Paladi, Olga Cernetchi, Corina Iliadi-Tulbure

GHEORGHE PALADI, OLGA CERNEȚCHI, CORINA ILIADI-TULBURE

# DEZVOLTAREA CERCETĂRII ÎN OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*  
*Departamentul de Obstetrică și Ginecologie*

### РЕЗЮМЕ

## РАЗВИТИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

В последние десятилетия были получены новые данные в научных и практических вопросах охраны здоровья матери и ребенка. Необходимость междисциплинарного подхода к современным вопросам акушерства и гинекологии подчеркивает важность научного и технического прогресса, а так же успехов фундаментальных наук, что позволяет оценить состояние матери и ребенка, развитие плода, а так же весь перинатальный период в целом. На протяжении многих лет разрабатывалась национальная политика по оказанию перинатальной медицинской помощи, изложенная в национальных руководствах по перинатологии; была создана система мониторинга и оценки материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Важную роль в развитии исследовательской деятельности играют научные работы сотрудников кафедры акушерства и гинекологии, благодаря которым разрабатываются и внедряются новые рациональные организационные формы; осуществляется профилактика, диагностика и лечение в области охраны здоровья матери и ребенка. Приоритетным научным направлением кафедры акушерства и гинекологии является репродуктивное здоровье семьи, что, безусловно, продиктовано современными потребностями общества. Стоит отметить и другие научные направления, предлагаемые к изучению: оценка медицинских и социальных аспектов репродуктивного здоровья женщин детородного возраста (15-49 лет) в Республике Молдова; выявление гинекологических патологий, влияющих на репродуктивное здоровье женщин и высокий уровень гинекологической заболеваемости в Республике Молдова; оценка планирования семьи; развитие беременности на фоне ассоциированной материнской патологии и др. Результаты исследований широко применяются на практике, находя отражение в национальных и стандартизированных клинических протоколах, которые направлены на передачу концепции, подхода, теоретических основ и практических навыков, а так же навыков общения в менеджменте различных акушерских и гинекологических патологий.

### SUMMARY

## DEVELOPMENT OF RESEARCH IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Over the past decades, medical science and the practice of maternal and child health have gained new results. Important topics addressed in contemporary obstetrics and gynecology have an interdisciplinary aspect, emphasizing the importance of technical and scientific progress, and the successes of fundamental sciences. These allowed the assessment of fetal development, maternal condition and monitoring of the perinatal period. Over the years, national policies in perinatal care have been developed in obstetrics, set out in national perinatology guidelines; a system for assessing and monitoring maternal and perinatal mortality and morbidity has been created. An important role in the research process has the academic environment of the Department of Obstetrics and gynecology, the development and implementation of new rational forms of organization, prophylaxis, diagnosis and treatment in the field of maternal and child health care. The priority research direction of the Department of Obstetrics and gynecology is "Reproductive health of the family", being determined by the needs of the contemporary period. The proposed research objectives are: assessment of the medical and social aspects of childbearing age women's reproductive health in Republic of Moldova; appreciation of gynecological pathologies that influence women's reproductive health and increase the level of their morbidity; evaluating the family planning aspect; the evolution of pregnancy in case of maternal somatic pathologies, etc. An important scientific aspect is that the results of research are implemented in national and standardized clinical protocols, which aim to convey the concept, attitude model, theoretical knowledge, practical skills and communication aspects in the management of various obstetrical and gynecological situations.

O societate, inclusiv medicală, este prosperă doar în cazul când este structurată pe principii științifice durabile. Pe parcursul ultimelor decenii, știința și practica medicală, inclusiv în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului, au acumulat noi rezultate. Tematici importante abordate în cadrul obstetricii și ginecologiei contemporane preiau aspect interdisciplinar, subliniind importanța progresului tehnico-științific și succeselor științelor fundamentale, ce au permis evaluarea minuțioasă a dezvoltării fătului și monitorizarea perioadei perinatale atât pentru evaluarea stării mamei, cât și pentru cea a fătului. Toate acestea au fost posibile concomitent cu dezvoltarea obstetricii și ginecologiei ca domeniu de cercetare, pe parcursul anilor, în Republica Moldova.

În anii '50 ai secolului al XX-lea, dezvoltarea serviciului obstetrical a început prin lărgirea rețelei de paturi pentru femeile în naștere și pregătirea medicilor obstetricieni-ginecologi și a moașelor. Un rol important l-a avut fondarea Institutului de Stat de Medicină, organizarea Catedrei de obstetrică și ginecologie și Școlilor de Medicină pe teritoriul Republicii Moldova. Pentru a asigura asistența medicală a femeilor în naștere atât în regiunile urbane, cât și cele rurale, pe parcursul anilor '50-'60 ai secolului trecut, au fost deschise peste 1000 case de naștere, în cadrul cărora activau absolvenții Institutului de Medicină. În perioada anilor '60 ai secolului al XX-lea, organele statale și ale ocrotirii sănătății își orientează atenția asupra dezvoltării bazei tehnico-materiale în domeniul obstetricii, asigurând asistența medicală staționară pentru toate gravidele și femeile în naștere. În același timp, se dezvoltă o rețea de policlinici, în componența căreia funcționează servicii de consultații pentru femei și copii. Ministrul Ocrotirii Sănătății, din acea perioadă, bazându-se pe argumente științifice, propune o nouă reformă orientată spre centralizarea asistenței spitalicești în centrele raionale și republicane și descentralizarea serviciului ambulatoriu specializat. Către sfârșitul anilor '70, pe teritoriul Republicii Moldova funcționau 6 maternități în orașele Chișinău, Bălți, Tiraspol, Tighina, Cahul, Orhei. Ca urmare a fost remarcată o scădere considerabilă (de 5 ori) a mortalității materne. La începutul anilor '80, majoritatea nașterilor (95%) aveau loc în cadrul maternităților raionale și republicane, numărul specialiștilor obstetricieni-ginecologi s-a majorat, ceea ce a condus la îmbunătățirea considerabilă a indicilor perinatali. Un factor important ce a influențat îmbunătățirea acestora a fost implementarea în practică a externării precoce a lăuzelor din staționar, ceea ce a contribuit la scăderea complicațiilor septico-purulente și îmbunătățirea regimului sanitaro-igienic din maternități. La începutul anilor '90, maternitățile dispuneau de personal medical și condiții pentru îngrijirea gravidelor cu diverse patologii somatice și complicații ale sarcinii, fiecare raion fiind asigurat cu medici obstetricieni-ginecologi, ceea ce permitea organizarea serviciului timp de 24 de ore. În anii '90 se atestă perfecționarea permanentă a pregătirii cadrelor medicale atât în Institutul de Medicină, cât și în perioada postuniversitară.

Începând cu anul 2000 și până în prezent, au fost elaborate politicile naționale în asistența perinatală, expuse în trei ghiduri naționale de perinatalogie (A, B, C), fiind creat un sistem de evaluare și monitorizare a mortalității perinatale și maladiilor cu risc de deces matern și neonatal. În baza rezultatelor evaluării calității serviciului perinatal, au fost prelungite direcțiile strategice: fortificarea regionalizării; continuarea evaluării și monitorizării calității serviciului perinatal; elaborarea protocoalelor de îngrijire și tratament; implementarea auditului mortalității materne și perinatale și fortificarea sistemului de comunicare și mobilizare comunitară. A fost stabilită o nouă structură a sistemului de asistență medicală perinatală constituită din 3 niveluri diferite în cadrul unei regiuni geografice concrete. Nivelul I de asistență medicală perinatală include activitatea în cadrul punctelor medicale, oficiilor medicului de familie, centrelor de sănătate, secțiilor consultative și maternităților rationale. Nivelul II se caracterizează prin asistența medicală perinatală efectuată la nivel de ambulatoriu consultativ specializat și spitalicesc. Nivelul III include Centrul Perinatalogic al Serviciului Asistență Medicală Perinatală IMSP Institutul Mamei și Copilului, ce acordă asistență medicală de policlinică și spitalicească, ce presupune conduita celor mai complicate cazuri obstetricale și ginecologice. Toate acestea au condus la ameliorarea situației în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului, reducerea mortalității materne (de la 120 de cazuri la 100000 de nou-născuți în anul 1950 la 16,8 în anul 2019), nivelul mortalității perinatale fiind de 11,3 la 100000 de nou-născuți vii și morți, în anul 2019. Inițiatorul și realizatorul reformelor în domeniul medicinei, inclusiv al ocrotirii sănătății mamei și copilului, a fost ministrul Sănătății, Profesorul Nicolae Testemițanu, cunoscut savant, pedagog și organizator. Merite mari în domeniile organizării serviciului obstetrical-ginecologic au avut Profesorii E. Gladun, P. Roșca, Conferențiarul Ia. Metaxa, M. Moldovan, M. Strătilă, E. Eleni, L. Bucătari, care au implementat cu succes noile forme organizatorice pe întreg teritoriul Republicii Moldova și pe parcursul multor ani au activat în cadrul Ministerului Sănătății. Un aport deosebit în activitatea științifică și editorială în domeniul sănătății mamei și copilului este atribuit Conferențiarului M. Ștemberg. Un rol important în procesul de cercetare îl are mediul academic al catedrelor de obstetrică și ginecologie, elaborarea și implementarea noilor forme raționale de organizare, profilaxie, diagnosticare și tratament în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului. În aspect istoric, Profesorul A. Cocerghinschi a fost unul din primii care, în calitate de șef de catedră, concomitent cu pregătirea medicilor practicieni, a promovat dezvoltarea științei în domeniul obstetricii și ginecologiei. O parte dintre discipolii Profesorului A. Cocerghinschi (Gh. Paladi, G. Marcu, E. Gladun) au fost aleși ulterior șefi de catedră. Istoria Catedrei obstetrică și ginecologie începe în anul 1962, când a fost organizat Cursul de specializare a medicilor obstetricieni-ginecologi (șef curs – conferențiar A. Ba-



țac). Ulterior cursul a funcționat la Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 1 a Facultății Medicină Generală (șef catedră – Gh. Paladi, profesor universitar), fiind condus de conferențiarul L. Sinițina. În anul 1980, funcția a fost preluată de conferențiarul O. Corlăteanu, care a fost aleasă prin concurs ca șef al Cursului de Obstetrică și ginecologie, Facultatea de Perfecționare a Medicilor (FPM). În anul 1986, în baza Cursului, a fost fondată Catedra obstetrică și ginecologie FPM (șef – conferențiar P. Roșca). În anul 1988, Catedra obstetrică și ginecologie FPM a fost condusă de Profesorul E. Gladun. Funcția de șef catedră a fost ocupată și de către discipolii Profesorului Gh. Paladi (P. Roșca, O. Cernețchi), ai Profesorului E. Gladun (V. Friptu, L. Ețco), de către M. Rotaru, pregătit de Profesorul N. Bogdașkin din Harkov, A. Serbenko – discipol al Profesorului E. Mihailenko din Kiev. Catedra a fost reorganizată în anul 2009, fiind fuzionată cu Catedra obstetrică și ginecologie (Rezidențiat), șef O. Cernețchi, profesor universitar, fiind redenumită în Catedra obstetrică și ginecologie, Facultatea de Educație Continuă în Medicină și Farmacie. În prezent, activitatea de cercetare în domeniul sănătății mamei și copilului, în cadrul USMF “Nicolae Testemițanu”, este implementată în Departamentul de obstetrică și ginecologie, care s-a format în anul 2019, în urma fuzionării a două catedre: Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2 și Catedra de obstetrică și ginecologie și reproducere umană. Șeful Departamentului este Profesorul universitar O. Cernețchi, care a reușit să consolideze o echipă competentă de profesioniști notorii. Bazele clinice ale Departamentului sunt: IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP Spitalul Clinic Municipal “Gheorghe Paladi”.

Direcția prioritară de cercetare a Departamentului de obstetrică și ginecologie, dictată de necesitățile perioadei contemporane, este „sănătatea reproductivă a familiei”. Obiectivele de cercetare propuse sunt: aprecierea aspectelor medico-sociale ale sănătății reproductivă a femeilor de vârstă fertilă (15-49 ani) în Republica Moldova; aprecierea patologiilor ginecologice, care influențează sănătatea reproductivă a femeilor și crește nivelul morbidității ginecopatelor în Republica Moldova, și evaluarea aspectului de planificare a familiei, prin prisma sănătății sexuale și reproductivă a femeilor de vârstă fertilă în Republica Moldova. Aceste direcții de cercetare, corelate necesităților medico-sociale și demografice ale femeii și familiei, au permis obținerea unor rezultate importante ce țin preponderent de stabilirea ponderii înalte a patologiei ginecologice asupra scăderii potențialului reproductiv al femeilor în perioada fertilă în Republica Moldova și necesitatea diagnosticării precoce. Rezultatele date au fost oglindite în cursurile „Endoscopia diagnostică și curativă în obstetrică și ginecologie” și „Cursul primar de ecografie obstetricală și ginecologică” (2016). Cercetările în domeniu au permis determinarea influenței patologiei colului uterin și în special a stărilor precanceroase a acestuia asupra potențialului reproductiv feminin în Republica Moldova și necesitatea prevenirii cancerului de

col uterin, precum și instalarea sarcinii în lipsa patologiei colului uterin. A fost apreciată necesitatea efectuării screeningului cervical pe teritoriul Republicii Moldova, rezultatele fiind relatate în „Cursul primar de colposcopie” (2017). Au fost evaluate particularitățile sănătății sexuale și reproductivă a femeilor în funcție de vârstă și statutul reproductiv, o particularitate importantă fiind survenirea patologiilor la femeile sub 20 de ani și la primipare, ceea ce denotă un prognostic reproductiv nefast. Rezultatele obținute s-au regăsit în programele de studii „Planificarea familiei. Sănătatea sexuală și reproductivă în situațiile de criză” (2018) și elaborarea unui șir de protocoale clinice standardizate ce fac referință la diverse metode de contracepție (2019). Activitatea Școlii de Obstetrică și Ginecologie din Republica Moldova este menținută și de aportul unui șir de savanți iluștri, care, împreună cu discipolii lor, au efectuat cercetări profunde în diverse domenii ale sănătății mamei și copilului, acestea fiind oglindite în cadrul unui șir de teze de doctor în științe medicale și de doctor habilitat în științe medicale.

Rolul și aportul Academicianului Gh. Paladi, în diferite perioade de timp, la dezvoltarea medicinei în țara noastră au definit importanța contribuției sale și locul inedit în calitate de profesor universitar, medic-specialist și manager. De mare valoare sunt multiplele lucrări științifice având ca temă: fiziologia și patologia sistemului fetoplacentar; patologia de creștere fetală; manifestările infecțiilor sexual-transmisibile în procesul de gestație și în naștere; managementul sarcinii și nașterii multiple, survenite spontan sau asistat; aspectele epidemiologice, diagnosticul și tratamentul diverselor patologii ginecologice (procesele hiperplastice uterine, miomul uterin, procesele inflamatorii ale organelor genitale feminine, sterilitatea tubar-peritoneală etc.), inclusiv tratamentul endoscopic; cuplul steril. Academicianul Gh. Paladi a studiat diferite aspecte ale fenomenului demografic în Republica Moldova, fiind elaborată “Cartea Verde a Populației Republicii Moldova” și organizat Centrul de cercetări medicale, sociale și demografice din țară.

Direcția prioritară a Profesorului universitar O. Cernețchi, precum și a discipolilor acesteia, este profilaxia și prognosticul patologiilor somatice în sarcină, cu influență asupra nivelului de mortalitate și/sau morbiditate maternă și/sau fetală. Cercetările științifice efectuate sub conducerea Profesorului O. Cernețchi țin de aspectele clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii la femeile cu tuberculoza organelor respiratorii, diabet zaharat și gestațional; profilaxia și prognozarea stărilor hipertensive recurente în sarcină; particularitățile clinico-imunologice și optimizarea conduitei gravidelor cu herpes genital și managementul sarcinii și nașterii la gravidele cu hepatita B cronică. Una din tematicile abordate este sănătatea sexuală și reproductivă a femeii, precum și patologia colului uterin.

Tematicile prioritare abordate de Profesorul E. Gladun s-au referit la: studierea diferitelor aspecte ale operațiilor cezariene; prevenirea complicațiilor postoperatorii;

perfecționarea tehnicii suturii mecanice în chirurgia ginecologică; propagarea intervențiilor chirurgicale reconstructive în miomul uterin și anomaliile organelor genitale interne. Profesorul V. Friptu și discipolii acestuia studiază prioritar: stările hemoragice în sarcină și managementul hemoragiei postpartum; restabilirea funcției reproductive la pacientele cu infertilitate; factorii de prognostic endoscopici în tratamentul infertilității tubar-peritoneale; optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană; aprecierea particularităților clinice și conduitei sarcinii prelungite. Cercetările Dnei Profesor L. Ețco se axează pe direcții prioritare ca: reorganizarea asistenței medicale perinatale în baza modelelor occidentale înalt eficiente, cu respectarea regionalizării și etapizării asistenței perinatale; elaborarea și perfecționarea continuă a măsurilor de profilaxie și tratament ale afecțiunilor septico-purulente după naștere și după operația cezariană, și evaluarea impactului factorilor nocivi ambientali asupra calității sănătății mamei și copilului. Profesorul M. Rotaru studiază tematici legate de prematuritate, asociată cu diversă patologia fetală; aspecte clinice ale stărilor de urgență din timpul sarcinii și cele ginecologice; restabilirea funcției reproductive la pacientele cu patologii somatice. Profesorul V. Moșin își focusează atenția asupra tematicilor atribuite: cauzelor infertilității de diversă genă; particularităților clinico-imunologice și tratamentului prin reproducerea asistată în infertilitatea peritoneal-tubară; managementului pierderilor reproductive; rolului dereglărilor metabolismului metioninei la femeile cu avort spontan recurent; dereglărilor hormonale și influenței acestora asupra capacității reproductive a femeii. Profesorul A. Serbenco cercetează influența estimării factorilor de risc în evoluția sarcinii și nașterii la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale; evoluția sarcinii asociate cu diabet zaharat; particularitățile clinico-evolutive ale epilepsiei în sarcină și naștere. Direcția prioritară a Dr. hab. șt. med. Iu. Dondiuc este studiul aspectelor medico-sociale, demografice, manageriale a mortalității materne în Republica Moldova, precum și a căilor de diminuare a acestei complicații grave; influența patologiei complexului placentar asupra rezultatelor perinatale. Succesele obținute în domeniul cercetării în ocrotirea sănătății mamei și copilului au fost expuse în cadrul di-

verselor publicații naționale și internaționale, rezultatele fiind prezentate în lucrările Congreselor și Conferințelor de Obstetrică și Ginecologie organizate în Republica Moldova (aa. 1969, 1976, 1977, 1993, 2004). Al VI-lea Congres Național cu participare Internațională, organizat de către Asociația Medicilor Obstetricieni-Ginecologi, în anul 2018, a permis familiarizarea cercetătorilor din domeniul obstetricii și ginecologiei, cu aportul științific și rezultatele științifice ale savanților autohtoni. Datele cercetărilor pot fi împărtășite prin intermediul publicațiilor din Revista Buletin de perinatologie. Un aspect științific important constă în faptul că rezultatele cercetărilor efectuate pe parcursul ultimilor ani își găsesc implementarea practică în cadrul unui șir de protocoale clinice naționale și standardizate, care au drept scop de a transmite conceptul, cadrul de abordare, modelul de atitudine, bazele cunoștințelor teoretice, aptitudinilor practice și aspectelor de comunicare în managementul diverselor situații obstetricale și ginecologice.

#### Bibliografie

1. Cernețchi O. Personalitate marcantă a științei și practicii medicale. Academicianul Gheorghe Paladi la 90 de ani. Akademos, Revistă de știință, inovare, cultură și artă, nr.2 (53), 2019, pp. 177-178.
2. Ețco L., In memoriam. Eugen Gladun – personalitate remarcabilă în medicină. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, nr. 4(55), 2014, pp. 82-83.
3. Ghidul A Național de Perinatologie “Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale” (destinat medicilor de familie, lucrătorilor medicali medii, specialiștilor din diverse domenii) Ediția a doua, Chișinău, 2006, pp. 24-29.
4. Ludmila Ețco – Doctor habilitat în științe medicale, pp. 95-96. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, nr. 2(59), 2015, pp. 95-96.
5. Paladi Gh. Biobibliografie, USMF “Nicolae Testemițanu” Chișinău, 2019.
6. Paladi Gh., Cernețchi O. Istoricul și realizările contemporane în obstetrică. În: Bazele obstetricii fiziologice, Manual, vol. I, Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, Chișinău, 2006, pp. 21-34.

IURIE DONDIUC

## MORTALITATEA MATERNĂ – PROBLEMĂ MEDICALĂ ȘI SOCIODEMOGRAFICĂ ACTUALĂ ÎN CONTEXTUL REPUBLICII MOLDOVA

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie*

### SUMMARY

#### MATERNAL MORTALITY – A MEDICAL AND SOCIODEMOGRAPHIC ISSUE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

**Introduction.** Maternal mortality is an important demographic societal mark that indicates the interdependence of medical practice, managerial efforts, socio-economic and environmental factors. That is, it reveals not only the somatic and reproductive health condition of women, quality of obstetrical services or the functioning of institutions of Obstetrics and Gynecology, but also suggests the rate of efficiency for the entire health system. The issue of maternal mortality remains stringent in Republic of Moldova (RM), displaying unsatisfactory high rates, as a result of a prolonged demographic and socio-economic crisis, that has been affecting the country the past decades.

**The aim of the study.** Evaluate maternal mortality cases registered in the RM between 1990-2019, by analysing the evolution, tendencies, structure of maternal death cases, together with the medical and social factors that influenced the maternal mortality rate.

**Materials and Methods.** This paper performs an analysis of maternal mortality cases in RM between 1990-2019. Specifically, the research represents a retrospective, descriptive study based on random sampling (years 1990-2008; 2009-2019) and studies the cases of maternal death based on criteria of time, place and circumstances. Also, the survey includes a transversal study of a selected sample (2009-2014), by means of customized questionnaires. The data was processed through statistical programming using SPSS 20.

**Results.** Since the declaration of independence until 2019, there were 1 211 840 births registered in RM, out of which 1 176 446 infants born alive, 697 101 pregnancies ending in abortion and 355 cases of maternal mortality. Between 1990-2008, the rate of maternal mortality fell from 53,2 to 38,4 per 100 000 newborns. The majority of death cases were registered among women from rural areas (62,2%), relative to women from urban areas (37,8%), as well as 2/3 of maternal deaths were associated with direct obstetric causes (62,5%), versus indirect maternal deaths (37,5%). Further, in the following decade, 2009-2019, there were 90 cases of maternal deaths. Even though there were significant improvements employed in the medical system, perinatology services and specialized medical institutions, the rate of maternal mortality in RM has not dropped sufficiently, remaining relatively high compared to other countries in Europe (17,2 per 100 000 live births in 2009; 16,8 per 100 000 live births in 2019).

The results suggest that maternal mortality rate is highly influenced by unfavorable socio-economic factors, social injustice and social vulnerability of women, i.e. inferior living standards, violence at home, poor financial situation, migrating lifestyle, employment abroad, low education, neglecting professional help.

Moreover, the issue of maternal mortality at home remains stringent. Namely, one out of four cases occurred outside the hospital (23,2%), prevailing among women from rural areas (66,7%) and women with severe social issues, such as violence and poor living standards (67%).

Therefore, the study established that during the last 30 years (1990-2019), there were 431 registered cases of maternal mortality in RM, out of which 241 (59%) maternal deaths resulted from direct obstetric causes and 176 (41%) as a result of non-genital pathogens. Also, the majority of death cases in this period were registered among women from rural areas (68%).

**Conclusion.** Maternal mortality ratio in RM decreased significantly in the past decades, although still remaining high relative to other countries in Europe. Maternal deaths are mainly registered among women from rural areas and cases of home births.

**Key words.** Reproduction, maternal mortality, causes of maternal mortality, maternal mortality ratio.

## РЕЗЮМЕ

### МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ – АКТУАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНО – ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА ДЛЯ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

**Введение.** Материнская смертность является важнейшим демографическим показателем, который отражает не только способности медицинской системы, но и состояние общества в целом, его социально-экономическое развитие и управленческие возможности. В Республике Молдова (РМ) материнская смертность продолжает оставаться актуальной проблемой, с неприемлемо высоким коэффициентом смертности, на фоне продолжающегося в последние десятилетия демографического и социально-экономического кризиса.

**Цель исследования.** Оценка случаев материнской смертности, зарегистрированных в РМ в 1990–2019 гг., с определением эволюции, тенденций, структуры, причин материнской летальности, медико-социальных факторов обуславливающих материнскую смертность.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное (1990–2008 гг.) и проспективное (2009–2019 гг.) исследование случаев материнской смертности, имевших место в РМ в периоде 1990-2019 годах. Сбор материала осуществлялся методом анкетирования. Обработка полученных данных производилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS 20 и Microsoft Excel 2010.

**Результаты.** С момента провозглашения независимости и до 2019 года в РМ было зарегистрировано 1 211 840 родов, родилось 1 176 446 живых детей, 697 101 беременностей закончилась абортom и имело место 355 случаев материнской смертности. В течение 1990-2008 годов уровень материнской смертности снизился с 53,2 до 38,4 на 100 000 живорождений, при этом из всех случаев смертности доля женщин из сельской местности составила 62,2%, а городского населения 37,8%. В структуре материнской смертности в 2/3 случаев преобладали прямые акушерские причины (62,5%) по сравнению с косвенными (37,5%).

В следующем десятилетии, 2009-2019 гг., в республике зарегистрировано 90 случаев материнской смертности и несмотря на то, что были предприняты многочисленные усилия на уровне всей медицинской системы, перинатальной службы, медицинских учреждений, в республике не было отмечено явного снижения уровня материнской смертности, а показатель смертности остался достаточно высоким по сравнению с другими европейскими странами (17,2 на 100 000 живорождений в 2009 году; 16,8 в 2019 году).

В результате исследования было установлено, что на уровень материнской смертности существенное влияние оказывали неблагоприятные социально-экономические факторы, социальное неравенство, уязвимый социальный статус женщин, такие как: низкий уровень жизни, отсутствие достойных условий жизни, наличие бытового насилия, происхождение из бедных семей, миграционный образ жизни и работа за границей, низкая общая культура, пренебрежение медицинской помощью.

Достаточно актуальной в Молдове остается проблема материнской смертности вне больничных условиях, каждая четвертая материнская смерть произошла на дому (23,2%), с высокой распространенностью среди женщин из сельской местности (66,7%), женщин с серьезными социальными проблемами, насилием в семье, плохими бытовыми условиями и низким уровнем жизни (67%).

Проведенное исследование установило, что на протяжении 30 лет (1990-2019 гг.) в РМ было зарегистрировано 431 случай материнской смертности, из них от прямых акушерских проблем умерла 241 женщина (59%), от косвенных 176 (41). %. Абсолютное большинство случаев материнской смертности в этот период приходилось на женщин из сельской местности (68%).

**Выводы.** Уровень материнской смертности в РМ значительно снизился за последние десятилетия, но продолжает оставаться достаточно высоким по сравнению с другими европейскими странами. Материнская смертность преобладает среди женщин из сельской местности, и недопустимо распространенными являются случаи смерти на дому.

**Ключевые слова.** Репродуктивное здоровье, материнская смертность, структура материнской смертности, причины материнской смертности, уровень материнской смертности.

**Introducere.** Sănătatea reproductivă este recunoscută drept una dintre componentele fundamentale necesare dezvoltării umane, fiind un domeniu prioritar în agenda multor forumuri și conferințe internaționale. Abordarea subiectului sănătății reproductive este consemnată în documentele acestor evenimente, orientate spre factorii determinanți de ordin social, cultural și de gender ai sănătății și dezvoltării, bazată pe drepturile omului în domeniul populației, cu accentul pe sănătatea reproducerii și statutul femeilor, precum *Strategia globală a OMS pentru sănătatea femeilor și copiilor* (lansată în 2010); *Rezoluția Consiliului pentru drepturile omului al ONU nr.21/6 din 21.09.2012 privind mortalitatea și morbiditatea maternă care pot fi prevenite* etc. [10;13;19;20]. Începând cu anii '90, maternitatea sigură este abordată dintr-o nouă perspectivă, care relevă ideea că decesele maternale nu sunt la fel ca altele, sarcina și nașterea nu sunt o maladie, ci niște procese fiziologice normale, iar femeile trebuie să se implice în acestea pentru binele umanității [19]. Mai mult decât atât, mortalitatea maternă (MM) este unul dintre principalii indicatori ai sănătății reproductive, iar nivelul acestui indicator reflectă atât calitatea sistemului de ocrotire a sănătății, cât și gradul de orientare al acestuia către necesitățile mamei și copilului. Nivelul înalt al MM denotă o atenție insuficientă față de mamă și copil în cadrul unei societăți [4; 5; 25].

MM este un indicator de sănătate care prezintă decalaje foarte mari între comunități bogate și sărace, între țări dezvoltate și slab dezvoltate, fiind, în același timp, un indicator de dezvoltare socioeconomică. Riscul ca o femeie dintr-o țară cu venituri mici să moară dintr-o cauză legată de maternitate în timpul vieții este de aproximativ 120 de ori mai mare, în comparație cu o femeie care trăiește într-o țară cu venituri mari [7].

Estimările la nivel mondial pentru anul 2017 prezintă o statistică de 295 000 de decese maternale înregistrate în toată lumea, sau cu 35% mai puțin, comparativ cu anul 2000, când se înregistrau 451 000 de decese maternale. Rata globală a MM în 2017 a fost de 211 decese maternale la 100 000 de nașcuți vii, reprezentând o micșorare de 38% din 2000, cu o medie anuală de reducere în perioada 2000-2017 de 2,9%. Pe parcursul anului 2017, zilnic, aproximativ 808 femei au murit din cauza complicațiilor sarcinii și nașterii copilului. Aproape toate aceste decese au avut loc în medii cu resurse reduse și majoritatea ar fi putut fi prevenite. Cauzele principale ale deceselor au fost: hemoragia, hipertensiunea, infecțiile și cauzele indirecte, în mare parte datorită interacțiunii dintre condițiile medicale preexistente și sarcină [7;18;22;23].

În cadrul Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă (ODD), OMS și partenerii au lansat o declarație de consens privind lichidarea mortalității maternale prevenibile, iar sarcina principală a fost reflectată în ODD 3.1: reducerea la nivel global a coeficientului mortalității maternale la mai puțin de 70 la 100.000 de nașteri vii până în anul 2030. Angajamentul Republicii Moldova (RM) în cadrul ODD, Obiectivul 3, prevede „Asigurarea unei vieți sănătoase și promovarea bunăstării tuturor la orice vârstă”, iar Ținta

3.1 este de a reduce rata mortalității maternale la mai puțin de 13,3 cazuri la 100.000 de nașcuți vii până în anul 2030. [2; 18; 22; 23]

În RM, pe parcursul ultimelor decenii, au fost întreprinse un șir de acțiuni orientate spre îmbunătățirea sănătății reproductive, prin elaborarea și adoptarea de acte legislative, lansarea de programe și strategii naționale: *Legea nr.138 privind sănătatea reproducerii din 15.06.2012*, *Strategia Națională a Sănătății Reproducerii pentru anii 2005-2015* (HG nr. 913 din 26.08.2005), *Programul Național privind sănătatea și drepturile sexuale și reproductivă pentru anii 2018-2022* etc. Cu toate acestea, continuă să existe multiple probleme nerezolvate. În acest context, rata mortalității maternale rămâne a fi destul de înaltă, accesul populației la servicii de sănătate a reproducerii nu este asigurat pe deplin, iar incidența maladiilor în rândul femeilor de vârstă reproductivă nu are tendințe evidente de descreștere.

Situația demografică nefavorabilă, caracterizată prin reducerea natalității și declinul natural al populației, este determinată inclusiv de pierderile reproductivă, unde mortalitatea maternă are o importanță socioeconomică și politică majoră. În aceste condiții, salvarea fiecărei vieți și păstrarea fiecărei sarcini dorite trebuie să constituie scopul principal al politicii sociale și al medicinei reproductivă.

Prezentul studiu conține analiza evoluției mortalității maternale în RM prin prisma medicală și sociodemografică actuală, cu formularea unor recomandări de ameliorare în domeniul respectiv.

**Scopul studiului:** evaluarea cazurilor de mortalitate maternă înregistrate în RM pe parcursul anilor 1990-2019, cu determinarea evoluției, tendințelor, structurii, cauzelor letalității maternale, factorilor medicali și sociali care au provocat decesele maternale.

**Material și metode.** Cercetarea științifică a deceselor maternale a cuprins o perioadă de 30 de ani, din 1990 până în 2019. Pentru realizarea obiectivelor cercetării, a fost efectuat *studiul descriptiv retrospectiv după volumul eșantionului integral* (perioada 1990-2008; 2015-2019) și *studiul transversal, după volumul eșantionului selectiv* (perioada 2009-2014).

*Studiul descriptiv retrospectiv, după volumul eșantionului integral*, a permis analiza mortalității maternale conform criteriilor de spațiu (total pe țară, mediul urban și rural, teritorii administrative), persoană (vârsta, starea civilă, nivelul de educație ș.a.) și timp (perioada 1990-2008 și 2015-2019).

*Studiul transversal, după volumul eșantionului selectiv*, a contribuit la prezentarea generală a cazurilor de mortalitate maternă și analiza comparativă a lor în dependență de următorii factori: locul de trai, nivelul instituției medicale în care a avut loc decesul, perioada decesului, vârsta, locul de muncă, statutul social, problemele sociale agravante, termenul de sarcină la care s-a stabilit evidența antenatală, paritate, anamneza ginecologică, patologia extragenitală, termenul de sarcină la naștere, modul de finalizare a nașterii, complicațiile în perioada postnatală, riscul obstetrical direct și riscul obstetrical indirect.

Datele obținute după completarea chestionarelor special elaborate au fost analizate, prelucrate și interpretate folosind statistica descriptivă simplă, cu ajutorul programelor „Excel” din pachetul Microsoft Office, „Epiinfo 2002”, SPSS 20 și Microsoft Excel 2010. Toate datele au fost exprimate sub formă de valori medii, rate, frecvențe, iar răspunsurile au fost prezentate procentual.

**Rezultate.** De la Declarația de Independență a RM și obținerea statutului de membru al ONU, din anul 1992 și până în anul 2019 inclusiv, în țara noastră au avut loc 1 211 840 de nașteri, s-au născut 1 176 446 de copii vii, 697 101 sarcini au fost întrerupte prin avort și au fost înregistrate 355 cazuri de mortalitate maternă.

Cu regret, din cauza deteriorării condițiilor de trai, situației economice și ecologice, în prezent, indicii demografici în țara noastră s-au înrăutățit considerabil. Astfel, natalitatea prezintă o scădere dramatică – de la 16,0 în 1992 până la 8,4 în 2019 la 1000 de locuitori, numărul de nașteri s-a redus de 2,3 ori, de la 69 939 până la 30 554, iar nivelul mortalității generale prezintă o tendință în creștere – de la 10,2 la 10,4 la 1000 de locuitori, cu un spor natural negativ spre finele anului 2019 de – 2,0.

Studiul retrospectiv al cazurilor de mortalitate maternă în RM pentru perioada anilor 1990-2008 a stabilit 341 de cazuri de deces matern. Vom menționa că, pe parcursul acestor ani, coeficientul mortalității materne s-a redus de la 53,2 la 100 000 de nou-născuți vii în anul 1990 până la 38,4 la 100 000 de nou-născuți vii în anul 2008, dar fluctuațiile înregistrate demonstrează că acest indicator este dificil de menținut în condițiile RM (53,2 – 1990; 25,8 – 1994; 40,8 – 1995; 48,3 – 1997; 27,1 – 1998; 43,9 – 2001; 128,0 – 2002; 16,0 – 2006; 38,4 – 2008) (Figura 1).

stetrical direct și în 1/3 din cazuri (37,5%) de cauze indirecte. Cauzele de deces prin risc obstetrical direct au fost: hemoragii masive – 31,0% (66 de cazuri); complicații septice – 19,7% (42 de cazuri), embolia cu lichid amniotic (ELA) – 17,8% (38 de cazuri); complicațiile avortului – 16,4% (35 de cazuri), gestoze tardive – 10% (21 de cazuri), altele – 5,1% (11 cazuri). În cazurile de hemoragie, în fiecare al doilea caz (33 de femei – 50%), hemoragia a fost provocată de evoluția patologică a perioadei de delivrență și lăuzie precoce (hipo- sau atonia uterină), în 17 cazuri (25,8%) – de decolarea prematură a placentei normal inserate, în 8 cazuri (12,1%) – de ruptura uterină, în 7 cazuri (10,6%) – de placenta praevia, iar 1 caz (1,5%) – ruptură profundă a vaginului. Complicațiile septice mai frecvent au survenit pe un fundal somatic compromis de stări hipertensive, hemoragii obstetricale sau patologice obstetricală. O altă cauză majoră a mortalității materne, cum este ELA, în ¼ din cazuri a avut loc în timpul operațiilor cezariene. Este necesar de atras atenția medicilor la această categorie de femei care trebuie incluse în grupul de risc pentru embolie, întrucât în travaliu și operația cezariană, probabil, sunt factori care favorizează pătrunderea lichidului amniotic în spațiul vascular, cu declanșarea verigilor patogenetice, specifice, care, în final, conduc la deces.

Patologia extragenitală a cauzat fiecare al treilea deces matern (37,5% – 128 cazuri, 14 la 100 000 de nou-născuți vii). În structura deceselor a predominat patologia cardiovasculară – 23 de cazuri (17,97%), urmată de afecțiunile hepatice – 18 cazuri (14,1%), patologia oncologică – 14 (10,9%) și pneumoniile viral-bacteriene – 12 cazuri (9,4%). În restul cazurilor, decesele materne au fost condiționate de diverse patologii, precum ruptura anevris-

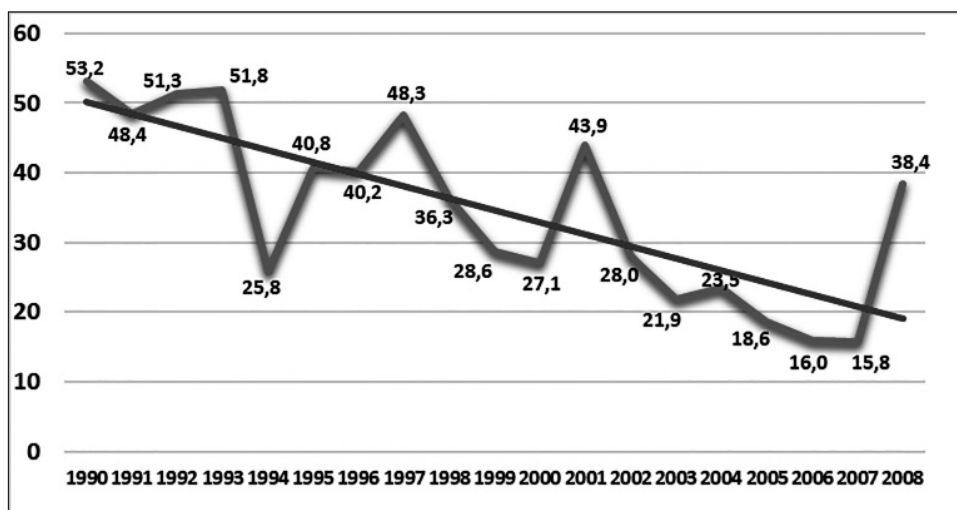


Fig. 1. Dinamica indicatorului mortalității materne în RM, perioada 1990-2008 (la 100 000 de nou-născuți vii)

Analiza datelor a relevat prevalența cazurilor de deces matern printre femeile din mediul rural (62,2%), comparativ cu cele din mediul urban (37,8%).

În structura mortalității materne, aproximativ în 2/3 din cazuri (62,5%) decesul a fost determinat de cauze ob-

melor cerebrale, tuberculoza diseminată, pan-creonecroza, diabetul zaharat. Prezența crescută în RM a deceselor materne prin risc obstetrical indirect, comparativ cu cel existent la nivel global, de circa 25% (1/4), demonstrează existența unor deficiențe și rezerve în examinarea pro-

filactică a femeilor de vârstă reproductivă, în depistarea timpurie a maladiilor extragenitale, precum și lacune ce țin de domeniul planificării familiei, comunicării și informării populației.

În urma analizei profilului femeilor decedate, am constatat prezența unor factori sociali defavorizanți, cum ar fi: mediul social nefavorabil, sarcina tănuită și nedorită, solicitarea tardivă a asistenței medicale, domiciliul instabil, cu migrație permanentă. În procesul expertizei deceselor materne au fost stabilite mai multe neconformități de management și conduită clinică: insuficiența substituenților sangvini în instituții, internarea pacientei într-o unitate cu posibilități reduse de asistență medicală pentru stări de urgență majoră, întârzierea transferului la etapele superioare de asistență medicală perinatală, calificarea insuficientă a echipei medicale, subaprecierea gravității stării pacientei, dirijarea incorectă a travaliului, perfuzia oxitocică neargumentată și nesupravegheată, tratament cu polipragmazie, întârzieri considerabile în efectuarea tratamentului chirurgical.

Evaluarea în ansamblu a anamnezei, stării de sănătate până la sarcină, procesului de îngrijire antenatală, conduitei clinice a nașterii și a altor factori de ordin social, medical și managerial la pacientele decedate a relevat că în 43% din cazuri mortalitatea a fost calificată condiționat evitabilă, 34% – inevitabilă și 23% – evitabilă.

În cadrul studiului prospectiv al mortalității materne, realizat în perioada anilor 2009-2014, s-au identificat 55 de cazuri de deces, coeficientul letalității fiind între 15,3 și 44,5 la 100 000 de nou-născuți vii (17,2 – 2009; 44,5 – 2010; 15,3 – 2011; 30,4 – 2012; 15,8 – 2013; 15,5 – 2014) (Figura 2). Majoritatea femeilor decedate erau din zona rurală (67,27±6,33%), iar din municipii și orașe/centre raionale se înregistrau mai puține, respectiv, 18,18±5,20% și 14,54±4,75%.

Profilul socioeconomic al femeilor decedate prezintă următoarele caracteristici: șomere – 32 de femei (58,18±6,65%), muncitoare – 10 (18,18 ±5,20%), funcționare – 12 (21,82±5,57%), cu un nivel redus de trai – 21 de femei (38,18±6,55%), prezența violenței în familie – 5 femei (9,09 ±3,87%), provenind dintr-o familie social-vulnerabilă – 13 cazuri (23,64±5,73%), căsătorite – 38 (69,09±6,23%), celibatate – 7 (12,73±4,49%), în concubinaj – 8 (14,54±4,75%). În urma studiului, s-a observat că statutul social compromis corelează cu riscul de deces matern [OR= 1,7399; ÎI 95% 0,9775-3,0971; p=0,06].

Cauze obstetricale directe de deces au fost identificate în 28 de cazuri (50,91±6,74%), fiind determinate de hemoragii obstetricale masive – 10 (18,18 ±5,20%), ELA – 6 (10,91±4,20%), complicații septice – 6 (10,91±4,20%), complicații hipertensive (preeclampsie, sindrom HELLP) – 3 (5,45±3,06%), sarcini extrauterine – 2 (3,64±2,52%), complicații postavort – 1 (1,82±1,80%). Decese prin risc obstetrical indirect au survenit la 27 de femei (49,09±6,74%), fiind cauzate de patologii extragenitale cu diversă localizare: gripa A(H1N1) – 8 (14,54±4,75%), maladii oncologice – 5 (9,09±3,87%), accidente cerebrale – 3 (5,45±3,06%), patologii cardiovasculare – 3 (5,45± 3,06%), maladii hepatobiliare – 2 (3,64±2,52%), maladii otorinologice – 2 cazuri (3,64±2,52%), apendicită acută – 1 (1,82±1,80%), chist pulmonar – 1 (1,82±1,80%), tuberculoză generalizată (1 caz (1,82±1,80%), ruptura arterei lienale – 1 (1,82±1,80%). Anul 2015 a fost termenul de totalizare a rezultatelor obținute în cadrul ODM, pentru care comunitatea internațională și-a asumat angajamentul de reducere cu trei sferturi a mortalității materne în perioada 1990-2015, RM având drept țintă reducerea nivelului mortalității materne de la 53,2 în 1990, până la 13,3 la 100 000 nou-născuți vii către

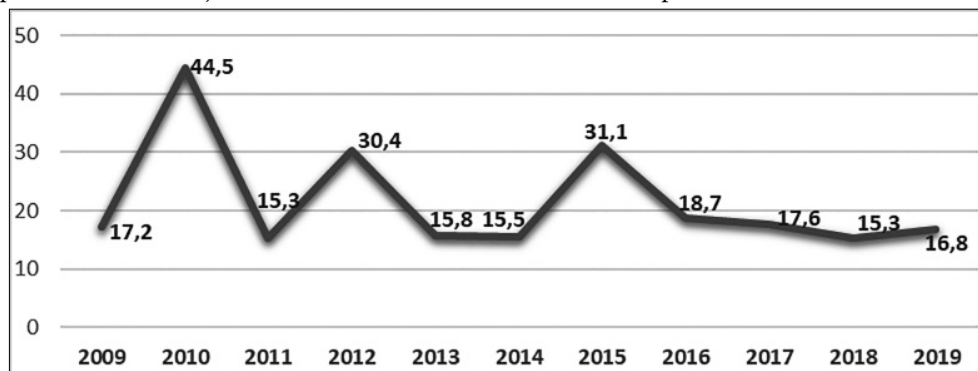


Fig. 2. Dinamica indicatorului mortalității materne în RM, perioada 2009-2019 (la 100 000 de nou-născuți vii)

În Centre Perinatologice de nivelului I s-au înregistrat 12,73±4,49% din decese, de nivelului II - 23,64±5,73%, de nivelului III - 10,91±4,20%, iar restul au avut loc în alte instituții medicale. Aproximativ o pătrime de femei (23,64±5,73%) au murit în timpul sarcinii, 20,00±5,39% – în timpul nașterii și mai mult de jumătate (56,36±6,69%) – în perioada de lăuzie. Majoritatea (83,64±4,99%) femeilor erau de vârstă reproductivă optimă (20-39 ani), 5,45±3,06% erau mai tinere de 20 de ani și 9,09±3,87% aveau vârsta de peste 40 de ani.

anul 2015. Cu regret, nu au fost atinse scopurile propuse, în acest an decisiv în RM au avut loc 12 decese materne, coeficientul mortalității materne fiind în creștere până la 31,1 la 100 000 de nou-născuți vii, practic dublu față de anii 2013-2014, având un caracter oscilatoriu pe parcursul ultimului deceniu. Conform estimărilor OMS pentru 5 ani, în perioada 2011-2015 rata mortalității materne în RM a constituit 23 la 100 000 nou-născuți, cu o reducere anuală pentru toată perioada (1900-2015) de 3,2%, în loc de cea propusă, de micșorare anuală a deceselor materne cu 5,5%.

În următorii 4 ani (perioada 2016-2019), numărul absolut al cazurilor de deces matern în RM s-a micșorat (7 – 2016; 6 – 2017; 5 – 2018; 5 – 2019) însă, din cauza reducerii numărului de nașteri și deci a numărului copiilor născuți vii, coeficientul mortalității materne a rămas la un nivel relativ înalt, constituind 18,7 la 100 000 nou-născuți vii în 2016 (10,7 prin risc obstetrical direct; 8,0 prin risc obstetrical indirect); 17,6 în 2017 (5,9 prin risc obstetrical direct; 11,7 prin risc obstetrical indirect); 15,3 în 2018 (9,2 prin risc obstetrical direct; 6,1 prin risc obstetrical indirect); 16,8 în 2019 (3,3 prin risc obstetrical direct; 13,5 prin risc obstetrical indirect). În dinamică, coeficientul mortalității materne continuă să prezinte un caracter oscilatoriu, iar nivelul total al mortalității materne calculat pentru perioada anilor 2016-2019 a fost de 17,2 la 100 000 de născuți-vii (133 737 de născuți vii; 23 cazuri de decese materne) (Figura 2).

Majoritatea femeilor decedate pe parcursul acestor 4 ani – 61% (14 cazuri) proveneau din localități rurale, iar 9 femei (39%) din orașe și municipii. Decesul a survenit din cauze obstetricale directe la 10 femei (44%): preclampsie severă – 5; hemoragie uterină, șoc hemoragic – 2; sepsis obstetrical – 1; ELA – 1; sarcină tubară întreruptă cu hemoragie intraabdominală, șoc hemoragic – 1. Din cauza patologiilor extragenitale s-au înregistrat 13 cazuri de deces: patologie cardiacă – 5, pneumonie – 3; patologie renală -1; patologie neurologică – 1; tuberculoză – 1; cancer mamar – 1; șoc anafilactic – 1.

Au născut în cadrul spitalelor raionale 3 femei; la Maternitatea municipală nr.2 – 1; la IMC – 6; la domiciliu – 1. Deces în spitale raionale au avut loc în 4 cazuri; Spitalul clinic nr.1 mun. Chișinău – 1; în Maternitatea Municipală nr. 2 mun. Chișinău – 1; în cadrul IMC – 1; în Spitalul Clinic Republican – 7; în Institutul Oncologic – 1; în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie – 1; în Institutul de Ftiziopulmonologie – 1; la domiciliu – 6. În timpul sarcinii au murit 10 femei, iar în perioada de lăuzie – 12 și postavort – 1.

O situație intolerabilă, caracteristică pentru RM este mortalitatea maternă la domiciliu. Cu toate că 99% de nașteri în republică au loc în maternități și doar aproximativ 200 de femei nasc anual în condiții extraspitalicești (anul 2018 – 209 nașteri (0,6%); anul 2019 – 181 de nașteri (0,6%)), rata deceselor materne la domiciliu este destul de înaltă. În anii 1990-2002 o pătrime dintre decese sau fiecare al 4-a caz a avut loc la domiciliu (25,7% – 65 de cazuri). În următorul deceniu, în perioada anilor 2003-2014, au fost înregistrate 106 cazuri de mortalitate maternă, dintre ele la domiciliu – 17 cazuri, ceea ce a constituit 16%.

Problema deceselor materne la domiciliu rămâne actuală și în următorii ani. În cadrul studiului prospectiv de analiză a cazurilor de mortalitate maternă, efectuat pe parcursul anilor 2009-2014, s-a confirmat tendința de menținere a acestei probleme. Astfel, în perioada cer-

cetată, rata deceselor la domiciliu a fost de 16,3% (din totalul de 55 de cazuri de deces înregistrate – 9 au avut loc la domiciliu), majoritatea fiind în localitățile rurale (66,7%). Din cauze directe au decedat 6 femei (67%), dintre care 3 cu hemoragii uterine postnatale, 2 femei – cu hemoragie intraabdominală în legătură cu sarcina tubară întreruptă și 1 femeie a murit în urma șocului bacterio-toxic, după sarcină oprită în evoluție. Cauze indirecte de deces matern au fost constatate la 3 femei: în 2 cazuri – patologia chirurgicală acută (pancreonecroză hemoragică și ruptura arterei lienale) și într-un caz – patologia cardiacă (insuficiență cardiacă, edem pulmonar).

Mortalitatea maternă la domiciliu a survenit predominant la femei social dezavantajate. Majoritatea dintre ele nu erau angajate în câmpul muncii – 6 femei (66,7%), la 5 femei (55,6%) au fost identificate deprinderi dăunătoare: tabagism, consum excesiv de alcool și droguri. Din numărul total de femei decedate, 6 (66,7%) nu s-au aflat la evidența medicului de familie, 5 femei (55,6%) au decedat în timpul sarcinii, iar 4 (44,4%) – în perioada de lăuzie.

Nu se observă o îmbunătățire la acest capitol nici în ultimii 5 ani, întrucât pe parcursul perioadei 2015-2019 la domiciliu au decedat 9 femei – 26% (total 35 decese), dintre care 3 din mediul urban și 6 din mediul rural.

În total, în perioada 1990-2019 în RM au fost înregistrate 431 de cazuri de mortalitate maternă, dintre acestea, din cauza problemelor obstetricale directe, au decedat 241 (59%) de femei și 176 (41%) au murit din cauza patologiilor extragenitale, în condiții extraspitalicești au decedat 100 de femei (23,2%).

În structura mortalității materne prin risc obstetrical direct, cea mai frecventă cauză de deces a fost hemoragia uterină – 32% (81 de cazuri), urmată de complicațiile septice obstetricale – 19,2% (49 cazuri), ELA – 18% (46 cazuri) și stările hipertensive în sarcină – 11,3% (29 cazuri). Structura deceselor materne prin risc obstetrical indirect a fost destul de diversă, dar cu predominare a patologiei cardiovasculare 19,8% (35 cazuri), urmată de afecțiunile sistemului respirator – 15,3% (27 cazuri), patologia gastrointestinală – 11,4% (20 cazuri), maladiile oncologice – 9,6% (17 cazuri) și alte patologii extragenitale – 43,9%.

Decesul matern reprezintă un fapt irecuperabil, atât pentru familie, cât și pentru societate și întreg sistemul medical, care necesită acțiuni și eforturi considerabile din partea întregii comunități, pentru evitarea în continuare a acestui fenomen negativ.

**Discuții.** Studiul evoluției demografice din RM prezintă rata fertilității sub nivelul de înlocuire a populației, iar aceasta se încadrează în tabloul global al tranziției demografice, în care țara noastră este inclusă în categoria țărilor de tipul III, cele în curs de dezvoltare, caracterizându-se prin scăderea fertilității și creșterea populației



mai mare de 2% [8, 9]. Datele relevate impun necesitatea unor strategii de dezvoltare și politici sociale, pentru a răspunde eficient necesităților populației [12]. În rapoartele ONU, de asemenea, se prognozează faptul că populația din 48 de țări va scădea între anii 2015 și 2050 cu peste 15%, printre care se menționează și RM [15].

Părerea noastră coincide cu viziunea altor autori care afirmă că în cadrul reducerii mortalității materne nu pot fi aplicate strategii din reducerea altor maladii, întrucât nu există niciun factor patogen ce poate fi controlat, niciun vector de eradicat. Femeile vor continua să aibă nevoie de asistență în timpul sarcinii și nașterii atât timp cât umanitatea va continua să se reproducă, iar inacțiunile în prevenirea mortalității materne reprezintă o discriminare, deoarece numai femeile se confruntă cu acest risc [1,3]. Această percepție a abordat conceptul maternității sigure prin care guvernele trebuie să fie responsabile de acțiunile sau inacțiunile lor în asigurarea sănătății materne [14, 16, 17].

Nivelul înalt al indicatorului mortalității materne reflectat în cercetare, care depășește cu mult pe cel existent în țările europene, este confirmat și de un studiu efectuat de OMS, ce clasifică RM în topul statelor cu risc înalt de mortalitate maternă. Astfel, printre cele 47 de state incluse în clasament, țara noastră ocupă locul 5. Cercetarea arată că 23 de moldovence la 100 000 de nou-născuți vii pot să moară în timpul nașterii sau după aceasta, din cauza afecțiunilor și infecțiilor netratate. Vârsta femeilor care riscă să moară în timpul sarcinii sau după naștere este de până la 18 ani sau peste 30 de ani. Acestea muncesc peste hotare sau provin din familii sărace. Majoritatea dintre ele suferă de boli cardiovasculare, renale sau diabet [21].

Similar cercetării efectuate, există mai multe studii care demonstrează că nivelul mortalității materne este foarte mult influențat de factori socioeconomi, principalii dintre ei fiind șomajul, condițiile neadecvate de muncă pentru femei, violența în familie, morbiditatea, avorturile etc. Cu toate că în multe țări, pe parcursul anilor, cauzele deceselor materne se mai modifică, în prim-plan, ca factor agravant, rămân condițiile socioeconomice, inechitatea socială, statutul social vulnerabil al femeii. Studiul de analiză a statutului socioeconomic al femeilor decedate, efectuat de către Ministerul Sănătății al RM, susținut de Fondul Națiunilor Unite Pentru Populație (UNFPA), a evidențiat la aceste femei un nivel jos de trai sau lipsa condițiilor de trai, prezența violenței în familie, proveniența din familii social vulnerabile, modul de viață migrator, munca femeilor peste hotare, neglijarea ajutorului medical [6]. Analiza mortalității materne, realizată de G. Paladi în perioada anilor 2008-2013, a constatat că 44% de femei decedate aveau un statut social nefavorabil [24].

În urma cercetărilor efectuate, s-a stabilit că în structura mortalității materne prin cauze obstetricale directe, pentru tot parcursul perioadei de studiu, pe primul loc

s-au plasat hemoragiile obstetricale, urmate de complicațiile septice, ELA, complicațiile hipertensive ale sarcinii. Rezultatele obținute corespund datelor prezentate de către alți autori, care susțin că în țările în curs de dezvoltare cauzele principale ale deceselor materne sunt: hemoragiile severe, infecțiile, eclampsia, complicațiile tromboembolice, avortul și maladiile extragenitale drept cauze indirecte [11].

Majoritatea absolută a deceselor materne din RM, în perioada anilor 1990-2019, s-au înregistrat la femei din localitățile rurale (68%) și fiecare al 4-lea decedat (23,2%) a avut loc la domiciliu, în special din cauza faptului că femeile și familiile lor nu au fost consiliate și nu au avut capacitatea de a recunoaște problemele și semnele de pericol pentru viața lor, evitând îngrijirile antenatale corespunzătoare și asistența medicală timpurie. În republică continuă să se mențină ponderea mare a deceselor materne condiționate de cauze evitabile și dirijabile, precum hemoragia postnatală, șocul toxiinfecțios, stările hipertensive asociate sarcinii.

### Concluzii

1. Nivelul mortalității materne în RM pe parcursul a 3 decenii s-a redus considerabil de la 53, 2 la 100.000 născuți-vii în anul 1990 până la 16,8 în 2019, însă rămâne înalt, comparativ cu țările din UE (media 8 la 100.000 născuți-vii în anul 2015) [11;12], nu are o curbă vădită de diminuare în ultimii 10 ani (17,2 la 100.000 născuți-vii în anul 2009; 16,8 în 2019) și continuă să prezinte un caracter oscilatoriu în dinamică. În jumătate de cazuri de decese materne au persistat factorul social, condițiile de viață precare, migrația și violența în familie, în majoritatea cazurilor au murit femei din localitățile rurale.
2. La începutul perioadei de independență a RM, în structura mortalității materne, 2/3 de cazuri reprezentau decesele materne prin risc obstetrical direct. În ultimii 5 ani (2015-2019), raportul s-a inversat și predomină decesele materne provocate de cauze indirecte, cu o cotă parte de 60,0% (total – 35 de cazuri: directe – 14; indirecte – 21), fapt ce relevă atât îmbunătățirea asistenței medicale materne în cadrul sistemului regionalizat de asistență medicală perinatală, cât și existența ratei înalte a patologiei extragenitale în rândul femeilor de vârstă fertilă, deteriorarea stării de sănătate a femeilor și depistarea tardivă a complicațiilor în timpul sarcinii.
3. În structura deceselor materne de cauze obstetricale directe, au predominat hemoragiile uterine de diferită genă – 32%, complicațiile septice obstetricale – 19,2%, embolia cu lichid amniotic – 18%, stările hipertensive în sarcină – 11,3%. În majoritatea din aceste cazuri, măsurile curative întreprinse au fost cu întârziere sau insuficiente pentru situația clinică existentă.
4. În RM, continuă să fie înalt indicatorul deceselor materne la domiciliu (25,7% în anii 1990-2002; 20% în

anii 2003-2014; 26% în anii 2015-2019), cu o prevalență înaltă în rândul femeilor din localitățile rurale (66,7%), celor cu probleme sociale grave, violență, condiții și nivel scăzut de trai (67%). În structura acestor decese predomină în mod evident cazurile obstetricale directe – hemoragia postnatală, sarcina extrauterină, șocul toxiinfecțios, fapt ce denotă existența problemelor în îngrijirile antenatale la nivelul asistenței medicale primare, accesul redus la serviciile spitalicești sau o situație dificilă socială a femeilor gravide, care au decedat fără ajutor medical.

5. Reieșind din faptul, acceptat la nivel global, că rata mortalității materne servește ca unul din principalii indicatori ai stării de sănătate a populației și ai gradului de dezvoltare a țării, iar în RM nivelul deceselor materne este destul de înalt, se impune necesitatea elaborării unui șir de măsuri relevante în domeniul demografic, economic, al serviciilor medicale și de asistență socială, pentru depășirea situației existente și ameliorarea sănătății materne.

### Bibliografie

1. Abou Zahr C. Safe Motherhood: a brief history of the global movement 1947–2002. *British Medical Bulletin*, 2003. 67 (1): 13-25. <https://academic.oup.com/bmb/article/67/1/13/330395/Safe-Motherhood-a-brief-history-of-the-global>;
2. Adaptarea Agendei 2030 de Dezvoltare Durabilă la contextul Republicii Moldova, 2017. [file:///D:/1/Documents/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%B7%D0%BA%D0%B8/Targets%20ONU%20\(1\).pdf](file:///D:/1/Documents/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%B7%D0%BA%D0%B8/Targets%20ONU%20(1).pdf)
3. Cook R. Advance safe motherhood through human rights. In: Starrs A. (ed) *The Safe Motherhood Action Agenda: Priorities for the Next Decade*. New York: Family Care International, 1997;
4. Dondiuc I. Reducerea natalității și indicatorul mortalității materne. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”*. Ediția a 12-a, Iași, Romania, 2014, p. 190-191].
5. Dondiuc I. Sănătatea maternă în Republica Moldova: provocări și perspective. Chișinău: CEP „Medicina”, 2017. 216 p. ISBN 978-9975-82-050-9.
6. Evaluare la mijloc de termen a implementării Strategiei Naționale a Sănătății Reprodusei 2006-2015. Chișinău, 2011;
7. Global Health Observatory (GHO) data: [https://www.who.int/gho/maternal\\_health/mortality/maternal\\_mortality\\_text/en/](https://www.who.int/gho/maternal_health/mortality/maternal_mortality_text/en/)
8. Grozav A. Evoluția conceptului de tranziție demografică. În: *Evoluția demografică a Republicii Moldova*. Coordonatori: Matei C., Hachi M. Chișinău, 2014. 210 p., p. 139-143;
9. Grozav A. Evoluția tranziției demografice în Republica Moldova. În: *Evoluția demografică a Republicii Moldova*. Coordonatori: Matei C., Hachi M. Chișinău, 2014. 210 p., p. 144-155;
10. Guvernul RM (cu asistența agenților ONU). *Al doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului*, Republica Moldova. Chișinău, 2010.
11. Paladi Gh. *Bazele obstetricii fiziologice*. Vol. 1, Capitolul 19. Chișinău, 2006. Disponibil la: [http://library.usmf.md/old/downloads/ebooks/Paladi\\_Bazele\\_obstetricii\\_fiziologice\\_Vol.1\\_2006/Capitolul\\_19.pdf](http://library.usmf.md/old/downloads/ebooks/Paladi_Bazele_obstetricii_fiziologice_Vol.1_2006/Capitolul_19.pdf).
12. Paladi Gh., Penina O., Dondiuc I. Situația demografică în Republica Moldova: trecut, prezent, viitor. În: *Revista Akademos*, Nr. 4 (39). Chișinău, 2015, p. 59-66;
13. Raport privind evaluarea calității serviciilor de întrerupere a sarcinii și implementării Standardelor pentru efectuarea întreruperii sarcinii în condiții de siguranță în Republica Moldova, Rodica Comendant, Stelian Hodoroagea, Natalia Zarbailov, Irina Sagaidac. Chișinău, 2015, [on-line] <https://www.avort.md/wp-content/uploads/2014/07/Raport-Evaluare-Avort-final-27-martie-2015.pdf>.
14. The Safe Motherhood Initiative. Report on the safe motherhood technical consultation (18–23 October 1997, Colombo, Sri Lanka). Final report on the program to mark the tenth anniversary of the Safe Motherhood Initiative. Safe Motherhood Inter-Agency Group, New York: Family Care International, 1999;
15. UN, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision*. New York: United Nations. <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/factsheets/index.shtml>;
16. Van Lerberghe W. et al. Country experience with strengthening of health systems and deployment of midwives in countries with high maternal mortality. *Lancet*, 2014; 384 (9949):1215–25;
17. WHO, UNFPA, UNICEF, World Bank. *Reduction of Maternal Mortality: A Joint WHO, UNFPA, UNICEF, World Bank Statement*. Geneva: WHO, 1999;
18. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. *Trends in Maternal Mortality: 2000 to 2017 Executive Summary*. Publication date: September, 2019. <https://www.unfpa.org/featured-publication/trends-maternal-mortality-2000-2017>
19. WHO. *Women's Groups, NGOs and Safe Motherhood* (doc.WHO/FHE/MSM/92.3). Geneva: WHO, 1992.
20. WHO: Global Health Observatory (GHO) Data. *Maternal Mortality – Situation by country*. [http://www.who.int/gho/maternal\\_health/mortality/maternal/en/](http://www.who.int/gho/maternal_health/mortality/maternal/en/);
21. WHO: *Maternal mortality in 1990-2015*. Fact sheet N°348. Updated November, 2015. [http://www.who.int/gho/maternal\\_health/countries/mda.pdf](http://www.who.int/gho/maternal_health/countries/mda.pdf) ;

22. Материнская смертность в мире: оценка 2019 года <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0829/reprod01.php>
23. Оценка материнской смертности на 100000 живорожденных (оценка ВОЗ/ ЮНИСЕФ/ ЮНФПА) [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa\\_97-1220-estimated-maternal-mortality-per-100-000-live-births-whounicefunfpa-estimates/](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_97-1220-estimated-maternal-mortality-per-100-000-live-births-whounicefunfpa-estimates/)
24. Палади Г. А., Дондюк Ю. В. Социальные аспекты материнской смертности в Республике Молдова. Материалы XV Всероссийского научного форума Мать и Дитя. Москва, 2014, ст. 424-425;
25. Чернецки О. С., Дондюк Ю. В. Кадровые ресурсы врачей акушеров-гинекологов – решающий фактор обеспечения качественных медицинских услуг и улучшения основных показателей перинатальной помощи. В: Здоровье общества. Киев, 2018, том 7, №1, с. 22-26. ISSN 2306-2436 (Print).

## SCREENINGUL PRENATAL ÎN PREDICȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, FUIOR LILIANA<sup>1,2</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1,2</sup>,  
CĂLCII CORNELIA<sup>1,2</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>, GROPPA STANISLAV<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",

<sup>2</sup> Institutul Mamei și Copilului,

<sup>3</sup> Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

### SUMMARY

#### THE PRENATAL SCREENING IN THE PREDICTION OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

**Keywords:** stroke, ischemic, genetic counseling, children

**Introduction.** Perinatal ischemic stroke (IS) includes three broad categories: fetal stroke, neonatal stroke, and presumed fetal or neonatal stroke, with the frequency of 1: 4000 live births. Prediction of perinatal IS represent a current topic.

**Aim of the study:** performing prenatal screening of pregnant women in the risk group, for early diagnosis and prevention of perinatal IS.

**Material and methods:** during the medical-genetic consultation were evaluated 153 pregnant women, with a term between 20 and 38 weeks amenorrhea, with suspicious ultrasound data (ultrasonographic examination was performed after 20 weeks of gestation, when fetal anatomical defects can be determined, but also some pathologies, including fetal IS).

**Results:** Indirect signs of fetal distress at risk of perinatal IS are: hyperechogenic areas in the parenchyma - 10 cases (6,5%, 95<sub>CI</sub> 4,5-8,5), cysts in the periventricular area - 11 (7,2%, 95<sub>CI</sub> 5,11-9,29), cysts in the choroidal plexus - 27 (17,6%, 95<sub>CI</sub> 14,52-20,68), bleeding-ischemic areas - 7 (4,6%, 95<sub>CI</sub> 2,91-6,29), oligoamnios - 7 (4,6%, 95<sub>CI</sub> 2,91-6,29), polyhydramnios - 15 (9,8%, 95<sub>CI</sub> 7,4-12,2), symmetrical type of fetal retardation - 5 (3,3%, 95<sub>CI</sub> 1,86-4,74), pelvic presentation - 18 (11,8%, 95<sub>CI</sub> 9,2-14,4), duplex - 13 (8,5%, 95<sub>CI</sub> 6,25-10,75), reduction of fetal motor activity - 27 (17,6%, 95<sub>CI</sub> 14,52-20,68), obvious reduction of placenta size - 13 cases (8,5%, 95<sub>CI</sub> 6,25-10,75).

**Conclusions:** Evaluation during the genetic counseling of the results of ultrasonographic examination of pregnant women represents a method of predicting of perinatal IS. Prenatal screening should be performed on all pregnant women from the IS risk group.

### РЕЗЮМЕ

#### ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

**Введение.** Перинатальный ишемический инсульт (ИИ) включает три широкие категории: инсульт плода, неонатальный инсульт и предполагаемый инсульт плода или новорожденного с частотой 1: 4000 живорождений. Прогнозирование перинатального ИИ является актуальной темой.

**Цель исследования:** проведение пренатального скрининга беременных из группы риска, для ранней диагностики и профилактики перинатального ИИ.

**Материал и методы:** путем медико-генетической консультации было обследовано 153 беременных, срок беременности составлял от 20 до 38 недель; УЗИ проводилось после 20 недель беременности, когда можно определить анатомические дефекты плода, а также такие патологии, как внутриутробный ИИ.

**Результаты:** Косвенными признаками патологии плода с риском перинатального ИИ являются: гиперэхогенные участки в паренхиме мозга – 10 случаев (6,5%, 95<sub>CI</sub> 4,5-8,5), кисты перивентрикулярной области – 11 (7,2%,

95<sub>сг</sub> 5,11-9,29), кисты хориоидального сплетения – 27 (17,6%, 95<sub>сг</sub> 14,52-20,68), кровоотчащие ишемические зоны – 7 (4,6%, 95<sub>сг</sub> 2,91-6,29), маловодие – 7 (4,6%, 95<sub>сг</sub> 2,91-6,29), многоводие – 15 (9,8%, 95<sub>сг</sub> 7,4-12,2), симметричный тип задержки внутриутробного развития плода – 5 (3,3%, 95<sub>сг</sub> 1,86-4,74), тазовое предлежание – 18 (11,8%, 95<sub>сг</sub> 9,2-14,4), двойня – 13 (8,5%, 95<sub>сг</sub> 6,25-10,75), снижение двигательной активности плода – 27 (17,6%, 95<sub>сг</sub> 14,52-20,68), явное уменьшение размера плаценты – 13 случаев (8,5%, 95<sub>сг</sub> 6,25-10, 75).

**Выводы.** Оценка результатов УЗИ беременных в медико-генетической консультации является методом прогнозирования перинатального инсульта. Пренатальный скрининг должен проводиться у всех беременных женщин в группе риска ИИ.

**Ключевые слова:** инсульт, ишемический, генетическое консультирование, дети.

**Introducere.** Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) perinatal include trei mari categorii: AVCI fetal, AVCI neonatal și AVCI fetal sau neonatal presupus, având frecvența de 1:4000 de nou-născuți vii [1]. Predicția AVCI perinatal reprezintă un subiect actual. Focarele ischemice cerebrale detectate în timpul sarcinii, înainte de debutul travaliului sau în perioada neonatală timpurie (în prima săptămână după naștere), cu semne clare de pierdere de țesut, poartă denumirea de AVCI fetal [2]. AVC-ul neonatal se împarte în două grupuri, în funcție de perioada de debut a simptomelor. Astfel că un atac neonatal timpuriu poate fi simptomatic în primele trei zile de la naștere și este de obicei asociat cu procesul de naștere, incluzând embolie placentară, infecție timpurie și encefalopatie hipoxică/ischemică difuză. AVCI tardiv apare în perioada 4-28 de zile de viață și este de obicei asociat cu tulburări care apar în perioada neonatală târzie, cum ar fi boli de inimă, tromboză venoasă și embolie, infecție postnatală [3]. Potrivit autorilor G. Jeong, B.C. Lim, J.H. Chae, AVCI la copii este definit ca un infarct focal brusc al țesutului cerebral, care este diagnosticat prin investigații neuroimagistice sau la autopsie și poate conduce la AVC ischemic arterial sau infarct venos. Un AVCI apare atunci când există o ocluzie bruscă a uneia sau a mai multor artere cerebrale. La copii, AVCI arterial este cel mai frecvent subtip, reprezentând puțin peste jumătate din toate accidentele vasculare cerebrale [1].

Nelson K.B. definește AVC-ul drept un eveniment vascular cerebral care apare în timpul vieții fetale sau neonatală timp de 28 de zile după naștere și are dovezi patologice sau radiologice de infarct arterial focal al creierului [4]. Potrivit autorului, AVCI este de 17 ori mai frecvent în perioada perinatală decât mai târziu, în copilărie. Într-un studiu semnat de Poisson S.N. et al. a fost stabilit că AVCI la copii este de obicei împărțit în două grupe principale: AVCI perinatal (care apare înainte de vârsta de 28 de zile) și AVCI pediatric (de la 28 de zile la 18 ani) [5]. În clasificarea australiană a bolilor, definiția perioadei perinatale este începând de la 20 de săptămâni complete (140 de zile) de gestație și sfârșind la 28 de zile complete după naștere. Perioada neonatală este definită ca 28 de zile complete după naștere (ziua 0, sfârșind exact cu a 27-a zi completă) [6].

În opinia unor cercetători (A. Kirton, G. deVeber), AVCI perinatal reprezintă un grup de afecțiuni eterogene, caracterizate prin tulburarea focală a fluxului sanguin cerebral datorat trombozei arteriale sau venoase sau embolizării vaselor cerebrale din săptămâna a 20-a de gestație până la a 28-a zi de la naștere, confirmate prin rezultatele studiilor de neuroimagică sau neuropatologie [7].

Mult timp, AVCI perinatal a fost considerat o boală rară. În lucrările sale, scrise cu mai bine de 100 de ani în urmă, Sigmund Freud a vorbit despre importanța AVCI perinatal în geneza PC, care în majoritatea cazurilor bolii sunt asociate cu „ruptura, embolia și tromboza vaselor cerebrale” [8].

Profilaxia AVCI la copii, în cadrul consultului medico-genetic prin calcularea riscului și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu risc de naștere a unui copil cu AVCI, reprezintă un subiect extrem de complex și actual al științei medicale și neurologiei. Profilaxia patologiilor fetale în timpul sarcinii se realizează la nivel populațional prin intermediul tehnologiilor de diagnostic prenatal (DP) neinvaziv și invaziv [9]. DP vine să soluționeze un volum impunător de probleme stringente și aspecte critice, care țin de profilaxia patologiilor fetale și preîntâmpinarea nașterii copiilor cu diferite suferințe și stări patologice, inclusiv AVCI perinatal [10]. Dintre metodele de DP invaziv cel mai frecvent este indicată amniocenteza, cu studiul cariotipului fetal la a 16-a – a 18-a săptămână antenatal (s.a.) Ultrasonografia fetală și screeningul biochimic: dublul și triplul test reprezintă unele dintre cele mai utilizate și informative metode de DP neinvaziv în vederea diagnosticării markerilor ultrasonografici ai unui AVCI fetal. Metodele de DP sunt considerate a fi niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul – medicul neurogenetician în cadrul consilierii medico-genetice informează corect și complet, pe înțelesul probandului, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații [11].

Actualmente în Republica Moldova există un număr mare de copii cu sechele după un AVCI perinatal și pediatric, iar incidența acestora rămâne a fi constantă pe parcursul ultimelor decenii [12]. Ridicarea nivelului de

cultură medicală generală a populației și a cunoștințelor privitor la existența AVCI, care poate fi însoțit de deficiențe în dezvoltarea copilului, deficiențe motorii, mentale, fizice și sociale, este un lucru important. Consecințele dramatice ale acestei afecțiuni atât asupra copiilor, familiilor acestor copii, cât și asupra întregii societăți contemporane impun anumite cerințe și responsabilități în fața specialiștilor din domeniile medicale, în special, cel neurologic, cu privire la informarea societății despre pericolul major al acestei maladii severe [13]. Un rol important în acest proces de informare, de popularizare a metodelor eficiente de ameliorare, de profilaxie și de lucru cu populația îi revine medicului neurogenetician, în cadrul consultului genetic.

**Scopul studiului:** efectuarea screeningului prenatal al gravidelor din grupul de risc, pentru diagnosticarea precoce și prevenirea AVCI perinatal.

**Material și metode:** în cadrul consultului medico-genetic au fost evaluate 153 de femei însărcinate, cu termenul între 20 și 38 de săptămâni amenoree, cu date ecografice suspecte (examenul ultrasonografic a fost efectuat după 20 săptămâni de gestație, când pot fi determinate defectele anatomice fetale, dar și unele patologii, inclusiv AVCI fetal).

[9]. Oricine poate accidental intra în categoria de risc genetic sporit sau de naștere a unor copii cu AVCI, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării investigațiilor prenatale.

În cadrul consultului medico-genetic au fost evaluate datele ecografice ale gravidelor, dar și alte investigații, inclusiv teste genetice. Printre semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal, la gravidele examinate s-au constatat: zone hiperecogene în parenchimul cerebral – 10 cazuri (6,5%,  $95_{CI}$  4,5-8,5), formațiuni chistice în zona periventriculară – 11 cazuri (7,2%,  $95_{CI}$  5,11-9,29), formațiuni chistice în plexul coroidal – 27 cazuri (17,6%,  $95_{CI}$  14,52-20,68), focare de hemoragie-ischemie – 7 cazuri (4,6%,  $95_{CI}$  2,91-6,29), oligoamnios – 7 cazuri (4,6%,  $95_{CI}$  2,91-6,29), polihidramnios – 15 cazuri (9,8%,  $95_{CI}$  7,4-12,2), retard fetal – 5 cazuri (3,3%,  $95_{CI}$  1,86-4,74), prezență pelvină – 18 cazuri (11,8%,  $95_{CI}$  9,2-14,4), duplex – 13 cazuri (8,5%,  $95_{CI}$  6,25-10,75), reducerea activității motorii a fătului – 27 de cazuri (17,6%,  $95_{CI}$  14,52-20,68), micșorarea dimensiunii placentei – 13 cazuri (8,5%,  $95_{CI}$  6,25-10,75), (fig. 1).

Diagnosticarea semnelor indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal au fost indicații directe pentru aplicarea metodelor de profilaxie secundară în

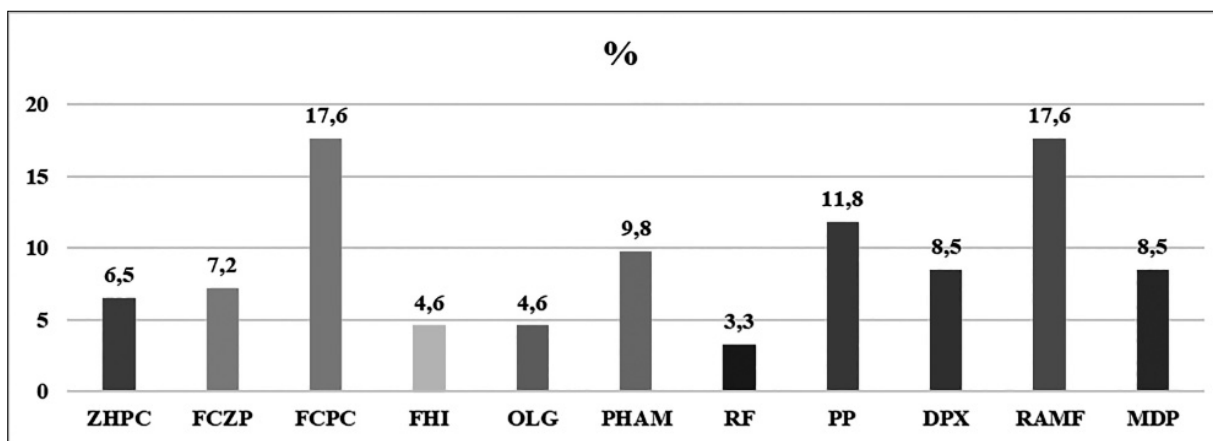


Figura 1. Semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal

*Notă:* ZHPC – zone hiperecogene în parenchimul cerebral, FCZP – formațiuni chistice în zona periventriculară, FCPC – formațiuni chistice în plexul coroidal, FHI – focare de hemoragie-ischemie, OLG – oligoamnios, PHAM – polihidramnios, RF – retard fetal, PP – prezență pelvină, DPX – duplex, RAMF – reducerea activității motorii a fătului, MDP – micșorarea dimensiunii placentei.

**Rezultate:** 153 de gravide cu date ecografice suspecte s-au adresat pentru consult medico-genetic la indicațiile medicilor obstetricieni-ginecologi și de familie, conform programului UNIC al asigurării obligatorii de asistență medicală. Vârsta femeilor din grupul de risc inclus în studiu a fost de la 17 ani până la 44 ani (media  $27 \pm 4,31$  ani). Termenul sarcinii la momentul adresării la specialistul genetician a fost între 20 și 38 de săptămâni amenoree (media  $34 \pm 4,32$  s.a.).

Atragem atenția asupra faptului că, în familiile și cuplurile practic sănătoase, gradul de risc genetic este de 3-5%

sarcinile cu risc sporit. Aceste măsuri profilactice au inclus aprecierea nivelului biochimic al alfa-fetoproteinei serice în sarcină la gravidele cu termenul ce nu depășea 20-21 s.a.

La unii feteși au fost diagnosticate prin examinările prenatale patologii malformative printre care: anomaliile de dezvoltare din partea sistemului cardio-vascular (2,8%) și anomaliile de dezvoltare a sistemului nervos central (1,2%), urmate de anomaliile de dezvoltare din partea sistemului renal (1,7%), anomaliile sistemului osteomuscular (1,13%), anomaliile ale sistemului digestiv

(1,06%), markerii ecografici pentru patologii cromozomiale au fost diagnosticați în 2,4% cazuri, (fig. 2).

ragie-ischemie, oligoamnios, polihidramnios, retard fetal de tip simetric, prezența pelvină, duplex, triplex, redu-

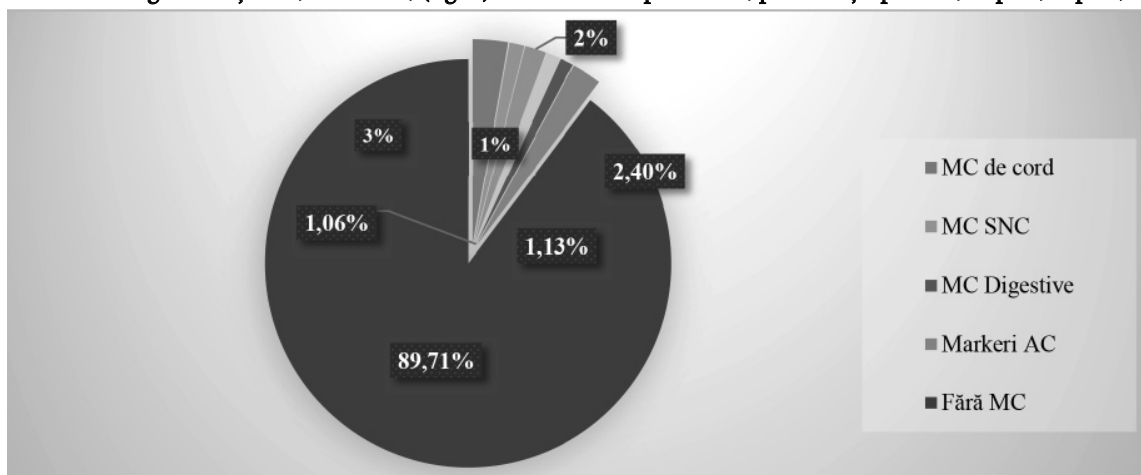


Figura 2. Patologiile malformative la feteții cu risc de AVCI

Notă: MC de cord – malformații congenitale de cord, MC SNC – malformații congenitale ale sistemului digestiv, Markerii AC – markerii ai anomaliilor cromozomiale, fără MC – fără malformații congenitale.

Amniocenteza efectuată la termenul de 16-18 s.a. a fost indicată gravidelor din grupul de risc genetic sporit pentru anomalii cromozomiale și a fost efectuată la 38 de gravide. Anomalii cromozomiale în acest grup de pacienți au fost depistate în 4 cazuri.

Ultrafonografia (USG) fetală se folosește pe larg până la 22 s.a. și după 30 de săptămâni de sarcină pentru diagnosticarea semnelor ecografice care pot suscita o suferință fetală. După 22 s.a. nu este posibilă întreruperea sarcinii în caz de depistare a malformațiilor de dezvoltare, însă cunoașterea patologiilor fetale corijabile permite acordarea la timp a ajutorului medical.

În imaginea de mai jos sunt prezente unele modificări ce pot suscita un AVCI fetal: posterior de corpul calos pe stânga, median de coarnele laterale posterioare pe stânga se vizualizează o formațiune chistică bine delimitată nevascularizată 17×11 mm, sugestivă pentru chist al cavum velum interpositum. Vârsta gestațională – 31 s.a. (fig. 3). Semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI fetal sunt: formațiuni chistice în zona periventriculară, formațiuni chistice în plexul coroidal, focare de hemo-



Figura 3. Chist al cavum velum interpositum

cerea activității motorii a fătului, micșorarea evidentă a dimensiunilor placentei [14].

În funcție de diagnosticarea patologiilor fetale, metoda ecografică s-a dovedit a fi una dintre cele mai eficiente metode de diagnostic prenatal neinvaziv. Un rol important al examenului ecografic este vizualizarea unor aspecte ce pot sugera patologii fetale, inclusiv AVCI fetal. Printre acestea putem menționa chisturile bilaterale în plexurile coroidale cu zone de hemoragie internă și chistul porencefalic primar localizat în plexul coroidal cu ierupere în zona periventriculară, prezența heterotopiei periventriculare prezentate în figurile 4 și 5.



Figura 4. Chisturi bilaterale în plexurile coroidale

Efectuarea examenului USG după 18 săptămâni, când deja sunt formate majoritatea sistemelor de organe, crește gradul de informativitate a acestui examen și pot fi determinate defectele anatomice fetale, dar și unele patologii fetale, inclusiv AVCI la făt. Aceasta se realizează ideal în săptămânile 20-21, cu limite între 20 și 24 de săptămâni.



Figura 5. Chist porencefalic

La acest moment, fătul este complet dezvoltat și este posibilă evaluarea sa în totalitate. Perioada în care se realizează ecografia de trimestrul al doilea este optimă pentru analiza morfologică a organelor fetale [15]. Estimarea

de centre de diagnostic prenatal, anomaliile cardiace minore sunt diagnosticate în proporție de 20,8%, cele majore în proporție de 38,8%, anomaliile urinare în proporție de 88,5%, cele ale sistemului nervos central în proporție de 88,3% [15]. În general, rata de detecție a anomaliilor fetale majore nu depășește 75%, iar a celor minore 45%. Nu este exclusă apariția altor anomalii, evidențiate după vârsta gestațională la care s-a realizat ecografia.

Depistarea anomaliilor incompatibile cu o viață normală a copilului permite întreruperea terapeutică a sarcinii (până în săptămâna a 21-a și 6 zile). Studiile efectuate de E. Timor și L. Platt arată că diagnosticul prenatal a redus cu până la 35% numărul de copii care se nasc cu handicapuri majore, dar nu a ameliorat deloc mortalitatea și morbiditatea perinatală [16].

Sinteza datelor obținute în cercetare ne-a permis să utilizăm și să adaptăm, la condițiile noastre de activitate, algoritmul de profilaxie și de diagnostic genetic al femeilor însărcinate din grupul de risc pentru AVC perinatal.

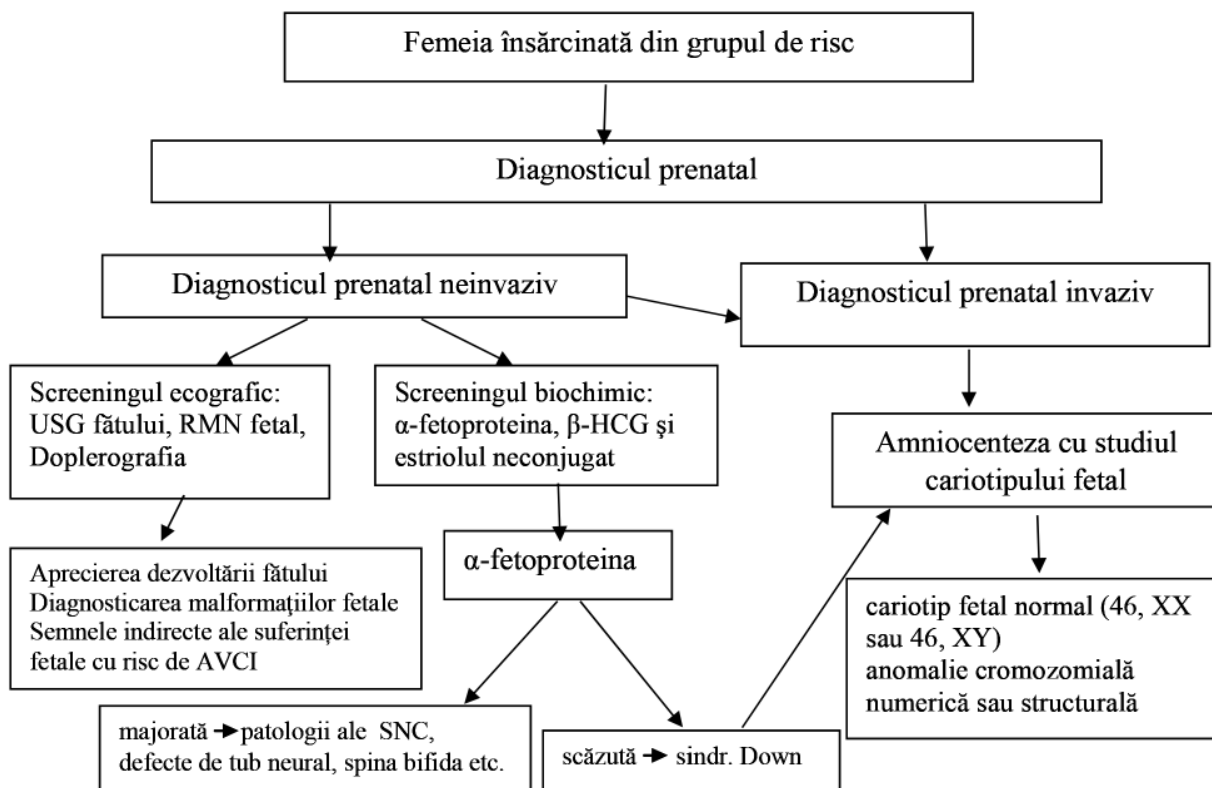


Figura 6. Algoritmul de diagnostic prenatal pentru patologii fetale (adaptare după V. Baranov, E. Ailamazean)

ecografică a vârstei gestaționale în trimestrul al doilea de sarcină comportă o eroare între 7 și 14 zile, în funcție de parametrii utilizați. Estimarea greutatei fetale se face cu o eroare de +/-10% datorită condițiilor de măsurare și datorită prelucrării informațiilor de către programul ecografului. Sexul copilului este depistat cu precizie cu ocazia ecografiei de trimestrul II. Ecografia de trimestrul II poate depista o serie de malformații fetale care pot crește riscul de a avea un făt cu o afecțiune genetică. Conform celui mai mare studiu european, Eurofetus, realizat în 61

Etapele algoritmului prezentat au facilitat conduita gravidelor din grupul de risc, care s-au adresat pentru consultul medico-genetic [9]. Femeile însărcinate au fost informate, consiliate și investigate în scopul diagnosticării patologiilor fetale grave, începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică. În cadrul consilierii medico-genetice s-a atras atenția asupra măsurilor de profilaxie întreprinse înainte de concepere și în primul trimestru de sarcină, care sunt necesare pentru prevenirea apariției patologiilor cu afectarea SNC.



Importanța consilierii familiilor cu risc de AVCI reiese, în primul rând, dintr-o necesitate practică. Marea majoritate a membrilor familiei (îndeosebi mamele) cu copii care au suportat AVCI doresc să știe dacă la copiii lor AVCI se va repeta sau dacă AVCI poate să apară la alți copii și membri ai familiei. Există anumiți factori genetici care pot fi responsabili de repetarea AVCI la copii și de apariția acestuia la alți membri ai familiei, după cum arată cercetările din domeniu [17]. În acest sens, este important de relevat, ca măsură de ameliorare prin profilaxie, necesitatea examinărilor clinico-genetice și de laborator, imunologice ale membrilor familiei cu copii cu AVCI, pentru a determina riscul acestora în familie. Aceste măsuri de prevenire pot fi eficiente doar în cadrul parteneriatului dintre medici, psihologi și pedagogi. Una din măsurile de ameliorare este preîntâmpinarea anticipată a nașterii copiilor cu AVCI perinatal din grupul persoanelor cu risc înalt sau din grupul persoanelor cu risc stabilit. În grupul cu risc înalt intră femeile însărcinate cu tulburări de coagulare, cu unele boli genetice, femei ce au vârsta de peste 35 de ani, membrii familiilor cu căsătorii consangvine sau în care s-au născut copii cu AVCI etc. Toate aceste resurse de prevenire primară au menirea de a reduce incidența nașterii copiilor cu AVCI.

**Discuții:** AVCI perinatal este cea mai frecventă formă de infarct cerebral la copii, având o incidență de la 1/2800 până la 1/5000 nașteri vii. Una din principalele cauze ale AVCI perinatal este embolul cerebral, care provine de la placentă prin foramen ovale. Majoritatea factorilor de risc la nou-născut sunt legați de patologia vasculo-placentară și cea traumatică (leziuni la arterele cervico-cerebrale, care duc la tromb / embolus în timpul procesului de naștere) [18]. Autorii unui studiu presupun că inflamația materno-fetală conduce la o vasculită care afectează selectiv arborele carotidian și promovează o tromboză focală și un AVC ulterior. Conform rezultatelor preclinice obținute, combinația dintre stresul pro-trombotic și arterita intra-craniană selectivă care rezultă din activarea imună a mamelor gestante la sfârșit pare să joace un rol în patofiziologia AVCI uman [19].

Diagnosticul AVCI prenatal este dificil, însă se poate confirma cu ușurință prin examenul ecoencefalografic cranian și IRM cerebrală efectuate timpuriu. IRM are un rol cheie în diagnosticarea AVCI, dar și o valoare importantă de prognostic pentru a prezice rezultatul neurodezvoltării copilului. Majoritatea copiilor care au suportat AVCI prezintă în continuare sechele neurologice: paralizie cerebrală, epilepsie, probleme cognitive sau comportamentale [18]. În opinia cercetătorilor A. Kirton și G. deVeber, apariția AVCI perinatal este caracterizată de influența diferitor factori endo- și exogeni, iar perioada intrauterină corespunde perioadelor critice ale organogenezei [20]. Dezvoltarea ischemiei cerebrale la fetoși este influențată direct de anumiți factori teratogeni pe parcursul perioadelor precoce ale ontogenezei, generând apariția modificărilor fatale ale SNC la făt. Este cunoscut faptul că

dezvoltarea intrauterină la făt parcurge mai multe etape, iar apariția schimbărilor la nivel de SNC la făt include nu doar perioadele critice ale organogenezei, ci și morfogeneza propriu-zisă. Prin termenul de *morfogeneză* subînțelegem realizarea programului genetic în plan tridimensional și în timp, influențată de diverși factori interni și de mediu [9]. Realizarea programului morfogenetic se efectuează pe parcursul diferitor perioade ontogenetice și include toate etapele caracteristice de la concepere până la moarte.

Ajutorul și asistența medico-genetică acordate cât mai precoce, în special diagnosticul prenatal, este necesar să devină prioritară în multitudinea de resurse de profilaxie a maladiilor genetice. Diagnosticul prenatal pentru patologii fetale se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic și ecografic, precum și al tehnologiilor de diagnostic citogenetic prenatal [21]. Dintre aceste metode de diagnostic prenatal cea mai informativă în vederea diagnosticării AVCIP este ultrasonografia fetală. Screeningul prenatal neinvaziv prin examenul ecografic determină exact termenul sarcinii, apreciază dezvoltarea fetală, corelând datele acestuia în mai multe etape de examinare. În situațiile când diagnosticăm la făt chisturi în plexul coroid, ventriculomegalie, focare ischemice intracerebrale, trebuie să presupunem un AVCI fetal. Perioada informativă de vizualizare a acestor modificări ultrasonografice este 20-21 de săptămâni de gestație și după 30-32 de săptămâni de gestație. În calitate de metode neinvazive de profilaxie a afecțiunilor neurologice, menționăm și screeningul biochimic (triplu test), care presupune examinarea nivelului alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice și estriolului neconjugat, cel mai frecvent, în săptămânile a 15-a – a 17-a de sarcină. Screeningul prenatal biochimic are, însă, anumite limitări și un specific de utilizare: a) nu poate stabili un diagnostic cert; b) nu poate determina toate cazurile de AVCIP; c) evidențiază un grup de gravide, la care riscul de dezvoltare a patologiilor fetale este mai mare. Pentru diagnosticarea AVCI fetal, screeningul biochimic este mai puțin utilizat în comparație cu indicarea acestuia pentru diagnosticarea patologiilor malformative fetale. Dintre metodele invazive de diagnostic prenatal poate fi indicată amniocenteza cu studiul cariotipului fetal în săptămânile a 16-a – a 19-a de sarcină. Cunoașterea și efectuarea testărilor prenatale în trimestrul I și II de sarcină trebuie să devină prioritară [22]. Aceasta se explică prin faptul că, în orice familie și cuplu sănătos, gradul de risc este de 3-5%. Oricine poate accidental intra în categoria de risc sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării testelor prenatale [23].

Evident că din totalitatea măsurilor de profilaxie a AVCI fetal merită a fi evidențiată în mod deosebit ultrasonografia fetală. Deși AVCI este o afecțiune bine cunoscută și pe larg studiată, inclusiv în țara noastră, posibilitățile de diagnostic prenatal neinvaziv, în anumite situații, sunt limitate. Aceasta este într-o corelare directă cu gradul de informare

a familiei cu privire la existența AVCIP, perioada de efectuare a testelor screening și evaluarea corectă a rezultatelor examinărilor. S-a demonstrat că ecografia fătului efectuată la termenul de 11-13 s.a. este informativă și în diagnosticarea unor markeri ecografici specifici pentru patologia malformativă fetală. Îngroșarea pliului nucal, depistarea defectelor de tub neural, spina bifida sunt doar unele semne ecografice care pot suspecta patologii fetale grave.

Esența și valoarea diagnosticului prenatal sunt determinate în special de informația cu privire la manifestările fenotipice la fetuși și evitarea nașterii copiilor cu patologii fetale. Diagnosticul prenatal, în ansamblul său, include teste de screening neinvaziv, precum triplu test și ecografia fetală, și metode de diagnostic invaziv ca amniocenteza și biopsia vilozităților coriale. Diagnosticul patologiilor fetale trebuie efectuat în perioada prenatală. În situațiile când este diagnosticată o malformație fetală gravă, incompatibilă cu viața, avortul terapeutic poate fi o opțiune, îndreptățită juridic, dar controversată din punct de vedere etico-moral [23]. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere, luându-se în considerare prognosticul vital, calitatea vieții. În unele situații și cazuri când sunt diagnosticate patologii grave la făt, incompatibile cu viața, avortul terapeutic poate și trebuie să devină o soluție salvatoare, deoarece mai important este să trăiești, dar să trăiești sănătos. Decizia de a păstra sau de a nu păstra sarcina revine cuplului, părinților și/sau viitoarei mame. Metodele de diagnostic prenatal sunt considerate niște teste sigure aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul neurogenetician în cadrul consilierii medico-genetice informează corect și complet, pe înțelesul probandului, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații. Autorii X. Zhong, S. Hahn menționează în lucrarea lor că screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării timpurii a afecțiunilor fetale grave la termene precoce de sarcină [24].

Astfel, metodele utilizate în diagnosticul prenatal al AVCI fetal sunt divizate în indirecte, când obiectul de studiu este gravida, și directe, când obiectul de studiu este nemijlocit produsul de concepție. Aceste din urmă metode se împart, la rândul lor, în neinvazive și invazive. Metodele indirecte cuprind investigațiile gravidei: bacteriologice, imunologice, biochimice (markerii serici). La metodele directe se atribuie USG fătului, cu detectarea markerilor ecografici, care permite diagnosticarea a 80-98% din defectele anatomice fetale.

Ecografia fetală se efectuează în centrele perinatologice de nivelul II și III. Acest examen apreciază dimensiunile și morfologia fătului, aspectul placentei și al cordonului ombilical, cantitatea de lichid amniotic. Conform autorilor C.F. Boukydis și M.C. Treadwell, efectuarea USG la termen mic de sarcină are o utilitate redusă în depistarea anomaliilor congenitale din cauza dezvoltării mai târzii a unor sisteme de organe, astfel o serie de malformații rămân nedetectate [25].

Examenul ecografic se efectuează în toate cele trei trimestre de sarcină cu următoarele scopuri:

Diagnosticul ecografic se efectuează în trei etape, în corespundere cu perioadele vulnerabile în dezvoltarea antenatală a fătului.

Etapa I presupune examenul ecografic în primul trimestru de sarcină, deoarece 80% din avorturile spontane pot fi prevenite, iar, determinându-se viabilitatea embrionului, întreruperea oportună a sarcinii poate evita hemoragiile și alte complicații. Examenul USG în trimestrul I de sarcină nu poate fi o metodă de depistare a AVCI, fiind folosit pentru profilaxia complicațiilor legate de oprirea în evoluție a embrionului și pentru determinarea vârstei sarcinii cu scopul depistării dereglărilor de dezvoltare și organizare a screeningului factorilor sangvini materni.

Până la 12 săptămâni se poate depista o anomalie severă – anencefalia.

În trimestrul I (11-13<sup>+6</sup> SA), examenul ecografic stabilește vârsta sarcinii și determină viabilitatea embrionului, pune în evidență markerii ecografici caracteristici pentru malformații congenitale, examinând în mod obligator translučența nucală, oasele nazale și ductul venos.

Ductul venos este un vas de sânge care funcționează numai în viața intrauterină, în interiorul ficatului, permițând trecerea sângelui oxigenat care vine de la placenta direct către inimă și, de aici, către creierul fătului. Peretele acestui vas este extrem de reactiv la diferiți stimuli, îngustând sau lărgind dimensiunile vasului și reglând cantitatea de sânge ce îl traversează, în funcție de necesitățile organismului fetal. Acest flux de sânge depinde de hemodinamica sângelui în ficat. Ductul venos se identifică prin Doppler color, la nivelul originii sale din vena ombilicală, unghiul de înclinare fiind 30°. Inversiunea fluxului prin acest vas în timpul contracției atriale sau unda "α" patologică se definește ca duct venos patologic.

Conform recomandărilor Asociației Mondiale de Medicină Perinatală, translučența nucală (grosimea maximă a translučenței subcutanate dintre piele și țesutul moale al coloanei cervicale) apare ca un edem al pielii, nu trebuie să depășească 2,6 mm la 11-14 săptămâni de sarcină și trebuie măsurată de cel puțin 3 ori [Timor E., Platt L. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:569-75]. Aceasta poate fi determinată atât transvaginal, cât și abdominal. Acest marker semnalizează anomalii cromozomiale diverse, trisomii sau anomalii ale cromozomilor sexuali, alte patologii fetale diverse, în special cardiace, dar și riscul pentru AVCIP. Translučența nucală combinată cu markerii serici materni este un instrument de screening excelent pentru detectarea patologiilor fetale cu rata de detecție de 87%, rezultatele fals-pozitive fiind de 5%. Markerii ecografici pentru patologia malformativă fetală sunt: mărirea translučenței nucleare > 2,6 mm; lipsa sau hipoplazia oaselor nazale; patologia ductului venos.

Studiile europene au demonstrat că translučența nucală poate fi un bun test de screening pentru malformațiile cardiace majore fetale, cu o sensibilitate de peste 50% [16]. Astfel, translučența nucală ≥ 2,6 mm poate fi considerată o indicație pentru ecocardiografia fetală.

Etapa II (18-21 de săptămâni) – la această etapă se efectuează screeningul ecografic primar al malformațiilor congenitale. Deocamdată, de acest examen beneficiază gravidele din grupul de risc, însă anomalii congenitale pot exista și la gravidele care nu fac parte din grupul de risc. Ar fi necesar de efectuat acest examen tuturor gravidelor [25].

Etapa III se efectuează în centrele specializate. Se examinează gravidele din grupul de risc depistate la etapa a II-a. La această etapă se efectuează proceduri invazive.

Pentru realizarea unui diagnostic corect de AVCI fetal trebuie culese următoarele date anamnestice referitoare la naștere: vârsta gestațională – importantă pentru aprecierea corectă a dezvoltării antropometrice a fătului; durata travaliului – travaliul prelungit poate provoca suferință fetală, cu apariția ulterioară de fenomene neurologice; prezentația – prezentațiile distocice (pelvină, transversală) pot produce suferință fetală când nașterea este naturală; anomaliile cordonului ombilical sau ale placentei pot fi asociate cu un retard de creștere intrauterină printr-o suferință fetală cronică; datele morfometrice (tală, greutatea, perimetrul cranian, perimetrul toracic) sunt esențiale pentru urmărirea în dinamică a dezvoltării [25].

Potrivit unor autori, testarea Doppler este o altă metodă de evaluare a stării de sănătate a fătului care poate suspecta riscul pentru AVCIP. Se efectuează examenul Doppler al arterei uterine și al arterei ombilicale, unde ca indice ne servește indexul de rezistență, indexul pulsativ și indexul sistolo-diastolic. Suferința fetală se apreciază după stadiu, și anume: stadiul IA, IB, stadiul II și stadiul III. Testarea Doppler se realizează în continuarea ecografiei standard – la oricare din cele trei examinări ecografice din timpul sarcinii (trimestrul I, II și III) – și are rolul de a măsura fluxul sangvin în anumite organe ale fătului (creier, ficat, cord, cordonul ombilical). În același timp, pe lângă evaluarea funcțională fetală prin examinările Doppler ale fluxurilor sangvine fetale, procedura permite și un screening al tulburărilor hipertensive materne din ultimul trimestru prin analizarea fluxurilor arterelor uterine, permițând astfel selectarea gravidelor cu risc de eclampsie, gravide care beneficiază de o urmărire prenatală diferențiată [16].

Ecocardiografia fetală are ca scop examinarea unor patologii fetale care decurg cu anomalii ale cordului. Se efectuează la vârsta gestațională de 18-23 de săptămâni. Drept indicații servesc malformațiile congenitale ale cordului unuia dintre părinți și examenul ultrasonografic de rutină [25].

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) reprezintă o metodă neiradiantă și neinvazivă care utilizează un câmp magnetic puternic pentru realizarea de imagini multiplanare ale corpului uman. Imagistica prin rezonanță magnetică fetală este un examen al mamei, dar care se concentrează asupra fătului [16].

**Concluzii:** Evaluarea rezultatelor examenilor ultrasonografice a gravidelor în cadrul consultului medico-genetic

reprezintă o metodă de predicție al AVCI perinatal. Ecografia de prim trimestru estimează corect vârsta gestațională în funcție de lungimea fătului, identifică sarcinile multiple și evaluează riscul de malformații cromozomiale prin măsurarea transluceței nucleale și a altor markeri ecografici: os nazal, duct venos, regurgitație tricuspidiană, frecvență cardiacă. Ecografia de trimestru doi și trei permite diagnosticare predictivă a unor semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal, precum: zone hiperecogene în parenchimul cerebral, formațiuni chistice în zona periventriculară, formațiuni chistice în plexul coroidal, focare de hemoragie-ischemie, oligoamnios, reducerea activității motorii a fătului, micșorarea dimensiunii placentei etc. În acest context, screening-ul prenatal trebuie efectuat la toate gravidele din grupul de risc pentru AVCI.

#### Referințe bibliografice

1. Jeong G., Lim B.C., Chae J.H. Pediatric Stroke. J Korean Neurosurg Soc. 2015;57(6):396-400
2. Bigi S., Fischer U., Wehrli E., Mattle H.P., Boltshauser E., Burki S. et al. Acute ischemic stroke in children versus young adults. Ann Neurol. 2011;70(2):245-54
3. Mackay M.T., Monagle P., Babl F.E. Brain attacks and stroke in children. J Paediatr Child Health. 2016;52(2):158-63
4. Nelson K.B. Perinatal ischemic stroke. In: Stroke, 2007, vol. 38, suppl 2, p. 742-745
5. Poisson S.N., Schardt T.Q., Dingman A., Bernard T.J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke. In: Children and Young Adults. Curr Treat Options Neurol. 2014, nr.16 (10) p. 315-337
6. ACHI. Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM). Clasificarea Australiană a Intervențiilor de Sănătate (ACHI), 1 iulie 2010
7. Kirton A., deVeber G. Life After Perinatal Stroke. In: J. Stroke, 2013, vol. 44, nr. 11, p. 3265-3271
8. Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C et al. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. Ital J Pediatr. 2015;41:95
9. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.
10. Raju T.N., Nelson K.B., Ferriero D., Lynch J.K. NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics. 2007;120(3): 609-616
11. Sprincean M. Consultul medico-genetic și diagnosticul prenatal în contextul geneticii medicale. Elaborare metodică. Chișinău, 2013, 41 p. ISBN 987-9975-11-87-8

12. Situația copiilor din Republica Moldova în anul 2008; citat: 24 Decembrie, 2019; disponibil pe Internet: <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=2623>
13. Kobelka C., Mattman A., Langlois S. An evaluation of the decision-making process regarding amniocentesis following a screen-positive maternal serum screen result. *Prenat. Diagn.* 29, 2009, p. 514-519
14. Dyson L., Pretorius D., Budorick E., Johnson D., Sklansky S., Cantrell J. et al. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:321-8
15. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11-14 weeks / S. Cicero, R. Bindra G. Rembouskosetal: *II Prenat; Diagn.* 2003;- Vol. 23; - P. 306-310
16. Timor E., Platt L. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:569-75
17. Равич-Щербо И. В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. Учебник. Москва: Издательство Аспект-Пресс; 1999. – 446 с.
18. Chabrier S., Husson B., Dinomais M. et al. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. In: *J Thromb Res.*, 2011, 127(1):13-22
19. Guiraut C., Cauchon N., Lepage M., Sébire G. Perinatal Arterial Ischemic Stroke Is Associated to Materno-Fetal Immune Activation and Intracranial Arteritis. In: *Int J Mol Sci.*, 2016; 17(12). pii: E1-980
20. Kirton A, deVeber G. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2009;40(3):205-214
21. Raymond F., Whittaker J., Jenkins L., Lench N., Chitty L. Molecular prenatal diagnosis: the impact of modern technologies. *Prenat. Diagn.* 2010, 30(7), p. 674-681
22. Sprincean M. Biotehnologii contemporane în diagnosticarea prenatală a patologiilor genetice. În: NNOVIEWS. Buletin informativ-analitic. AITT. Chișinău, nr. 3, 2010, p. 8
23. Sprincean M. Medical-genetic counseling in the light of global biotechnology progress. In *Current Opinion in Biotechnology. European Biotechnology Congress 2013, 16-18 May 2013, Bratislava, Slovakia. Volume 24, July 2013, Supplement 1, Page S37. 5-Year Impact Factor: 9.006*
24. Zhong X., Hahn S., Holzgreve W. Prenatal identification of fetal genetic traits. *Lancet*, 2011, 357(9252), p. 310-331
25. Boukydis C.F., Treadwell M.C., Delaney-BlackV et al. 2006. Women's responses to ultrasound examinations during routine screens in an obstetric clinic. *The Journal of Ultrasound in Medicine* 25: 721-8.

MARIA SCURTUL, CHIRIL BOICIUC, DANIELA BLĂNIȚĂ, TAMARA CROITORI,  
NICOLETA LAZARI, NATALIA UȘURELU\*

## MOLECULAR GENETICS IN PHENYLKETONURIA IN REPUBLIC OF MOLDOVA (2018- 2019)

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

### REZUMAT

#### SPECIFICUL MOLECULAR GENETIC ÎN FENILCETONURIE ÎN REPUBLICA MOLDOVA (anii 2018-2019)

**Introducere:** Fenilcetonuria (PKU) este o patologie autosomal recesivă, cauzată de deficiența enzimei fenilalanin hidroxilaza, care duce la acumularea fenilalaninei (*Phe*) serice, cauzând retard mental.

**Scopul lucrării:** Diagnosticarea PKU în baza screeningului neonatal, organizat în perioada 2018-2019, precum și cercetarea, la nivel molecular genetic, a pacienților identificați pentru a stabili mutațiile cauzatoare de boală.

**Material și metode:** În perioada 2018-2019 au fost supuși screeningului 62943 de nou-născuți din Moldova (rata de screening 96,16%), în baza metodei fluorometrice. La 17 copii a fost detectată PKU, iar 11 au fost testați genetic prin metoda PCR/RFLP la 6 mutații în gena PAH (*p.R408W*, *p.P281L*, *p.L48S*, *p.R158Q*, *p.R252W*, *p.R261Q*) și secvențierea exonilor 2,3,5,6-8,10-13 ai genei PAH după metoda Sanger.

**Rezultate:** Analiza molecular-genetică prin PCR/RFLP a permis detectarea mutațiilor în 45,45% de cazuri. Cel mai frecvent genotip a fost *p.R408W/p.L48S*, stabilit la 3 pacienți. Analiza suplimentară prin metoda Sanger a permis detectarea genotipului complet în restul cazurilor, determinând mutații de tip splicing (*IVS7+4A>G*, *IVS11+7T>C*, *IVS12+1G>A*), missense (*p.A342T*) și nonsense (*p.R111\**).

**Concluzii:** În urma studiului a fost detectat un spectru de mutații specifice cohortei PKU din Moldova, datorită metodelor eficiente de screening și diagnostic.

**Cuvinte-cheie:** fenilcetonurie, gena fenilalanin hidroxilazei, screening neonatal.

### РЕЗЮМЕ

#### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИКА ФЕНИЛКЕТОНУРИИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА (2018- 2019)

**Введение:** Фенилкетонурия (ФКУ) – это генетическое заболевание с аутосомно рецессивной моделью наследования обусловленное дефицитом фенилаланин- гидроксилазы. Дисфункция данного фермента приводит к накоплению фенилаланина в крови и последующим дегенеративным процессам в нервной системе.

**Цель:** Целью исследования была диагностика пациентов с ФКУ с помощью неонатального скрининга, в период 2018-2019 годов, а так же проведение молекулярно- генетического изучения пациентов для идентификации мутаций в гене PAH.

**Материалы и методы:** В период 2018-2019 годов, неонатальному скринингу подверглись 62943 новорожденных (доля 96,16%), по средством флуорометрического метода. У 17 детей была выявлена ФКУ, 11 из которых были подвержены ПЦР/ПДРФ анализу с целью выявления 6 частых мутаций в гене PAH (*p.R408W*, *p.P281L*, *p.L48S*, *p.R158Q*, *p.R252W*, *p.R261Q*) и секвенированию экзонов 2,3,5,6-8,10-13 гена PAH при помощи капиллярного электрофореза по методике Sanger.

**Результаты:** В результате проведения скрининга, были выявлены 376 подозреваемых случаев ФКУ, у которых показатели фенилаланина были больше 3 мг/дЛ, Образцы ДНК были получены у 11 из 17 подтвержденных пациентов. Молекулярно- генетическое исследование при помощи ПЦР/ПДРФ, позволило выявить мутации в 45,45% случаев. Самым распространённым генотипом оказался *p.R408W/p.L48S*, выявленный у 3 пациентов. Пополнение исследования результатами секвенирования кодирующей части гена *PAH* позволило определить полный генотип в остальных случаях.

**Ключевые слова:** фенилкетонурия, ген фенилаланин-гидроксилазы, фенилаланин.

**Introduction.** Phenylketonuria (*PKU*) is an autosomal recessive disorder, caused by phenylalanine hydroxylase deficiency. Phenylalanine hydroxylase enzyme is encoded by *PAH* gene located on the long arm of the chromosome 12. This enzyme has tetrahydrobiopterin (*BH4*) as endogenous cofactor, and together they lead to conversion of phenylalanine (*Phe*) into tyrosine. Due to presence of mutations in *PAH* gene, the enzyme is not able to work properly, so that the level of *Phe* increases. The main symptom of *PKU* is mental retardation, associated with eczema, lower pigmentation, and others<sup>1</sup>.

In many studies there was observed a direct correlation between enzyme dysfunction and the level of *Phe* blood accumulation, determining the nervous system damage<sup>2</sup>. There are known “major” and “minor” mutations in *PAH* gene associated with different forms of severity<sup>3</sup>. The typical and the most severe is classical *PKU*, when phenylalanine hydroxylase protein is non-working, contributing to high *Phe* concentration in blood (>1200 µmol/L). Mild *PKU*, is a form that is characterized by an increased activity of phenylalanine hydroxylase in comparison with classic form and moderate severity of disease manifestation, having lower *Phe* blood levels. Those forms particularly require prompt treatment in order to prevent severe mental retardation. The third type- Hyperphenylalaninemia can be described by slightly elevated *Phe* blood levels (<600 µmol/L), and lower risks associated with mental retardation. There were reported missense, nonsense, splicing mutations, and deletions in *PAH* gene, causing *PKU*. In addition, there are atypical forms of *PKU*, independent of *PAH* gene, encountered in approximately 2% of cases, caused by *BH4* dependent enzymes (PTPS, SR, DHPR, GTPCH)<sup>4</sup>.

It is extremely important to detect *PKU* before the onset of the disease to start the treatment and to prevent mental retardation and other outcomes induced by the disease<sup>2</sup>. In the Republic of Moldova, the neonatal screening was performed for the first time in 1989, started as a pilot program that was extended to national level, now covering 95-98% of newborns<sup>5</sup>. Previous assessment showed that the frequency of *PKU* in Republic of Moldova is 1 to 7325 newborns<sup>6</sup>.

**The aim of the study** was to identify the pathologic genotypes that caused abnormalities in *Phe* metabolism in *PKU* patients identified during 2018-2019.

**Material and Methods.** The DNA samples, collected from 11 newborns out of 17 with *Phe* blood level higher than 3 mg/dL, identified in 2018-2019 through neonatal screening were used as materials for the given study. The fluorometric method with McCaman&Robins modification was used as the main technique of *Phe* quantification, based on detection kits from Anilabsystems (Finland) for neonatal screening<sup>6</sup>.

The first step in molecular genetic testing was checking the patient for 6 common mutations (p.R408W, p.P281L, p.L48S, p.R158Q, p.R252W, p.R261Q) by *PCR/RFLP*<sup>7</sup>. In those cases when full pathological genotype could not be detected by *PCR/RFLP*, Sanger Sequencing was used for 2,3,5-7,10-12 exons and adjacent at least 10-15 bp of intron region<sup>8</sup>. Sanger Sequencing was performed on ABI Genetic Analyzer equipment (USA), using BigDye Terminator v3.1 as sequencing chemistry. Capillary electrophoresis was performed using 50 cm array and POP7 as polymer<sup>9</sup>. The obtained raw data were analyzed using “SeqA 6” and “SeqScape 3”<sup>10</sup>. The resulted sequences of *PAH* gene were aligned to NG\_008690.2 reference. Meanwhile, the identified genetic variants were described accordingly to HGVS nomenclature and using as reference NM\_000277.3 sequence<sup>11</sup>.

The next step was the estimation of variant pathogenicity, using *in silico* prediction algorithms suitable for missense variants (PolyPhen-2 and SIFT), for splicing mutations (NetGene2 and FSPLICE), and BIOPKU database (BIOPKU, <http://www.biopku.org>) for descriptions of known mutations in *PAH* gene. The PolyPhen-2 tool is based on the principle of sequence analysis, protein function and its structure, along with the phylogenetic conservation that allows prediction of the effect of the mutation on the amino acid sequence. At the same time, SIFT uses evolutionary conservation as the main policy for prediction of the effect on the protein structure<sup>12</sup>. The NetGene2 service is based on neural networks that detect the locations of splice sites<sup>13</sup>. The FSPLICE tools is a species- specific splice site predictor based on weight matrices model<sup>12</sup>.

**Results.** The first part of the molecular aspect of the study was based on *PCR/RFLP* method that had a solid role in diagnosis of Moldovan *PKU* cohort. It is specific for detection of six mutations (*p.R408W*, *p.P281L*, *p.L48S*, *p.R158Q*, *p.R252W*, *p.R261Q*) that were frequently encountered in Moldovan population. In 11 patients that were taken into account in the research, *PCR/RFLP* led to revealing of six genotypes out of total (54,55%).

The *PCR/RFLP* analysis revealed that *p.R408W* was the most frequent mutation in the studied patients (45,45%), followed by *p.L48S* (13,64%). These two mutations made up the most frequent genotype in our *PKU* cohort *p.R408W/p.L48S*, detected in three patients (27,27%) during these two years. The *p.R408W* mutation in homozygous state was being observed in two patients from total of 11 (18,18%). The other six variants occurred in one patient at a time, without any repetition.

The study was replenished with data from Sanger Sequencing that contributed to the elevation of the detection rate to approximately 100%, by completing the existent genotypes with 11 mutations (*IVS7+4A>G*, *IVS11+7T>C*, *IVS12+1G>A*, *p.R111X*, *p.A342T*, *c.1065+97G>A*, *c.1065+245A>T*, *c.1066-236C>T*, *L385L*, *Q232Q*, *V245V*). Considering that Sanger Sequencing allows analysis of a region of DNA around 1000 bp, the results using this method brought diversity into the range of mutations. After the analysis using prediction tools (SIFT, PolyPhen) and BIOPKU database, five of them were classified as pathological. Other three were identified as splicing mutations (*IVS7+4A>G*, *IVS11+7T>C*, *IVS12+1G>A*) analyzed by NetGene2 and FSPLICE, affecting the splice site and making the protein shorter.

The five mutations analyzed with VEP showed little difference in results. According to SIFT, all variants received a score of 0, being classified as deleterious on the protein. At the same time, PolyPhen-2 attributed 4 out of 5 mutations a

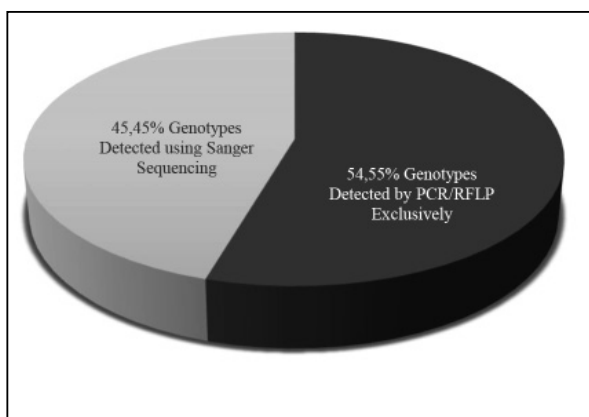
score of 1 (likely pathogenic), except *p.R261Q*, this variant receiving a score of 0.997 (probably pathogenic). Based on ClinVar archives, all the mutations are pathogenic or likely pathogenic, only *p.A342T* was not classified in any category because of lack of data (tab 2).

It is important to mention that not all the exons in the *PAH* gene have been sequenced due to lack of specific primers for exons 1, 4, 8, 9, and 13. But at the same time, in the studied cases, there were obtained the mutations inducing *PKU*, so having the suggestion that the pathological mutations are not located in the unanalyzed exons. After the analysis of pathogenicity, using various prediction tools and BIOPKU database, five of them were classified as pathologic. From those five pathological variants, one was identified as a nonsense mutation (*p.R111\**), because of the severe structural modifications in the protein it produces, due to a premature stop codon in exon 3 (fig. 2). According to BIOPKU database, this variant was first reported in 1992, being a null mutation localized in regulatory domain.

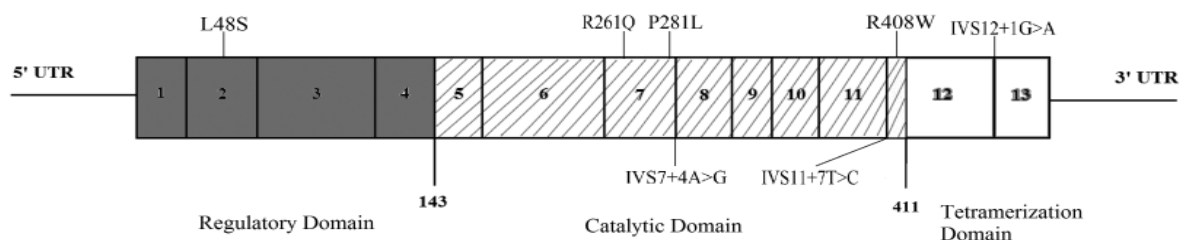
A missense variant detected in a single patient from the study was *p.A342T*, localized in the exon 10 (fig. 2). Prediction tools as SIFT and PolyPhen-2 estimated its pathogenicity accordingly to the negative score (SIFT-0,0 (deleterious), PolyPhen-2- 1,0 (deleterious)) (tab.2). By consulting with BIOPKU database, it was demonstrated that this variant was already identified in *PKU* patients, being mentioned for the first time in 1992. This mutation affects the catalytic domain, but at the same time, the enzyme activity of *PAH* was demonstrated to be around 26%. Therefore, it can be concluded that this variant leads to a milder phenotype of *PKU*.

Due to Sequencing analysis of *PAH* gene, there were identified three different splicing mutations, that were the most frequent type of mutation in the given cohort. According to the fact that splicing variants are usually localized near exon-intron junction, it was not possible to use SIFT and PolyPhen-2 as prediction tools, only suitable for missense variants. To identify the effect on splicing of the given variants NetGene2 and FSPLICE tools were used, especially designed for detecting donor/acceptor regions that makes possible to check whether the splice site is lost or not. The analysis showed that all three mutations *IVS7+4A>G*, *IVS11+7T>C*, *IVS12+1G>A* are produced in donor/acceptor regions, resulting in deletion of splice site and consequently to a shorter protein with altered amino acid sequence, so it was possible to assume that those variants are pathological.

The *IVS12+1G>A* was identified in two patients in heterozygous state. This variant is a substitution of guanine with adenine, localized in intron 12 (fig.2), being reported in BIOPKU database as a pathologic mutation



**Fig. 1.** Rate of molecular genetic tests in diagnostics of *PKU* by various methods



**Figure 2.** PAH gene structure and mutation localization

(tab. 3). Another splicing mutation identified in the studied *PKU* cohort was *IVS7+4A>G*, found in intron 7 (fig.2). The analysis of the sequence in NetGene2 and FSPLICE showed that this nucleotide substitution provokes splicing site disappearing, which suggested that this variant is a pathologic one. Moreover, *IVS7+4A>G* was reported in BIOPKU database as a null mutation,

causing a severe form of *PKU*. Another identified splicing variant is *IVS11+7T>C*. This mutation brought some uncertainties in the study because the analysis with NetGene2 and FSPLICE showed no change in the splice site, caused by this mutation, and there were no records with it in BIOPKU database. However, it can be assumed that this variant is pathologic, due to the fact,

**Table 1.**

PAH gene mutations detected in *PKU* cohort 2018-2019

Patient number	Allele 1	Allele 2	Method of Detection
1	R408W	L48S	PCR/RFLP
2	R408W	P281L	PCR/RFLP
3	R408W	L48S	PCR/RFLP
4	<i>IVS7+4A&gt;G</i>	<i>IVS11+7T&gt;C</i>	Sequencing
5	R261Q	A342T	Combined
6	P281L	<i>IVS12+1G&gt;A</i>	Combined
7	R408W	R408W	PCR/RFLP
8	R408W	R408W	PCR/RFLP
9	R408W	L48S	PCR/RFLP
10	R408W	R111*	Combined
11	R408W	<i>IVS12+1G&gt;A</i>	Combined

**Table 2.**

Effect Prediction of Missense PAH Gene Variants Using Prediction Tools

HGVS Nomenclature	dbSNP Nomenclature	SIFT Score (interpretation)	Polyphen Score (interpretation)	ClinVar clinical significance
R408W	rs5030858	0 (deleterious)	1 (likely pathogenic)	Pathogenic
L48S	rs5030841	0 (deleterious)	1 (likely pathogenic)	Pathogenic
P281L	rs5030851	0 (deleterious)	1 (likely pathogenic)	Pathogenic/ likely pathogenic
R261Q	rs5030849	0 (deleterious)	0,997 (probably damaging)	Pathogenic
A342T	rs62507282	0 (deleterious)	1 (likely pathogenic)	Not provided



for the first, the patient shows high *Phe* blood levels, and additionally in BIOPKU database there were other splice mutations in intron 11, that are located further in the intron sequence (*ex.IVS11+17G>A, IVS11+20G>C*), showing that the splice site donor or acceptor is larger than it was thought to be. Despite this fact, a functional analysis should be performed in order to understand the full influence of the variant on the *PAH* enzyme structure.

2. The results showed that *p.R408W* and *p.L48S* mutations prevailed in PKU patients diagnosed in 2018-2019 in Moldova, along with a majored proportion of splicing mutations.

3. The prediction tools proved to be extremely important in gene mutations interpretation in order understand the form of PKU and to decide on the final necessity of the life- treating diet and prenatal diagnosis as well.

**Table 3.**

Splice Site Lost Prediction in Intron Variants of PAH Gene

Mutation	NetGene2		FSPLICE	
	Normal	Mutant	Normal	Mutant
IVS7+4A>G	GTGaGTACTG 0.93 confidence donor site	GTGgGTACTG 0.60 confidence donor site	GAACCGTgGTA >90% donor site	GAACCGTgGTA 0% donor site
IVS11+7T>C	GTGAGGtGGT 0.96 confidence donor site	GTGAGGcGGT 1.0 confidence donor site	GTAAGGTGAGGt >90% donor site	GTAAGGTGAGGc >90% donor site
IVS12+1G>A	gTAAGTAATT 0.95 confidence donor site	aTAAGTAATT 0.00 confidence donor site	TAACAgTAAGTA >90% donor site	TAACAaTAAGTA 0% donor site

Finally, all the included patients with PKU have been identified with two pathological mutations that caused the disease. However, using Sanger Sequencing, it was possible to detect six non- pathological variants additionally in our PKU patients. Three of them were silent mutations (*p.L385L, p.Q232Q, p.V245V*) localized in the coding region, without affecting the amino acid sequence, accordingly to “SecScape 3” program. The other three were identified in the deep intron region that cannot usually affect the normal splicing of the mRNA (*c.1065+97G>A, c.1065+245A>T, c.1066-236C>T*)<sup>8</sup>.

**Discussions.** Given all that, during the experience of the lab, an optimal algorithm of PKU diagnostics was elaborated. This algorithm consists of a combination of this two techniques (PCR/RFLP, Sanger Sequencing) that demonstrated a good performance, cost- effectiveness while the detection rate was high. The complete genotyping of the PKU patients is essential for establishing the form of PKU and brings consent in diet necessity. Additionally, it is used for final acceptance of the disease by patient and prenatal tests in the future if asked for.

**Conclusions**

1. During the molecular genetic diagnostics, all the pathologic mutations have been detected in the studied group. The combination of *PCR/RFLP* and Sanger Sequencing was established as very successful approach, achieving high performance results.

**Bibliography**

1. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1-56. doi:10.1186/s13023-017-0685-2
2. Vliet D Van, Wegberg AMJ Van, Ahring K, et al. Can untreated PKU patients escape from intellectual disability ? A systematic review. 2018:1-6.
3. Scurtul Maria, Chiril Boiciuc, Daniela Blăniță, Victoria Sacară NU. PHENOTYPE PREDICTION IN PHENYLKETONURIA PATIENTS FROM MOLDOVA BASED ON GENOTYPE DATA. *Bul Perinatol.* 2020.
4. Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(5):63-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114196> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5669513>.
5. Zerjav Tansek M, Groselj U, Angelkova N, et al. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe - Survey results from 11 countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):1-7. doi:10.1186/s13023-015-0283-0
6. Chiril Boiciuc, Natalia Ușurelu, Mihail Strătilă VS. Fenilcetonuria În Republica Moldova. Diagnosticul prin screening neonatal și analiza molecular-genetică. *A VI- a Conferință Internațională - Zilele Neonatol Mold.* 2013;Văratec:146-153.

7. Chiril Boiciuc, Natalia Ușurelu VS. Analiza molecular-genetică a genei PAH la pacienții cu PKU din Republica Moldova. *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2014:227-232.
8. Anna A, Monika G. Splicing mutations in human genetic disorders: examples, detection, and confirmation. 2018:253-268.
9. K. Boiciuc, N. Ușurelu VS. *Metode de diagnostic clinic și de laborator în genetica medicală*; 2019.
10. Chiril Boiciuc VS. Secvențierea ADN-ULUI. *METOD DIAGNOSTIC Clin. și lab. în genet. MEDICALĂ*. 2019:55-63.
11. Dunnen JT, Den, Dagleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. 2016. doi:10.1002/humu.22981
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S. ACMG Standards and Guidelines Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
13. Brunak S, Engelbrecht J. Prediction of Human mRNA Donor and Acceptor Sites from the DNA Sequence. 1991:49-65.

© Ala Curteanu<sup>1</sup>, Ala Siric<sup>2</sup>, Ala Jitarciuc<sup>1</sup>, Tatiana Carauș<sup>1</sup>, Diana Vlasov<sup>1</sup>

ALA CURTEANU<sup>1</sup>, ALA SIRIC<sup>2</sup>, ALA JITARCIUC<sup>1</sup>, TATIANA CARAUȘ<sup>1</sup>, DIANA VLASOV<sup>1</sup>

## REZULTATELE DEZVOLTĂRII NEUROLOGICE A COPIILOR PREMATURI ȘI LA TERMEN ÎN PERIOADA COPILĂRIEI

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului  
<sup>2</sup>Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii

### SUMMARY

#### RESULTS OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF PREMATURE AND TERM CHILDREN IN CHILDHOOD

Complications of perinatal period contribute significantly to the morbidity and disability of infants.

**The aim of the study** was to monitor in the medium term (up to 7 years) the neurological sequelae in children who after attending the Neonatal Follow-up Program were enrolled into neurological recovery / rehabilitation therapy programs.

**Material and methods.** We conducted a catamnestic study of 104 children (38 (36,54%) premature and 66 (63,46%) term), beneficiaries of rehabilitation programs offered by the Republican Rehabilitation Center for Children (RRCC), and analyzed the particularities recovery therapy according to gestational age, sex of the child, place of residence, established clinical diagnosis.

**Results.** During the rehabilitation period, children were more frequently affected by specific mixed developmental disorders in 48 (46,15%) cases, cerebral palsy (CP) in 44 (42,31%) cases, followed by other paralytic syndromes in 7 (6,73%) cases, other brain injuries in 3 (2,88%) cases and hydrocephalus in 2 (1,92%) cases. Specific mixed developmental disorders prevailed in premature infants in 28 (73,68%) cases, and CP in preterm infants in 36 (54,55%) cases ( $p < 0.001$ ). The analysis of the number of hospitalizations at RRCC showed that 5 and more hospitalizations were mainly required for children with CP in 12 (27,27%) cases, which also had the longest total duration of rehabilitation treatment of  $51,86 \pm 49,54$  DS days ( $p < 0,05$ ), and performed the last hospitalization at the age of more than  $35,97 \pm 13,32$  months, compared with children with other pathologies and the average on the whole group of children of  $28,67 \pm 13,15$  months,  $p < 0,05$ .

**Conclusions.** Specific mixed developmental disorders, especially in premature infants, and CP, especially in full-term infants, prevailed in the nosological structure of the catamnestic study and determined the duration, onset, and end of the recovery treatment.

**Key words:** infant, neonatal follow-up, developmental disorder, rehabilitation

### РЕЗЮМЕ

#### РЕЗУЛЬТАТЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ И ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Осложнения перинатального периода в значительной степени способствуют заболеваемости и инвалидности младенцев.

**Целью статьи** был мониторинг в среднесрочной перспективе (до 7 лет) неврологических осложнений у детей, которые после участия в программе катamnестического наблюдения были включены в программы неврологического восстановления / реабилитационной терапии.

**Материал и методы.** Мы провели катamnестическое исследование 104 детей (38 (36,54%) недоношенных и 66 (63,46%) доношенных), бенефициаров реабилитационных программ, предлагаемых Республиканским Реабилитационным Центром для Детей (РРЦД), и проанализировали особенности восстановительной терапии в зависимости от срока беременности, пола ребенка, места жительства, установленного основного клинического диагноза.

**Rezultate.** В период реабилитации дети чаще страдали специфическими смешанными расстройствами развития в 48 (46,15%) случаях, церебральным параличом (ДЦП) – в 44 (42,31%) случаях, другими паралитическими синдромами – в 7 (6,73%) случаях, другими поражениями мозга – в 3 (2,88%) случаях и гидроцефалией в 2 (1,92%) случаях. Специфические смешанные нарушения развития преобладали у недоношенных детей в 28 (73,68%) случаях, ДЦП у недоношенных – в 36 (54,55%) случаях ( $p < 0,001$ ). Анализ количества госпитализаций в РРЦД показал, что в 5 и более случаев госпитализация в основном потребовалась детям с ДЦП в 12 (27,27%) случаях, у которых была и наибольшая общая продолжительность реабилитационного лечения  $51,86 \pm 49,54$  дня SD ( $p < 0,05$ ), а последняя госпитализация была проведена в возрасте более  $35,97 \pm 13,32$  месяцев, по сравнению с детьми с другими патологиями и средним по группе детей  $28,67 \pm 13,15$  месяцев,  $p < 0,05$ .

**Выводы.** В нозологической структуре катamnестического исследования преобладали специфические смешанные нарушения развития, особенно у недоношенных детей, и ДЦП, особенно у доношенных, которые определяли продолжительность, начало и окончание восстановительного лечения.

**Ключевые слова:** младенец, катamnестическое наблюдение, нарушение развития, реабилитация.

**Introducere.** Complicațiile perioadei perinatale contribuie semnificativ la mortalitatea și morbiditatea sugariilor. Printre aceste complicații nașterea prematură afecțează în fiecare an aproximativ 11,1% dintre sugarii din întreaga lume [1]. Nașterea prematură și complicațiile neonatale asociate acesteia reprezintă principala cauză de deces și dizabilitate în perioada copilăriei, în țările cu venituri medii și joase [2].

Problema dezvoltării neurologice a copiilor adânc prematuri suscită interesul savanților din timpul când îngrijirile intensive au început să le fie oferite. Dizabilitățile rămân a fi o provocare pe fundalul creșterii supraviețuirii acestor copii, cu toate că terapiile salvatoare au micșorat frecvența paraliziei cerebrale de la 25-30% (aa. 1960-85) la 13-15% [3]. În 2010, din 13 mil. prematuri născuți pe glob, 345.000 (2,7%) au avut dereglări neurodevelpmentale moderate și severe și 567.000 (4,4%) – ușoare [1, 4]. La nivel mondial, 52% din copiii cu vârsta de gestație (v.g.) <28 săptămâni și 24% din cei cu v.g. 28-31 săptămâni, ce supraviețuiesc perioada neonatală, suferă un anumit nivel de deficit neurodevelpmental. Copiii prematuri prezintă adesea un handicap pe termen lung în mai mult de un domeniu, inclusiv retard de dezvoltare în domeniile cognitiv, de comunicare expresivă, manifestă deficiențe motorii, precum și alte disfuncții neurologice [5]. Sugarii din grupul de risc sporit prezintă un pericol crescut pentru tulburări fizice și mentale, creștere încetinită la ei se atestă frecvent boli cronice care încep în copilărie și durează pe parcursul maturității [6, 7]. Prin urmare, aceste patologii contribuie în mare măsură la povara globală a maladiilor [5].

Este cunoscut că dezvoltarea neurologică depinde în primul rând de vârsta de gestație a copilului, care corelează cu maturitatea biologică a creierului. Datele noastre obținute pe un lot de copii prematuri la 2 ani de vârstă corectată (v.c.), indică prezența retardului sever pe domeniul motor la copiii născuți la vârsta  $\leq 28$  săptămâni, comparativ cu copiii cu v.g. 32-34 săptămâni ( $p < 0,05$ ), 19 (8,3%) copii fiind diagnosticați cu risc de paralizie cerebrală (PC) [8]. În cadrul proiectului instituțional “Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor

de prevenire a complicațiilor infecțioase”, implementat de Laboratorul de perinatologie în anii 2011-2014, am stabilit că, la 2 ani v.c. nou-născuții cu greutatea sub 1500 g aveau o frecvență mai înaltă a dereglărilor neurologice severe, atunci când perioada neonatală evoluează cu infecție (15,38%), comparativ cu lipsa ei (5,88%),  $p < 0,001$ , ceea ce plasează factorul infecțios pe locul doi pentru o neurodezvoltare compromisă [8].

Reviurile existente accentuează lipsa datelor privitor la stare de sănătate și neurodezvoltarea copiilor extrem de prematuri în țările CSI [1]. S-a demonstrat că intervenția timpurie (IT) are un efect imediat pozitiv de la 50 la 75% cazuri asupra dezvoltării neurologice [9], o metaanaliză a arătat că IT ameliorează rezultatele cognitive la 2 ani [10]. În Republica Moldova se acordă o atenție sporită copiilor născuți prematur mai ales din anul 2008, când oficial au fost adoptate noile criterii ale viabilității recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ca urmare, supraviețuirea prematurilor cu greutatea sub 1000 g a crescut de la 1,64% (2000) la 31,7% (2008) și la 45,3% (2019). În paralel cu asigurarea disponibilității intervențiilor necesare pentru îngrijirea prematurilor în perioada acută la Institutul Mamei și Copilului (IMC) a fost creat, în anul 2008, Centrul de supraveghere a copiilor din grupuri de risc, îndeosebi cei prematuri, pentru a asigura supravegherea dezvoltării neurologice a copiilor pe parcursul primilor 2 ani de viață [11]. În același an, a fost deschis Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii, unde copiii născuți prematuri și cei cu risc de dezvoltare a patologiei neurologice au fost încadrați în programe de abilitare/reabilitare. Ulterior (2017) a fost lansat serviciul de intervenție timpurie la nivel național.

Urmare a cercetărilor precedente care s-au focusat pe dezvoltarea neurologică a copiilor din grupurile de risc în perioada primilor 2 ani de viață [8], în cadrul proiectului instituțional “Prevenirea dizabilităților, inclusiv a paraliziei cerebrale (PC), la copiii prematuri prin creșterea accesului la servicii calitative și echitabile de detecție și intervenție timpurie” (2015-2019), am întreprins un studiu retrospectiv și am urmărit dezvoltarea acestor copii pe termen mediu.

**Scopul lucrării** a fost de a supraveghea pe termen mediu sechelele neurologice la copiii prematuri și cei născuți, la termen în perioada de după supravegherea neonatală, aflați la etapa de recuperare / reabilitare neurologică în funcție de durată a tratamentului, patologia neurologică depistată și acțiunea unor factori demografici.

**Material și metode.** Studiul a urmărit pentru o perioadă de cca 7 ani după naștere, starea de sănătate a copiilor, incluși în primii doi ani de viață în Programul de supraveghere neonatală (Followup neonatal), aflați la etapa de tratament de reabilitare / intervenție timpurie.

Pentru realizarea studiului catamnestic am colaborat cu Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii (CRRC) din mun. Chișinău din arhiva căruia am extras datele copiilor aflați în tratament de reabilitare / intervenție timpurie. Procesul de căutare a inclus copiii născuți în perioada anilor 2008-2015 care au fost încadrați în Programul de supraveghere neonatală, conform criteriilor: nou-născut prematur cu greutatea la naștere <1500 g; cu hemoragie intraventriculară de gradele III și IV; nou-născut la termen cu encefalopatie neonatală apreciată cu Sarnat de gradele II și III; cu convulsii neonatale,

durata medie a internărilor în zile, precum și vârsta copiilor la prima și la ultima internare în luni în funcție de vârsta de gestație (v.g.), sexul copilului, mediul de reședință, diagnosticul clinic de bază stabilit conform Clasificației Internaționale a Maladiilor, ediția X. Pe perioada de recuperare, copiii au beneficiat de programe de recuperare care nu sunt analizate în prezentul studiu.

Datele obținute au fost procesate folosind analiza de varianță unifactorială (ANOVA) și analiza frecvențelor prin statistica  $\chi^2$ .

**Rezultate.** Conform vârstei de gestație, 38 (36,54%) de copii erau născuți prematur și 66 (63,46%) la termen. Lotul copiilor investigați era format din 54 (51,92%) de băieți și 50 (48,08%) de fete, 60 (57,69%) copii proveneau din zona rurală și 44 (42,31%) din cea urbană,  $\chi^2$  2,615,  $p=0,106$ . În perioada neonatală, pneumoniile congenitale, sepsisul, hiperbilirubinemiile au prevalat statistic semnificativ la copiii prematuri ( $p<0,01$ ), iar sindromul convulsiv la copiii la termen ( $p<0,001$ ). Complicațiile pulmonare atribuite prematurității s-au stabilit la 64% din nou-născuții prematuri, iar encefalopatia neonatală la 40% din copiii la termen (Tabelul 1).

Tabelul 1.

**Structura morbidității copiilor în perioada neonatală**

Nosologii	Prematuri		La termen		Total		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Complicații pulmonare atribuite prematurității	23	63,88	0,00	0,00	23	22,11	$p<0,001$
Pneumonie congenitală	22	61,11	11	16,18	33	31,73	$p<0,001$
Sepsis	6	16,67	2	2,94	8	7,69	$p<0,05$
Meningită	3	8,33	2	2,94	5	4,81	$p>0,05$
Enterocolită ulceronectotică	1	2,78	1	1,47	2	1,92	$p>0,05$
Hiperbilirubinemie	8	22,22	4	5,88	12	11,53	$p<0,05$
Duct arterial patent	7	19,44	14	20,59	21	20,19	$p>0,05$
Hipertensiune pulmonară persistentă	2	5,56	7	10,29	9	8,65	$p>0,05$
Hipoglicemie	3	8,33	6	8,82	9	8,65	$p>0,05$
Sindrom convulsiv	1	2,78	25	36,76	26	25,0	$p<0,001$
Hemoragii cerebrale traumatice	0	0,00	10	14,71	10	9,62	$p>0,05$
Complicații cerebrale atribuite prematurității	1	2,78	0	0,00	1	0,96	$p>0,05$
Encefalopatie neonatală	0	0,00	27	39,71	27	25,96	$p<0,001$
Alte	19	52,77	6	8,82	25	24,03	$p<0,001$
Total	36	100	68	100	104	100	

nou-născut ventilat mecanic, cu hiperbilirubinemie severă, cu retard de dezvoltare intrauterină, etc. Astfel, din totalul de 682 copii, inclusiv (442 (64,8%) prematuri și 240 (35,2%) copii la termen), care au frecventat regulat Programul de supraveghere neonatală până în 2015, finalizându-l către vârsta de 2 ani, am identificat 118 beneficiari ai programelor de reabilitare ai CRRC. Din totalul de 118 copii au decedat 14 (10,94%) copii la termen ( $\chi^2$  7,677,  $p=0,006$ ), respectiv către începutul studiului au supraviețuit 104 copii, care au alcătuit lotul de studiu.

Am analizat un șir de indicatori, așa ca: durata totală și

Din totalul copiilor incluși în studiu, 63 (60,58%) au fost referiți către CRRC de către Serviciul de supraveghere neonatală și au finalizat acest program, iar alți 41 (39,42%) de copii au întrerupt Programul de supraveghere.

Cel mai frecvent copiii investigați s-au aflat la reabilitare pentru tulburările specifice mixte de dezvoltare - 48 (46,15%) de cazuri, paralizie cerebrală (PC) - 44 (42,31%) de cazuri, urmate de alte sindroame paralitice - 7 (6,73%) cazuri, alte leziuni cerebrale - 3 (2,88%) cazuri și hidrocefalie - 2 (1,92%) cazuri (Figura 1). Tulburările specifice mixte de dezvoltare au prevalat la copiii prematuri în 28

(73,68%) de cazuri, iar PC – la copiii născuți la termen în 36 (54,55%) de cazuri,  $\chi^2$  19,606,  $p=0,001$ . Din cele 8 cazuri de sindroame paralitice, altele decât PC, 6 (9,09%) au fost stabilite la copiii la termen.

cazuri, comparativ cu copiii cu tulburări specifice mixte de dezvoltare – un singur caz (2,08%),  $\chi^2$  25,498,  $p<0,001$ . Contrar, copiii cu tulburări nespecificate au efectuat mai frecvent câte o singură internare în 27 (56,25%) cazuri și

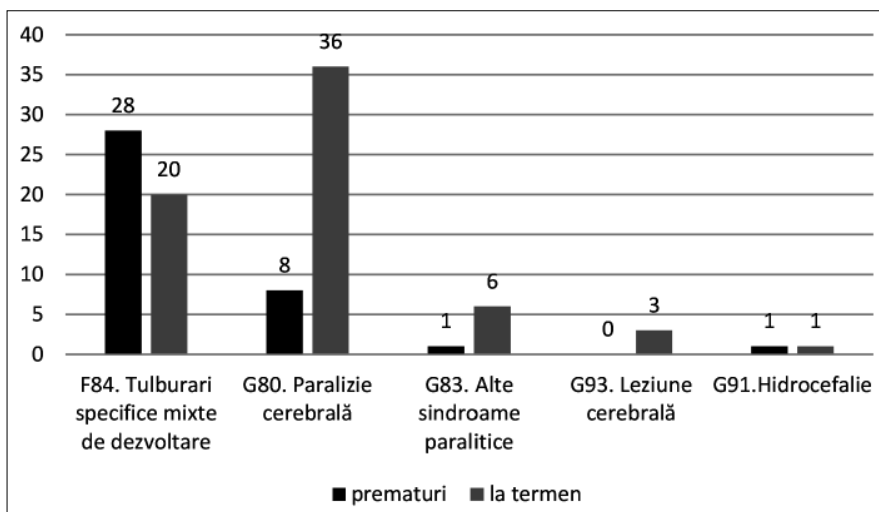


Figura 1. Patologia stabilită la copiii investigați în perioada de recuperare

Analiza internărilor copiilor la CRRC a constatat că cei mai mulți copii - 51 (49,04%) – au avut câte o internare, 38 (36,54%) copii au avut 2-5 internări și 15 (14,42%) copii mai mult de 5 internări. Nu se observă diferențe statistice semnificative ale numărului de internări, în funcție de vârsta de gestație a copiilor ( $\chi^2$  1,172,  $p=0,556$ ).

2-5 internări în 20 (41,67%) cazuri,  $\chi^2$  25,498,  $p<0,001$ . Menționăm că, în pofida faptului că acestor copii li s-a recomandat periodic cure de reabilitare în cadrul serviciului de intervenție timpurie, mulți din ei nu au beneficiat de tratament din diverse motive (patologii concomitente acute, cel mai frecvent infecții respiratorii, refuzul părinților).

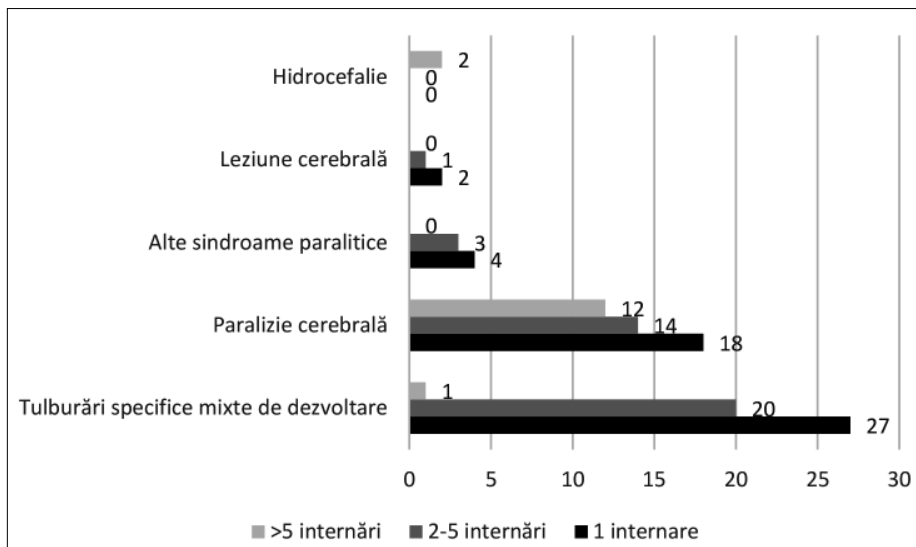


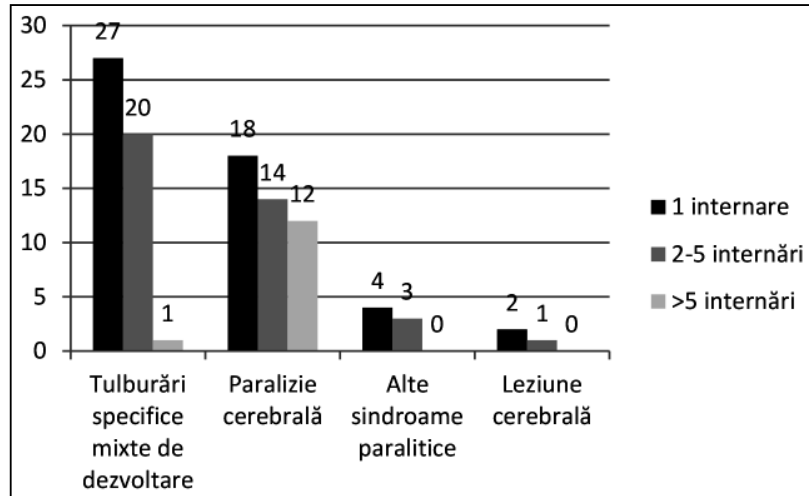
Figura 2. Numărul de internări în funcție de vârsta de gestație

În descreștere, numărul total de internări în raport cu patologia copilului s-a atribuit: tulburărilor specifice mixte de dezvoltare în 48 de cazuri, PC în 44 de cazuri, altor sindroame paralitice în 7 cazuri, altor leziuni cerebrale în 3 cazuri și hidrocefaliei în 2 cazuri.

Analiza numărului de internări la CRRC în funcție de patologia copilului a scos în evidență că 5 și mai multe internări au avut preponderent copiii cu PC - 12 (27,27%)

Studiind documentația care ne-a fost pusă la dispoziție de CRRC, am analizat terapia de recuperare în funcție de următorii factori: durată totală și medie, precum și debut și sfârșit al tratamentului de recuperare aferent vârstei de gestație a copilului, sexului, mediului de reședință, patologiei copilului.

Astfel, analiza duratei totale a terapiei de recuperare (exprimată în zile de internare) a constatat o diferență ne-



**Figura 3.** Numărul de internări în funcție de patologia copilului

semnificativă a indicatorului la copiii cu vârste de gestație diferite ( $36,21 \pm 26,90$  DS zile la prematuri și  $39,33 \pm 43,10$  DS zile la copiii la termen), cu toate acestea, mediana era dublu mai mare la copiii prematuri (31 zile), comparativ cu copiii la termen (16 zile), fapt care arată neomogenitatea grupurilor, fiind condiționată de o durată maximă a internărilor de 197 de zile la copiii la termen, comparativ cu 89 de zile la nou-născuții prematuri. Durata medie a internărilor în CRRC a fost de  $12,68 \pm 2,91$  DS (mediana 13,17) zile la prematuri și  $13,75 \pm 1,89$  DS (mediana 14) zile la copiii la termen și prevalează statistic semnificativ la copiii la termen ( $p < 0,05$ ). Nu se observă diferențe semnificative privind vârsta copilului în luni la prima și ultima internare în funcție de vârsta de gestație a copilului, totuși există o tendință pentru contactul mai timpuriu, dar și mai îndelungat cu serviciile de reabilitare în cazul copiilor prematuri ( $12,24 \pm 5,23$  DS luni și  $29,14 \pm 13,0$  DS luni, respectiv), comparativ cu copiii născuți la termen ( $14,46 \pm 8,35$  DS luni și  $28,28 \pm 13,51$  DS luni, respectiv). Fetele născute la termen au avut o durată totală mai îndelungată a terapiei de recuperare, decât băieții născuți la termen:  $54,87 \pm 56,26$  DS zile, comparativ cu  $26,39 \pm 21,15$  DS zile,  $p < 0,05$ . Între fetele și băieții născuți prematur se observă aceeași tendință ( $40,25 \pm 31,27$  DS zile, comparativ cu  $31,72 \pm 21,02$  DS zile), însă fără suport statistic. Per total mai multe fete - 13 (86,67%), au avut 5 și mai multe internări, comparativ cu o internare în 20 (39,22%) cazuri și 2-5 internări în 17 (44,74%) cazuri,  $p < 0,05$ . Pe de altă parte, băieții au avut mai multe cazuri de o singură internare (31 - 60,78%) și 2-5 internări (21 - 55,26%), comparativ cu circa 5 internări în 2 (13,33%) cazuri,  $p < 0,05$ .

Analiza nu a scos în evidență diferențe statistice între parametrii studiați care caracterizează terapia de recuperare (durata totală și medie de internare, vârsta la prima și ultima internare) între sugarii de diferită vârstă de gestație proveniți din medul urban și rural. Cu toate acestea, durata medie a internărilor a fost mai mare la copiii la termen ( $13,68 \pm 2,04$  DS zile) din zona rurală, comparativ

cu copiii prematuri originari din rural ( $11,71 \pm 3,77$  DS zile),  $p < 0,05$ .

Analizând durata, începutul și sfârșitul tratamentului oferit copiilor de CRRC, am stabilit că dacă durata totală a tratamentului pentru toate grupurile de copii bolnavi a fost de  $38,19 \pm 37,87$  DS (mediana 16) zile, atunci cea mai lungă durată totală a tratamentului de reabilitare au avut-o copiii cu PC -  $51,86 \pm 49,54$  DS (mediana 34) zile,  $p < 0,05$ . O durată totală mai scurtă a tratamentului au avut-o copiii cu alte sindroame paralitice ( $23,0 \pm 18,37$  DS zile) și copiii cu tulburări specifice mixte de dezvoltare ( $26,35 \pm 19,13$  DS zile). Tot copiii cu PC au fost pentru prima oară internați la CRRC la vârsta de  $16,69 \pm 8,81$  DS (mediana 14,7) luni, ceea ce este mai târziu, comparativ cu copiii cu alte patologii și media pe întregul lot de  $13,64 \pm 7,41$  DS (mediana 11,18) luni,  $p < 0,05$ . Menționăm faptul că copiii cu PC au efectuat ultima internare la o vârstă mai mare, de  $35,97 \pm 13,32$  (mediana 35,60) luni, comparativ cu copiii cu alte patologii și media pe întregul lot de copii de  $28,67 \pm 13,15$  (mediana 26,30) luni,  $p < 0,05$ . Durata totală a internărilor crește odată cu creșterea numărului internărilor. Astfel, dacă per total durata internărilor a constituit  $38,19 \pm 37,87$  zile, atunci copiii cu 5 și mai multe internări au avut o durată totală de internare de  $110,0 \pm 43,08$  zile, ceea ce reprezintă o diferență semnificativă cu durata totală de  $43,53 \pm 17,05$  zile corespunzătoare la 2-5 internări,  $p < 0,05$ .

Prima internare copiii examinați au făcut-o la  $13,64 \pm 7,41$  luni. Analiza datelor arată că vizite și internări mai timpurii, la  $11,57 \pm 6,27$  luni, au avut copiii cu circa 5 internări, fiind determinate de prezența unor îngrijorări majore. Tot copiii cu circa 5 internări au avut ultima internare la  $42,30 \pm 11,48$  luni, ceea ce este mai îndelungat, comparativ cu termenul ultimei internări la copiii care au făcut 2-5 internări,  $p < 0,05$ .

**Discuții.** Studiul catamnestic a furnizat date privind sechelele neurologice pe termen mediu (până la 7 ani) la copiii cu risc crescut de dezvoltare a dizabilităților ner-

urologice în primii 2 ani de viață. Supravegherea cam-tamnetică reprezintă o direcție costisitoare, cu toate că cercetările indică eficacitatea economică a acesteia [12]. Asemenea studii sunt limitate în regiunile Europei de Est și Balcanilor și extrem de importante în condițiile dezvoltării intensive a serviciilor de reanimare și terapie intensivă pentru nou-născuți și creșterea supraviețuirii copiilor extrem și foarte prematuri în republică [8]. Necesitatea studiilor axate pe rezultatele sănătății pe termen mediu al copiilor prematuri este în creștere, chiar și în cazul în care rata nașterii premature este în descreștere în Republica Moldova (5,1% în 1990, comparativ cu 3,0% în 2019) [13], rezultat care vine în contradicție cu datele studiului efectuat în 184 țări ale lumii care estimează o rată de 11,0% pentru Republica Moldova, similară ratei de la nivel global [14].

Cercetările arată că în perioada postnatală, ca nici într-o altă perioadă a ciclului vieții, există interconexiuni dintre starea de sănătate, dezvoltarea fizică și cea psihică [11]. Tulburările neurodezvoltării în primii ani de viață la copiii prematuri includ paralizia cerebrală (PC), retardul de dezvoltare sau dizabilitatea intelectuală, deficitul vizual și auditiv. Aproximativ 25% din supraviețuitorii foarte prematuri au morbiditate neurologică considerabilă, comparativ cu 4% din copiii cu greutate normală la naștere, care pot prezenta dizabilitate neurosenzorială considerabilă (Tabelul 2). [15]

perinatale și neonatale, așa ca infecțiile la copiii prematuri, leziunile hipoxiischemice și sindromul convulsiv la copiii la termen au contribuit la dezvoltarea sechelelor neurologice. Dereglările metabolismului energetic neuronale duc la dezvoltarea acidozei și spasmului îndelungat al arterelor cerebrale, apariția necrozei periventriculare în locurile trecerii tractului piramidal și fasciculului longitudinal al emisferelor creierului drept cauză de bază structurală a PC și retardului mental [12]. Antecedentele antenatale și factorii prenatali sunt importanți nu numai pentru PC, dar și pentru encefalopatia neonatală, care precedează PC în 20% cazuri la copiii la termen și cei prematuri [16]. Vom marca faptul că doar 13% din copii născuți la termen și care prezintă encefalopatie neonatală, sunt mai târziu diagnosticați cu PC. Conform studiilor epidemiologice, băieții sunt mai expuși riscului de PC, decât fetele în proporție de 1.3:1. La această diferență pot contribui dereglările cromozomiale recesive X-lincate, băieții fiind mai vulnerabili față de mutațiile genetice decât fetele [16]. În studiul nostru 23 (52,27%) fete au avut PC, 2 (100%) hidrocefalie care, posibil, a contribuit la durata mai îndelungată a terapiei de recuperare.

Jumătate din copiii la termen, comparativ cu a cincea parte a copiilor prematuri, au avut PC, fapt care a influențat durata totală și medie mai îndelungată a tratamentului de reabilitare la aceștia, precum și numărul mai mare de internări. Copiii cu PC, comparativ cu copiii cu

Tabelul 2.

**Rezultatele raportate pentru copiii prematuri, comparativ cu cei la termen [15]**

Rezultat	Copii prematuri	Copii la termen
Morbiditate neurodevelopmentală considerabilă	1 din 4	1 din 25
Paralizie cerebrală	10%	0,1%-0,2%
Dificultăți de învățare în perioada școlară	3 din 4	1 din 8
În perioada de maturitate		
- Dizabilitate intelectuală	1 din 22	1 din 250
- Probleme de comportament sau psihologice	1 din 40	1 din 500
- Probleme vizuale sau auditive, sau epilepsie	1 din 25	1 din 500
Spitalizări de 2-3 ori mai frecvente în copilăria timpurie		
Tensiune arterială sistolică mai înaltă în copilăria timpurie		
Flux de aer redus în testarea funcției respiratorii în copilăria timpurie		
Pierdere în greutate din copilărie până la vârsta de adult		
Abilități reduse de autoîngrijire		
Calitatea vieții legată de sănătate autoraportată	similară	

Printre leziunile care duc la dizabilitate, ratele PC au crescut semnificativ la copiii foarte prematuri, în proporție invers proporțională cu v.g. Studiile prevalenței PC sunt contradictorii, unele arătând că odată cu creșterea supraviețuirii copiilor adânci prematuri rata prevalenței PC a crescut, altele indicând descreșterea acesteia. Nu există vârstă de gestație scutită de apariția problemelor neurologice, inclusiv la copiii la termen. [16]

Copiii născuți la termen au alcătuit 2/3 din copiii incluși în prezentul studiu, comparativ cu 36% copii prematuri, ceea ce influențează rezultatele obținute. Patologia perioadei

alte patologii, au început terapia de recuperare la o vârstă mai mare și au finalizat-o mai târziu.

Rezultatele studiului demonstrează că originea dizabilităților pe termen mediu la copiii din grupul de risc pentru dezvoltarea neurologică compromisă își are rădăcini în perioada perinatală și explică trendul în creștere a ratei copiilor invalizi în Republica Moldova (15,4/1000) în 2003, comparativ cu 18,3/1000 (2019) cu tulburări mentale și de comportament, precum și cu boli ale sistemului nervos, ce se plasează pe locul 2 și, respectiv, 3 în structura invalidității copiilor.



## Concluzii

1. Studiile de catamneză sunt laborioase, îndeosebi în lipsa bazelor de date comune, când urmărirea la distanță și cea longitudinală a copiilor sunt complicate.
2. Copiii incluși în Programul de supraveghere neonatală cu risc pentru evoluția severă a patologiei neurologice sunt pacienții programelor de intervenție timpurie și recuperare oferite de CRRC. Urmărirea longitudinală a rezultatelor dezvoltării neurologice la copiii cu patologie neurologică severă a fost posibilă datorită colaborării interinstituționale. Spre regret, supravegherea mai îndelungată a copiilor cu probleme minore și medii ale dezvoltării neurologice în primii doi ani de viață este practic imposibilă. Se impune o colaborare strânsă cu instituțiile din sectorul de asistență medicală primară pentru acumularea datelor privind copiii cu evoluția normală, dereglările ușoare și medii ale dezvoltării neurologice a copiilor.
3. Tulburările specifice mixte de dezvoltare (46,15%), îndeosebi la copiii prematuri (73,68%), și PC (42,31%), îndeosebi la copiii născuți la termen (54,55%), au prevalat în structura morbidității nosologice în studiul catamnetic de față și au determinat durata, debutul și intensitatea tratamentului de recuperare.

## Bibliografie

1. Blencowe H., Lee Anne CC, Cousens Simon, Bahalim Adil et al. Preterm birth – associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatric Research*. Vol. 74, number s1. December 2013, p. 17-34.
2. Katz, J., Lee, A., Kozuki, N., Lawn, J., Cousens, S., Blencowe, H., ... Black, R. (2013). Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: A pooled country analysis. *The Lancet*. 382, 417-425.
3. Marret S, Ancel PY, Marpeau L, et al.; EpiPageStudy Group. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2007;110:72–80.
4. Barbara Stoll, Neliie I. Hansen, Adams Chapman Ira, Fanaroff Avroy, Hintz Susan. Neurodevelopmental and Growth Impairment among ELBW Infants with Neonatal Infections. *JAMA* 2004;292 (19): 2357-2365
5. Mwaniki, M., Atieno, M., Lawn, J., Newton, C. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: A systematic review. *The Lancet*. 379. 445-52.
6. UNICEF & World Health Organization. (2004). Low Birthweight: Country, regional, and global estimates.
7. Manuck, T., Sheng, X., Yoder, B., Varner, M. (2013). Correlation between initial neonatal and early childhood outcomes following preterm birth. *American Journal of Obstetrical Gynecology*.
8. Prematuritatea: aspecte obstetricale și neonatale. Monografie sub redacția prof. P. Stratulat, acad. Gh. Paladi, conf. Ș. Gațcan. Chișinău, 2013, pag. 454.
9. White K., Casto G. An integrate view of early intervention efficacy studies with at risk children. Implication for the handicapped. *Analysis and intervention in developmental disabilities*. 1985;5:7-31.
10. Spittle AJ, Orton AJ, Doyle LW, Boyle R. Early developmental intervention program pot hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database syst Dev*. 2007; 2:CD005495.
11. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 118 din 19.02.2010 „Cu privire la instituirea și implementarea serviciului republican de diagnostic și supraveghere a nou-născutului”.
12. Sorokina Z.Kh. International experience and analysis of various organizational models of care during delivery and nursing of extremely low birthweight infants. *Obstetrics and Gynecology*, 2010, no 5, p. 88-92.
13. Indicatori preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2018-2019. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Chișinău, 2020, 216 pagini.
14. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth, World Health Organisation. 2012. 126 pages.
15. Lex W. Doyle, Saroj Saigal. Long-term outcomes of very preterm or tiny Infants. *NeoReviews* 2009;10:e130-e137. P. 130-137.
16. Karin B. Nelson, Eve Blair. Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy born at or near term. *The New England Journal of Medicine*. 2015. P. 946-953

CRISTINA TOMACINSCHII<sup>1,2</sup>, RODICA SELEVESTRU<sup>1</sup>, SVETLANA ȘCIUCA<sup>1</sup>

## COMPLICAȚII LA NIVELUL SISTEMULUI RESPIRATOR LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE

<sup>1</sup> *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Departamentul Pediatrie*

<sup>2</sup> *IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
Clinica Pneumologie*

### SUMMARY

#### PULMONARY COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are caused by quantitative or qualitative defects of the immune system. Respiratory diseases are the initial and main manifestation and the common complication in most cases of PIDs.

**Aim:** evaluation of the pulmonary complications in children with primary immunodeficiency disorders.

**Methods:** were evaluated medical records of 13 children with primary immunodeficiencies. The patients were divided according to the type of PIDs (6 with antibody deficiency and 7 with combined immunodeficiencies). Data was analysed using descriptive statistics, with a 95% confidence interval.

**Results:** In the group of children with antibody deficiency PID the mean of serum immunoglobulin concentrations were: IgA  $0.05 \pm 0.03$  g/l; IgG  $2.24 \pm 1.46$  g/l; IgM  $0.82 \pm 0.45$  g/l; and about the basic immunophenotype profile: B lymphocyte (CD19)  $18.94 \pm 10.4\%$ ; T lymphocyte (CD3)  $27.3 \pm 11.18\%$ . In the case of patients with combined PID: IgA  $0.72 \pm 0.27$  g/l; IgG  $8.07 \pm 1.47$  g/l; IgM  $1.73 \pm 0.79$  g/l; CD19  $14.85 \pm 2.31\%$ ; CD3  $56.5 \pm 5.83\%$ . The common manifestations in all patients were bronchitis and pneumonia which were already complicated at the time of diagnosis or later with: atelectasis  $33.3\%:95\%CI, 4.3-77.7$ ; bronchiectasis  $50\%:95\%CI, 11.8-88.1$ ; lung destruction  $16.7\%$ ; empyema  $33.3\%:95\%CI, 4.3-77.7$ ; fibroatelectasis  $66.6\%:95\%CI, 22.2-95.6$  in children with antibody deficiency. In children with combined immunodeficiency have been recorded atelectasis  $14.2\%:95\%CI, 0.3-57.8$ ; bronchiectasis  $14.2\%$ ; lung destruction  $14.2\%$ ; empyema  $14.2\%$ . ENT manifestations predominated in antibody deficiency group: chronic otitis  $33.3\%$ , chronic sinusitis  $66.7\%$ .

**Conclusion:** Respiratory system complications are common in primary immunodeficiencies, with the predominance of severe and irreversible pulmonary complications in children with antibody deficiency.

**Keywords:** immunodeficiency, children, pulmonary complications

### РЕЗЮМЕ

#### ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, вызванные количественными и качественными дефектами компонентов иммунной системы. Вовлечение дыхательной системы, в большинстве случаев, является первичным и наиболее важным клиническим проявлением первичных иммунодефицитов, часто ассоциированное с осложнениями со стороны данной системы.

**Цель:** изучение осложнений со стороны дыхательной системы у детей с первичными иммунодефицитными заболеваниями.

**Методы и материалы:** были проанализированы 13 детей с первичным иммунодефицитом (ПИД). Пациенты были разделены на группы, в зависимости от типа ПИД (6 детей с дефицитом антител и 7 с комбинированным иммунодефицитом). Результаты были проанализированы с использованием дескриптивной статистики, подсчет доверительного интервала 95%.

**Rezultate:** в группе детей с ПИД через недостаток антител средняя концентрация иммуноглобулинов в плазме составила: IgA  $0.05 \pm 0.03$  г/л, IgG  $2.24 \pm 1.46$  г/л, IgM  $0.82 \pm 0.45$  г/л, а основной лимфоцитарный профиль: лимфоциты В (CD19)  $18.94 \pm 10.4\%$ , лимфоциты Т (CD3)  $27.3\% \pm 11.18$ . В случае пациентов с комбинированным иммунодефицитом: IgA  $0.72 \pm 0.27$  г/л, IgG  $8.07 \pm 1.47$  г/л, IgM  $1.73 \pm 0.79$  г/л, CD19  $14.85 \pm 2.31\%$ , CD3  $56.5\% \pm 5.83$ . Все пациенты с ПИД в анамнезе имели эпизоды бронхитов и пневмоний, которые протекали с осложнениями уже на момент постановки диагноза или в последствии с осложнениями: ателектазы  $33.3\%:95\%CI$ , 4.3-77.7, бронхоэктазы  $50\%:95\%CI$ , 11.8-88.1, деструктивные пневмонии  $16.7\%$ , эмпиема  $33.3\%$ , фиброателектазы  $66.6\%:95\%CI$ , 22.2-95.6 в группе детей с ПИД через дефицит антител. У детей с комбинированным ПИД были зарегистрированы ателектазы  $14.2\%:95\%CI$ , 0.3-57.7, бронхоэктазы  $14.2\%$ , деструктивные пневмонии  $14.2\%$ , эмпиема  $14.2\%$ . ЛОР заболевания чаще проявлялись в группе детей с ПИД с недостаточностью антител: отиты  $33.3\%$ , синуситы  $66.7\%$ .

**Выводы:** осложнения со стороны дыхательной системы являются частым проявлением первичных иммунодефицитов у детей, а ПИД с недостаточностью антител чаще ассоциируются с деструктивными, необратимыми процессами, с тяжелым течением.

**Ключевые слова:** иммунодефицит, дети, легочные осложнения.

**Introducere.** Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup de anomalii genetice care afectează cantitativ și/sau calitativ diferite componente ale sistemului imun înăscut și adaptativ [11,13]. Numărul de IDP a crescut exponențial odată cu avansarea metodelor de diagnostic genetic, la ora actuală fiind descrise mai mult de 350 de entități divizate în 8 grupe, deficiențele de anticorpi fiind cele mai frecvente, ele cuprinzând aproximativ 70-75% din numărul de IDP [1,2,8].

Defectele sistemului imun provoacă un spectru larg de manifestări clinice, inclusiv o susceptibilitate crescută la infecții, procese autoimune și malignități.

Infecțiile recurente ale tractului respirator cu localizare superioară și/sau inferioară se prezintă adesea ca prima și cea mai frecventă manifestare în tabloul clinic al imunodeficiențelor primare, în special în IDP cu afectare umorală (CVID, XLA, HlgM, deficit selectiv de IgA). Recurența și severitatea acestor infecții conduc la apariția complicațiilor la nivelul sistemului respirator de tipul: bronșectazii, formarea dopurilor de mucus, modificări fibrotice, emfizem, abces, empiem, procese destructive pulmonare [3-7]. În acest context, orice copil cu infecții respiratorii recurente cu evoluție severă care greu se supun tratamentului trebuie analizat ca un posibil pacient cu IDP [12]. Deoarece afectarea respiratorie este o cauză majoră a morbidității și principala cauză a mortalității (30-65%) atât la copiii, cât și la adulții cu IDP, diagnosticul precoce și terapia adecvată pot ameliora sau cel puțin pot încetini progresia acestor complicații.

**Scop:** evaluarea complicațiilor depistate la nivelul sistemului respirator la copiii cu imunodeficiențe primare.

**Metode:** în studiu au fost evaluați 13 copii cu imunodeficiențe primare, diagnosticați în cadrul Clinicii de pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în ultimii 25 de ani. Pacienții din studiu au fost împărțiți

în funcție de tipul IDP – 6 copii cu deficit de anticorpi și 7 cazuri de imunodeficiențe combinate. Pacienții au fost evaluați printr-un complex de metode paraclinice: determinarea valorilor imunoglobulinelor serice prin metoda imunoenzimatică ELISA (Laboratorul Microbiologie și Imunologie clinică, IMSP IMC), determinarea imunității celulare (reacția imunologică dintre antigen și anticorpul complementar pentru determinarea subpopulațiilor limfocitelor B și T), examinarea imagistică a cutiei toracice, a căilor respiratorii superioare prin radiografie sau CT pulmonar (Secția Radiologie, IMSP IMC).

Datele clinice și explorative ale pacienților din studiu au fost analizate prin statistica descriptivă, calcularea intervalului de încredere de 95%, utilizând EpiInfo 7 și SPSS 26.

**Rezultate și discuții.** În studiu au fost evaluați 13 pacienți cu imunodeficiențe primare, din aceștia 46,2% fiind diagnosticați cu imunodeficiențe primare prin deficit de anticorpi, iar 53,8% prezentând imunodeficiențe primare combinate. În urma evaluării profilului imunologic, în grupul de copii cu IDP prin deficit de anticorpi, media concentrațiilor imunoglobulinelor serice a fost redusă considerabil – IgA  $0,05 \pm 0,03$  g/l, IgG  $2,24 \pm 1,46$  g/l, IgM  $0,82 \pm 0,45$  g/l, iar în cazul pacienților cu IDP combinate nivelul seric al imunoglobulinelor se instalează la valori comparabile cu normativele de vârstă – IgA  $0,72 \pm 0,27$  g/l, IgG  $8,07 \pm 1,47$  g/l, IgM  $1,73 \pm 0,79$  g/l (fig. 1).

Cercetarea profilului limfocitar prin tehnici de imunofenotipare a constatat în grupul de copii cu IDP prin deficit de anticorpi un dezechilibru limfocitar cu nivelul limfocitelor B (CD19) de  $18,94 \pm 10,4\%$  și o reducere marcantă a limfocitelor T (CD3) până la valori de  $27,3 \pm 11,18\%$ . În cazul pacienților cu IDP combinate clusterul limfocitar CD19 prezenta valori reduse ( $14,85 \pm 2,31\%$ ), iar populația de limfocite CD3 atinge cifre de  $56,5 \pm 5,83\%$  (fig. 2).

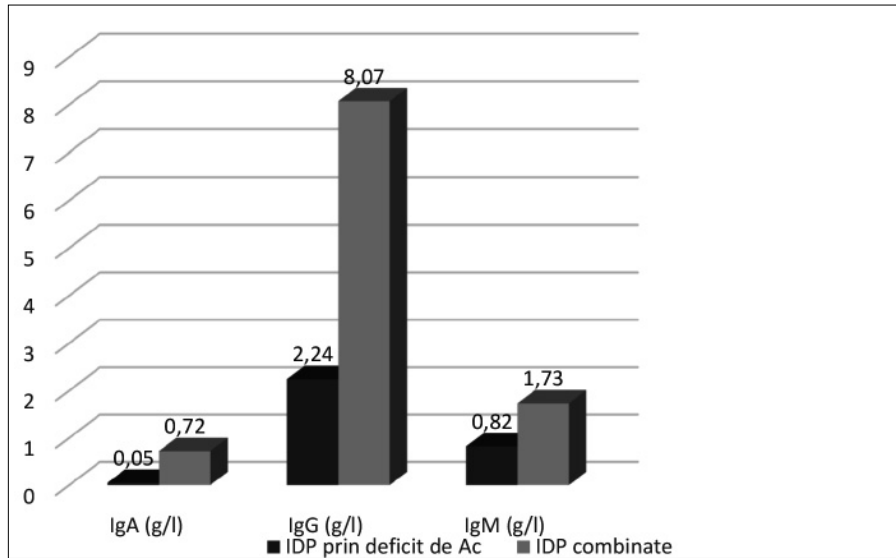


Fig. 1. Imunoglobulinele serice A, M, G la pacienții cu IDP prin deficit de anticorpi și IDP combinate

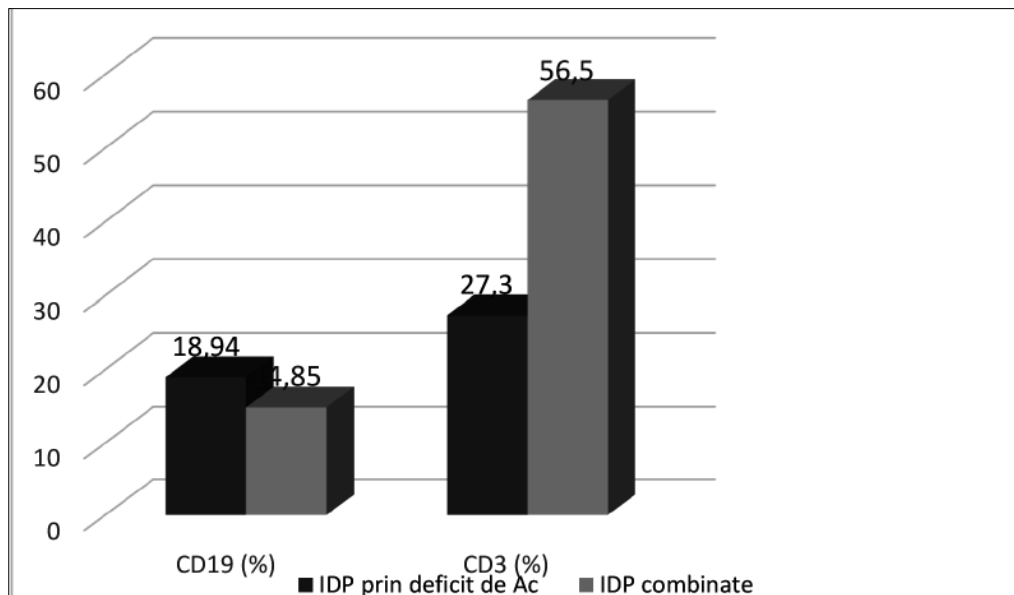


Fig. 2. Valorile subpopulațiilor limfocitare CD19 și CD3 la pacienții cu IDP prin deficit de anticorpi și IDP combinate

Infecțiile pulmonare, în special pneumonia, sunt manifestările clinice cele mai frecvente la toți pacienții cu IDP. Până la stabilirea diagnosticului și inițierea terapiei substitutive cu imunoglobuline, conform studiului lui Reisi și colab., toți pacienții (100%) prezintă cel puțin un episod de pneumonie, numărul episoadelor fiind direct proporțional cu vârsta celui diagnosticat. Patologia pulmonară era asociată cel mai frecvent cu unele complicații în momentul diagnosticului [9]. Infecțiile respiratorii cu diversă localizare nu au fost excepție pentru pacienții din studiul nostru, aceștia adresându-se la medic din motivul infecțiilor severe (preponderent pneumonii), complicate cu procese acute (distrucție pulmonară, empiem, focare confluențe ale infiltrației pulmonare) sau

cu cronicizarea patologiilor căilor respiratorii superioare și inferioare.

Pentru detectarea și cuantificarea gradului leziunii pulmonare a fost folosită tomografia computerizată în combinație cu alte tehnici imagistice, fiind înregistrate în lotul pacienților cu IDP prin deficit de anticorpi următoarele complicații: atelectazii 33,3%:IC95%, 4,3-77,7; bronșectazii 50%:IC95%, 11,8-88,1; pneumonii destructive 16,7%; empiem 33,3% IC95%, 4,3-77,7; fibroatelectazii 66,6%:IC95%, 22,2-95,6, iar la copiii cu IDP combinate au fost depistate atelectazii în 14,2%:IC95%, 0,3-57,7; bronșectazii la 14,2%:IC95%, 0,3-57,7; pneumonii destructive în 14,2%:IC95%, 0,3-57,7; empiem în 14,2%:IC95%, 0,3-57,7 cazuri.

Conform rezultatelor obținute, fibroatelectaziile și bronșectaziile reprezintă cea mai frecventă complicație înregistrată, acestea predominând în grupul pacienților cu IDP prin deficit de anticorpi. Acest fenomen se explică prin importanța imunoglobulinelor în protecția mucoaselor, în special cea respiratorie care este cea mai expusă contactului cu microorganisme patogene. Date similare s-au obținut și în studiile internaționale, unde frecvența bronșectaziilor variază între 37,6-75%, predominând în grupul imunodeficiențelor umorale [3,6,9-10,12-15]. După analiza unui lot de 65 de pacienți, Membrila-Mondragon și colab. au relatat că cele mai frecvente complicații au fost bronșectaziile (15 pacienți, p=0,12) și fibroza pulmonară (3 cazuri, p=0,52) [4].

Linfocitele B și imunoglobulinele A, M, G joacă un rol activ în protecția barierei mucoase și în protecția împotriva infecțiilor ORL, deficitul acestora soldându-se cu infecții ORL recurente (19-98%) [7,13], asociate cu cronicizări ulterioare. La pacienții evaluați în cadrul studiului, au fost înregistrate modificări ORL cronice cu predominanță în grupul IDP prin deficit de anticorpi – otite cronice (33,3%) și sinuzite cronice (66,7%).

**Concluzie:** Complicațiile afecțiunilor sistemului respirator sunt frecvente în imunodeficiențele primare la copii, IDP prin deficit de anticorpi fiind preponderent asociate cu procese bronhopulmonare ireversibile, cu evoluție severă.

#### Bibliografie

1. Berger M., et al. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respiratory medicine*, 2017, 132: 181-188.
2. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front.Pediatr.*, 2014, 2:77.
3. Martínez M. D. M., et al. Neumopathies in patients with primary immunodeficiencies in treatment with intravenous gammaglobulin. *Revista Alergia México*, 2007, 54.1: 14-19.
4. Membrila-Mondragon J., Staines-Boone A. T., Sánchez-Sánchez L.M. et al. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency (PI) *Gac Med Mex.* 2015,151:145-51
5. Mzid Y., et al. What is the role of chest imaging in primary immunodeficiency disorders? About twelve cases. 2018.
6. Owayed A., Al-Herz W. Sinopulmonary complications in subjects with primary immunodeficiency. *Respiratory care*, 2016, 61.8: 1067-1072.
7. Pasternak G., Lewandowicz-Uszyńska A., Pentoś K. Disorders of humoral immunity in children with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory infections. In: *Current Trends in Immunity and Respiratory Infections*. Springer, Cham, 2018. p. 99-106.
8. Picard C., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38: 96–128
9. Reisi M., et al. Evaluation of pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *European annals of allergy and clinical immunology*, 2017, 49.3: 122
10. Restrepo S. M., et al. Characterization of Respiratory Compromise in Patients Diagnosed with Primary Immunodeficiency in a Fourth Level Pediatrics Hospital in Bogota. In: *D58. Lung Infection, Immunodeficiency*. American Thoracic Society, 2020. p. A7180-A7180.
11. Schmidt R.E., Grimbacher B., Witte T., Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat. Rev. Rheumatol.* 14 (2017) 7–18
12. Soler-Palacín P., et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory research*, 2018, 19.1: 219.
13. Wood P., et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systemic review. *Clin Exp Immunol* (2007) 149:410
14. Yazdani R., et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2017, 27.4: 213-224.
15. Touw C. M., van de Ven A. A., de Jong P. A. et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010, 21:793–805

© Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Cornelia Călcîi<sup>1,2</sup>, Ludmila Feghiu<sup>1,4</sup>, Ludmila Cuzneț<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor<sup>1</sup>, Corina Grîu<sup>1</sup>, Sărăteanu Ina<sup>5</sup>, Iulea Gavriluță<sup>5</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Ninel Revenco<sup>1,2</sup>

SVETLANA HADJIU<sup>1,2</sup>, CORNELIA CĂLCÎI<sup>1,2</sup>, LUDMILA FEGHIU<sup>1,4</sup>, LUDMILA CUZNEȚ<sup>1,2</sup>,  
NADEJDA LUPUȘOR<sup>1</sup>, CORINA GRÎU<sup>1</sup>, SĂRĂTEANU INA<sup>5</sup>, IULEA GAVRILUȚĂ<sup>5</sup>,  
MARIANA SPRINCEAN<sup>1,2</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>

## EPILEPSIA STRUCTURALĂ LA COPIII CU ANTECEDENTE PERINATALE HIPOXIC-ISCHEMICE: VARIABILE PREDICTIVE

<sup>1</sup> *Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

<sup>2</sup> *IMSP Institutul Mamei și Copilului,*

<sup>3</sup> *Catedra biologie moleculară și genetică umană, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,*

<sup>4</sup> *Centrul Național de Epileptologie,*

<sup>5</sup> *IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr. 1, Chișinău*

### SUMMARY

#### STRUCTURAL EPILEPSY IN CHILDREN WITH HYPOXIC-ISCHEMIC PERINATAL HISTORY: PREDICTIVE VARIABLES

**Introduction.** The epilepsy (EP) is one of the leading condition in children who have had hypoxic-ischemic (HI) perinatal brain lesions (PBL). It can often be associated with mental retardation and often having an onset at an early age.

**Aim of the study** is to determine the predictive variables in children with a history of HI PBL depending on the severity of the suffering, to assess the risk of developing EP.

**Material and methods:** Prospective study over a period of 2 years, on a group of 614 children, who had moderate (50.5%) and severe (49.5%) PBL. EP was diagnosed in 259 (42.2%) cases, the onset between 3 months and 2 years of age (peak 3-6 months), in children with moderate (27%) and severe (57.6%) PBL. We assessed some determinant variables for EP in the child after PBL based on a study protocol.

**Results.** According to a logistic regression calculation, we determined the following variables with major risk in the development of EP in the child after PBL: (1) intrauterine hypoxia ( $p < 0.001$ ), (2) severe PBL at birth ( $p < 0.006$ ), (3) disorders of consciousness ( $p < 0.003$ ), (4) the presence of neonatal convulsions ( $p < 0.004$ ), (5) the pathological electroencephalographic pathway in the first two weeks after birth ( $p < 0.000$ ). The probability of developing EP in the child who suffered from PBL in the case of the combination of the 5 variables is high ( $RP + = 99.7\%$ ).

**Conclusions.** The EP can develop at any age, especially in the child with severe PBL, the most vulnerable being the infant age. The association and number of predictive variables determine various individualized results.

**Keywords:** epilepsy, perinatal brain lesions, variable

### РЕЗЮМЕ

#### СТРУКТУРНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМИ ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

**Введение.** Эпилепсия (ЭП) является одним из основных заболеваний у детей, перенесших гипоксически-ишемическое перинатальное повреждение головного мозга (ППГМ). Она часто может сочетаться с умственной отсталостью и в основном начинается в раннем возрасте.

**Цель:** определить прогностические факторы у детей, перенесших ППГМ, в зависимости от тяжести заболевания, чтобы оценить риск развития ЭП.

**Материал и методы.** Проспективное исследование в течение 2 лет группы из 614 детей, перенесших ППГМ

средней (50,5%) и тяжелой (49,5%) степени. ЭП была диагностирована в 259 (42,2%) случаях, с началом в возрасте от 3 месяцев до 2 лет (пик 3-6 месяцев), у детей со средней (27%) и тяжелой (57,6%) ППГМ. Мы оценили некоторые определяющие переменные для ЭП у ребенка после ППГМ на основе протокола исследования.

**Результаты.** Используя метод логистической регрессии, мы определили следующие наиболее важные факторы риска развития ЭП у ребенка после ППГМ: (1) внутриутробная гипоксия ( $p < 0,001$ ), (2) тяжелая степень ДЦП при рождении ( $p < 0,006$ ), (3) нарушения сознания ( $p < 0,003$ ), (4) наличие судорог у новорожденных ( $p < 0,004$ ), (5) патологические характеристики электроэнцефалографии в первые две недели после рождения ( $p < 0,000$ ). Вероятность развития ЭП у ребенка, перенесшего ППГМ, в случае комбинации 5 факторов высока ( $RP + = 99,7\%$ ).

**Выводы.** ЭП может развиваться в любом возрасте, особенно у детей с тяжелой формой ППГМ, наиболее уязвимым является грудной возраст. Сочетание различных прогностических факторов в разных комбинациях объясняет различные индивидуализированные результаты.

**Ключевые слова:** эпилепсия, перинатальные поражения мозга, факторы.

**Introducere.** Epilepsia (EP) este una din patologiile care poate să se dezvolte la copiii cu antecedente de leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice (LCP) [1, 33]. Aceasta poate asocia deseori retard mental și frecvent debutează la o vârstă mică. EP copilului este o condiție cronică de etiologii variate, care presupune existența unei predispoziții spontane la crize recurente. Diagnosticul de EP este de maximă importanță, deoarece consecințele personale și sociale trebuie să se bazeze numai pe date solide [9, 17, 24]. O altă problemă discutată la copiii cu LCP este dezvoltarea paraliziei cerebrale (PC). Unii autori menționează că EP sunt comune PC și apar la aproximativ 50% din acești copii. În opinia lor, este important să obținem date privitoare la modelul fiecărui copil cu EP, inclusiv vârsta de debut, tipul, frecvența crizelor și medicația administrată [5]. Dezideratele principale în certificarea diagnosticului de EP la copiii cu istoric de LCP, în special de grad sever, sunt următoarele: acuratețe în evaluarea cazului, o anamneză convingătoare (descrierea accesului, filmarea crizelor), examenul clinic general și cel neurologic, înregistrările EEG (în caz de necesitate, video-EEG) și descrierea corectă a traseelor, explorări prin RMN cerebrale și neuropsihologie etc. [24]. Sunt discutate valorile de prognostic ale examenului prin imagistică cerebrală la nou-născuții cu LCP în prima săptămână, la fel și valoarea EEG înregistrată în primele 7 zile de viață la sugari născuți la termen, ca test de predicție neurofiziologică. La fel, se pune în discuție valoarea predictivă a potențialelor evocate somatosenzoriale [32]. Totodată, este important să dezvoltăm studii longitudinale pe un lot mare de copii cu LCP cu variate grade de severitate pentru a valorifica variabilele de prognostic pentru dezvoltarea EP la acești copii.

**Scopul** studiului de față constă în cercetarea unui lot de copii cu istoric de leziuni cerebrale perinatale cu variat grad de severitate pentru identificarea variabilelor predictive în scopul aprecierii riscului de dezvoltare a epi-

lepsiei la acești copii. Studiul de față va permite elaborarea unor modele analitice, în vederea prognozării EP la copiii cu istoric de LCP de grad mediu și sever.

**Material și metode:** Pe parcursul anilor 2012-2013, în cadrul Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 (secțiile neurologie), a fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 614 copii care au suportat LCP de grad mediu (50,5%) și sever (49,5%). Toți copiii au fost înrolați în studiu la vârsta de 1-3 luni și au fost urmăriți timp de 2 ani. Au fost colectate date anamnestice de la părinți, totodată au fost analizate fișele medicale în vederea colectării datelor despre evoluția sarcinii și travaliului, despre evoluția copilului în perioada neonatală, bolile copilului suportate în perioada aflării în studiu, debutul și tipul acceselor, caracteristica traseului electroencefalografic în perioada de nou-născut și după, date de imagistică cerebrală. EP a fost diagnosticată la 259 (42,2%) copii, debutul ei fiind între 3 luni și 2 ani de viață (vârful 3-6 luni), la copiii care au suportat LCP de grad mediu (27%) și sever (57,6%) în perioada de nou-născut. Prelucrarea statistică a datelor obținute prin metoda de regresie logistică a permis aprecierea a câteva variabile determinante pentru dezvoltarea EP la copiii care au suportat astfel de probleme.

**Rezultate.** Din datele de anamneză (datele colectate de la părinți, aparținători și rude referitoare la starea de sănătate a părinților până la conceperea copilului, a mamei în timpul sarcinii, starea fătului în timpul sarcinii, evoluția travaliului și starea copilului în perioada neonatală) și din informația colectată din 1036 de fișe medicale ale copiilor care au suportat LCP hipoxic-ischemice, s-a constatat că 310 copii au suportat LCP de grad mediu, iar 304 – de grad sever. Distribuția după gradul de severitate al LCP a permis evaluarea și evidențierea particularităților clinico-evolutive și predictive ale EP la etape timpurii.

Evoluția sarcinii este unul dintre factorii determinanți pentru sănătatea viitorului copil. Cea mai frecventă problemă care a cauzat o evoluție patologică a sarcinii a fost gestoza timpurie, urmată de gestoza tardivă. Totodată, au fost comune și nefropatiile, hipertensiunea arterială etc. (tab. 1).

a fost mai mare printre copiii care au dezvoltat ulterior tulburări neurologice ( $p < 0,001$ ) (tab. 3). Se sugerează că gravitatea asfixiei postnatale condiționează direct gravitatea tulburărilor neurologice ulterioare ( $r_{xy} = 0,714$ ). Starea copilului imediat după naștere, ce reflectă tangențial impactul antecedentelor prenatale și postnatale descrise

Tabelul 1.

Cauzele care pot determina evoluția patologică a sarcinii (abs., %)

Factorii agravanți ai sarcinii	n=310 (LCP grad mediu)		n=304 (LCP grad sever)		$\chi^2$ , gl=3
	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Gestoză timpurie	215	69,4±2,6	237	78,0±2,4	$\chi^2=277,0$ , $p < 0,001$
Iminență de avort	120	38,7±2,8	167	54,9±2,9	$\chi^2=139,0$ , $p < 0,001$
Gestoză tardivă	77	24,8±2,5	33	10,9±1,8	$\chi^2=73,8$ , $p < 0,001$
Nefropatie	45	14,5±2,0	72	23,7±2,4	$\chi^2=108,0$ , $p < 0,001$
Hipertensiune arterială	38	12,3±1,9	63	20,7±2,3	$\chi^2=84,3$ , $p < 0,001$
Infecții	17	5,5±1,3	15	4,9±1,2	$\chi^2=5,49$ , $p > 0,05$
Supraponderabilitate	2	0,6±0,5	13	4,3±1,2	$\chi^2=16,1$ , $p < 0,01$
Convulsii	7	2,3±0,8	5	1,6±0,7	$\chi^2=15,6$ , $p < 0,01$
Hipercolesterolemie	1	0,3±0,3	1	0,3±0,3	$\chi^2=0,19$ , $p > 0,05$

S-a constatat că media de cauze ce a influențat patologic sarcina este de 1,4±0,03 cu valoare maximă – 6 cauze. Rata factorilor nocivi care au agravat sarcina a avut o frecvență mai mare la copiii cu LCP de grad sever.

În tabelul 2 sunt redate cauzele de suferință fetală, cum sunt hipoxia intrauterină, ruperea prematură a membranelor, patologiile placentei, diferite patologii ale cordonului ombilical etc., care au predispus fătul la LCP, apoi la alte consecințe, printre care și EP (tab. 2). Intervențiile

mai sus, a fost apreciată conform scorului Apgar, fiind evaluată condiția fizică a nou-născutului. Însă, vom menționa că acest scor nu poate prezice starea de sănătate pe termen lung a copilului, comportamentul și starea lui intelectuală.

Simptomele clinice ce apar la naștere pot sugera prezența unei suferințe neurologice, acestea sunt următoarele: inapetența, dereglările de suclțiune, tulburările de respirație și cardiovasculare, modificarea colorației

Tabelul 2.

Antecedente perinatale fetale (abs., %)

Antecedente perinatale	n=310 (LCP grad mediu)		n=304 (LCP grad sever)		P
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	
Hipoxie intrauterină	299	96,5±1,1	287	94,4±1,3	$p < 0,001$
Patologiile placentei	73	23,5±2,41	141	46,4±2,86	$p < 0,01$
Patologiile membranelor	92	29,7±2,6	111	36,5±2,8	$p < 0,001$
Patologiile cordonului ombilical	61	19,7±2,3	85	28,0±2,6	$p < 0,001$
Intervenții laborioase în timpul travaliului	10	3,2±1,0	22	7,2±1,5	$p < 0,001$
Malpoziții fetale	12	3,9±1,1	14	4,6±1,2	$p < 0,001$
Sarcină gemelară	11	3,5±1,1	7	2,3±0,9	$p < 0,001$

laborioase în timpul travaliului, la fel, pot provoca unele probleme de sănătate la nou-născuți, majoritatea din ei prezintă mai târziu tulburări neurologice ( $p < 0,001$ ).

Nu mai puțin importante sunt stările copilului după naștere, printre care se descrie asfixia postnatală cu diferit grad de severitate. Ponderea acestui factor agravant

tegumentelor, tulburările de tonus muscular, iritabilitatea cerebrală, strabismul convergent, nistagmusul, convulsiile neonatale, dereglările de conștiență etc. Modificarea traseului EEG în primele 2 săptămâni după naștere, în special prezența traseelor patologice, cum este cel de tip Burst suppression, la fel, pot fi su-

Tabelul 3.

Valoarea scorului Apgar al n.n. apreciat la 1 și 5 minute după naștere (abs., %)

Starea copilului	Scorul Apgar la 1 minut			Scorul Apgar la 5 minute			Testul Wilcoxon
	M±ES	Min	Max	M±ES	Min	Max	
LCP grad mediu	4,4±0,04	4	6	6,1±0,03	4	8	$z=15,137$ $p < 0,001$
LCP grad sever	2,4±0,04	1	4	4,5±0,05	2	6	$z=14,913$ $p < 0,001$



gestive pentru dezvoltarea EP în perioada de copilărie fragedă (tab. 4).

lor cerebrale perinatale (LCP) cu consecințe pe termen lung la sugarii născuți la termen. Indicatorii predictivi

Tabelul 4.

Simptome întâlnite la copii în perioada de nou-născut (abs., %)

Simptome	n=310 (LCP grad mediu)		n=304 (LCP grad sever)		$\chi^2$
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Tulburări de respirație	45	14,5±2,0	239	78,6±2,4	$\chi^2=723,0, p<0,001$
Tulburări cardiovasculare	36	11,6±1,8	246	80,9±2,3	$\chi^2=809,0, p<0,001$
Tonus muscular crescut	117	37,7±2,8	142	46,7±2,9	$\chi^2=197,0, p<0,001$
Tonus muscular hipotonic	22	7,1±1,5	162	53,3±2,9	$\chi^2=543,0, p<0,001$
Iritabilitate cerebrală	214	69,0±2,6	233	76,6±2,4	$\chi^2=211,0, p<0,001$
Strabism convergent	173	55,8±2,8	284	93,4±1,4	$\chi^2=762,0, p<0,001$
Convulsii neonatale	118	38,1±2,8	298	98,0±0,8	$\chi^2=997,0, p<0,001$
Deregări de conștiență	16	5,2±1,3	304	100,0±0,0	$\chi^2=1000, p<0,001$
Traseu EEG modificat	112	36,1±2,73	298	98,0±0,8	$\chi^2=997,0, p<0,001$

În continuare, EP structurală a fost diagnosticată la 259 (42,2%) de copii, în baza rezultatelor electroencefalografice și imagistice prin RMN cerebrală. Aceasta a debutat între 3 luni și 2 ani de viață, cu vârful debutului între 3 și 6 luni. La copiii care au suportat LCP cu grad sever, EP s-a diagnosticat mai des (57,6%), iar la cei cu grad mediu, mai rar (27%).

Toți parametrii expuși mai sus au fost evaluați prin calcule statistice, regresie logistică – o metodă de apreciere a variabilelor care influențează dezvoltarea bolii, și care permit, în cazul dat, să determinăm riscul evoluției LCP spre EP. Conform acestor calcule, au fost definite următoarele variabile cu risc major pentru dezvoltarea EP la copilul care a suferit LCP cu grad mediu și sever: (1) hipoxia intrauterină ( $p<0,001$ ), (2) gradul sever al LCP la naștere ( $p<0,006$ ), (3) deregări de conștiență la naștere ( $p<0,003$ ), (4) prezența convulsiilor neonatale ( $p<0,004$ ), (5) traseul electroencefalografic patologic în primele două săptămâni după naștere ( $p<0,000$ ), (tab. 5).

timpurii ai rezultatelor neurologice la sugarii cu o astfel de suferință sunt esențiali pentru luarea deciziilor clinice raționale [33]. Consecințele patologiei perinatale sunt determinate de deregările neurologice, care apar cel mai frecvent din cauzele hipoxiei intrauterine, ocupând primele locuri în patologia cerebrală [3, 13, 34]. Unii autori menționează că dizabilitățile în copilărie, printre care și PC, apar frecvent la copiii care au suportat encefalopatii hipoxico-ischemice perinatale sau encefalopatii neonatale, la fel, ca și la cei născuți prematur și cu greutate mică la naștere [14]. Rezultatele unui alt studiu au constatat că copiii cu un istoric pozitiv de encefalopatie neonatală severă prezintă la 12 luni întârziere în neurodezvoltare, tulburări cognitive și intelectuale. În schimb, copiii care au suportat forme ușoare ale encefalopatiei neonatale, au un prognostic mai bun, cel puțin până în copilăria mijlocie, iar cei cu forme moderate formează un grup eterogen de subiecți, mai puțin inteligenți decât copiii sănătoși și cei cu forme ușoare. Sunt sugerate rate crescute de hiper-

Tabelul 5.

Descrierea regresiei logistice

Variabila	Coeficientul ( $\beta$ )	ES	Criteriul Wald ( $\chi^2$ )	p	OR	95 <sub>CI</sub>
Hipoxia intrauterină	1,633	0,375	18,941	0,001	5,118	2,453-10,678
Conștiență dereglată	2,121	0,237	9,538	0,003	1,143	0,542-3,176
Convulsii neonatale	1,377	0,476	8,382	0,004	3,963	1,560-10,068
Gradul sever al LCP	0,997	0,365	7,485	0,006	2,711	1,327-5,538
EEG patologic	2,150	0,404	28,327	0,000	8,588	3,890-18,959
Constanta	-2,346	3,955	0,352			

Astfel, probabilitatea dezvoltării EP la copilul care a suportat LCP în cazul în care se întrunesc cele 5 criterii, este mare – 0,997, sau riscul de probabilitate a dezvoltării bolii este de 99,7% (RP+=99,7%). Deci, prezența tuturor variabilelor la un copil cu LCP constituie un risc înalt de dezvoltare a EP.

**Discuții.** Encefalopatia hipoxico-ischemică, după asfizia perinatală, este cauza principală a decesului sau leziuni-

activitate și autism la copiii cu encefalopatie neonatală moderată sau severă, iar la vârsta școlară – dificultăți de citire, ortografie și matematică [31].

La fel, până la vârsta de 5–6 ani, a fost evaluată incidența disfuncțiilor neurologice la copiii născuți la termen care au suportat encefalopatie neonatală, aceștia au fost examinați prin imagistică cerebrală. La ei s-au determinat dificultăți motorii și insuficiență cognitivă. Majoritatea (80%) din cei cu disfuncții minore au prezentat modi-

ficări ușoare sau moderate la nivelul ganglionilor bazali sau ale materiei albe [4]. Autorii unui studiu prospectiv asupra supraviețuitorilor cu encefalopatie neonatală au determinat deprecierea abilităților lingvistice la vârsta de 4 ani la copiii cu prejudiciul ventriculilor cerebrali, aceștia neavând deficite motorii [29]. Astfel, unii autori recomandă continuarea follow-up-ului copiilor cu encefalopatie neonatală până la vârsta școlară [18, 20]. Rezultate similare au fost menționate într-un alt studiu, care a recunoscut encefalopatia neonatală drept o cauză majoră de depreciere motorie de durată la nou-născuții la termen, totodată și dificultățile de pronosticare a rezultatelor neurologice la acești copii [1]. Deși, conform unor date din literatură, patologii sechelare ale SNC survin, de cele mai multe ori, în cursul ultimelor luni de sarcină, în momentul nașterii, uneori în perioada neonatală (primele 28 de zile de viață) [21, 31].

Crizele neonatale constituie cel mai frecvent simptom neurologic cu care se prezintă copiii în unitatea de terapie intensivă neonatală [22, 19], iar EP rămâne o problemă majoră pentru toți copiii care au suportat encefalopatie neonatală. Obiectivul unui studiu a fost de a determina factorii de risc predictorii pentru dezvoltarea EP postnatale. Au fost urmăriți 158 de sugari care au prezentat convulsii neonatale. Acestea au fost asociate cu o incidență ridicată a EP, inclusiv sindroame epileptice cu evoluție catastrofală [7, 15]. Deci, convulsiile neonatale se întâlnesc la nou-născutul la termen și deseori sunt reprezentate de crize focale, care pot fi sugestive pentru o encefalopatie sau AVC neonatal [11, 28].

EP copilului este o condiție cronică de etiologii variate, care presupune existența unei predispoziții spontane la crize recurente. Diagnosticul de EP este de maximă importanță, deoarece consecințele personale și sociale trebuie să se bazeze numai pe date solide [9, 17, 24]. Unii autori menționează că EP sunt comune PC, care frecvent apar după o encefalopatie neonatală, fiind diagnosticate la aproximativ 50% din acești copii. EP insuficient controlate cu drogurile antiepileptice (DrAE) pot complica evoluția funcției cognitive a copilului. În opinia unor cercetători, este important să obținem date privitor la modelul fiecărui copil cu EP, inclusiv vârsta de debut, tipul, frecvența crizelor și medicația administrată [5].

Pe parcursul anilor, terminologia EP a fost revizuită. În prezent, se consideră că crizele epileptice la nou-născuți sunt doar focale, deoarece la această vârstă copilul nu poate susține o criză generalizată. La fel, conceptul nou-introdus de EP structurală confirmă existența unui substrat anatomic lezat, care predispozează creierul la crize epileptice [6, 24].

În unul din studiile retrospective asupra copiilor cu LCP, jumătate dintre copii au fost diagnosticați cu EP, iar 18% din ei au prezentat spasme infantile. Riscul EP postnatale a fost asociat cu prejudiciul regiunilor subcorticale (ganglionii bazali, talamus ± trunchiul cerebral). Prejudiciul trunchiului cerebral a fost extrem de predictiv pentru spasmele infantile [15]. Într-un alt studiu, autorii notifică

necesitatea imagisticii cerebrale și EEG pe termen lung la copiii cu encefalopatii neonatale și LCP (deoarece rezultatele timpurii pot fi normale), iar rezultatele obținute ar putea sprijini variabilele predictive pentru consecințele neurologice, care vor contribui la certificarea diagnosticului [23].

Mai multe studii argumentează necesitatea monitorizării electroencefalografice la copiii cu LCP, pentru detectarea convulsiilor subclinice [8, 10]. Anomaliile traseelor EEG trebuie să fie luate în calcul la orice copil cu alterări inexplicabile ale nivelului de conștiență, pentru a ameliora prognosticul bolii [10, 34]. Dezideratele principale în certificarea diagnosticului de EP sunt următoarele: acuratețe în evaluarea cazului, o anamneză convingătoare (descrierea accesului, filmarea crizelor), examenul clinic general și cel neurologic, înregistrările EEG (în caz de necesitate, video-EEG) și descrierea corectă a traseelor, explorări prin RMN cerebrală și testări neuropsihologice etc. [24].

LCP plasează mulți copii pe o traiectorie de dezvoltare anormală, cu consecințe funcționale și organice grave [26, 28]. Simptomele de suferință în cadrul LCP, descrise în studiul prezent, servesc drept criteriu pentru aprecierea intensității gradului de suferință al SNC și evocă necesitatea înrolării copilului în grupe de urmărire pentru probleme neurologice începând din perioada postnatală precoce, până la vârsta de 3-5 ani. Suferința fetală și în perioada de nou-născut provoacă tulburări structurale sau funcționale ale sistemului nervos. Hipoxia intrauterină, precum și asfixia în naștere, joacă un rol considerabil în apariția patologiei obstetricale. Aceasta sensibilizează sistemul nervos al copilului, afectând răspunsul nou-născutului la stresul nașterii și adaptarea la viața extrauterină. De asemenea, factorii prenatali pot influența puternic aspectul clinic și prognosticul bolilor perinatale și postnatale. Printre patologii determinate din perioada perinatală sunt LCP și complicațiile sale. Îndată după naștere și în perioada de nou-născut, mulți copii pot fi suspectați pentru afectarea SNC prin prezența la ei a unor semne neurologice de alertă.

Deseori, patologia neurologică rămâne incertă, pe prim-plan situându-se simptomele de suferință generale, cele mai frecvente manifestări neurologice în această perioadă fiind tulburările de tonus muscular și dereglările de conștiență. În aceste condiții este important să se valorifice etiologia unor astfel de manifestări, totodată să se stabilească corect diagnosticul. Se recomandă follow-up-ul continuu al copiilor care au suportat encefalopatii neonatale și LCP de grad moderat și sever cu înregistrări EEG, chiar și la cei care nu au deficite cognitive aparente [34, 35], deoarece riscurile pierderii abilităților cognitive sunt comune printre copiii cu accese convulsive [36]. Contează mult managementul corect al LCP [16], menținerea funcției cardiorespiratorii [27] și autoreglării cerebrale [30], la fel și recunoașterea crizelor epileptice la copilul nou-născut [11, 12], totodată, și tratarea acestora cu preparate eficiente [19, 22, 25, 36].

Studii de metaanaliză de ultimă oră rectifică că este nevoie de cercetări de înaltă calitate pentru a confirma rezultatele la distanță ale LCP [33]. Urmărirea continuă a copiilor și studiile prospective mari bine concepute sunt esențiale pentru a determina dacă aceste beneficii sunt menținute în copilăria ulterioară.

**Concluzii.** Epilepsia se poate dezvolta la orice vârstă, în special la copilul cu leziuni cerebrale perinatale de grad sever, cea mai vulnerabilă fiind vârsta de sugar. Calcularea prin regresie logistică a variabilelor și descrierea lor vor permite specialiștilor din domeniu, în mod individual, pentru fiecare copil în parte, să aprecieze riscurile dezvoltării epilepsiei, în funcție de variabilele prezente, să analizeze probabilitatea cu care problema poate să apară și căile de profilaxie a acesteia. Asocierea variabilelor predictive în număr și componență diferită racordează rezultate diverse individualizate. Pe viitor sunt necesare studii de cohortă asupra encefalopatiilor neonatale, care vor furniza informații despre variabilele modulatorie posibile ale leziunilor cerebrale perinatale, vor identifica modele cantitative și mecanismele lor asupra dezvoltării neurologice, de asemenea vor favoriza formularea strategiilor de estimare pe termen lung a abilităților neuropsihice, pentru o mai bună înțelegere a rezultatelor funcțiilor pierdute la acești copii.

#### Bibliografie

1. Armstrong-Wells J, Bernard TJ, Boada R, Manco-Johnson M. Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. In: *NeuroRehabilitation*, 2010, vol. 26, nr. 1, p. 27-33.
2. Awal M, Lai M, Azemi G, et al. EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A structured review. *Clin Neurophysiol* 2016; 127:285-96.
3. Bălănescu E. Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală: evoluție, complicații, tratament. În: *Rev. Română de Pediatrie*, 2006, vol. LV, nr. 2, p. 205-208.
4. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. In: *Neuropediatrics*, 2002, vol. 33, nr. 5, p. 242-248.
5. Boyd RN, Jordan R, Pareezer L, et al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. In: *BMC Neurology*, 2013; 13: 57.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, vol. 55, nr. 4, p. 475-482.
7. Garcias da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. In: *Pediatr. Neurol.*, 2004, vol. 30, nr. 4, p. 271-277.
8. Gretchen MB, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: *Neurocritical Care*, 2012, vol. 17, nr. 1, p. 3-23.
9. Groppa S, Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chișinău, 2005, 42 p.
10. Hadjiu S, Revenco N, Calcii C. et al. Non convulsive status epilepticus (NCSE) in children. In: *J. Romanian Child and Adolescent Neurol. and Psychiatr.*, 2014, nr. 17 (Suppl 3), p. 35.
11. Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures: part two - the neonatal epilepsy syndromes, aetiologies and treatments. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100:226-32.
12. Hellström-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015; 104:123-9.
13. Irazábal M, Marsà F, García M, et al. Family burden related to clinical and functional variables of people with intellectual disability with and without a mental disorder. In: *Research in Developmental Disabilities*, 2012, vol. 33, nr. 3, p. 796-803.
14. Jensen A. Autologous cord blood therapy for infantile cerebral palsy: from bench to bedside. In: *Obstet. Gynecol. Int.*, 2014, vol. 2014, p. 1-12.
15. Jung da E, Ritacco DG, Nordli DR, et al. Early Anatomical Injury Patterns Predict Epilepsy in Head Cooled Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: *Pediatr. Neurology*, 2015, vol. 53, nr. 2, p. 135-140.
16. Kathryn Martinello, Anthony R Hart, Sufin Yap, Subhabrata Mitra, Nicola J Robertson. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed.* 2017; 0:F1-F13. doi:10.1136/archdischild-2015-309639
17. Knezevic-Pojancev M. Greșeli de diagnostic și terapie în epileptologia copilului. În: *Rev Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*, 2011, vol. 14, nr. 4, p. 27-37.
18. Lee HJ, Lim BC, Hwang H. et al. Clinical Presentations and Neurodevelopmental Outcomes of Perinatal Stroke in Preterm and Term Neonates: A Case Series. In: *J. Korean Med. Sci.*, 2010, vol. 25, nr. 6, p. 888-894.
19. Lekha M Rao, Shaun A Hussain, Timothy Zaki, et al. A comparison of levetiracetam and phenobarbital for the treatment of neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2018; 88:212-217. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.015.
20. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. In: *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2005, vol. 90, nr. 5, p. 380-387.
21. Martinez-Biarge M, Díez-Sebastian J, Wusthoff CJ, et al. Antepartum and Intrapartum Factors Preceding Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: *AAPJ Pediatrics*, 2013, vol. 132, nr. 4, p. 952-959.

22. Mohamed El-Dib, Janet S Soul. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22(5):321-327. DOI: 10.1016/j.siny.2017.07.008.
23. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, et al. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? In: *Pediatr. Neonatal.*, 2015, vol. 56, nr. 5, p. 307-316.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline, London (UK): (NICE), 2012, Chapter 9, 137, p. 119–129.
25. Rani Ameena Bashir, Liza Espinoza, Sakeer Vayal-thrikkovil, et al. Implementation of a Neurocritical Care Program: Improved Seizure Detection and Decreased Antiseizure Medication at Discharge in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2016; 64:38-43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.007.
26. Ricci D, Mercuri E, Barnett A, et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. In: *Stroke*, 2008, vol. 39, nr. 2, p. 403–410.
27. Sobotka K, Hooper S, Crossley K, et al. Single sustained inflation followed by ventilation leads to rapid cardiorespiratory recovery but causes cerebral vascular leakage in asphyxiated near-term lambs. *PLoS ONE* 2016; 11: e0146574.
28. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015; 136: e1302–9.
29. Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV, et al. Neonatal Watershed Brain Injury on MRI Correlates with Verbal IQ at Four Years. In: *Pediatrics*, 2009, vol. 123, nr. 3, p. 1025–1030.
30. Tian F, Tarumi T, Liu H, et al. Wavelet coherence analysis of dynamic cerebral autoregulation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuroimage* 2016; 11:124–32.
31. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. In: *J. Pediatr. Psychol.*, 2010, vol. 35, nr. 3, p. 286-295.
32. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics.* (2013) 131:88–98. doi: 10.1542/peds.2012-1297.
33. Weiqin Liu, Qifen Yang, Hong Wei, et al. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.*, 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00133>
34. Westmacott R, MacGregor D, Askalan R, deVeber G. Late emergence of cognitive deficits after unilateral neonatal stroke. In: *Stroke*, 2009, vol. 40, nr. 6, p. 2012–2019.
35. Wietstock SO, Bonifacio SL, Sullivan JE, Nash KB, Glass HC. Continuous Video Electroencephalographic (EEG) Monitoring for Electrographic Seizure Diagnosis in Neonates: A Single-Center Study. *J Child Neurol.* 2016; 31(3):328-32.
36. Yozawitz E, Stacey A, Pressler RM. Pharmacotherapy for Seizures in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Paediatr Drugs.* 2017; 19(6):553-567. doi: 10.1007/s40272-017-0250-4.

GRÎU CORINA<sup>1</sup>, LITOVCECO ANATOLII<sup>1,2</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1,2</sup>,  
LACUSTA VICTOR<sup>1</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>

## SINDROMUL DE FOSĂ POSTERIOARĂ LA COPIII OPERAȚI CU TUMORI CEREBELARE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",<sup>1</sup> Departamentul Pediatrie,  
<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului*

### SUMMARY

#### POSTERIOR FOSSA SYNDROME IN CHILDREN OPERATED FOR CEREBELLAR TUMORS

**Introduction.** According to literature, posterior fossa syndrome occurs in about 30% of children after the removal of cerebellar tumors, most common being medulloblastomas. The severity and prognosis of posterior fossa syndrome are variable.

**Aim of the study** was to estimate symptoms of posterior fossa syndrome in children operated for cerebellar tumors in order to improve recovery.

**Material and methods:** In this prospective study, 14 children (aged 7 to 18 years) operated for cerebellar tumors during the years 2018-2019, who were treated in the neurosurgery department of IMSP IMC, were examined. Clinical and neurophysiological examinations were performed.

**Results.** In an average interval of 24 - 144 hours after the surgery, 12 (85.7%) children developed posterior fossa syndrome that lasted from a few weeks to 6.5 months: balance and coordination disorders – 9 (64.3%), speech and communication disorders (cerebellar mutism) – 6 (42.8%), impaired motor control and hypotonia – 12(85.7%), eating disorders – 5 (35.7%), emotional lability – 12 (85.7%), cognitive disorders and learning difficulties – 7 (50%), vegetative disorders (bradycardia, orthostatic syncope, hypotension, hyperhidrosis, flatulence, asthenia, sleep disorders) – 12(85.7%) children. Neurophysiological examinations confirmed the involvement of the vegetative nervous system.

**Conclusions.** We can conclude that the involvement of the vegetative nervous system conditions posterior fossa syndrome and is an important cause of maladaptation in children operated for cerebellar tumors, impairing their recovery. Early recognition of posterior fossa syndrome facilitates the selection of recovery methods and prevents complications.

**Keywords:** posterior fossa syndrome, cerebellar tumors.

### РЕЗЮМЕ

#### СИНДРОМ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ МОЗЖЕЧКА

**Введение.** Синдром задней черепной ямки развивается после хирургической операции по удалению опухоли мозжечка, примерно у 30% детей. Более половины опухолей задней черепной ямки у детей расположены в мозжечке и большинстве из них - медуллобластомы. Степень тяжести и прогноз синдрома задней черепной ямки различны.

**Целью** исследования является оценка клинических симптомов, указывающих на синдром задней черепной ямки, у детей, оперированных по поводу опухолей мозжечка, для оптимизации восстановительного лечения.

**Материал и методы.** Было обследовано 14 детей (возраст 7-18 лет), прооперированных по поводу опухолей головного мозга в 2018-2019 гг. в отделении нейрохирургии МСПУ Института Матери и Ребенка. Клинические и нейрофизиологические обследования проводились всем детям в соответствии с утвержденным протоколом оценки.

**Результаты.** Были получены следующие результаты: синдром задней черепной ямки развился у 12 детей (85,7%) в интервале от 24 до 144 часов после операции, продолжительностью от нескольких недель до 6,5 месяцев, со следующими симптомами: нарушение равновесия и координации - 9 детей. (64,3%); нарушения речи и общения (мозжечковый мутизм) - 6 (42,8%); двигательные нарушения, гипотония - 12 (85,7%); расстройства пищевого поведения - 5 (35,7%); эмоциональная лабильность - 12 (85,7%); когнитивные расстройства - 7 (50%); вегетативные расстройства (брадикардия, ортостатический обморок, артериальная гипотензия, гипергидроз, метеоризм, астения, бессонница) - 12 (85,7%) детей. Нейрофизиологические исследования подтвердили вовлечение вегетативной нервной системы у всех детей.

**Выводы.** Вовлечение вегетативной нервной системы обуславливает синдром задней черепной ямки и является важной причиной дезадаптации у детей, оперированных по поводу опухолей мозжечка, негативно влияя на их выздоровление. Раннее распознавание синдрома задней черепной ямки облегчает выбор методов восстановления и предотвращает осложнения.

**Ключевые слова:** опухоли мозжечка, синдром задней черепной ямки.

**Introducere:** Anterior, cerebelul a fost considerat doar un centru subcortical clasic al controlului motor. Însă acumularea datelor experimentale și clinice au relevat faptul că cerebelul are, de asemenea, un rol important în cogniție - în învățare și memorie, precum și în comportamentul emoțional și în reglarea vegetativă, cum sunt răspunsurile viscerale și imunologice [3]. Deși nu este încă clar prin ce căi sunt mediate astfel de funcții cerebrale vegetative, conexiunile bidirecționale directe dintre cerebel și hipotalamus, un centru important al sistemului nervos autonom, au fost recent demonstrate într-o serie de investigații neuroanatomice și identificate ca căi potențiale care stau la baza modulației autonome cerebeloase. Proiecțiile directe hipotalamamo-cerebelare provin din nucleii hipotalamici și se termină atât în cortexul cerebelos, cât și în nucleii cerebelului.

Studiile imunohistochimice au demonstrat că o parte din fibrele proiectate sunt histaminergice. Fibrele histaminergice hipotalamamo-cerebelare participă la modularea răspunsului cerebelos somatic motor, precum și la răspunsul non-motoriu, prin efectele lor excitatorii asupra celulelor corticale și nucleii cerebelului mediate de receptorii metabotropi ai histaminei H (2) și / sau H (1). Pe de altă parte, proiecțiile cerebelohipotalamice directe, conținute în toți nucleii cerebeloși (fastigial, interpositus anterior și posterior și nucleul dentat), ajung aproape la toți nucleii hipotalamici. Studiile neurofiziologice și neuroimagistice au demonstrat că aceste conexiuni sunt implicate în alimentație, reglarea cardiovasculară, osmotică, respiratorie, micțiune, imunitate, emoții și alte funcții de reglare vegetativă. Aceste observații susțin ipoteza că cerebelul este un modulator și coordonator esențial pentru integrarea răspunsurilor motorii, viscerale-vegetative și comportamentale și că o astfel de integrare somatic-viscerală, prin circuitul cerebelos, este realizată prin intermediul circuitelor cerebelos-hipotalamice [10].

Conform datelor din literatură, sindromul de fosă posterioară (SFP) apare la circa 30% dintre copii după înlăturarea tumorilor cerebelare, cele mai frecvente fiind

meduloblastoamele [1]. Sindromul de fosă posterioară cuprinde o multitudine de simptome patologice de afectare, inclusiv mutism, ataxie / hipotonie și labilitate emoțională. Aceste simptome pot împiedica tratamentul de recuperare și necesită frecvent asistență pentru ca copiii să poată participa la propria lor îngrijire. Recuperarea vorbirii are loc la majoritatea copiilor, dar cu ameliorarea lentă a disartriei pe parcursul mai multor luni. În plus, în afară de problemele de vorbire, un semn distinctiv al sindromului de fosă posterioară sunt modificările de comportament, inclusiv dereglările de personalitate, apatia și sărăcia mișcării spontane. O altă caracteristică specifică sindromului este labilitatea emoțională cu fluctuația rapidă a expresiei emoționale, care variază de la plâns și agitație incontrollabilă până la veselie și distracțibilitate ușoară. Severitatea și prognosticul sindromului de fosă posterioară sunt variabile. Un grup de autori au confirmat descoperirile anterioare că afecțiunile preoperatorii asociate tumorii, cum este diametrul  $\geq 5$  cm și infiltrarea în trunchiul creierului sau compresia lui, sunt asociate cu un risc mai mare pentru dezvoltarea SFP. Cel mai important, autorii au descoperit că o medie a temperaturii corporale cu  $0,5^\circ\text{C}$  mai mare, în primele 4 zile postoperatorii, a crescut riscul de dezvoltare a SFP de aproape 5 ori [11]. Oricum, în literatura de specialitate există puține studii asupra cerebelului operat, care să reflecte sindroamele specifice lezării traumatice a acestuia.

**Scop.** Lucrarea are ca obiectiv estimarea simptomelor clinice sugestive pentru SFP la copiii operați pentru tumori cerebelare în scopul ameliorării tratamentului de recuperare.

**Material și metode:** În această lucrare, în cadrul unui studiu prospectiv, au fost examinați 14 copii (cu vârstă cuprinsă între 7-18 ani), operați cu tumori cerebelare pe parcursul anilor 2018-2019, care s-au aflat la tratament în secția neurochirurgie a IMSP IMC. Criteriile de cercetare au constituit simptomele sindromului de fosă posterioară

ră. La toți copiii au fost efectuate examinări clinice și neurofiziologice conform unui protocol de evaluare, care a inclus analiza fișei medicale de staționar: datele anamnestice, RMN cerebrală în perioada pre- și postoperatorie, datele intraoperatorii (dimensiunile, localizarea, volumul tumorii), examenul clinic neurologic, Scorul Internațional de Evaluare a Sindromului Cerebelar, Profilul clinic vegetativ – Profilul vegetativ motor (autor Ion Moldovanu) [8], evaluarea psihometrică și teste clinico-vegetative de apreciere a manifestărilor clinice vegetative.

**Rezultate:** SFP s-a dezvoltat la 12 copii (85,7%), (fig. 1), într-un interval de 24-144 de ore postoperator (fig. 2), cu durată de la câteva săptămâni până la 6,5 luni. Cea mai afectată vârstă – 10 și 14 ani, urmată de cei între 7-9 ani, apoi copiii de 14-18 ani.

de endimomul anaplastic și alte tumori – 15% (fig. 3). SFP s-a manifestat cu mai multe simptome, printre care cităm următoarele: tulburări de echilibru și coordonare – 9 copii; tulburări de vorbire, comunicare (mutism cerebelos) – 6; afectarea controlului motor, hipotonie – 12; tulburări de alimentare – 5; labilitate emoțională – 12; tulburări cognitive – 7; tulburări vegetative (bradicardie, sincopă ortostatică, hipotensiune arterială, hiperhidroză, meteorism, astenie, disomnii) – 12 copii. Rata procentuală a simptomelor asociate SFP este reflectată în graficul de mai jos (fig. 4). Examinările neurofiziologice au confirmat implicarea sistemului nervos vegetativ la toți copiii cu SFP.

Dezvoltarea SEP a relaționat cu precocitatea stabilirii diagnosticului de tumoră cerebelară, dimensiunile mari și localizarea tumorii, la fel și gradul de rezecție a acesteia

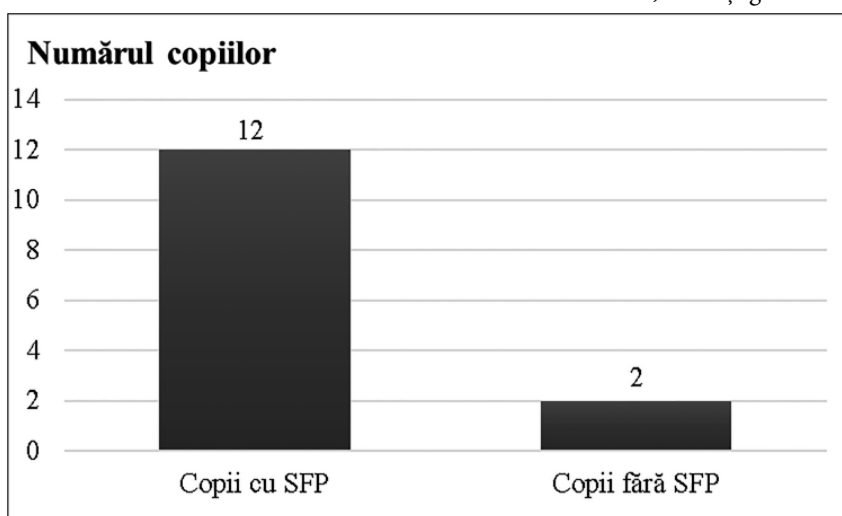


Figura 1. Numărul copiilor care au dezvoltat SFP postoperator

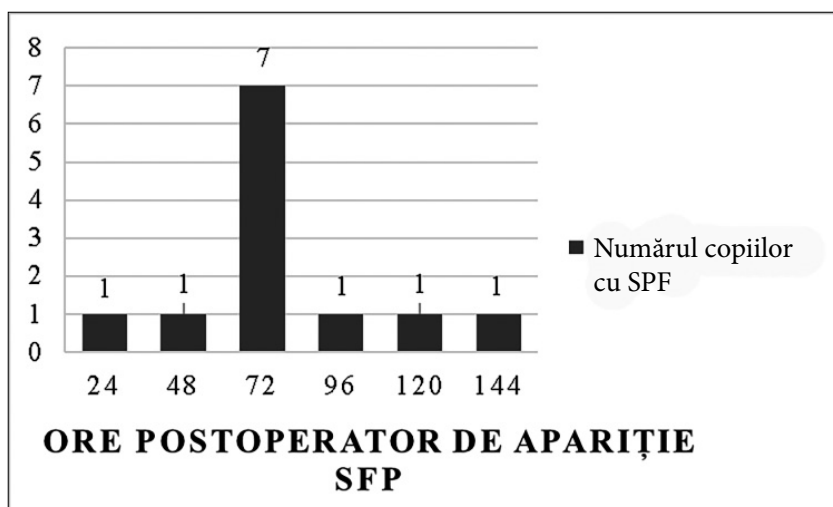


Figura 2. Intervalul de timp postoperator în care s-a dezvoltat SFP

Prin aflierea lor histologică, tumorile cerebelare au fost împărțite în mai multe grupuri, printre care menționăm ca fiind cele mai frecvente meduloblastomul și astrocitomul anaplastic, mai rar s-a întâlnit glioblastomul, urmat

(fig. 5). Astfel, cu cât mai timpuriu a fost stabilit diagnosticul, cu atât mai obscure au fost manifestările SFP.

Rezultatele studiului sugerează importanța mai multor aspecte în apariția SFP, din care motiv este indicată eva-

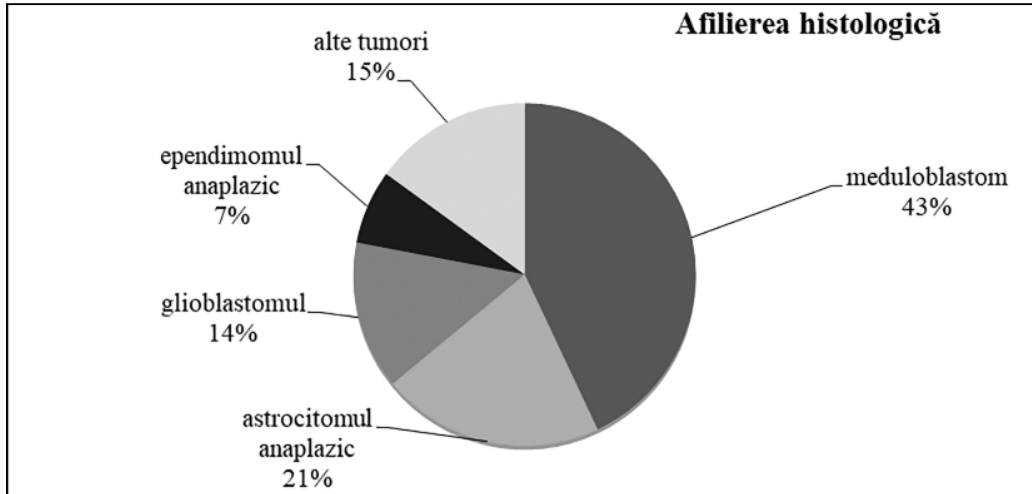


Figura 3. Afilieră histologică a tumorilor cerebelare în studiu

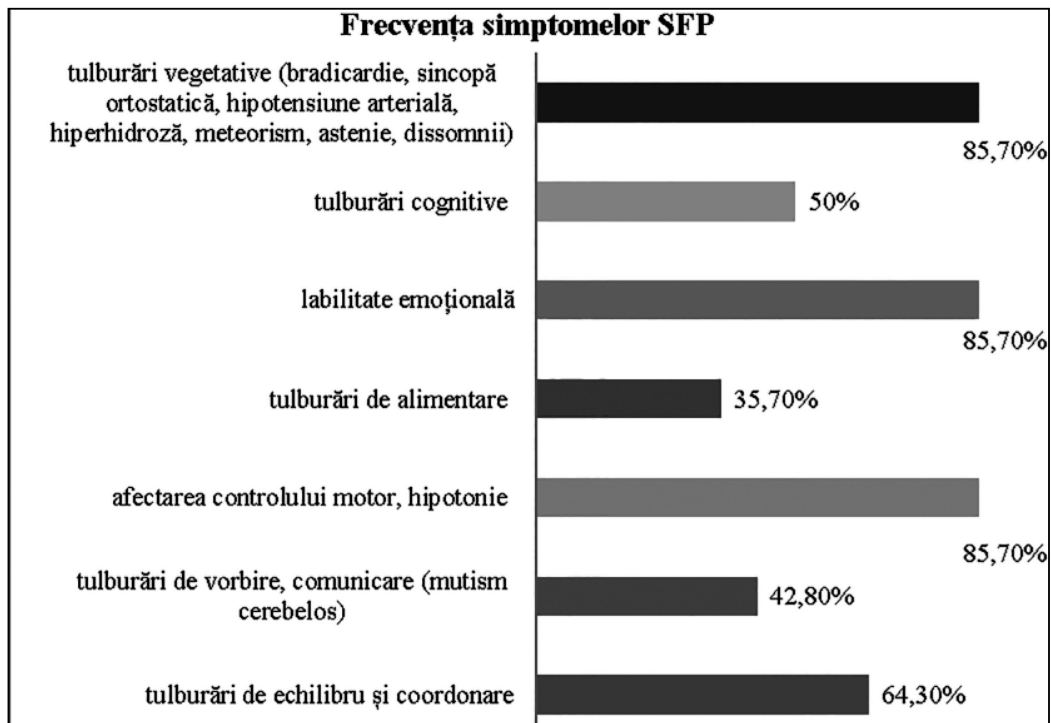


Figura 4. Simptome din cadrul SFP

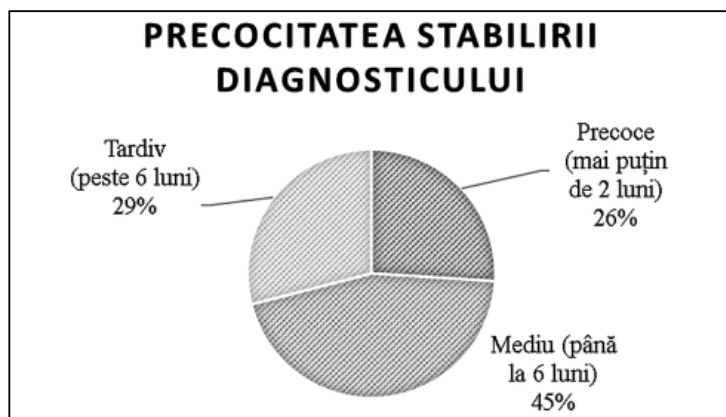


Figura 5. Precocitatea stabilirii diagnosticului de tumoră cerebelară



luarea fecărui copil care a fost supus intervenției chirurgicale pentru ablația tumorii cerebelare, pentru o perioadă lungă de timp postoperator.

**Discuții:** Cel mai cunoscut simptom al SFP este afectarea sau absența vorbirii. În literatura de specialitate sunt folosiți o serie de termeni pentru a descrie SFP - ataxie, hipotonie și iritabilitate, precum și deficite ale nervilor cranieni, modificări comportamentale, retenție urinară sau incontinență [6]. Alți autori susțin că aceste distincții nu sunt relevante din punct de vedere clinic, deoarece niciun studiu nu a evaluat în mod specific faptul, dacă variatele modificări anatomice stau la baza diferitelor componente ale sindromului [4].

Incidența raportată a PFS după intervenția chirurgicală a fosei posterioare la copii este variabilă [7]. Simptomele debutează în prima săptămână după operație. Mutismul este pur, în mod normal tranzitoriu și durează de la o zi la șase luni. Însă, celelalte simptome, inclusiv cele cognitive și comportamentale, persistă pe perioade mai lungă de timp. Alte simptome asociate includ tulburări de vedere, labilitatea emoțională pronunțată, dereglări de glutiție și deficiențe motorii. Ultimele pot avea un impact devastator atât asupra pacienților, cât și asupra apropiaților acestora, ceea ce reprezintă o provocare clinică semnificativă pentru serviciile de neuroreabilitare. De aceea, este extrem de important să se facă diagnosticarea precoce a simptomelor SFP și să se identifice factorii de risc ai SEP, pentru a reduce incidența acestor complicații severe.

Conform datelor unor studii, riscul de dezvoltare a SFP este mai mare în tumorile localizate în vermis [5], printre care sunt citate meduloblastoamele [6] și în tumorile care invadează trunchiul cerebral. Dimensiunea tumorii, sexul copilului, infecția postoperatorie și meningita aseptică sunt factorii care nu au demonstrat o asociere cu dezvoltarea SFP. Rezultate contradictorii au fost relatate în diferite studii pentru următorii factori: vârsta copilului la momentul stabilirii diagnosticului, incizia vermiană, gradul de rezecție, prezența tumorii reziduale și edem în pedunculii cerebeloși mijlocii și superiori. S-a constatat că copiii care prezentau dimensiuni mai mari ale tumorii, cei diagnosticați cu meduloblastom și copiii stângaci au un risc mai mare de a dezvolta SFP [5]. O evaluare detaliată neuropsihologică postoperatorie, incluzând testarea capacităților cognitive, a abilităților motorii, percepției, limbajului, memoriei, atenției, funcțiilor executive și pregătirea academică, a stabilit că SFP este asociat de scăderea tuturor parametrilor neuropsihologici pe toate domeniile cognitive, cu excepția proceselor auditive-verbale și a memoriei vizuale [12]. Pacienții operați cu tumori de fosă posterioară însă, care nu au dezvoltat SFP, au prezentat o afectare mai ușoară a funcționării intelectuale, abilităților motorii, de limbaj, învățare și memorie verbală, atenție, funcții executive cognitive și competență academică. Iar tumorile cu grad înalt de diferențiere au fost asociate cu o viteză de reacție mai lentă și memorie verbală întârziată, precum și cu modificări ale atenției se-

lective și susținute. Hidrocefalia afectează funcțiile motorii și gândirea nonverbală. Pacienții după chimioterapie și radioterapie prezintă afectarea vitezei de gândire, memoriei verbale și citirii.

Folosind metode de imagistică cerebrală contemporană, examinarea clinică și neurologică atentă și o observare minuțioasă a fenomenologiei clinice, oferă posibilitatea de a analiza detaliat corelațiile dintre structurile cerebelare și funcțiile acestora, pentru a atinge două obiective critice în îngrijirea copiilor cu tumori în fosa craniană posterioară [2]. Primul obiectiv – este identificarea și înțelegerea circuitelor neuronale responsabile pentru diferitele manifestări: agitație, neuropatii craniene, sindromul cerebelos motor, sindromul vestibular cerebelar, sindromul afectiv cognitiv cerebelos, inclusiv controlul emoțional și mutismul. Al doilea obiectiv – este determinat de transformarea acestor cunoștințe într-o intervenție clinică practică, pentru prevenirea complicațiilor intervenției chirurgicale necesare ori de câte ori este posibil și dezvoltarea de noi abordări ale tratamentului cu unele metode noi, inclusiv, modularea creierului care vizează nucleii interconectați ale circuitelor neuronale deteriorate.

Meduloblastomul, dimensiunile mai mari de 45 mm ale tumorii, implicarea pedunculilor cerebelosi superiori și incizia vermiană au fost factori de risc singuri independenți importanți pentru SFP pediatric postoperator. Mutismul, după rezecția tumorii fosei posterioare este, de asemenea, însoțit de ataxie, are, de obicei, o evoluție de auto-limitare și un prognostic favorabil [9]. Recunoașterea și aprecierea simptomelor pe termen scurt și pe cel lung ale SFP la copii și tratamentul acestuia este primul pas către îmbunătățirea calității vieții copiilor afectați. Recunoașterea inițială a sindromului este esențială. Fiecare copil, care este diagnosticat cu SFP, trebuie să primească asistență timpurie, prin terapii ocupaționale și de vorbire, pentru a facilita capacitatea copilului de a comunica în timp ce suferă de mutism, gestionarea medicamentelor – pentru a aborda simptomele acute ale disforiei și asistență psihosocială – pentru a evalua și a sprijini pacienții și familiile lor, în atenuarea sechelilor ulterioare. Psihoeducarea familiilor în vederea evoluției și prognosticului SFP, precum și impactul asupra abilităților copilului, le oferă părinților posibilitatea de a înțelege mai bine tratamentul postoperator al copilului.

**Concluzii:** Implicarea sistemului nervos vegetativ condiționează sindromul de fosă posterioară și reprezintă o cauză importantă de dezadaptare a copiilor operați pentru tumori de cerebel, influențând negativ recuperarea acestora. Cele mai frecvente simptome vegetative identificate în cadrul studiului la copiii care au dezvoltat SFP au fost: bradicardie, sincopă ortostatică, hipotensiune arterială, astenie, hiperhidroză, meteorism, disomnii. Recunoașterea timpurie a SFP facilitează selectarea metodelor de recuperare și permite prevenirea complicațiilor după operație.

## Bibliografie

1. Jane C Lanier, Annah N Abrams. Posterior fossa syndrome: Review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients First published: 2016. <https://doi.org/10.1002/cncr.30238>
2. Jeremy D Schmahmann. Pediatric post-operative cerebellar mutism syndrome, cerebellar cognitive affective syndrome, and posterior fossa syndrome: historical review and proposed resolution to guide future study. *Child's Nervous System*. 2019; 36: 1205–1214.
3. Jing-Ning Zhu, Wing-Ho Yung, Billy Kwok-Chong Chow, et al. The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Review Brain Res Rev*. 2006; 52(1): 93-106. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.003.
4. Kelsey Cobourn, Fares Marayati, Deki Tsering, et al. Cerebellar mutism syndrome: current approaches to minimize risk for CMS. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(6):1171-1179. doi: 10.1007/s00381-019-04240-x.
5. Lacusta Victor. Cerebelul și funcțiile cognitive. 2010, Chișinău. ISBN: 978-9975-106-02-3. 220 p.
6. Laure Bastide, Anne-Geneviève Herbaut. Cerebellum and micturition: what do we know? A systematic review. *Cerebellum Ataxias*. 2020; 7:9. doi: 10.1186/s40673-020-00119-9. eCollection 2020.
7. Litovcenco Anatolii. Cerebelul și funcțiile psihoe emoționale. *Buletinul Academiei de Științe*. 2010; Numărul 3 (312), paginile 57-62.
8. Moldovanu I, Odobescu S, Vovc V, et al. Profilul vegetativ motor. Chișinău. 2010; 36 p.
9. Nand Kishore Gora, Ashok Gupta, Virendra Deo Sinha. Cerebellar Mutism Syndrome following Midline Posterior Fossa Tumor Resection in Children: An Institutional Experience. 2017; 12(4):313-319. doi: 10.4103/jpn.JPN\_23\_17.
10. Paul M Macey, Jennifer A Ogren, Rajesh Kumar, Ronald M Harper. Functional Imaging of Autonomic Regulation: Methods and Key Findings. Review *Front Neurosci*. 2016; 9:513. doi: 10.3389/fnins.2015.00513. eCollection 2015.
11. San Y C V Pols, Marie Lise C van Veelen, Femke K Aarsen, et al. Risk factors for development of postoperative cerebellar mutism syndrome in children after medulloblastoma surgery. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 2017; 20(1):35-41. 0.3171/2017.2.PEDS16605.
12. Silvia Cámara, M Concepción Fournier, Patricia Cordero, et al. Neuropsychological Profile in Children with Posterior Fossa Tumors with or Without Postoperative Cerebellar Mutism Syndrome (CMS). *The cerebellum* 2020; 19(1): 78-88. 10.1007/s12311-019-01088-4.

<sup>1</sup>NADEJDA LUPUȘOR, <sup>1,2</sup>NINEL REVENCO, <sup>1</sup>CORINA GRÎU, <sup>1,2</sup>CORNELIA CALCÎI,  
<sup>1,2</sup>MARIANA SPRINCEAN, <sup>1,2</sup>SVETLANA HADJIU

## IMPORTANȚA SOMNULUI ÎN RECUPERAREA COPILOR CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup> Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului, Chișinău

### SUMMARY

#### THE IMPORTANCE OF SLEEP IN THE RECOVERY OF CHILDREN WITH ISCHEMIC STROKE

**Introduction.** Current studies highlight the importance of sleep for the recovery of brain tissue and the formation of new neural connections after a stroke. At the same time, sleep disorders after a stroke predispose to recurrence, increase the risk of mortality and worsen functional recovery.

**The aim** of the study was to investigate the peculiarities of sleep disorders in children with ischemic stroke and to correlate these disorders with the results of neurological recovery.

**Material and methods:** Prospective study on a group of 22 children with ischemic stroke (> 6 months), hospitalized in the neurology departments of PHMI Mother and Child Institute. Sleep disorders were assessed using the Sleep Disturbance Scale for Children, neurological deficiencies - Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM). Statistical analysis used - Spearman correlation coefficient.

**Results.** Of the general group of children, 12 were boys (54.5%) and 10 girls (45.5%). The age of the children ranged from 2 to 8 years (Mean 5,4 SD + / 1,1 years). According to the standardized T score of the Sleep Disturbance Scale for Children questionnaire, sleep disorders were present in 16 children (72.7%). The Spearman correlation coefficient between the sleep disorders score and the PSOM score indicated a strong positive correlation ( $\rho$  Spearman's rho correlation coefficient 0.88 ( $P < 0,001$ )).

**Conclusions.** Sleep disorders is common in children with stroke and strongly correlates with neurological deficits. Identifying children with post-stroke sleep disorders and providing information on the importance of sleep can improve the results of long-term recovery and improve the quality of life in these children.

**Keywords:** stroke, pediatric, children, sleep, recovery.

### РЕЗЮМЕ

#### ВАЖНОСТЬ СНА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕТЕЙ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

**Введение.** Текущие исследования подчеркивают важность сна для восстановления мозговой ткани и формирования новых нервных связей после инсульта. В то же время, нарушения сна после инсульта предрасполагают к рецидивам, повышают риск смертности и ухудшают функциональное восстановление.

**Целью исследования** было изучение особенностей нарушения сна у детей с ишемическим инсультом и корреляция этих нарушений с результатами неврологического восстановления.

**Материал и методы.** Проспективное исследование в группе из 22 детей с ишемическим инсультом (> 6 месяцев), госпитализированных в неврологические отделения Общественного медико-санитарного учреждения “Институт матери и ребенка”. Нарушения сна оценивали с использованием шкалы нарушения сна у детей; шкала неврологических нарушений - педиатрического измерения исхода инсульта (PSOM) для детей. Использованный статистический анализ - коэффициент корреляции Спирмена.

**Полученные результаты.** Из общей группы детей 12 были мальчиками (54,5%) и 10 девочками (45,5%). Возраст детей варьировал от 2 до 8 лет (в среднем 5,4 SD + / 1,1 года). Согласно стандартизированному T-баллу опросника Шкалы нарушений сна для детей, нарушения сна были у 16 детей (72,7%). Коэффициент корреляции Спирмена между оценкой нарушения сна и оценкой PSOM указывает на сильную положительную корреляцию (коэффициент корреляции  $\rho$  Спирмена 0,88 ( $P < 0,001$ )).

**Выводы.** Нарушения сна распространены у детей с инсультом и сильно коррелируют с неврологическим дефицитом. Выявление детей с нарушениями сна после инсульта и предоставление информации о важности сна могут улучшить результаты долгосрочного выздоровления и улучшить качество жизни этих детей.

**Ключевые слова:** инсульт, детский, детей, сон, восстановление.

**Introducere.** Leziunile cerebrale dobândite sunt cauza a mai mult de 20% din internările în unitățile de terapie intensivă pediatrică. Anual, la nivel mondial, zeci de mii de copii necesită tratamente în secții specializate în urma accidentului vascular cerebral (AVC). Pentru a îmbunătăți rezultatele recuperării după suportarea AVC-ului, sunt depuse eforturi maxime. Totuși, în pofida perseverenței personalului medical, leziunile cerebrale dobândite, mai cu seamă AVC-ul, sunt principala cauză de deces și morbiditate pe termen lung în rândul copiilor internați în stare critică [10].

Somnul reprezintă un proces neurofiziologic activ și poate fi considerat principala activitate a creierului în curs de dezvoltare [1]. Tulburările de somn sunt frecvente în copilărie, cu o prevalență cuprinsă între 5 și 40%, în funcție de diferite studii [8]. Deoarece somnul calitativ și suficient este vital pentru maturizarea creierului și dezvoltarea normală a unui copil sănătos, el este și mai important după o leziune neurologică [9, 10]. Astfel, studiile actuale valorifică importanța somnului pentru recuperarea țesutului cerebral și formarea noilor conexiuni neuronale după un AVC [2].

Vom menționa că tulburările de somn-veghe care apar după un AVC sunt printre cei mai importanți indicatori care sugerează un prognostic slab al recuperării, predispun la recurență și cresc riscul de mortalitate [6].

Astfel, tot mai multe studii demonstrează funcția majoră a somnului în neuroplasticitate și reorganizarea rețelei neuronale după AVC. Investigarea impactului somnului asupra recuperării funcționale după un AVC are o importanță majoră, având în vedere implicațiile clinice potențiale pentru managementul pacientului [2].

**Material și metode.** Am efectuat un studiu prospectiv pe un lot de 22 de copii cu AVC ischemic suportat în antecedente (mai mult de 6 luni de la externare), reinternati pentru evaluare clinică și paraclinică în secțiile de neurologie și reabilitare pediatrică ale IMSP Institutul Mamei și Copilului. Studiul s-a desfășurat în cadrul proiectului „Evaluarea incidenței, prevalenței, factorilor de risc, cercetarea aspectelor clinice, neuroimagistice, neurofiziologice și de remediere neurotrofică a accidente-

lor vasculare cerebrale la copii”, fiind realizat sub egida programului de stat „Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a accidentelor vasculare cerebrale”.

Tulburările de somn au fost evaluate utilizând chestionarul *Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)*, deficitul neurologic – instrumentul de evaluare neurologică a copiilor după AVC *Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM)*.

Chestionarul *Sleep Disturbance Scale for Children* cuprinde 6 scale (categorii) ale tulburărilor de somn: (1) tulburări de inițiere și menținere a somnului, (2) tulburări de respirație în somn, (3) parasomnii, (4) tulburări de tranziție somn-veghe (5) somnolență excesivă diurnă și (6) hiperhidroză în timpul somnului. Au fost chestionați părinții copiilor internați, care au semnat consimțământul informat. Scorul tulburărilor de somn a fost definit pe baza intensității sau frecvenței fiecărei categorii descrise mai sus: scor 1 – pentru niciodată, scor 2 – pentru rareori ( $\leq 1-2$  ori / lună), scor 3 – pentru uneori (de 1-2 ori / săptămână), 4 – pentru frecvent (de 3-5 ori pe săptămână), și 5 – pentru totdeauna (zilnic). Conform scorului standardizat total T al chestionarului, tulburarea de somn este presupusă dacă scorul total este mai mare de 39, totodată, în cazul când scorul este mai mare de 70, atunci se presupun tulburări de somn grave.

*Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM)* este un instrument standardizat validat de evaluare neurologică, utilizat pe scară largă la copii, care evaluează rezultatele neurologice după suportarea unui AVC pediatric. El constă din 115 itemi pe baza cărora se apreciază mai multe domenii: de comportament, starea mentală, nervii cranieni și funcțiile senzoriale, funcțiile cerebeloase și mersul. PSOM evaluează deficitul neurologic pe 5 subscale: scala senzomotorie dreaptă, scala senzomotorie stângă, scala limbajului, scala înțelegerii limbajului și scala cognitivă/comportament. Fiecare dintre aceste 5 domenii este evaluat și se acordă un punctaj: copilul nu are deficit (a obținut rezultatul 0), deficiență ușoară și funcție normală (scor 0,5), deficit moderat și funcție

scăzută (scor 1) sau deficit sever cu cel puțin lipsa unei funcții (scor > 2). Scorul total PSOM este suma celor 5 subscale și variază de la 0 (fără deficit) la 10 puncte (deficit maxim). Scorurile rezultatelor totale sunt repartizate în 2 grupe: bune (scor total de 0,5 sau mai mic) sau slabe (un scor total de 1 sau mai mult).

Pentru analiza statistică s-au utilizat programele Excel și SPSS. Pentru a defini interdependența dintre tulburările de somn și rezultatele recuperării, am folosit coeficientul de corelație Spearman.

**Rezultate.** Lotul general de copii era format din 12 băieți (54,5%) și 10 fete (45,5%). Vârsta copiilor era cuprinsă între 2 și 8 ani (Media 5,4 SD ±1,1 ani). Conform grupelor de vârstă și necesarului de ore de somn, copiii au fost împărțiți în 3 subgrupe: copii de 2-3 ani (antepreșcolari – 7 subiecți), copii de 4-6 ani (preșcolari – 10 subiecți), 7-8 ani (școlari mici – 5 subiecți) (tab. 1).

Tabelul 1.

Caracteristica subiecților	
Variabile	N=22
Vârsta medie	5,4 SD ±1,1 ani
Sex, n(%)	
• Feminin	10 (45,5%)
• Masculin	12 (54,5%)
Grupe de vârstă	
• Antepreșcolar	7
• Preșcolar	10
• Școlar mic	5

Durata medie a somnului în 24 de ore la copiii de vârstă antepreșcolară a fost de 11,2 ore (limita inferioară a normei recomandate), la preșcolari de 9,6 ore (mai puțin decât norma recomandată), iar la copiii de vârstă școlară – 8,7 ore (mai puțin decât norma recomandată) (fig. 1).

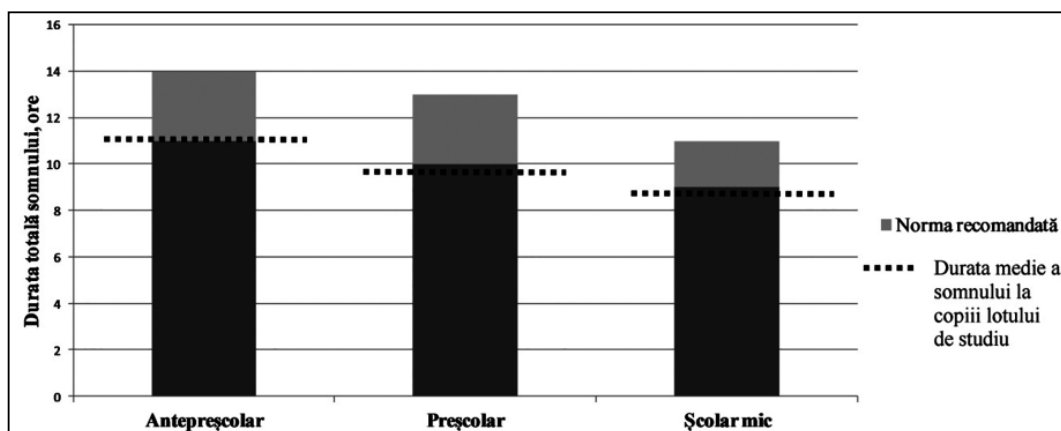


Figura 1. Necesarul orelor de somn și durata medie a somnului pe grupe de vârstă în lotul studiat

Șaptesprezece copii (77,3%) au mers la culcare după ora 22.00, iar 3 copii (13,6%) au dormit mai puțin de 8 ore pe noapte.

### Frecvența tulburărilor de somn

Conform scorului standardizat T al chestionarului Sleep Disturbance Scale for Children, tulburările de somn au fost prezente la 16 copii (72,7%), inclusiv 4 copii au acumulat un scor total > 70 de puncte, ceea ce corespunde cu tulburări de somn grave (fig. 2).

Cele mai frecvente au fost tulburările de inițiere și de menținere a somnului (87,5%), tulburările de respirație în somn (31,25%) și tulburările de tranziție somn-veghe (25%) (tab. 2).

Conform scorurilor totale acumulate prin instrumentul standardizat de evaluare neurologică PSOM, 3 copii (13,6%) au avut punctaj final 0 sau 0,5 puncte, ceea ce corespunde cu rezultate bune. Restul – 19 copii (86,4%) – au prezentat deficite moderate până la severe, cu scoruri cuprinse între 1 și 7 puncte. Șase copii au acumulat scoruri mai mari decât 5. Scorul mediu al PSOM a fost de 3,86 din 10 puncte.

**Coeficientul de corelație Spearman** dintre scorul tulburărilor de somn, conform SDSC, și scorul evaluării PSOM a indicat o corelație puternică pozitivă ( $\rho$  Spearman's rho correlation coeficient 0.88 ( $P < 0,001$ )).

Valoarea medie a scorului PSOM în grupul copiilor cu AVC fără tulburări de somn a fost de 1,58, iar în cel al copiilor cu AVC cu tulburări de somn - de 4,71, diferență statistic semnificativă ( $p < 0,005$ ).

**Discuții.** Somnul reprezintă un proces indispensabil creșterii și dezvoltării întregului organism, dar și reabilitării după suportarea unei patologii.

Mindell & Owens în cercetarea lor, efectuată pe un grup de copii după leziuni cerebrale dobândite (unde se include și diagnosticul de AVC), au raportat că până la 37% dintre copiii de 4-10 ani au prezentat un somn necalitativ după leziunea cerebrală suportată [9]. Extrapolând datele unui studiu efectuat în baza a 208 adulți care au suportat AVC în antecedente, cercetătorii au determinat o prevalență de 56,7% a tulburărilor de somn [4].

Cu toate acestea, sunt puține studii referitoare la prevalența tulburărilor de somn și importanța somnului în recuperarea copiilor după ce au suportat un AVC.

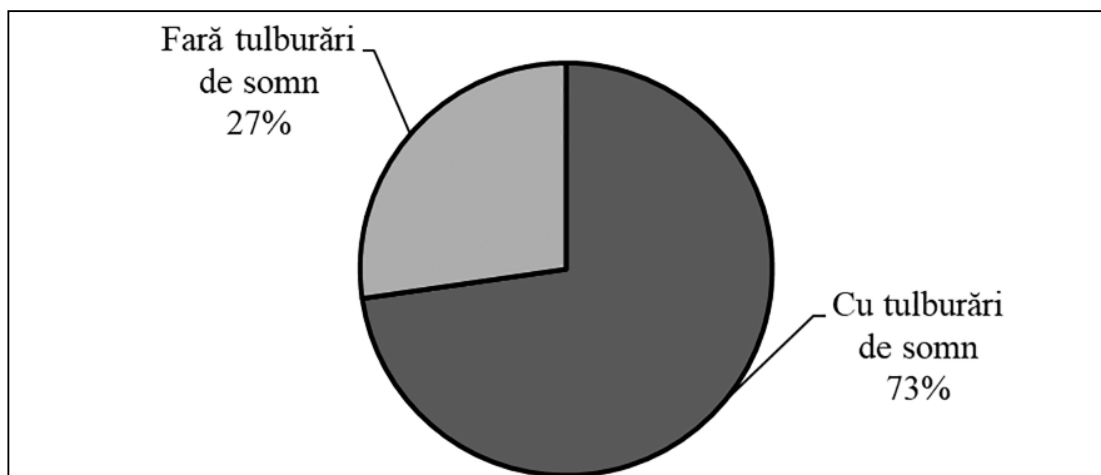


Fig. 2. Prezența tulburărilor de somn în lotul studiat

Tabelul 2.

Evaluarea prezenței tulburărilor de somn la copii, chestionarul SDSC

Rezultatele SDSC	N=22
Fără tulburări de somn, n (%)	6 (27,3%)
Cu tulburări de somn, n (%)	16 (72,7%)
Tipul tulburării de somn, n (%)	
• Tulburări de inițiere și menținere a somnului	14 (63,7%)
• Tulburări de respirație în somn	5 (22,8%)
• Parasomnii	1 (4,5%)
• Tulburări de tranziție somn-veghe	4 (18,2%)
• Somnolență excesivă diurnă	3 (13,6%)
• Hiperhidroză nocturnă	1 (4,5%)

Incidența AVC-ului ischemic și sensibilitatea țesutului la deteriorarea ischemică sunt influențate de ora zilei, iar somnul calitativ poate juca un rol în recuperarea creierului după ischemie. Duss și colab. au demonstrat că creșterea duratei somnului în perioada post-AVC ar putea fi o strategie pentru recuperarea și restabilirea rețelilor neuronale după AVC [3].

AVC-ul duce la întreruperea circuitelor corticale și subcorticale adiacente spre zona deteriorată. Recuperarea este legată de reorganizarea și realocarea funcțiilor pierdute către neuronii viabili [5].

Participarea la un program de reabilitare necesită energie, iar somnul restaurator este modul fiziologic și de preferință pentru a reface rezervele energetice. În opinia lui Bakken, insomnia și starea de veghe crescută noaptea scad indicele Barthel (Indexul activităților cotidiene) după un AVC [4]. Există dovezi convingătoare din ce în ce mai puternice precum că tulburările de respirație în somn, insomnia și sindromul picioarelor neliniștite sunt frecvente la supraviețuitorii unui AVC, fiind asociate cu rezultate mai grave ale recuperării AVC și creșterea morbidității cardiocerebrovasculare [2].

S-a stabilit că, în primele zile ale AVC-ului, este activat un complex de gene care promovează creșterea și modificările structurale ale dendritelor și sinapselor (fig. 3). Datorită genelor inhibitoare care sunt reduse în zonele de

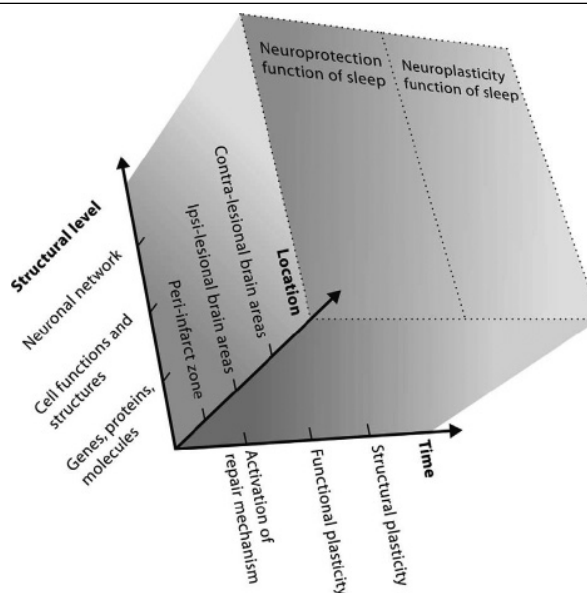


Fig. 3. Un model de clasificare temporală și spațială a modificărilor neuroplasticității post-AVC spontane și după programul de reabilitare [2]

Notă: după Duss S.B., Seiler A., Schmidt M.H. et al. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: A review of human and animal data. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* 2017; 2:94–105

periinfarct, creierul postischemic intră într-o stare de hiperexcitabilitate. Apare potențarea postischemică pe termen lung datorită transmisiei glutamergice sporite care favorizează neuroplasticitatea structurală (adică creșterea sinaptică, dendritică și axonală) și reorganizarea perturbării rețelei neuronale. În faza acută a AVC-ului, somnul are un efect neuroprotector, iar în fazele subcronice și cronice, somnul promovează neuroplasticitatea și îmbunătățește învățarea și recuperarea AVC [2].

Valorificarea calității și cantității somnului pentru procesul de reabilitare, în special la copiii după un AVC, este o necesitate obligatorie. Profilaxia, diagnosticarea și tratamentul tulburărilor de somn la copiii care au suferit un AVC reprezintă un compartiment important în procesul de reabilitare a acestor copii. Totodată, îngrijitorii copiilor post-AVC, fără tulburări de somn, trebuie educați și motivați să respecte igiena somnului, pentru crearea condițiilor favorabile procesului de reabilitare.

În pofida creșterii dovezilor referitoare la importanța somnului în neuroplasticitate, memorie și îmbunătățirea performanțelor sarcinilor motorii, promovarea unui somn sănătos și suficient nu este luată în considerare în protocoalele de gestionare și de reabilitare a AVC-ului. Aceste constatări accentuează importanța abordărilor multidisciplinare în managementul AVC și integrarea strategiilor terapeutice legate de somn [2].

**Concluzii.** Tulburările de somn sunt frecvent întâlnite la copiii cu AVC, în studiul realizat de noi ele s-au atestat la 72,7% din copii. Cea mai frecventă tulburare de somn determinată de noi a fost tulburarea de inițiere și de menținere a somnului. Totodată, majoritatea copiilor investigați au prezentat o durată de somn mai mică decât cea recomandată. Prezența tulburărilor de somn printre copiii examinați a corelat cu scoruri ridicate ale PSOM (*Pediatric Stroke Outcome Measure*), ceea ce demonstrează o influență negativă a tulburărilor de somn asupra modificărilor neurologice cauzate de AVC.

Identificarea copiilor post-AVC cu tulburări de somn și oferirea informațiilor referitor la importanța somnului pot îmbunătăți rezultatele recuperării pe termen lung și ameliora calitatea vieții acestor copii. Rezumând cele expuse mai sus, considerăm necesară formularea unor recomandări cu referință la profilaxia, diagnosticarea

și tratamentul tulburărilor de somn, adresate atât personalului medical implicat în procesul de management al copiilor cu AVC, cât și părinților / tutorilor acestor copii.

### Bibliografie

1. Anghel C. Particularitățile somnului la vârstă mică și importanța rutinelor de somn. *The Romanian Journal of Pediatric Sleep Medicine* 2018; 1(8): 26-28.
2. Duss S.B., Seiler A., Schmidt M.H. et al. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: A review of human and animal data. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* 2017; 2:94-105.
3. Gudberg C., Johansen-Berg H. Sleep and Motor Learning: implications for Physical Rehabilitation After Stroke. *Frontiers in Neurology* 2015; 6:241.
4. Joa K.L., Kim W.H., Choi H.Y. et al. The Effect of Sleep Disturbances on the Functional Recovery of Rehabilitation Inpatients Following Mild and Moderate Stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2017; 96:734-740.
5. Mensen A., Pigorini A., Facchin L. Et al. Sleep as a model to understand neuroplasticity and recovery after stroke: Observational, perturbational and interventional approaches. *Journal of Neuroscience Methods* 2019; 313:37-43.
6. Mudumbi SVA. Therapeutic Potential of Sleep in Enhancing Post-Stroke Motor Recovery. *Stroke Res Ther.* 2016; 1:1.
7. Musiek E.S. Sleep and clocks – implications for brain health. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* 2017; 2:1-3.
8. Romeo D.M., Bruni O., Brogna C. et al. Application of the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) in preschool age. *European journal of paediatric neurology* 2013; 17: 374-382.
9. Theadom A., Starkey N., Jones K. Et al. Sleep difficulties and their impact on recovery following mild traumatic brain injury in children. *Brain Injury* 2016; 30(10):1243-8.
10. Williams C.N., Hartman M.E., McEvoy C.T et al. Sleep-Wake Disturbances After Acquired Brain Injury in Children Surviving Critical Care. *Pediatric Neurology* 2020; 103:43-51.

RODICA EREMCIUC<sup>1</sup>, NINEL REVENCO<sup>1</sup>

## PARTICULARITIES OF GROWTH IN CHILDREN OF PREPUBERTAL AGE WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

<sup>1</sup>*Pediatric Department, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republic of Moldova*

### REZUMAT

#### PARTICULARITĂȚILE CREȘTERII LA COPIII DE VÂRSTĂ PREPUBERTARĂ CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

**Introducere.** Efectul inflamației determină o creștere deficitară a copiilor ce variază de la o scădere ușoară a vitezei de creștere până la hipostatură severă. Nu există date suficiente pentru a elucida rezistența hormonală periferică în stagnarea creșterii la copiii cu artrită idiopatică juvenilă (AJI).

**Scopul lucrării.** A evalua velocimetria creșterii la copiii cu subtipuri diferite de debut al AJI și corelarea datelor clinice obținute cu rezultatele imunologice hormonale și autoimune hipofizare.

**Material și metode.** Studiul prospectiv a inclus analiza datelor a 45 de pacienți cu vârsta mai mică de 11 ani cu diagnosticul confirmat de AJI, la înrolare, și în dinamică la 6, 12 și 18 luni. Analiza auxologică și velocimetria creșterii au fost exprimate prin Z-score, conform bazei statistice OMS 2007. Profilul hormonal a inclus determinarea serică a hormonilor centrali și periferici și evaluarea imunologică hipofizară.

**Rezultate.** Analiza datelor demografice a relevat: vârsta medie  $6.95 \pm 0.49$  ani; vârsta medie la debut a fost de  $4.31 \pm 0.46$  ani; raportul de sex M:F = 1:1,36. Cea mai frecventă categorie AJI a fost oligoartrita (51,11%). La înrolare, scorul Z pentru talie a fost  $-0,53 \pm 0,14$  DS (Î: -2,98, +0,99). Aproximativ 18% subiecți au fost diagnosticați cu retard al creșterii (scorul Z < -2 DS), iar 14 % cu valori scăzute ale factorului de creștere a insulinei [Î: 37,4; 79,2]. Supravegherea în dinamică a scorului Z pentru talie la 6, 12 și 18 luni a evidențiat valori între -0,42 și -0,49. În studiu, nu au fost depistate tulburări care implică proteina 3 de transport al factorului de creștere a insulinei și prezența anticorpilor antihipofizari.

**Concluzii.** Forma cu debut sistemic a AJI și vârsta mică la debut determină cea mai severă stagnare a creșterii. Proces autoimun hipofizar nu a fost depistat la copiii cu AJI complicată cu retard al creșterii.

**Cuvinte-cheie:** stagnarea creșterii, anticorpi antihipofizari, artrită juvenilă idiopatică.

### РЕЗЮМЕ

#### ОСОБЕННОСТИ РОСТА У ДЕТЕЙ ПРЕПУБЕРТАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

**Введение.** Эффект воспаления вызывает задержку роста у детей с ювенильным идиопатическим артритом, от легкой до очень выраженной. Данные для выяснения периферической гормональной резистентности в процессе задержки роста у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) ещё недостаточные.

**Цель исследования** было оценить скорость роста у детей с разными подтипами ЮИА и сопоставить клинические данные с показателями иммунологической гормональной и аутоиммунной активностью гипофиза.

**Материалы и методы.** В исследование включены данные 45 пациентов младше 11 лет с подтвержденным диагнозом ЮИА, на исходном уровне и при последующем наблюдении через 6, 12 и 18 месяцев. Согласно статистической базе данных ВОЗ за 2007 год, ауксологический анализ и скорость роста выражались Z-баллом. Гормональный профиль включал определение в сыворотке крови центральных, периферических гормонов и аутоантител гипофиза.



**Результаты.** Анализ демографических данных выявил: средний возраст  $6,95 \pm 0,49$  года; средний возраст начала заболевания составил  $4,31 \pm 0,46$  года; соотношение полов Ж:М=1,36:1. Наиболее частой категорией ЮИА был олигоартрит (51,11%). При зачислении Z-балл для роста был  $-0,53 \pm 0,14$  СД (ДИ: -2,98, +0,99). Почти 18% субъектов были установлены с задержкой роста (оценка  $Z < -2$  СД) и 14% - с низкими значениями фактора роста инсулина [ДИ: 37,4; 79,2]. Последующее наблюдение по Z-баллу для роста через 6, 12 и 18 месяцев составило -0,42 и -0,49. Самые низкие значения были при ЮИА с системным началом, до -1,21 стандартного отклонения. В ходе исследования не было обнаружено никаких нарушений, связанных с 3 белком транспортирующим фактор роста инсулина, и наличием антигипофизарных антител.

**Выводы.** ЮИА с системным началом и более молодой возраст в начале заболевания определяют наиболее тяжелые нарушения роста. У детей с ЮИА, осложненным задержкой роста, аутоиммунный процесс гипофиза не выявлен.

**Ключевые слова:** задержка роста, антигипофизарные антитела, ювенильный идиопатический артрит.

### Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common joint disorder in developing children. [1,6,9]

The effect of chronic arthritis on bone and joint development often results in impaired growth in children, ranging from a mild decrease in growth velocity to severely short stature. Over the long term, inflammation can cause stiffening and deformation of the affected joints, and can lead to significant growth retardation. Factors responsible for growth retardation in chronically ill children include frequent infections, primary and secondary malnutrition, long-term stress related to being chronically ill or handicapped, and side effects of therapy. [7,8]

Short stature in patients with JIA is usually due to reduced growth in the lower extremities, and only rarely due to reduced growth in the spinal column. [1,3]

Growth retardation in children with JIA is especially severe when auto-immunological activity has been elevated over a long period, which is associated with high levels of the pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ . These cytokines reduce secretion of growth hormone from the pituitary gland, and also act directly on the growth plates of the long bones. In laboratory experiments, IL-1 and TNF- $\alpha$  have been found to reduce proliferation and differentiation in chondrocytes in the growth plates, to induce death in chondrocytes, and to disrupt the synthesis of type II collagen and proteoglycans. [3,7,9] However, it is insufficient data to elucidate systemic hormonal resistance to growth failure in children with juvenile idiopathic arthritis.

**Aim of the research** is to study the impact of the autoimmune inflammatory processes on different levels: clinical, laboratory, hormonal disorders such as hypothalamic-pituitary-peripheral features in prepubertal children with idiopathic juvenile arthritis

### Material and methods

The subjects of the study were selected within the Rheumatology unit of the Mother and Child Institute based

on the admission on the nominal lists and the informed consent of the parents. Participation in the study was voluntary, based on informed consent, signed by parents / caregiver and the consent of children over 14 years of age. The research protocol was performed using different methods: observation method, survey, interview, laboratory testing and monitoring over 6, 12 and 18 months.

The diagnosis of juvenile idiopathic arthritis was established based on ILAR criteria - the International League for Combating Rheumatism, which provide for the onset of the disease until the age of 16, the duration of the disease of at least 6 weeks and the exclusion of other potential pathologies. According to ILAR / ACR recommendations, patients were grouped into the following subtypes of JIA: systemic onset form with active arthritis, systemic onset form without active arthritis, oligoarticular form (persistent or extensive), seropositive polyarticular form (RF +), seronegative polyarticular form (RF-) or other forms (psoriatic form, arthritis associated with enthesitis or undifferentiated). The duration of the disease was calculated in months. Patients are grouped into 2 subgroups: those with early onset (<1 month) and those with established JIA, who receive treatment lasting more than 1 month. [4,5]

Anthropometric data were collected personally at the time of enrollment in the study and at each mandatory repeated visit - 6, 12 and 18 months. They were then analyzed according to the WHO 2007 statistical base, as a reference system for all age groups and sex. For the objective analysis of the data we calculated the Z-score depending on age and sex (0 = average of healthy children, 1 = a standard deviation in the population of healthy children), for weight, height and body mass index (BMI). Dynamics during monitoring was expressed as  $\Delta$ SDS for height and BMI.  $\Delta$ SDS, was assessed based on the mathematical calculation  $\Delta$ SDS = SDS1 - SDS2, where SDS1 is the value for the current measurement of height or BMI (at 6, 12 or 18 months), and SDS2 - the value measured at the time of enrollment in the study. [2]

The hormonal biochemical investigations performed

were indicated depending on several factors: sex and age of the subjects, as well as the analysis of the collected auxological data - patients with growth retardation or

spective study, estimates the duration of the disease at 2,73±0,43 years, [CI: 0,04; 8,27]. All detailed data is presented below in Table 1.

**Table 1.**

Characteristic of the general group and study subgroups

	Average age (years)	Average age at disease onset (years)	Duration of the disease (years)	Weight, Z-score, DS <sup>1</sup>	Height, Z-score, DS	BMI <sup>2</sup> , Z-score, DS
Lot of study n <sup>3</sup> =45	6,95±0,49 [1,56; 10,95]	4,31±0,46 [0,51; 10,37]	2,73±0,43 [0,04; 8,27]	-0,5±0,16 [-2,72; 1,1]	-0,53±0,14 [-2,98; 0,99]	-0,25±0,18 [-3,37; 1,32]
a) according to gender distribution						
Girls (n=26)	6,09±0,68 [1,56; 10,95]	2,85±0,47 [0,51; 7,2]	3,23±0,63 [0,06; 8,09]	-0,93±0,29 [-2,72; 1,1]	-0,81±0,27 [-2,98; 0,66]	-0,56±0,32 [-3,37; 1,29]
Boys (n=19)	7,73±0,66 [2,62; 10,57]	5,60±0,62 [2,03; 10,37]	2,27±0,57 [0,04; 8,27]	-0,15±0,12 [-1,53; 0,64]	-0,30±0,13 [-1,31; 0,99]	0,003±0,18 [-1,44; 1,32]
b) according to the age at disease onset						
Children younger <3y.o.	5,15±0,78 [1,56; 10,3]	1,78±0,17 [0,51; 2,74]	3,37±0,84 [0,04; 8,27]	-0,78±0,29 [-2,72; 1,1]	-0,76±0,29 [-2,98; 0,59]	-0,37±0,28 [-2,13; 1,29]
Children older >3y.o.	8,10±0,5 [2,78; 10,95]	5,91±0,48 [3,15; 10,37]	2,32±0,43 [0,05; 7,38]	-0,32±0,18 [-2,31; 0,64]	-0,38±0,15 [-1,63; 0,99]	-0,17±0,23 [-3,37; 1,32]
c) according to disease duration						
Duration <1year	5,36±0,93 [1,56; 10,51]	5,10±0,88 [1,49; 10,22]	0,25±0,07 [0,04; 0,9]	-0,44±0,25 [-2,31; 0,24]	-0,35±0,21 [-1,26; 0,99]	-0,43±0,36 [-3,37; 1,29]
Duration >1year	7,65±0,52 [2,34; 10,95]	3,95±0,52 [0,51; 10,37]	3,81±0,46 [0,72; 8,27]	-0,53±0,21 [-2,72; 1,1]	-0,61±0,19 [-2,98; 0,66]	-0,17±0,2 -2,13; 1,32
d) according to disease subtype						
Oligoarticular JIA <sup>4</sup>	6,9±0,62 [1,91; 10,95]	4,6±0,61 [1,25; 10,37]	2,43±0,61 [0,04; 8,27]	-0,49±0,20 [-2,72; 1,1]	-0,42±0,16 [-2,11; 0,99]	-0,37±0,24 [-3,37; 1,29]
Polyarticular JIA (RF <sup>5</sup> negative)	7,04±1,13 [1,56; 10,95]	3,58±0,75 [0,51; 7,2]	3,45±0,76 [0,06; 7,38]	-0,63±0,36 [-2,43; 0,59]	-0,6±0,39 [-2,98; 0,66]	-0,33±0,32 [-1,63; 1,32]
Systemic onset JIA	5,35±0,96 [3,9; 7,18]	2,47±0,51 [1,56; 3,36]	2,86±0,75 [1,38; 3,81]	-0,45±0,55 [-1,12; 0,64]	-1,2±0,46 [-2,1; -0,53]	0,6±0,4 [-0,12; 1,28]

<sup>1</sup> DS – deviation standard; <sup>2</sup> BMI – body mass index; <sup>3</sup>n – number of subjects; <sup>4</sup> JIA – juvenile idiopathic arthritis, <sup>5</sup> RF – rheumatoid factor.

normal growth. In normal-growing children were evaluated: insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor 3 transporter protein (IGF-BP3), prolactin (PRL), thyroid hormone (TSH), and free thyroxine. fT4), free triiodothyronine (fT3), anti-thyroglobulin antibodies (anti-TG) and anti-thyropoxidase antibodies (anti-TPO). In addition, in children with growth impairment were assessed growth hormone (GH) and the anti-pituitary antibodies. The analysis of anti-pituitary antibodies was examined by the indirect immunofluorescence (IIF) method. The test was performed at a serum dilution of 1:10. The norm variant was considered the negative result, and pathological in case of a positive result. The study was approved positively by the Research Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, through the issued document no. 53 of April 12, 2018.

**Results and discussions**

General demographic data analyse highlights pre-schoolers more susceptible to develop JIA, thus the average age at disease onset is 4,31±0,46 [CI: 0,51; 10,37]. Our pro-

Gender distribution in this population with JIA is 1,36 to 1, female to male ration. Data analyse according to gender distribution, identified some key-moments: girls are younger at the onset of the disease (2,85±0,47y.o. vs 5,60±0,62 y.o.). Also, girls are thinner and shorter than boy's presentation at baseline (see Table 1, part a).

Analysing growth in relation with age, set some risk factors which can impair growth process in children. Those are: younger age at onset of the disease and longer duration of the inflammatory process itself. Thus, children younger than 3-years-old at the onset present worst parameters for height and weight, as well. The SD for height at baseline for children <3 years old id -0,76±0,29 SD by comparison with -0,38±0,15 SD for children >3-years-old. Similarly, children with disease duration longer than 1 year-old have their baseline height at -0,61±0,19 SD vs -035±0,21 SD in shorter duration of the disease (Table 1, part b and c).

According to disease subtype, we observed that children diagnosed with systemic onset of JIA are the youngest one and, also, those more affected by growth impairment. Thus, average age at onset for systemic onset JIA

is  $2,47 \pm 0,51$  years-old versus  $4,6 \pm 0,61$  y.o. and  $3,58 \pm 0,75$  y.o. for oligoarticular and, respectively, polyarticular RF negative. Subsequently, Z score for height was calculated in systemic JIA at  $-1,2 \pm 0,46$  SD [CI:  $-2,1$ ;  $-0,53$ ], but in other two forms:  $-0,42 \pm 0,16$  SD and  $-0,6 \pm 0,39$  SD.

Similar studies, like the one conducted by Ansell and Laaksonen consider that the duration of the disease is an important negative factor that significantly influences the growth in children. Polito et al., revealed a significant statistical correlation between the duration of the disease and the z-score of the body's height/length. According to Jarosova et al. the correlation between the age at the onset of the disease and some somatic parameters with significant correlation was found only in patients with polyarticular onset subtype. [1,7,8]

In Table 2, is presented the growth velocity during our ongoing study. As we proposed, we tried to monitor how our patients will grow at 6, 12 and 18 months. From our

The younger age at the disease onset still influence the growth velocity during time. Thus, our patients  $<3$ y.o. at onset have smaller Z-score at each of this period of times by comparison to subgroup  $>3$  y.o. at onset (data presented in Table 2, part b). However, we didn't identify any differences in the subcategory of disease duration.

Oligoarticular JIA has better Z-score for height at baseline, and during the follow-up. In this subgroup, we noticed lower values in children who undergo intraarticular corticosteroid treatment. Children with polyarticular JIA have SD value intermediary, depending more on the disease activity. Those children with high activity and moderate activity of the disease, respectively JADAS score higher than 20 and DAS28  $>3.7$  have lower value for their Z score. The higher activity of the disease is, the  $\Delta$ SDS at 6,12 and 18 months is lower than 0 value. Growth impairment is more pronounced in systemic onset of JIA, which is noticed also in growth velocity. Thus in the first

**Table 2.**

Growth velocity at 6, 12 and 18 months

	Height at 6 months, Z score, DS	D	Height at 6 months, Z score, DS	D	Height at 6 months, Z score, DS	D
Lot of study n=45	$-0,49 \pm 0,14$	$0,05 \pm 0,05$ [-0,9; 1,15]	$-0,49 \pm 0,14$	$0,05 \pm 0,06$ [-0,9; 0,88]	$-0,42 \pm 0,13$	$0,14 \pm 0,07$ [-0,78; 1,29]
a) according to gender distribution						
Girls (n=26)	$-0,76 \pm 0,27$	$0,04 \pm 0,09$ [-0,5; 1,15]	$-0,81 \pm 0,26$	$0,001 \pm 0,11$ [-0,9; 0,88]	$-0,65 \pm 0,24$	$0,15 \pm 0,11$ [-0,78; 1,29]
Boys (n=19)	$-0,26 \pm 0,12$	$0,06 \pm 0,07$ [-0,41; 0,87]	$-0,2 \pm 0,12$	$0,10 \pm 0,08$ [-0,51; 0,73]	$-0,21 \pm 0,1$	$0,13 \pm 0,09$ [-0,75; 0,83]
b) according to the age at disease onset						
Children younger <3y.o.	$-0,75 \pm 0,28$	$0,007 \pm 0,11$ [-0,5; 1,15]	$-0,825 \pm 0,28$	$-0,06 \pm 0,13$ [-0,9; 0,88]	$-0,63 \pm 0,24$	$0,13 \pm 0,12$ [-0,78; 1,29]
Children older >3y.o.	$-0,323 \pm 0,13$	$0,09 \pm 0,06$ [-0,41; 0,87]	$-0,25 \pm 0,13$	$0,13 \pm 0,07$ [-0,51; 0,73]	$-0,27 \pm 0,13$	$0,15 \pm 0,09$ [-0,75; 0,84]
c) according to disease duration						
Duration <1year	$-0,45 \pm 0,19$	$-0,03 \pm 0,1$ [-0,41; 0,53]	$-0,47 \pm 0,18$	$-0,04 \pm 0,13$ [-0,8; 0,62]	$-0,45 \pm 0,19$	$-0,04 \pm 0,18$ [-0,78; 0,84]
Duration >1year	$-0,51 \pm 0,19$	$0,09 \pm 0,07$ [-0,5; 1,15]	$-0,49 \pm 0,19$	$0,09 \pm 0,08$ [-0,9; 0,88]	$-0,4 \pm 0,17$	$0,22 \pm 0,07$ [-0,35; 1,29]
d) according to disease subtype						
Oligoarticular JIA <sup>4</sup>	$-0,39 \pm 0,15$	$0,06 \pm 0,07$ [-0,41; 1,15]	$-0,37 \pm 0,14$	$0,08 \pm 0,07$ [-0,51; 0,88]	$-0,38 \pm 0,13$	$0,07 \pm 0,08$ [-0,75; 0,84]
Polyarticular JIA (RF negative)	$-0,52 \pm 0,38$	$0,07 \pm 0,13$ [-0,5; 0,87]	$-0,65 \pm 0,42$	$-0,10 \pm 0,17$ [-0,9; 0,65]	$-0,46 \pm 0,39$	$0,13 \pm 0,12$ [-0,78; 0,43]
Systemic onset JIA	$-1,21 \pm 0,62$	$-0,01 \pm 0,15$ [-0,32; 0,2]	$-0,87 \pm 0,57$	$0,32 \pm 0,23$ [-0,07; 0,73]	$-0,59 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,37$ [0; 1,29]

baseline group, 43 of patient were assessed during those periods. We try to analyse their velocity depending on different key-elements: age, duration of the disease, activity, comorbidities and treatment as well. For the general group of study, we observed tendency to keep Z-score for height at  $-0,49$  SD. However, female patients have more negative values than boys on similar period of time – at 6 months from baseline  $-0,76 \pm 0,27$  SD vs  $-0,26 \pm 0,12$  SD; at 12 months  $-0,81 \pm 0,26$  SD vs  $-0,2 \pm 0,12$  SD and at 18 months  $-0,65 \pm 0,24$  SD vs  $-0,21 \pm 0,1$  SD.

6 months after onset we have worst values of the Z-score for height ( $-1,21 \pm 0,62$  SD), which could be explained by the intensive inflammatory process, also higher doses of corticosteroid treatment until the achievement of disease control through DMARD therapy. During time, at 12 months and, further, at 18 months we observe a positive tendency by achieving similar values from oligoarticular or polyarticular subtypes of JIA.

In 8 patients (17,7%) were assessed low values of insulin growth factor according age and gender [range: 37.4;

79,2]. However, none disturbances involving the insulin growth factor binding protein 3 were registered. Those values were correlated with age at onset of the disease, disease duration and disease activity of each patient. All children presenting growth delay were investigated for growth hormone level and for the presence of antihypophysary antibodies. All those tests from IIF were obtained as negative one.

The data literature analysis in this topic remains brief and varied as the incidence of the growth retardation is estimated from 8 to 41%. Some studies specify only the severe subtypes of the disease, others reporting in all juvenile idiopathic arthritis subtypes. [1,2,9]

Laboratory findings revealed hyperprolactinemia in 6,7% cases. Clinical manifestations of specific conditions with hyperprolactinemia (galactorrhea, disturbance of visual field, pituitary tumor syndrome) have not been identified. Serum prolactin abnormalities correlate with disease activity (JADAS score > 25 points in all cases with hyperprolactinemia) and low onset age (1.76y.o.). According to literature data, prolactin along with estrogen is pro-inflammatory hormones, and high levels in women explain the high proportion of women: men. Prolactin maintains cartilage maintenance, osteogenesis, growth, proliferation and apoptosis as well as the release of pro-inflammatory mediators by immune cells – events that can both induce and prevent rheumatic diseases. [3,9]

It has been suggested that excessive prolactin secretion may contribute to the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. However, the correlation of hyperprolactinemia with the indices of the activity of many rheumatologic conditions are still contradictory. Both hypo- and hyperprolactinemia induce immunocompromised conditions. TNF $\alpha$  and IL-6 have the potential to stimulate prolactin secretion, which is another cause of hyperprolactinemia in patients with rheumatic diseases. [7,9]

Paraclinically, an increase in the free fraction of triiodothyronine has been noted. Contrary to the data in the literature, the presence of antithyroid autoantibodies was found in only 4/45 patients in the case of antiTPO and only in 1 patient was antiTG found. Ultrasound abnormalities in the thyroid gland were found in every third patient included in the study. The ultrasound examination of thyroidal gland revealed abnormalities in 33% cases, most of them cystic changes (28,6%) and hypo-echogenicity (23,33%). According to literature data, rheumatic conditions can be associated with both hypothyroidism and hyperthyroidism.[3,9]

## Conclusions

Identifying the endocrine comorbidities in idiopathic juvenile arthritis aims to prevent and limit the impact of the disease on the child's development. Thus, it would be necessary in the practice of the paediatrician – an active follow up through a clinical monitoring of the growth pattern, laboratory and investigations at intervals of 6-12-18 months, inclusively in the absence of clinical manifestations.

## Bibliography

1. Alsulami R.A., Alsulami A.O., Muzaffer M.A., Growth pattern in children with juvenile idiopathic arthritis: A retrospective study, *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 2017, 7, 80-95
2. Guzman J., et all., Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the REACCCh-Out cohort, *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:68
3. Hee Jee Y., Baron J., The biology of stature, *J Pediatr*. 2016 June; 173; p.32–38
4. Kimura Y., et all., Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans, *Pediatric Rheumatology* (2017); p.15-23
5. McErlane F, Carrasco R., Kearsley-Fleet L., et al., Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), *Seminars in Arthritis and rheumatism* 48 (2018) 53-60
6. Mondal R., Sarkar S., Das N.K., et al., Growth in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis, *Indian Pediatrics*, Vol.51, 2014, 199-202
7. Sederquist B., et all., Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth, *Journal of Molecular Endocrinology*, 2014 53, p.35-44
8. Vilaiyuk S., et al., A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period, *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016; 19: 1342–1350
9. Wong S.C., et all., Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions, *Endocrine Reviews*, February 2016, 37(1); p.62–110

# MARIANA VÎRLAN, TUDOR ROTARU, ROȘCA SERGIU, EȘANU NICOLAE, CRISTINA CUCIERU

## RATA SARCINILOR LA PACIENTELE CU CANCER DE COL UTERIN INCIPIENT DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL CONSERVATOR, META-ANALIZĂ

### PREGNANCY RATE IN PATIENTS WITH EARLY-STAGE CERVICAL CANCER AFTER CONSERVATIVE SURGICAL TREATMENT, META-ANALYSIS.

**Introduction:** Cervical cancer is the fourth most common type of cancer worldwide and is the third leading cause of death in women. Conservative surgical treatment, that preserves menstrual function and fertility, has become a standard for young women, especially nulliparous women, with early-stage disease. Worldwide, of all patients operated on by radical trachelectomy with or without lymphadenectomy, 60% of pregnancies were full-term pregnancies.

**The aim of this study** was to study the pregnancy rate in patients with early-stage cervical cancer after conservative surgical treatment.

**Materials and methods:** is a meta-analysis study that included 20 clinical trials, a total of 4,568 cervical cancer patients undergoing conservative surgical treatment. Three studies focused on conservative surgical treatment by conization of the cervix or LLETZ in 946 cases and 17 studies reported with radical trachelectomy with or without pelvic lymphadenectomy in 3622 patients.

**Results:** out of the 20 articles studied, in 4 no fertility rates were reported, and based on the 16 papers it was shown that the patients who tried to get pregnant was 31.2%, those pregnant were 58.4% and the term birth rate being 58.6%. Patients with a premature birth rate is 25.7%, miscarriage in the first trimester was 13.1% and in the second trimester it was 7.2%. The term births were 20.8%. Women who managed to get pregnant with give birth to alive babies accounted for 58.6%.

**Conclusions:** Patients with conization (LLETZ) have a lower rate of miscarriage and premature birth, caused by limited trauma to the cervix and parameter. Trahelectomy with or without pelvic lymphadenectomy may be a suitable option for pregnancy, followed by uterine cerclage throughout pregnancy. Women who managed to get pregnant and giving birth to alive babies was 58.6%.

**Introducere.** Cancerul de col uterin este al patrulea tip de cancer, ca incidență, la nivel mondial și este a treia cauză de deces la femei [15].

Cancerul cervical este o patologia care face din ce în ce mai multe victime în rândul femeilor din întreaga lume, deși este una dintre cele mai prevenibile neoplazii de tip malign [4].

Mortalitatea prin cancer de col uterin continuă să fie unul dintre cele mai înalte din întreaga lume [15].

Cancerul de col uterin este al patrulea tip de cancer la sexul feminin la nivel mondial în întreaga lume în 2018, conform datelor GLOBOKAN, au fost diagnosticate 527 600 de cazuri noi și 265 700 de decese în întreaga lume [9].

Acesta apare printr-un proces cu mai multe etape, din transformarea celulelor normale în celule tumorale, care, în general, trece de la o leziune precanceroasă la o tumoră malignă. Odată ce celula canceroasă diseminează la organele îndepărtate hematogen, tumoarea va fi foarte agresivă și aproape rezistentă la tratamentele specifice în oncologie și va deveni o boală incurabilă [10].

Cancerul de col uterin are un debut relativ timpuriu, apare în primul rând la vârsta reproductivă și este unul dintre cele trei mai frecvente cancere în rândul femeilor până la vârsta de 45 ani. Deoarece este boala cauzată de o infecție cu transmitere sexuală, acesta poate fi prevenit [3].

Virusul Papilloma uman (HPV) este una din cauzele cancerului de col uterin, cel mai frecvent virus cu transmitere sexuală, iar evoluția acestuia este neobișnuită, întrucât prevalența cea mai mare este în termen de 5 ani de la inițierea primului coitus, apoi scade odată cu vârsta. Majoritatea femeilor infectate cu HPV dobândesc imunitate împotriva anumitor tipuri. Cu toate acestea, în aproximativ 15% din infecțiile cu HPV, virusul persistă și induce leziuni precanceroase. Ulterior acestea duc la un cancer cervical invaziv [5].

În implementarea vaccinării HPV, prevalența leziunilor cervicale ca leziuni precanceroase sau cancer invaziv ar trebui să scadă și, ca urmare, testul HPV va înlocui în mare parte citologia pentru screening [7].

Pe măsură ce rata de vaccinare crește, prevalența leziunilor precanceroase de col uterin și a cancerului de col

uterin va scădea. Două strategii majore pentru prevenirea și eradicarea cancerului cervical ar trebui luate în considerare în timpul apropiat. În primul rând, eficiența screeningului ar trebui îmbunătățită prin teste ADN HPV sau prin noi instrumente de screening. În al doilea rând, ar trebui depuse eforturi pentru îmbunătățirea ratei vaccinării [8].

Tratamentul cancerului cervical depinde de: vârsta pacientei, răspândirea bolii, tipul histologic și de resursele disponibile la nivel local a fiecărei țări. Tratamentul poate implica: tratamentul chirurgical conservator sau radical, chimioradioterapia sau un tratament combinat și complex.

Tratamentul chirurgical conservator care păstrează funcția menstruală și fertilitatea au devenit standard pentru femeile tinere, mai ales nulipare, cu boală în stadiu incipient [8]. Opțiuni de tratament pentru femeile care nu doresc să păstreze fertilitatea:

O histerectomie simplă (totală) poate fi o opțiune dacă tumora nu prezintă o invazie limfovaculară. Dacă este invazie limfovaculară și perineuronală, atunci poate fi necesară o histerectomie radicală împreună cu îndepărtarea ganglionilor pelvini [15,6].

Pentru pacientele cu cancer de col uterin, stadiul IA2-T1a2NoMo, opțiunile de tratament pentru femeile care doresc să păstreze fertilitatea sunt:

- LLETZ cu o procedura de excizie largă electrochirurgicală cu ansă cu îndepărtarea ganglionilor pelvieni (disecția ganglionilor limfatici ai pelvisului);
- trahelectomie radicală abdominală, vaginală sau laparoscopică cu limfadenectomie pelvină [6].

Opțiuni de tratament pentru femeile cu cancer de col uterin, stadiul IA2, care nu doresc să păstreze fertilitatea sunt, deoarece există un risc mic de metastaze ale ganglionilor limfatici, limfadenectomia pelvină pe lângă histerectomia radicală. sau simplă fie cu limfadenectomie pelvină sau evaluarea ganglionilor santinelă, poate fi un tratament chirurgical adecvat.

Pentru pacientele cu cancer de col uterin, stadiul IB1-T1b1NoMo, care doresc păstrarea fertilității, poate fi efectuată o trahelectomie radicală, indicată pentru tumorile din stadiul IA2 – IB1 cu diametrul mai mic sau egal cu 2 cm [11].

Pentru pacientele cu cancer de col uterin, stadiul IB2-T1b2NoMo, chirurgia sau radioterapia poate fi aleasă ca tratament primar în funcție de alți factori ai pacientelor, deoarece ambele au rezultate similare.

Avantajele tratamentului chirurgical sunt: este posibil să se determine stadiul postoperator tocmai pe baza examenului histopatologic, permițând astfel individualizarea tratamentului postoperator pentru fiecare pacient și este posibilă conservarea funcției ovariene.

Foarte multe studii relevă faptul că trahelectomia radicală este la fel de eficientă în stadiul incipient și, totodată, menține potențialul de conservare a fertilității [12, 13, 14].

Conceptul păstrării corpului uterin și a anexelor în timpul trahelectomiei radicale a fost publicat de către

Aburel în 1932 și citat de Chiricuță, dar nu au fost raportate sarcini cu succes [2]. Cel care a descris primul tehnica a fost Darget, în 1994. Prima sarcină cu succes la 3 ani după trahelectomie radicală a fost în anul 2003 [1].

#### SCOPUL CERCETĂRII:

Studierea particularităților tratamentului conservator la pacientele nulipare cu cancer de col uterin pentru păstrarea funcției menstruale și a fertilității.

#### MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE UTILIZATE ÎN CADRUL STUDIULUI

Este un studiu tip meta-analiză, unde au fost identificate un total de 100 de articole și au fost excluse 80, deoarece nu îndeplineau criteriile stabilite pentru studiu.

Analiza finală a cuprins 20 de studii clinice, în total 4.568 de paciente cu cancer de col uterin supuse tratamentului chirurgical conservator. Trei studii au vizat paciente cu cancer de col uterin incipient, tratate chirurgical conservativ prin conizarea sau LLETZ a 946 de paciente și 17 de studii raportate cu trahelectomie radicale a 3539 de paciente.

Căutările electronice folosind Google scholar, PubMed, Cochrane Library au fost efectuate pentru studii publicate în limbile engleză și rusă între anii 2003 și 2019.

Strategia de căutare, criteriile de selecție și termenii folosiți în căutare au fost „cancerul de col uterin”, „trahelectomie radicală”, „conizare”, „păstrarea fertilității”, „rezultat oncologic și obstetric”.

Listele de referință ale tuturor articolelor identificate de căutările noastre au fost revizuite pentru a identifica studiile cu date nepublicate.

Pacientele studiate în această meta-analiză reprezintă femei cu cancer de col uterin stadiul IA-IB conform sistemului de stadializare FIGO 2017, care au dorit să-și mențină funcția menstruală și fertilitatea. Pacientele au fost supuse tratamentului conservator cu păstrarea fertilității, prin conizare, LLETZ sau trahelectomie radicală cu sau fără limfadenectomie pelvină.

Un criteriu de evaluare a articolelor este aprecierea: numărul de sarcini duse la termen, rata de recidivă și mortalitatea pacientelor cu cancer de col uterin incipient.

Pacientele studiate aveau vârsta cuprinsă între 16 ani și 41 ani, vârsta medie fiind de 33 de ani.

În acest studiu, rata sarcinii a fost definită ca numărul de femei care au conceput cu succes sarcina. Un alt grup de paciente, fiind cele care și-au păstrat fertilitatea, dar nu au fost raportate sarcini pe perioada monitorizării.

Am numărat pacientele cu recidivă și femeile decedate din cauza procesului tumoral, pentru a evalua supraviețuirea cancerului colului uterin după tratament chirurgical conservator.

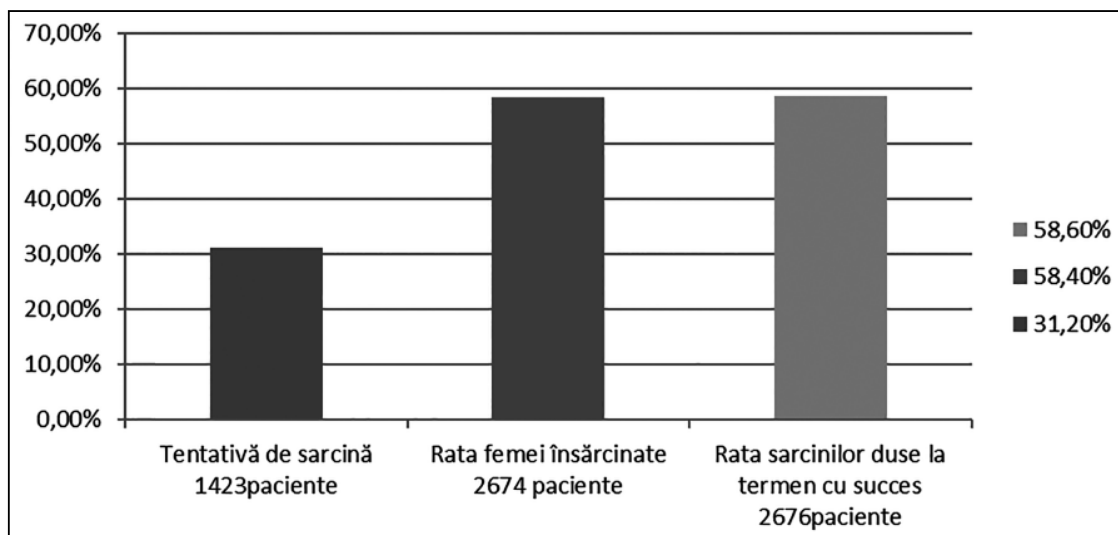
Am calculat rata avortului spontan și nașterii premature, pentru o descriere suplimentară a evoluției sarcinii la pacientele cu cancer de col uterin incipient după tratament conservativ.

Datele privind rata sarcinii, avortului, nașterii premature, recidivei și mortalității au fost extrase din fiecare cercetare. Am calculat înregistrarea raportului și eroarea standard corespunzătoare pentru fiecare cercetare.

Pacientele care au fost tratate chirurgical conservator prin conizare sau LLETZ, raportate în 3 studii clinice, au fost în număr de 946 de cazuri, inclusiv 845 de femei (89,3%) cu stadiul IA1, 2 femei (0,2%) cu stadiul IA2 și cu stadiul IB1 99 de paciente (10,5%).

tând o rată de avort comună de 8%, De asemenea, rata de naștere prematură a fost calculată în fiind de 19,8%.

Urmărind tabelul 3. putem observa, din cele 20 de articole studiate, în 4 dintre ele nu au fost raportate rate ale fertilității, iar în ceea ce privește meta-analiza celor 16 lucrări putem formula următoarele date, pacientele care au avut tentativa de a rămâne însărcinate au fost 31,2%, rata femeilor însărcinate 58,4%, iar rata nașterilor la termen vii fiind 58,6%.



**Figura 1.** Repartizarea pacientelor cu cancer de col uterin după tratament chirurgical conservator prin trahelectomie radicală după rata de fertilizare

Pacientele care au fost tratate prin trahelectomie radicală fără linfadenectomie au fost în număr de 1777. Cu stadiul I A1 au fost diagnosticate 383 de paciente (21,5%), stadiul IA2 – 674 de paciente (27,48%), stadiul IB1 – 643 de paciente (26,2%) și cu stadiul IB2 – 77 de paciente respectiv, 3,14%.

Pacientele care au fost tratate prin trahelectomie radicală cu linfadenectomie pelvină au fost în număr de 1792, cu stadiul I A1 au fost diagnosticate 540 de paciente (30,1%), stadiul IA2 – 372 de paciente (20,7%), stadiul IB1 880 paciente (49,10%) și cu stadiul IB2 – 6 paciente, respectiv, 0,33%.

Meta-analiza celor 3 de studii clinice unde tratamentul chirurgical conservativ a fost prin conizare sau LLETZ, au raportat rezultatele sarcinii în 54,5%. Femeile tinere au obținut cel puțin o sarcină după conizare, dintre toate pacientele care au conceput sarcina, rata avortului spontan a fost de 4%, rata nașterii premature a fost de 20%.

Meta-analiza celor 17 studii cu tratament conservator cu păstrarea fertilității prin trahelectomie radicală cu sau fără linfadenectomie recidive și cazuri de deces au fost raportate în toate articolele. În aceste 17 studii indicate, 391 de femei după tratamentul conservator au conceput cel puțin o dată, ceea ce a însemnat o rată de fertilitate de 42,2%.

Au fost înregistrate 114 sarcini, din care mai multe cazuri au avut avort în primul sau al doilea trimestru, reprezen-

### Concluzii

1. Factorii de decizie în aplicarea tratamentului chirurgical conservativ la pacientele cu cancer de col uterin sunt vârsta, dorința de păstrare a funcției menstruale și a fertilității dimensiunile tumorii până la 2 cm, subtipul histologic, profunzimea de invazie, răspândire limfatică sau implicare parametrială.
2. În funcție de ratele reduse de recidivă după tratamentul conservator prin conizare sau trahelectomie radicală și o proporție suplimentară productivă la femeile care au reușit să rămână gravide și să ducă nașterile până la termen. Pacientele care au avut tentativa de a rămâne însărcinate după tratament conservativ au fost 31,2%, rata femeilor însărcinate – 58,4% iar rata nașterilor la termen fiind de 58,6%.

### Bibliografie

1. Cancerul cervical. Protocol clinic național PCN-142, Chișinău, 2020.
2. Chiricuță, Colpohisterectomia lărgită subfundică, Chirurgia Ginecologică, București 1981:714-722.
3. Manualul AJCC American Joint Committee on Cancer de stadializare a cancerului ediția a VIII-a 2017:681-690.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol. Jan-2016, Vol. 127 (1), p.2-20.

5. Castellsague X., Pawlita M., Roura E. et al. Prospective seroepidemiologic study on the role of human papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the cohort. *International Journal of Cancer*. Vol. 135 (2), 2014, pag.440-452.
6. Federica Tomao, Giacomo Corrado, Fedro Alesandro Peccatori, Sara Boveri, Eleonora Petra Petri, Nicoletta Colombo, Fabio Landoni. Fertility-Sparing options in young women with cervical cancer. In: *Current Treatment options in Oncology* 2016; 17:5. 4.
7. Fowler JR, Jack BW. Cancer, Cervical. In: *StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*, 2017: 28613745.
8. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Uterine Cervix. *College of American Pathologists*, 2017.
9. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*, Vol.379, 2018, pag.1905-1914.
10. Muhammed Fahri Unlersen, Kadir Sabanci, Muciz Ozcan. Determining Cervical Cancer Possibility by Using Machine Learning Methods. In: *ISSN* , 2017: 2454-5031
11. Neerja Bhatla, Daisuke Aoki, Daya Nand Sharma, Rengaswamy Sankaranarayanan. Cancer of the cervix. In: *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018:vol 143:22-36.
12. Palfalvi L, Ungar L, Boyle D, et al. Announcement of healthy baby boy born following abdominal radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 249.
13. Shepherd J., Mould T., Oram DH., Radical trachelectomy:a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer 2001;108:882-5
14. Shepherd J.,Crawford RAF,Oram DH., Radical trachelectomy:a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer 1998;105:912-16
15. Torre LA,Bray F., et al. Global cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108 International Agency for Research on cancer, EUCAN 29 aprilie 2017.



VERONICA EȘANU<sup>1</sup>, INA PALII<sup>1</sup>, NINELI REVENCO<sup>1</sup>, LORINA VUDU<sup>2</sup>, V. EȘANU<sup>1</sup>,  
LUCIA PÎRȚU<sup>1</sup>, OLGA CIUHRII<sup>1</sup>

## STATISTICAL CORRELATIONS OF THE PEDIATRIC METABOLIC SYNDROME SCORE

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

### REZUMAT

#### CORELAȚII STATISTICE ALE SCORULUI PEDIATRIC AL SINDROMULUI METABOLIC

**Introducere:** În ceea ce privește cercetările noastre, prezentul studiu este primul în care scorul sindromului metabolic (SM) pediatric și corelațiile sale la copii sunt validate.

**Scopul lucrării:** studierea coeficientului de corelație a scorului pediatric al SM cu parametrii clinici și paraclinici la copiii cu SM.

**Material și metode:** Studiu analitic, observațional, de cohortă. Au fost incluși 145 de copii. Scorul pediatric al SM a fost calculat folosind formula generală:  $(2 \times CA/h) + (Glu/5.6) + (TG/1.7)) + (TAs/130) - (HDLc/1.02)$ . Analiza statistică folosită - SPSS versiunea 20.

**Rezultate:** Au fost înregistrate scorurile (nu au fost incluși copii cu vârsta 16 - 18 ani, având în vedere numărul mic al acestora și necesitatea aplicării altor formule):  $L_0$  (non-SM) -  $2.20 \pm 0.05$ ,  $L_1$  (SM) -  $2.58 \pm 0.11$  ( $p > 0.05$ ). Scorul pediatric al SM cu parametrii clinici și paraclinici a înregistrat: o corelație statistic semnificativă, de intensitate puternică pozitivă cu TG ( $+0.9^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), slabă, pozitivă cu talia, vârsta, greutatea, IMC, ASC, IA, TAs, TAd, LDLc ( $+0.3^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), CF ( $+0.24^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), Glu ( $+0.2^{**}$ ,  $p < 0.05$ ), durata obezității ( $+0.2^*$ ,  $p < 0.05$ ), PPVS ( $+0.23^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), MMVS ( $+0.2^*$ ,  $p < 0.05$ ), negativă cu HDLc ( $-0.6^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), IAF ( $-0.21^*$ ,  $p < 0.05$ ).

**Concluzii:** Rezultatele cercetării au demonstrat valabilitatea scorului pediatric al sindromului metabolic pentru prezicerea acestuia a fost înaltă. Scorul dat este simplu și practic, poate fi utilizat în practica clinică și de cercetare. Totodată, a fost înregistrată o asociere cu parametrii antropometrici și hemodinamici, ai profilului lipidic, glucidic, ecografici de tipul remodelare a miocardului ventriculului stâng și nu au fost consemnate corelații cu parametrii de tipul grăsime epicardică și remodelare vasculară.

**Cuvinte-cheie:** scorul pediatric al sindromului metabolic, copii.

**Notă:** CA - circumferință abdominală, h - înălțime, IMC - indice de masă corporală, IA - indice abdominal, ASC - aria suprafeței corporale, IAF - indice abdominofesier, CF - circumferință fesieră, HDLc - colesterol cu densitate înaltă, LDLc - colesterol cu densitate joasă, Glu - glucoză, TG - trigliceride, TAs/d - tensiune arterială sistolică/diastolică, PPVS - peretele posterior al ventriculului stâng, MMVS - masa miocardului ventriculului stâng.

### РЕЗЮМЕ

#### СТАТИСТИЧЕСКОЕ СООТНОШЕНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Введение:** Наше исследование является первым, в котором оценка педиатрического метаболического синдрома (МС) и его взаимосвязей у детей была подтверждена.

**Цель работы:** Изучение коэффициента корреляции педиатрической оценки МС с клиническими и параклиническими показателями у детей с данным синдромом.

**Материал и методы:** Данное исследование является аналитическим, наблюдательным, когортным исследованием. Было включено 145 детей. Показатель метаболического синдрома у детей рассчитывали по общей формуле:  $(2 \times \text{ОТ}) / \text{рост} + (\text{Гл}) / 5.6 + (\text{ТГ}) / 1.7 + (\text{САД}) / 130 - (\text{ХС ЛПВП}) / 1.02$ . Использованный статистический анализ - версия 20 SPSS.

**Результаты:** результаты были зарегистрированы (дети в возрасте 16-18 лет не были включены, учитывая их небольшое количество и необходимость применения других формул):  $L_0$  (без-МС) –  $2.20 \pm 0.05$ ,  $L_1$  (МС) –  $2.58 \pm 0.11$  ( $p > 0.05$ ). Оценка МС у детей с клиническими и параклиническими данными зарегистрировала: статистически значимую корреляцию, сильную положительную интенсивность с ТГ ( $+ 0.9^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), слабо положительную с ростом, возрастом, весом, ИМТ, ППТ, САД, ДАД, ХС ЛПНП ( $+ 0.3^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), ОБ ( $+ 0.24^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), Гл ( $+ 0.2^{**}$ ,  $p < 0.05$ ), продолжительность ожирения ( $+ 0.2^*$ ,  $p < 0.05$ ), ЗСЛЖ ( $+ 0.23^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), ММВС ( $+ 0.2^*$ ,  $p < 0.05$ ), отрицательная с ХС ЛПВП ( $- 0.6^{**}$ ,  $p < 0.001$ ), ИТБ ( $- 0.21^*$ ,  $p < 0.05$ ).

**Выводы.** Результаты исследования показали, что достоверность оценки метаболического синдрома в педиатрии для его прогнозирования была высокой.

Оценка педиатрического метаболического синдрома проста и практична, ее можно использовать в клинической и исследовательской практике.

В то же время была зарегистрирована связь с антропометрическими и гемодинамическими параметрами, с показателями липидного и углеводного обмена, с такими ультразвуковыми параметрами, как ремоделирование миокарда левого желудочка, и не было зарегистрировано никаких корреляций с такими параметрами, как эпикардальный жир и ремоделирование сосудов.

**Ключевые слова:** педиатрическая оценка метаболического синдрома, дети.

**Список сокращений:** ОТ – окружность талии, ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – Индекс Массы Тела, ИТБ – индекс талия/бёдра, ОБ – окружность бедра, Гл – глюкоза, ТГ – триглицериды, САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин - липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин - липопротеины низкой плотности ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

## Introduction

The metabolic syndrome (MS) is a cluster of cardiometabolic risk factors including central obesity, insulin resistance, glucose intolerance, dyslipidemia, and raised blood pressure. The prevalence of MS is increasing worldwide due to the epidemic of overweight and obesity. Children with MS have an increased risk of adulthood MS, type 2 diabetes, and cardiovascular disease (CVD). MS also predicts type 2 diabetes, CVD, and CVD as well as all-cause mortality in adults [5].

The definition of MS is particularly controversial among children because there are no clear thresholds above which the cardiometabolic risk factors start to worsen [2].

MS has traditionally been classified based on dichotomous criteria that deny that MS-related risk likely exists as a spectrum. Pediatric MS score provides a way to track MS-related risk over time.

Also, minimal changes values of MS components are measurable and accounted for pediatric MS score, while the dichotomous approach to the syndrome is unable to account for these subtle changes. So far, no consensus exists in regards to the components of metabolic syndrome score and every researcher calculates score by his definition or experience. To overcome the issues of both dichotomous MS definition and unstandardized MS scores which are noncomparable, there is a need to develop a new, easy to calculate MS score, comparable across different studies and populations [3].

While considering the aforementioned arguments and the impact of childhood health on further adult health, we considered to choose the following research on pediatric MS score, that will contribute to the opening of new perspectives for identifying a single and effective approach, as well as for preventing cardiovascular complications of this syndrome, based on IDF criteria adapted for children, to reduce the morbidity and mortality rates at a young age.

## MATERIAL AND METHODS

*The purpose of the research:* to study the correlation coefficient of the pediatric MS score with the clinical and paraclinical parameters in children with metabolic syndrome.

*General design and study population.* The study project was carried out within the IMPH IMC, at the Department of Pediatrics of the Pediatric Cardiology Clinic, to which 161 children were admitted, aged from 10 to 17 years 11 months and 29 days, from both urban and rural areas, the patients being selected electively during the 2016 – 2019 period. An observational analytical cohort study was planned to achieve the research purpose.

*The research comprised several stages.* The 1<sup>st</sup> stage included 145 children (out of 161 participants, 16 ineligible), who were selected based on the inclusion/exclusion criteria, and made up the research group according to the following criteria: the age of 10-17 years 11 months and 29 days

(inclusive); with abdominal obesity (waist circumference (WC)  $\geq 90$  percentile [6]); the child's parent or guardian consent, as well as children's assent (age  $\geq 14$  years) on research participation; being a citizen of the Republic of Moldova; ability to effectively communicate with the researcher; ability to understand and follow the study requirements; sufficient understanding in signing the informed agreement and written assent.

The *study exclusion criteria* for the patients were the following: secondary obesity: endocrine, genetic and neurological type, having a suggestive clinical examination, confirmed by specialized examinations; secondary high blood pressure: renal, endocrine, neurogenic, drug-induced, etc., patients having a suggestive clinical examination, confirmed by specialized examinations; acute conditions, whether or not accompanied by fever, whether or not undergoing treatment; chronic respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, renal, neurological, endocrine, etc., disorders, whether or not undergoing treatment; the child's parents or legal representative disagreement, child's refusal to participate in the research, with a difficult ultrasound window, low compliance, patient's refusal to be included in the study. The selected participants underwent a complex examination, which included: filling in a specific questionnaire (food and physical activity survey), the clinical examination on systems, laboratory testing for lipid status (total cholesterol (TCh), triglycerides (TG), high-density cholesterol (HDLc)), the glucose (Glu) spectrum (basal glucose, oral glucose tolerance test (OGTT) – selectively) and uric acid.

Following the clinical and paraclinical findings, the 2<sup>nd</sup> stage included the respondent's self-division into 2 groups, by using the criteria of MS according to the Consensus of the IDF adapted for children [1], namely: the research group ( $L_1$ ) – 53 de children with MS (including 3 – 5 criteria) and control group ( $L_2$ ) – 92 children without MS (including 1 – 2 criteria). The ratio of the study groups was 1:2. Subsequently, subjects from both groups were investigated by surface electrocardiography, transthoracic echocardiography, echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue (EAT), and ultrasound measurement of carotid intima-media thickness (CIMT).

The 3<sup>rd</sup> stage included a comparative study of the two groups, in terms of lifestyle, symptoms, demographic, anamnestic and biochemical profile, cardiac function and morphology, values of the CIMT, EAT, the severity pediatric MS score, etc, as well as a statistical analysis of the obtained results. Practical conclusions and recommendations, based on the obtained results, were traced out at the 4<sup>th</sup> stage of the study.

All the participants were selected and informed about the research stages, being enrolled only by personal agreement, following a detailed explanation of the requirements and procedures of necessary investigations by discussing with each subject individually. All the

procedures were performed, based on children's parent and legal representative consent, as well as on written assent of children  $\geq 14$  years old. They were not paid and have not suffered any financial costs for participation.

*Ethical considerations.* The study complied with the international standards of medical ethics, developed by the Declaration of Helsinki, regarding confidentiality and personal data protection of the participants. The research was approved by the Research Ethics Committee of State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" (report no. 59 of 03.06.2016). The resulting data were revealed only to the concerned participant, the personal data of each subject were not used and will not be used for any other purpose. The study applied the following research methods: historical, comparative, biostatistics ones, and others.

*Metabolic syndrome.* MS was defined according to the IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents [1]: WC  $\geq 90$ th percentile or adult cut-off if lower, plus any two of the following four factors: TG  $\geq 1.7$  mmol/l, HDLc  $< 1.03$  mmol/l, BP systolic  $\geq 130$  and diastolic  $\geq 85$  mmHg, Glu  $\geq 5.6$  mmol/l (If  $\geq 5.6$  mmol/l (or known T2DM) recommend an OGTT) for age group 10 –  $< 16$  years, and use existing IDF criteria for adults: central obesity (defined as WC  $\geq 94$  cm for European men and  $\geq 80$  cm for European women, with ethnicity - specific values for other groups\*) plus any two of the following four factors: TG  $\geq 1.7$  mmol/l or specific treatment for high TG, reduced HDLc:  $< 1.03$  mmol/l in males and  $< 1.29$  mmol/l in females, or specific treatment for low HDLc, systolic BP  $\geq 130$  mmHg or diastolic BP  $\geq 85$  mmHg or treatment of previously diagnosed Arterial Hypertension, and Glu  $\geq 5.6$  mmol/l or known T2DM for age group  $> 16$  years.

*Pediatric MS score.* Pediatric MS score was calculated by using the following formula =  $(2 \times \text{WC}/h) + (\text{Glu} (\text{mmol/l})/5.6) + (\text{TG} (\text{mmol/l})/1.7) + (\text{sBP}/130) - (\text{HDLc} (\text{mmol/l})/1.02)$  [3].

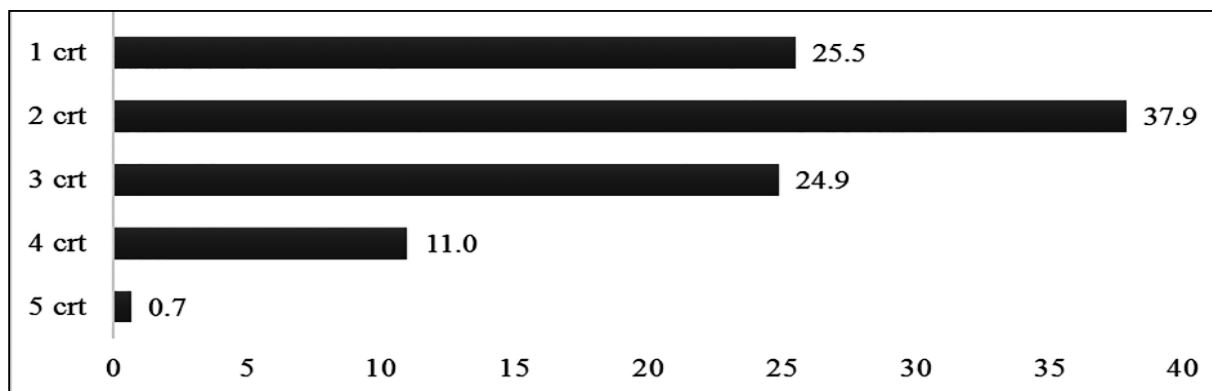
*Covariates.* Apart from standard biochemical parameters to confirm the diagnosis of MS, uric acid level, and LDLc (TCh - HDLc - TG/5), were determined in every patient. All blood specimens were taken after overnight fasting. Additional clinical evaluation included medical history, lifestyle questionnaire, anthropometric measurements, physical examination, surface electrocardiography, transthoracic echocardiography, echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue (EAT), and ultrasound measurement of carotid intima-media thickness (CIMT), etc.

*Statistical analysis.* The data collected from the primary material were introduced in the electronic database, whereas the statistical processing was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20. Results are presented as mean  $\pm$  sd or count (%). Pearson correlation coefficient was used to assess the correlation between Pediatric MS score and other variables. All p values less than 0.05 were considered significant.

**RESULTS**

According to the inclusion and exclusion criteria, there were formed a general group, including 145 participants, of which 36.6% (53 pts) children with MS (research group) and 63.4 % (92 pts) children with non-MS (control group). Gender groups were divided into 55.9% boys (81 pts) and 44.1% girls (64 pts) of the total number of enrolled children. MS was present in 39.5% (32 pts) boys vs 32.8% (21 pts) girls, and non-MS in 60.5% (49 pts) boys vs 67.2% (43 pts) girls ( $\chi^2 = 0.69$ ;  $p > 0.05$ ).

Also, there were selected 5 factors of MS (according to the IDF consensus, adapted for children). The first factor (F1) - obesity, was recorded in 100% (145 pts) of cases in order of prevalence (it might be because children included in the study exhibited  $WC \geq 90$  percentile), the second factor (F2) found in 47.6% (69 pts) of cases, showed low values of HDLc and the third factor (F3), found in 25.5% (37 pts) of cases, which were defined by high TG was named the lipidic factor. The fourth factor (F4), recorded in 42.8% (62 pts) of cases with high BP values (BP systolic



**Figure 1.** The participant distribution based on the number of criteria (crt) and IDF consensus for children (%), n=145.

According to MS criteria and based on the IDF agreement, 24.9% (35 pts) subjects presented 3 criteria, 11% (17 pts) – 4 criteria and 0.7% (1 pts) – 5 criteria, whereas 25.5% (37 pts) of the participants presented 1 criterion, and 37.9% (55 pts) – 2 of the mentioned criteria (see fig. 1). Gender distribution revealed that 24.7% (20 pts) boys and 25% (16 pts) girls had 3 positive criteria, and 14.8% (12 pts) boys and 7.8% (5 pts) girls – 4-5 criteria for metabolic syndrome ( $\chi^2 = 1.77$ ;  $p > 0.05$ ).

and/or BP diastolic), was called the blood pressure factor, and the fifth factor (F5), reported in 7.6% (11 pts) of cases with higher than normal blood Glu levels, was related to carbohydrate metabolism, is less prevalent.

The assessment of pediatric MS was also performed by detecting the components and their association. The prevalence of cases with defined MS was assessed using clustering patterns, is estimated according to the number of criteria (see tab.1).

Table 1.

The study of metabolic syndrome components, their association, and clustering

MS, components	Total (no., %)	Gender (no.,%)	
		Males	Females
WC	37 (25.5%)	20 (24.7%)	17 (26.6%)
WC+HBP	23 (15.9%)	19 (23.5%)	4 (6.3%)
WC+Glu	4 (2.8%)	2 (2.5%)	2 (3.1%)
WC+TG	2 (1.4%)	1 (1.2%)	1 (1.6%)
WC+HDLc	26 (17.9%)	7 (8.6%)	19 (29.7%)
WC+Glu+HBP	1 (0.7%)	-	1 (1.6%)
WC+TG+HDLc	12 (8.3%)	8 (9.9%)	4 (6.3%)
WC+HDLc+HBP	15 (10.3%)	5 (6.2%)	10 (15.6%)
WC+TG+HBP	8 (5.5%)	7 (8.6%)	1 (1.6%)
WC+HDLc+Glu+HBP	2 (1.4%)	1 (1.2%)	1 (1.6%)
WC+TG+HBP+Glu	1 (0.7%)	1 (1.2%)	-
WC+TG+HDLc+HBP	11 (7.6%)	8 (9.9%)	3 (4.7%)
WC+TG+HDLc+Glu	2 (1.4%)	2 (2.5%)	-
WC+TG+HDLc+Glu+HBP	1 (0.7%)	-	1 (1.6%)

Note: The values are presented as absolute values (and percentage) for statistically significant categorical data  $p < 0.01$ ; WC - waist circumference; TG - triglyceride; HBP - high blood pressure values; Glu - glucose; HDLc - high density cholesterol.

Cluster WC + HDLc + HBP was found in 10.3% of cases (15 pts), WC + TG + HDLc was registered in 8.3% (12 pts), WC + TG + HDLc + HBP – 7.6% (11 pts), WC + TG + HBP – 5.5% (8 pts) of cases. The clusters WC + HDLc + Glu + HBP and WC + TG + HDLc + Glu were found to exhibit the same frequency of 1.4% (2 pts), whereas WC + Glu + HBP, WC + TG + Glu + HBP and CA + TG + HDL + Glu + HBP in 0.7% (1 pts) of cases. Gender-based clustering showed higher rate of WC + HDL + HBP in females vs male 15.6% (10 pts) vs 6.2% (5 pts) ( $p < 0.01$ ); higher WC + TG + HDL cluster rate in males vs females 9.9% (8 pts) vs 6.3% (4 pts) ( $p < 0.01$ ); high rate of WC + TG + HDLc + HBP cluster in males vs females 9.9% (8) vs 4.7% (3 pts) ( $p < 0.01$ ); WC + TG + HBP cluster prevailing in males vs females 8.6% (7 pts) vs 1.6% (1 pt) ( $p < 0.01$ ). Obesity cases were found to be associated with dyslipidemia, high BP and glycoregulation disorders (similar data was found in specialized literature among adult population, whereas no data were recorded for pediatric population).

*The results of the selective analysis of some anthropometric parameters.* The studied groups were characterized by the following values (see tab.2): 80.5 ± 2.05 kg in the study group vs 73.4 ± 2.3 kg in the control group, with the statistical difference ( $p < 0.01$ ); the height values were 168.4 ± 1.7 cm in MS group, and 161.4 ± 1.5 cm in non-MS group, with a true statistical difference; the mean BMI index showed absolute values in the study group – 28.2 ± 0.4 kg/m<sup>2</sup>, and in the control group 27.1 ± 0.5 kg / m<sup>2</sup> ( $p > 0.05$ ), according to the percentiles – 94.7 ± 0.6 vs 93.9 ± 0.4 ( $p > 0.05$ ), and according to the Z score both groups had the same mean

value of 1.7 ± 0.05 ( $p > 0.05$ ); the mean values of WC were 94.5 ± 1.2 cm in the MS group and 90.5 ± 1.07 cm in the control group (according to the percentiles, in 100% of WC cases ≥ 90 percentile), with a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ); hip circumference was 103.5 ± 1.3 cm in children with MS and 98.7 ± 1.3 cm in those with non-MS, with a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ); abdominal index – 0.9 ± 0.01 and the waist-to-hip-ratio was higher in the study vs control group 1.88 ± 0.03 m<sup>2</sup> vs 1.76 ± 0.03 m<sup>2</sup>, but with no true statistical difference ( $p > 0.05$ ).

*The results of the evaluation of some biochemical parameters.* A comparative study between the biochemical indices in children with MS vs non-MS revealed the following mean values (see tab.2): TG – 1.97 ± 0.2 mmol/l, compared to 1.16 ± 0.03 mmol/l ( $p < 0.001$ ); TCh – 4.09 ± 0.14 mmol/l, compared to 4.06 ± 0.09 mmol/l ( $p > 0.05$ ); HDLc – 1.03 ± 0.03 mmol/l vs 1.33 ± 0.03 mmol/l ( $p < 0.001$ ); LDLc – 2.11 ± 0.12 mmol/l vs 2.05 ± 0.17 mmol/l ( $p < 0.001$ ); LDLc/HDLc – 2.04 ± 0.04 mmol/l vs 1.54 ± 0.05 mmol/l ( $p < 0.001$ ); TCh/HDLc – 3.97 ± 0.01 mmol/l vs 3.05 ± 0.01 mmol/l ( $p > 0.05$ ); β-lipoproteins 45.15 ± 1.78 mmol/l, compared to 46.74 ± 1.21 mmol/l ( $p > 0.05$ ) and uric acid – 315.41 ± 10.65 mmol/l, compared with 292.88 ± 8.56 mmol/l ( $p > 0.05$ ).

*The results of the evaluation of the pediatric MS score.* Pediatric MS score was calculated based on the reference values and by using the following formula = (2xWC/h) + (Glu (mmol/l)/5.6) + (TG (mmol/l)/1.7) + (sBP/130) - (HDLc (mmol/l)/1.02). Thus the following scores were found (participants aged 16 - 18 years were not included

Table 2.

The values of some anthropometric and biochemical parameters in children included within the research

Variables (M±m)	MS	non-MS	p-value
Weight, M±m, (kg)	80.5±2.05	73.4±2.3	<0.01
Height, M±m, (cm)	168.4±1.7	161.4±1.5	<0.01
BMI, M±m, (kg/m <sup>2</sup> )	28.2±0.4	27.1±0.5	SI
BMI, M±m, (percentiles)	94.7±0.6	93.9±0.4	SI
BMI, M±m, (Z score)	1.7±0.05	1.7±0.05	SI
WC, M±m,(cm)	94.5±1.2	90.5±1.07	<0.05
HC, M±m,(cm)	103.5±1.3	98.7±1.3	<0.05
WHR, M±m,	0.9±0.01	0.9±0.01	SI
AI, M±m,	0.6±0.01	0.6±0.01	SI
BSA (m <sup>2</sup> ) M±m,	1.88±0.03	1.76±0.03	SI
TG (mmol/l)	1.16±0.03	1.97±0.2	<0.001
TCh (mmol/l)	4.06±0.09	4.09±0.14	SI
HDLc (mmol/l)	1.33±0.03	1.03±0.03	<0.001
LDLc (mmol/l)	2.05±0.17	2.11±0.12	<0.001
TCh/HDLc	3.05±0.01	3.97±0.01	SI
LDLc/HDLc	1.54±0.05	2.04±0.04	<0.001
β-lipoproteins ( mmol/l)	46.74±1.21	45.15±1.78	SI
Uric acid (mmol/l)	292.88±8.56	315.41±10.65	SI

**Note:** Values are presented as mean ± standard deviation for a number of values; SI - statistically insignificant ( $p > 0.05$ ); the value of  $p < 0.05$  = considered significant; the value of  $p < 0.001$  = considered significant; BSA - body surface area; AI - abdominal index; WHR – waist-to-hip-ratio; HC – hip circumference; WC - waist circumference; BMI - body mass index; TG – triglycerides, TCh – total cholesterol, HDLc – high density cholesterol, LDLc – low density cholesterol

in the study, considering their small number, thus requiring application of other formulas):  $L_0 - 2,20 \pm 0,05$ ,  $L_1 - 2,58 \pm 0,11$  ( $p > 0,05$ ) (see fig 2.), by gender:  $2.94 \pm 0.1$  – for females,  $2,97 \pm 0.05$  ( $p > 0.05$ ) – for males. The correlation coefficient of the pediatric MS score with the clinical and paraclinical parameters was assessed, showing a strong positive association with TG (+ 0.9\*\*,

$p < 0.001$ ), waist, age, weight, BMI, BSA, AI, SBP, DBP, LDLc (+ 0.3\*\*,  $p < 0.001$ ), HG (+ 0.24\*\*,  $p < 0.001$ ), Glu (+ 0.2\*\*,  $p < 0,05$ ), OD (+ 0.2\*,  $p > 0.05$ ), LVPWd (+ 0.23\*\*,  $p < 0.001$ ), LV Mass (+ 0.2\*,  $p > 0.05$ ), and strong negative association with HDLc (- 0.6\*\*,  $p < 0.001$ ), WHR (- 0.21\*,  $p > 0.05$ ). There are no similar data recorded in specialized literature, thus comparative studies were not performed.

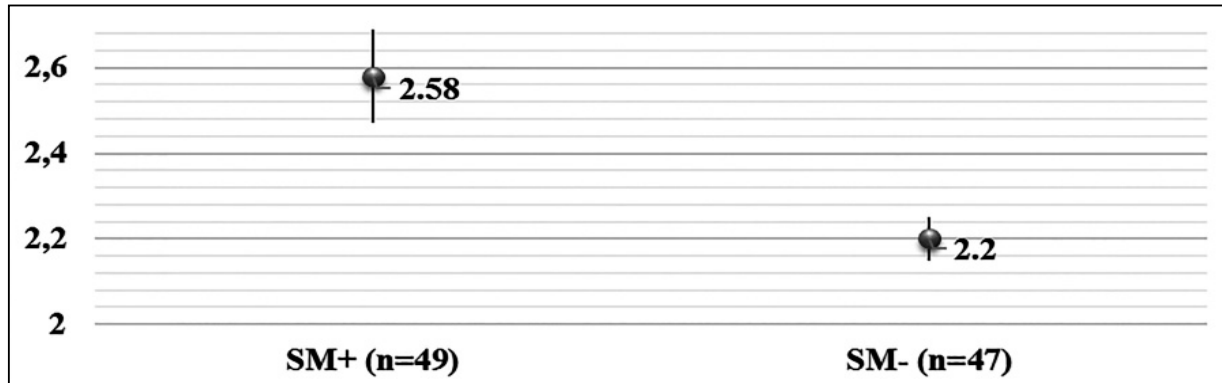


Figure 2. The pediatric MS score in children ( $p > 0.05$ )

Note: MS + – confirmed metabolic syndrome, MS – – non - confirmed metabolic syndrome, n – number of participants

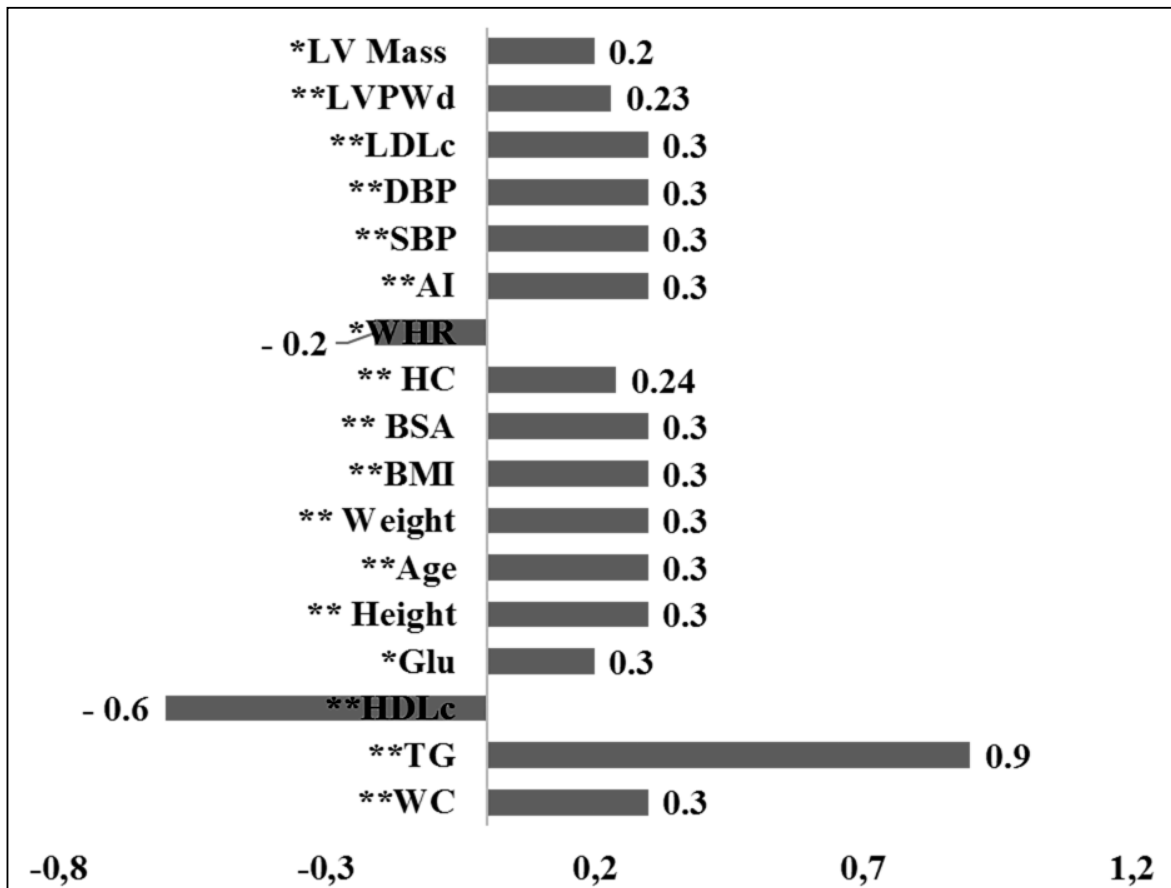


Figure 3. Statistical correlations of pediatric MS score

Note:\*\*  $p < 0.001$ ; \*  $p < 0.05$ ; r – Pearson correlation coefficient; BMI – body mass index; WC – waist circumference; HC – hip circumference; AI – abdominal index; WHR – waist-to-hip ratio; BSA – body surface area; HDLc – high density cholesterol; LDLc – low density cholesterol; Glu – glucose; TG – triglycerides, SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; LVPWd – left ventricular posterior wall; LV Mass – left ventricular mass

## DISCUSSIONS

MS is a clinical condition, which is associated with an increased risk of cardiovascular diseases [4]. The present study has investigated a well-defined general population, aged between 10–18 years, the prevalence of the MS and that of its contributors, as well as the pediatric MS score and his relationship with the clinical and paraclinical parameters.

The syndrome was found to have a considerable prevalence in the pediatric population, averaging 36.6% of all subjects aged between 10-18 years, with some greater prevalence among boys (39.5% vs 32.8%), which was consistent with previous studies [4].

Regarding the MS-related factors, apart from visceral adiposity present by definition in 100% of cases, high TG (25.5%), high BP (42.8%), and low HDLc (47.6%) values were the most frequently detected.

The assessment of pediatric MS was also performed by detecting the components and their association. The prevalence of cases with defined MS was assessed using clustering patterns, is estimated according to the number of criteria. The clusters WC + HDLc + HBP, WC + TG + HDLc, WC + TG + HDLc + HBP, WC + TG + HBP were the most frequently registered. Obesity cases were found to be associated with dyslipidemia, high BP, and glucose regulation disorders (similar data was found in specialized literature among the adult population, whereas no data were recorded for the pediatric population).

In our study, MS subjects-compared to non-MS had significantly higher values of weight, waist circumference, hip circumference, triglycerides, as well as lower levels of HDL-cholesterol. The anthropometric and biochemical data altogether are the most important features of metabolic syndrome in this research.

To evaluate pediatric MS score is a method for quantification of metabolic status [3]. The results of the study indicated that the validity of the pediatric MS score for predicting it was high. The pediatric MS score is simple and practical, it could be used in clinical and research practice. The study regarding the relationship between pediatric MS syndrome score with cardiovascular risk factors in children with metabolic syndrome found an association with the anthropometric and hemodynamics parameters, the lipid profile, and the glucose level, echocardiographic parameters such as cardiac remodeling, and not found a correlation with echographic parameters of epicardial fat and vascular remodeling. There are no similar data recorded in specialized literature, thus comparative studies were not performed.

In conclusion, the search for a balance between simplicity and accuracy resulted in the development of a pediatric MS score. The pediatric MS score has a high correlation with the clinical and paraclinical parameters while being much easier local late without the need for advanced software.

Therefore, pediatric MS score is appropriate for use in every day clinical practice and research as well for the evaluation and follow-up of individual patients.

## CONCLUSIONS

1. According to the International Diabetes Federation definition was found that 24.9% of the subjects presented 3 criteria, 11% – 4 criteria, and 0.7% – 5 positive criteria (25.5% – 1 criterion, 37.9% – 2 criteria) for metabolic syndrome. Waist circumference  $\geq$  90 percentile was recorded in 100% of cases, high density cholesterol value  $<$ 1.03 mmol/l /1.29 mmol/l – in 47.6%, triglyceride value  $\geq$  1, 7 mmol/l – in 25.5%, systolic blood pressure value  $\geq$  130 mmHg/diastolic blood pressure  $\geq$  85 mmol/l – in 42.8%, and glucose values  $\geq$  5.6 mmol/l – in 7.6%.

2. The research was demonstrated accuracy together with superior simplicity and the ability to evaluate and follow-up individual patients make pediatric MS score very convenient for use in clinical practice and research as well. The study regarding the relationship between pediatric MS score with cardiovascular risk factors in children with metabolic syndrome found an association with the anthropometric and hemodynamics parameters, the lipid profile, and the glucose level, echocardiographic parameters such as cardiac remodeling, and not found a correlation with echographic parameters of epicardial fat and vascular remodeling.

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. In children aged 10 – 18 years, with abdominal obesity, it is recommended to perform a screening of the metabolic syndrome, for research evaluating cardiometabolic risk.
2. It is recommended to implement the pediatric MS score, which will facilitate the detection of children with metabolic syndrome and increased risk for complications, especially cardiovascular.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors do not declare any conflict of interest.

## REFERENCES

1. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006, 23.5: 469-480. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x> [Accessed 28th February 2020].
2. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeev E, et al. Novel insights in the metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 2017, 88.3-4: 181-193. Available from: <https://doi.org/10.1159/000479510> [Accessed 27th July 2020].
3. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajic M, Dimitrijevic-Sreckovic V. siMS score: simple method for quantifying metabolic syndrome. *PLoS One*,

- 2016, 11.1: e0146143. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146143> [Accessed 27th July 2020].
4. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González - Gross M, et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *European journal of pediatrics*. 2017 Feb 1;176(2):241-52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2831-6> [Accessed 28th February 2020].
  5. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M, et al. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia*, 2014, 57.5: 940-949. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3172-5> [Accessed 27th July 2020].
  6. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Litwin M, Hong YM, Poh BK, et al. International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 105.4: dgz195. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz195> [Accessed 28th February 2020].



© Gavriiliuc Natalia<sup>1</sup>, Palii Ina<sup>1</sup>, Revenco Nineli<sup>1</sup>, Eșanu Valeriu<sup>1</sup>, Pîrțu Lucia<sup>1</sup>, Ciuhrii Olga<sup>1</sup>

GAVRILIUC NATALIA<sup>1</sup>, PALII INA<sup>1</sup>, REVENCO NINELI<sup>1</sup>, EȘANU VALERIU<sup>1</sup>,  
PÎRȚU LUCIA<sup>1</sup>, CIUHRII OLGA<sup>1</sup>

## EXCEEDING THE DIAMETER: WHEN TO EXAMINE THE AORTA IN CHILDREN WITH CONGENITAL AORTOPATHIES?

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,  
Chisinau, Republic of Moldova

### REZUMAT

#### DEPĂȘIREA DIAMETRULUI AORTEI: CÂND SĂ CERCETĂM AORTA LA COPII CU AORTOPATII CONGENITALE?

**Introducere:** Importanța diagnosticului timpuriu al unei complicații din cadrul aortopatiilor congenitale/ (genetice AoC/G) la copii a fost demonstrată de rezultatele studiului nostru.

**Scopul lucrării:** Aprecierea scorului Z al diametrelor la diferite segmente ale aortei toracice.

**Material și metode:** Studiu analitic, observațional, de cohortă. Au fost admiși 150 de copii. Programul statistic utilizat - SPSS versiunea 20.

**Rezultate:** În rezultatul cercetării copiilor cu aortopatii congenitale/genetice s-a confirmat prezența dilatării aortice (scorul  $Z > 2DS$ ) în **coarctație de aortă:** la nivelul diametrului inelului valvular (22,9%), sinusului Valsalva (25,0%), joncțiunii sino-tubulare (8,3%) și a arcului aortic (20,8%); în **stenoza aortei și valva aortică bicuspidă:** la nivelul diametrului aortei ascendente (36,8%) și descendente (31,6%); în **sindroamele genetice:** la nivelul diametrului inelului valvular (33,3%) și al aortei ascendente (50,0%); analiza coeficientul de corelație între cele 6 diametre certifică ipoteza conform căreia o dilatare la cel puțin un segment aortic devine un factor de risc pentru dezvoltarea acesteia și la celelalte nivele ale arcului aortic.

**Concluzii:** Rezultatele studiului au indicat că morfometria aortei și calcularea scorului Z ale diametrelor aortice sunt utile și practice în prevenirea unei complicații din AoC/G la copii.

**Cuvinte-cheie:** aortopatii congenitale / genetice, copii, complicații.

### РЕЗЮМЕ

#### ПРЕВЫШЕНИЕ ДИАМЕТРА АОРТЫ: КОГДА ОБСЛЕДОВАТЬ АОРТУ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АОРТОПАТИЯМИ?

**Введение:** Важность ранней диагностики осложнения врожденных аортопатий ВАО у детей была продемонстрирована результатами нашего исследования.

**Цель работы:** оценка Z-диаметров в разных сегментах грудной аорты.

**Материал и методы:** аналитическое, наблюдательное, когортное исследование. 150 детей были обследованы. Используемая статистическая программа - версия 20 SPSS.

**Результаты:** В результате исследования детей с врожденной / генетической аортопатией было подтверждено наличие дилатации аорты ( $Z$  балл  $> 2SD$ ) при коарктации аорты: на уровне диаметра кольца клапана (22,9%), синусового узла Вальсальвы (25,0%), синус-соединения трубчатая (8,3%) и дуга аорты (20,8%); при стенозе аорты и двустворчатом аортальном клапане: на уровне восходящего (36,8%) и нисходящего (31,6%) диаметра аорты; при генетических синдромах: на уровне диаметра клапанного кольца (33,3%) и восходящей аорты (50,0%); Анализ коэффициента корреляции между шестью диаметрами подтверждает гипотезу, согласно которой расширение по меньшей мере одного сегмента аорты становится фактором риска его развития на других уровнях дуги аорты.

**Выводы.** Результаты исследования показали, что морфометрия аорты и Z-оценка диаметра аорты полезны и практичны в предотвращении осложнений ВАО у детей.

**Ключевые слова:** врожденные / генетические аортопатии, дети, осложнения.

## INTRODUCTION

Congenital aortopathies (CAo) lead to increased global cardiovascular mortality, both in childhood and in adulthood. These entities include: aortic stenosis (AoS), aortic coarctation (AoC), bicuspid aortic valve (BAV), but also genetic diseases involving the aorta: Marfan syndrome (MS), Ehlers-Danlos syndrome, Turner syndrome, and others (1,2). According to the estimated incidence in the specialty literature, aortic stenosis constitutes 2-11% of the total number of congenital heart diseases (CHD) in children, with a prevalence of 3-5 cases per 1000 live births. Aortic coarctation (AoC) accounts for 5-8% of cases, with a prevalence of 3 to 10.000 live births. Aortic dilatation occurs in 0.4% of patients with CAo, aortic valvulopathies (BAV) are the most common malformations (prevalence 1-2%) and have a risk of dissection up to 40% (2,3). In children, as opposed to adults, aortopathies are sometimes completely asymptomatic, which camouflages the suspicion of developing a complication. Congenital aortopathies require early diagnosis and prompt therapy to improve the extremely unfavorable prognosis in some cases. These patients have the clinical symptoms of cardiac or vascular remodeling installed over time. In this context, the assessment of aortic dilation and the type of aortic dilation is essential for predicting the possible complication in development at children with CAo.

Based on these assumptions and beliefs, we would like to emphasize the value of this research project in order to determine the prognostic elements capable of positively influencing the future of children with CAo.

## MATERIAL AND METHODS

To achieve *the purpose and objectives of the research*, an analytical follow-up study was planned.

*General design and study population.* During 2016–2019, 150 children with CAo were examined complex, according to the study protocol developed. The study project was carried out within the IMPH IMC, at the Department of Pediatrics of the Pediatric Cardiology Clinic. At the initial stage, the 150 selected children with CAo were subjected to a complex examination, by investigation, after a clinical-paraclinical examination, and based on the obtained data (two-dimensional echocardiography) and the anthropometric parameters, the Z scores were calculated (Detroit Data) for each diameter of the aorta, criterion that allowed us to appreciate the children with changes in diameter (dilation) at the level of the aorta (score  $Z > 2$  DS) (4).

*Inclusion criteria were:* children aged 1 month to 17 years, 11 months and 29 days with CAo (implicit criterion); diagnosis confirmed by AoS with  $PG > 30$  mmHg, CAo operated/unoperated; patients with BAV and genetic syndromes that involve the aorta: Marfan, Turner, etc.; the presence of the agreement to participate in the study by the tutor and the assent from the children  $\geq 14$  years old.

*Exclusion criteria:* children (parents or carers) who refuse to participate in the study; patients with severe concom-

itant pathologies (renal, hepatic impairment, terminal stage, with severe neurological pathologies); children with acquired (rheumatic) valvulopathies.

*The evaluation of patients was performed in the following way:*

*Stage 1.* Using the inclusion and exclusion criteria, 150 children with CAo were admitted to the research, who formed the general research sample, they were subjected to a thorough investigation, specifying the prenatal and postnatal history, disease history, current status. disease; objective physical examination (anthropometric indices: weight, height, body surface area), laboratory examinations of an obstructive type CHD, basic instrumental examinations (two-dimensional EcoCG and color Doppler.)

*Stage 2.* By means of the two-dimensional echocardiographic examination and the calculation of the Z score, the batch of children with modifications of the aortic diameters was obtained for dilation. Initially the echocardiographic examination based on the morphology of the aorta was performed at 6 levels of the aortic segments: root of the aorta (diameter of the valvular ring, diameter of the sinus Valsalva, diameter of the sinotubular junction); ascending aorta; aortic arch (between the brachiocephalic trunk and left subclavian artery); descending aorta (immediately below the aortic isthmus). Morphometry of the aorta was performed according to Petterson's criteria with the Toshiba Aplio 300 echocardiographic model, type MODUS TUS-A300, and the Z-score calculation - after *Detroit Data* (4). The diameter of the aortic ring was fixed at the distance between the points of articulation of the valves, during systole, in the long axis parasternal ultrasound dial. The diameter of the sinus Valsalva was assessed in the left parasternal section in the maximal size of the systole. Also in the same quadrant, the diameters of the sinotubular junction and the proximal ascending aorta were also appreciated. The diameter of the aortic arch was measured in the suprasternal echocardiographic quadrant, long axis, in the maximum systolic dimension between the brachiocephalic trunk and the left common carotid artery. And the diameter of the proximal descending aorta was measured in the suprasternal quadrant, long axis, in the maximal size of the systole in the immediate vicinity of the aortic isthmus, distal to the left subclavian artery.

*Stage 3.* Subsequently, the values of the Z score were calculated, online, by introducing the values of the aortic diameter (cm) relative to the area of the child's body surface (height - cm, weight - kg), based on which the study sample appreciated children with diameter changes in the aorta ( $Z$  score  $> 2$  DS) and children without diameter changes in the aorta ( $Z$  score  $\leq 2$  DS). The first batch consisted of 89 children - 62 boys and 27 girls, with an average age of  $102.8 \pm 7.13$  months, and the second batch - of 91 children (30 ineligible children with  $Z = 2$  DS score), respectively 61 children - 48 boys and 13 girls, with an average age of  $121.4 \pm 7.2$  months.

*Stage 4.* The types of CAo found in the research were investigated, the types of aortic dilatations being evaluated as the risk factors in the development of a complication of the CAo such as aneurysm, dissection, aortic rupture.

*Ethical considerations.* The consent of the parents or the legitimate guardian and the consent of the children aged  $\geq 14$  years were obtained; they were not paid, they did not bear financial expenses related to the study participation. The study was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu (report No. 76 of 12.05.2017).

The given scientific research is an analytical tracking study, in which several statistical methods were used: historical, comparative, biostatistic, observational, mathematical.

*Statistical analysis.* The statistical analysis of the obtained results was performed by several methods of assessing the truthfulness: the  $\chi^2$  matching criterion, the U-Fisher criterion, the t-Student criterion of comparing the mean values, the correlation analysis, the Odds Ratio (OR), the discriminant analysis, the analysis logistic regression.

## RESULTS

Despite the multiple researches that had as objective the evaluation and definition of the evolutionary particularities of the CAo, there are still many obscure and contradictory moments regarding the interpretation of the character of the structural changes in dynamics in the context of the clinical manifestations in children with these pathologies. The essence of the correct and timely approach of a child with CAo is to evaluate the risk of developing a complication (dilatation, aneurysm, dissection) with the potential for premature death, and one of the main components of this approach is the long-term follow-up, with the appreciation of the elements displayed by expansion to certain levels of the aorta.

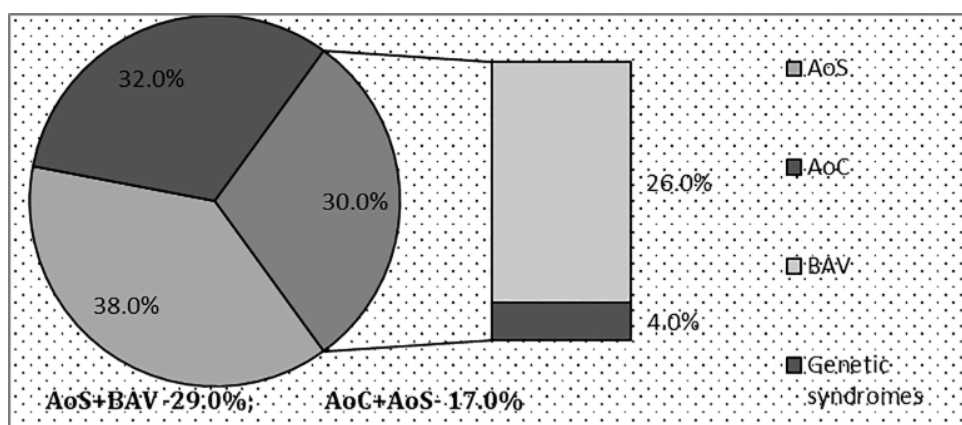
*Analysis of the distribution of the study participants according to age groups.* The study included children aged 1

month to 17 years 11 months and 29 days (mean age =  $10 \pm 5.19$  months or 9.2 years). These children were divided into two groups according to the aortic diameter changes presented. One batch of children were those with larger (expanded) diameters and another batch the children with unchanged diameters. Group I consisted of 89 children (59.3%), of whom 18 (20.2%) aged  $\leq 1$  year ( $\leq 12$  months), 11 (12.4%) aged 1–5 years (12–60 months), 29 (32.6%) aged 5–12 years (60–144 months) and 31 (34.8%) aged  $> 12$  years. Group II consisted of 61 (40.6%) children, of which one (1.6%) under the age of  $\leq 1$  year ( $\leq 12$  months), 10 (16.4%) aged between 1 and 5 years (12–60 months), 26 (42.6%) 5–12 years (60–144 months) and 24 (39.6%) over 12 years.

According to the data presented in Table 1, there is a presence of CAo with changes in diameter at the level of the aorta (score  $Z > 2DS$ ) in subjects aged  $\leq 1$  year ( $\leq 12$  months) in 20.2% cases, confirming the possibility of installation of the expansive type complications (dilatation, dissection, aortic rupture) from an early age.

Analysis of the distribution of study participants according to the environment of origin. The prevalence of children from rural versus urban areas was recorded in the study, the same legality being maintained in the research groups, respectively 74 (83.1%) of children from group I and 51 (83.6%) from group II were from the rural area vs 15 (16.9%) and 10 (16.4%) children of urban origin ( $\chi^2 = 0.006$ ;  $p > 0.05$ ).

The structure of the subjects included in the research according to the type of congenital / genetic aortopathy. The general group of children included the following groups of aorta pathologies: the first group was represented by children with AoS – 38.0%, the second group was made up of children with AoC – 32.0%, the third group was formed of children with BAV – 26.0%, and the fourth group included children with the genetic syndromes – 4.0%, a separate group constituted the combined pathologies: AoS + BAV – 29.0% of the total subjects and, AoS + AoC – 17.03%, (Figure 1).



**Figure 1.** Structure of the subjects included in the research according to the type of congenital and genetic aortopathy and their combinations

**Note:** AoC-Aortic coarctation, AoS-Aortic stenosis, BAV-bicuspid aortic valve

**Aortic diameters and Z score.** The diameters were estimated at six segments of Ao, being related to the area of the body surface. Z-score assessment - a method of highlighting the deviation of the value of a certain parameter evaluated from the average population specific to size or age, used in both cardiology and pediatric echocardiography- was performed in subjects with or without changes in diameter in the aorta. An increased Z-score was considered informative for the suspicion and detection of progressive dilation of aortic diameters in a child with CAo, warning the clinician of the risk of developing a complication even during harmonious physical development.

**Aortic diameters of CAo children in group I through the Z score.** In the research, the evaluation of the aortic diameters ( $\emptyset$ ) was performed based on the Z score, obtaining the following results:

**Z score of Ao valve ring  $\emptyset$ .** The value of the score  $Z < 2$  SD was recorded at 61 (68.5%), and  $\geq 2$  SD - at 28 (31.5%) participants ( $\chi^2 = 23.5$ ;  $p = 0$ ).

**Z score of the Valsalva sinus  $\emptyset$ .** The value of the  $Z < 2$  SD score was attested in 66 (74.2%), and  $\geq 2$  SD - in 23 (25.8%) children ( $\chi^2 = 18.6$ ;  $p = 0$ ).

**Z score of sinotubular junction  $\emptyset$ .** The value of the  $Z < 2$  SD score was present in 82 (92.1%), and  $\geq 2$  SD - in 7 (7.9%) subjects ( $\chi^2 = 5.03$ ;  $p < 0.05$ ).

**Z score of ascending Ao  $\emptyset$ .** The value of the score  $Z < 2$  SD was recorded at 44 (49.4%), and  $\geq 2$  DS - at 45 (50.6%) participants ( $\chi^2 = 44.06$ ;  $p = 0$ ).

**Z score of aortic arch  $\emptyset$ .** The value of the  $Z < 2$  SD score was present in 76 (85.4%), and  $\geq 2$  SD - in 13 (14.6%) subjects ( $\chi^2 = 9.7$ ;  $p < 0.01$ ).

**Z score of descending Ao  $\emptyset$ .** The value of the  $Z < 2$  SD score was noted in 51 (57.3%), and  $\geq 2$  SD - in 38 (42.7%) children ( $\chi^2 = 34.8$ ;  $p = 0$ ). The respective data are presented in Figure 2.

When evaluating the six aortic diameters according to the type of CAo the following results were obtained:

- The diameter of the aortic valve ring (I) had values of the Z score  $\geq 2$  SD in AoS - in 7 (12.3%) cases, in AoC - 11 (22.9%), in BAV - 8 (20.5%), in genetic syndromes - 2 (33.3%),  $p > 0.05$ .
- Valsalva (II) sinus diameter recorded values of Z score  $\geq 2$  SD in AoS - in 6 (10.5%) cases, in AoC - 12 (25%), in BAV - 4 (10.3%), in genetic syndromes - 1 (16.7%) case ( $p > 0.05$ ).
- The diameter of the sinotubular junction (III) showed values of the Z score  $\geq 2$  SD in AoS - 1 (1.8%) case, in AoC - 4 (8.3%), in BAV - 2 (5.1%), in genetic syndromes - 0 cases ( $p > 0.05$ ).
- The diameter of the ascending aorta (IV) had values of the Z score  $\geq 2$  SD within AoS - in 21 (36.8%) cases, in AoC - 10 (20.8%), in BAV - 11 (28.2%), in genetic syndromes - 3 (50.0%) cases ( $p > 0.05$ ).
- The diameter of the aortic arch (V) showed values of the score  $Z \geq 2$  SD in AoS - 2 (3.5%), in AoC - 10 (20.8%), in BAV - 1 (2.6%), in genetic syndromes - 0 cases ( $p > 0.01$ ).
- The diameter of the descending aorta (VI) recorded values of the Z score  $\geq 2$  SD in AoS - recorded 18 (31.6%) cases, in AoC - 11 (22.9%), in BAV - 8 (20.5%), in genetic syndromes - 1 (16.7%) case ( $p > 0.05$ ), table 1.

The results obtained are similar to those in the literature, according to which the classic paraclinical data of an CAo can be quite variable and can present a risk of dissection, without a priori aortic dilation.

Existing studies demonstrate an increased rate of complications in subjects with CAo, especially in combination cases (AoC + BAV). Aortic dilatation can occur in different aortic segments, appearing in a bulbar form that is installed at the root of the aorta, and the tubular type - at the level of the ascending aorta. Knowing the type of dilation and the level of impairment in a given CAo facilitates the prediction of aneurysm, dissection or aortic rupture. Two pathologies are known to present an increased risk of aortic dissection, these being the aortic

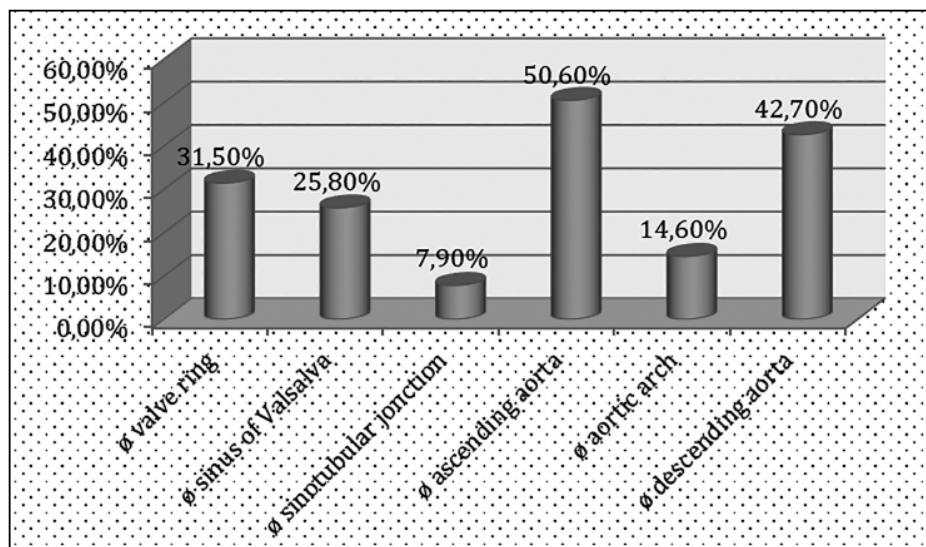


Figure 2. Aortic diameter values  $> 2$  SD of the Z score in CAo children in the research group

Table 1.

Z score of aortic diameters by congenital aorthopathies type in children

Z score	Total		Congenital aorthopathies							
	N	%	AoS		AoC		BAV		Genetic sdr.	
			N	%	N	%	N	%	N	%
<b>The diameter of the aortic valve ring (I) – <math>\chi^2=3,04</math>; <math>p&gt;0,05</math></b>										
=2 SD	122	81,3	50	87,7	37	77,1	31	79,5	4	66,7
>2 SD	28	18,7	7	12,3	11	22,9	8	20,5	2	33,3
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
<b>Valsalva sinus diameter (II) – <math>\chi^2=5,25</math>; <math>p&gt;0,05</math></b>										
=2 SD	127	84,7	51	89,5	36	75,0	35	89,7	5	83,3
>2 SD	23	15,3	6	10,5	12	25,0	4	10,3	1	16,7
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
<b>The diameter of the sinotubular junction (III) – <math>\chi^2=2,85</math>; <math>p&gt;0,05</math></b>										
=2 SD	143	95,3	56	98,2	44	91,7	37	94,9	6	100,0
>2 SD	7	4,7	1	1,8	4	8,3	2	5,1		
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
<b>The diameter of the ascending aorta (IV) – <math>\chi^2=4,39</math>; <math>p&gt;0,05</math></b>										
=2 SD	105	70,0	36	63,2	38	79,2	28	71,8	3	50,0
>2 SD	45	30,0	21	36,8	10	20,8	11	28,2	3	50,0
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
<b>The diameter of the aortic arch (V) – <math>\chi^2=13,2</math>; <math>p&gt;0,01</math></b>										
=2 SD	137	91,3	55	96,5	38	79,2	38	97,4	6	100,0
>2 SD	13	8,7	2	3,5	10	20,8	1	2,6		
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
<b>The diameter of the descending aorta (VI) – <math>\chi^2=2,04</math>; <math>p&gt;0,05</math></b>										
=2 SD	112	74,7	39	68,4	37	77,1	31	79,5	5	83,3
>2 SD	38	25,3	18	31,6	11	22,9	8	20,5	1	16,7
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0

bicuspid (risk of dissection estimated at 0.4%) and Marfan syndrome ( $\approx 40\%$  of the subjects develop acute aortic dissection).

type of this dilation as a risk factor in the occurrence of a complication of giant aneurysm type and/or aortic dissection. The results obtained are shown in Figure 3.

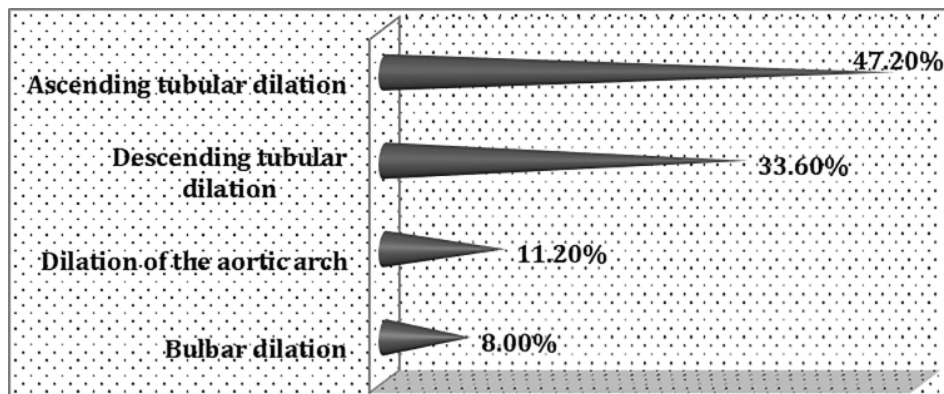


Figure 2. Types of dilations in children with congenital aorthopathies

Analysis of the types of dilations at the level of the aorta as risk factors in the specific complications of congenital aorthopathies in children. Having confirmed the types of CAo in children and performing at the initial stage the distribution of the general group according to the presence or absence of aortic dilation in relation to anthropometric indices (Z score), we considered it essential to assess the

In the research conducted, evaluating the dilated aortic diameters, we found that on the first place is the dilation of the ascending aorta, which usually has a tubular dilation - 42 (47.2%) of children. In the second place is the dilation of the descending aorta - the isthmus, recorded in 29 (33.6%) participants in the study. Subsequently, 10 (11.2%) cases showed dilation in the diameters of the

aortic valve ring and the transverse aortic arch, and in the Valsalva sinus - bulbar dilation in only 7 (8.0%) children. The association of dilated segments of the aorta is commonly found in CAo. In about 7.9% (n=7) of cases, the children showed dilatation of diameters at the level of two different aortic portions: the segment of the ascending aorta with the segment of the descending aorta and the level of the aortic valvular ring with the portion of the sinus Valsalva. In 4.5% (n=4) cases they developed aortic diameter dilatation concomitantly at the level of the aortic valve ring and in the isthmus portion of the descending aorta; the rest of the combinations were recorded in unique cases.

The specificity of the development of the complications within the congenital aortopathies is depending on the type of aortic dilatation which in turn depends on the type of congenital aortopathy confirmed. Thus, studies have shown that: ascending tubular dilation is with tropism over the bicuspid aortic valve, aortic stenosis and both are most commonly complicated by aortic dissection (5). Bulbar dilation is a greater risk of developing an aortic rupture dissection and we may have it at a higher rate in the genetic syndromes with aortic defect (Marfan syndrome) (6). Within aortic coarctations and genetic syndromes, such as Turner syndrome, the descending tubular dilatation is associated with the risk of aortic aneurysms (7).

## DISCUSSIONS

The research papers reported in recent years pay close attention to the factors that may favor the development of major complications in CHD (8). In this context, a particular role is played by a category of valvulo-vascular CHD of obstructive type, with major risk of developing lethal complications, because they arise with an expansive mechanism post-obstruction (1,5). This group of cardiac malformations are congenital aortopathies (CAo) - relatively new concept in pediatric cardiology of the Republic of Moldova. Given the increased incidence of CAo (about 10-15%) in the total CHD in children, we initiated this research in a group of children (1,6).

Congenital aortopathies lead to increased global cardiovascular mortality, both in childhood and in adulthood. In children, as opposed to adults, aortopathies are sometimes completely asymptomatic, which camouflages the suspicion of developing a complication (9). Congenital aortopathies require early diagnosis and prompt therapy to improve the extremely unfavorable prognosis in some cases. Recently, the Global Burden Disease Project 2010 demonstrated that the overall mortality rate from CAo complications (aneurysms, dissections, aortic rupture) increased from 2.49 to 100.000 inhabitants to 2.78 to 100.000 in the years 1990-2010, with higher rates for males (2,10). The information presented demonstrates the topicality of the topic and the importance of its research. The treated subject is fundamental and extremely interesting regarding the consequences that we can mon-

itor by studying the evolution of a certain type of congenital aortopathy. And researching the factors involved in the occurrence of a complication, so the type of aortic dilatation can prevent a complication can sometimes be fatal. These factors have a predictive role in the prophylaxis of valvulo-vascular remodeling, developed progressively in children with CAo (11).

The discriminant selective analysis of the study group allowed to highlight groups of risk factors for the probability of occurrence of a specific CAo complication: factors related to the type of CAo and factors related to the type of aortic dilatation.

## CONCLUSIONS

1. The type of CAo, according to the obtained results, plays an important role in the appearance of dilatation, aneurysm, dissection, aortic rupture, in the study being recorded not only CAo as isolated entities (AoS, AoC, BAV, genetic syndromes), but also valvulo-vascular combinations (BAV + AoS, BAV + AoC, BAV + genetic syndromes etc.)

2. As a result of the research of children with congenital aortopathies, the presence of aortic dilatation was confirmed (Z score > 2 SD), in **aortic coarctation**: at the level of the diameter of the valve ring (22.9%), of the Valsalva sinus (25.0%), of the sino-tubular junction (8.3%) and aortic arch (20.8%); **in aortic stenosis and bicuspid aortic valve**: at the diameter of the ascending (36.8%) and descending aorta (31.6%); **in genetic syndromes**: at the diameter of the valve ring (33.3%) and the ascending aorta (50.0%). The analysis of the correlation coefficient between the 6 diameters certifies the hypothesis according to which a dilatation at at least one aortic segment becomes a risk factor for its development at the other levels of the aortic arch.

3. The analysis of the types of dilations at the level of Ao as risk factors in the complications of CAo in children found that the dilatation of the ascending aorta is on the first place, which usually has a tubular dilatation (47.2%); on the second place is the dilatation of the descending aorta, the isthmus portion (33.6%). In 10 (11.2%) cases, there were dilations in the diameters of the aortic valve ring (11.2%), the transverse aortic arch (11.2%) and the Valsalva sinus (8.0%).

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors do not declare any conflict of interest.

## REFERENCE

- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2017 Aug 26;38(36):2739-91. Available from: [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391) [Accessed 04.03.2020]
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic dis-

- eases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014 Aug 29;35(41):2873-926. Available from : [10.1093/eurheartj/ehu281](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281) [Accessed 04.03.2020]
3. [Helmut Baumgartner](#), [Volkmar Falk](#), [Jeroen J Bax](#), [Michele De Bonis](#), [Christian Hamm](#), [Per Johan Holm](#), et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, Vol. 38, Issue 36(21):2739–2791. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391> [Accessed 04.03.2020]
  4. Curtis AE, Smith TA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The mystery of the Z-score. *Aorta*. 2016 Aug;4(04):124-30. Available from: [10.12945/j.aorta.2016.16.014](https://doi.org/10.12945/j.aorta.2016.16.014) [Accessed 04.03.2020]
  5. Zanjani KS, Niwa K. Aortic dilatation and aortopathy in congenital heart diseases. *Journal of cardiology*. 2013 Jan 1;61(1):16-21. Available from: [10.1016/j.jjcc.2012.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.08.018) [Accessed 04.03.2020]
  6. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanolli R, Colonna PL, Bettuzzi MG, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *The American journal of cardiology*. 2005 Jan 15;95(2):292-4. Available from: [10.1016/j.amjcard.2004.08.098](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.098) [Accessed 04.03.2020]
  7. Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, Chatterjee S, Ramaswamy P, Lytrivi ID, et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *The American journal of cardiology*. 2009 Jan 15;103(2):266-70. Available from: [10.1016/j.amjcard.2008.09.062](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.062) [Accessed 04.03.2020]
  8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016 Dec 23;18(3):254-75.:[10.1093/ehjci/jew335](https://doi.org/10.1093/ehjci/jew335) [Accessed 04.03.2020]
  9. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jun 16;53(24):2288-95. Available from: [10.1016/j.jacc.2009.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.027) [Accessed 04.03.2020]
  10. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Borwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age. *The American journal of cardiology*. 2012 Oct 15;110(8):1189-94. Available from: [10.1016/j.amjcard.2012.05.063](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.063) [Accessed 04.03.2020]
  11. Yetman AT, Graham T. The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 10;53(6):461-7. Available from: [10.1016/j.jacc.2008.10.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.035) [Accessed 04.03.2020]

## ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

EVA GUDUMAC<sup>1,2,3</sup>, VERGIL PETROVICI<sup>4</sup>, JANA BERNIC<sup>1,3</sup>, VICTOR ROLLER<sup>1,2,3</sup>, GHEVORG SIMONEAN<sup>6</sup>, ANDREI PAVLOV<sup>6</sup>, NATALIA LISIȚA<sup>5</sup>, ECATERINA COSTIUC<sup>1</sup>, OLGA TEZI<sup>1</sup>

### RECIDIVAREA FAMILIALĂ A NEFROBLASTOMULUI NON-SINDROMATIC LA DOUĂ SURORI NON-GEMELARE CU INTERVAL DE VÂRSTĂ DE 1 AN

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,<sup>2</sup>Laboratorul Infecții Chirurgicale la Copii-  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu";

<sup>3</sup>Centrul Național Științific de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, <sup>4</sup>Serviciul de Morfopatologie și Citologie -  
IMSP IMC; <sup>5</sup>Secția Oncologie Pediatrică –IMSP Institutul Oncologic

<sup>6</sup>ФГБУ Российский Научный Центр Рентгенорадиологии Министерства здравоохранения РФ

#### SUMMARY

#### FAMILY RECURRENCE OF NON- SYNDROMATIC NEPHROBLASTOMA IN 2 NON- TWIS SISTERS WITH 1 – YEAR – AGE DIFFERENCE

Kidney tumors in children are a health problem. In order to optimize the treatment it is necessary to know some clinical, paraclinical, laboratory and histological features related to their incidence both in outpatient conditions and in the Clinic of Pediatric Urology. Kidney tumors in children rank first among tumors of the genitourinary system and represent 50 % of the total number of tumors of the genitourinary organs. Nephroblastoma is the most specific child tumor and accounts for up to 7 % of all malignancies in children. Bilateral lesion of this tumor is found in 5 % of children. Each patient with a synchronous bilateral tumor needs an individual approach. The tactic depends on the prevalence of the process in each kidney.

**Key words:** Nephroblastoma, morphopathological examination treatment, child

#### РЕЗЮМЕ

#### СЕМЕЙНОЕ РЕЦИДИВИРОВАНИЕ НОН-СИНДРОМАЛЬНОЙ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДВУХ СЕСТЕР

Опухоли почек у детей представляют особую проблему здоровья. Для оптимизации лечения необходимо знать некоторые клинические, параклинические, лабораторные, гистологические особенности связанные с их частотой как в амбулаторных условиях, так и в условиях детской урологической клиники. Опухоли почек у детей занимают первое место среди опухолей мочеполовой системы и составляют 50 % наблюдений от общего числа опухолей мочеполовых органов. Нейробластома является наиболее специфичной опухолью детского возраста и составляет до 7 % всех злокачественных новообразований у детей. Двухстороннее поражение данной опухолью обнаруживается у 5 % детей. Каждый больной с синхронной двухсторонней опухолью нуждается в индивидуальном подходе. Тактика зависит от преобладания распространенности процесса в каждой почке.

**Ключевые слова:** нефробластома, морфопатологическое исследование, лечение, ребенок.



## Introducere.

Nefroblastomul sau tumora Wilms (TW) este un neoplasm malign, cu o evoluție rapidă, fiind cea mai frecventă tumoră renală malignă întâlnită în rândul copiilor, inclusiv în R. Moldova. Pentru prima dată particularitățile histogenezei nefroblastomului au fost descrise în a.1899 de către Max Wilms, până atunci neformațiunea a fost interpretată ca: sarcom renal, sarcom embrionar, adenomiosarcom, sarcom mezoblastic sau sarcom muscular [1; 3].

Incidența tumorii Wilms este reflectată în sursele de literatură ca relativ uniformă, reprezentând 5-11 % din afecțiunile maligne ale copilului cu o prevalență maximă la vârsta între 2-5 ani. Totuși, cazuistica se atestă și la vârsta sugarului, de asemenea la vârsta de 10 ani și peste 15 ani, dar cu mult mai rar. Conform surselor de literatură, la nou-născuți incidența nefroblastomului în multe țări Europene este de 1-2 cazuri în an la mia de locuitori de toate vârstele și de 1 la 100000 de nou-născuți. În SUA, incidența tumorii Wilms este de 8,1 la 100000 la copii sub vârsta de 15 ani și reprezintă 15% din cancerul diagnosticat la copii. Frecvența maximă se atestă la populația de proveniență afroamericană. Nu există diferență de frecvență certă între sexe, deși unele studii raportează prevalența sexului masculin [4; 5; 7]. În funcție de sexe și perioada stabilirii diagnosticului primar de tumoare Wilms, vârsta medie este de 29,3 luni la băieți și 32,6 luni la fetițe. MacFarland SP și colab., în baza unui studiu efectuat recent, relevă că nefroblastomul este tumora primei copilării ce afectează mai frecvent copiii de 1-5 ani, cu un maximum al frecvenței la vârsta de 22 luni [6].

După frecvența localizării, tumorile Wilms afectează, de obicei, un singur rinichi, dar aproximativ la 7 din 100 de copii (7 %), pot fi afectați ambii rinichi. Afectarea bilaterală se înregistrează cu o frecvență de 6,5-10 %, după unii autori constituind un maximum de 40 % [4; 5].

Aspectul patogenetic al tumorii Wilms este stipulat în literatura de specialitate sub diverse aspecte incerte, printre care sunt cele de retenție retardată de maturizare cu persistarea elementelor celulare imature, care sub acțiunea diversilor factori teratogeni pot evolua în neoplasmul Wilms, riscul mai înalt fiind la copii de sexul feminin, inclusiv este stipulat rolul factorului genetic [8, 9]. În literatura de specialitate sunt raportate cazuistici de persistență familială a tumorii Wilms la gemeni, la frați și la generații succesive băiat-fetiță cu exod diferit al statutului morbid la copii. În acest context, ne vom referi la particularitățile de diagnostic și management chirurgical-terapeutic al tumorii Wilms nonsindromatic, familial aparent la doi copii de același sex și diversă vârstă cu care ne-am confruntat în practica medicală cotidiană derulată în Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”.

**Scopul.** Lucrarea de față relevă cazuistica apariției familiale a nefroblastomului, diagnosticat incidental în cadrul examenului profilactic sonografic la două surori cu diferența de vârstă de 1 an, particularitățile managementului diagnostic, chirurgical – terapeutic și de conduită a perioadei postoperatorii în tumora Wilms unilaterală la o

distanță de 3 ani și bilaterală la cealaltă soră, la 2 ani după rezolvarea chirurgicală și terapeutică a tumorii.

**Material și metode.** Drept material pentru analiză, evaluare și reflectare în lucrarea de față au servit rapoartele anuale ale Departamentului de Urologie, Clinica Universitară USMF „N. Testemițanu” la baza IMSP IMC pe ultimii 10 ani (1999-2019), datele anamnestice, observațiile proprii intraoperatorii și datele acumulate pe parcursul monitorizării clinico-paraclinice a ambelor surori cu intervalul de vârstă de 1 an. Diagnosticul primar de tumoră Wilms a fost stabilit la vârsta de 2 ani (a. 2017) și la 5 ani (a.2018) la cealaltă soră, în baza investigațiilor derulate în perioada anilor 2017-2020 în CN Științific de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în colaborare cu SOP a IMSP Institutul Oncologic, mun. Chișinău - MS MPS R. Moldova și CȘ RR a MS, or. Moscova - Federația Rusă. Rezultatele diagnosticului ecografic, CT, histologice au fost furnizate din fișele medicale de observație ale primului copil (nr. 15857/17 și nr. 16571/18) și rezultatele investigației morfopatologice complexe prin metode convenționale *hematoxilină-eozină* (H&E) și complementare imunohistochimice (IHC) de la al doilea copil nr. 17940-17949/17 și 33563-72/18 (rinichiul stâng); 4857-867/19 (rinichiul drept). Investigațiile și colectarea materialului pentru examinările morfopatologice s-au efectuat conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al *Nicolae Testemițanu* (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr. 55).

**Rezultate și discuții.** Rezultatul analizei incidenței diagnosticului tumorii Wilms în ontogeneza copilului, conform datelor de evidență ale Departamentului de Urologie în ultimul deceniu a înregistrat o prevalență de 34%, frecvența anuală constituind 1 la 15000 de pacienți cu afecțiuni urologice, cu predilecție fiind diagnosticată la copiii cu vârsta cuprinsă între 2-5 ani și, mai rar, la vârsta de 5-14 ani. După localizare, neoplasmul Wilms unilateral a înregistrat o frecvență de 60 de cazuri, comparativ cu localizarea bilaterală 3,22% de cazuri, tumora Wilms familială fiind o cazuistică a observațiilor noastre în această perioadă. Conform unor surse de literatură, tumora Wilms care are frecvența de la 0,4 până la 1 la 100 000 copii, de obicei evoluează sporadic și doar în 2% cazuri are caracter familial. În același context, Dogaru Carmen-Adriana, în baza unui studiu, relevă o frecvență a neoplasmului Wilms de 5 % dintre toate neoplasmale maligne atestate la copii cu o frecvență de 65 % în intervalul de vârstă de 1-4 ani și o rată de curabilitate de 90% prin utilizarea unui tratament combinat chirurgical și oncologic - chimioterapeutic [21]. Vă raportăm rezultatele diagnosticului și ale managementului medico-chirurgical și oncochimioterapeutic al cazului de tumoră Wilms familială, atestat la doi copii non-gemeli, de același sex, cu diferență de vârstă de 1,2 ani. Diagnosticul stabilit primar în intervalul de 4 luni, la sora mai mică la vârsta de 2,5 ani, patologia fiind depistată ocazional și la cea mai mare la vârsta de 3,11 ani prin examinări sonografice repetate în dinamică, copilul aflându-se la monitorizare în Departamentul de Urologie al Centrului Națio-

nal Științific de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Din anamnezic am stabilit lipsa rudeniei dintre părinți și a patologiei renale la ei, de asemenea, lipsa tumorilor la rudele lor. Perioada perinatală, din spusele mamei, a decurs obișnuit, fără particularități. La naștere, la ambii copii nu s-au atestat malformații. Exteriorul ambilor copii corespunde vârstei, fără diferențe fenotipice. Statutul premorbid la copii se neagă. Diagnosticul de tumoră Wilms a fost stabilit ocazional în cadrul examenului profilactic la copilul de vârstă mai mică.

**Prezentarea cazului I.** Pacienta T.T., a.n. 08.04.15 (vârsta – 5 ani) a fost spitalizată în Departamentul de Urologie a IMSP IMC la data de 07.09.2017, conform diagnosticului sonografic stabilit ocazional de formațiune tumorală a rinichiului pe stânga nonsindromatic (fig.1). Examenul obiectiv a atestat o paliditate și nuanță surie a tegumentelor, asime-

invaziei intraabdominale, fără implicarea coloanei vertebrale și a canalului medular. În conformitate cu rezultatele examinărilor, în special a datelor TC, după o pregătire preoperatorie cu preparate hemostatice s-a recurs la intervenție chirurgicală (13.09.2017). Managementul chirurgical a decurs cu revizia complexului renoureteral și înlăturarea rinichiului din stânga fiind deformat de o masă tumorală în limite de  $\approx 5,0\text{cm}$  în polul inferior cu o capsulă intactă și aspect violaceu al parenchimului renal extratumoral și a polului superior. Concomitent s-a efectuat biopsia ganglionilor limfatici paraaortali, care aveau dimensiunile de 0,6 și 1,5 cm în diametru, biopat al țesutului celuloadipos paranefral și apendicectomie. Diagnosticul clinic intra-postoperator – nefroblastom al rinichiului pe dreapta, stadiul I. Perioada postoperatorie precoce a decurs fără particularități. Rezultatul investigației macroscopice a conturat prezența anormalității renale de volum prin dimensiunile de  $9,5 \times 7,5 \times 6,5 \text{ cm}$  pe contul formațiunii tumorale în limite de



**Fig. 1.** Aspecte ale tomografiei computerizate a tumorii renale pe stânga corespunzător Th 12 –L4

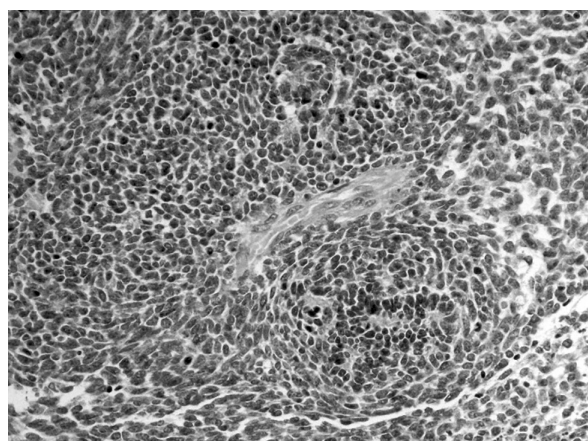
trie a abdomenului cu mărire în hipocondrul și flancul stâng cu desen pronunțat pe peretele abdominal prin aspectul de stază venoasă. Palpator, în flancul stâng al abdomenului s-a constatat prezența unei formațiuni dure, nedureroase. Auscultativ – aritmie și suflu la nivelul apexului cardiac, respirație aspră în pulmoni. Rezultatele de laborator: biochimia la limita normei, în hemoleucogramă – date de anemie moderată, analiza sumară a urinei, în limitele normei. Metodele funcționale (ECG) – fără modificări, ritm sinusoidal.

Prin examinarea la tomografia computerizată (TC), cu vasografie în perioada de spitalizare, s-a obținut aspectul imagistic al formațiunii tumorale cu structură multilobulată, caracter dens cu localizare retroperitoneală corespunzător Th 12-L4 și polului inferior al rinichiului pe stânga cu dimensiunile  $6,6 \times 6,5 \times 6,5 \text{ cm}$ , cu zone de necroză, densitate nativă de  $+40\text{UH}$  (fig. 1). Prezența tumorii renale era sugerată de deformarea arhitectonicii rinichiului, deplasarea cranială a arterei renale cu stabilirea diametrului de 4,5 mm și a bazinetului. Comparativ cu spațiul retroperitoneal pe stânga, cel din dreapta a desemnat tomografic un spațiu și un rinichi cu o morfologie imagistică normală.

Diagnosticul TC a evidențiat date de neoplasm retroperitoneal (sugestive pentru nefroblastom renal?) cu riscul

$9,5 \times 6,5 \text{ cm}$ , bombată, circumscrisă de o capsulă, parenchimul albicios pe alocuri în aspect fibrilar și în focar, cu atenuarea diferențierii capsulei tumorale și renale.

Explorările histologice au stabilit diagnosticul de Nefroblastom (tumora Wilms) trifazic, stadiul I (fig. 2) cu predilecție a componentei blastemo-epiteliale la 85% și metastaze mici intrarenale, intravasculare de calibru mediu



**Fig. 2.** Aspect histologic al componentei blastemo-epiteliale  $\times 200$ . Colorație H&E

în parenchimul renal adiacent și țesut conjunctiv interlobular, regiunea hilului și a vaselor de calibru mediu și mare intacte. Țesutul paranefral celulo adipos fără aspecte de infiltrație sau metastaziere intravasculară. În țesuturile complementare: ganglioni limfatici paraaortali (dimensiunile de 2,0 x 1,0 x 0,6 și 1,0 x 0,6 x 0,4 cm) – limfadenită cronică reactivă nespecifică, lipsa metastazelor. Apendicele vermicular – apendicită acută catarală limfoido-foliculară hiperplazică cu invazie helmintică (oxiuri).

Ulterior, după stabilirea diagnosticului morfopatologic definitiv de tumoră Wilms, trifazică, stadiu I, în cadrul consiliului cu oncopediatrul s-a decis tratamentul polichimioterapeutic în condiții de staționar specializat (Institutul de Oncologie), administrat conform schemei: 1. Vincristin 0.8 mg a 1, 8, 15, 22, 29, 36 zi; 2. Dactinomycin 0.5 mg a 1, 22 zi; 3. Doxorubicin 20 mg 1, 22 zi pe fundal de tratament în staționarul de oncopediatrie.

Managementul după tratamentul medicochirurgical și polichimioterapeutic al copilului a inclus monitorizarea strictă lunară în prima jumătate a primului an, o dată la 3 luni în al doilea an și ulterior o dată la 6 luni. În perioada de monitorizare, particularitățile funcționale clinico-paraclinice au fost în limitele normei, iar rezultatele examinărilor sonografice și ale TC efectuate nu au evidențiat date de recidivă sau de prezență la distanță a unor metastaze ale tumorii la copil, nici semne ale unor complicații legate de chimioterapie. Rezultatele TC cu angiografie de control la 1 an 6 luni (18.03.2019) au stabilit: forma obișnuită a rinichiului drept cu dimensiunile 7,8 x 4,1 cm, cu contrastare și diferențierea stratului cortical și medular

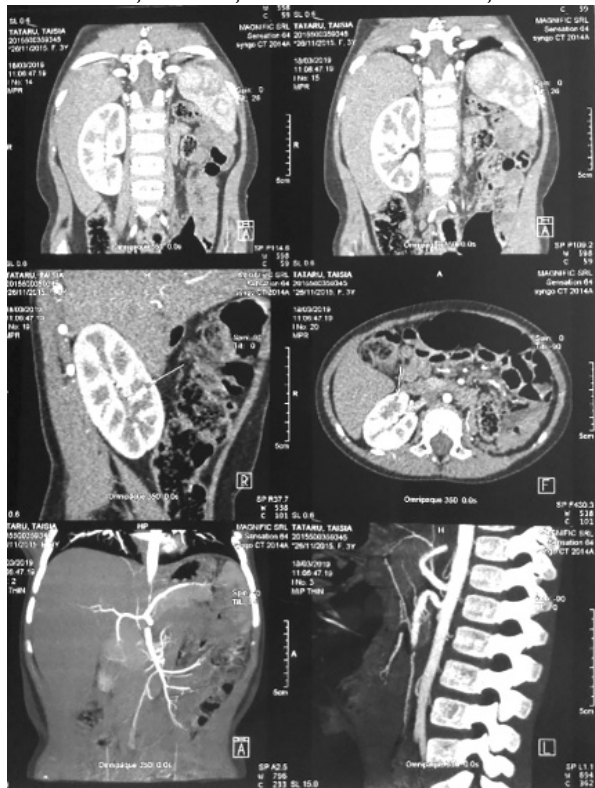


Fig. 3. TC de control cu angiografie la 1 an și 6 luni (18.03.2019)

în limitele normei, focare hipotensive suspecte la nefrită. În parenchimul segmentului anterior s-a determinat chist lichidian cu d. 3,5 mm, tip I Bosniak, fără semne de dereglări ale sistemului colector și ureterului. Rinichiul stâng – loja cu statut tomografic postoperator fără semne de recidivă (fig. 3). Segmentele pulmonare bazale pe dreapta la limita normei, pe stânga – sector de consolidare în S9 subpleural cu aspecte de diminuare, comparativ cu TC precedentă, sugestiv pentru fibroatelectazie.

La TC a cutiei toracice în regim pulmonar și mediastinal, efectuată la 4 luni de la TC abdominală (19.07.19), s-a precizat prezența sectorului de consolidare în S9 al plămânului stâng, caracteristic pentru pneumopleurofibroză, fără modificări. Emfizem paraseptal în S6 al plămânului drept (fig. 4).

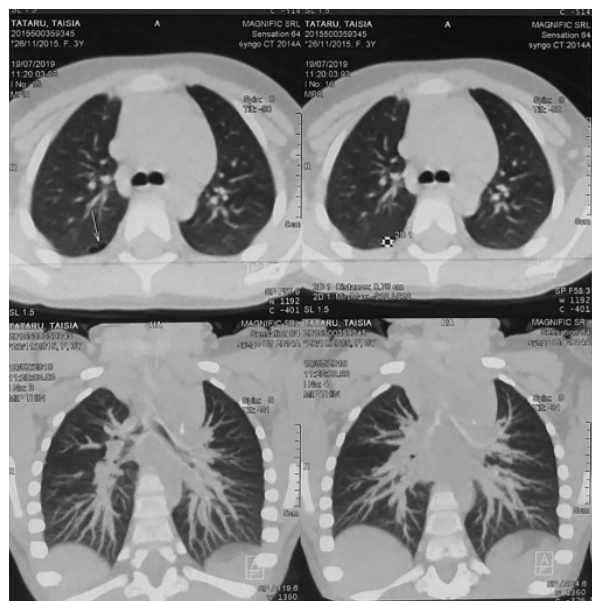


Fig. 4. TC de control a toracei după 2 ani (19.07.19)

Ecografia sistemului urinar din 28.07.20. Rinichiul pe dreapta 85 x 32 mm, parenchimul 9 mm. Ecogenitatea medie. Rinichiul pe stânga absent. Stare după nefrectomie în bază de tumoare. Vezica urinară plină, contur clar. Nu se atestă careva formațiuni tumorale în cavitatea abdominală, în spațiul retroperitoneal (fig. 5). Aceste rezultate indică starea copilului la 2 ani și 10 luni după intervenția chirurgicală – nefrtumorectomie pe stânga. Se atestă rinichi unic, cu particularități în limitele normei, fără modificări patologice la nivelul sistemului urinar, toraco-pulmonar, obiectiv fenotipic și paraclinic cu statut normal.

**Prezentarea cazului II.** Pacienta T.V, a.n 02.02.14 (vârsta 6 ani), fiind primul copil în familia respectivă, în opinia noastră, reprezintă, de asemenea o cazuistică privind evoluția neoplasmului renal. În legătură cu depistarea patologiei descrise, la sora mai mică (cazul precedent), la data de 07.09.2017, s-a efectuat examenul USG, la al doilea copil. El nu a determinat niciun fel de formațiuni în cavitatea abdominală sau spațiul retroperitoneal. După 4 luni de la controlul USG precedent, de către medicul



Fig. 5. Imagine USG. Rinichi unic chirurgical pe dreapta. Stare după nefrectomie pe stânga

tumoare de 133 x 99 mm, cu contur șters. Rinichiul pe stânga de asemenea mărit în limite de 93 x 52 mm, în polul inferior al lui s-a vizualizat o formațiune 38 x 33 mm, rezultatele fiind sugestive pentru tumoarea Wilms bilaterală

La computer tomografia cu contrast a abdomenului (04.01.2018) s-au evidențiat date sugestive pentru masă tumorală solidă masivă retroperitoneală în rinichiul pe dreapta 13 x 8,2 x 11,3 cm, formațiune tumorală (3,7 x 3,6 x 3,6 cm) în rinichiul pe stânga. Nefroblastom bilateral? Îngroșare nodulară a peritoneului în regiunea subhepatică – probabil de geneză secundară. Limfaadenopatie locoregională subcentimetrică (fig. 6).

Ulterior, copilul a fost consultat de medicul oncolog-pediatru și spitalizat în IMSP Institutul Oncologic pentru tratament specializat cu diagnosticul: tumoare Wilms bilaterală. T4, N1, Mx, gradul V. În secția de oncopediatrie,

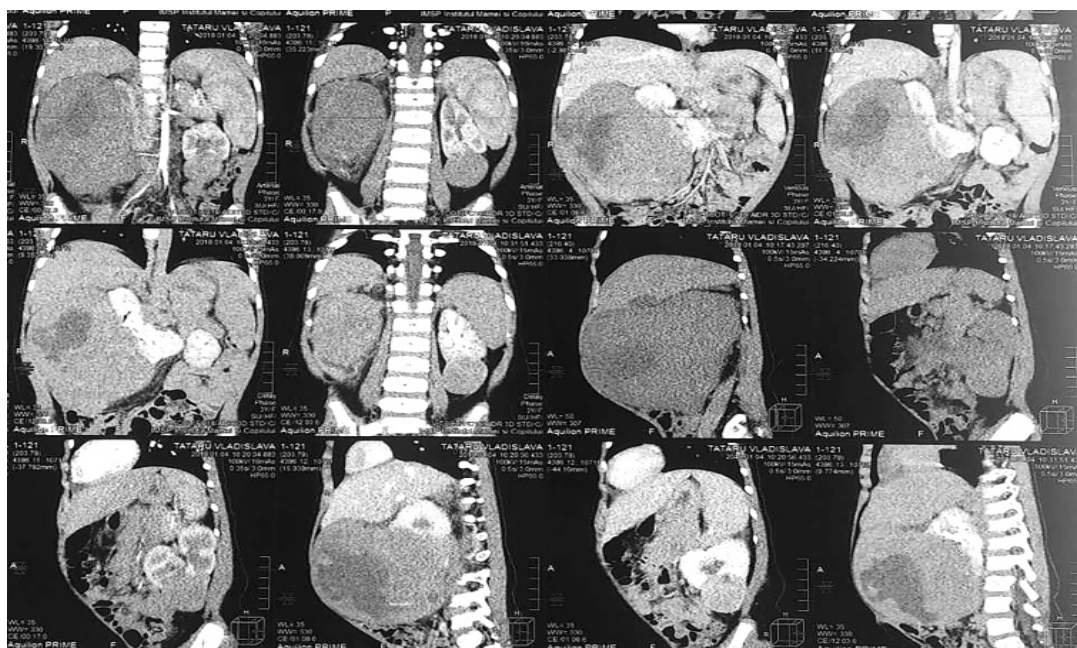


Fig. 6. CT cu vasografie Tumor renal bilateral (04.01.2018)

de familie, la adresarea mamei (la data 02.01.2018), a fost observată prezența asimetriei abdominale prin mărirea în dimensiuni, copilul fiind direcționat în Departamentul de Urologie a IMSP IMC.

La data prezentării, la 2 zile (04.01.18) de la adresare la medicul de familie, statutul morbid al copilului s-a manifestat prin prezența hiposteniei, TA 110/70 mm/HG, tegumente roze – pale, curate. Ganglionii limfatici periferici nu erau măriți. În pulmonii auscultativ – murmur vezicular; zgomotele cardiace ritmice. Abdomenul cu asimetrie, mărit în volum, la palpare moale, indolor, rinichii fiind palpabili, micțiuni libere. Copilul a fost în aceeași zi spitalizat pentru investigații paraclinice și imagistice mai minuțioase.

Examinările imagistice efectuate în ziua spitalizării, prin USG repetat a organelor interne și spațiului retroperitoneal în proiecția rinichiului pe dreapta, s-a decelat o

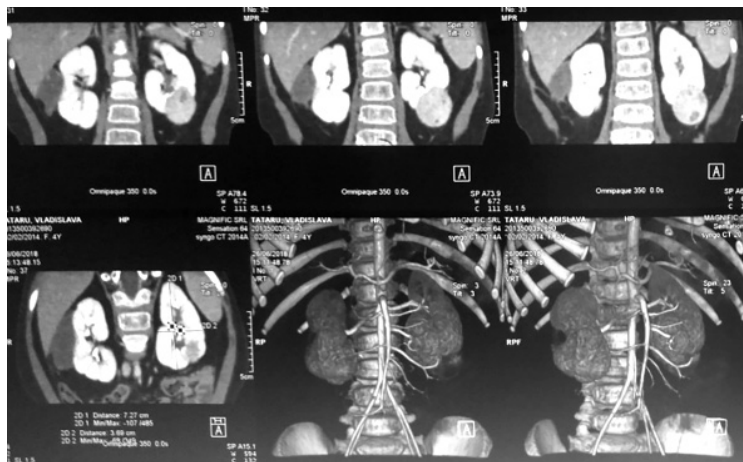
copilul a urmat 3 cure de tratament PChT: pe 15.02.18, 27.02.18, 30.03.18 după schemă:

1. Vincristin 1.0 mg – în zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36.
2. Dactinomycină 0.8 mg – în zilele 1, 22
3. Doxorubicin 30 mg – în zilele 1, 22.

Pe fondul tratamentului de dezintoxicare, antipiretic și hormonal, pacienta în a 22 zi de tratament specific PChT (a 2 – a cură), conform datelor radiologice, a asociat semne de pneumonie bilaterală în infiltrație, ceea ce a constituit contraindicație pentru a continua tratamentul specific. După 10 zile de tratament cu două preparate antibacteriene administrate intravenos, pneumonia a regresat. Pulmonii curați, fără infiltrație.

USG organelor interne și a rinichilor din 27.02.18: organele abdominale fără particularități. Rinichiul pe stânga

6,60 x 3,97 cm, cu o formațiune hiperecogenă cu dimensiuni 2,80 cm subcapsular, rinichiul pe dreapta 7,7 x 4,0 cm, cu formațiune tumorală subcapsulară 2,80 cm în polul inferior. USG organelor interne din 22.03.18: organele abdominale fără particularități, lichid liber 2,0 ml în bazinul mic. Rinichiul pe stânga 7,52 x 3,99 cm, cu formațiune tumorală subcapsulară 4,29 x 2,17 cm pe fond de tratament de dezintoxicare, antianemic, hormonal. Tomografia computerizată cu vasografie 25 mg Omnipac din 27.06.2018 (fig. 7), după 4 cure de tratament cu PChT.



**Fig. 7.** CT al organelor abdominale (26.06.18). Tumoare renală bilaterală. Stare după 5 cure de PChT

Ficatul: lobul drept – 11 cm, lobul stâng alungit, contur regulat, densitatea parenchimului +56 UH (normal). Formațiuni patologice nu s-au depistat. Splina 6,5 x 3,0 x 7,0 cm. Splina accesorie – 9 mm. Rinichiul pe dreapta – 7,0 cm x 3,8 cm, deformat, comprimat lateral de o formațiune hipodensă. Contrastarea și diferențierea stratului cortical și medular în limitele normei, focare hipodense suspecte la nefrită, concremente radioopace – abs. În spațiul perirenal adiacent lobului drept al ficatului se determină o formațiune de densitate inițială +150 UH cu formarea opacității sub formă inelară, cu component hipodens, practic nu se contrastează. Formațiunea cu contur neregulat, dimensiunile 4,9 cm a/p, x 2,2 cm transvers, x 4,5 cm vertical, cu deformarea conturului rinichiului drept, se determină legătura formațiunii cu parenchimul renal la nivelul segmentului posterior, cu rețracția capsulei la acest nivel. Rinichiul pe stânga – 7,3 x 3,7 cm, în parenchimul polului inferior al rinichiului se determină o formațiune sferică, cu diametrul 2,9 cm, bine conturată, densitatea inițială neomogenă (+50 UH, cu focare hipodense până la +11 UH sugestive pentru necroză), component solid – acumularea intens neomogenă a substanței de contrast. Parenchimul renal neafectat este bine contrastat, stratul cortical și cel medular sunt diferențiate. Lichid liber în cavitatea abdominală absent. Țesutul adipos mezenterial fără semne de indurație. Ganglionii

limfatici cu diametrul de maxim 1,0 x 0,6 cm în spațiul pararenal anterior pe dreapta. Scheletul osos este fără osteodistrucții. Segmentele pulmonare bazale cu pneumatizare neuniformă, fără formațiuni nodulare și fără sectoare de infiltrație. Aorta și ramurile ei magistrale sunt fără modificări de calibru și traiect. S-a stabilit diagnosticul de formațiune de volum solidă, hipervasculară în parenchimul polului inferior pe stânga, de formă neregulată în spațiul perirenal pe dreapta, cu ligatură cu parenchimul renal.

Comparativ cu datele CT din 01.04.2018, se determină micșorarea în dimensiuni a formațiunii de volum a rinichiului drept, scăderea în dimensiuni a formațiunii de volum în rinichiul pe stânga.

De pe 06.07.2018 au fost inițiate a 5-a și a 6-a cură de tratament PChT după schemă. În perioada de 31.07.18 – 16.08.18 copilul a fost internat în IMSP IO cu diagnosticul de tumoare Wilms bilaterală. Stadiul V. T4N1MxStV cure PChT. Tomografia computerizată a abdomenului din 17.10.2018, (Fig. 8) a relevat: Ficatul – lobul drept 9,5 cm, LS alungit, formațiuni tumorale nu se atestă. Rinichiul pe dreapta – 6,4 x 3,4 cm, deformat, puțin comprimat din partea laterală de o formațiune hipodensă, ce aderă la ficat, lobul drept cu dimensiuni +14/+14 UH și incluziuni +70 UH, ce acumulează



**Fig. 8.** Tomografie computerizată a abdomenului (din 17.10.2018)

substanță de contrast. Componentul hipodens nu acumulează contrast. Formațiune cu aspect neuniform, cu dimensiuni 4,3 cm a/p, x 2,1 transvers, x 4,6 cm vertical, cu deformarea conturului renal. Se constată comunicarea formațiunii tumorale cu parenchimul renal la nivelul segmentului posterior, cu rețracția capsulei la acest nivel. Sistemul colector renal și ureterul nu sunt dilatate.

Rinichiul pe stânga: dimensiuni 6,8 x 3,5 cm, în parenchimul renal al polului inferior se determină o formațiune rotundă, cu diametrul 2,7 x 2,5 cm, bine contrastată, cu densitate neomogenă +50 UH, cu incluziuni hipodense +11 UH și sectoare de necroză. Componentul solid acumulează o substanță de contrast neomogen. În vecinătatea rinichiului se vizualizează un sector cu acumulare hipodensă de contrast. Sistemul colector renal, ureterul nu sunt dilatate. Concluzie: Formațiune de volum în polul inferior al rinichului pe stânga, caracteristică pentru nefroblastom, cu un sector hipovascular în parenchimul

renal. Formațiune de volum hipovasculară în spațiul perirenal pe dreapta, este o invazie a parenchimului renal pe dreapta. Concluzie: În comparație cu datele CT din 27.06.18, se constată o micșorare în dimensiuni a ambelor formațiuni.

TC cu contrastarea pulmonilor și a mediastinului cu Omnipac 350-250 ml. 17.10.2018. Concluzie: Formațiuni tumorale nu se atestă. Unice sectoare de hipertransparență a parenchimului pulmonar bilateral (Fig. 9).

După 6 cure de tratament PChT, ținând cont de complexitatea cazului, pentru continuarea tratamentului și rezolvarea cazului la data de 13.02.2019, copilul a fost internat în Centrul Științific de Radiologie (CȘ RR) din or. Moscova, a MS Federației Ruse. Conform programării, pacienta a urmat tratament chirurgical laparoscopic efectuat în două etape. Prima etapă s-a derulat la data de 28.11.2018, pacienta a suportat rezecția laparoscopică a tumorii rinichiului pe partea stânga.

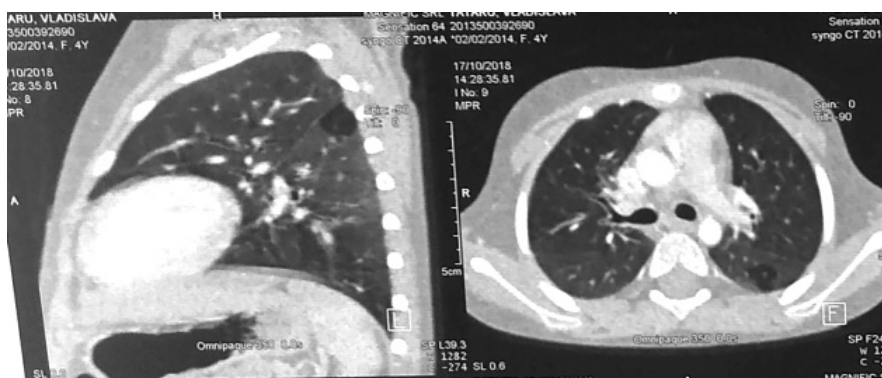


Fig. 9. CT cu contrastarea pulmonilor și a mediastinului

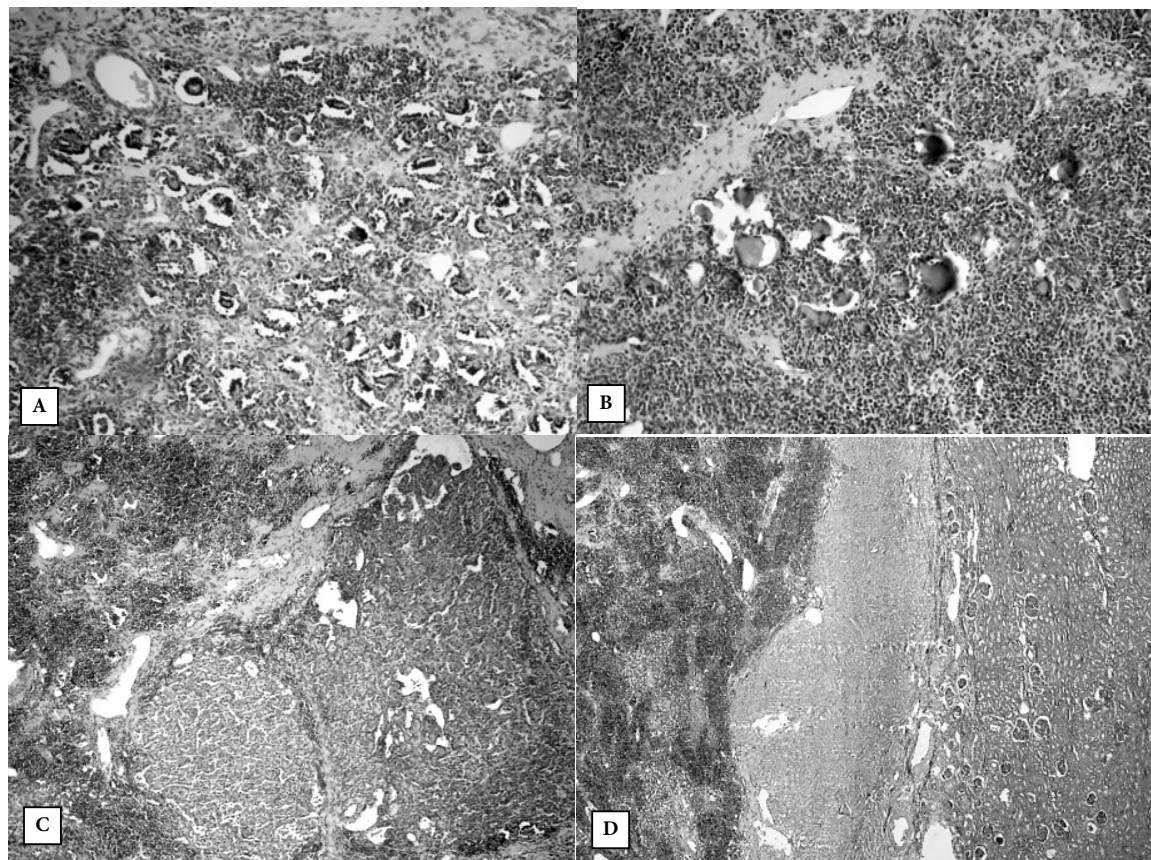
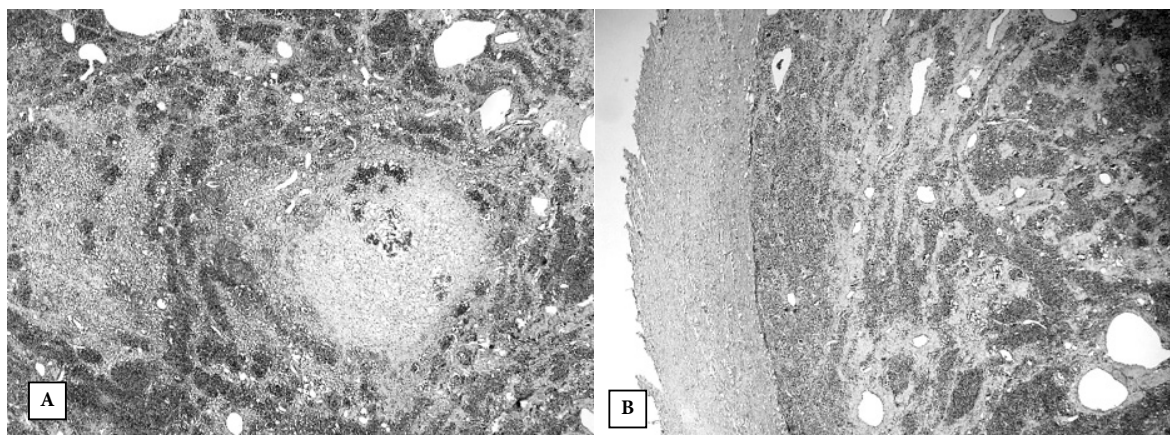


Fig. 10. Particularități ale rinichiului din stânga, după chimioterapie: A) structuri tubulo-glomerulare cu reacție sclerogenă, inclusiv a stromei×50; B) scleroză a stromei, calcificate și stromă nefrogenă hiperplazică×100; C) structuri adenomatoase×50; D) modificări sclerotice ale capsulei cu aspect cicatriceal ale parenchimului tumoral subcapsular în prezența structurilor blastemo-epiteliale; parenchim renal subiacent normal×50. Culoarea *He&E*

Explorările histologice retrospective ale țesutului înlăturat – examen histopatologic nr. 33563-72/18, în fragmente după chimioterapie la data 06.12.2018 au indicat persistarea aspectului nodular al tumorii din rinichiul din stânga, circumscris de o capsulă sclerogenizată, parenchimul cu structuri tubular-glomerulare, pe alocuri structuri adenomatoase, calcificate, component tisular nefroblastomatos cu sectoare mici de necroză și mixomatos, componentă celulară xantină și țesut fibros. Date de invazie transcapsulară în fragmentele de țesut

parenchim renal subiacent la limita normei cu capsula îngroșată până la 0,4 mm în focar, țesutul înlăturat având sectoare difuze de consistență elastică.

Explorările histologice complexe din 28.02.19 nr. 4857-67/19 au stabilit tumor Wilms mixt, trifazic, varianta morfologică blastemo-epitelială-stromală cu patomorfoză postterapeutică gradul II (fig. 11). Țesutul neoplazic era constituit în 35% din componenta stromală fuziformocelulară (WT-1+; Desmin +) Paternul blastematos solid constituie la 40% (SIX-1+; WT-1+) și în 25% din de



**Fig. 11.** Particularități postchimioterapie la nivelul rinichiului din dreapta: A) insule ale componentei blastemo-epiteliale stromale, sectoare cu componentă celulară macrofagică cu reziduuri celulare blastemo-epiteliale×50; B) stromă nefrogenă tubulară cu insule blastemo-epiteliale printre fâșii fibrilare sclerogenex×50; *Colorația H&E*

adipos paranefral nu s-au decelat. În regiunea marginii segmentului renal, pe linia de rezecție, tumoare nu s-a atestat (fig. 10).

Investigațiile complementare IHC de control al componentei tumorale au relevat expresie pozitivă la panCK, WT-1 spring 3994, expresie slabă la CD56 în unele structuri tubulare și CD68+ în focarele cu celule macrofagice spumate, reacție negativă la CD57. Particularitățile morfologice depistate prin metode uzuale H&E și IHC au sugerat diagnosticul de nefroblastom (tumoare Wilms) trifazic, stadiul I, cu patomorfoză postterapeutică de gr. IV. În perioada postoperatorie, examenul USG al rinichilor a decelat păstrarea vascularizării până la capsula renală cu păstrarea hemodinamicii și urodinamicii. La nefrosintigrafie s-au relevat modificări focare ale rinichiului pe stânga de grad mediu, modificări difuze în parenchimul polului mediu și celui inferior. Modificări în focar ale rinichiului pe dreapta. Volumul parenchimului funcțional nu este dereglat.

Postoperator (07.12.18), pacienta a fost reinternată în secția de Oncologie Pediatrică IMSP IOM, unde a urmat o cură de tratament cu sol. Vincristin 1,0 mg și continuare a tratamentului cu PChT. Din data de 28.01.19, copilul a urmat tratament PChT după schema Vincristin 1,0 mg în zilele 1, 8, 15. Dactinomicină 0,6 mg – 1 zi.

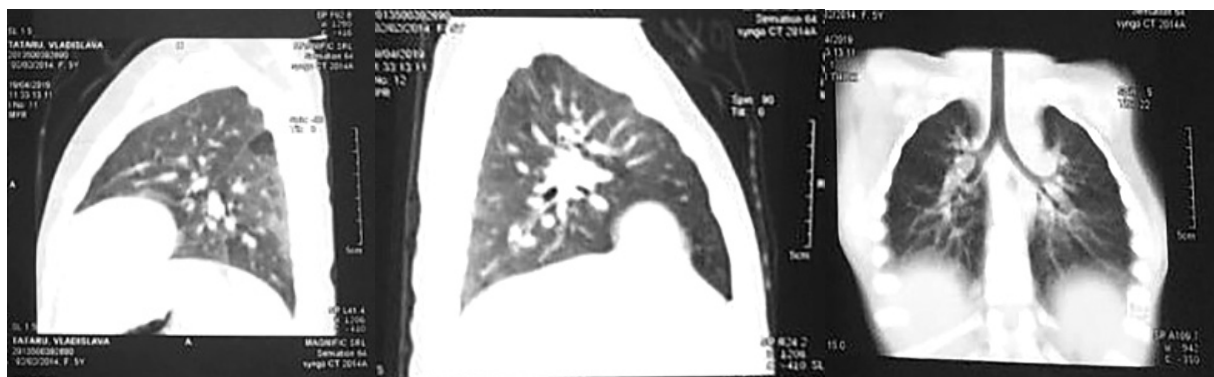
A doua etapă a derulat în același institut CȘRR, or. Moscova și s-a finisat la data 19.02.19 cu înlăturarea laparoscopică a tumorii rinichiului drept, fiind extrasă o tumoare cu dimensiuni 4,0 x 2,5 cm și un segment de

componenta epitelială (panCK+). Activitatea proliferativă testată cu Ki67 la 90% în lipsa anaplaziei. În toate componentele tisulare s-a relevat expresie pozitivă la CD56, reacția la CD57 negativă. În parenchimul subiacent renal componentă celulară neoplazică nu s-a atestat.

Perioada postoperatorie a inclus monitorizarea în secția de Oncopediatrie a IOM în colaborare consultativă cu CȘRR, or. Moscova. Copilul a urmat tratamentul specific cu PChT, fiindu-i administrate două cure, în perioada 13.03.19 și 03.04.19, după schema Vincristin 1,0 mg în zilele 1, 8, 15. Dactinomicină 0,5 mg – 1 zi.

Investigațiile în perioada postoperatorie de monitorizare prin intermediul TC a toracelui cu contrastare i/v Omnipac 250-25 (la data 19.04.19) a exclus prezența structurilor metastatice și a complicațiilor pulmonare postterapeutice, fiind atestate sectoare de hiperaerație bilaterală a parenchimului pulmonar (fig. 12).

La TC a organelor abdominale (19.04.2019) s-au relevat particularități imagistice la limita normei: Rinichiul drept – 6,0 x 3,5 cm., cu contur deformat la nivel de 1/3 medie, neclar și zona hipodensă cu contur neclar și lipsa diferențierii la acest nivel între țesutul medular și cel cortical, care nu acumulează substanța de contrast, iar în faza nativă – incluziuni hipodense cu contur neregulat. La nivelul polului superior și celui inferior contrastarea și diferențierea parenchimului fără schimbări. Sistemul colector renal, ureterul – fără dilatări. A. renală dreapta – bine contrastată, diametrul 2,6 mm. Rinichiul pe stânga – 7,1 x 3,5 cm, conturul în segmentul posterior este clar, semnificativ deformat (conconv). Contrastarea și diferențierea parenchimului renal, fără



**Fig. 12.** TC a pulmonilor cu substanță de contrast (19.04.19): Focare tumorale nu se vizualizează. Unice sectoare de hiperaerație a parenchimului pulmonar bilateral

modificări patologice. Sistemul colector, ureterul nu sunt dilatate. A. renală stânga – diametrul 3,5 mm. Schimbări fibroase ne semnificative în țesutul adipos perirenal. Spațiul para- și infrarenal fără colecții lichidiene și infiltrații. Ganglionii limfatici nu sunt măriți în dimensiuni (fig. 13).

Particularitățile morfologice definitive completate cu datele imagistice și cele ale evaluării efectelor tratamentului chimioterapeutic au stabilit diagnosticul de nefroblastom (tumoare Wilms) bilateral – stadiul V, varianta mixtă, trifazică blastemo-epitelial-stromală cu particularități regresive, metamorfoză postterapeutică de gradul IV a rinichiului pe stânga și de gradul II a rinichiului pe dreapta cu persistarea stromei nefrogene de tip hiperplazic sugestivă histologic pentru grupul de tumori cu risc intermediar favorabil.

În baza pretextului diagnosticat morfologic, investigațiilor clinice și paraclinice și consultărilor în consiliu cu specialiștii CȘRR, or. Moscova, la 28.05.19 s-a recurs la continuarea tratamentului specific PChT după schema: Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> – 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 săptămână. Dactinomicina 0,45 mcg/kg 11, 14, 17, 23, 26 săptămână.

USG 29.07.19. Ficatul: lobul drept – 9,5 cm, lobul stâng – 6,0 cm, contur regulat, parenchim omogen. Vezica biliară 4,8 x 1,8 cm. Pancreasul cu dimensiunile: cap 1,1 x corp 0,9 x coadă 1,2 cm, contur regulat, structura neomogenă. Splina 6,7 x 3,3 cm. Rinichiul: drept – 6,2 x 3,5 cm, stâng – 7,0 x 3,8 cm. Rinichii deformați postoperator bilateral.

Din 06.06.19 pacienta a urmat a 3-a serie de tratament după schema Vincristin 1,0 mg – zilele 1, 8, Dactinomicină 0,5 mg – 1 zi. Din 26.06.19 i s-a administrat a 4-a serie de preparat PChT după schema: Vincristin 1,0 mg – zilele 1, 8, Dactinomicină 0,5 mg – 1 zi. TA 110/70 mm/Hg, ficatul mărit în volum. Concomitent tratament medicamentos Acid Ascorbic 500 mg/ 5 ml nr. 10. 27.06.2019. Acid uric 233 nmol/l, ALAT – 10,6 U/L, albumina – 40 g/l, amilaza -86,6 U/L, ASAT – 25,1 U/L, bilirubina – 9 nmol/l, bilirubina liberă – 9 nmol/l, creatinina – 41 nmol/l, fosfataza alcalină – 466,5 U/L. În total copilul a urmat 16 serii de chimioterapie. Datorită tratamentului efectuat tumorile nu au mai recidivat, până la momentul actual.

Copilul a fost examinat prin USG rinichi, vezică urinară pe 28.07.20. Rinichiul pe dreapta 60 x 29 mm, parenchimul – 8 mm, ecogenitatea medie (fig. 14). Rinichiul pe



**Fig. 13.** TC a organelor abdominale (19.04.2019)

stânga 75 x 34 mm, parenchimul 10 mm, ecogenitatea medie (fig. 15). Bazinetele bilateral – 2 mm. În rinichiul pe dreapta se atestă unice ecouri liniare cu diametrul 2-3 mm, la mijloc, la nivelul calicidelor, posibil concrement, vezica urinară plină, contur clar, pereți – 2 mm. Date de formațiuni tumorale nu se decelează.



**Fig. 14.** USG. Rinichiul pe dreapta, micșorat în dimensiuni





Fig. 15. USG. Rinichiul pe stânga

Se constată o dinamică satisfăcătoare a stării generale a ambilor copii.

**Discuții.** Copiii născuți cu anumite mutații genetice, care cauzează defecte congenitale, pot să crească riscul de apariție a tumorii Wilms. Aproximativ 15 din 100 de copii (15%), care prezintă o tumoră Wilms, prezintă defecte congenitale. Majoritatea defectelor congenitale asociate cu tumoră Wilms sunt, de fapt, sindroame. Un sindrom este un grup de simptome și anomalii care sunt prezente la aceeași persoană. Mutațiile genetice afectează toate celulele corpului. Așadar, copiii care se nasc cu unul dintre aceste sindroame pot avea afectate mai multe părți ale corpului, nu doar rinichii [10, 11]. Conform datelor literaturii de specialitate, între 1 și 2 copii din 100 (1-2%) care suferă de o tumoră Wilms au cel puțin o rudă care a avut același tip de cancer. Acești copii prezintă un risc crescut să dezvolte o tumoră Wilms pentru că au moștenit gena de la unul dintre părinți. Sindromul Beckwith-Wiedemann – copiii afectați de acest sindrom au organe interne mai mari decât în mod normal și, de cele mai multe ori, o creștere în volum a limbii. De asemenea, unul dintre membre poate fi mai mare decât celălalt. Sindromul Denys-Drash – băieții afectați de acest sindrom nu au penis, scrot sau testicule și pot fi confundați cu fetele. De asemenea, aceștia au rinichi cu probleme, care încetează să mai funcționeze. În rinichiul afectat se poate dezvolta o tumoră Wilms. Knudson a propus, în legătură cu nefroblastomul, un model genetic, după care apariția tumorii este condiționată de două “evenimente” (mutații) [12, 13, 14]. Aceste două mutații ar fi postzigotice în formele unilaterale, sporadice. În formele ereditare, prima mutație ar fi prezigotică, germinală și transmisibilă, iar a doua mutație ar fi postzigotică. Această teorie nu a fost demonstrată pe descendenții copiilor atinși de forme bilaterale.

Copiii cu sindromul Drash asociază ambiguitatea organelor genitale cu o glomerulopatie și predispoziția la nefroblastom sau gonadoblastom.

Analiza moleculară a mostrelor de ADN a dus la identificarea unei gene supresoare a tumorii Wilms, TW1, plasată pe cromozomul 11, banda 13. Gena TW1 a fost stabilită ca represoare a tumorii Wilms pe mai multe criterii: deleția specifică homozigoților cu TW a fost descrisă la mai mulți pacienți. TW1 joacă un rol în dezvoltarea gonadelor, cum a demonstrat studiul pacienților cu WAGR, sindrom Drash.

Gena p-53 a fost implicată atât ca oncogenă, cât și ca o supresoare a oncogenezei în tumoră Wilms. Pe baza studiilor efectuate, la 176 copii cu tumoră Wilms, s-a sugerat că ar fi o componentă rară a sindromului Li-Fraumeni, un sindrom de predispoziție la cancer, ce apare la cazurile cu mutații ale genei supresoare p-53.

Cazurile de copii cu tumoră Wilms reprezintă 6% dintre totalul tumorilor solide și 95% din tumorile maligne renale. Nu este cunoscută cauza care duce la apariția tumorii, însă specialiștii consideră că, probabil, cancerul începe să se formeze atunci când copilul este încă în uter, ca urmare a faptului că unele celule renale nu se dezvoltă în mod corespunzător. Celulele anormale se multiplică în starea lor primitivă și formează o tumoră, care este de obicei detectabilă la vârsta de trei, patru ani.

**Istoria familială.** Unele cazuri de tumoră Wilms pot fi cauzate de un defect genetic moștenit de la un părinte. Există două gene care au legătură cu transmiterea bolii, și anume WT1 și WT2, iar specialiștii nu exclud posibilitatea realizării unor mutații cromozomiale. Cu toate acestea, mai puțin de 2% din copiii care suferă de această boală au o rudă apropiată care are afecțiunea dată [15].

**Tratamentul chirurgical.** Îndepărtarea chirurgicală a țesutului rinichiului este numită nefrectomie. Medicul poate efectua: nefrectomia simplă. În acest caz, chirurgul îndepărtează întregul rinichi. Ganglionii limfatici din apropiere pot fi, de asemenea, îndepărtați. **Chimioterapia** folosește medicamente pentru a distruge celulele canceroase din tot corpul. Acest tratament afectează atât celulele canceroase, cât și celulele sănătoase. Ca urmare, aceste medicamente pot avea efecte secundare precum: greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare, pierderea părului. Majoritatea efectelor adverse se vor estompa după ce terapia va fi oprită. **Radioterapia** folosește radiații pentru a distruge celulele canceroase. Posibilele efecte adverse include greața, oboseala, iritarea pielii sau diareea [16, 17]. Ideea de a aduce chiar și un mic aport în înțelegerea și cunoașterea mai bună a patologiei tumorale renale utilă având în vedere incertitudinile cu care se confruntă cercetările în cancer.

### Concluzii:

1. Dinamica morbidității și mortalității prin tumori maligne la copii este greu de apreciat, acestea depinzând și de etapa depistării lor.
2. Având în vedere diversitatea simptomatică pe care o poate îmbrăca o tumoră renală la copii, îndeosebi malignă, este extrem de important să cunoaștem toate simptomele, modalitățile de debut precoce, precum și frecvența de posibilități întâlnite în practică, în vederea unui diagnostic precoce.
3. Diagnosticul în tumorile renale descrise s-a bazat pe datele clinice, paraclinice, dar în special pe cele imagistice, histologice.
4. Evaluarea ecografică are avantajul de a diferenția formațiunile chistice de cele solide.
5. Utilizarea tomografiei computerizate oferă un număr de avantaje specifice față de alte metode.
6. Din toate elementele descrise anterior reiese că diagnosticul în cancerul renal este complex și uneori dificil, numărul pacienților cu descoperiri întâmplătoare în cursul unor investigații pentru alte afecțiuni sau în cadrul unor sindroame clinice a căror cauză era nedepistată fiind relativ mare.
7. Diagnosticarea cât mai precoce a unui neoplasm, chiar dacă pacientul este asimptomatic clinic sau în prezența modificărilor minime, reprezintă dezideratul suprem al oricărui medic. Pentru atingerea acestui ideal sunt necesare cunoașterea și aprofundarea noțiunilor care definesc afecțiunea, în cazul tumorilor renale este necesară o cuprindere a multiplelor posibilități de debut sau de manifestare clinică.

### Bibliografie

1. Stephen W. Leslie; Hussain Sajjad; Patrick B. Murphy. Wilms tumor (Nefroblastoma) Last Update: July 1, 2020;
2. Oh L, Hafsi H, Hainaut P, Ariffin H. p53, stem cell biology and childhood blastomas. *Curr Opin Oncol.* 2019 Mar;31(2):84-91;
3. Xie W, Wei L, Guo J, Guo H, Song X, Sheng X. Physiological functions of Wilms' tumor 1-associating protein and its role in tumorigenesis. *J. Cell. Biochem.* 2019 Feb 12;
4. Kitagawa K, Gono R, Tatsumi M, Kadowaki M, Katayama T, Hashii Y, Fujisawa M, Shirakawa T. Pre-clinical Development of a WT1 Oral Cancer Vaccine Using a Bacterial Vector to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2019 May;18(5):980-990;
5. Caldwell BT, Wilcox DT, Cost NG. Current Management for Pediatric Urologic Oncology. *Adv Pediatr.* 2017 Aug;64(1):191-223.
6. MacFarland SP, Duffy KA, Bhatti TR, Bagatell R, Balamuth NJ, Brodeur GM, Ganguly A, Mattei PA,

- Surrey LF, Balis FM, Kalish JM. Diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome in children presenting with Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Oct;65(10):e27296;
7. De la Monneraye Y, Michon J, Pacquement H, Aerts I, Orbach D, Doz F, Bourdeaut F, Sarnacki S, Philippe-Chomette P, Audry G, Coulomb A, Fréneau P, Klijanienko J, Berrebi D, Zucker JM, Schleiermacher G, Brisse HJ. Indications and results of diagnostic biopsy in pediatric renal tumors: A retrospective analysis of 317 patients with critical review of SIOP guidelines. *PediatrBloodCancer.* 2019 Jun;66(6):e27641;
8. Максимов А.В., Мартов А. Г., Павлов Л.П. Неустроев П.А., Винокуров Р.Р. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии. *Урология*, 2017, № 1, с. 31-36;
9. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Jun 8, 2020. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version;
10. Oostveen RM, Pritchard-Jones K. Pharmacotherapeutic Management of Wilms Tumor: An Update. *Pediatr Drugs.* 2019 Feb;21(1):1-13;
11. Saha H, Ghosh D, Biswas SK, Mishra PK, Saha K, Chatterjee U. Synchronous Bilateral Wilms Tumor: Five-Year Single-Center Experience with Assessment of Quality of Life. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2019 Jan-Mar;24(1):52-60;
12. Rossoff J, Tse WT, Duerst RE, Schneiderman J, Morgan E, Kletzel M, Chaudhury S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue for treatment of relapsed and refractory Wilms tumor: Re-evaluating outcomes. *PediatrHematol Oncol.* 2018 Aug - Sep;35(5-6):316-321;
13. Wang X, Song P, Huang C, Yuan N, Zhao X, Xu C. Weighted gene co-expression network analysis for identifying hub genes in association with prognosis in Wilms tumor. *Mol Med Rep.* 2019 Mar;19(3):2041-2050;
14. Han Q, Li K, Dong K, Xiao X, Yao W, Liu G. Clinical features, treatment, and outcomes of bilateral Wilms' tumor: A systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Surg.* 2018 Dec;53(12):2465-2469;
15. Islam M, Saltzman AF, Amini A, Carrasco A, Cost NG. Factors Influencing Overall Survival of Children, Adolescents, and Young Adults With High-risk Renal Tumors. *Urology.* 2018 Oct;120:222-230;
16. Mullen EA, Chi YY, Hibbitts E, Anderson JR, Steacy KJ, Geller JI, Green DM, Khanna G, Malogolowkin MH, Grundy PE, Fernandez CV, Dome JS. Impact of Surveillance Imaging Modality on

- Survival After Recurrence in Patients With Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2018 Oct 17;;JCO1800076;
17. Iaboni DSM, Chi YY, Kim Y, Dome JS, Fernandez CV. Outcome of Wilms tumor patients with bone metastasis enrolled on National Wilms Tumor Studies 1-5: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jan;66(1):e27430.;
  18. Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, et al. Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):390-397;
  19. Bahrami A, Joodi M, Maftooh M, et al. The genetic factors contributing to the development of Wilms tumor and their clinical utility in its diagnosis and prognosis. *J Cell Physiol.* 2018;233(4):2882-2888.
  20. Бойченко Е.И., Глеков И.В., Казанцев А.П. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных нефробластомой (опухоль Вильмса). Москва, 2014.
  21. Dogaru Carmen-Adriana. Tumora Wilms – patologie rară. Importanța diagnosticului rapid. *Revista Medicală Română.* 2012; 59(1):69-71.

BABUCI STANISLAV,<sup>1,3</sup> PETROVICI VERGIL,<sup>2,3</sup> EREMIA VICTOR<sup>3</sup>

## PARTICULARITĂȚILE SPECTRULUI CLINICO-MORFOPATOLOGIC ÎN HERNIA DIAFRAGMATICĂ CONGENITALĂ BOCHDALEK PE DREAPTA CU PREZENTARE TARDIVĂ

*IMSP Institutul Mamei și Copilului  
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorghiu"<sup>1</sup>  
Serviciul de morfopatologie<sup>2</sup>  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"<sup>3</sup>*

### ABSTRACT

#### PARTICULARITIES OF CLINICAL-MORPHOPATHOLOGICAL SPECTRUM IN BOCHDALEK CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA ON THE RIGHT WITH LATE PRESENTATION

The authors present the case of an infant aged 43 days, hospitalized in a serious general condition conditioned by severe cardiorespiratory disorders. The disease started suddenly a day ago with repeated vomiting, dyspnea and progressive tachypnea. Imaging investigations revealed a diaphragmatic hernia on the right with total herniation of the right lobe of the liver, the disease manifesting itself clinically on the 42nd day of life.

The paper describes severe morphopathological changes in the liver. The analysis of the literature describing this pathology is made.

The authors conclude that the right Bochdalek hernia with intrathoracic hernia of the liver with late clinical presentation is accompanied by a poor prognosis, caused both by pulmonary hypoplasia, which can be seen bilaterally, and by the presence of severe progressive changes in the protruding liver. The broad spectrum and severity of the consequences and complications caused by a late diagnosis may condition the impossibility of performing surgical treatment and the fatal exodus of the disease.

### РЕЗЮМЕ

#### СПЕКТР КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВРОЖДЕННОЙ ПРАВСТОРОННЕЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ БОГДАЛЕКА ПРИ ПОЗДНЕМ ОБРАЩЕНИИ

Авторы представляют клинический случай 43-дневного младенца, госпитализированного в тяжелом состоянии, обусловленное тяжелыми кардио-респираторными нарушениями. У пациента, днём ранее внезапно появились повторяющаяся рвота, одышка и прогрессирующее тахипноэ. Рентгенологические исследования позволили выявить диафрагмальную грыжу с тотальным перемещением правой доли печени в грудную полость. Заболевание проявилось клинически на 42-й день жизни. В работе описаны тяжелые морфопатологические изменения печени. Произведен анализ литературы описывающей данную патологию. Авторы совпадают в том, что правосторонняя грыжа Богдалека с внутригрудным перемещением печени, с поздними клиническими проявлениями сопровождается неблагоприятным прогнозом, обусловленным как легочной гипоплазией, которая может быть двусторонней, так и наличием серьезных прогрессирующих изменений смещённой печени.

Широкий спектр и тяжесть последствий и осложнений вызванных поздней диагностикой могут привести к невозможности проведения хирургического лечения и фатальному исходу.

Deși hernia diafragmatică congenitală se manifestă chiar din primele ore sau zile de viață, tabloul clinic fiind determinat de detresa respiratorie, unii pacienți prezintă o simptomatologie tardivă, perioada asimptomatică încheindu-se de obicei cu un atac acut al bolii (De Marco E.A. et al., 2015). Doar un număr mic de cazuri sunt diagnosticate după o lună de viață, incidența herniilor diafragmatice cu prezentare întârziată oscilând între 2,6% și 25% (Baglaj M., 2004, Kitano Y. et al., 2005). Hernia diafragmatică congenitală cu debut tardiv este caracterizată de o evoluție clinică înșelătoare, evaluarea radiologică necesitând o gamă largă de diagnostice diferențiale, iar întârzierea tratamentului soldându-se cu consecințe fatale (Singh A.P. et al., 2019, Shin H.B., Jeong Y.J., 2020).

### Prezentare de caz.

Descriem un caz de hernie diafragmatică pe dreapta, diagnosticat la un copil cu vârsta de 43 zile, boala debutând brusc la a 42-a zi de viață cu vome repetate în jet, transpirație rece, ulterior asociindu-se dispneea și tahipneea progresivă. Copilul a fost internat în instituția noastră într-o stare extrem de gravă, condiționată de tulburări cardiorespiratorii grave, tahicardie, dispnee, tahipnee cu implicarea musculaturii auxiliare și aripelor nazale, apariția cianozei periorale și acrocianozei. Au fost prezente convulsii tonico-clonice generalizate. Tegumentele – ictericе, în locul injecțiilor fiind observate peteșii hemoragice.

Anamneza perioadei de gestație a fost fără particularități, copilul născându-se la 39 de săptămâni, cu greutatea de 3750 grame și scorul Apgar 7/7. De menționat că, ante-

natal, examenul ecografic repetat nu a stabilit diagnosticul. În perioada postnatală, în primele 5 zile de viață, copilul a fost supus tratamentului cu antibiotice din cauza aspirației de lichid amniotic. La a 2-a săptămână de viață, copilul a prezentat două zile febră până la 38,2 °C, care a dispărut fără tratament.

Investigațiile de laborator de rutină au pus în evidență semne de anemie (eritrocite –  $2,6 \times 10^6$ / uL, hemoglobină – 97 g/l), leucocitoză ( $20,4 \times 10^9$ /l), bilirubinemie (bilirubina totală – 224 mcmol/l), glicemie (glucoza serică – 17 g/l), acidoză metabolică (pH-7,10). Examenul ecocardiografic a stabilit funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng în limitele normei; cordaj fals în ventriculul stâng; hipertensiune pulmonară moderată (50 mmHg); insuficiența valvei tricuspide gr.I și insuficiența valvei pulmonare gr. I.

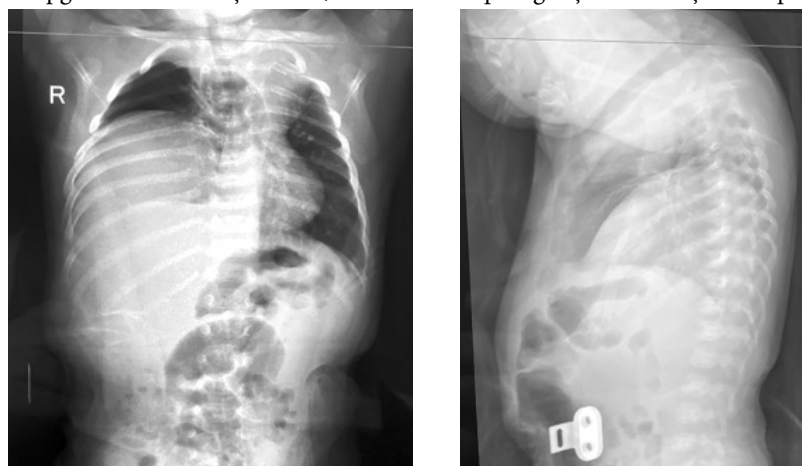


Fig. 1. Radiografie toracică în două proiecții: opacitate intensă, omogenă, localizată bazal pe dreapta, cordul este deplasat spre dreapta cu formarea herniei anterioare a mediastinului

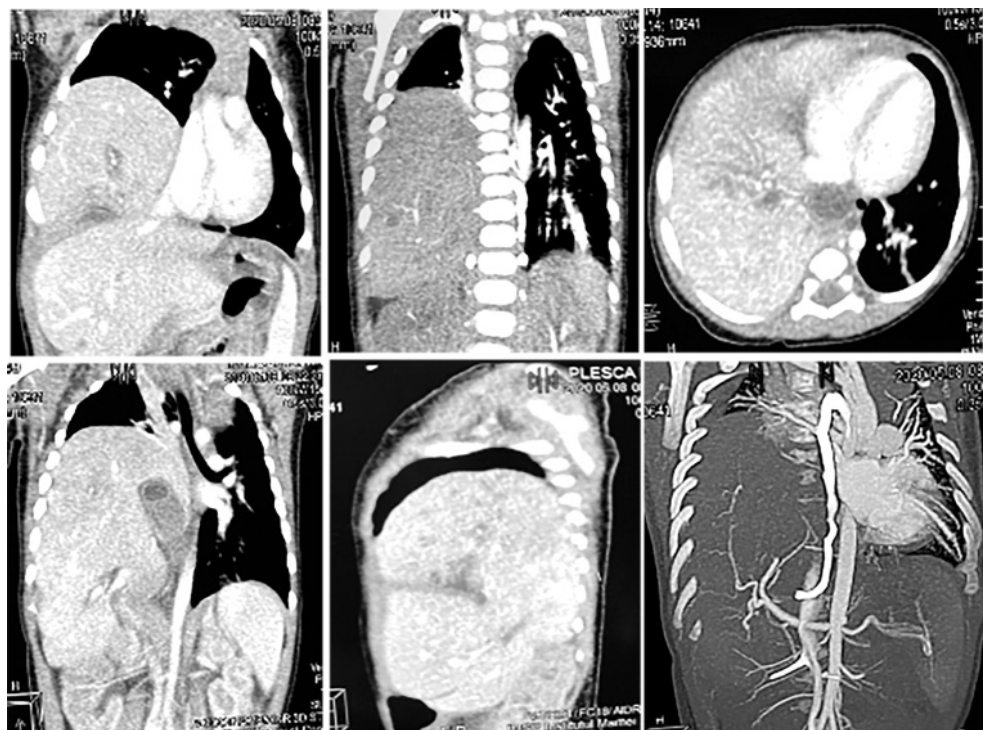
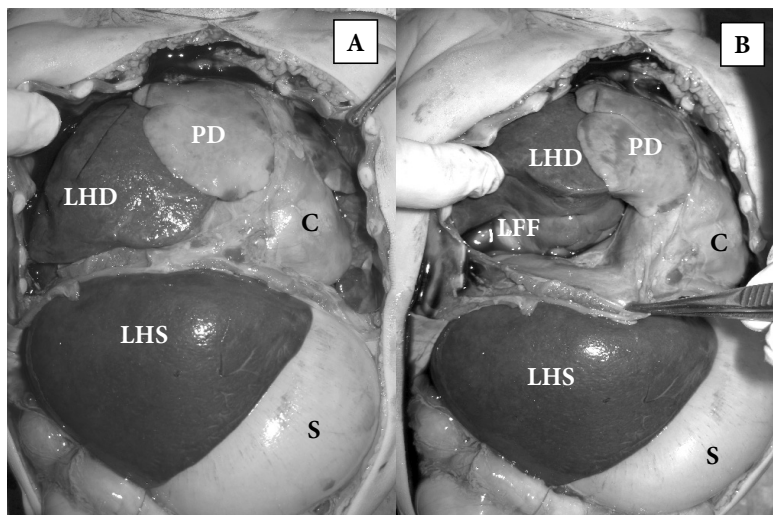


Fig. 2. Tomografie computerizată, explicații în text

La examenul radiologic inițial a fost suspectată o formațiune de volum a hemitoracelui drept (fig. 1).

Tomografia computerizată a toracelui și mediastinului cu contrastare dinamică în regim angiografic, efectuată cu scop de diagnostic diferențial, a confirmat localizarea intratoracică a lobului drept al ficatului, vezicii biliare și a duodenului, stabilindu-se diagnosticul de hernie diafragmatică congenitală pe dreapta, hipoplazie pulmonară pe dreapta, vertebra toracică 6 "în fluture" (fig. 2).

de 4 x 4 cm, prin care se determina dislocarea intratoracică a lobului drept al ficatului hipoplaziat, lobul stâng hipertrofiat fiind poziționat intraabdominal. Lobul hepatic drept, împreună cu colecistul și ligamentul falciform, traversa defectul diafragmatic având un traiect spiralat torsionat, comprimând și deplasând pulmonul drept controlateral și apical-anterior (fig. 3A), la fel și vena cavă inferioară (fig. 3B). Lobul drept al ficatului deplasat intratoracic avea o suprafață neregulară cu aspect micronodular, fiind de o

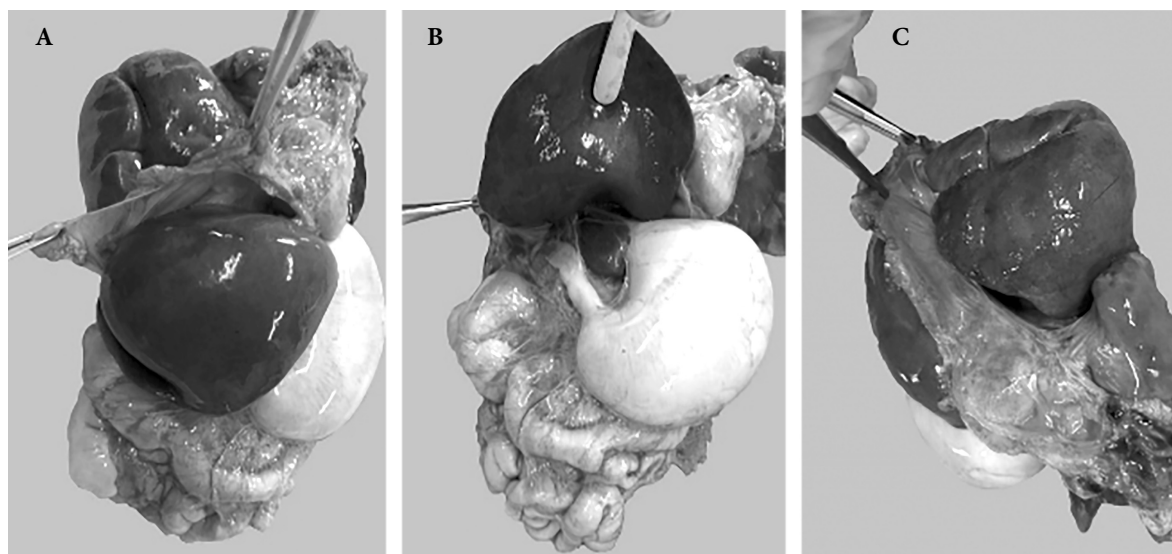


**Fig. 3.** Aspectul macroscopic de ansamblu al cazului supus necropsiei: A – poziționarea intratoracică a lobului hepatic drept (LHD) cu modificări morfologice vădite; lobul hepatic stâng (LHS) de dimensiuni majore; B – deplasarea ligamentului falciform (LFF) în torace cu comprimarea venei cave inferioare (săgeată). PD – pulmonul drept; C – cordul, S – stomacul

Tratamentul intensiv aplicat s-a dovedit a fi inefectiv, starea generală agravându-se progresiv cu decompensarea funcțiilor vitale, ceea ce nu a permis realizarea intervenției chirurgicale, survenind decesul.

La autopsie a fost constatat un defect diafragmatic localizat posterior pe dreapta de tip Bochdalek, cu dimensiuni

culoare verde intensă, lobul hepatic stâng fiind mai cafeniu cu nuanță verzuie și o capsulă netedă. Era prezentă o curbură și comprimarea ductului colecistic și ductului hepatic de marginea inelului defectului diafragmatic. De remarcat că dimensiunile lobului drept al ficatului depășeau cu mult dimensiunile defectului diafragmatic.

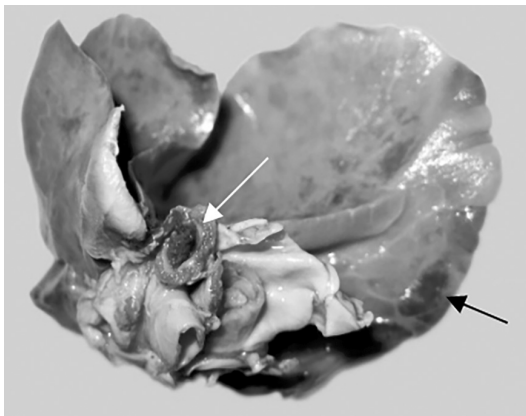


**Fig. 4.** Aspectul de ansamblu al complexului organic. A – privire anterolaterală; B – privire anterioară a regiunii epigastrice; C – privire toracică lateroposterioară

Analiza aspectelor macroanatomice ale complexului organic din partea viscerală abdominală a relevat, concomitent cu mezoul comun, torsiunea și comprimarea segmentului duodenal și parțial regiunea pilorică a stomacului, fapt care a condiționat la apariția megagastrumului (fig. 4A, B).

S-a observat clar și aspectul atelectatic al lobului inferior pulmonar hipoplaziat (fig. 4C), masa pulmonului drept fiind de 20 grame față de valorile normale ce constituie circa 37 grame, comparativ cu plămânul stâng, care avea o greutate de 26 grame față de valorile normale de circa 29 grame. Indicii organometrici ai cordului au fost sugestivi pentru hipertensiunea pulmonară, inclusiv: valvula arterei pulmonare 2,6 cm (valori normale - 2,3 cm), valvula tricuspidă 4,5 cm (valori normale - 3,8 cm), hipertrofia ventriculului drept - 0,5 cm (valori normale - 0,26 cm). La revizia vaselor magistrale pulmonare în ramura arterială a lobului pulmonar superior s-a atestat prezența unui coagul-tromb urmărit pe parcurs de 1,5 cm în secțiune transversală. În lobul pulmonar superior era prezentă și o dereglare de circulație prin aspectele congestive hemoragice la periferie (fig. 5). Lobul mediu și cel inferior ai pulmonului stâng erau atelectaziați. Pulmonul stâng cu particularități – aerație cu aspect pestrîț pe contul focarelor congestiv-hemoragice dispersate.

Parenchimul lobului drept hepatic în secțiune prezenta un aspect pestrîț de lobuli de diverse dimensiuni accentuat prin aspectul coloriliar verzui intens și circumscrișe de țesuturile fibrilare conjunctive cu traiecte de diverse dimensiuni (fig. 6).



**Fig. 5.** Aspectul de ansamblu al dispozitivului bronhovascular al hilului pulmonar: prezența trombului localizat în lumenul ramurii arterei pulmonare a lobului superior (indicat cu săgeată albă); zone congestive hemoragice la periferie (idicate cu săgeată neagră)

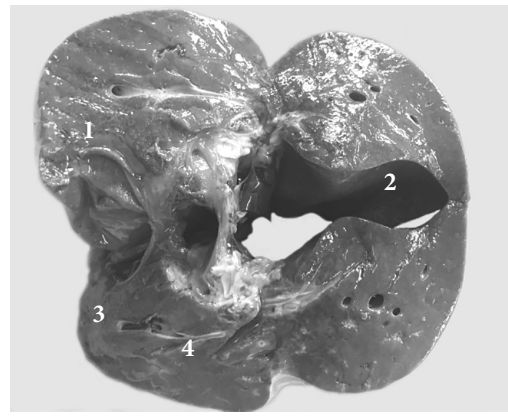
Concomitent au fost atestate modificări ischemice cerebrale paraventriculare și paracortice ale emisferei stângi în curs de organizare și închistare în limite de 6,0 x 4,0 cm cu leucomalacie perifocală, parțial implicând și zona hipotalamică, ischemii focare în ambele zone frontale.

*Explorările histologice* au arătat că zona inelului defectului diafragmatic prezenta o structură fibrilar-musculară bine

diferențiată ce consta din fascicule musculare ordonate, formând segmentar un burelet cu o musculatură mai accentuată. Componenta conjunctivă a variat nesemnificativ în grosime pe circumferința defectului (fig. 7A, B). Inervația și vascularizarea magistrală expusă, micro-anatomic ordonat, erau la limita variației de normă. Pe unele arii s-a atestat o hipertrofie asincronă moderată a unor fascicule (fig. 7C), precum și a grupurilor de fascicule musculare (fig. 7D). Comparativ cu reziduurile de hemidiafragm stâng, hemidiafragmul din dreapta nu prezenta aspecte de hipertrofie a musculaturii.

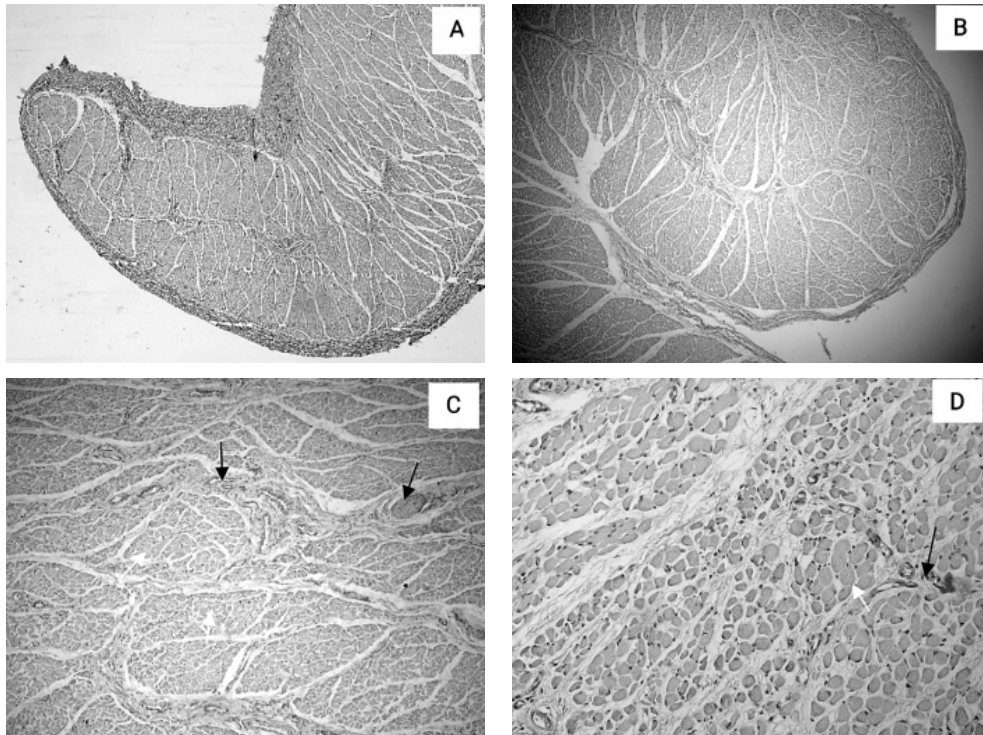
Histologic, în ambii pulmoni s-a atestat o ectazie congestivă a vaselor de calibru mediu, mic și precapilare, distelectazii, atelectazii, ultimele cu predilecție în lobi medii și inferior ai pulmonului drept. Intralveolar și interstițial, putea fi observată prezența hemosiderofagilor, inclusiv în pulmonul stâng. În plămânul stâng a fost constatată o alveolită macrofagală macro- și microfocală polisegmentară accentuată (fig. 8A, B). Concomitent era prezent edemul pulmonar, caracterizat prin prezența de acumulări de conținut seros și seroproteic în divers raport cu accentuarea septurilor interalveolare pe contul edemului și hiperplaziei și infiltrației discrete polimorfoculare cu predilecție limfocitară. A fost determinată și accentuarea componentei vasculare arteriale precapilare cu prezența reacției sclerogene și edemului perivascular (fig. 8C, D)

În lobul mediu al plămânului drept au fost observate unele devieri ale structurii parenchimului, prezența bronșectaziilor cu aspecte de dismaturie a plăcii fibro-musculare, disconcordanță dintre componenta vasculară și bronșică.



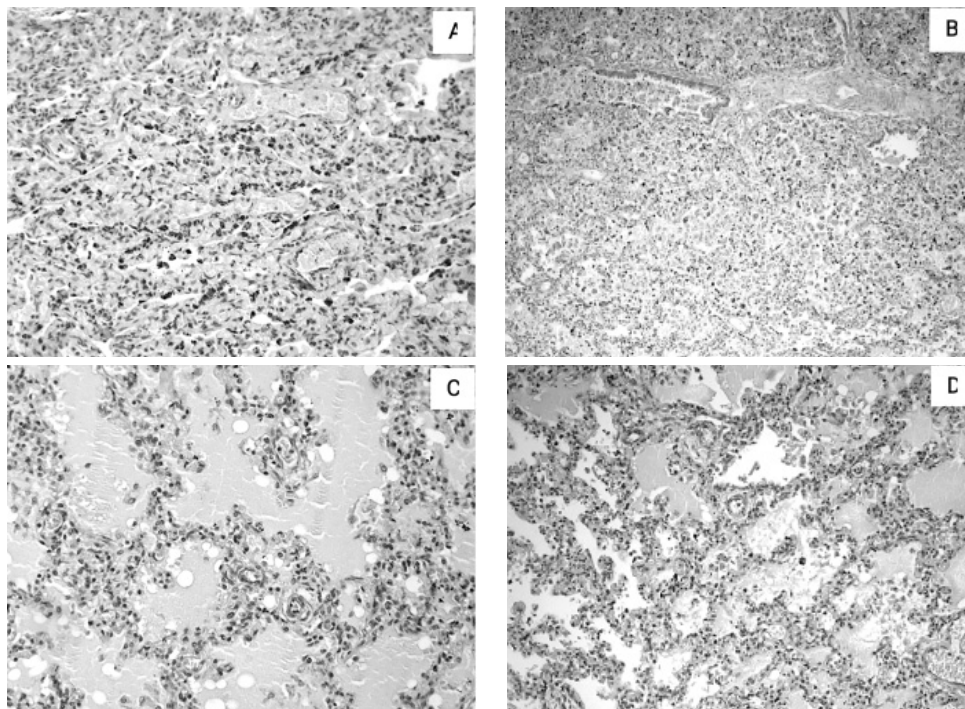
**Fig. 6.** Aspectul macroscopic al ficatului în secțiune. 1 - lobul drept; 2 - lobul stâng; 3 - colecistul; 4 - ductul colecistic

A fost constatată de asemenea o hipoplazie ușoară lobulară a componentei alveolare. Comparativ cu pulmonul drept, în cel stâng au fost atestate ectazii accentuate ale vaselor de calibru mediu și mare, în care puteau fi constatate aglutinate mici fibrino-limfocitar-eritrocitare și tromboemboli mici (fig. 9A, B). Rețeaua vasculară a relevat o morfologie variată și o disconcordanță de volum, îndeosebi cea peribronhială,



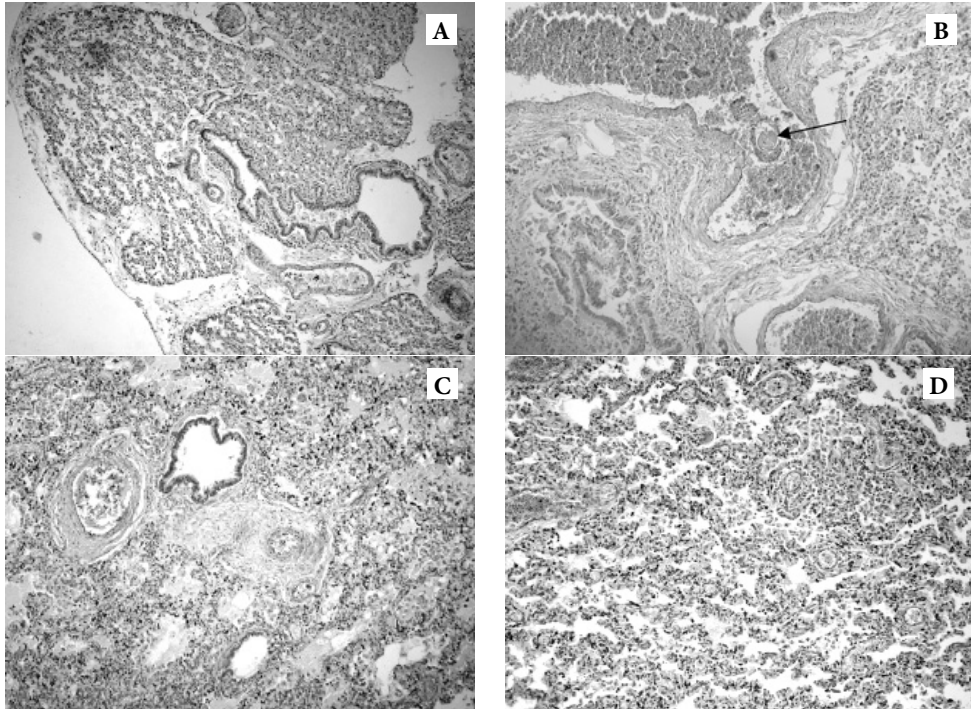
**Fig. 7.** Particularitățile histologice fibroconjunctive, musculare și neurovasculare la limita defectului.

A – musculatura ordonată în fascicule cu o componentă conjunctiv-fibrilară groasă; B – burelet muscular cu aspecte de hipertrofie a fasciculelor, componenta conjunctivă fiind mai subțiată; C – fascicule neurovasculare de tip majiostro la limita normei (săgeată neagră) și fascicule musculare cu hipertrofie ușoară (săgeată albă); D – grupuri de fascicule cu hipertrofie a miocitelor. Color. H-E., x25

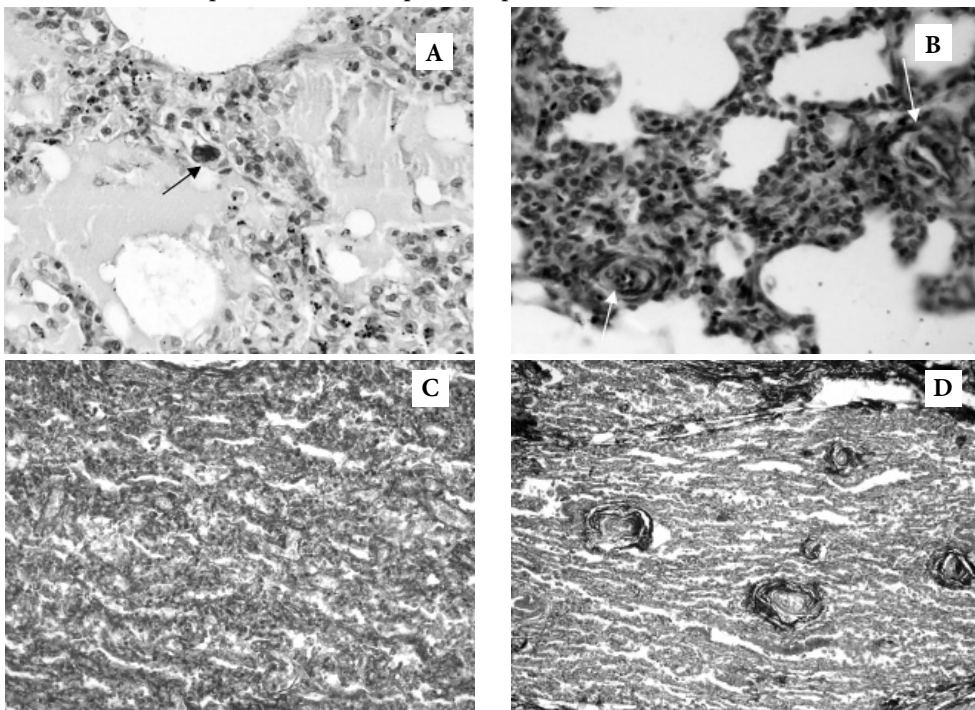


**Fig. 8.** Particularitățile histologice ale parenchimului pulmonar: A – modificări depistate în plămânu drept - atelectazie alveolară, ectazie congestivă vasculară, hemosideroifagie interstițial alveolară; B - modificări depistate în plămânu stâng – alveolită macrofagală cu hemosiderofagie. Color. H-E. x25; C - edem pulmonar, alveole căpțușite cu conținut seros; D - ectazii moderate vasculare cu accentuarea componentei arteriale și îngroșarea septurilor pe contul edemului și hipercelularizării pe contul hiperplaziei celulare, hemosiderofagiei interstițiale și infiltratului discret. Color.H-E. x100





**Fig. 9.** Particularitățile dispozitivului bronhovascular și a rețelei vasculare arteriale de calibru mediu și mic: A – distelectazie segmentară, bronșectazii și ectazii vasculare depistate în lobul mediu al plămânului drept; B – modificări vasculare depistate în plămânul stâng – vase de calbră mare ectaziate congestive cu mici tromboemboli (săgeată roșie) adiacent bronhiilor de calibru mediu și mic. Color. H-E. x25; C – vasculopatie peribronhială cu pereții îngroșați fibrozați, ectazie hipertensivă și stenoză de lumen; D – ectazii moderate vasculare cu accentuarea proliferativă a componentei parietale. Color. H-E. x100



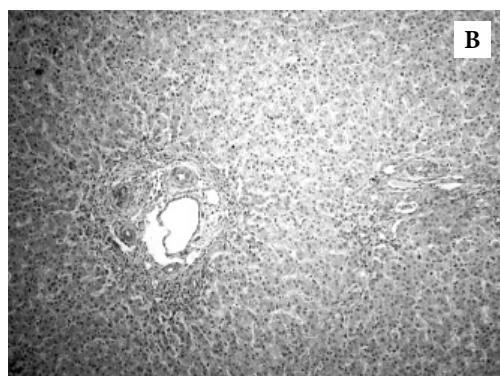
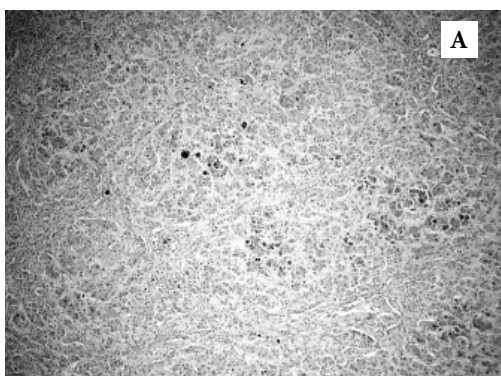
**Fig. 10.** Particularitățile rețelei vasculare capilare și precapilare și ale componentei conjunctive interstițiale și perivascularare: A - tromboemboli celulare în rețeaua capilară interstițială interalveolară asociați cu edem alveolar. Color. H-E. x200; B - arteriopatie papilară stenozantă cu accentuarea adventiției. Color. tricrom Mason. x200; C - accentuarea componentei conjunctive interstițiale în zonele atelectatice asociată cu ectazie vasculară congestivă x50; D - persistarea vaselor de tip ventral peribronhial cu adventiția laxă și reacție sclerogenă focală cu persistarea lumenului la limita normei. Color. tricrom Mason. x25

segmentar fiind cu pereții în divers raport îngroșați pe contul fibrozei adventiției perivascularare cu ectazii sau stenozare de lumen (fig. 9C, D). Rețeaua vasculară de calibru mic și la nivel precapilar, pe unele arii ale parenchimului, era de asemenea accentuată prin proliferarea endoteliului și intumescența musculaturii.

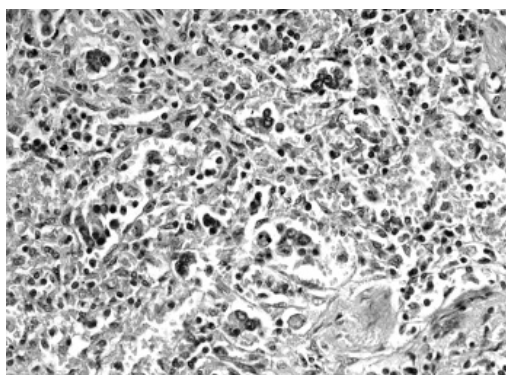
În ambii pulmoni, la nivelul rețelei capilare au fost atestați microtromboemboli endotelio-celulari adezivi, în unele zone cu obliterarea lumenului (fig. 10A). Utilizarea colorației cu *tricrom Mason* a permis testarea componentei conjunctive interstițiale, care era mult mai fină în pulmonul stâng și în lobul superior al pulmonului drept. Arteriiolele precapilare manifestau o accentuare sclerogenă a adventiției și intumescența peretelui cu reducerea lumenului (fig.10. B). În segmentele atelectaziate ale pulmonului drept, componenta conjunctivă era mult mai accentuată. În lobul inferior al pulmonului drept, peribronhial s-a constatat persistarea vaselor de tip fetal cu aspect de manșete conjuncti-

fășii de proliferare a colangioloelor, pseudolobulația parenchimului cu dispartia aspectului lobular-trabecular. Componenta hepatocitară era cu impregnare biliară pulvirulentă, distrofie granulară, frecvent în aria pseudolobulilor, fiind determinată prezența modificărilor de colestază cu formarea trombilor. Pe parcursul fâșiilor de proliferare a colangioloelor era prezentă o infiltrate limfocitară discretă (fig. 11A). Comparativ, în lobul stâng hepatic a persistat o structură lobular-trabeculară la limita normei cu prezența unei colestaze discrete, traiectele portale fiind de diverse dimensiuni. S-a constatat prezența țesutului conjunctiv cu o reacție discretă proliferativă și a arteriopatiei hipertrofice stenozante. Pe unele arii puteau fi observate focare de proliferare a colangioloelor (fig. 11B).

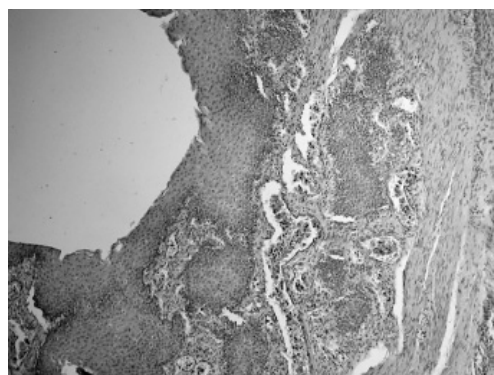
La nivelul organelor imunocompetente a fost atestată hipoplazia timusului cu depleție limfocitară, mai marcantă din partea splinei unde, la nivelul sinusurilor, au fost constatate mici simplaste adezive endoteliale și celule imature blastice (fig. 12).



**Fig. 11.** Particularitățile modificărilor histologice hepatice: A – restructurarea parenchimului hepatic în ciroză secundară biliară cu sindrom marcant de colestază intrahepatică în lobul drept hepatic. Color. H-E. x25; B – accentuarea componentei conjunctive interstițiale în zonele atelectatice asociată cu ectazie vasculară congestivă în lobul stâng hepatic. Color. H-E. x50



**Fig. 12.** Depleție limfocitară marcantă, simplaste endotelial-celulare blastice intrasinusoidale în splină. Color. H-E. x200



**Fig. 13.** Hemangiom cavernos localizat în segmentul inferior al esofagului. Color. H-E. x50

ve laxe ale adventiției cu modificări reactive sclerogene (fig. 10C, D).

Modificări semnificative au fost observate în lobul hepatic drept deplasat în cavitatea toracică caracterizate prin

Unele anomalități s-au depistat la nivelul esofagului, inclusiv o dismorfie epitelial-vasculară cu displazie vasculară angiomatică cavernoasă (fig. 13).

**Discuții.** Hernia diafragmatică congenitală reprezintă o malformație determinată de închiderea anormală a canalului pleuroperitoneal ce se dezvoltă la a 8-a – 12-a săptămână de gestație, defectul diafragmatic congenital localizat posterolateral fiind descris pentru prima dată în 1848 de Victor Alexander Bochdalek (Almaawi A. et al., 2015, Tiwari C. et al., 2019). În marea majoritate a cazurilor (85%), defectul este constat pe partea stângă, implicarea părții drepte cu ascensionarea intratoracică a ficatului sau a unui segment de intestin subțire fiind atestată doar în 6 - 13% din cazuri (Sarkar A. et al., 2012, Banchini F. et al., 2016). Primul caz de hernie hepatică a fost descris în 1908 de către Elder și Postlethwaite, inițial crezându-se greșit că este o tumoră intratoracică și numai la autopsie s-a stabilit diagnosticul cu certitudine (Moussa G. et al., 2014).

Modificările morfopatologice care sugerează o hipotrofie hepatică sunt reprezentative pentru hernia diafragmatică congenitală pe dreapta (Kalvandi G. et al., 2018). Hernierea ficatului determină compresiunea venei cave, ceea ce creează tulburări ale debitului cardiac (DeKoninck et al., 2015).

Hernia diafragmatică pe dreapta cu prezentare tardivă poate avea un debut acut sau cronic și se manifestă prin detresă respiratorie, obstrucție intestinală sau icter (Chao P.H. et al., 2011, Parida L., 2016). S-a observat că în majoritatea cazurilor deplasarea parțială a ficatului determină blocarea hernierii anselor intestinale, din care cauză simptomatologia este dominată de simptome respiratorii (Tiwari C. et al., 2019).

Dificultatea unui diagnostic antenatal de certitudine al herniei diafragmatice pe dreapta, întâlnită și în cazul nostru, este cauzată de analogia ecogenității ficatului și a plămânilor, fluxul sangvin portal, ascita sau poziționarea intratoracică a vezicii biliare sau a unui rinichi fiind indici diagnostici importanți (Jeong et al., 2016).

De obicei, radiografia toraco-abdominală este o metodă utilă în detectarea prezumtivă a herniei diafragmatice, dar care nu întotdeauna se dovedește a fi concludentă, imitând pneumonia lobului inferior, eventrația diafragmatică, pleurezia, opacități tumorale etc. În acest context este nevoie de a efectua tomografia computerizată sau rezonanța magnetică, care oferă informații suplimentare în stabilirea unui diagnostic corect (Hamid R. et al., 2014, Malekzadegan A., Sargazi A., 2016). În opinia unor autori, aceste metode non-invazive oferă o oportunitate unică în evaluarea caracteristicilor anatomice ale defectului diafragmatic, stabilirea conținutului diferitor tipuri de hernie diafragmatică, prezenței malformațiilor concomitente, precum și a complicațiilor asociate (Zeina A.R. et al., 2011).

În hernia diafragmatică congenitală cu prezentare tardivă, intervenția chirurgicală este indicată odată cu stabilirea diagnosticului, deoarece spectrul larg de modificări patologice progresive poate cauza rapid o stare care pune viața pacientului în pericol (De Marco E.A. et al., 2015).

### Concluzii:

1. Hernia Bochdalek pe dreapta cu hernierea intratoracică a ficatului poate fi caracterizată printr-o prezentare clinică tardivă, însoțită de un prognostic deficitar, determinat atât de hipoplazia pulmonară, care poate fi constatată bilateral, cât și de prezența unor modificări grave progresive ale ficatului protruziat confirmate histologic.
2. Prezentarea acută a semnelor gastrointestinale poate fi atribuită comprimării segmentului duodenal și regiunii pilorice a stomacului, cu dezvoltarea ulterioară a unui megagastrum cu agravarea sindromului de compartiment, care prin compresiunea plămânilor și a venei cave inferioare de către ficatul protruziat și rotat, au contribuit la instalarea și progresarea ireversibilă a insuficienței cardiorespiratorii.
3. Acest caz clinic pune în evidență spectrul larg și gravitatea consecințelor și a complicațiilor cu evoluție clinică obscură și nespecifică, survenite ca rezultat al unui diagnostic tardiv, care de multe ori poate condiționa imposibilitatea efectuării tratamentului chirurgical și exodul fatal al maladiei.

### Bibliografie

1. Almaawi A., Prasad DRK, Waqasi Z., Alkouder G., Alsherani A. et al. Right sided congenital diaphragmatic hernia, an operative challenge. *J. Pediatr. Neonatal Care.* 2015; 2(3):00074. DOI: 10.15406/jpnc.2015.02.00074.
2. Baglaj M. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a clinical spectrum. *Pediatr. Surg. Int.* 2004; 20:658-69.
3. Banchini F., Santoni R., Banchini A., Bodini F.C., Capelli P. Right posterior diaphragmatic hernia (Bochdalek) with liver involvement and alteration of hepatic outflow in adult: a case report. *SpringerPlus.* 2016; 5:1561. DOI 10.1186/s40064-016-3221-2.
4. Chao P.H., Chuang J.H., Lee S.Y., Huang H.C. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in childhood. *Acta Pediatr.* 2011; 100:425-8. DOI:10.1111/j.1651-2227.2010.02025.x.
5. De Marco E.A., Merli L., Taddei A., Pulitano S.M., Manzoni S.M., Nanni L. Late-presenting right congenital diaphragmatic hernia with severe hypotrophy of the right lobe of the liver. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2015; 17:28-30.
6. DeKoninck P., Gomez O., Sandaite I., Richter J., Nawapun K. et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. *BJOG.* 2015; 122:940-6.
7. Hamid R., Baba A.A., Shera A.H., Wani S.A., Altaf T., Kant M. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2014; 11:119-23.
8. Jeong B.D., Ahn S.H., Song J.W., Shim J.Y., Lee M.Y., Won H.S., et al. Impaction of an intrathoracic kidney acted as a shield against herniation of the abdominal viscera in a case of right congenital diaphragmatic hernia. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016; 59:58-61.

9. Kalvandi G., Shahramian I., Bazic A., Razavipour K.S.M., Delaramnasab M. A case report and literature review of the late presenting congenital diaphragmatic hernia. *Ann. Pediatr. Surg.* 2018; 14:187-9.
10. Kitano Y., Lally K.P., Lally P.A. Late presenting congenital diaphragmatic hernia. *Congenital diaphragmatic hernia group. J. Pediatr. Surg.* 2005; 40:1839-43.
11. Malekzadegan A., Sargazi A. Congenital diaphragmatic hernia with delayed presentation. *HPC. Case Rep. Surg.* 2016; Art. ID 7284914. 4 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7284914>.
12. Moussa G., Thomson P.M., Bohra A. Volvulus of the liver with intrathoracic herniation. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2014; 96:e27-e29.
13. Parida L. Delayed onset of right congenital diaphragmatic hernia associated with group B streptococcal sepsis in a neonate. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2016; 21:87-9.
14. Sarkar A., Sankar D., Hajra G. Right sided congenital diaphragmatic hernia – a case report with a brief review. *J. Anat. Soc. India.* 2012; 61(1):53-6.
15. Shin H.B., Jeong Y.J. Late presenting congenital diaphragmatic hernia misdiagnosed as a pleural effusion: a case report. *Medicine.* 2020; 99:24(e20684).
16. Singh A.P., Gupta A.K., Tanger R., Barolia D.K. Late-onset congenital diaphragmatic hernia, misdiagnosed as hydropneumothorax: a case report. *Men. Med. J.* 2019; 32(3):1154-6.
17. Tiwari C., Shah H., Kumbhar V., Makhija D., Bothra J., Sandlas G. Right congenital diaphragmatic hernia: Four cases and literature review. *Saudi Surg. J.* 2019; 7:154-7.
18. Zeina A.R., Weiner D., Reindorp N., Kassem E., Levin-Kremer A. Late presentation of congenital right diaphragmatic hernia: Clinical and radiological features. *Pediatr. Int.* 2011; 53:7901.

<sup>1,2</sup>RAȘCOV VICTOR, <sup>1</sup>SELEVESTRU RODICA, <sup>1</sup>SVETLANA ȘCIUCA

## CORPII STRĂINI BRONȘICI LA COPII. ETIOLOGIE ȘI PARTICULARITĂȚI ENDOSCOPICE

*Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie*

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului Republica Moldova

### SUMMARY

#### BRONCHIAL FOREIGN BODIES IN CHILDREN – ETIOLOGY AND ENDOSCOPIC FEATURES

**Introduction:** The aspiration of foreign bodies (FB) in children’s respiratory tract is a major urgency, even in the asymptomatic cases that can endanger the child’s life at any time.

**Aim:** The evaluation of the etiology of airway foreign bodies and endoscopic particularities in children.

**Methods.** The cohort analytical study includes 215 children with foreign body aspiration, who underwent a bronchoscopy in the Endoscopy Department for over the period 2012-2019. The bronchoscopy executed with pediatric rigid bronchoscope (Karl Sorz 3,5–6,0mm), flexible bronchoscope BF3C160, BF1TQ170 (Olympus 3,8,-6,0mm).

**Results.** Aspirations with FB predominate in children aged 1-2 years - 62,4%:95CI, 51,7-72,2, in children of 2-3 years old - 15,1%:95CI, 8,5-24, episodic in infants of 8-12 months (11,8%:95CI, 6,1-20,2) and children >3 years old (10,8%:95CI, 5,3-18,9);  $\chi^2=42,5$ ;  $p<0,001$ . FB which were extracted out of the bronchial tree in 87,9%:95CI,81,1-92,9 were of organic origin: 43,9%:95CI,35,3-52,8 –seeds; 22,7%:95CI,15,9-30,8 –nuts; 21,2%:95CI,14,6-29,2 –meat, apples; 12,1%:95CI,7,1-18,9 –bone fragments. The bronchoscopy diagnosed a catarrhal endobronchitis in 14%:95CI,7,7-22,7, catarrhal-purulent – 45,2%:95CI,34,8-55,8, purulent –11,8%:95CI,6,1-20,2, local granulations –10,8%:95CI,5,3-18,9 of cases.

**Conclusion.** In the etiological structure of the aspirations of foreign body in children, those of organic nature predominate, which cause catarrhal-purulent endobronchitis, sometimes local inflammation with bleeding and granulation formations in case of persistence of foreign body.

**Key words:** foreign body, bronchoscopy, children

### РЕЗЮМЕ

#### ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА БРОНХОВ У ДЕТЕЙ - ЭТИОЛОГИЯ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

**Введение:** аспирация инородных тел в дыхательные пути у детей – серьезное неотложное состояние, даже при бессимптомных случаях, которая может поставить под угрозу жизнь ребенка в любое время.

**Цель:** изучить этиологию инородных тел дыхательных путей и эндоскопические особенности у детей.

**Методы.** Когортное исследование включило 215 детей с аспирацией инородного тела, которым в 2012-2019 гг. была произведена бронхоскопия в эндоскопическом отделении Института Матери и Ребенка. Бронхоскопия выполнялась с помощью жесткого бронхоскопа для детей (Karl Sorz 3,5–6,0 мм), гибкого бронхоскопа BF3C160, BF1TQ170 (Olympus 3,8,-6,0 мм).

**Результаты.** Аспирации инородных тел преобладают у детей 1-2 лет - 62,4%: 95CI, 51,7-72,2, у детей 2-3 лет – 15,1%: 95CI, 8,5-24, эпизодически у детей грудного возраста 8–12 месяцев (11,8%: 95CI, 6,1–20,2) и детей старше 3 лет (10,8%: 95CI, 5,3–8,9);  $\chi^2=42,5$ ;  $P<0,001$ . Инородные тела бронхиального дерева в 87,9%: 95CI, 81,1-92,9, имели органическое происхождение: 43,9%: 95CI, 35,3-52,8 – семена, в 22,7%: 95CI, 15,9-30,8 – орехи, в 21,2%:

95Cl, 14,6-29,2 - m $\ddot{a}$ so,  $\ddot{a}$ bloki, v 12,1%: 95Cl, 7,1-18,9 - koston $\ddot{y}$ e f $\ddot{r}$ agmenty. Pri bronhoskopii kataral $\ddot{y}$ nyy endobronhit vy $\ddot{y}$ avl $\ddot{e}$ n u 14%: 95Cl, 7,7-22,7, kataral $\ddot{y}$ no-gnoynnyy – 45,2%: 95Cl, 34,8-55,8, gnoynnyy – 11,8%: 95Cl, 6,1-20,2, lokal $\ddot{y}$ nye granulyatsii v 10,8%: 95Cl, 5,3 – 18,9 sluchayev.

**Вывод.** В этиологической структуре инородных тел бронхов у детей преобладают органические тела, вызывающие катарально-гнойный эндобронхит, иногда местное воспаление с кровотечением и грануляциями при персистенции инородного тела в бронхиальном дереве

**Ключевые слова:** инородное тело, бронхоскопия, дети.

**Actualitate.** Aspirația de corpi străini în căile respiratorii la copii este o problemă clinico-diagnostică complexă, cu manifestări morbide variate, cu o rată înaltă în structura morbidității infantile, fiind una din cauzele frecvente ale simptomelor respiratorii persistente în practica pediatrică. Fenomenul aspirației de corp străin prezintă o urgență comună și gravă pediatrică, care impune o recunoaștere rapidă și un tratament urgent pentru a reduce consecințele grave și uneori cu riscuri fatale. Aspirația de corpi străini în căile respiratorii (ACSCR) prezintă o cauză frecventă în structura mortalității infantile cu caracter accidental. Inhalarea de corpi străini în căile respiratorii inferioare generează simptome respiratorii acute, iar pentru cazurile extragerilor tardive a corpurilor străini se pot instala simptome respiratorii recurente cu riscuri de evoluție în maladii cronice bronhopulmonare (pneumofibroză, bronșiectazii, atelectazii cu fibroză etc.). Aspirațiile corpului străin în sistemul respirator prezintă o cauză a morbidității respiratorii și mortalității accidentale a copiilor de vârstă mică și preșcolari – relatează statisticilor internaționale [9]. Datele statistice din SUA pun în evidență că anual până la 15-17 mii de vizite la departamentul de urgență pediatrie sunt determinate de aspirația de corp străin în căile aeriene [8], iar Franța raportează până la 700 cazuri pe an de corpi străini în sistemul respirator [6]. Analiza statistică de vârstă a cazurilor de aspirații de corpi străini a relevat că 21% cazuri sunt raportate la copiii după vârsta de 6 luni, mai mult de jumătate cazuri – la copilul de 1-3 ani și ¼ cazuri – la copiii mai mari de 3 ani. Generalizând informația, constatăm că circa 80% din episoadele pediatrice de aspirație de corp străin se produc la copiii sub vârsta de 3 ani, cu incidența maximă între 1 an și 2 ani, vârsta când majoritatea copiilor sunt activi fizic, explorează anturajul cu încercări de a duce la gură obiectele mici, iar lipsa de dinți molari scade abilitatea de a mesteca suficient mâncarea, lăsând bucăți mari de alimente nemestecate. Insuficiența unei coordonări complete a gurii și limbii la copiii mici, o coordonare imatură a reflexului de înghițire și a închiderii glotice, tendința copiilor de a fugi sau de a se juca în timpul alimentației favorizează unor evenimente de aspirație a corpurilor străine în căile aeriene, astfel că orice obiect introdus în gură are o probabilitate mai mare de a fi

inhalat decât la copiii de vârstă mai mare, cum ar fi copiii preșcolari și de vârstă școlară.

ACSCR constituie și o cauză de deces subit a copiilor la nivel internațional, astfel în SUA pe parcursul unui an sunt raportate peste patru mii de decese din aspirații de corp străin cu o frecvență maximală la copiii cu vârsta de 1-3 ani (7% cazuri în structura mortalității în acest interval de vârstă). Analiza distribuției după vârstă a constatat că în 90% cazuri de deces prin ACSCR revin copiilor mai mici de 5 ani cu o predominare dublă a băieților.

Corpurile străine traheobronșice sunt definite ca un corp solid, de origine exterioară, cu structura organică sau nonorganică instalate accidental în arborele traheobronhial [4]. Structura etiologică a ACSCR este dominată de corpii străini de origine vegetală – 75-81%, factori cauzali de proveniență organică – 15%, mai rar corpi metalici - 10% cazuri și din plastic – 5% [1,2]. Analiza structurii cauzale a corpurilor străine aspirate a constatat, că cele mai multe sunt din materiale organice, nucile și semințele fiind cele mai frecvente. Explorarea bronhoscopică efectuată copiilor cu ACSCR a depistat că majoritatea corpurilor străine (88%) se instalează în arborele bronșic, mai rar în laringe și trahee, iar cu referință la localizarea în arborele bronșic se constată o predominare a bronhiilor pulmonului drept (52%) mai rar în arborele bronșic stâng (35%).

Structura etiologică a corpurilor străini aspirați de către copii fiind foarte variată este în relație de condițiile economice, sociale, culturale caracteristice arealului geografic, tradițiilor etnice din diferite țări. Astfel, pentru țările în curs de dezvoltare, cu tradiții agrare, sunt caracteristice aspirațiile cu semințe de floarea-soarelui, diferite nuci, comparativ cu țările înalt dezvoltate, unde deseori sunt raportate aspirațiile cu fragmente de jucării. [5, 9].

Diagnosticul aspirației de corpi străini în căile respiratorii la copii este o adevărată dilemă. Bronhoscopia este indicată în baza unui istoric fiabil de aspirație de corp străin în arborele bronșic, chiar dacă simptomele clinice sunt minime, iar studiile imagistice ale toracelui sunt negative pentru astfel de evenimente. Sub aspect morfologic, corpii străini se inclavează în bronhie provocând inflamație secundară a structurii

lor epiteliale bronșice, uneori complicații bronhopulmonare [7, 9].

ACSCR poate imita diferite patologii bronhopulmonare, care depind de forma, natura și localizarea corpului străin, iar clinic se manifestă prin sindromul de tuse în acces, chinuitoare, *wheezing*, dispnee și ar putea sugera un diagnostic incorect de pneumonie sau astm bronșic. La copii aspirația de corpi străini se întâlnește de 4-5 ori mai frecvent decât la adulți și poate cauza apariția unor complicații evolutive, cum ar fi pneumonia, abcesul pulmonar, atelectazie, iar prospectiv la distanță – procese cornice bronhopulmonare în sectoarele pulmonare de instalare a corpului străin în arborele bronșic. Problema de diagnostic și tratament al aspirațiilor de corpi străini este actuală și impune implicarea diferitor specialiști – pneumologi, endoscopiști, chirurghi toracologi [10]. Simptomatologia respiratorie atipică și care persistă timp îndelungat creează dificultăți de diagnostic ale aspirațiilor de corp străin la copil. Evoluția și prognosticul aspirării de corp străin traheobronșic depind de precocitatea diagnosticului și a intervenției terapeutice, astfel orice suspiciune va fi urmată de explorarea traheobronhoscopică [10].

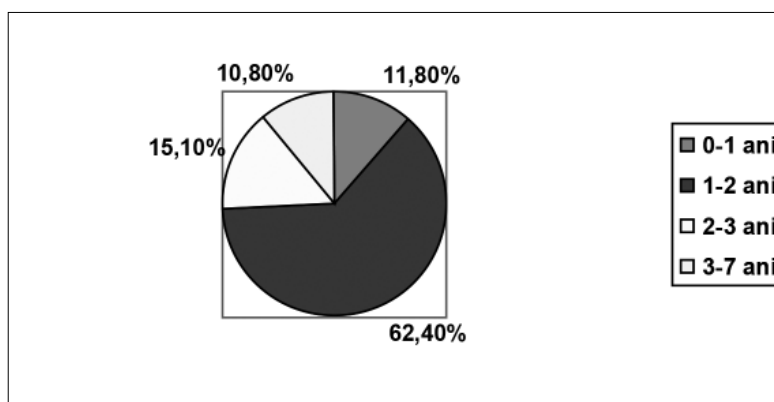
**Scopul studiului:** evaluarea etiologiei corpiilor străini aspirați în căile aeriene și studierea particularităților bronhoscopice la copii.

**Metode.** Studiul de cohortă a inclus 215 copii cu aspirație de corpi străini, cărora li s-au efectuat bronhoscopie în secția de endoscopie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2012-2019. Pacienții au fost cercetați după un protocol unic, care a inclus chestionarea, evaluarea clinică complexă, date medicale din fișa medicală de ambulator, fișa de urgență, fișa medicală a pacientului de staționar, „Chestionarul copilului cu aspirație de corp străin endobronșic”. Bronhoscopia a fost executată cu bronhoscop rigid pediatric (Karl Sorz 3,5–6,0mm), bronhoscop flexibil BF3C160, BF1TQ170 (Olympus 3,8–6,0mm) în Departamentul Endoscopie al Institutului Mamei și Copilului.

**Rezultate și discuții.** Diagnosticul de ACSCR poate fi stabilit fără dificultăți în cazul unui istoric de aspirație de corp străin și pacienții sunt spitalizați în regim de urgență, specific fiind sindromul de penetrație, caracterizat prin un acces brusc de tuse, urmat de sufocare și cianoză cu un aspect dramatic, de o durată variabilă, care în cazurile de gravitate medie poate avea o durată de 10-30 minute. De obicei, semnele clinice comune pentru aspirațiile de corp străin sunt tusea, starea de sufocare, *wheezing*-ul, iar stetoacustic diminuarea murmurului vezicular. Datele studiului nostru au remarcat la majoritatea copiilor prezența tusei, dispneei, iar episodic o stare febrilă pentru cazurile asocierii procesului infecțios bronhopulmonar. Un diagnostic mai dificil se constată pentru situațiile când evenimentul aspirației este neobservat de cei care supraveghează copilul, astfel că ulterior se produc complicații infecțioase – pneumonii, atelectazii. Suspiciunea de ACSCR impune un examen radioimagic al toracelui, care poate fi sugestiv prin identificarea corpului radioopac sau prin prezența semnelor indirecte (atelectazie segmentară, lobară, hiperinflație localizată, deplasarea mediastinului, hemidiafragmului) – informative pentru diagnostic și argumentarea examenului bronhoscopic.

Evaluarea vârstei copiilor din studiu a constatat o predominare a celor cu vârsta de 1-2 ani, care au avut o pondere de 2/3 din cazuri (62,4%:95CI, 51.7-72,2), confirmând datele din literatura de specialitate despre riscurile majore pentru această urgență pediatrică din considerentele unor particularități de imaturitate psihomotorie, personal-socială, dar și defectele de îngrijire din partea părinților [4,5,8]. O frecvență mai redusă a ACSCR a fost determinată la copiii cu vârsta de 2-3 ani – 15,1%: 95CI, 8,5-24, la sugarii de 8-12 luni în 11,8%: 95CI, 6,1-20,2 cazuri și la copiii mai mari de 3 ani – în 10,8%: 95CI, 5,3-18,9 cazuri,  $\chi^2=42,5$ ;  $P<0,001$  (fig. 1).

Bronhoscopiile efectuate în scop diagnostic și curativ au permis confirmarea diagnosticului și extragerea corpiilor străine din arborele bronșic la copiii din studiu, iar structura etiologică a fost dominată în 87,9%: 95CI, 81,1-92,9 cazuri de corpii de origine organică, celelalte fiind



**Figura 1.** Distribuția după vârstă a cazurilor de aspirații de corp străin în căile respiratorii la copii

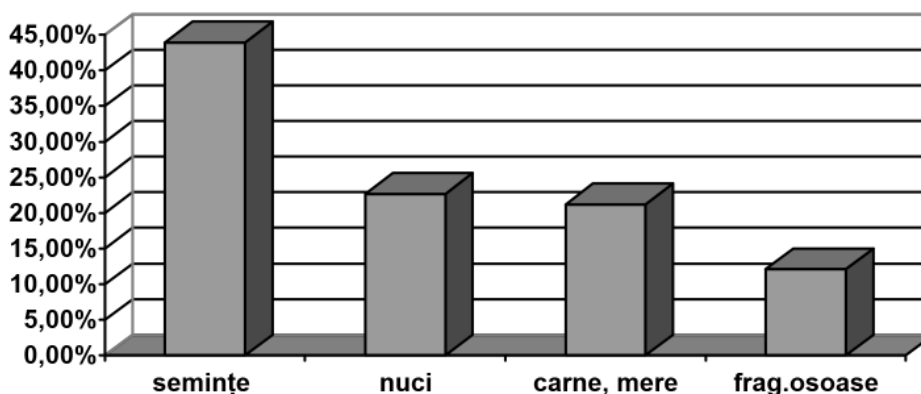


Figura 2. Structura etiologică a corpurilor străini bronșici la copii

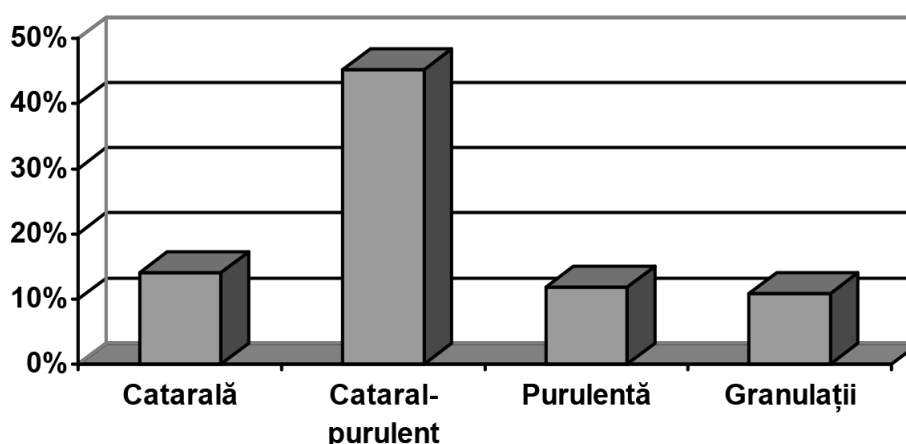


Figura 3. Caracteristica tabloului endoscopic la copiii cu aspirații de corpi străini în arborele bronșic

de proveniență non-organică (metal, plastic). Distribuția etiologică a corpurilor străine organice aspirate în arborele bronșic la copiii din studiu este prezentată în figura 2. Fiind o țară cu predominarea activităților agrare, a fost relevantă o frecvență majoră în statistica cauzelor etiologice ale ACSCR a semințelor – 43,9%: 95CI, 35,3-52,8 cazuri, dintre care semințele de floarea soarelui au fost pe primul plan. Un alt grup important în structura cauzală a ACSCR au fost bucățile de nuci aspirate de către copii, constituind 22,7%: 95CI, 15,9-30,8 cazuri. În perioada copilăriei mici procesul de masticție fiind mai puțin eficient, în special pentru carne, mere, a facilitat realizării unor evenimente de inhalare a acestor produse alimentare în 21,2%: 95CI, 14,6-29,2 cazuri de ACSCR. Mai rar au fost identificate în cadrul bronhoscopiilor diagnostic-terapeutice efectuate copiilor examinați fragmentele osoase, care au constituit 12,1%: 95CI, 7,1-18,9 și erau prezentate de oase de pasăre, oase de pește.

Prezența corpurilor eterogeni în arborele bronșic produce un impact traumatizant, inflamator local, iar o persistență îndelungată accentuează intensitatea leziunilor locale endobronșice [1,3,9]. Astfel, bronhoscopia a constatat o endobronșită catarală în 14%: 95CI, 7,7-

22,7 cazuri, endobronșită cataral-purulentă mult mai frecvent – 45,2%: 95CI, 34,8-55,8, iar endobronșită purulentă la 11,8%: 95CI, 6,1-20,2 copii din lotul de studiu (fig.3). În cazurile persistenței de durată a corpului străin în lumenul arborelui bronșic, se pot dezvolta granulații locale, fapt confirmat la 10,8%: 95CI, 5,3-18,9 copii.

**Concluzie.** În structura etiologică a aspirațiilor de corpi străini la copii predomină cele de natură organică, care determină o endobronșită cataral-purulentă, uneori inflamație locală cu formațiuni granulare în caz de persistență a corpului străin.

#### Bibliografie

1. Alaaddin M. Salih, MusabAlfaki, Dafalla M. Alam-Elhuda. Airway foreign bodies: A critical review for a common pediatric emergency World. J. Emerg. Med. 2016; 7(1): 5–12
2. Asif M., Shah S.A., Khan F., et al. Analysis of tracheobronchial foreign bodies with respect to sex, age, type and presentation. J. Ayub. Med. Coll Abbotabad. 2007;19:13-5



3. Ciftci A. O, Bingöl-Koloğlu M., Senocak M. E., Tanyel F. C., Büyükpamukçu N. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. *Jurnal Pediatric Surgery* 2003; 38(8):1170-6
4. Dehgani N., Ludemann J.P. Aspirated foreign bodies in children: BC Children Hospital emergency room protocol. *BCMJ*, Vol. 50, No. 5, 2008, page(s) 252-25
5. Fadel E. Ruiz. Airway foreign bodies in children. UpToDate database.
6. Ibekwe U. M. Otorhinolaryngological emergencies in a Tertiary Hospital in Port Harcourt. *Niger. J. Clin. Pract.* 2017; 20:606-9.
7. Huang H.J., Fang H.Y., Chen H.C. Three-dimensional computed tomography for detection of tracheobronchial foreign body aspiration in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2008 Feb;24(2):157-60
8. Non-fatal choking-related episodes among children, United States, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2001. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2002; 51:945
9. Pasaali D., Lauriello M., Bellussi L., et al. Foreign body inhalation in children: an update. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2010. 30(1): 27-32
10. Șciuca S., Ababii I., Maniuc M. ș.a. Aspirația corpiilor străini în căile respiratorii la copil. *Protocol clinic național*. Chișinău, 2015, p. 31.

## TEZE

© V. David<sup>1</sup>, Lilia Sinițina<sup>4</sup>, V. Fulga<sup>1</sup>, Ecaterina Grecichina<sup>2</sup>,  
L. Șaptefrați<sup>1</sup>, V. Petrovici

---

### PROFILUL MORFOLOGIC AL SARCINII MOLARE HIDATIFORME

V. David<sup>1</sup>, Lilia Sinițina<sup>4</sup>, V. Fulga<sup>1</sup>, Ecaterina Grecichina<sup>2</sup>,  
L. Șaptefrați<sup>1</sup>, V. Petrovici<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Catedra de histologie, citologie și embriologie, <sup>2</sup>Laboratorul de morfologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;  
<sup>3</sup>Serviciul de morfopatologie și citomorfologie, <sup>4</sup>Laboratorul științific de morfopatologie, IMSP IMȘIC;  
Chișinău, Republica Moldova

**Introducere.** Sarcina molară sau mola hidatiformă, grație diagnosticului USG, este suspectată/stabilită în perioada conceptului fetal, totuși imaginea ecografică nu prezintă realitatea caracterului morfologic și patogenetic malign al elementului germinativ molar.

**Scopul:** evaluarea profilului morfologic al elementelor germinative și gestaționale în sarcini dereglate la termen mic, cu diagnostic sugestiv și/sau stabilit de molă hidatiformă.

**Material și metode.** Studiul s-a bazat pe analiza retrospectivă a rezultatelor precedente cu reexaminare în grup a testelor histologice ale unui eșantion de 60 de sarcini la vârste între 18-25 și 35-45 de ani, în perioada anilor 2016-2019, cu diagnosticul sugestiv și stabilit de molă hidatiformă.

**Rezultate.** Printre leziunile molare apreciate au fost determinate următoarele subtipuri de molă hidatiformă: completă (21,1%), inclusiv invazivă cu extirparea uterului într-un caz vis-a-vis de cea parțială (78,9%), net superioară, asociate cu o variabilitate histopatologică în statutul germinativ coriovilar, în particular anomalii trofoblastice, vilozitate stromovasculare, displazii mezenchimale și infecțioase virale cu metamorfoză nucleocitoplasmatică herpetiformă. În raport de vârstă, s-a stabilit frecvența de 7-9 cazuri anual la 18-25 de ani, cu predilecția formei parțiale și cu 2-3 cazuri la vârsta de 35-45 de ani, cu predilecția formelor complete și invazive.

**Concluzie.** Abordarea modernă în diagnosticul moli hidatiforme necesită investigații complexe întru elaborarea criteriilor microscopice bazate pe metodologii de diagnostic diferențiate, în diferite subtipuri de molă hidatiformă.

**Cuvinte-cheie:** sarcină, concept, mola hidatiformă.

## EVALUAREA INCIDENȚEI MORBIDITĂȚII CONCEPTULUI FETAL ÎN SARCINĂ DEREGLATĂ LA TERMEN MIC

V. David<sup>1</sup>, V. Petrovici<sup>3</sup>, Lilia Sinițina<sup>4</sup>, Ecaterina Grecichina<sup>2</sup>, Ecaterina Carpenco<sup>1</sup>, Ana Cotruță<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de histologie, citologie și embriologie, <sup>2</sup>Laboratorul de morfologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;  
<sup>3</sup>Serviciul de morfopatologie și citomorfologie, <sup>4</sup>Laboratorul științific de morfopatologie, IMSP IMȘIC;  
Chișinău, Republica Moldova

**Introducere.** Problema sarcinii dereglate la termen mic este un deziderat important al medicinei actuale materno-fetale spre o nouă abordare a diagnosticului cauzal.

**Scopul:** analiza și evaluarea retrospectivă a incidenței morbidității conceptului fetal în sarcini dereglate la termen mic ≤ 13 săptămâni gestație, conform datelor de evidență medicală.

**Material și metode.** Studiul s-a realizat în baza datelor furnizate din documentația medicală de evidență și investigare a 24252 de gravide în perioada a.2016-2019 ale Departamentului de statistică a IMSP IMȘIC.

**Rezultate.** S-a stabilit că incidența sarcinilor dereglate la termen mic a oscilat între 8,2% și 13,5% anual, cu un maximum de 14,6% în 2019, constituind un eșantion de 2712 cazuri la vârsta cuprinsă între 15-45 ani, semnificând un coraport de 1:8,9 sarcini normale. Prevalența maximală cu 79,8% a constituit sarcina uterină vs 20,2% sarcina ectopică. În structura morbidității, cu 54,0% s-a diagnosticat sarcina stagnată, pe când cea evoluată în avort spontan a măsurat 21,3% la 6-12 săptămâni de gestație. În 1,4% cazuri s-au stabilit mola hidatiformă, reziduu endometrial-decidual gravidar cu 1,5% și hemoragia postabortivă – 0,7%. Avortul la indicații maternale sociale a constituit 0,9%. În sarcina ectopică – localizarea tubară a constituit 20,02%, ovariană – 0,11% și în cornul uterin – 0,07% cazuri.

**Concluzie.** Incidența în creștere a conceptului fetal în sarcini stagnante sau evaluate în avort spontan este un deziderat de cercetare cu implicare multidisciplinară.

**Cuvinte-cheie:** concept fetal, sarcină, avort.

## RESTRICȚII DE DEZVOLTARE A CONCEPTULUI FETAL ≤ 12-13 SĂPTĂMÂNI

V. David<sup>1</sup>, V. Petrovici<sup>3</sup>, Lilia Sinițina<sup>4</sup>, Gr. Dumitraș<sup>1</sup>,  
Ecaterina Grecichina<sup>2</sup>, Tatiana Globa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de histologie, citologie și embriologie, <sup>2</sup>Laboratorul de morfologie, USMF „Nicolae Testemițanu”; <sup>3</sup>Serviciul de morfopatologie și citomorfologie, <sup>4</sup>Laboratorul științific de morfopatologie, IMSP IMȘIC; Chișinău, Republica Moldova

**Introducere.** Diagnosticul morfologic este o metodă eficientă predictivă în stabilirea restricțiilor cauzale ale dezvoltării conceptului fetal în sarcini dereglate la termen ≤ 12-13 săptămâni gestație.

**Scopul:** evaluarea retrospectivă a particularităților morfologice ale statutului germinativ și gestațional de fundal a produsului din sarcini rezolvate prin avort și chirurgical la termen mic.

**Material și metode.** Cercetarea s-a bazat pe rezultatele examinărilor efectuate la baza Serviciului de Morfopatologie și Citologie al IMSP IMȘIC, în perioada anilor 2016-2019, a produsului biologic al 2712 sarcini rezolvate medical la termen ≤ 12-13 săptămâni.

**Rezultate.** Studiul a stabilit prevalența cu 79,8% a sarcinii uterine și a 20,2% sarcini ectopice. Printre restricțiile patologice cauzale au predominat cele germinative – 67,9%, cu predilecție în localizarea uterină, fiind determinate în 49,7% de anormalități coriovilare, în special stromovasculare, și în 18,2% de cele embrionare – anembrionie primară și secundară, dismorfie embrionară. Cele gestaționale de fundal s-au atestat în 20,9% cazuri, fiind determinate de tulburări de implantare, trombo-hemoragice, inflamatorii, asocieri polipoase, nodulare submucoase preexistente, sindromul disfuncției hormonale etc. Cu o prevalență de 11,2% au predominat restricțiile patologice de tip mixt.

**Concluzie.** Impactul considerabil asupra conceptului fetal îl constituie dereglările de placentăție și anormalitățile coriovilare, care necesită investigații complexe asupra factorilor patogenetice.

**Cuvinte-cheie:** sarcină, concept fetal, diagnostic morfopatologic.



24+4  
**DIMIA**<sup>®</sup>

0,02 mg etinilestradiol, 3 mg drospirenon

**Scade fluctuațiile  
hormonale\***

## Combinăția optimă pentru contracepția planică la femeile tinere

- 0,02 mg etinilestradiol
- 3 mg drospirenon
- Regim 24+4

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Dimia 3 mg/0,02 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,02 mg și drospirenonă 3 mg. **4 comprimate filmate placebo (inactive) verzi:** **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Administrare orală. Comprimatele trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se ia câte un comprimat pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară. Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, după a 2-a sau a 3-a zi de la începerea administrării comprimatelor verzi placebo (ultimul rând de comprimate) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate dacă există una dintre afecțiunile sau situațiile de mai jos. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării CHC, administrarea acestora trebuie oprită imediat. **Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.** **Hipersensibilitate la arahide sau soia.** Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA). Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal. Insuficiența renală severă sau acută. Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne). Existența sau suspectarea malignității dependente de hormonii sexuali (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Riscul de tromboembolism venos (TEV):** **Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (>5 ani), dar încă există controverse privind măsura în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori cum ar fi virusul papiloma uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredoaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării COC. A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem

ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC. Agravarea depresiei endogene sau epilepsiei, a bolii Crohn și a colitei ulcerose au fost raportate în cursul administrării de COC. Femeile predispuse la doasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,53 mg iar cele inactive conțin lactoză anhidră 37,26 mg per comprimat filmat. Paciente cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate. Comprimatele filmate placebo conține agentul de colorare „galben amurg” care poate cauza reacții alergice. Acest medicament conține lecitină din soia 0,07 mg per comprimat. Paciente cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: afecțiuni tromboembolice venoase; afecțiuni tromboembolice arteriale; hipertensiune arterială; tumori hepatice; apariția sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de COC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic, doasmă; tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice ce pot necesita întreruperea utilizării COC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 23703. **DATA AUTORIZĂRII:** 13.07.2017. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Iulie 2017. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

\*Dimia<sup>®</sup> RCP

# Midiana®

3 mg drospirenon + 0,03 mg etinilestradiol

contraceptiv microdozat oral combinat  
cu drospirenon



Planifică  
imprevizibilul

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI :** Midiana 3 mg/0,03 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține drospirenonă 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg. Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 48,17 mg și lecitină de soia 0,070 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 21 zile consecutiv. Administrarea fiecărui blister ulterior se începe după un interval de 7 zile libere, interval în care, de regulă, apare sângerarea de întrerupere. De obicei, aceasta începe în a doua sau a treia zi de la administrarea ultimului comprimat și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister. **Calea de administrare:** Utilizare orală. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții: Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții acestuia. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Afecțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale. Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente. Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscuți sau suspectați (de exemplu la nivelul aparatului genital sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale:** **Atenționări:** **Tulburări circulatorii: Riscul de tromboembolism venos (TEV).** Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** Cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin este prezența virusului papiloma uman (HPV). În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC (> 5 ani), dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuibilă efectelor de confuzie ale comportamentului sexual și altor factori. **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente hereditare de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC. Următoarele afecțiuni au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât

o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcludentă: icter și/sau prurit asociate cu colestază, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când testele funcției hepatice revin la valorile normale. Recurența icterului colestatic și/sau pruritului asociat cu colestază, care au apărut anterior în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea COC. În timpul utilizării COC au fost raportate agravarea depresiei, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerose. Ocazional, poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Acest medicament conține lactoză monohidrat 48,17 mg per comprimat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține lecitină de soia 0,070 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** La femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: Hipertensiune arterială; Tumori hepatice; Apariția sau agravarea unor afecțiuni, pentru care asocierea cu administrarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic-uremic, icter colestatic, Cloasmă; Tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice, care pot necesita întreruperea tratamentului cu COC, până când valorile testelor funcțiilor hepatice revin la limita valorilor normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. **Numărul certificatului de înregistrare:** 22194 **Data autorizării:** 21.12.2015 **DATA REVIZIILOR TEXTULUI:** Decembrie 2015. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>



**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Belara 2 mg/0,03 mg, comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Un comprimat filmat conține acetat de clormadinonă 2 mg (echivalent cu 1,71 mg clormadinonă) și etinilestradiol 0,030 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție hormonală. **Doze și mod de administrare:** Un comprimat filmat trebuie administrat zilnic, la aceeași oră (de preferință seara), timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile în care nu se vor administra comprimate filmate; după două până la cel mult patru zile de la administrarea ultimului comprimat filmat, trebuie să apară o sângerare de întrerupere, similară sângerării menstruale. După intervalul de șapte zile în care nu se administrează medicamentul, tratamentul trebuie continuat cu următoarea cutie de Belara, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu. Comprimatele filmate trebuie scoase din blister prin apăsare, la poziția marcată cu ziua corespunzătoare din săptămână și trebuie înghițite întregi, eventual cu puțin lichid, dacă este necesar. Comprimatele filmate trebuie administrate zilnic, urmând direcția indicată de săgeată. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat: Diabet zaharat necontrolat terapeutic; Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale (valori care depășesc în mod constant 140/90 mm Hg); Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV); Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA); Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice până la normalizarea valorilor funcției hepatice; Prurit generalizat, colestază, în special manifestate în timpul unei sarcini precedente sau al terapiei estrogenice; Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tulburări ale fluxului biliar; Antecedente de tumori hepatice sau tumori hepatice actuale; Durere epigastrică severă, hepatomegalie sau simptome de hemoragie intra-abdominală; Prima manifestare sau recurența porfiriei (toate cele trei forme de porfirie, dar în special porfiria dobândită); Existența sau suspectarea de malignități dependente de hormoni sexuali (de exemplu al organelor genitale sau al sânilor); Tulburări severe ale metabolismului lipidic; Pancreatită prezentă sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă; Simptome de cefalee migrenoasă manifestate pentru prima dată sau apariția mai frecventă a cefaleei neobișnuit de severă; Tulburări senzoriale acute, de exemplu tulburări vizuale sau acustice; Tulburări motorii (în special pareze); Creșterea frecvenței crizelor epileptice; Depresie severă; Otoscleroza agravată în timpul sarcinilor anterioare; Amenoree inexplicabilă; Hiperplazie endometrială; Sângerări vaginale de etiologie necunoscută; Hipersensibilitate la acetat de clormadinonă, etinilestradiol sau la oricare dintre excipienții. **Atenționări și precauții speciale:** Fumatul crește riscul reacțiilor adverse severe cardiovasculare în cazul utilizării contraceptivelor hormonale combinate (CHC). Acest risc crește odată cu înaintarea în vârstă și cu consumul de țigări și este foarte pronunțat la femei cu vârste de peste 35 ani. Femeile fumătoare cu vârsta peste 35 ani trebuie să utilizeze alte metode contraceptive. Administrarea CHC este asociată cu un risc crescut de producere a unor afecțiuni grave, cum sunt infarct miocardic, tromboembolie, accident vascular cerebral sau tumori hepatice. Riscul morbidității și mortalității crește semnificativ în prezența altor factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și diabetul zaharat. **Tromboembolism și alte afecțiuni vasculare:** Rezultatele studiilor epidemiologice arată, că există o conexiune dintre administrarea contraceptivelor hormonale și apariția riscului afecțiunilor tromboembolismului venos sau arterial, de ex. infarct miocardic, apoplexie, tromboza venoasă profundă și embolie pulmonară. Aceste evenimente sunt rare. Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a observat că utilizarea CHC timp îndelungat poate duce la creșterea riscului de cancer de col uterin, dar persistă o controversă privind gradul în care această constatare este atribuită unor factori asociați, de

# Belara®

0,03 mg etinilestradiol și 2 mg acetat de clormadinonă

## ...pur și simplu feminin!

exemplu comportamentului sexual sau infecția cu virusul papilomului uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea CHC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea CHC nu este clară: icter și/sau prurit legate de colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindromul hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. **Precauții:** Administrarea de estrogeni sau asocieri de estrogen/progesteron poate avea efecte negative asupra anumitor afecțiuni/situații patologice. Este necesar consult medical de specialitate în următoarele cazuri: epilepsie; selezoză multiplă; tetanie; migrenă; astm bronșic; insuficiență cardiacă sau renală; choree minoră; diabet zaharat; afecțiuni hepatice; dislipoproteinemie; boli autoimune (incluzând lupus eritematos sistemic); obezitate; hipertensiune arterială; endometrioză; boală venoasă varicoasă, flebită; coagulopatii; mastopatie; fibrom (miom) uterin; herpes gestațional; depresie; boală intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, colită ulcerativă). **Reacții adverse:** a) Studiile clinice cu Belara au arătat că cele mai frecvente reacții adverse (> 20%) au fost: sângerări intermenstruale neregulate, microhemoragii, cefalee și mastalgii. Într-un studiu clinic care a cuprins 1629 femei cărora li s-a administrat Belara, s-au raportat următoarele reacții adverse. **Descrierea reacțiilor adverse selectate:** S-au raportat de asemenea următoarele reacții adverse în cazul administrării asociate de contraceptive hormonale combinate inclusiv etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg: S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. În unele studii s-a raportat un risc crescut de afecțiuni ale tractului biliar în cazul administrării prelungea a COC. Există controverse cu privire la posibilitatea formării unor calculi biliari în timpul tratamentului cu medicamente care conțin estrogen. În cazuri rare s-au observat tumori hepatice benigne iar în cazuri foarte rare, s-au observat tumori hepatice maligne după administrarea contraceptivelor hormonale orale; în cazuri izolate s-au produs hemoragii intra-abdominale cu risc vital. Agravarea bolii intestinale inflamatorii cronice (boala Crohn, colită ulcerativă). **Numărul certificatului fe înregistrare:** 21597. **Data autorizării:** 20.03.2015. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Noiembrie 2015. **Statutul legal:** Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU  
**ISSN 1810-5289**

