

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

**Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Aramă,
Dorina Savoschin, Natalia Chiperi.**
ANALIZA INDICATORILOR MORTALITĂȚII INFANTILE ȘI A
COPILOR SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA.

3

Natalia Vladicescu, Ala Curteanu, Tatiana Carauș.
OPINI, PERCEPȚII ȘI PROVOCĂRI
PRIVIND ALĂPTAREA LA SÂN.

13

**Nadejda Codreanu, Iu. Pungă, Ig. Codreanu,
Cristina Murșiev, Vl. Ipatii.**
MANAGEMENTUL CONTEMPORAN AL FORMAȚIUNILOR
DE VOLUM OVARIENE.

16

Zinaida Sârbu, C. Ostrofeț, Silvia Agop.
TRATAMENTUL HOMEOPATHIC AL SINDROMULUI
PREMENSTRUAL (PMS) LA ADOLESCENTE.

21

Serbenco, Șt. Gațcan, Victoria Trestian.
REZULTATELE SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE
CU PREZENTAȚIE PELVIANĂ A FĂTULUI (STUDIU
RETROSPECTIV, DATE PRELIMINARE).

27

Olga Tighineanu.
MALADIILE INFLAMATORII INTESTINALE
ÎN REPUBLICA MOLDOVA PRIN PRISMA ORGANIZAȚIEI
EUROPENE DE STUDIERE A BOLII CROHN ȘI
A COLITEI ULCEROASE – EPICOM-ECCO.

35

Diana Clichici.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЛЮТЕНОВОЙ
БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

39

REVIUL LITERATURII

Diana Hovanscaia.
UNELE ASPECTE OBSTETRICALE
LA GRAVIDELE CU EPILEPSIE.

43

ORIGINAL PAPAERS

**Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Aramă,
Dorina Savoschin, Natalia Chiperi.**
ANALYSIS OF INFANT AND CHILD UNDER-FIVE YEARS
AGE MORTALITY RATES IN MOLDOVA.

Natalia Vladicescu, Ala Curteanu, Tatiana Carauș.
OPINIONS, PERCEPTIONS AND CHALLENGES
FOR BREASTFEEDING.

**Nadejda Codreanu, Iu. Pungă, Ig. Codreanu,
Cristina Murșiev, Vl. Ipatii.**
THE CONTEMPORARY MANAGEMENT
OF OVARIAN MASSES.

Zinaida Sârbu, C. Ostrofeț, Silvia Agop.
THE HOMEOPATHIC TREATMENT PMS
OF ADOLESCENT PACIENTIS.

Serbenco, Șt. Gațcan, Victoria Trestian.
PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOMES IN PREGNANT
WOMEN WITH BREECH PRESENTATION OF FETUS
(RETROSPECTIVE STUDY, PRELIMINARY DATA).

Olga Tighineanu.
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES
IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA APPROACHED
THROUGH THE EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS
ORGANIZATION - EPICOM-ECCO.

Diana Clichici.
EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CELIAC DISEASE
IN CHILDREN IN THE REPUBLIC MOLDOVA.

LITERATURE REVIEW

Diana Hovanscaia.
SOME OBSTETRICAL ASPECTS
IN PREGNANT WOMEN WITH EPILEPSY.

Boian V.
EVOLUȚIA TACTICII DIAGNOSTICO-CURATIVE A
MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA COPII ÎN CONTEXTUL
PERFECTĂRII ETIOPATOGENIEI BOLII.

CAZ CLINIC

**V. Petrovici, Lilia Sinițina, V. David,
Ecaterina Nedbailo, Ș. Samciuc.**
SINDROMUL BENZILOR AMNIOTICE ASOCIAT CU
PENTALOGIA CANTRELL. RAPORTARE DE CAZ CU
PATOLOGIE MALFORMATIVĂ RARISIMĂ.

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

Gladun S., Ludmila Stavinscaia, Elena Gladun.
SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE.
RECOMANDĂRILE CONSENSULUI DIAGNOSTIC
INTERNATIONAL DIN ROTTERDAM ȘI DE RESTABILIRE
A FERTILITĂȚII DIN SALONIC.

**Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu,
Rodica Certan-Bejan, Veaceslav Moșin jr.**
METODE DE DIAGNOSTIC PRENATAL: QF-PCR,
CARIOTIPUL, FISH, NIFTY.

Uliana Tabuica, Liudmila Stavinskaia.
STĂRILE DE HIPERANDROGENIE (HA) ÎN PRACTICA
GINECOLOGICĂ: PRINCIPII DE DIAGNOSTIC
ȘI TRATAMENT.

Boian V.
????????????????????
????????????????????
????????????????????

CLINICAL LECTURES

**V. Petrovici, Lilia Sinițina, V. David,
Ecaterina Nedbailo, Ș. Samciuc.**
AMNIOTIC BANDS SYNDROME ASSOCIATED
WITH CANTRELL'S PENTAD.

HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

Gladun S., Ludmila Stavinscaia, Elena Gladun.
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.
THE RECOMMENDATIONS OF INTERNATIONAL
DIAGNOSTIC CONSENSUS IN ROTTERDAM AND OF
THE FERTILITY REHABILITATION IN THESSALONIKI.

**Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu,
Rodica Certan-Bejan, Veaceslav Moșin jr.**
PRENATAL DIAGNOSTIC METHODS: QF-PCR,
KARYOTYPING, FISH, NIFTY.

Uliana Tabuica, Liudmila Stavinskaia.
HYPERANDROGENIC SYNDROME
IN GYNECOLOGICAL PRACTICE: PRINCIPLES
OF DIAGNOSIS AND TREATMENT.



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 18.10.12, 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 - **GAȚCAN Ștefan**, M.D., General director of the MCI
Vice President - prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in medical sciences, professor 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, Cernetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavril, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mihu Ion, Sacară Victoria, Palii Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Donduc Iurii, Sinițina Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suhii Ghenadie (Russia); Stamatina Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Zaporozhan Vladimir (Ukraine); Uvarova Elena (Russia); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Onofriescu Mircea (Romania); Iliev Gheorghe (Romania); Szabo Bela (Romania); Cernea Nicolae (Romania); S.Gabriel (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Șunico Elizaveta (Ukraine); Godovaneț Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Jan Carlo di Renzo (Italy); Caganov Boris (Russia); Ivanov Oleg (Russia); Aprodu Șifman Efim (Russia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstaclis Aris (Greece); Nejlone Dvazdiene (Lithuania); Valiulis Alghis (Lithuania).

Adresa redacției:

2032, Republica Moldova, Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207
Tel.: 022-52-19-35

Вестник перинатологии
Научно-практический журнал
Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Revista a fost înregistrată la Ministerul de justiție al Republicii Moldova a 03.06. 1998.
Certificat de înregistrare Nr. 48
Redactor V. Batâr/ Redactor tehnic și artistic C.C. Marius
Tiparul a fost executat la Tipografia "Reclama" sub Comanda nr. 304, tiraj 500 ex.
Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.



Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Aramă, Dorina Savoschin, Natalia Chiperi
**ANALIZA INDICATORILOR MORTALITĂȚII INFANTILE ȘI
 A COPIILOR SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA**
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

ANALYSIS OF INFANT AND CHILD UNDER-FIVE YEARS AGE MORTALITY RATES IN MOLDOVA

Key words: *infant mortality, under-five mortality, causes, statistical data.*

Background: *Infant mortality is considered one of the most sensitive indicators of socio-economic status of the society, population health, and efficiency of healthcare. Studies based on statistical calculations showed that 46% of infant mortality causes are avoidable and its level can be reduced to 4,5-6 per 1,000 live births.*

Aim of the study: *to analyze indicators and causes of infant mortality and in children under-5 years age in Moldova.*

Materials and methods: *the data was collected from the Medical Statistical Yearbook „Public Health in Moldova”. The study design included also the assessment of parents’ knowledge on a sample of 484 caregivers of children aged from 0 to 18 months.*

Results: *Beginning with year 1990 till 2014 infant and under-five mortality rates had been continuously decreasing (up to 9,6 ‰ and 11,6 ‰ respectively in 2014). Causative structure of infant and under-five mortality in the republic during last years shows complications of the perinatal period as leading cause, followed by congenital malformations, respiratory system diseases, trauma, poisoning and infectious diseases. Noticeably, still persists a high percentage of deaths from respiratory illnesses, trauma and injuries, given that, in developed countries, deaths in this category are considered to be preventable. Also, a high rate of deaths at home among infants is registered.*

Conclusions: *therefore, taking into consideration higher levels of infant mortality and in children under 5 years in comparison with majority of developed countries, and also a high rate of deaths from diseases considered to be avoidable (respiratory diseases, infectious diseases, trauma and poisoning) decrease of infant mortality and in children under 5 years remains a priority goal for Moldova and activities aimed to improve the current situation are required.*

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕТСКОЙ И МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Ключевые слова: *детская и младенческая смертность, причины, статистические данные.*

Актуальность: *Младенческая смертность считается одним из самых чувствительных индикаторов социально-экономического состояния общества, состояния здоровья популяции, а также эффективности медицинской помощи. Исследования показывают, что 46% случаев младенческой смертности можно предотвратить, а данный показатель снизить до 4,5-6 на 1000 рожденных.*

Цель исследования: *Анализ показателей и причин детской и младенческой смертности в Республике Молдова.*

Материалы и методы: *Информация, представленная в Медицинском Статистическом Ежегоднике. Исследование знаний и навыков родителей детей до 18-ти лет, в котором приняли участие 484 семьи.*

Результаты: *Начиная с 1990 года, показатели детской и младенческой смертности в Молдове постоянно снижаются (соответственно до 9,6‰ и 11,6‰ в 2014 году). В структуре причин детской и младенческой смертности в Республике на первый план выступает перинатальная патология, затем врожденные пороки, заболевания дыхательной системы, травмы и интоксикации и инфекционные болезни. Таким образом, сохраняется высокий уровень смертности от дыхательной патологии, травм и несчастных случаев, тогда как в развитых странах эти причины считаются предотвратимыми. Также сохраняется высокая частота младенческой смертности на дому.*

Заключение: *Учитывая, что в Молдове регистрируются высокие, по сравнению с большинством развитых стран, показатели детской и младенческой смертности, а также большой процент относительно предотвратимых случаев смерти (вызванных респираторной патологией, инфекционными заболеваниями, травмами и интоксикациями), снижение этих показателей остается приоритетной задачей для Молдовы.*

Mortalitatea copiilor este considerată unul dintre cei mai sensibili indicatori ce caracterizează starea social-economică a societății, fiind unul dintre indicatorii-cheie privind calitatea vieții, deoarece reflectă fidel starea actuală în țară în materie de dezvoltare economică, socială și deopotrivă starea sănătății populației, calitatea, accesul și eficiența asistenței medicale [4, 12, 22].

În secolul XXI Organizația Mondială a Sănătății (OMS), UNICEF și alte organizații internaționale luptă pentru globalizarea eforturilor în vederea elaborării unor mecanisme de scădere a mortalității, inclusiv infantile. Studii bazate pe calcule statistice consideră că 46% din cauzele mortalității infantile pot fi evitate, iar nivelul acesteia poate fi redus până la 4,5-6 la 1000 de nașteri. Statele membre ale Organizației Națiunilor Unite (ONU) au stabilit obiective și au elaborat strategii specifice pentru a reduce mortalitatea infantilă și a monitoriza progresul [1, 15]. Printre Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (ODM) adoptate de ONU în anul 2000 se numără reducerea ratei mortalității în rândul copiilor sub 5 ani cu 2/3, precum și îmbunătățirea sănătății materne și educarea mamelor cu privire la îngrijirea pe care trebuie să o acorde copiilor lor [1, 4].

Mortalitatea infantilă la nivel mondial, conform unui raport al OMS și UNICEF [14, 15], din 1990, a diminuat aproape la jumătate. Astfel, numărul de decese ale copiilor sub 5 ani a scăzut de la 12,7 milioane în anul 1990 la 6,3 milioane în anul 2013 (aproximativ cu 49%).

La nivel global, sub cinci ani rata mortalității a scăzut cu 53%, de la o rată estimată de 91 decese la 1000 născuți-vii în 1990 la 43 de decese la 1000 născuți-vii în 2015 [14, 15, 16]. Rata medie anuală de reducere a mortalității sub cinci ani s-a accelerat – de la 1,8% pe an, în perioada 1990-2000, la 3,9% pentru anii 2000-2015, dar rămâne insuficientă pentru a atinge ODM nr.4 stabilit de comunitatea internațională în anul 2000. Astfel, în anul 2015, aproximativ cu 19000 copii mai mulți supraviețuiesc zilnic, comparativ cu anul 1990, anul de bază pentru măsurarea progresului. Totuși, specialiștii [15] relevă că nu este posibil a atinge acest obiectiv „la timp”, în principal din cauza menținerii acestui flagel în Africa subsahariană și în Oceania (fig. 1).

Odată cu sfârșitul erei ODM, comunitatea internațională este în curs de a conveni asupra unui nou cadru – Obiectivele de Dezvoltare Durabilă (SDG), ce include și obiectivul de a pune capăt deceselor evitabile ale nou-născuților și copiilor sub 5 ani [15, 19, 21]. Propunerea este pentru toate țările și prevede reducerea mortalității sub cinci ani cel puțin la nivelul de 25 de la 1000 născuți-vii. În prezent, 79 de țări au o rată de mortalitate sub cinci ani peste 25 și 47 dintre ele nu vor atinge obiectivul propus în SDG de 25 decese la 1000 născuți-vii până în 2030, dacă vor

continua tendințele actuale în reducerea mortalității sub cinci ani.

Conform datelor din raport [14, 15], în total, 6,3 milioane de copii au murit în 2013 înainte de a împlini vârsta de cinci ani, în principal din cauza bolilor ce puteau fi prevenite sau tratate. Situația este mai ales alarmantă în țările sărace din Africa și Asia de Sud-Est, unde au loc aproximativ 3/4 din totalul deceselor.

Agențiile ONU estimează că viețile a aproape 12000 de copii sunt salvate în fiecare zi, în principal datorită accesului la sistemul sanitar și programelor de vaccinare. Cel mai recent raport realizat de ONU, Banca Mondială (BM), OMS și UNICEF arată că în continuare mor în fiecare zi 16000 de copii sub cinci ani [15, 21]. Aproximativ 46% dintre aceste decese au loc în perioada neonatală (primele 28 de zile ale nou-născutului). Nașterea prematură, asfixierea la naștere și infecțiile datorate îngrijirii neadecvate provoacă cele mai multe dintre decesele neonatale, informează OMS (fig. 2) [14, 15].

Aproximativ 2/3 dintre toate cazurile de mortalitate în rândul copiilor sub 5 ani sunt cauzate de maladiile infecțioase și cauze ce pot fi prevenite [5, 7, 11]. Deoarece un loc prioritar în structura cauzală a mortalității infantile revine maladiilor căilor respiratorii, maladiilor infecțioase, traumelor, adică patologiilor evitabile, este certă necesitatea elaborării unor programe de intervenție care să fie implementate printr-o cooperare intersectorială sinergică.

Astfel, peste 2/3 dintre decesele copiilor sub 5 ani sunt datorate unor boli care ar putea fi prevenite și tratate prin intervenții simple, la prețuri accesibile (fig. 2): pneumonia (13%), diareea (9%), malaria

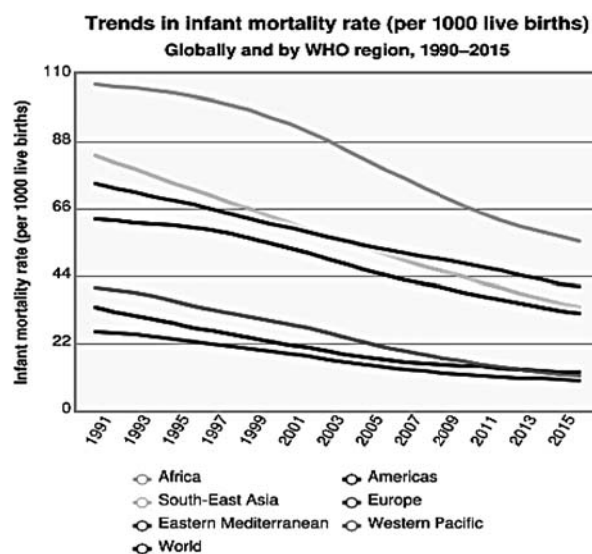


Fig. 1. Dinamica mortalității infantile la nivel mondial, 1990-2015 (UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA/ Population Division. Levels and Trends in Child Mortality 2015. UNICEF)

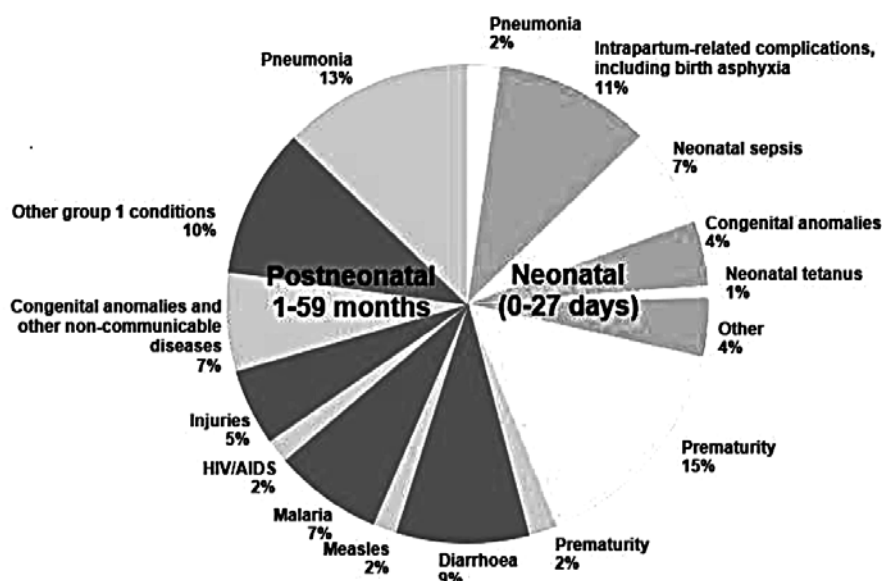


Fig. 2. Cauzele deceselor în rândul copiilor sub 5 ani la nivel mondial, 2000-2013 (Raport OMS, 2014)

(7%), malnutriția și sărăcia reprezintă principalele cauze ale acestor decese timpurii. Pentru o parte dintre bolile copilăriei, cum ar fi rujeola, poliomi-elita, difteria, tetanosul, tusea convulsivă, pneumo-nia și diareea, există vaccinuri disponibile care pot proteja copiii de boală și îi pot salva de la moarte [3, 15, 21].

Reducerea mortalității infantile și celei a copi-ilor sub 5 ani rămâne o problemă prioritară și pen-tru Republica Moldova, luând în considerare indicii înalți înregistrați la acest capitol în anul 2014 (9,6‰ și respectiv 11,6‰), comparativ cu indicii similari ai majorității țărilor înalt dezvoltate (țările Uniunii Euro-pene, SUA, Japonia, Canada etc.) [2].

Scopul studiului: analiza indicatorilor și cauzelor mortalității infantile și a copiilor sub 5 ani în Republi-ca Moldova.

Material și metode: actualul studiu al morta-lității infantile și a copiilor sub 5 ani este bazat pe informația extrasă din Anuarul statistic al Sistemul-ui de sănătate din Republicii Moldova elaborat și publicat anual de către Centrul Național de Manage-ment în Sănătate. Algoritmii cercetării include și es-timarea cunoștințelor părinților referitor la „Semnele de pericol pentru viața copilului” și „Semnele unei infecții respiratorii grave care necesită ajutor medi-cal urgent”, efectuată de către autori în cadrul unui sondaj în care au participat 484 de părinți/îngrijitori ai copiilor de 0-18 luni (vârsta medie a copiilor fi-înd $8,12 \pm 0,21$ luni), din 17 localități ale republicii, repartizați conform locului de reședință în felul ur-mător: 11% – din localități urbane mari (municipii), 46,9% – din localități urbane mici (centre raionale) și 42,1% – locuitori ai satelor.

Rezultate și discuții: deși, începând cu anul 1994 și până în 2014 indicele mortalității infantile s-a

micșorat de la 22,6‰ până la 9,6‰, situația în acest domeniu în Republica Moldova rămâne precară față de majoritatea țărilor europene, America de Nord și alte țări [2]. Astfel, comparațiile făcute cu baza de date [20] arată că indicele mortalității infantile este aproape dublu față de media europeană: 9,6‰ vs 4,5‰. Conform indicatorilor Centrului Național de Management în Sănătate privind sănătatea popula-ției, în anul 2014 s-a înregistrat o ușoară majorare a indicatorului mortalității infantile, de la 9,4‰ în anul 2013 la 9,6‰.

Analiza evoluției mortalității infantile a demon-strat că, pe durata a 20 ani, decesele infantile s-au micșorat de la 22,6‰ (1994) la 9,6‰ (2014) (fig. 3). Vom menționa că în perioada 1994 (22,6‰) – 2004 decesele infantile s-au redus cu 10,4‰, atingând cota de 12,2‰, iar din anul 2004 până în anul 2014 diminuarea mortalității infantile a constituit numai 3‰ [2].

Nivelul morbidității și al mortalității copiilor cu vârsta sub 1 an depind în primul rând de influența factorilor medico-biologici și manageriali, în timp ce factorii socio-igienici sunt prioritari pentru copiii mai mari de un an [4, 22].

În **structura cauzală a mortalității infantile pe republică**, pe parcursul ultimilor 7 ani, pe prim-plan se plasează unele afecțiuni, a căror origine ține de perioada perinatală și care au oscilat pe parcurs, de la 37,6‰ în 2008 la 39,8‰ în anul 2014. La o distanță mică se clasează malformațiile congenitale și cromozomiale, care pe parcursul ultimilor ani au tendință oscilatorie. Patologia sistemului respirator se află pe locul trei, totodată acest indice este supus variațiilor în ambele direcții pe parcursul acestor ani. Locul pa-tru revine accidentelor: traume și intoxicații și locul V – bolilor infecțioase (fig. 3) [2].

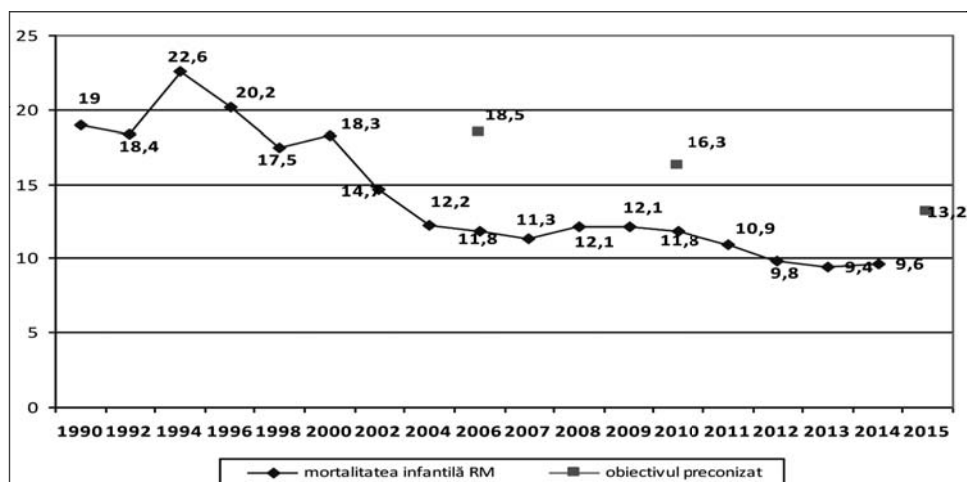
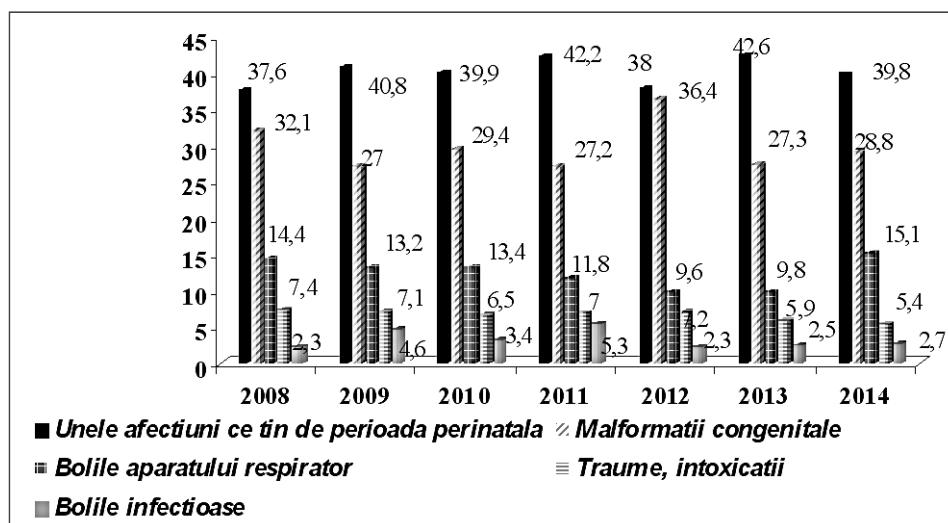


Fig. 3. Mortalitatea infantilă în contextul ODM (la 1000 născuți vii)

Fig. 3. Structura mortalității infantile după principalele cauze de deces anii 2008 – 2014 (%)



Evaluarea structurii mortalității infantile ne demonstrează că principalele cauze de deces al copiilor în primul an de viață coincid în ultimii 7 ani după structură, dar diferă după nivel: **pe primul loc** se plasează **afecțiunile perioadei perinatale**, constituind pe ani: 2008 – 37,6%, 2009 – 40,8%, 2010 – 39,9%, 2011 – 42,5%, 2012 – 38%, 2013 – 42,6%, 2014 – 39,8%; **locul doi** îl ocupă malformațiile congenitale alcătuind: 2008 – 32,1%, 2009 – 27%, 2010 – 29,4%, 2011 – 27,1%, 2012 – 30,4%, 2013 – 27,3%, 2014 – 28,8%; **locul trei** revine **bolilor aparatului respirator**: 2008 – 14,4%, 2009 – 13,2%, 2010 – 13,4%, 2011 – 11,8%, 2012 – 9,0%, 2013 – 9,8%, 2014 – 15,1%.

Observăm, că pe parcursul anilor 2008-2013 au diminuat decesele infantile pe contul afecțiunilor respiratorii. Astfel, mortalitatea copiilor sub un an prin bolile aparatului respirator în înregistrează în această perioadă o scădere de la 14,4% la 9,8%, dar cu o tendință de majorare în anul 2014 – 15,1%.

În anul 2014, principalele cauze de deces ale nou-născuților și copiilor sub 1 an sunt stările ce apar în perioada perinatală (39,8%), urmate de malformațiile congenitale (28,8%) și bolile aparatului respirator

(15,1%); accidentele, intoxicațiile și traumatismele (5,4%) și bolile infecțioase și parazitare (3,6%).

Evaluarea mortalității copiilor sub un an în raioanele republicii nu relevă tendințe ale indicatorilor și oscilează anual de la raion la raion [2]. Astfel, în anul 2014 (fig. 4) în mun. Bălți și în 22 raioane indicatorul mortalității infantile este mai jos decât nivelul mediu republican, iar în mun. Chișinău și într-un număr de 14 localități este mai înalt.

Cea mai înaltă creștere a indicelui mortalității infantile în anul 2014 s-a înregistrat în raioanele: Sângerei – 16,7%, Florești – 15,5%, Basarabeasca și Căușeni – câte 14,0%, Cantemir – 13,4%, Edineț și Fălești – câte 13,3%, Călărași – 13,0%, Rezina – 12,1%, Șoldănești – 11,9%, Ocnița – 11,2%, Râșcani, Soroca și Ialoveni – câte 10,1%. Iar cel mai mic indicator al mortalității copiilor sub un an s-a atestat în raioanele Drochia și Orhei (1,4%) (fig. 4).

Din numărul total de copii sub un an decedați în anul 2014, 27,7% sunt din mediul urban, 73,3% din mediul rural.

O problemă care persistă sunt decesele la domiciliu. Cu toate că în ultimul timp acest flagel are tendință de descreștere – de la 23,7% în anul 2002 la 16,1%

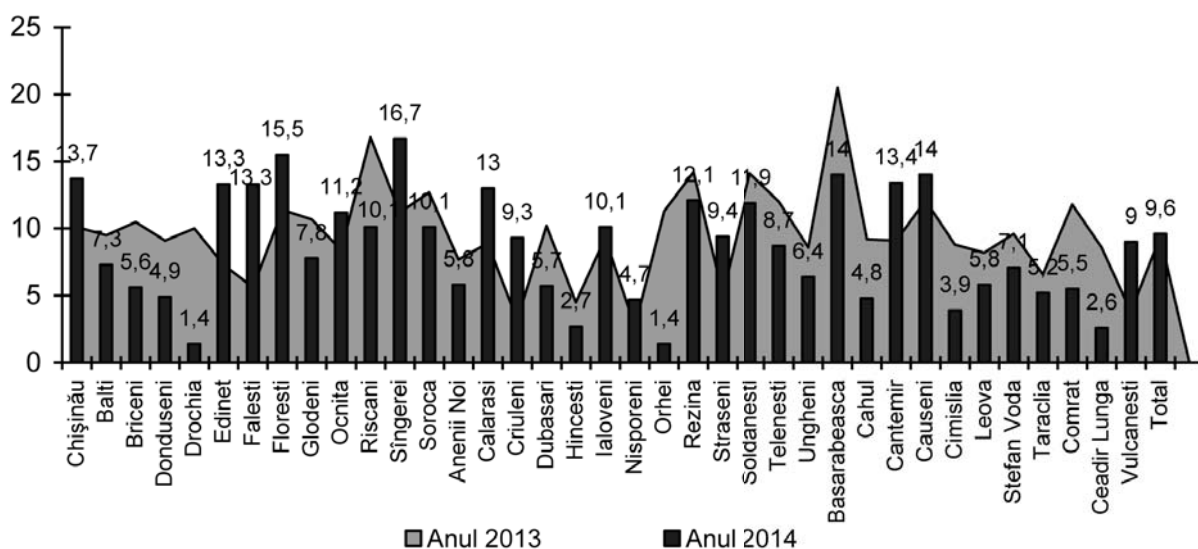


Fig. 4. Indicii mortalității infantile pe raioane, 2013-2014 (%)

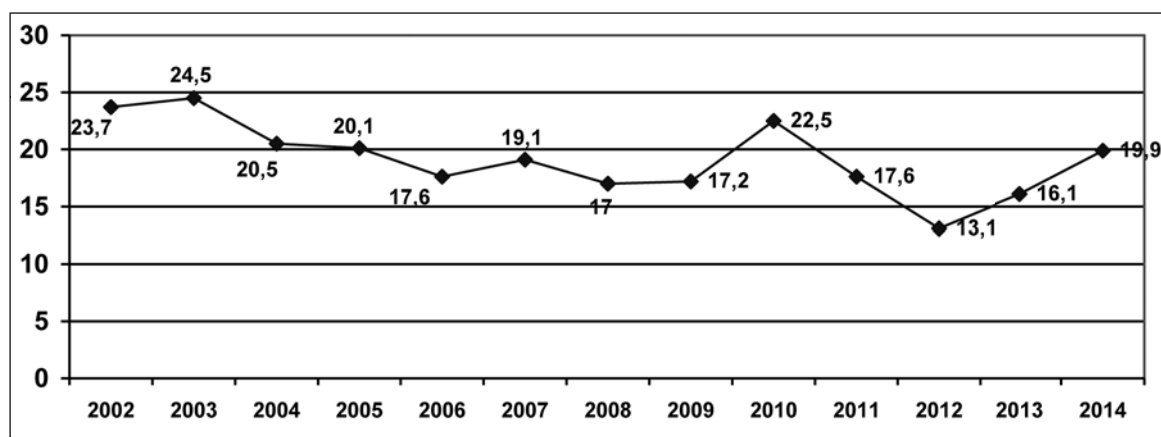


Fig. 5. Evoluția mortalității infantile la domiciliu (%)

în anul 2013 (fig. 5), – totuși decese în cauză au un nivel destul de înalt, fiind cauzat atât de factorii socio-igienici, cât și de factorii medico-biologici.

Dat fiind faptul că în anul 2014, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, s-a determinat o majorare (19,9%) a deceselor copiilor sub un an la domiciliu (fig. 6), se impune necesitatea conlucrării lucrătorilor din asistența medicală primară cu părinții, în special pentru a-i familiariza cu semnele de îmbolnăvire ce pun în pericol viața copilului pentru a se evita adresarea tardivă după asistență medicală.

În scopul fortificării lucrului informațional-educativ cu familia, începând cu 01.01.2013 Ministerul Sănătății cu suportul UNICEF, a aprobat și implementat la nivel național un formular de interacțiune dintre familie și lucrătorii medicali – „Carnetul de dezvoltare a copilului (agendă pentru familie)”. La 1,5 ani de la implementarea cercetătorii Laboratorului Științific Pediatrie au realizat un studiu cross-sectional de evaluare a implementării „Carnetului”

și estimare a cunoștințelor părinților care au primit agenda pentru familie, comparativ cu cei care nu dispuneau de Carnet.

Analiza comparativă a cunoștințelor părinților din ambele loturi de studiu a relevat că cei, care posedau Carnetul cunoșteau cert mai bine „Semnele de pericol pentru viața copilului” față de părinții care nu dețineau acest suport informativ (respectiv 63,8% și 45,1%, $p=0,0042$).

Sondajul a arătat că 73,2% din părinții din lotul I știau că trebuie să se adreseze de urgență la medic când copilul vomită după fecare hrană sau bautură, comparativ cu 63,6% dintre părinții din lotul II; 68,4% – cunoșteau semnele când copilul nu poate suge la sân sau bea lichide, vis-a-vis de 45,7% părinți din lotul ce nu dispuneau de Carnet ($\chi^2=11,428$; $p=0,0007$); 67,4% părinți din lotul I au menționat situația când copilul este letargic: nu poate fi trezit, sau este fără cunoștință, comparativ cu 51,3% din lotul II ($\chi^2=6,157$, $p=0,0131$); 60,7% – cazul când copilul prezintă convulsii, comparativ cu doar

39,5% din lotul II ($\chi^2-10,044$, $p=0,0015$); și 49,4% comparativ cu doar 25,8% cazuri – situația când co-

pilul respira din greu, intens, frecvent ($\chi^2-10,915$, $p=0,001$) (tab. 1).

Tabelul 1

**Rata părinților/îngrijitorilor ce cunosc
„Semnele de pericol pentru viața copilului, care necesită ajutor medical imediat”
în funcție de posesia „Carnetului”, agendă pentru familie (%)**

Cunoștințele părinților	dispun de Carnet	nu dispun de Carnet	χ^2	p
Copilul vomită după fiecare hrană sau bautură	73,2	63,6	2,594	0,1072
Copilul nu poate suge la sân sau bea lichide	68,4	45,7	11,428	0,0007
Copilul este letargic: nu poate fi trezit sau este fără cunoștință	67,4	51,3	0,223	0,6368
Copilul prezintă convulsii	60,7	39,5	10,044	0,0015
Copilul respira greu, intens, frecvent	49,4	25,8	10,915	0,0010

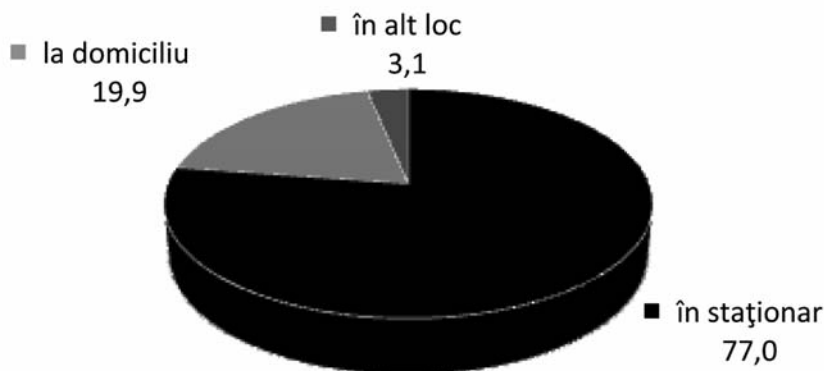


Fig. 6. Mortalitatea copiilor sub un an, după locul de deces pe anul 2014 (%)

Ținând cont de faptul că bolile aparatului respirator pe parcursul ultimilor ani se mențin stabil pe locul III în structura mortalității infantile, iar în cazul mortalității infantile la domiciliu se plasează pe I loc, putem conchide despre cunoașterea insuficientă de către respondenți a semnelor unei infecții respiratorii la sugari: doar 10,6% din părinți au indicat ca simptom tirajul mușchilor cutiei toracice, puțin mai mult de 1/3 (38,3%) – prezența respirației accelerate, frecvente și 59% au menționat în calitate de semn al infecției respiratorii prezența unei respirații

dificile, cu zgomot neobișnuit la inspirație/expirație.

Intervievarea a demonstrat că părinții/îngrijitorii, care au primit „Carnetul”, posedau mai bine semnele unei infecții respiratorii grave, comparativ cu respondenții care nu dispuneau de acest suport informativ în familie (respectiv 42,5%, vis-a-vis de doar 26,4%, $\chi^2-1,031$, $p=0,3099$). În funcție de disponibilitatea agendei pentru familie, au fost analizate detaliat cunoștințele părinților referitor la fiecare semn în parte. Rezultatele acestei analize sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Rata părinților/îngrijitorilor care cunosc „Semnele unei infecții respiratorii grave, care necesită ajutor medical imediat” în funcție de posesia „Carnetului”, agendă pentru familie (%)

Cunoștințele părinților	dispun de Carnet	nu dispun de Carnet	χ^2	p
Respirație grea, cu un zgomot neobișnuit la inspirație/expirație	63,1	44,4	10,242	0,0014
Respirație accelerată, frecventă	42,3	25,6	7,120	0,0076
Tiraj al mușchilor cutiei toracice	13,2	2,8	5,146	0,0233

La fel, îngrijitorii copiilor care posedau „Carnetul” aveau cunoștințe mai vaste referitoare la acordarea primului ajutor în caz de diaree și/sau vomă la copil, respectiv 33,5%, comparativ cu 16,3% în lotul părinților din lotul II ($p=0,0002$).

Astfel, implementarea „Carnetului de dezvoltare a

copilului” a sporit statistic veridic nivelul de cunoștințe al părinților referitoare la îngrijirea copilului bolnav.

Analizând **indicatorii mortalității copiilor sub 5 ani**, constatăm, o ușoară tendință spre diminuarea a acestui indice în țară: de la 23,3% în anul 2000 până la 11,6% în anul 2014. În perioada 2000 – 2007, de-

cese copiilor sub 5 ani s-au redus cu 9,3% și au atins cota de 14%, iar din anul 2007 până în anul 2014 indicatorul mortalității acestui contingent de copii a diminuat doar cu 2,3%, constituind 11,6%, comparativ cu 4,8% – indicatorul mediu în Uniunea Europeană (fig. 7).

În structura mortalității copiilor cu vârsta sub 5 ani, pe parcursul anilor 2008-2014 pe **primul loc** se plasează malformațiile congenitale constituind 33% în anul 2014 (anul 2008 – 31,7%). **Locul doi** îl ocupă **afecțiunile perioadei perinatale** constituind în anul 2014 – 28,1%, (anul 2008 – 30,3%). **Locul trei** revine **bolilor aparatului respirator** constituind în anul 2014 – 16%, (anul 2008 – 13,7%), **locul patru** revine **traumelor și intoxicațiilor** constituind în anul 2014 – 9,6%, (anul 2008 – 11,7%). (fig. 8)

Micșorarea mortalității copiilor sub 5 ani s-a datorat reducerii cotei *afecțiunilor din perioada peri-*

natală: de la 4,9% în anul 2009 la 3,8% în 2014; *malformațiilor congenitale* de la 3,6% (2009) la 3,3% (2014); *bolilor aparatului respirator*: de la 1,8% (2009) la 1,3% (2013), dar cu o creștere a acestui indice în anul 2014 până la 1,9 la 1000 de nou-născuți. Bolile infecțioase și parazitare în perioada aa 2009 – 2013 au înregistrat o descreștere aproximativ de 2 ori a mortalității prin maladiile respective – de la 0,7% la 0,4%, iar *traumele și intoxicațiile* au diminuat ușor de la 1,6% în 2009 la 1,1% în 2015 (tab. 3).

Astfel, pe parcursul anilor 2009-2013 mortalitatea copiilor sub 5 ani cauzată de **bolile aparatului respirator** este în descendență, totodată în anul 2014, s-a înregistrat o creștere a mortalității infantile și a mortalității copiilor sub 5 ani cauzată de maladiile aparatului respirator (de la 1,3 la 1,9 la 1000 de nou-născuți).

Tabelul 3

Mortalitatea copiilor sub sub 5 ani după principalele cauze de deces (la 1000 nou-născuți)

Cauze	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Unele afecțiuni din perioada perinatală	4,9	4,7	4,6	3,7	4,0	3,8
Malformații congenitale	3,6	3,8	3,4	4,1	2,9	3,3
Bolile aparatului respirator	1,8	1,7	1,8	1,2	1,3	1,9
Intoxicațiile și traumatismele	1,6	1,4	1,6	1,5	1,4	1,1
Boli infecțioase și parazitare	0,7	0,5	0,7	0,4	0,4	0,4

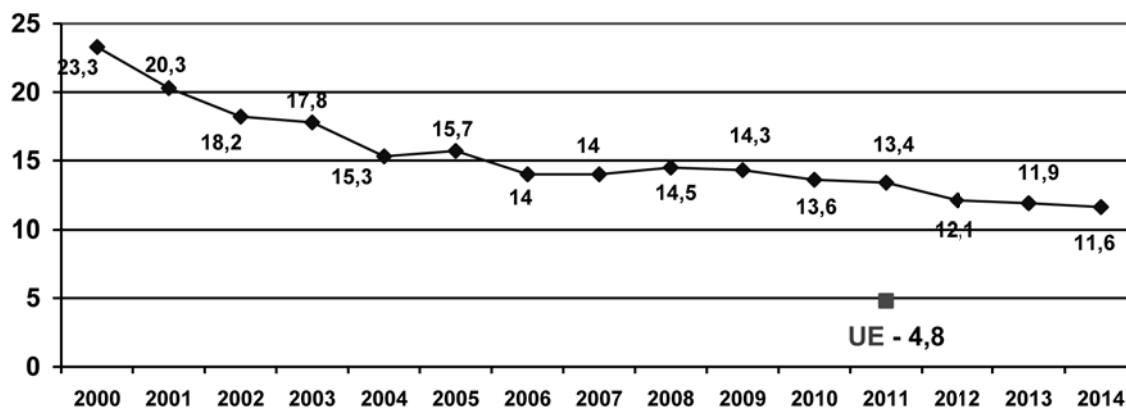


Fig. 7. Mortalitatea copiilor cu vârsta sub 5 ani în Republica Moldova (%), anii 2000-2014

Teritoriile administrative cu cel mai înalt indice al mortalității copiilor sub 5 ani pentru anul 2014 sunt: Florești – 19,1%, Sângerei – 17,8%, Căușeni – 17,5%, Călărași – 16,9%, Fălești – 15,9%, Râșcani – 15,2%, Edineț – 14,8%, Șoldănești – 14,3%, Ocnîța și Basarabeasca – respectiv câte 14,0% etc (fig. 9).

Din numărul total al copiilor de 1-5 ani decedați în anul 2014, 34,6% sunt din mediul urban, 65,4% din mediul rural. Astfel, putem conchide că există unele dificultăți în ceea ce privește accesul la sistemul de sănătate în mediul rural. Nivelul socio-economic precar al familiilor, lipsa cadrelor în unele zone rurale se reflectă în datele cu privire la mortalitatea infantilă.

Cercetările arată că un copil din zona rurală este de 1,5 ori mai expus decesului în perioada luată în calcul decât unul din zona urbană.

O problemă care persistă sunt decesele copiilor de 1-5 ani la domiciliu. Astfel, din numărul total de copii de 1-5 ani decedați în anul 2014, 33,3% au decedat la domiciliu, 48,7% – în staționar și 18% în alt loc (fig.11).

Concluzii: în ultimii ani, Republica Moldova a realizat progrese importante în reducerea semnificativă a mortalității infantile, în condițiile în care în 1990 rata acesteia a fost de 22,6%. În anul 2002, rata mortalității infantile a coborât sub pragul de 15% și

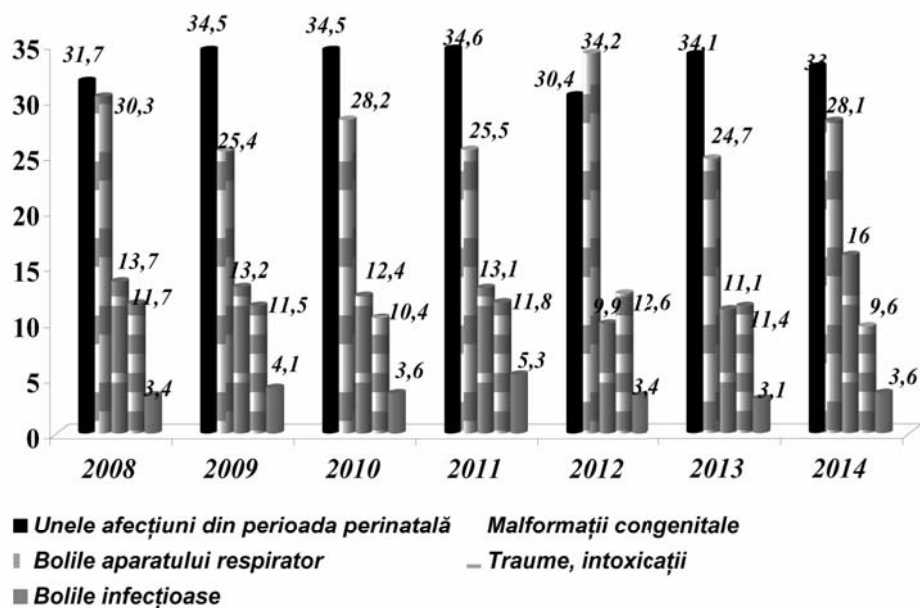


Figura 8. Structura mortalității copiilor sub 5 ani după principalele cauze de deces anii 2008 – 2014 (%)

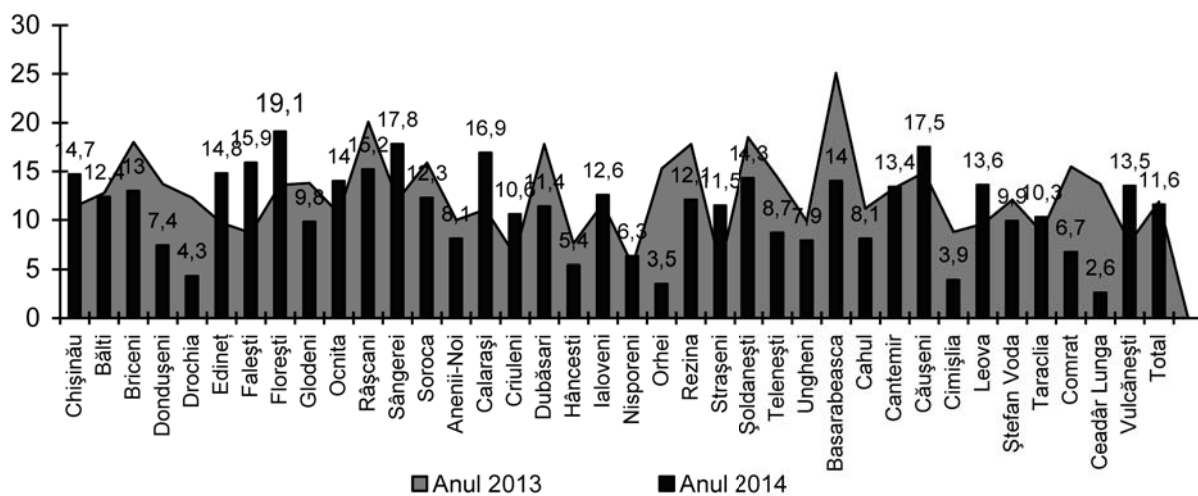


Fig. 9. Indicii mortalității copiilor sub 5 ani pe raioane în aa. 2013-2014, %

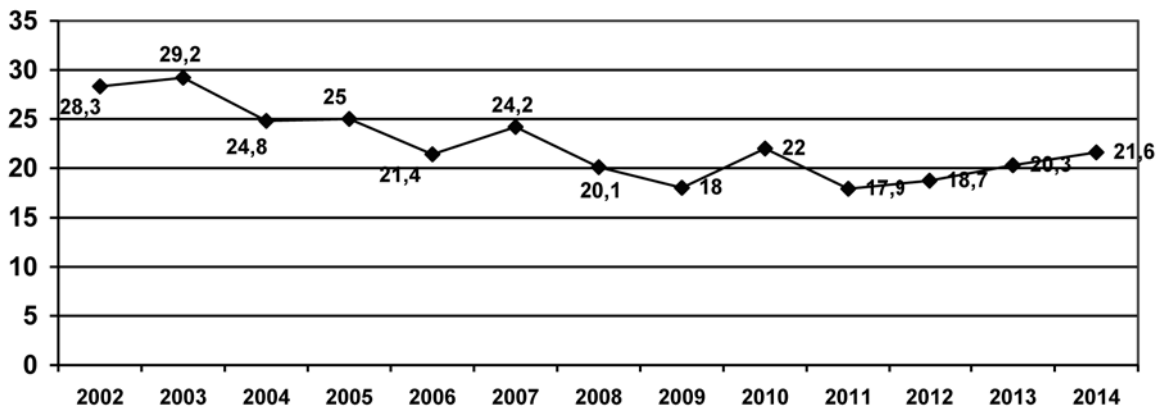


Fig. 10. Evoluția mortalității copiilor sub 5 ani la domiciliu

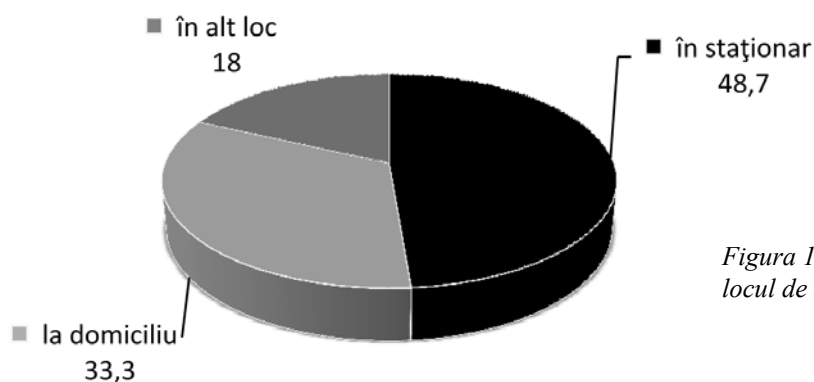


Figura 11. Mortalitatea copiilor de 1-5 ani, după locul de deces, 2014 (%)

continuă să scadă constant până la valoarea de 9,6% în anul 2014.

În ciuda acestei tendințe în general pozitive, țara noastră continuă să aibă cele mai mari rate ale mortalității infantile dintre țările Uniunii Europene – 9,6%.

Deși, la nivel național, mortalitatea infantilă a fost redusă, situația este diferită în unele localități. De exemplu, în anul 2014, cele mai înalte nivele ale mortalității infantile au fost înregistrate în raioanele Sângerei – 16,7%, Florești – 15,5%, Basarabeasca și Căușeni – respectiv 14,0%, Cantemir – 13,4%, Edineț și Fălești – respectiv 13,3%, Călărași – 13,0%, Rezina – 12,1%, Șoldănești – 11,9%, Ocnita – 11,2%.

Mortalitatea infantilă în Republica Moldova prezintă unele particularități care conduc la concluzia că există unele rezerve, insuficient exploatate, pentru reducerea acestui fenomen:

- persistă o pondere foarte mare a deceselor prin boli ale aparatului respirator (15,1% pentru 2014), în condițiile în care, în țările dezvoltate, decesele din această categorie sunt considerate evitabile;

- mai mult de 1/3 din decesele copiilor sub un an se înregistrează după prima lună de viață (în perioada postneonatală), ceea ce reprezintă o valoare de aproximativ 2 ori mai mare față de cea din alte țări europene;

- se menține o pondere mare a deceselor infantile la domiciliu (respectiv 19,4% în anul 2014);

- la copiii defavorizați social și la cei din mediul rural se înregistrează rate semnificativ mai mari ale deceselor infantile (în particular la domiciliu) comparativ cu media pe țară. Astfel de discrepanțe se explică prin accesul diferit la serviciile medicale oferite la sate și orașe, prin nivelul socio-economic scăzut al familiilor și al cunoștințelor posedate de părinți în îngrijirea și supravegherea, inclusiv a stării de sănătate, a copiilor.

La fel, și rata mortalității sub 5 ani a scăzut an de an, dar se menține o pondere îngrijorătoare a deceselor la domiciliu (33,3% în anul 2014). Rata înaltă a deceselor copiilor, survenite acasă (1/3), are la bază cauze care pot fi evitate și este explicată prin nivelul scăzut al cunoștințelor părinților referitoare la creșterea, îngrijirea și supravegherea copiilor, precum și prin in-

capacitatea de a recunoaște semnele de pericol care solicită asistență medicală de urgență. Între cauzele de deces la domiciliu, accidentele, care sunt considerate decese evitabile, au reprezentat, conform Centrului Național de Management în Sănătate, 11,4% în 2013 și 9,6% în 2014.

În linii mari, scăderea ratei mortalității infantile și a mortalității copiilor sub 5 ani, în perioada dintre 1990 și 2014, se datorează accesului sporit și calității îmbunătățite a serviciilor medicale oferite mamelor și copiilor.

Dar, deoarece printre locurile prioritare în structura cauzală a mortalității infantile și cea a copiilor sub 5 ani se enumeră maladiile căilor respiratorii, bolile infecțioase, traumele și intoxicațiile, adică patologii considerate a fi evitabile, este clar că există rezerve esențiale pentru ameliorarea situației în acest domeniu în republică.

Metodele de prevenire a mortalității infantile și a deceselor copiilor sub 5 ani și măsurile de fortificare a sănătății copiilor nu se limitează doar la asistența oferită de către sistemul de sănătate. Cunoștințele în domeniul creșterii copilului, securizării lui și supravegherea stării de sănătate au un rol foarte important în prevenirea diverselor maladii care îi afectează pe copii.

Pentru a putea acționa în vederea reducerii mortalității infantile și a deceselor copiilor sub 5 ani, este necesară evaluarea exactă a factorilor care o determină sau o influențează, urmată de identificarea și implementarea celor mai eficiente mecanisme și soluții de redresare a situației. În acest sens, sunt necesare studii pe baza cărora să fie elaborate recomandări care să fie implementate printr-o cooperare intersectorială sinergică.

Bibliografie

1. Al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova, Chișinău, 2010.
2. Anuar Statistic Medical "Sănătatea publică în Moldova, anii 2008-2014.
3. Baseline report on respiratory health in the framework of the European environment and health strategy. Technical Working Group on Priority Diseases. Brussels, Commission of the European Communities,

2003. http://ec.europa.eu/environment/health/pdf/respiratory_health.pdf

4. Butnaru A. Mortalitatea infantilă – indicator al calității vieții, al nivelului de trai este un indicator de prioritate al Organizației Mondiale a Sănătății, AMT, 2009, vol. II, nr. 4, pag. 8-10.

5. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9730):1969-87.

6. Dalbokova D., Krzyzanowski M., Lloyd S. Children's health and the environment in Europe: a baseline assessment, 2010.

7. Infant mortality from respiratory diseases. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007 (ENHIS fact sheet 3.2) http://www.euro.who.int/Document/EHI/ENHIS_Factsheet_3_2.pdf.

8. Johnson HL, Liu L, Fischer-Walker C, Black RE. Estimating the distribution of causes of death among children age 1-59 months in high-mortality countries with incomplete death certification. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(4):1103-14.

9. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379 (9832):2151-61.

10. Mortality in children and adolescents from unintentional injuries (falls, drowning, fires and poisoning), European Environment and Health Information System, December 2009,

11. Newey, C., Nolte, E, McKee, M., Mossialos, E. Raportul privind "Mortalitatea evitabilă în UE largită", http://www.euractiv.com/28/images/ISS%20Avoidable%20Mortality%20final%20%20Nov%2004_tcm28-132956.pdf

12. Nolte, E., McKee, M. Measuring the health of nations: analysis of mortality amenable to health care, *BMJ*, 2003. Nov 15; 327 (7424).

13. Raport al Organizației Mondiale a Sănătății 2012 "Statistiques sanitaires mondiales, 2012"

14. Report 2015 Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation Levels & Trends in Child Mortality

15. UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA/Population Division. Levels and Trends in Child Mortality 2015.

16. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & trends in child mortality. New York: UNICEF, 2014 16 September 2014. <http://www.childmortality.org>

17. The World Health Report 2000 - Health systems: Improving performance, WHO, 2000.

18. The World Health Report 2005. Make every mother and child count, statistical annexes. Geneva, World Health Organization, 2005 <http://www.who.int/whr/2005/annexes-en.pdf>

19. World Health Organization. Methodology for WHO mortality estimates. <http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality/en/index2.html>

20. World Health Organization. Mortality Database. http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/index.html

21. World Health Organization. WHO methods and data sources for global causes of death 2000-2011 (Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/HSI/GHE/2013.3). Geneva: World Health Organization, 2013. (available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/GHE_TR2013-3_COD_MethodsFinal.pdf).

22. Vlădescu C., Ciutan M., Mihăilă V. Rolul măsurării mortalității evitabile în aprecierea stării de sănătate a populației, Management în sănătate, 2010, XIV/3/, p. 5-11.

Natalia Vladicescu¹, Ala Curteanu², Tatiana Carauș²
OPINIILE, PERCEPȚII ȘI PROVOCĂRI PRIVIND ALĂPTAREA LA SÂN

¹ Centrul de Investigații Sociologice și Marketing „CBS-AXA”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

OPINIONS, PERCEPTIONS AND CHALLENGES FOR BREASTFEEDING

Keywords: breastfeeding, breast-milk substitute (BMS); exclusive breastfeeding (EBF); early breastfeeding (ERBF)

The Moldovan government committed to complexly approach the issues of food in general and breastfeeding especially, the programme provides the increasing of EBF quota during the first 6 months up to 70% till 2020, this seems to double the share of EBF children.

In order to assist government to achieve this goal UNICEF and Association of Perinatal Medicine of Moldova conducted a qualitative research on evaluation of perceptions and barriers regarding breastfeeding. The qualitative sociological study included 10 group discussions, 4 mini-groups and 48 deep interviews, covering all categories, which have direct or indirect tangencies with young child nutrition.

The study noted that in order to increase the quota of children EBF during the first 6 months, mothers should be informed and convinced that it is not necessary to introduce other liquids; food is diversified after the age of 6 months, in this respect, prohibiting recommendation of food products for young children; insisting on correct methods to initiate breastfeeding and fighting beliefs regarding „fat-weak milk”, „low milk production”.

РЕЗЮМЕ

МНЕНИЯ, ВОСПРИЯТИЕ И ПРОБЛЕМЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Ключевые слова: грудное вскармливание, заменитель грудного молока (ЗГМ); исключительное грудное вскармливание (ИГВ); ранее грудное вскармливание (РГВ)

Молдавское правительство обязалось комплексно решить проблемы питания в целом и особенно кормление грудью, программа обеспечивает увеличение квоты ИГВ в течение первых 6 месяцев до 70% до 2020 года, это, могло бы, удвоить долю детей ИГВ.

Для того, чтобы помочь правительству достичь эту цель, ЮНИСЕФ и Ассоциация перинатальной медицины в Молдове, провели качественное исследование по оценке восприятия и барьеров в отношении грудного вскармливания.

Качественное социологическое исследование включило 10 групповых дискуссий, 4 мини-группы и 48 глубоких интервью, охватывающих все категории, которые имеют прямые или косвенные связи с питанием детей раннего возраста.

В исследовании отмечается, что в целях повышения квоты ИГВ детей в течение первых 6 месяцев, матери должны быть проинформированы и убеждены, что не нужно вводить и другие жидкости; еда диверсифицируется в возрасте после 6 месяцев, в этой связи необходимо запретить рекомендации пищевых продуктов для детей раннего возраста; настаивая на правильных методах начала грудного вскармливания и борьбой с убеждениями в отношении „молоко с низким содержанием жира”, „недостаточно молока”.

În conformitate cu Strategia globală privind alimentația sugarilor și a copiilor mici, Guvernul Republicii Moldova și-a luat angajamentul de a aborda într-un mod complex problemele nutriției în general, și ale alăptării la sân, în special, prin Programul Național în domeniul alimentației și nutriției, pentru anii 2014-2020. Unul din cele șapte obiective incluse în program, prevede creșterea până în anul 2020 a ratei alimentației exclusive la sân în primele 6 luni de viață

până la 70%, un obiectiv curajos în condițiile în care se atestă o diminuare a ponderii copiilor alăptați exclusiv la sân, în primele 6 luni de viață – de la 46% (2005) la 36% (2012). Asociația de Medicină Perinatală din Republica Moldova și UNICEF au realizat un studiu sociologic calitativ privind atitudinile și practicile alăptării la sân.

Scopul studiului a fost identificarea și înțelegerea cauzelor întreprerii precoce a alăptării la sân și intro-

ducerii substituenților laptelui matern (SLM). Studiul sociologic calitativ a cuprins 10 discuții de grup, 4 minigrupuri și 48 de interviuri aprofundate. Subiecții cercetării au fost reprezentanți din categoriile care au tangențe directe sau indirecte cu alimentația copiilor mici, astfel au fost intervievate mame ce au copii au vârsta sub 2 ani, tați, bunici și reprezentanți ai instituțiilor medicale: neonatologi, pediatri, medici de familie, asistente medicale. De asemenea, a fost realizată o discuție de grup cu reprezentanții mass-media. Datele au fost colectate în perioada: mai - iunie 2015.

Rezultatele studiului atestă că o bună parte din mame nu au fost suficient pregătite în perioada prenatală privind posibilele probleme legate de alăptarea copiilor. Astfel, dificultățile cu care s-au confruntat în primele zile după naștere: lipsa laptelui sau așteptări prea mari privind lactația (percepția că au o cantitate prea mică de lapte); sensibilitatea/dureri ale sânilui; ragade ale sânilui etc., le-au determinat pe multe mame să opteze pentru SLM, în special în condițiile în care nu au beneficiat de consiliere adecvată.

Mai mult ca atât, unele femei au fost externate din maternitate având probleme ale sânilor, fără a li se acorda asistența necesară. Un alt aspect se referă la faptul, că în primele luni de viață, o bună parte din copii se confruntă cu colici, plânsul celor mici le determină pe unele mame să identifice și alte cauze asociate de către acestea cu insuficiența de lapte sau cu faptul că „laptele nu este suficient de gras” și în consecință „copilul nu se satură”.

Alimentarea cu SLM în primele luni de viață este una contextuală și este determinată preponderent de decizia mamei, iar în situații mai rare ea este recomandată de medici. Factorii care favorizează recurgerea la SLM se referă la:

- ✓ accesibilitatea și/sau utilizarea amestecurilor lactate în maternitate;
- ✓ nașterea gemenilor;
- ✓ o nouă sarcină;
- ✓ renunțarea copiilor la sân (acest fenomen este caracteristic în special mamelor care folosesc biberoane din diferite motive) și oferirea ocazională a amestecurilor lactate (alimentație mixtă).

În afară de cele menționate mai sus respondenții au remarcat și următoarele bariere în alăptarea exclusivă la sân:

- starea de sănătate a mamei sau a copilului: mama infectată cu HIV; cu tuberculoză activă; cu hepatită; cancer; epilepsie etc.; copilul se află în imposibilitate de a suga: născut prematur, copil „cu buză de iepure”; cu icter fiziologic prelungit, intoleranță la lactoză etc.;

- separarea copilului de mamă: naștere prin cezariană, aflarea în terapie intensivă a copilului (separarea se practică în unele instituții) etc.;

- lipsa suportului din partea familiei: suprasolicitarea mamei cu treburile casnice/copii, alimentație inadecvată, tensiuni/neînțelegeri în familie;

- intenția mamei de a alăpta sau nu: lipsa încrederii mamei în faptul că va reuși să alăpteze, în special în cazul în care copiii mai mari nu au fost alăptați, dezamăgire. Unele mame și medici percep acest lucru și ca o lipsă de insistență/lene din partea mamei;

- revenirea mamei la studii/serviciu sau plecarea acesteia la muncă peste hotare;

- viciile mamei: abuzul de alcool și droguri; consumul de tutun; comportamente și stil necorespunzător de petrecere a timpului liber;

- preocuparea, îngrijorarea mamei pentru aspectul fizic/depresie postnatală: forma sânilor sau mama are silicoane (cazuri mai rar întâlnite); siluetă (excesul de kilograme);

- accesibilitatea SLM: acestea pot fi procurate fără nici o restricție în magazine, farmacii; promovarea amestecurilor lactate, „deprinderea cu aceste produse”; oferirea gratuită pentru anumite categorii de copii.

Substituenții laptelui matern sunt în general tolerate de către respondenți, dar totodată au fost remarcate atât opinii pozitive, cât și negative privind aceste produse (vezi tabelul 1). Acest studiu, dar și alte rapoarte* atenționează asupra practicilor agresive de marketing ale companiilor care produc și distribuie SLM, iar promovarea acestora este realizată cu acordul și sprijinul cadrelor medicale.

Tabelul 1

Opinii privind utilizarea substituenților laptelui matern

Pozitive	Negative
<ul style="list-style-type: none"> • copilul poate fi alimentat și de alți membri ai familiei; • posibilitatea respectării unui regim alimentar al copilului; • copilul mănâncă suficient, nu rămâne flămând; • copilul doarme mai bine noaptea; • confortul copilului diminuează intensitatea colicilor; • folosirea SLM previne deshidratarea copiilor în primele zile de viață, până la apariția lactației. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sunt produse artificiale; • sunt costisitoare; • unele din ele conțin produse nerecomandate copiilor, cum ar fi de exemplu uleiul de palmier; • pot fi contrafăcute; • condiții de păstrare neadecvate, pot fi cu termenul expirat; • pot provoca alergii; • risc sporit de stomatite.

Familia și comunitatea susțin alăptarea la sân, însă există câteva aspecte disputate, iar aceste lucruri reprezintă provocări privind alăptarea:

- alăptarea exclusivă la sân în primele 6 luni sau copilul are nevoie și de alte lichide, în special apă;

* Harutyunyan S., Evaluarea respectării Codului internațional de marketing al substituenților de lapte matern și rezoluția ulterioară a Adunării mondiale a sănătății (AMS) în Republica Moldova, 2015

- percepțiile privind necesitatea diversificării timpurii a hranei;
- efort pentru continuarea alăptării sau recurgerea la amestecuri lactate;
- opinii diferite privind alăptatul în public;
- în perioada alăptării femeia trebuie să aibă o dietă specială sau să mănânce toate produsele, să aibă o alimentație obișnuită;
- vârsta optimă de întrerupere a alăptării;
- promovarea amestecurilor lactate;
- utilizarea laptelui de animale în alimentația copiilor mici.

Deși marea majoritatea a mamelor cunosc că laptele de animale este contraindicat bebelușilor, o parte din mame, în special cele din mediul rural, alimentează cu lapte de vacă/capra copiii încă din primele luni de viață. În acest sens, sunt două categorii de respondenți, privind utilizarea laptelui de vacă/capra:

- mame din familiile vulnerabile socio-economic, **care nu-și pot permite procurarea amestecurilor lactate**. Și în cazul acestora sunt două grupuri: mame care renunță definitiv la amestecuri și mame care folosesc laptele de vacă/capra în situațiile când nu au acces la SLM.
- mame **convinse că laptele de vacă/capra este mai natural și mai benefic** pentru copil comparativ cu amestecurile care sunt artificiale.

Vârsta de un an este cea la care o bună parte din mame renunță la alăptarea copiilor. Motivele invocate de către respondenți care determină întreruperea alăptării în jurul vârstei de un an, sunt următoarele:

- laptele nu mai este considerat important din punct de vedere nutrițional;
- copilul este considerat mare, poate fi alimentat cu diverse produse;
- copilul mușcă sânul mamei;
- refuzul copiilor de a accepta alte produse alimentare;
- mama decide să-și reia activitatea profesională;
- alăptarea devine incomodă și/sau obositoare pentru mamă, solicitarea frecventă a copilului de a fi aplicat la sân, în special noaptea;
- se consideră că alăptarea copilului după un an este în detrimentul mamei, afectează sănătatea ei.

În vederea sporirii ponderii copiilor alăptați la sân un aspect din cele mai importante și necesare se referă la **oferirea informațiilor și suportului privind alăptarea la sân de către lucrătorii medicali** la toate etapele începând de la sarcină, naștere și creșterea copilului.

Mai multe studii realizate în domeniu au accentuat și faptul că **încrederea mamei** în abilitatea sa de a iniția și a menține alăptarea este un rezultat al unei interacțiuni dinamice între nivelul de informare, așteptările femeii și aspectele practice ale alăptării, precum comportamentul copilului, suportul familiei și influența comunității [2]. **Diminuarea și controlul strategiilor de marketing privind SLM**: excluderea publicității la aceste produse în instituțiile medicale și reglementarea de către autoritățile centrale a promovării alimentației artificiale.

Concluzii.

- Alăptarea la sân este o normă în societate, mamele sunt încurajate să alăpteze. Atitudinea, practicile anterioare și cunoștințele mamelor sunt importante în decizia și predispoziția acestora de a alăpta;
- Principalele motive care determină mamele să renunțe la alăptare în primele 6 luni de viață ale copilului se referă la: problemele privind alăptarea în primele zile, îngrijorarea că copilul nu primește suficiență hrană; faptul că mama își reia activitățile anterioare (studiile sau serviciul);
- Alăptarea exclusivă la sân este profund influențată de introducerea precoce a altor lichide și alimente, aceste comportamente fiind determinate de obișnuințe și percepții ale mamelor privind necesitățile copiilor, dar și de promovarea unor produse alimentare pentru copii pentru o vârstă mai mică;
- Accesibilitatea amestecurilor lactate și promovarea acestora le determină pe mame să renunțe mai ușor la alăptare știind că au alternativă, percepută ca fiind mai comodă și totodată benefică pentru copii.

Bibliografie

1. **Harutyunyan S.** Evaluarea respectării Codului internațional de marketing al substituenților de lapte matern și rezoluția ulterioară a Adunării mondiale a sănătății (AMS) în Republica Moldova, Chișinău 2015;
2. **MacKean G., Spragins W.** The Challenges of Breastfeeding in a Complex World, A critical review of the qualitative literature on women and their partners' supporters' perceptions about breastfeeding, 2012;
3. **Vladicescu N., Saracuța A.** Evaluarea formativ-calitativă și participativă a percepțiilor și barierelor privind alăptarea la sân și identificarea modalităților de prevenire a trecerii precoce la substituenți ai laptelui matern, Asociația de Medicină Perinatală din Republica Moldova și cu susținerea financiară a UNICEF Moldova, Chișinău 2015;

Nadejda Codreanu, Iu. Pungă, Ig. Codreanu, Cristina Murşiev, Vl. Ipatii
MANAGEMENTUL CONTEMPORAN AL FORMAȚIUNILOR DE VOLUM OVARIENE
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra Obstetrică și Ginecologie
(Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)

SUMMARY

THE CONTEMPORARY MANAGEMENT OF OVARIAN MASSES

Keywords: ovarian masses, ROMA score, ovarian benign/malign tumours

Background: Nowadays, the number of onco-gynecological diseases is increasing, affecting more and more the quality of women's life. According to the National Cancer Institute, USA, 13-21% of women are diagnosed with ovarian cancer at different stages. In spite of this, screening and early diagnosis remains a challenge for the national and global medicine. Recently, an association has been established between the molecular expression of the biological marker HE4 (Human Epididymal Protein 4) and the presence of malignant ovarian tumours. HE4 has a high sensitivity and specificity when is interpreted on its own, but even better results are reached when interpreted along with the values of CA125 marker in the context of the pre-/postmenopausal status: 74-94% specificity and 75-95% sensitivity in the differentiation of benign and malignant ovarian masses. These parameters were included in the ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) score, which became a revolutionary instrument for early ovarian cancer diagnosis with benign/malign differentiation, offering the possibility of an early management initiation and reducing the number of surgical diagnostically interventions, and consequently patients' discomfort and medical expenses. Even better results can be achieved when combined with morphological index evaluation (fig. 1).

Based on these results, we began a study in which we aimed to evaluate the importance of the ROMA score utilisation in the management of women with pelvic ovarian masses.

Materials and methods: The retrospective case control study is based on the data of 208 women, 98 admitted in the Department of Gynaecology of the Nr.1 Municipal Hospital in Chişinău and 120 from other medical institutions with the diagnosis of ovarian mass in the period of 2010-2013. They were evaluated from the perspective of their age, clinical and laboratory findings and the final established diagnosis, all of these correlated with their ROMA score results.

Results and conclusions: 1. The study confirmed the clinical importance of the age criteria in making the prognosis over the ovarian mass malignancy, as the malignant tumours were encountered 80 times more frequently in the postmenopausal period ($p < 0,001$).

2. The usage of the ROMA score together with the morphological index in the primary patient evaluation helped us to differentiate the functional masses in 48,33 % of cases with their further efficient conservatory treatment, thus helping avoid surgical manipulations.

3. In 100% cases when ROMA had a high value in postmenopausal woman, malignant tumours were confirmed. Also, elevated CA125 levels associated with normal HE4 values confirmed endometriosis (and endometrial cysts) in 100%. 4. The informativity of the ROMA score allowed reducing twice the number of the surgical manipulations in women with ovarian masses. 5. Laparoscopy as first step management in these patients is appropriate only in benign and endometriotic masses and is inappropriate in functional masses and even elevating the risk of dissemination in malignant tumours.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ ЯИЧНИКОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ключевые слова: яичниковые новообразования, скор ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), доброкачественные/ злокачественные опухоли, аднексиальные массы.

Справочная информация: В настоящее время, количество онкогинекологических болезней увеличивается, затрагивая все больше и больше качество жизни женщин. По данным Национального Института Рака, США, 13-21% женщин диагностируются с раком яичников в разных стадиях. Несмотря на это, скрининг и ранняя диагностика остаются проблемой для национальной и глобальной медицины. Недавно, была установлена связь между молекулярной экспрессией биологического маркера HE4 (Human Epididymal Protein 4) и наличием злокачественных опухолей яичников. HE4 имеет высокую чувствительность и специфичности, достигая 75% при

одиночной интерпретаций, и даже лучшие результаты, когда интерпретируется в соотношении со значением маркера CA125 в контексте пре/постменопаузального статуса, достигая 74-94% специфичности и 75-95% чувствительности в дифференциации доброкачественных и злокачественных яичников новообразований. Эти параметры были включены в скор ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), который стал революционным инструментом для ранней дифференциальной диагностики яичниковых новообразований. Он предоставляет возможность раннего начала лечения, сокращения числа хирургических диагностических вмешательств и, следовательно, уменьшая дискомфорт пациентов и количество медицинских расходов. Еще лучшие результаты достигаются, когда в сочетании с ROMA учитываются данные морфологического индекса оценки (рис. 1). Основываясь на этих результатах, мы предложили себе провести исследование с целью дать оценку клинической важности ROMA в менеджменте яичниковых новообразований.

Материалы и методы: ретроспективное исследование случай-контроль было основано на данных 208 женщин с диагнозом яичниковых новообразований: 98 поступивших в отделение гинекологии муниципальной больницы № 1 в Кишиневе и 120 из других медицинской учреждений в период 2010-2013 годов. Они были оценены с точки зрения их возраста, клинических и лабораторных исследованиях и окончательного установленного диагноза. Все эти результаты были коррелированы с счетом ROMA.

Результаты и выводы: 1. Исследование подтвердило клиническую важность возрастного критерия при прогнозировании злокачественности/доброкачественности яичниковых образований, так как опухоли встречались в 80 раз чаще у пациенток в постменопаузальном периоде ($p < 0,001$).

2. Использование результатов ROMA вместе с данными морфологического индекса в первичной оценке пациента помогло нам идентифицировать функциональные массы в 48,33% случаях. Их дальнейшее эффективное консервативное лечение помогло избежать хирургические манипуляций.

3. В 100% женщин в постменопаузе у которых ROMA скор прогнозировал злокачественные опухоли данные были подтверждены. Кроме того, в 100% случаев, когда повышенный уровень HE4 сопровождался нормальным значением, CA125 был подтвержден эндометриоз (эндометриальные кисты).

4. Информативность счета ROMA позволило сократить вдвое число хирургических манипуляций у женщин с яичниковыми образованиями.

5. Лапароскопия в качестве первого шага в диагностике уместна только в случае пациенток с доброкачественными образованиями, а у пациенток с злокачественными опухолями лапароскопия может даже способствовать диссеминации.

Introducere. Importanță: Patologia tumorală ginecologică este în continuă creștere, afectând din ce în ce mai mult calitatea vieții femeilor. Mii de paciente cu cancer ovarian sau chisturi sunt spitalizate și operate în toată lumea. Potrivit *National Cancer Institute* din SUA, 13-21% din femei sunt diagnosticate cu cancer ovarian în diferite stadii.

În pofida impactului semnificativ asupra sănătății femeilor de toate vârstele, screeningul pentru cancerul de ovar încă reprezintă o provocare pentru clinicieni, fiind un domeniu insuficient studiat și dezvoltat atât la nivel național, cât și internațional. Eforturile cercetătorilor au fost orientate spre identificarea unei metode de diagnostic *neinvaziv* al formațiunilor anexiale, care ar permite depistarea lor precoce, diferențierea naturii benigne/maligne a lor și inițierea oportună a tratamentului.

În februarie 2010, FDA a aprobat un nou test diagnostic: Architect HE4 (Human Epididymal Protein 4). Deoarece țesutul ovarian normal prezintă o expresie minimă a HE4, iar în cel afectat de cancer apare o supraexpresie, acest marker biologic s-a dovedit util pentru detectarea precoce a cancerului ovarian (sensibilitatea 70 - 80 % la o specificitate de 95 - 96 %), valorile serice corelând cu expresia la nivel celular. Mai mult, atunci când este combinat cu CA125, HE4 ridică nivelul de sensibilitate pentru detectarea cancerului ovarian.

Performanța diagnostică a acestor 2 markeri, precum și importanța statusul de pre- sau post-menopauza al pacientelor au stat la baza a numeroase studii clinice în urma cărora a fost propus scorul ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), cu o sensibilitate de 75-94% și specificitate de 75-95%. Folosit împreună cu indexul morfologic (fig. 1), acest scor a revoluționat diagnosticul tumorilor ovariene, făcând posibilă estimarea probabilității malignității cancerului ovarian la paciente cu formațiune tumorală pelviană, clasificându-le în 2 grupe: cu risc scăzut și cu risc crescut pentru cancer epitelial ovarian, prin aceasta facilitând triajul pacientelor cu mase anexiale. Scorul ROMA permite diferențierea formațiunilor funcționale care pot fi supuse tratamentului conservator și a celor maligne pentru care trebuie inițiat un management rapid și radical, cu reducerea numărului intervențiilor chirurgicale nejustificate, inclusiv a celor laparoscopice, și nu în ultimul rând, cu diminuarea incomodităților și cheltuielilor pentru pacient.

Generalizând cele expuse anterior, utilizarea scorului ROMA poate oferi un diagnostic precoce, neinvaziv, non-riscant, non-stresant și mai accesibil financiar pentru paciente, ceea ce justifică aplicabilitatea și necesitatea utilizării clinice cât mai pe larg a acestui scor în detrimentul procedurilor invazive de diagnosticare.

Scopul studiului: Evaluarea importanței scorului ROMA în managementul formațiunilor ovariene.

Material și metode: Pentru realizarea scopului, a fost efectuat un studiu retrospectiv pe două loturi de paciente. Au fost selectate paciente diagnosticate clinic și paraclinic cu formațiuni ovariene. Lotul de control a cuprins 98 paciente, cu vârstele 21-68 ani, internate în secțiile Ginecologie nr. 1 și nr. 2 ale IMSP SC nr.1 din Chișinău în perioada 2010-2013, toate supuse intervenției laparoscopice în scop diagnostic. Lotul de cercetare a inclus 120 paciente, cu vârstele între 19 și 61 ani, diagnosticate cu mase anexiale în diferite instituții medicale din or. Chișinău.

Tuturor pacientelor li s-a indicat dozarea markerilor tumorali CA125, HE4 și calcularea scorului ROMA în laboratoarele Synevo, în perioada anilor 2010-2013.

Valorile de referință utilizate pentru aprecierea rezultatelor au fost:

- CA125 ≤ 35 pmol/l;

- HE4

premenopauză: 0-70 pmol/l

postmenopauză: 0-140 pmol/l

- ROMA:

a) premenopauză

$\geq 7,4\%$ - risc crescut de dezvoltare a cancerului ovarian;

$\leq 7,4\%$ - risc scăzut de dezvoltare a cancerului ovarian;

b) postmenopauză

$\geq 25,3\%$ - risc crescut de dezvoltare a cancerului ovarian;

$\leq 25,3\%$ - risc scăzut de dezvoltare a cancerului ovarian.

Rezultatele examenului morfologic au fost analizate prin prisma indexului morfologic (fig. 1).

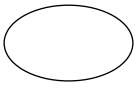
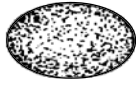


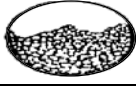
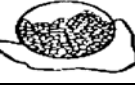
INDEXUL MORFOLOGIC		
	Volumul tumorii	Structura tumorii
0	< 10 cm ³	
1	> 10-50 cm ³	
2	> 50-100 cm ³	
3	> 100-200 cm ³	
4	> 200-500 cm ³	
5	> 500 cm ³	

Fig. 1 Indexul morfologic

Acesta se interpretează conform scorului:

Scorul	0	1	2	3	4	5
Volumul	<10 cm ³	10-50 cm ³	Mai mare de 50-100 cm ³	Mai mare de 100-200 cm ³	Mai mare de 200-500 cm ³	>500
Structura	Perete subțire, sonoluc	Perete subțire, ecogenitate difuză	Peretele îngroșat, <3mm, seturifine	Excreșcențe papilare, egale sau mai mari de 3mm în grosime	Complexă, predominant solidă	Complexă, arii solide și chisturi, umplute cu lichid extratumoral

Scorul < 5 puncte - formațiune benignă; > 5 puncte - formațiune malignă

De asemenea, a fost colectată informația din fișele medicale ale pacientelor, extrase din arhiva instituției date. Datele au fost selectate în baza unei anchete detaliate ce a cuprins 25 de întrebări. Indicii statistici au fost calculați utilizând MS Office Excel, 2010; IBM SPSS Statistics și evaluați în conformitate cu normele statistice impuse de biostatistica medicală.

Rezultatele obținute au fost analizate prin:

1. Calcularea valorii relative, a erorii standard, a valorii medii;

2. Veridicitatea rezultatelor a fost determinată prin calcularea pragului de semnificație «p», cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics;

3. Testul de semnificație t-Student, pentru a apre-

cia prezența sau lipsa semnificației e a două valori medii sau procentuale, obținute pe eșantioane.

Rezultate obținute : La studierea clinică și paraclinică a pacientelor cu formațiuni ovariene, am acordat o atenție deosebită corelației acestor parametri cu vârsta femeilor, care este un criteriu esențial în aprecierea scorului ROMA și care e necesar pentru diagnosticul diferențial benign/malign. În Figura 2 este prezentată structura loturilor de cercetare în funcție de vârsta pacientelor.

În pofida faptului ca majoritatea pacientelor incluse în studiu au fost de vârstă tânără, între 20-40 de ani (20-30 ani: 61 femei (50,88±4.56); 30-40 ani: 53 femei (53,06±5.04)), formațiunile ovariene depistate la ele s-au dovedit a fi benigne, cu prognostic favorabil pentru tratament. Pe de altă parte, pacientele cu vârsta

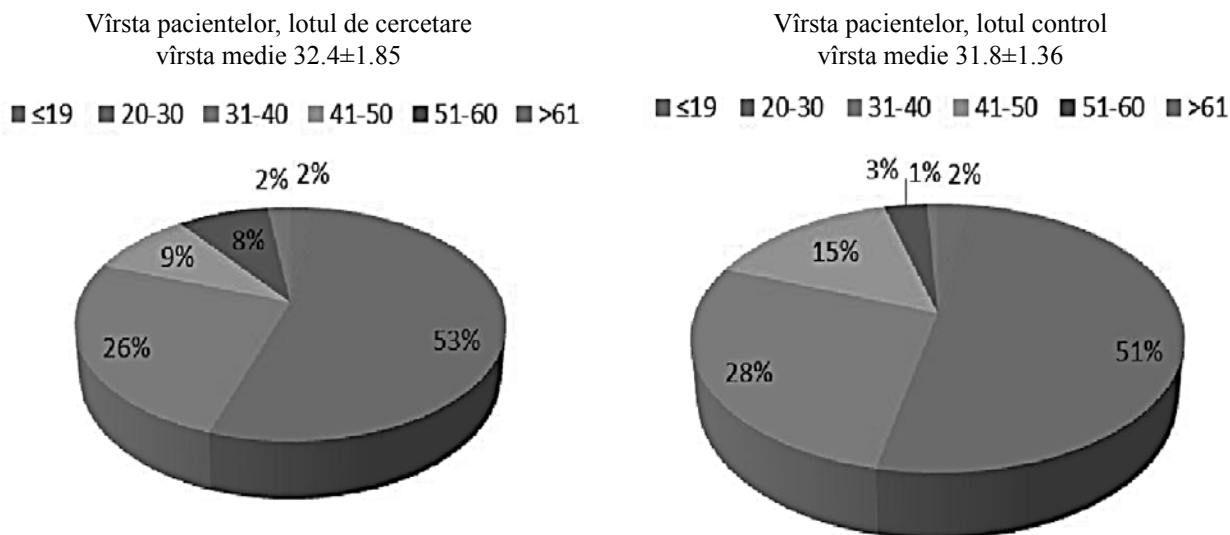


Fig. 2. Structura loturilor de cercetare în funcție de vârsta pacienților

peste 50 ani, care au fost în număr mult mai redus în cele 2 loturi (3,33±1.63 vs 8,16±2.77 de ani), au prezentat în 90% cazuri (9 din 10) formațiuni maligne. Astfel, cu cât mai în vârstă este o femeie care se adresează la medic cu o formațiune ovariană, cu atât mai mare este șansa ca această formațiune să fie malignă.

Scorul ROMA a fost calculat doar pacienților din lotul de cercetare, cele din lotul de control nefiind investigate imunologic. În urma analizei rezultatelor, am obținut următoarele date: 5 paciente (3,33%) au prezentat valori crescute ale CA125 și HE4, precum și scor ROMA mărit, 4 din ele erau în postmenopauză, având vârsta medie 55,5 ani, o pacientă era în premenopauză, cu vârsta de 37 ani. 20 paciente (16,66%) au prezentat valori crescute a CA125, iar HE4 și ROMA au fost în limitele normei. Restul 95 paciente (79,16%) au prezentat valori în limitele normei atât pentru CA125, HE4, cât și ale scorului ROMA. Corelația dintre valorile CA125, HE4 și numărul cazurilor, din totalul de 120 paciente este ilustrată în tabelul 1.

Următorul parametru analizat a fost rezultatul diagnosticului morfologic al formațiunilor anexiale depistate. În grupul de control, 14 paciente (14,28±3.54) au prezentat chisturi seroase, 16 paciente (16,32±3.73) chisturi dermoide, 6 (6,12±2.42) chisturi mucinoase, 8(8,16±2.77)chisturi papilare, 6 (6,12±2.42) chisturi hemoragice, 1 (1,02±1.01) adenocarcinoame, 23 (23,46±4.28) chisturi endometriale, 13 (13,26±3.43) chisturi foliculare, 4 (4,08±1.99) teratoame maligne, 6 (6,12±2.42) chisturi luteinice.

În lotul de cercetare 13 paciente (10,83±2.83) au prezentat chisturi seroase, 11 paciente (9,16±2.64) chisturi dermoide, 4 (3,33±1.63) chisturi mucinoase, 5 (4,16±1.83) chisturi papilare, 6 (5,0±1.99) chisturi hemoragice, 1 (0,83±0.81) chistom, 5 (4,16±1.83) adenocarcinoame, 20 (16,6±3.39) chisturi endometriale, 27 (22,5±3.81) chisturi foliculare, 25 (20,83±3.71) chisturi luteinice.

Diagnosticul clinic obținut în lotul de control au fost: 14 paciente (14,28±3.54) chisturi seroase, 16 paciente (16,32±3.73) chisturi dermoide, 6 (6,12±2.42) chisturi mucinoase, 8 (8,16±2.77) chisturi papilare, 6 (6,12±2.42) chisturi hemoragice, 1 (1,02±1.01) adenocarcinom, 23 (23,46±4.28) chisturi endometriale, 13 (13,26±3.43) chisturi foliculare, 4 (4,08±1.99) teratoame maligne, 6 (6,12±2.42) chisturi luteinice, 1 (1,02±1.01) ooforită cronică. În urma analizei datelor din fișele pacienților din lotul de cercetare, am obținut următoarele informații cu privire la diagnosticul final stabilit și managementul posttestare al pacienților: toate cele 5 (4,16±1.83) paciente care au avut valori ridicate ale CA125, HE4, ROMA au fost îndreptate la Institutul Oncologic din Chișinău, unde s-a confirmat diagnosticul de cancer ovarian : 2 paciente cu stadiul I b, una cu stadiul II a și 2 paciente cu stadiul III a și b, după FIGO. Toate pacientele au fost supuse intervenției chirurgicale specializate, combinată cu chimioterapie și radioterapie.

Tabelul. 1

Corelația dintre valorile CA125 și HE4 și numărul cazurilor, din totalul 120 pacienți

Valorile indicato-riilor	CA125+ HE4+	CA125+ HE-	CA125- HE4+	CA125- HE4-
Nr pacien-telor	5	20	0	95
%	3,3	16,6	0	79,16
P±ES	3,14±1.83	16,6±3.39	0	79,2±3.71

În cazul a 20 de paciente (16,6%), care au prezentat după testare valori crescute doar la parametrul CA125, având HE4 și scorul ROMA în limitele normei, s-a stabilit diagnosticul de chist endometrial și au fost supuse unei intervenții laparoscopice. Din numărul pacienților care au prezentat valori normale ale

CA125, HE4 și ROMA, 52 (43,33%) au fost diagnosticate cu chisturi funcționale. În calitate de tratament, s-a optat pentru managementul expectativ timp de 2-3 cicluri menstruale, urmând ca pacientele să revină pentru consultație repetată pentru stabilirea diagnosticului și alegerea unei tactici ulterioară de tratament.

În 45 cazuri au fost depistate formațiuni tumorale benigne: 13 (10,83±2.83) chisturi seroase, 11 (9,16±2.64) chisturi dermoide, 4 (3,33±1.63) chisturi mucinoase, 1 (0,83±0.81) chistom. Câte 1 pacientă (0,83%±0.81) a avut sarcină tubară și miom uterin necrotizat.

Generalizând, putem spune că în lotul de control toate 100% paciente au fost supuse unei intervenții chirurgicale, inclusiv 81 (82,65±3.82) chistectomii laparoscopice, 4 (4,08±1.99) anexectomii laparoscopice, 12 (12,24±3.31) rezecții de ovar. În lotul de cercetare, în 53 (44,16%) cazuri s-a optat pentru tratament chirurgical, care a constat în 48 (40,0±4.47) chistectomii și 5 (4,16±1.83) anexectomii laparoscopice. Doar 67 (55,83±4.53) paciente au primit tratament conservator.

Concluzii:

1. Studiul clinic a demonstrat importanța criteriului de vârstă pentru prognosticul malignității formațiunilor, tumorile maligne atestându-se de 80 de ori mai frecvent în postmenopauză, ($p < 0,001$).

2. Utilizarea scorului ROMA împreună cu indexul morfologic de primă intenție pentru evaluarea pacienților din lotul de cercetare a permis identificarea formațiunilor funcționale în 48,33% cazuri și tratamentul lor conservator.

3. Identificarea scorului ROMA cu valori crescute a permis în 100% diagnosticul formațiunilor maligne în postmenopauză, iar valorile crescute ale CA125 asociate cu valori HE4 în limitele normei au permis diagnosticarea formațiunilor endometrioze în 100% cazuri.

4. Utilizarea scorului ROMA de primă intenție în loc de laparoscopie reduce rata intervențiilor chirurgicale de 2 ori la pacientele cu formațiuni ovariene.

5. Laparoscopia ca primă intenție în managementul formațiunilor ovariene este argumentată doar în formațiunile endometrioze și cele benigne și este exagerată în cazul chisturilor funcționale, iar în cazul tumorilor maligne crește riscul diseminării.

Bibliografie

1. **Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat CB, et al.** (2012) A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics* 437-441

2. **Anderson MR, Goff BA, Lowe KA, et al.** Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):378-383

3. **Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore RG** (2012) Differential diagnosis of pelvic mass: improved

algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 22: 5-8.

4. **Berek JS, Hacker NF.** Practical gynecologic oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:238-265.

5. **Berek JS, Crum C, Friedlander M:** FIGO Cancer Report 2012: Cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012; 119: 118-129

6. **Brăila Anca Daniela, Brăila M., Semen Marin Verginia.** Tumori anexiale. Aspecte clinico-paraclinice, terapeutice și prognostice, *Gineco. Ro.*, 2007, 3 (4):256-257.

7. **Chervenak FA, Chervenak JL:** Probleme medico-legale în ecografiaginecologică și obstetricală în *Tratat de ultrasonografie în obstetrica și ginecologie*, a treia editie. București, Editura Medicală Amaltea, 2012: 64-68

8. **Crișan N., Nanu D.** – Ginecologie, Ed. revăzută și adăugită. Ed. Sănătate, Știință și Tehnică, 1997

9. **David C.** Actualități în diagnosticul și tratamentul maselor anexiale. Teză de doctorat. UMF Iași, 2008.

10. **Dijmarescu L.** Corespondente clinice și paraclinice în tumorile epiteliale ale ovarului, Craiova. 2011, p.4,11.

11. **Ferrazzi F, Zanetta G, Dordom D, Mezzopane R, Lissoni G:** Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10:192-197

12. **Hakansson F, Hodgall EV, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm SA, et al.**(2012) Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91: 496-502.

13. **Hippisley-Cox J, Coupland C** (2011) Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm. *BMJ*

14. **Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al.** Global cancer facts and figures 2007. Atlanta: American Cancer Society, 2007.

15. **Ginger J. Gardner, MD; Elizabeth L. Jewell, MD** Current and Future Directions of Clinical Trials for Ovarian Cancer *Cancer Control. Cancer Journal of the Moffitt Cancer Center* 2011;18(1):44-51. © 2011 H. LeMoffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.

16. **Goff BA, Lowe KA, Kane JC, Robertson MD, Gaul MA, Andersen MR .** Symptom Triggered Screening for Ovarian Cancer: A Pilot Study of Feasibility and Acceptability. *Gynecol Oncol.* 2011 Nov 4.

17. **Kurman RJ, Shih IeM.** Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Apr;27(2):151-60

18. **Lenhard M, Stieber P, Hertlein L, Kirschenhofer A, Fürst S, et al.** (2011) The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis

of ovarian masses. Clin Chem Lab Med 49: 2081-2088

19. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, Balogun N, Jacobs I, et al. (2012) Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. J Natl Cancer Inst 104: 114-124.

20. Milojkovic M, Hrgovic Z, Hrgovic I, Jonat W, Maass N, Bukovic D. Significance of CA 125 serum level in discrimination between benign and malignant masses in the pelvis. Arch Gynecol Obstet 2004;269(3):176-180.

21. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, et al. (2011) HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumour Biol 32: 1087-1095.

22. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, et al. (2011) The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clin Chem Lab Med 49: 521-525.

23. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, et al.(2009) A novel multiple mar-

ker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass.

24. Munteanu I. Chirurgia endoscopică în ginecologie. Timișoara, Ed. Academiei Române. 2008; p. 303-355.

25. Munteanu I: Tratat de obstetrică. Ediția II-a, Editura Academiei Române, București, 2006: 591-623 (Furau C. , Diagnosticul precoce al formațiunilor asociate sarcinii și managementul acestora, Arad, 2014, p. 8.)

26. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. Gynecol Oncol 55: S4-14.

27. Novotny Z, Presl J, Kucera R, Topolcan O, Vrzalova J, et al. (2012) HE4 and ROMA index in Czech postmenopausal women. Anticancer Res 32: 41374140.

28. Paladi Gh. Ginecologie. Chisinau 1997. pag. 22-23.

29. Вишневецкая Е.Е. Справочник по онкогинекологии. 2-е изд., переработанное и дополненное. Минск: Беларусь, 1994. 432 с.

30. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. М.:Видар, 2000. 112 с.

© Zinaida Sârbu, C. Ostrofeț, Silvia Agop

Zinaida Sârbu, C. Ostrofeț, Silvia Agop

TRATAMENTUL HOMEOPATHIC AL SINDROMULUI PREMENSTRUAL (PMS) LA ADOLESCENTE.

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetechi)

SUMMARY

THE HOMEOPATHIC TREATMENT PMS OF ADOLESCENT PACIENTIS

Key words: Guna PMS, PMS, pains.

This article provides the use of the homeopathic treatment of premenstrual syndrome in adolescents. In this study participated 25 adolescent girls with an average age $15,5 \pm 1,1$ years. The patients with PMS administered Guna - PMS for 2-3 days until the advent syndrome and all menstruation, from 20 drops 2 times a day. It was found that during treatment with Guna-PMS, the first month of treatment began with the advent of pain syndrome, which began after 15 min the pains have decreased considerable from prescribing to disappear completely in 2 hours in 17 ($68,0 \pm 0,1\%$) patients, and 5 ($20,0 \pm 0,9\%$) patients were assigned 10 drops Guna - PMS, and then the pain disappeared.

РЕЗЮМЕ

ГОМЕОПАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: Guna PMS, предменструальный синдром, боль.

В данной статье предложено применение гомеопатическое лечение предменструального синдрома у подростков. Принимали участие 25 девушек подростков, средний возраст которых $15,5 \pm 1,1$ лет. Девушкам за 2-3 дня до

появления синдрома назначали по 20 капель Гуна – PMS, 2 раза в день до 2 дня менструации. Было установлено что на фоне лечения с Гуна-PMS, в первый месяц лечения отмечено уменьшением интенсивности болевого синдрома, который начался после 15 мин. от назначения препарата. Полное исчезновение болевого синдрома отмечено у 17 (68,0±0,1%) пациенток через 2 часа, а 5 (20,0±0,9%) пациенток возникла необходимость назначения еще 10 кап. Гуна – PMS, после чего исчезли боли.

Actualitatea problemei

Sindromul premenstrual (PMS) este un sindrom ce se manifestă clinic prin dureri acute, ciclice care apar cu 1-2 zile înainte de menstruație și care persistă și în primele zile de menstruație, fiind însoțite de simptome neuro-vegetative (slăbiciune generală, grețuri, vomă, cefalee, diaree, pierderea cunoștinței). Noțiunea de PMS este egală cu cea de dismenoree, deoarece în traducere înseamnă: dis = disfuncție, meno = lunară, rhoe = hemoragie.

Conform datelor literaturii de specialitate dismenoreea are o incidență de 31-52%, iar printre adolescente se constată 7,9 - 22% [1,2,16]. Deoarece SPM conduce la schimbări în statusul psihosomatic al pacientelor, mai ales printre adolescente, la care statutul hormonal ca și celelalte organe și sisteme sunt încă în dezvoltare, este necesar de a avea în arsenal pentru tratament, preparate care ar duce la dispariția semnelor clinice, fără a influența maturizarea organismului care se finalizează definitiv, conform datelor literaturii de specialitate, la vârsta de 19 ani [2,17].

De aceea ne-am propus să efectuăm un studiu care are **drept scop** de a aprecia efectul terapeutic al preparatului homeopatic Guna – PMS în tratamentul dismenoreei la adolescente.

Pentru a realiza scopul propus au fost rezolvate următoarele sarcini.

- Aprecierea cauzei dismenoreei primare la adolescente.

- Determinarea exprimării clinice a dismenoreei la adolescente.

- Aprecierea eficacității preparatului Guna –PMS.

Studiul a fost efectuat în baza Catedrei de Obstetrică și Ginecologie FECMF, la adolescentele care se adresau ambulatoriu pentru consultație cu dismenoree.

Complexul diagnostic a inclus următoarele examinări:

- clinice: culegerea datelor clinico-anamnestice; examenul obiectiv;

- de laborator: aprecierea hormonilor sexuali în funcție de faza ciclului menstrual (CM).

În primele 7 zile ale ciclului menstrual, serologic s-a apreciat nivelul de testosteron, hormonului tireotrop (TSH), prolactinei (PrI), s-a efectuat hemoleucograma și nivelul glucozei; la a 13-14-a zi de CM s-a determinat nivelul hormonilor – foliculostimulant (FSH), lutienizant (LH), estradiol; la a 21-22-a zi de CM s-a apreciat nivelul hormonilor LH și progesteron.

- Examinări instrumentale : examenul USG-fic, pentru a exclude anomalii de dezvoltare a organelor genitale, s-a efectuat în prima fază a CM.

Conform clasificării a X-a internaționale a maladiilor, dismenoreei primare îi corespunde codul N 94.4, formei secundare a dismenoreei N 94.5, iar formei neclasificate de dismenoree - N 94.6.

Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele:

- Anomalii de dezvoltare ale organelor genitale; Infecția acută mixtă; Prezența în anamneză a vieții sexuale; Patologia extragenitală gravă; Pacientele ce nu au semnat acordul informat.

Materiale și metode. Studiul caz -control a fost efectuat în perioada aprilie-noiembrie 2012 pe un eșantion de 25 adolescente, care au fost tratate cu Guna PMS, în doze de 20 pic., de 2 ori pe zi cu 30 min până sau după masă cu 2-3 zile până la apariția dismenoreei și în zilele când simptomele ei persistau.

Pentru control am folosit datele publicate în literatură de specialitate caracteristice pentru adolescente sănătoase [17].

Preparatul homeopatic Guna–PMS, este înregistrat în Republica Moldova, reprezintă un lichid livrat în flacoane de 30 ml și are următoarea componență [18].

Guna-PMS este indicat în sindromul premenstrual (dureri menstruale, depresii, irascibilitate, cefalee, tensionarea și durerea glandelor mamare, hiperhidroză); dismenoree, sindromul menopauzal.

Guna-PMS nu are contraindicații.

Gradul de severitate al dismenoreei a fost apreciat după următoarele criterii (tab.2).

S-a evaluat efectul preparatului homeopatic Guna-PMS, cu aprecierea timpului micșorării durerii până la dispariția semnelor clinice. S-a estimat efectul preparatului peste 15 min, 30 min, o oră, o oră și 30 min.... fiecare 30 min până la dispariția completă a durerilor.

Rezultate și discuții. Analizând rezultatele obținute am constatat că vârsta medie a adolescentelor incluse în studiu a variat între 14,5 și 16,5 ani în medie 15,5 ± 1,1ani. Toate adolescentele incluse în studiu erau eleve în clasele 8 - 11 din câteva licee, dintre care 8 (32,0±0,1%) paciente proveneau din mediul rural și 17 (68,0±0,1%) din urban. Toate au menționat prezența stresului din motiv că au mult de învățat, iar 5(20,0±0,9%) paciente erau suplimentar stresate din cauza că părinții lor sunt peste hotare și ele trăiesc cu bunicile, neamuri (se tem că vor fi abandonate de părinți).

Compoziția preparatului homeopatic Guna-PMS

	<i>Denumirea substanței</i>	<i>Efectul terapeutic al substanței</i>
1.	Arsenium album 6C	Efect antidegenerativ
2.	B –estradiol 6X	Efect asemănător estrogenilor
3.	Chamomilla 6C	Efect antiinflamator
4.	Hydrastis canadensis 6C	Efect antiinflamator asupra mucoaselor. Preîntâmpină procese proliferative în țesutul limfoid.
5.	Hypophysis, Porcine 8X	Efect reglator în disfuncție și insuficiență funcțională a hipofizei
6.	Lachesis mutus 4C	Efect antiinflamator
7.	Magnesia phosphorica 6C	Ațiune catalitică asupra funcțiilor enzimatice
8.	Melatonin 4C	Efect modulator neuro-endocrin
9.	Nux vomica 6C	Efect dezitoxicant și antiinflamator
10.	Oophorium 8X	Efect stimulator asupra gonadelor
11.	Progesterone 6X	Ațiune stimulantă asupra corpului galben
12.	Sulphur 6C	Ațiune catalitică asupra funcțiilor enzimatice

Tabelul 2

Criteriile de apreciere a gravității SPM.

<i>Gradul</i>	<i>Definiție</i>
Ușor	Nu afectează activitatea socială și profesională a pacientei
Moderat	Afectează activitatea socială și profesională, dar persoana este capabilă de a funcționa și activa suboptimal.
Sever	Persoana este incapabilă să activeze personal, social și profesional; se retrage din activitățile sociale și profesionale (este rezistent PMS la tratament)

Rezultatele studiului, la fel ca și datele literaturii de specialitate, au confirmat că factori predispozanți pentru dismenoreea primară sunt stresul cronic pe care îl au adolescentele legat de școală, frica de a fi abandonați de părinții care lucrează peste hotare și frică să nu se întâmple ceva cu bunicii lor [2,3,15,6,17,].

Durerea în regiunea inferioară a abdomenului este sindromul principal acuzat de adolescente, iar pragul de sensibilitate la durere este format, după cum se știe, dintr-un echilibru al sistemelor endogene durere

și antidurere care sunt controlate de sistemul nervos vegetativ, caracterul durerii fiind dependent de tipul sistemului nervos vegetativ implicat: dacă la persoană predomină sistemul nervos vegetativ simpatic, adrenoergic, durerea este acută, laucinantă; atunci când predomină sistemul nervos vegetativ (SNV) parasimpatic, durerea este surdă, apăsătoare, săcâitoare [7,16,17,18].

Pentru a aprecia care tip de disfuncție neurovegetativă predomină în dismenoree la adolescentele estimate, am analizat datele din ancheta lor.

Tabelul 3

Semnele disfuncției neurovegetative

<i>Semnele clinice</i>	<i>SNV simpatic</i>	<i>SNV parasimpatic</i>	<i>Combinat</i>
Cefalee	++	±	+
Simțul de căldură	+	-	-
Tremurici mărit	-	+	-
Greturi	±	+++	-
T°- corpului	mărită	N	micșorată
Vârtejuri, pierderi de cunoștință	-	+	±
Diaree	-	+	-
Sufocare, aerofobie	-	-	+
Tahicardie	+	-	+
Bradycardie	-	+	-

(unde cu minus „-” se notează lipsa semnelor clinice, cu un plus „+” semnele nepronunțate și cu „++”, „+++”, simptomele pronunțate).

Astfel, analizând datele anchetei de adolescentelor, am constatat că, la pacientele cu dismenoree predomi-

nau semnele clinice caracteristice pentru SNV parasimpatic în 12 (48,0±0,7%) cazuri, ale SNV simpatic

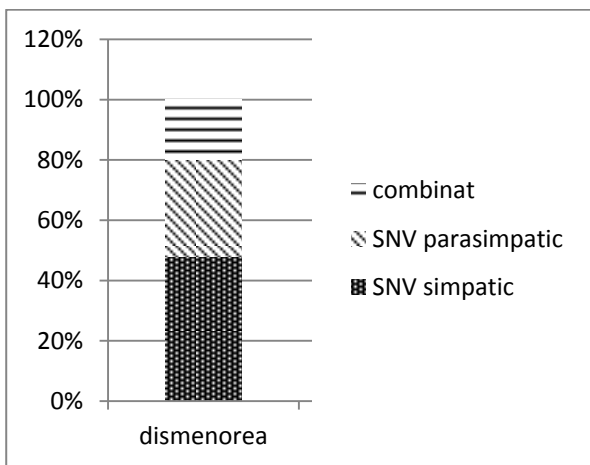


Fig. 1. Structura tipului de sistem nervos vegetativ care predomină în PMS

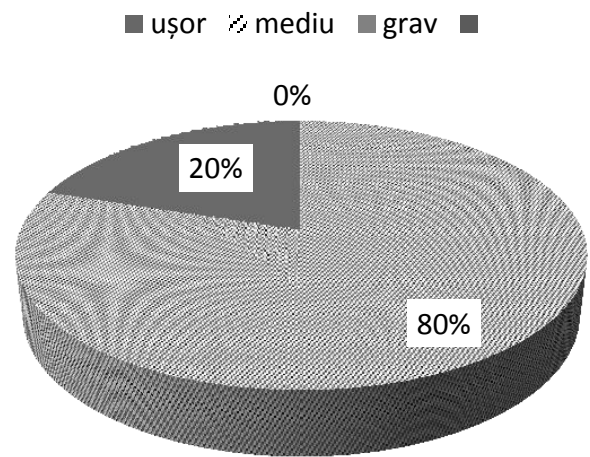


Fig. 2. Gradele de severitate al PMS

în 8 ($32,0 \pm 0,8\%$) cazuri, iar la 5 ($20,0 \pm 0,9\%$) paciente s-a determinat prezența semnelor clinice caracteristice și pentru sistemul nervos parasimpatic și pentru cel simpatic, adică forma combinată (fig.1). Menționăm că anume la aceste 5 adolescente dismenoreea decurgea cu grad sever de exprimare clinică.

Așadar putem să concluzionăm că cele 12 ($48,0 \pm 0,7\%$) paciente cu predominarea semnelor SNV simpatic prezentau gradul mediu de severitate al PMS, cele 8 ($32,0 \pm 0,8\%$) paciente cu predominarea SNV parasimpatic - gradul mediu de severitate al PMS, iar cele 5 ($20,0 \pm 0,9\%$) paciente cu forma combinată - grad grav de severitate a PMS (fig.2). Rezultatele studiului nu vin în contradicție cu datele altor autori [8,9,10,14].

Prin urmare, severitatea PMS este mai pronunțată atunci când sunt semne clinice caracteristice pentru ambele forme de sistem nervos vegetativ.

Este cunoscut faptul că hormonii sexuali acționează asupra SNV. Estrogenii – activează *SNV parasimpatic*, majorează nivelul de acetilcolină și sensibilitatea receptorilor către neurotransmițători. Progesteronul stimulează *sistemul NV simpatic*, prin creșterea nivelului de noradrenalină și adrenalină și reducerea sensibilității receptorilor către neurotransmițători [11,12,13].

Este foarte interesant faptul că, rezultatele investigațiilor hormonale la adolescentele incluse în studiu nu prezentau devieri de la valorile normale: adică toți parametrii hormonal studiați în prima fază a ciclului menstrual, la ovulație și în a doua fază a ciclului menstrual au corespuns valorilor normale pentru vârsta adolescentelor, publicate în literatura de specialitate [12, 15,16]. De aceea, rezultatele obținute ne permit să concluzionăm că PMS la adolescentele estimate era cauzată de fluctuațiile fiziologice caracteristice pentru această perioadă de vârstă a concentrațiilor normale ale acestor hormoni sexuali. Rezultatele obținute au fost utilizate pentru alcătuirea graficului de mai jos, care redă nivelul de estrogeni și progesterone în funcție de faza ciclului menstrual, și care corespund limitelor normale [17] (fig.3).

Deoarece componența preparatului homeopatic Guna-PMS constă din plante medicinale și extrase în diluări mari de glande endocrine de la animale care tratează disfuncția funcțională în sistemul cortex-ovare-organe-țintă și care nu influențează negativ maturizarea organismului în dezvoltare, în studiul de față am folosit acest preparat homeopatic, în doze de 20 pic de 2 ori pe zi [18].

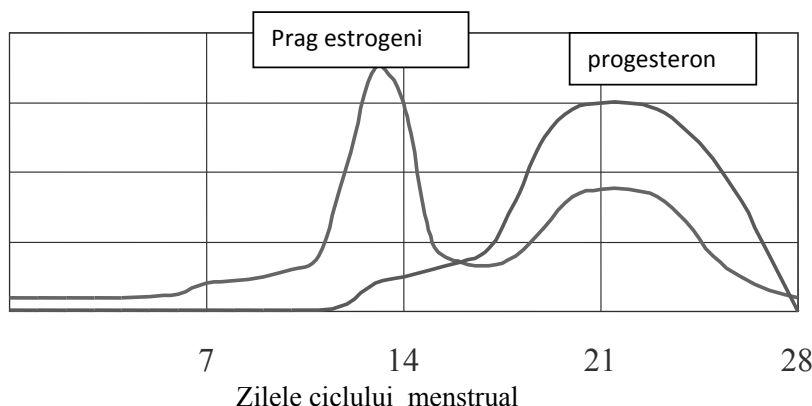


Fig. 3. Nivelul hormonilor ovarieni în funcție de faza ciclului menstrual.

Fig. 4. Timpul când a apărut efectul Guna – PMS

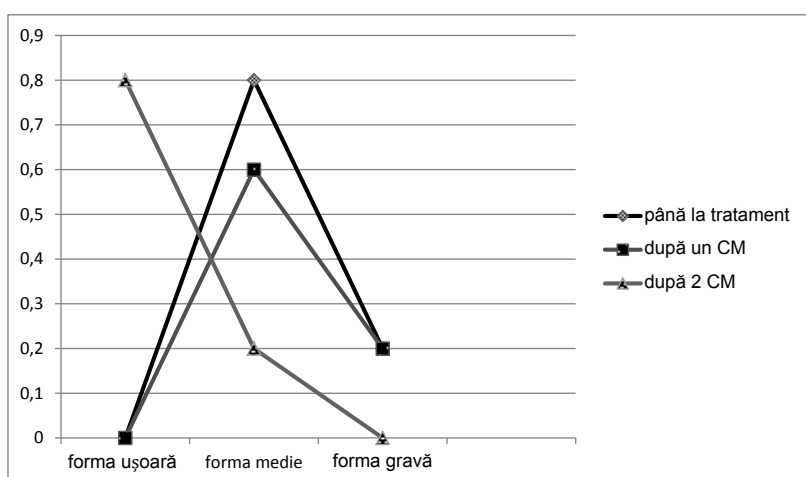
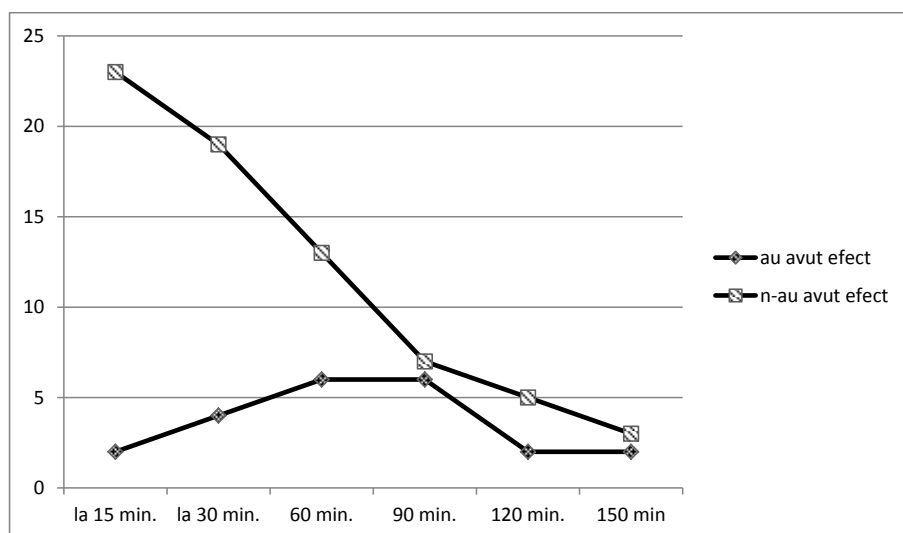


Fig.5 Efectul preparatului homeopatic Guna – PMS după 2 cicluri menstruale

Analizând rezultatele obținute în prima lună de tratament cu Guna-PMS ce țin de timpul dispariției durerii, am constatat că ultimele au început să diminueze de acum la 15 min de la administrarea celor 20 picături de Guna – PMS, cu fiecare 30 min durerea diminuea cu câte un plus dispărând după 2 ore la 17 (68,0±0,1%) paciente, iar la cele 5 (20,0±0,9%) paciente a mai fost nevoie de o doză suplimentară de 10 pic. de Guna-PMS, luată la 2 ore de la ultima administrare (fig.4).

În cel de-al doilea ciclu menstrual am recomandat luarea preparatului Guna-PMS cu 2-3 zile înainte de menstruației, pentru adolescentele care acuzau tensionarea glandelor mamare (10 (40,0±0,9%))paciente) și cele care, pe lângă tensionare mai aveau și mastalgie (5 (20,0±0,9%) paciente) am recomandat următorul regim de tratament: folosirea Guna-PMS cu 1-2-3 zile până la apariția semnelor clinice susmenționate.

Rezultatele tratamentului a fost: la 10 (40,0±0,9%) paciente la următoarea menstruație PMS a dispărut; la alte 10 (40,0±0,9%) a fost prezentă numai forma

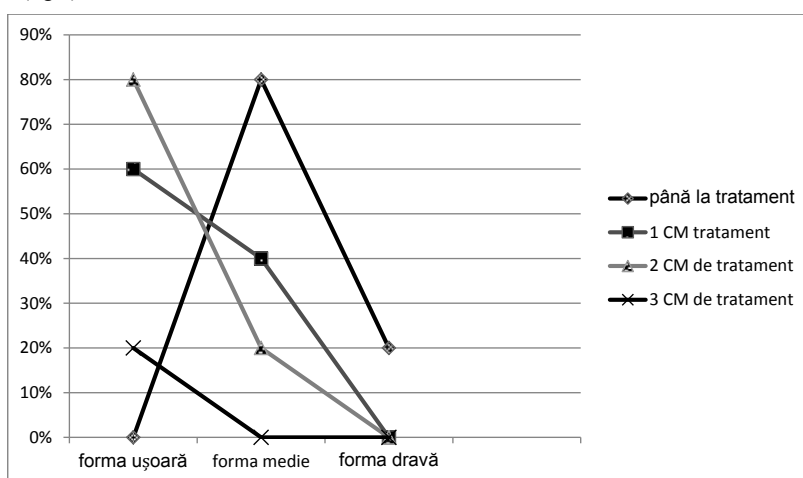
ușoară de PMS, iar la cele 5 (20,0±0,9%) paciente cu formă severă de PMS simptomele au diminuat considerabil transformându-se în formă ușoară (fig.5).

În cel de-al treilea ciclu menstrual am recomandat folosirea Guna-PMS după aceeași schemă ca în al doilea ciclu. Astfel, am constatat că semnele clinice caracteristice PMS nu s-au manifestat la 20(80,0±0,9%) paciente, iar semne clinice ușoare au fost prezente la 5(20,0±0,9%) paciente (fig.6).

Menționăm totodată că, adolescentelor estimate li s-a recomandat să continue tratamentul cu Guna – PMS pe parcursul a 6 luni încă cu doze a câte 20 pic de 2 ori pe zi, cu 1-2-3 zile înainte menstruație, pentru a menține efectul obținut, după care se va contramanda preparatul.

Adolescentele cu PMS primar înainte de administrarea preparatului Guna – PMS au nevoie de următoarele investigații: EUSG, pentru a exclude anomaliiile de dezvoltare ale organelor genitale, evaluarea statutului hormonal, pentru a exclude dereglările endocrine, hemoleucograma pentru a exclude un proces inflamator acut.

Fig. 6. Aprecierea eficacității preparatului homeopatic Guna-PMS pe parcursul a 3 cicluri menstruale



Preparatul Guna-PMS se administrează câte 20 pic., de 2 ori pe zi la 1-2-3 zile înaintea simptomatologiei PMS și pe durata menstruației, timp de 9 cicluri menstruale.

Concluzii:

1. PMS (Dismenoree) primar la adolescente este cauzată de stresul cronic îndelungat.
2. Nu s-au determinat devieri de la normă în statutul hormonal la adolescentele estimate.
3. La adolescente severitatea PMS depinde de prezența dereglări în sistemul nervos vegetativ parasimpatic și simpatic.
4. Guna-PMS este un preparat homeopatic, înregistrat în R. Moldova, care s-a dovedit a fi eficient în tratamentul sindromului premenstrual la adolescente.

Recomandări

Preparatul Guna-PMS se va administra adolescentelor în doze a câte 20 pic., de 2 ori pe zi la 1-2-3 zile de la apariția simptomatologiei pe durata menstruației, după excluderea cauzelor organice ale organelor sistemului reproductiv.

Bibliografie

1. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(2):110-6
2. Campbell EM, Peterkin D, O'Grady K, et al. Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment. *J Reprod Med* 1997;42(10):637-46
3. Chawla A, Swindle R, Long S, et al. Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? *Med Care* 2002;40(11):1101-12
4. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med* 1999;8(2):122-8
5. Freeman EW, Sondheimer SJ. Premenstrual dysphoric disorder: recognition and treatment. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:30-9
6. Gehlert S, Hartlage S. A design for studying the DSM-IV research criteria of premenstrual dysphoric di-

sorder. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997;18(1):36-44

7. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:1-23

8. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:1-23

9. Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med* 1988;33(4):340-6

10. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, et al. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 1992 Apr;45(4):377-92

11. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 1990;147(12):1634-6

12. Levrier M., Dergelle H., Bestaux Y., Bourry - Moreno M., Brun J. P. and Sally F. *Rev frans Gynec Obstet* 1988; 83: 573-6.

13. Nappi C., Farace M. J., Minutolo M., Tomasseli A. P. and Muntemagno U. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 1987; 25: 209-19.

14. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002;32(1):119-32

15. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002;32(1):119-32

16. Woods NF, Most A, Dery GK. Prevalence of perimenstrual symptoms. *Am J Public Health* 1982;72(11):1257-64.

17. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М., 2000.

18. Тираспольский И.В. Антигомотоксическая терапия в практике акушера-гинеколога М.: Арнебия, 2001,-288с. ISBN 5-9244-0006-9.

A. Serbenco, Șt. Gațcan, Victoria Trestian
REZULTATELE SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE CU PREZENTAȚIE PELVIANĂ A FĂTULUI
(studiu retrospectiv, date preliminare)

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH BREECH PRESENTATION OF FETUS
(retrospective study, preliminary data)

Key words: pregnancy, childbirth, breech presentation, fetus, complications, morbidity, mortality.

The data of a prospective study which estimated pregnancy and childbirth outcomes in women with breech presentation of fetus are presented herein. The basic group consisted of 258 pregnant women with breech presentation of fetus, which gave birth in the IIIrd level Perinatal center of the PMSI Mother and Child Institute of the Republic of Moldova. The age of patients included in the study has varied between 16 and 45 years old. The control group included 101 almost healthy pregnant women. Pregnancy and birth of 74,4% of pregnant women with breech presentation have evaluated on the basis of a worsened somatic status. The course of pregnancy was complicated by iron deficiency anemia in 42,6% of women, by preeclampsia – in 8,5%, by imminence of premature birth – in 36,4% of pregnant women. Pathology of amniotic fluid (oligo- and polihydroamniosis) was detected in 21,7% of pregnant women. 25,6% of women gave birth vaginally, in other 74,4% cases pregnancy ended by caesarean section. Labor was initiated against the background of prenatal membranes rupture in 53,5% of pregnant women. The labor has aggravated by the anomaly of contraction forces in 6,6% of pregnant women. The expulsion period of fetus was complicated by arms lifting in 3,1%, by head retaining in 1,9% of newborns. During the period of confinement there were observed subinvolution of uterus, lohiometria, endometritis in 8,1% young mothers. Obstetric maneuvers to end the birth were applied to 89% of women. 10,1% of newborns were born premature. In light asphyxia there were born 33,7% of babies, with moderate asphyxia – 7,4%, with severe – 3,1% of newborns. With respiratory distress signs there were born 11,2% of babies, 7,3% – with HIV, diabetic fetopathy – 1,4 % of babies. Infectious morbidity in newborns has made up 15,2%. Perinatal mortality was recorded in 15 (58,1%) babies, of them died antenatal 6 (2,33%) babies, intranatal – 2 (0,77%) babies and 7 (2,71%) of babies have died early neonatal.

РЕЗЮМЕ

ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ТАЗОВЫМ ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ПЛОДА
(ретроспективное исследование, предварительные данные)

Ключевые слова: беременность, роды, тазовое предлежание, осложнения, плод, новорожденный, заболеваемость, смертность.

В данной статье представлены данные исходов беременности и родов у беременных с тазовым предлежанием плода. В основную группу были включены 258 беременных с тазовым предлежанием плода, которые были родоразрешены в Перинатальном центре III уровня Института Матери и Ребенка Республики Молдова. Контрольная группа составила 101 здоровых беременных. Возраст беременных включенных в исследование был выявлен от 16 и до 44 лет. Анамнез был отягощен экстрагенитальной патологией у 74,4% беременных. Течение беременности осложнилось железодефицитной анемией у 42,5%, угрозой преждевременных родов у 36,4%, преэклампсией у 8,5% женщин. Через естественные родовые пути были родоразрешены 25,6% женщин, операцией кесарево сечением – 74,4% женщин с тазовым предлежанием плода. Преждевременный разрыв плодных оболочек наблюдался у 53,5%, аномалии родовых сил у 6,6% рожениц. Потужной период осложнился запрокидыванием ручек у 3,1%, разгибанием головки у 1,9% плодов. Субинволюция матки, лохиометра, эндометрит наблюдались у 8,1% родильниц. Акушерские пособия с целью благоприятного окончания родов применялись у 89% родильниц. Преждевременно родились 10,1%, в легкой асфиксии – 33,7%, асфиксии средней степени – 7,4% и асфиксии тяжелой степени тяжести – 3,1% новорожденных. Дисстресс синдром наблюдался у 11,2%, кровотечения в желудочках мозга у 7,3%, диабетическая фетопатия у 1,4% детей. Инфекционная заболеваемость у новорожденных составила 15,2%, перинатальная смертность – 5,8%, из которой антенатальная смертность – 2,33%, интранатальная смертность – 0,8% и ранняя неонатальная смертность – 2,7%.

Actualitatea. Problema abordată este foarte actuală pentru obstetrica contemporană din motivul că prezența pelviană a fătului poate considera influența rezultatele nașterii prin sporirea morbidității și mortalității materne și perinatale. Acest fapt este condiționat în primul rând de mortalitatea perinatală foarte ridicată - de 3-5 ori mai mare în comparație cu nașterea în prezența cefalică [1,7]. La copiii născuți în prezența pelviană se observă o morbiditate sporită cu consecințe pe viitor de afectare a dezvoltării cognitive și motorii a copilului, mai frecvent nașterea în prezența pelviană fiind asociată cu paralizia cerebrală infantilă etc. [17]. Incidența prezenței pelviene la făt până la 28 s.g. constituie în jur de 20%, iar către naștere variază de la 3-4%. Poziția normală a fătului prepartum în uter este cea în prezența cefalică în care capul se găsește mai jos de toate părțile fetale și primul trece prin canalul de naștere și primul se va degaja din fanta genitală [9,11]. Dar se întâmplă și abateri de la regulă. La 3-5,5% din femeile gravide deasupra simfizei sunt amplasate fesele (prezența fesieră), mai rar picioarele (prezența podalică) sau fesele și picioarele (prezența pelviană mixtă). Nașterea în prezența pelviană poate evolua fiziologic (fără complicații), dar frecvent în nașterea pe cale vaginală pot apărea un șir de complicații la mamă sau făt care pot periclita evoluția fiziologică a travaliului și perioada neonatală la făt, cum este prolapsul de cordon atestat în 0,5% cazuri, în comparație cu nașterile cefalice - 0,4% [2,4,10,16]. Toate acestea contribuie la o morbiditate și mortalitate sporită atât pentru mame, cât și pentru făt și nou-născut [3,14, 15]. De asemenea, la unii din acești copii, pe parcursul vieții, se determină sechele psihomotorii și cognitive [13, 14, 15].

Prezența pelviană a fătului este condiționată de mai multe cauze și factori care pot apărea în sarcină și pot influența amplasarea părții prezentate a fătului. Din aceste cauze fac parte polihidramniosul, sporirea volumului de lichid amniotic în comparație cu sarcina fiziologică, care mărește vădit mobilitatea fătului în uter, sarcina multiplă [6, 8]. Dimpotrivă, oligoamniotul, anomaliile de dezvoltare ale uterului (uter bicorn, uter dublu), miomul uterin pot contribui la limitarea și suprimarea mobilității fătului în cavitatea uterină. Placenta previa, bazinul anatomic sau clinic strâmtat, anomaliile congenitale fetale soldate cu dimensiuni mari ale capului fetal încurcă fixarea și angajarea capului fetal în strâmtoarea superioară a bazinului mic. De asemenea, o deosebită însemnătate pentru instalarea și fixarea capului fetal la sfârșit de sarcină are și intensitatea tonusului muscular uterin. Hipotonusul uterin contribuie la apariția prezenței pelviene sau transverse a fătului [8, 18].

Scopul lucrării a fost de a analiza rezultatele sarcinii și nașterii la gravidele cu prezența pelviană a fătului pentru a putea reduce morbiditatea și mortalitatea maternă și perinatală.

Material și metode. S-a efectuat analiza retrospectivă a evoluției sarcinii, nașterii și a perioadei neonatale precoce conform fișelor de naștere (*formularul 096/e*) și fișelor de observație a nou-născuților (*formularul 097/e*) internate în Centrul de perinatologie de nivelul III IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMSP IMȘIC) în perioada 01 ianuarie - 31 decembrie 2014.

În total, în perioada de timp menționată, în Centrul de perinatologie IM și C au fost asistate 6490 nașteri, dintre care 258 (3,97%) de gravide cu prezența pelviană a fătului, care au fost incluse în lotul de bază. Vârsta pacientelor acestui lot a fost între 16 și 44 de ani. Lotul martor l-au constituit 101 de gravide cu prezența craniană a fătului fiind practic sănătoase. Vârsta pacientelor din lotul martor varia între 16 și 42 de ani.

Diagnosticul de sarcină în prezența pelviană a fătului a fost confirmat ecografic repetat până la naștere. Practic, toate pacientele au fost internate în maternitatea IMSP Institutul Mamei și Copilului cu aproximativ 2 săptămâni prepartum.

Repartizarea gravidelor incluse în studiu conform vârstei și pe loturi este prezentată în figura 1.

Din *figura 1* se vede că din cele 389 gravide examinate 213 (59,33%) aveau vârsta sub 30 ani, din ele 20 ani - 24(6, 68%), între 21 și 30 - 189(52,65%), între 31 - 40 ani - 142 (39,55%) gravide și numai 4 (1,11%) paciente aveau 41 ani.

Starea nou-născuților la naștere a fost apreciată conform scorului Apgar în primul minut și în minutul cinci de viață. La naștere, în fiecare caz, în afară de medicul obstetrician, a fost prezent și medicul neonatolog care a asistat activ resuscitarea și îngrijirea nou-născutului. Diagnosticul de hipotrofie fetală s-a apreciat conform greutateii fătului la naștere mai mică de 2800 g.

Rezultate și discuții. Incidența prezenței pelviene pe parcursul sarcinii se micșorează treptat de la 20% la 28 săptămâni până la 3-5% prepartum din motivul că o mare parte din nou-născuți de sine stătător cubolta din prezența pelviană în prezența craniană. Faptul acesta este un proces activ când fătul sănătos se străduie să-și ocupe locul și poziția cea mai favorabilă în uter. Prezența pelviană persistentă pe parcursul sarcinii, în majoritatea cazurilor, este dictată de dimensiunile și patologia fătului, volumul lichidului amniotic, de anomaliile de inserție a placentei și de patologia congenitală și dobândită a uterului [5, 8, 9, 12].

În studiul nostru, s-a depistat că sarcina la pacientele cu prezența pelviană a fătului a evoluat pe un fundal somatic agravat. Maladiile somatice suportate până la sarcină care ar fi putut influența evoluția sarcinii și nașterii la gravidele cu prezența pelviană sunt prezentate în figura 2.

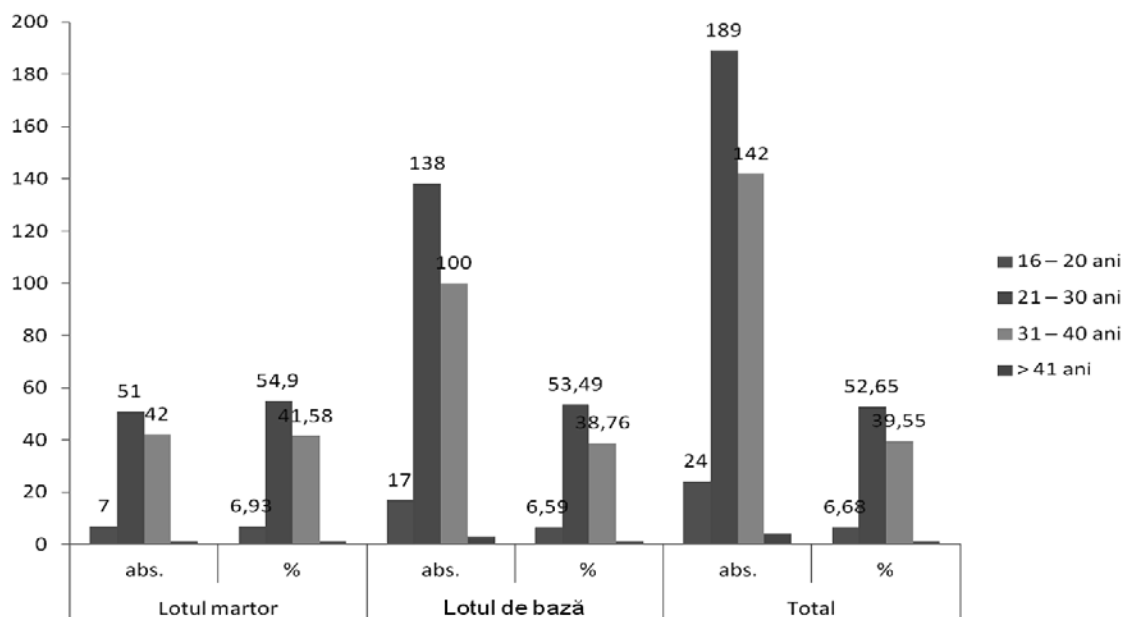


Fig. 1. Repartizarea pacientelor examinate după vârstă și pe loturile de studiu

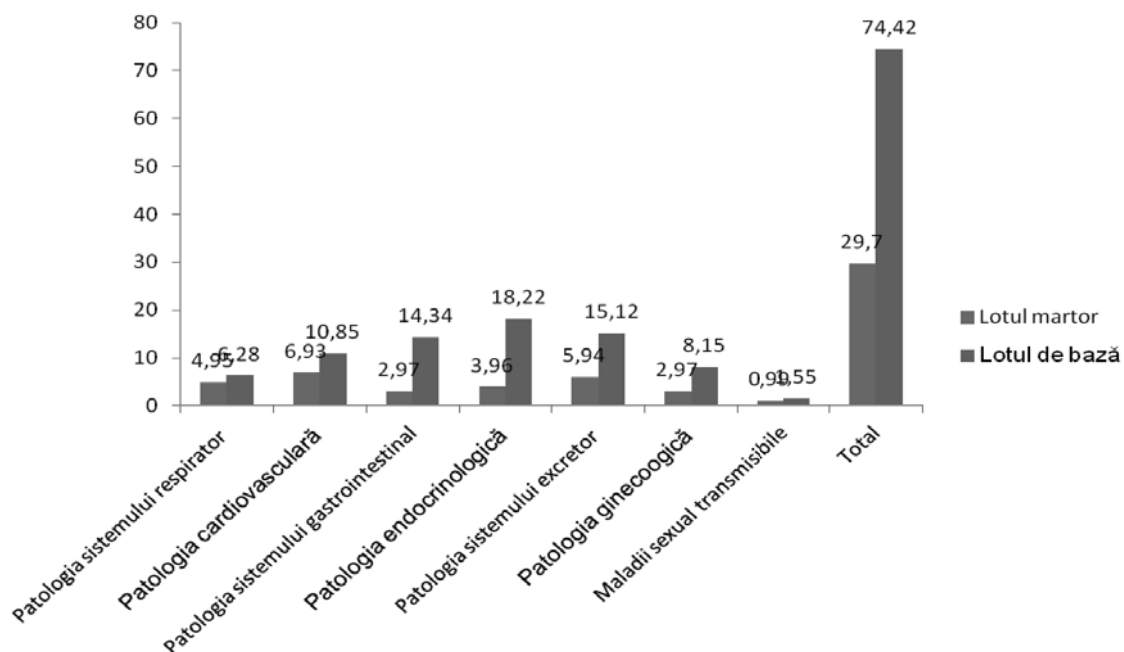


Fig. 2 Incidența maladiilor suportate în antecedente de gravidele cu prezență pelviană a fătului

După cum observăm din această figură, datele despre patologia somatică suportată de gravidele cu prezență pelviană a fătului se repartizează în felul următor: patologia endocrinologică (diabet zaharat, tiroidită, obezitate) - 47(18,22%) gravide în lotul de bază, patologia sistemului excretor (pielonefrită, urolitează) - 39(15,12%), patologia sistemului gastrointestinal (gastrită, colecistită, hepatită etc.) - 37(14,34%), patologia cardiovasculară (vicii cardiace, HTA etc.) - 28(10,85%) gravide cu prezență pelviană, comparativ cu 4(3,96%), 6(5,94%), 3(2,97%), 7(6,93%) respectiv, în lotul martor.

De menționat că patologia ginecologică a uterului (uter bicorn, uter dublu, miom uterin) s-a constatat la 21(8,14%) gravide din lotul de bază, comparativ cu 3(2,97%) din lotul martor.

Astfel, patologia extragenitală și ginecologică la pacientele cu prezență pelviană a fătului s-a depistat la 192(74,42%), comparativ cu 30(29,7%) gravide în lotul martor, ceea ce este de 2 ori mai mult.

Sarcina actuală la pacientele cu prezență pelviană a fătului a evoluat cu diverse complicații. Datele despre evoluția sarcinii la gravidele cu prezență pelviană a fătului sunt incluse în tabelul 1.

Complicațiile sarcinii la gravidele cu prezentație pelviană a fătului

Patologia suportată	Lotul mator (n=101)		Lotul de bază (n=258)	
	abs.	%	abs.	%
Iminentă de avort spontan	12	11,88	71	27,52
Disgravidie precoce	7	6,93	34	13,18
Iminentă de naștere prematură	9	8,9	94	36,43
HIS	5	4,95	26	10,08%
Preeclampsie	3	2,97	22	8,53
Anemie feriprivă	24	23,81	110	42,64
Patologia lichidului amniotic (oligo/ polihidramnios)	5	4,95	56	21,70
Placentă jos inserată, placenta previa	2	1,98	32	12,40

Din datele tabelului 1 rezultă că iminența de avort în trimestrul I se întâlnește la 71 (27,52%), disgravidie precoce – la 34 (13,18%) gravide cu prezentație pelviană a fătului, comparativ cu 12 (12,84%), 7 (6,93%) gravide în lotul mator.

A doua jumătate a sarcinii la pacientele cu prezentație pelviană a fătului se complică cu HIS la 26 (10,08%) gravide, preeclampsie – la 22 (8,53%), anemie fierodeficitară – la 110 (42,64%), comparativ cu 5 (4,95%), 3 (2,97%) și 24 (23,81%) respectiv în lotul mator.

Sarcina actuală la gravidele cu prezentație pelviană a fătului s-a complicat cu patologia lichidului amniotic (oligo- și polihidramnios) la 56 (21,70%) gravide, comparativ cu 5 (4,95%) în lotul de control. Pe lângă cele menționate mai sus, la gravidele cu prezentație pelviană a fătului s-a depistat patologia de inserție a placentei (placenta jos inserată, placenta previa) la 32 (12,40%) gravide, în comparație cu 2 (1,98%) la gravidele din lotul mator.

Analiza rezultatelor nașterii la pacientele cu prezentație pelviană a fătului a evidențiat abateri considerabile de la evoluția fiziologică a ei.

Printre femeile incluse în studiu în lotul de bază sarcina s-a finalizat cu naștere la termen la 226 (87,6%), cu naștere prematură – la 26 (10,1%), nașteri suprapurtate - la 6 (2,33%), comparativ cu 5 (4,95%) care au născut prematur și 2 (1,98%) nașteri suprapurtate în lotul de control.

Vom menționa că primipare în lotul de bază au fost 125 (48,45%) paciente, bipare – 94 (36,43%) și multipare (3- 5 nașteri) - 39 (13,12%) parturiente, comparativ cu gravide primipare 50 (49,50%), bipare - 41 (40,59%) și multipare - 10 (9,90%) în lotul mator.

În nașterile finalizate pe cale vaginală sau prin operația cezariană s-au depistat următoarele modalități de angajare a pelvisului la strâmtoarea superioară a bazinului mic: fesieră la 205 (79,46%), inclusiv fesieră decompilată la 147 (71,71%) și fesieră completă – la 58 (28,29%) gravide. Prezentația podalică s-a

constatat la 45 (15,62%) parturiente, inclusiv podalică decompilată – la 27 (60,00%) și podalică completă - la 18 (40,00%).

Din numărul total de paciente cu prezentație pelviană a fătului au născut pe cale vaginală numai 73 (28,29%) parturiente. Prin operația cezariană sarcina s-a rezolvat la 185 (71,70%), gravide, comparativ cu 92 (91,01%) și 9 (8,9%) parturiente în lotul mator. Din numărul total de operații cezariene, operație cezariană de urgență s-a efectuat la 147 (79,46%) și operație cezariană programată – la 38 (20,54%) paciente. Complicațiile în naștere la pacientele cu prezentație pelviană a fătului sunt redate în tabelul 2.

De menționat că în total pe cale vaginală au născut 66 (25,58%) parturiente cu prezentație pelviană a fătului. Trăvialul la o mare parte din parturientele lotului de bază a evoluat pe fundal de RPPA - 138 (53,49%) cazuri, circulara de cordon ombilical s-a atestat la 82 (31,73%), prolabarea de cordon ombilical - la 20 (7,75%) parturiente. Nașterea la unele parturiente cu prezentație pelviană a fătului s-a complicat cu perioadă alichidiană îndelungată - la 9 (3,49%), cu corioamninită – la 14 (5,43%) parturiente. Evoluția fiziologică a trăvialului la parturientele din lotul de bază s-a complicat cu anomalia forțelor de contracție - 8 (3,10%) cazuri, hemoragie post-partum - 17 (7,36%), dezlipirea placentei normal inserate - 6 (2,33%) parturiente. Perioada de expulzie a fătului la parturientele cu prezentație pelviană s-a agravat cu ridicarea brațelor la 8 (3,10%), reținerea capului din urmă la 5 (1,84%) paciente. Traumatismul căilor moi de naștere s-a depistat în 10 (15,15%) cazuri, comparativ cu 11 (10,89%) în lotul de control.

În legătură cu evoluția patologică a nașterii la pacientele cu prezentație podalică a fătului, pentru a evita morbiditatea, mortalitatea maternă și neonatală au fost aplicate mai multe manopere obstetricale (tab. 3).

Tabelul 2.

Complicațiile în naștere la pacientele cu prezentație pelviană a fătului

Complcațiile în naștere	Lotul martor (n=101)		Lotul de bază (n=258)	
	abs.	%	abs.	%
Naștere pe cale vaginală	92	91,1	66	25,58
Operație cezariană	9	8,9	192	74,42
RPPA	24	23,96	138	53,49
Prolabare de cordon ombilical	1	0,99	20	7,75
Circulară de cordon ombilical	18	17,82	82	31,73
Perioadă alichidiană îndelungată	2	1,98	9	3,49
Corioamnionită	1	0,99	14	5,43
Hipoxie fetală incipientă (ape verzi, meconiale)	3	2,97	15	7,75
Anomaliile forțelor de contracție	4	3,96	19	6,60
Hemoragie post-partum	2	1,98	17	7,36
Decolarea placentei normal inserate	1	0,98	6	2,33
Ridicarea brațelor	0	0	8	3,10
Reținerea capului din urmă	0	0	5	1,94
Ruptură de col, vagin	5	4,95	4	6,06
Ruptură de perineu	6	5,94	6	9,09

Tabelul 3

Manopere obstetricale aplicate în nașterea pe cale vaginală în prezentația pelviană a fătului

Manopere obstetricale	Lotul martor (n=101)		Lotul de bază (n=66)	
	abs.	%	abs.	%
Dezlipirea manuală a placentei	2	1,98	4	6,06
Controlul instrumental al uterului	3	2,97	4	6,06
Amniotomie	5	4,95	8	12,12
Perineotomie	6	5,94	46	69,70

Astfel, în nașterea per vias naturalis procedeul Tovanov a fost aplicat la 53(80,30%) parturiente, procedeul Braith – la 13(19,70%), procedeul clasic de eliberare a mânușelor – la 13 (19,70%), procedeul de eliberare a căpușorului Mauriceau-Lavret-Smeillet-Weit – la 5(7,58%).

La indicații obstetricale și fetale amniotomia s-a efectuat la 8(12,12%), dezlipirea manuală a placentei - la 4(6,06%), perineotomia – la 46(69,70%) parturi-

ente, controlul instrumental al uterului- la 4(5,48%) lăuze, comparativ cu 5(2,97%), 2(1,98%), 6(5,94%), 3(2,97%), respectiv în lotul martor (vezi tabelul 3).

Evoluția defavorabilă a sarcinii și nașterii la gravidele din lotul de bază s-a răsfrânt nefavorabil și asupra evoluției perioadei de lăuzie. Complicațiile puerperale care s-au întâlnit la acest contingent de lăuze sunt prezintate în tabelul 4.

Tabelul 4.

Complicațiile atestate în perioada post-parum la lăuzele din lotul de bază

Complicații	Lotul martor (n=101)		Lotul de bază (n=258)	
	abs.	%	abs.	%
Subinvoluția uterului și lohimetria	3	0,97	12	4,65
Endometrită	2	1,98	9	3,49
Supurarea suturii pe perineu (n=66)	1	0,99	3	4,54
Supurarea plăgii postcezariene (n=192)	0	0	11	5,73
Febră de etiologie necunoscută	4	3,96	24	9,30
Lactostază	11	10,89	21	8,14
Total	21	20,79	90	34,88

Datele din tabelul 4 ne vorbesc despre unele complicații ale perioadei de lăuzie la 90 (34,88%) paciente din lotul de bază, comparativ cu 21(20,79%) lăuze din lotul martor.

Analiza retrospectivă a stării generale a celor 258 nou-născuți ai mamelor incluse în studiu în lotul de bază depistat unele dereglări și încetinirea adaptării la mediul extern de viață la mai mulți copii.

După naștere, 144(55,81%) de copii au fost apreciați cu 8 – 10 puncte după scorul Apgar în primul minut de viață. Dereglări ale stării generale s-au depistat la 114(33,72%) de copii (vezi figura 3).

Cu scorul Apgar 6-7 puncte în primul minut de viață s-au născut 87(33,72%), comparativ cu 5(4,95 %) nou-născuți din lotul martor, iar cu 4- 5 puncte au fost apreciați 19(7,36%) copii din lotul de bază, comparativ cu 1 (0,99 %) din lotul martor. Asfixie severă (1-3 puncte Apgar) s-au prezentat 8(3,10%) nou-născuți ai mamelor din lotul de bază, comparativ cu 0 copii în lotul martor.

Repartizarea copiilor din lotul de bază (258) și lotul martor (101) în funcție de masa corporală este reprezentată în figura 4.

Astfel, în lotul de bază nou-născuții cu greutatea corporală mai mică de 1000 g au constituit 7,75%, cu 1000 –1500 g - 4,65%, cu 1500-2000 g-3,98%, cu 2001–2500 g – 5,84 %, cu 2501–3000 g - 13,59%, cu 3001– 500 g – 31,78%, cu 3051–4000 g – 29,07% și peste 4000 g-3,88% copii.

Morbiditatea la copiii născuți din mamele cu prezență pelviană este prezentată în tabelul 5.

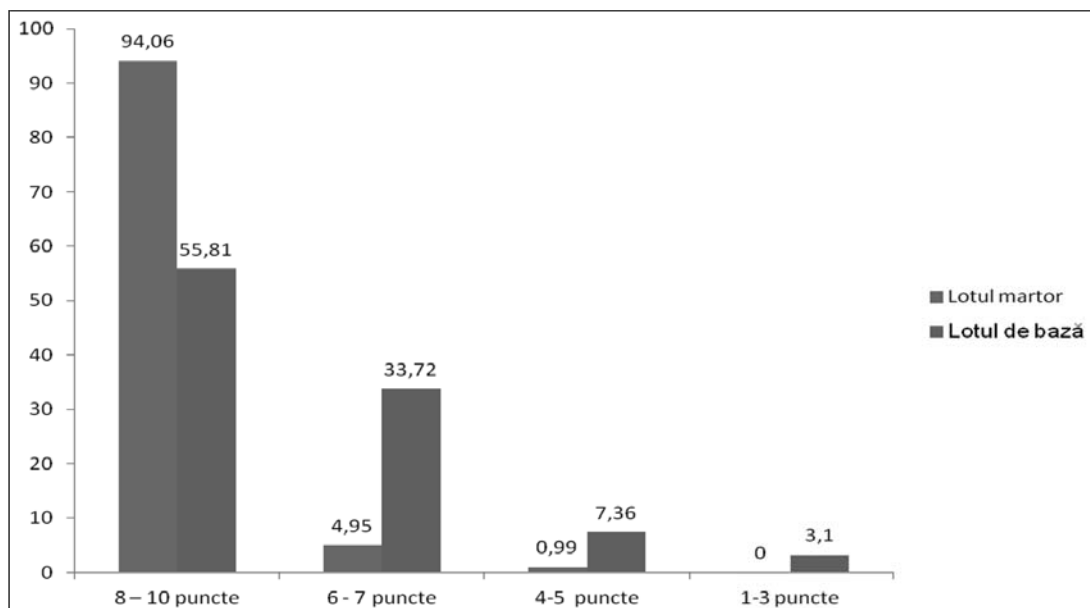


Fig. 3 . Aprecierea stării nou-născuților mamelor din lotul de bază după scorul Apgar în primul minut de viață

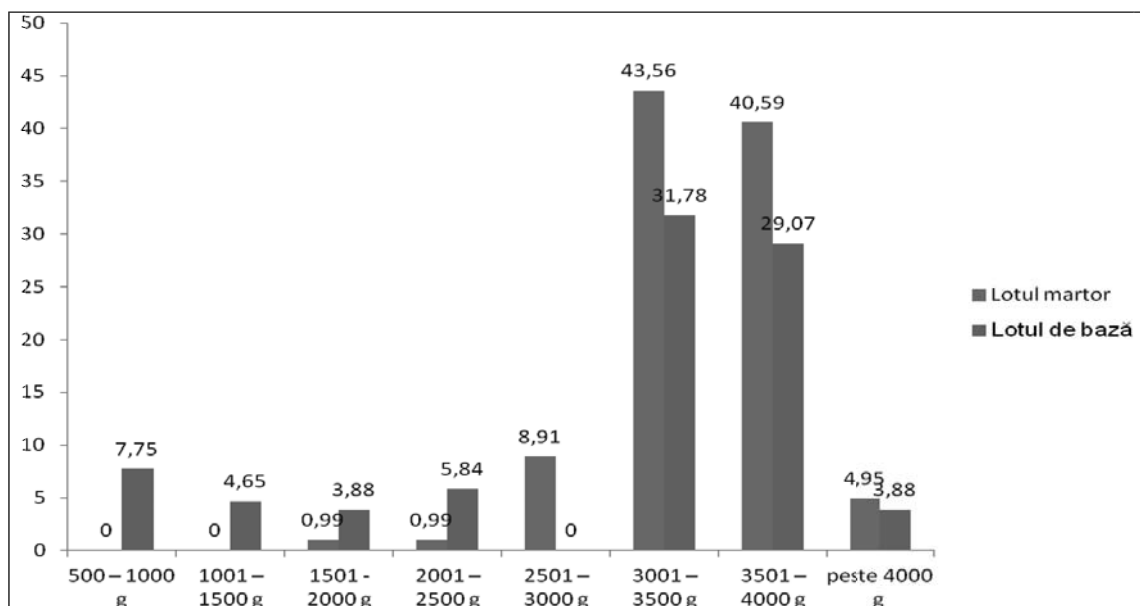


Fig. 4. Repartizarea copiilor (%) din mame cu prezență pelviană în funcție de masa corporală

Morbiditatea nou-născuților din mamele cu prezentație pelviană a fătului

Stările patologice	Lotul martor (n=101)		Lotul de bază (n=258)	
	abs.	%	abs.	%
Asfixia nou-născutului	6	5,94	124	48,06
Hipotrofie fetală	5	4,95	43	16,67
Prematuritate	2	1,98	26	10,08
Detresă respiratorie	2	1,98	29	11,24
HIV	0	0	21	8,14
Fetopatie diabetică	0		4	1,55
Malformații congenitale	1	0,99	6	2,33

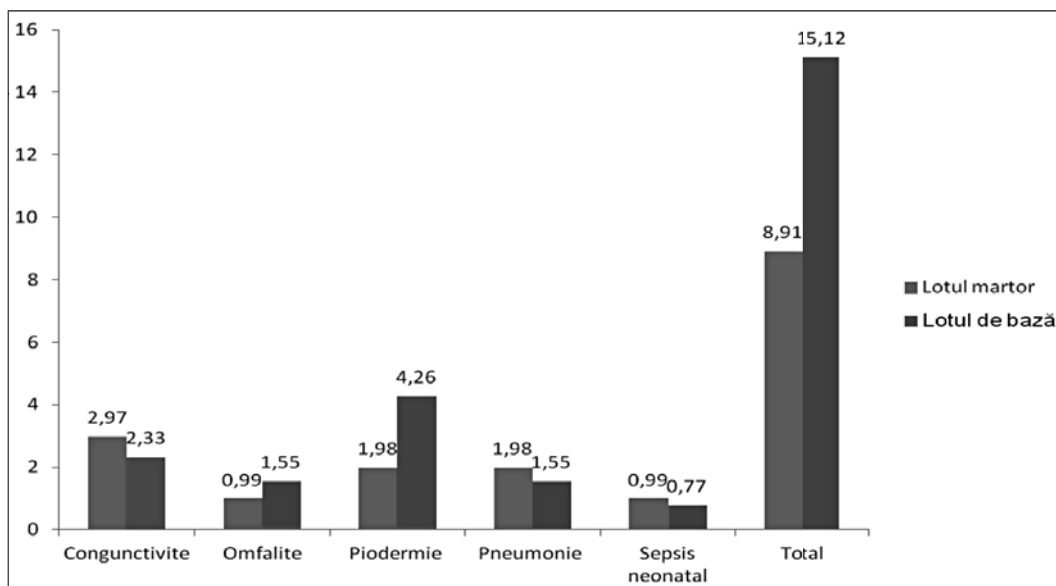


Fig. 5. Frecvența maladiilor infecțioase la nou-născuții din mamele cu prezentație pelviană

Din tabelul prezentat mai sus se vede că în lotul de bază în asfixie s-au născut 124 (48,06 %) copii, cu semne de imaturitate - 65 (25,19%), cu RDIU - 43 (14,93%), detresă respiratorie - 29 (11,24%), fetopatie diabetică - 4 (1,55%). De asemenea 6 (2,33 %) copii s-au născut cu malformații congenitale, comparativ cu 1 (0,99%) în lotul martor.

Frecvența maladiilor infecțioase ale copiilor născuți de mamele din lotul de bază este prezentată în figura 5.

Conform datelor din figura 5, morbiditatea infecțioasă generală la copiii născuți din mamele cu prezentație pelviană a fătului a constituit 39 (15,12%) cazuri, comparativ cu 9 (8,91%) în lotul martor. Rata infecțiilor în lotul de bază a fost următoarea: conjunctivite - 6 (2,33% cazuri, omfalită - 4 (1,38%), piodermie - 11 (3,82%), pneumonie - 9 (3,12%), sepsis neonatal - 1 (0,99%) caz.

Mortalitatea perinatală în lotul de bază la copiii născuți din mamele cu prezentație pelviană a fătului a constituit 15 (5,81‰ la 1000 nou-născuți vii), dintre care au decedat antenatal 6 (40%), intranatal 2 (13,3%) și neonatal precoce 7 (46,6%) copii, comparativ cu 0 cazuri în lotul martor.

Astfel, este evident că pe alocuri persistă o relație între prezentația podalică a fătului și evoluția clinică a sarcinii, nașterii, perioadelor de lăuzie și neonatală precoce la nou-născuți. Evoluția sarcinii la pacientele cu prezentație pelviană a fătului studiate este însoțită, mai frecvent, de iminență de avort, iminență de naștere prematură, sporirea ratei de complicații în naștere (ruperea prematură a membranelor, anomalii ale forțelor de contracție, prematuritate, asfixia nou-născutului etc.), aplicarea mai frecventă a manoperelelor și procedeele obstetricale în urgențele apărute în naștere, traumatism matern, complicații (subinvoluția uterului, lohiometra, endometrită, febră de etiologie necunoscută, hipogalactie), creșterea incidenței hipotrofiei fetale, sindromul detresei respiratorii, complicațiile septic.

Datele prezentate în studiul nostru confirmă justetea faptului că sarcina și nașterea la pacientele cu prezentație pelviană a fătului este pe drept referită la compartimentul obstetrică patologică.

Concluzii:

1. Incidența nașterilor în prezentația pelviană a fătului în Centrul de Perinatologie de nivelul III a con-

stituit 3,97%, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate (3,5%) pentru un CP terțiar.

2. Sarcina la gravidele cu prezentație pelviană a fătului a evoluat pe un fundal al patologiei somatice agravat la 74,42% paciente, care s-a complicat cu iminență de avort, naștere prematură în 63,9% cazuri, gestoza tardivă – în 18,6%, patologia lichidului amniotic – în 21,7%, inserție patologică a placentei – în 12,4% cazuri.

3. Factorii de risc care au contribuit la angajarea patologică a fătului cu pelvisul la strâmtoarea superioară au fost următorii: patologia ginecologică (uterul bicorn, uterul dublu, miomul uterin), patologia lichidului amniotic (oligo-, polihidramnios), circulara cordonului ombilical, inserția patologică a placentei, multiparitatea, greutatea mică a fătului etc.

4. Nașterea la aceste paciente a evoluat pe fundal de RPPA la 53,3%, cu circulară de cordon ombilical la 31,7% gravide, anomaliile forțelor de contracție s-au diagnosticat la 6,6%, hemoragiile post-partum la 7,36% paciente și s-a finalizat pe cale vaginală la 25,6% și prin operație cezariană la 74,4% gravide.

5. Cu scop de terminare a nașterii pe cale vaginală au fost aplicate mai multe manopere obstetricale (procedeul Țovianov, Braith, procedeul clasic de eliberare a mânușelor, Mauriceau-Lavret-Smeillet-Veit etc.) în total în 69,6% cazuri.

6. Perioada post-parum la aceste lăuze s-a complicat cu subinvoluția uterului, lohimetria, endometrită, supurația plăgii postcezariene, plăgii pe perineu ș.a. la 34,9% femei.

7. Evoluția patologică a sarcinii și nașterii au avut impact negativ și asupra fătului: în asfizie de diferit grad s-au născut 48,06% copii (ușoară 33,7%, asfizie medie – 7,4%, și asfizie severă – 3,1% nou-născuți; simptome de detresă respiratorie s-au depistat la 10,07%, de hipotrofie fetală la 14,93% și de prematuritate la 22,7% copii.

8. Morbiditatea infecțioasă la nou-născuții din mamele cu prezentație pelviană a fătului a constituit 15,12%, comparativ cu 8,91% în lotul martor; mortalitatea perinatală a constituit 5,8%, inclusiv antenatală la 2,33%, intranatală la 0,77%, neonatală precoce la 2,71% nou-născuți.

Bibliografie

1. **Paladi Gh., Cernetchi Olga, Tabuică Uliana.** Rezultatele revizuirii tacticii de conduită a sarcinii și nașterii în unele patologii obstetricale. Buletin de perinatologie, 2001, nr. 3, p. 75 – 82.

2. **Hudiță G. I., Bănceanu G.** Asistența la naștere în prezentație pelviană. Materialele Congresului Național de Obstetrică și Ginecologie, 2002, p. 57 – 59.

3. **Rietberg C.C. Th., Elferink-Stinkens P. M., Bbrand R. et al.** Term breech presentation in The Netherlands from 1995 to 1999: mortality and morbidity in relation to the mode of delivery of 33,824 infants. BJOG:

an Intern. J. Obstetr. And Gynaecol., 2003, vol. 110, pp. 604– 609.

4. **Pasupathy D., Woord A. M., Pell J. P. et. al.** Time trend in the risk of delivery-related perinatal and neonatal death associated with breech presentation at term. Intern. J. of Epidemiology, 2009, v. 38, pp490-498.

5. **Lee H. C., El-Sayed, Guld J. B.** Delivery mode by race for breech presentation in the US, 2007, 27, 147-153.

6. Management of Breech Presentation at Term. RANZCOG College Statement: C-Obs 11, Review: March 2015.

7. **Мусаев О. Х., Мусаева К.О., Раджабова Ш.Ш.** Акушерские и перинатальные аспекты тазового предлежания в зависимости от тактики ведения беременности и родов. Российский вестник акушера-гинеколога, 2010, № 4, с. 32-34.

8. **Стрижаков А. Н., Игнатко И., В.** Тазовое предлежание плода – новый взгляд на старую проблему. Акуш. и гин., 2007. № 5, с. 17 – 23.

9. **Чернуха Е. А., Пучко Т. К.** Тазовое предлежание плода, М. Руководства для врачей, Изд.: ГЭОТАР Медицина, 2007, 176 с.

10. **Савельева Г.М., Карганова Е.Я., Третьякова М.В.** Оправдана ли агрессия при ведении родов? Журнал акушерских и женских болезней, 2011. Т. LX, № 3, с. 24-31.

11. **Гайдукос С. Н., Ключ О. С., Резник В.А., Васильев В.В.** Должен ли стать общепринятой практикой профилактический поворот при тазовом предлежании плода?

12. **Савельева Г.М., Курцер М. А., Шалина Р. И.** Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов. Акуш. и гин.. 2000, № 5, с. 3 – 8.

13. **Ишпахтин Г. Ю., Логутова Л. С., Олексенко О. М.** Особенности морфофункционального развития яичников в зависимости от предлежания плода. Российский вестник акушера гинеколога, 2006, № 1, с. 48- 51.

14. **Катько Е. Н.** Особенности течения раннего неонатального периода при рождении плода в тазовом предлежании: Автореф. дис. канд. мед. наук, М., 1998, 27 с.

15. **Albrechtsen S, Ramussen S, Irgens LM.** Secular trends in peri- and neonatal mortality in breech presentation; Norway 1967–1994. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:508–12.

16. **Pradhan P, Mohajer M, Deshpande S.** Outcome of term breech births: 10-year experience at a district general hospital. BJOG 2005;112:218–22.

17. **Бреусенко Л.Б.** Повреждение нервной системы новорожденных, родившихся в тазовом предлежании плода. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1996, 21 с.

18. **Чернуха Е.А.** Всех ли женщин с тазовым предлежанием плода при доношенной беременности следует родоразрешить путем кесарева сечения? Акуш. и гин., 2007, № 2, с. 8-14.

Olga Tighineanu
**INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA APPROACHED THROUGH
THE EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANIZATION - EPICOM-ECCO**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

**MALADIILE INFLAMATORII INTESTINALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA PRIN PRISMA ORGANIZAȚIEI EUROPENE
DE STUDIERE A BOLII CROHN ȘI A COLITEI ULCEROASE – EPICOM-ECCO**

Cuvinte cheie: colita ulceroasă, boala Crohn, incidență, prevalență.

Introducere. Incidența bolilor inflamatorii intestinale, boala Crohn și colita ulceroasă, este supusă unor variații considerabile în întreaga lume, fluctuând între 0 și 24,3/100 000 de locuitori pentru boala Crohn, și respectiv 0 și 20,2/100 000 de locuitori, pentru colita ulceroasă, cu precădere în țările industrializate.

Material și metode: În scopul aprecierii distribuției geografice a colitei ulceroase și bolii Crohn în Europa, inclusiv Republica Moldova a fost elaborat protocolul unic – European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD, de care s-au condus 20 de centre europene. În Republica Moldova au existat 2 centre, pentru populația pediatrică, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul de gastroenterologie și pentru populația adultă, Spitalul Clinic Republican, Clinica Gastroenterologie.

Rezultate: La nivel european, Republica Moldova se plasează cu o incidență de 2,9 la 100 mii populație, pentru populația pediatrică și 4,3 la 100 mii populație, pentru populația adultă, ce o califică printre regiunile cu incidență mică din Europa de Est. În ambele loturi de pacienți, copii/adulți, incidența cea mai mare a fost în Europa de Vest 6,9 la 100 mii populație pediatrică și respective 18,5 la 100 mii populație adultă, confirmând încă o dată impactul factorilor de mediu în etiopatogenia bolilor inflamatorii intestinale.

Concluzii: Republica Moldova este o regiune cu incidență mică (2,9 - 4,3 la 100 mii populație) a maladiilor inflamatorii intestinale, deși datele naționale remarcă un trend în ascensiune.

РЕЗЮМЕ

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА В РАМКАХ ЕВРОПЕЙСКОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА – EPICOM-ECCO**

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, заболеваемость.

Предпосылка/Справочная информация: Заболеваемость воспалительных заболеваний кишечника, болезнь Крона и язвенный колит подлежат значительному изменению во всем мире, болезнь Крона приходится на долю населения от 0 и 24,3/100 000, и, соответственно язвенный колит на долю населения от 0 и 20,2/100 000, с уменьшением в промышленных зонах.

Материалы и методы: С целью определения географического распространения язвенного колита и болезни Крона в Европе, включительно в Республике Молдова, был разработан единый акт/протокол – Совместное европейский изучение воспалительного заболевания кишечника – EC IBD, которым руководствовались 20 европейских центров. В Республике Молдова существовало 2 центра, для населения детей, ПМСУ Институт Матери и Ребенка, Отделение гастроэнтерологии и для взрослого населения, Республиканская Клиническая Больница, Клиника гастроэнтерологии.

Результаты: На европейском уровне Республика Молдова находится с уровнем заболеваемости от 2,9 на 100 тысяч населения, для населения детей, и для взрослого населения 4,3 на 100 тысяч населения, что определяет/квалифицирует с меньшей заболеваемостью в Восточной Европе. В обеих группах пациентов, детей / взрослых, заболеваемость была высокой в Западной Европе от 6,9 на 100000 детского населения, и, соответственно от 18,5 на 100 000 взрослого населения, еще раз подтвердив, влияние факторов окружающей среды в этиопатогенезе воспалительного заболевания кишечника.

Выводы: Республика Молдова является регионом с малой заболеваемостью (2,9-4,3 на 100 тысяч населения) воспалительных заболеваний кишечника, хотя национальные данные отмечают тенденцию роста.

Introduction.

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are less widespread compared to other gastrointestinal diseases, but their medical and social impact is major, being determined by severe development associated with various complications, indefinite therapeutic approaches and tactics. In addition, over the past decades IBD, ulcerative colitis and Crohn's disease are characterized by a constant rise, with uneven geographical distribution [1, 2, 3, 5]. According to recent studies the geographical distribution of IBD has changed in the last 20 years. In most Western countries, the incidence of UC and CD has stabilized among the adult population, while in regions with a previously low incidence it has increased (Southern-Eastern Europe and Asia) [1, 2].

The incidence of inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis is subject to considerable variation worldwide, fluctuating between 0 and 24.3/100, 000 inhabitants for Crohn's disease, and 0 and 20.2/100, 000 inhabitants, for ulcerative colitis, particularly in industrialized countries. Although it is recognized that there are regions (Eastern Europe, Asia) where the level of IBD detection, and its recording is, respectively, below the level of detection in some Western European countries and in America. This does not explain the significant differences of IBD spread among these areas. Inhomogeneity of IBD spread on the world map suggests existence of certain features depending on the geographical area. Thus, maximal indices of UC prevalence were registered in the northern regions: Scandinavia, Canada and North America, with an annual increase of the disease in these areas from 8.3 to 24.5 cases per 100, 000 population. These epidemiological data allowed the experts to forecast for the coming decades an "epidemic" of IBD in Eastern Europe and Asia.

Extrapolation of incidence on the total European population records around 78 000 new cases of Crohn's disease and 178 000 cases of ulcerative colitis [1]. To assess the geographical distribution of UC and CD in Europe it was developed a unique protocol - *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease - EC IBD*, which has been followed by 20 European centers. Thus, since 2010 *European Crohn's and Colitis Organization* has initiated a new international multicenter prospective study, to which Eastern European countries joined, including the Republic of Moldova.

Purpose of study. To estimate epidemiological trends of inflammatory bowel diseases in the Republic of Moldova and to confirm the hypothesis of the west-east gradient in the distribution of ulcerative colitis and Crohn's disease in Europe by recording all new cases of UC and CD in over 25 centers.

Material and methods

In order to assess the geographic distribution of ulcerative colitis and Crohn's disease in Europe, includ-

ing the Republic of Moldova it has been developed a unique protocol - *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD*, which has been followed by 25 European centers. In the Republic of Moldova, there were two centers, PMSI Institute of Mother and Child, Department of Gastroenterology, for pediatric patients, run by Professor Ion Mihiu; and Republican Clinical Hospital, Gastroenterology Clinic, for adult population, run by Țurcanu Svetlana, PhD. The inclusion of patients in the study was based on international criteria.

Copenhagen Diagnostic Criteria for CD (at least two of the criteria present):

1. History of abdominal pain, weight loss and/or diarrhoea for more than three months.
2. Characteristic endoscopic findings of ulceration (aphthous lesions, snail track ulceration) or cobblestoning *or* radiological features of stricture or cobblestoning.
3. Histopathology consistent with Crohn's disease (epithelioid granuloma of Langerhans type or transmural discontinuous focal or patchy inflammation).
4. Fistula and/or abscess in relation to affected bowel segments.

Copenhagen Diagnostic Criteria for UC (all three of the criteria present):

1. History of diarrhoea and/or rectal bleeding and pus for more than one week or repeated episodes.
2. Characteristic endoscopic findings of continuous ulceration, vulnerability or granulated mucosa.
3. Histopathology consistent with ulcerative colitis (neutrophils within epithelial structures, cryptitis, crypt distortion, crypt abscesses).

Results

The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the Republic of Moldova were analyzed according to the National Center for Health Management of the Ministry of Health, but without nosologic specification during 2005-2014 [6]. Thus, both the incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease show a slow, but continuous increase, both among the pediatric population and adults.

Although national epidemiological data noted a slow increase in the incidence of inflammatory bowel diseases, at European level this rate ranks the Republic of Moldova (2.9 per 100, 000) among regions with a low incidence in Eastern Europe (Table 1), but in Western Europe it exceeds only Northern Italy (1.5 per 100, 000). However, Western Europe has the highest incidence (6.9 per 100, 000), followed by Central Europe (5.6 per 100, 000) and Eastern Europe at the bottom of the standings (4.7 per 100, 000).

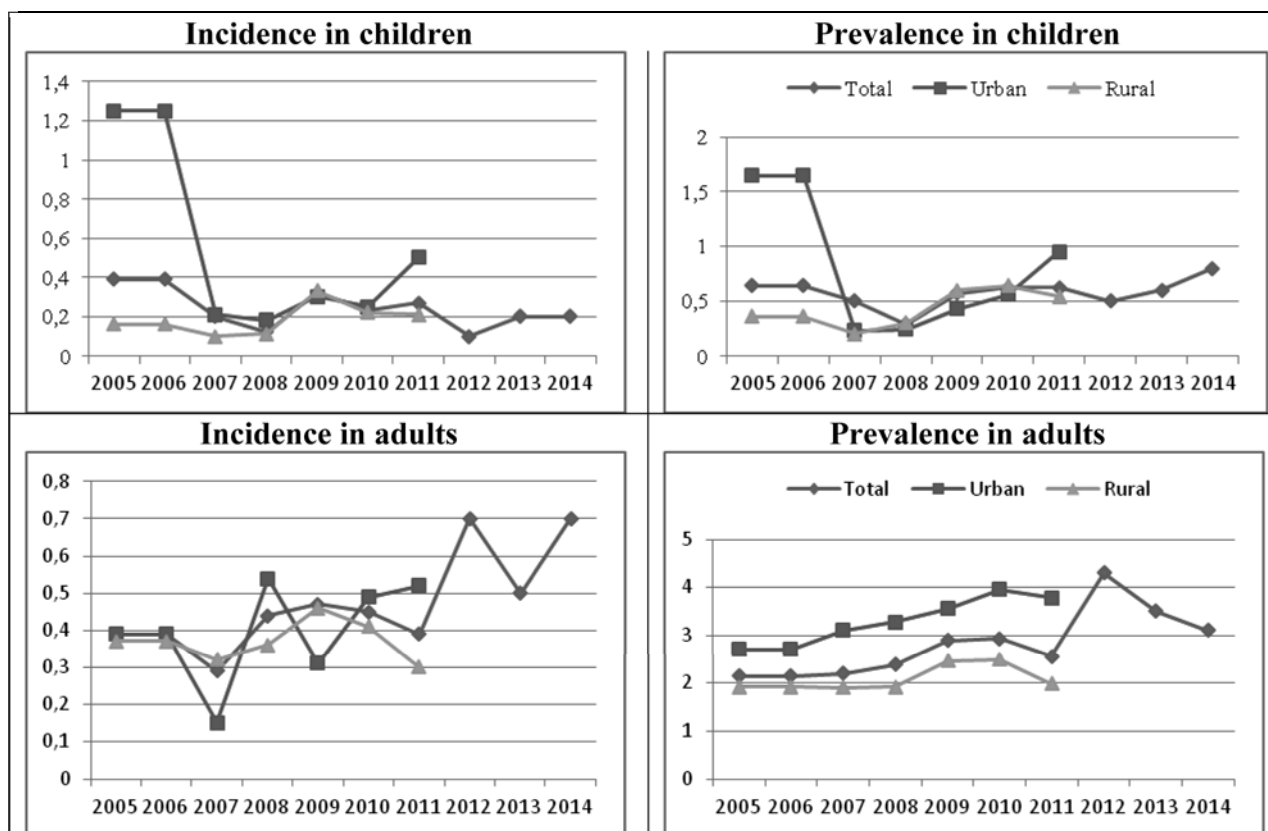


Figure 1. Incidence, prevalence in children and adults.

Table 1.

Crude incidence rates per 100,000 for inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis and inflammatory bowel disease unclassified in Europe for patients aged <15 years in 2010 [2]

	No. of patients	IBD	CD	UC	IC
Western European centres					
Denmark, Funen	6	7.1	4.7	2.4	0.0
Denmark, Herlev	4	8.1	2.0	2.0	4.0
Faroe Islands	1	9.4	0.0	9.4	0.0
Greece, Ioannina	0	0.0	0.0	0.0	0.0
Italy, Northern Italy	4	1.5	0.4	1.1	0.0
Spain, Vigo	5	6.7	4.0	2.7	0.0
Eastern European centres					
Czech Republic, Prague	3	8.0	2.7	2.7	2.7
Estonia, Southern Estonia	3	5.6	5.6	0.0	0.0
Hungary, Veszprem	2	4.7	2.3	2.3	0.0
Lithuania, Kaunas	0	0.0	0.0	0.0	0.0
Moldova, Chisinau	17/10*	2.9/4,3*	0.2	2.7	0.0
All Western European centres, median	20	6.9	1.2	2.2	0.0
All Eastern European centres, median	25	4.7	2.3	2.3	0.0
All European centres, median	45	5.6	2.0	2.3	0.0

*for adult population

Similar trends can be noticed among the adult population, Western Europe holds the standings, with an incidence of 18.5 per 100,000 population; among the countries with the highest incidence are Faroe Islands (81.5 per 100, 000 population),

Sweden, Linköping (38.3 per 100,000 population), Denmark, Funen (30.7 per 100, 000 population), while the lowest incidence is in Greece, Ioannina (9.2 per 100,000 population). This spread argues that the frequency and the evolution of disease are

influenced by socio-economic level. The peak incidence was registered in countries with a high level of economic development, an advanced medical and hygienic level.

Epidemiological research carried out in Eastern Europe showed a lower prevalence of IBD 8.1 (7.2 - 9.2) per 100, 000 population compared with Western Europe. Thus, in Eastern Europe the region with the highest incidence is Hungary, Veszprem province (23.0 per 100, 000 population), followed by the Czech Republic, Prague (12.2 per 100, 000 population), while Romania and the Republic of Moldova have the lowest incidence with 4.3 and 4.1 per 100, 000 population, respectively. Although the incidence is low compared to Eastern Europe, recent epidemiological data show a steady increase of these diseases. Some explanations of increasing spread of IBD in these regions is "westernization" of lifestyle. This concept involves lifestyle changes, conditioned by advancing industrialization, the changing pace of life and diet (low consumption of natural products and increased consumption of refined and modified products, high proportion of easily assimilated carbohydrates and lipids in relation to insufficient consumption of plant fiber).

Central Europe was highlighted as an epidemiological center between Western and Eastern Europe, with an incidence of 15.2 (14.4-16.0) per 100, 000 population. The existence of the north-south gradient was not confirmed by this study because external impact factors investigated in this study (climatic conditions, smoking, economic level of life, peculiarities of nutrition, administration of contraceptives, etc.) were absolutely insufficient to explain this hypothesis confirmed by many prospective European multicenter researches, stating that the incidence of UC and CD proved to be 40% and 80% higher in the north centers compared to the south centers.

Conclusions

1. The incidence of Inflammatory Bowel Disease in the Republic of Moldova over the last 10 years has recorded a slow rising trend, both among the pediatric population and adults.

2. Eastern Europe, including the Republic of Moldova and Romania, are characterized by a lower incidence than Eastern and Central Europe, but with an increasing trend.

3. The increase in IBD spread in Eastern Europe is determined by "westernization" of lifestyle.

4. The north-south gradient was not confirmed by this study because external impact factors investigated in this study were absolutely insufficient to explain this hypothesis.

Bibliography

1. J. Burisch, T. Jess, M. Martinato, P. L. Lakatos, and E. EpiCom, "The burden of inflammatory bowel disease in Europe," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 7, pp. 322–337, 2013.

2. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2013;in press. gradient in IBD in Europe caused by environmental factors and vitamin D level? *ECCO News* 2009:10–11.

3. Burisch J, Cukovic-Cavka S, Kaimakliotis I, et al. Construction and validation of a web-based epidemiological database for inflammatory bowel diseases in Europe An EpiCom study. *J Crohns Colitis* 2011;5:342–9.

4. EpiCom Group. EpiCom Project Website. Available at: www.epicom-ecco.eu.

5. Katalin EszterMüller, et al. Incidence and Paris Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Hindawi Publishing Corporation. *Gastroenterology Research and Practice*. Volume 2014, Article ID 904307, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/904307>

6. Centrul Național de Management în Sănătate. <http://www.cnms.md/>

Diana Clichici

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN IN THE REPUBLIC MOLDOVA

Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemitanu» Chisinau,

Republic of Moldova

SUMMARY

Keywords. Celiac disease, prevalence, epidemiology.

Introduction. Last decades are characterized not only by increased morbidity indices of celiac disease in some countries, but also by change of the evolving nature of the disease with prevalence of atypical forms. Improving diagnostic criteria of celiac disease over the past three decades has led to increased global incidence of this disorder. There is still a lack of national data on epidemiological peculiarities of celiac disease in the Republic of Moldova. The purpose of this article was to perform a retro- and prospective study to assess the share of celiac disease among the pediatric population requiring specialized medical care.

Material and methods. The research was based on a retro- and prospective study that has included all patients with intestinal malabsorption, 835 children admitted to Gastroenterology Department, PMSI Institute of Mother and Child during 2010-2014. 62 children were confirmed to have celiac disease following history taking, clinical examination, serological examination (transglutaminase tTG IgA and IgG antibodies), endoscopic and histological exam.

Results. The study was based on research of 62 children with celiac disease, aged between 2 and 17 years, with a mean age of 7.79 ± 0.14 years. Atypical form of the disease was determined in 61.29% (39 children), typical form # 32.5 (20 children), silent in 3.22% (2 children), latent 1.61% (1 child).

Conclusion. Celiac disease is a health problem affecting more and more pediatric population. To identify trends in the natural evolution of celiac disease and its impact on quality of life it is necessary to actively introduce new approaches to early diagnosis of this disease which would allow a correct and early therapeutic conduct to ensure harmonious development of the child.

Background. Celiac disease is a disorder of the small intestine caused by intolerance to gluten and related proteins in genetically susceptible people. It is a disorder whose prevalence has increased greatly in recent decades, globally estimated at 0.5% -1%.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЛЮТЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Ключевые слова. Глютеновая болезнь, преобладание, эпидемиология.

Введение. Последние десятилетия характеризуются не только ростом признаков заболевания глютеновой болезнью в некоторых странах, но также изменением эволюционного характера болезни, с преобладанием атипичных форм. Улучшения критериев по диагностике глютеновой болезни за последние 3 десятка лет, привели к росту возникновения данной патологии в мировом масштабе. В Республике Молдова еще нет данных на Национальном уровне об эпидемиологических особенностях глютеновой болезни. Целью данной статьи является проведение ретро и проспективного исследования, которое позволит оценить значимость глютеновой болезни среди детского населения, обращающегося к медицинским специалистам в данной области.

Материалы и методы. Работа была основана на ретро и проспективном исследовании, включающем всех пациентов с нарушением процессов всасывания в кишечнике, 835 детей, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ПМСУ Института Здоровья Матери и Ребенка в период с 2010-2014 г., среди которых, в результате анамнеза, клинического обследования, серологического, эндоскопического и гистологического обследования (антитела трансглутаминазы TTG IgA и IgG), 62 ребенка были диагностированы с глютеновой болезнью.

Результаты. Работа была основана на исследовании 62 детей с глютеновой болезнью, в возрасте от 2 до 17 лет, со средним возрастом $7,79 \pm 0,14$ лет. Атипичная форма болезни была обнаружена у 61,29% (39 детей), типичная форма у 32,5 # (20 детей), бессимптомная у 3,22% (2 ребенка), латентная 1,61% (1 ребенок).

Выводы. Глютеновая болезнь является проблемой здоровья, которая все больше затрагивает детское население. Для обнаружения направлений естественной эволюции глютеновой болезни, а также ее влияния на качество жизни, необходимо активное введение новых разработок по раннему диагнозу данной болезни, что приведет к правильному и раннему терапевтическому подходу для обеспечения гармоничного развития ребенка.

Introduction. Epidemiological data on the prevalence of celiac disease over recent years have undergone significant changes. Until the '70s of last century, celiac disease was considered a rare disorder, but then it was obvious that the incidence of celiac disease is much higher than previously anticipated. Currently there is an increasing trend of prevalence, determined by improving screening and diagnostic techniques.

Initially it was thought that celiac disease affects only white Europeans, but epidemiological studies in Africa, Middle East, Asia and South America have ignored this theory. The global distribution of celiac disease appears to have been caused by the consumption of wheat by humans as well as migration flows.

The prevalence of celiac disease in North America and Europe proved to be similar in symptomatic patients and those outside the risk group. In the United States celiac disease affects 0.5% -1.0% of the general population [1]. In the United States there was conducted a study by Fasano et al [2] on a lot of 13,145 subjects, by detecting specific antibodies and biopsy specific to celiac disease and as a result the following was revealed: first-degree relatives (n = 4508) and second-degree relatives (n = 1275) with biopsy of confirmed celiac disease, symptomatic patients (n = 3236) and patients outside the risk group (n = 4126). Overall prevalence of celiac disease has been estimated at 1: 133 in people who are not in risk groups, while in the risk group, the determined prevalence of 1:22 in first-degree relatives, 1:39 in second-degree relatives and 1:56 in symptomatic patients [2].

In recent years several studies in Brazil have revealed a prevalence of 1:681 in healthy blood donors [3]. The global prevalence of celiac disease in Western Europe is nearly 1% (1:100) and may be higher in northern European countries, Scandinavia, Ireland, but the UK popula-

tion tended to show a higher prevalence of celiac disease of approximately 1.0%-1.5%, although there have been studies that showed a lower prevalence in these countries. The prevalence of celiac disease among children (n=3654, age range 7-16 years) in Finland was at least 1:99 based on serum antibody and small intestine disorders [4]. Prevalence of celiac disease in the general population in northern Spain was 1:389 [5], while in adolescents in Eastern Switzerland it was 1:132 (0.75%) [6].

The North African populations (including Morocco, Algeria, Tunisia, Libya and Egypt) were recently reported to have 0.28% - 5.6% of celiac disease incidence in the general population [7-9]. Prevalence of celiac disease in asymptomatic schoolchildren in Tunisia was estimated at approximately 1:157, which is close to European prevalence. The highest frequency of celiac disease worldwide is found in Oran (Algeria) - 16.4%, reported in patients with insulin-dependent diabetes [10]. A recent serological screening of 2500 healthy Tunisian blood donors [8] showed a prevalence in the general population similar to that of Europeans - 1:355.

The Saharawi population in North Africa, that are of Arab and Berberian origin, with a high degree of consanguinity and living as refugees in the Sahara (Algeria) have the highest prevalence of celiac disease of 5.6%, known in the world today [7, 11]. This high prevalence can be explained by both genetic and environmental factors as: changing eating habits in recent decades, reducing the duration of breastfeeding and increased consumption of gluten in early life, as part of the discontinuous diet provided by Western countries as humanitarian aid [12].

Australia and New Zealand are two countries that have the highest percentage of people of Caucasian origin, with a high prevalence of wheat consumption per capita of more than 150 kg [13]. Only two preva-

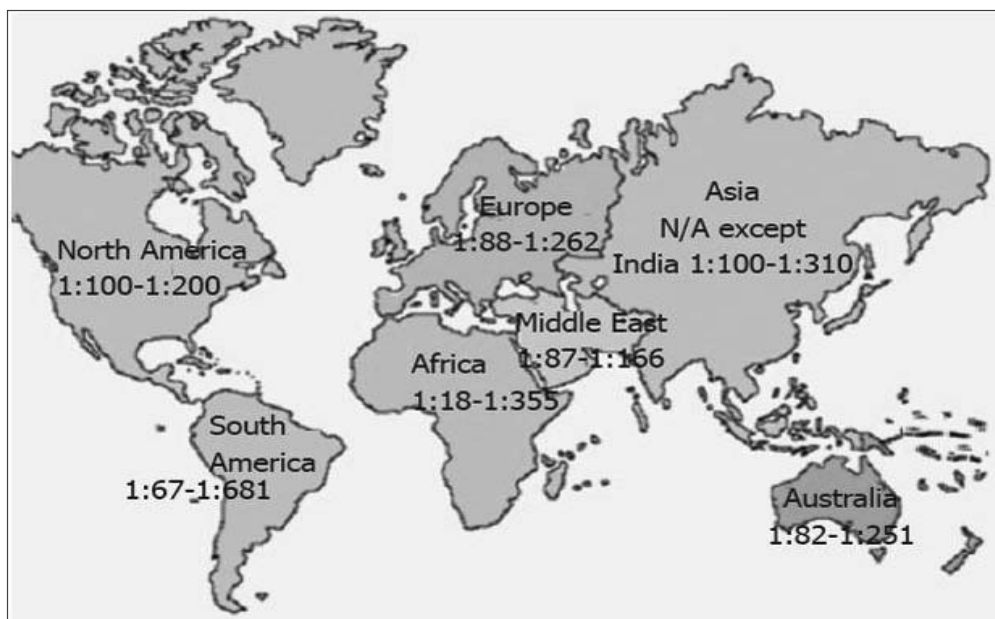


Fig 1. Prevalence of celiac disease worldwide, World J Gastroenterol. 2012 Nov 14; 18(42): 6036-6059.

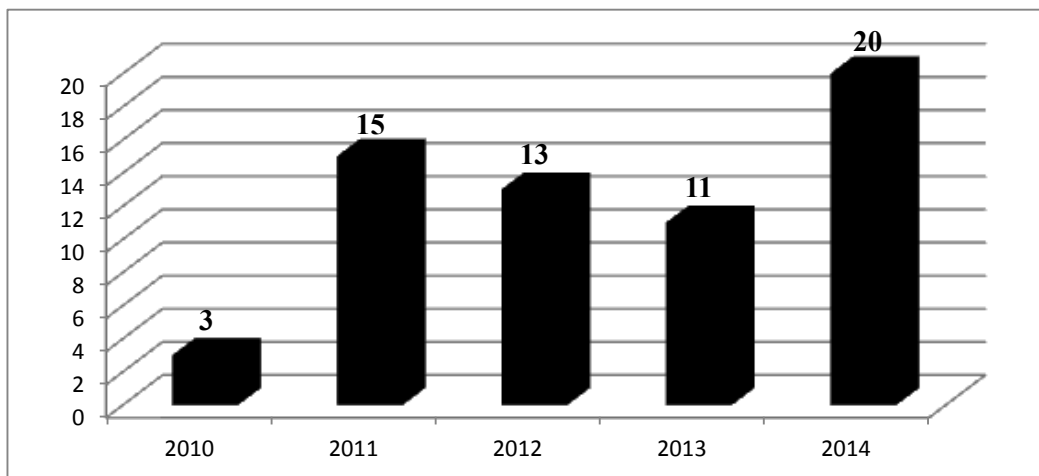


Fig. 2. Number of confirmed cases of celiac disease

lence studies have been conducted in these two countries. Out of a population of 1,064 random adults in Christchurch, New Zealand (96% Caucasian), celiac disease was confirmed histologically in all subjects with a positive serology, offering an overall prevalence of 1:82 (1.2%) [14].

A larger study on 3011 adults from a large Caucasian community in Western Australia, revealed an overall prevalence of celiac disease of 1: 251 (0.4%) of the whole population [15].

Prevalence of celiac disease in India is almost identical to that of the West Caucasian population [16]. In Punjab (northwest India), the frequency of celiac disease in schoolchildren was estimated at 0.3% [17]. This prevalence is probably underestimated.

The prevalence of celiac disease in children's first degree relatives in North India according to the European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition is 4.4% (85% positive for HLA DQ2/DQ8), which is 14 times higher than in the overall population [18].

The prevalence of celiac disease in Middle East is similar to that of Europe. [19] In Iran, Israel and Saudi Arabia [20] per capita wheat consumption is more than 150 kg per year [21]. Prevalence of celiac disease in adult blood donors in Iran, Israel, Syria, Turkey and Anatolia is 1: 166 [22], 1:157 [23] 1:62 [24], 1:87 [25], 1:100 [26]. Similar prevalence rates were determined in children in Iran (1:165, 0.6%) [27], and children in Turkey (1:115, 0.9%) [28].

Celiac disease is virtually absent in the Far East (China, Japan, Korea, Malaysia, Philippines) [12], although there were reported isolated cases of celiac disease among immigrants from these countries [48, 49]. However, it is unclear whether this is due to genetic factors or lack of gluten-containing foods. Thus, there are still a lot of questions about the prevalence and characteristics of celiac disease in many regions of the world, requiring relevant multidisciplinary research.

The last decades are characterized not only by increased morbidity indices of celiac disease in some

countries, but also by change of the evolving nature of the disease, with the prevalence of atypical forms. Implementation of a system of screening for early detection of celiac disease in the overall population, paying special attention to children from risk groups, would avoid gaps in diagnosis and provide a high quality of life to patients and prevent complications with a reserved prognosis.

Purpose of the study. To analyze epidemiological data of celiac disease in the Republic of Moldova, including the pediatric population during 2010-2014, admitted to the Gastroenterology Department of the Institute of Mother and Child.

Material and methods. The research was based on a retro- and prospective study that has included all patients with intestinal malabsorption, 835 children admitted to Gastroenterology Department of the PMSI Institute of Mother and Child during 2010-2014. Of them, 62 children, as a result of history taking, clinical examination, serological examination (transglutaminase tTG IgA and IgG antibodies), endoscopic and histological examination, were confirmed to have celiac disease.

Results

The study was based on research of 62 children with celiac disease, aged between 2 and 17 years with a mean age of 7.79 ± 0.14 years. The atypical form of the disease was determined in 61.29% (39 children), typical form in 32.5 # (20 children), silent form in 3.22% (2 children) and latent form in 1.61% (1 child).

Discussions

1. The share of celiac disease in the Republic of Moldova has been in continuous growth over the last years due to the implementation of specific serological tests and a detailed approach to each child.

2. A similarly significant increase in atypical forms was noted worldwide, leading to errors in diagnosis, which subsequently have a reserved prognosis on child's development.

3. Celiac disease is a health problem affecting more and more pediatric population. To identify the trends in the natural evolution of celiac disease and its impact

on quality of life, it is necessary to actively introduce new approaches to early diagnosis of this disease which would allow a correct and early therapeutic conduct, in order to ensure harmonious development of the child.

Bibliography

1. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2153–2159.
2. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286–292.
3. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:689–692.
4. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517–2524.
5. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398–402.
6. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:43–47.
7. Catassi C, Fabiani E, Gasparin M, Troncone R. Quantitative antigliadin antibody measurement in clinical practice: an Italian multicentre study. SIGEP Working Group on Quantitative AGA Standardization. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31:366–370.
8. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdesslem M, Yacoub-Jemni S, Ghanem H, Jeddi M, Ghedira I. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)* 2006;54:10–13.
9. Catassi C, Abu-Zakey M, Kriszad D, Fasano A. Celiac disease among school-children in Egypt: results of a pilot study. *Belfast: 11th International Symposium on Celiac Disease; 2004.*
10. Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour FZ, Touhami M. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in west Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:58–60.
11. Lionetti P, Favilli T, Chiaravalloti G, Ughi C, Maggiore G. Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps. *Lancet*. 1999;353:1189–1190.
12. Rättsch IM, Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull World Health Organ*. 2001;79:541–545.
13. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1347–1351.
14. Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:1032–1036.
15. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sultano E, Mallon DF, Olynyk JK, Cullen DJ. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust*. 2001;175:247–250.
16. Shanmugalakshmi S, Balakrishnan K, Manoharan K, Pitchappan RM. HLA-DRB1*, -DQB1* in Pirmalalai Kallars and Yadhavas, two Dravidian-speaking castes of Tamil Nadu, South India. *Tissue Antigens*. 2003;61:451–464.
17. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1622–1625.
18. Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:319–324.
19. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:492–498.
20. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:888–894.
21. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1347–1351.
22. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, Elahyfar A, Rostami K. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:475–478.
23. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, Kerner H, Eliakim R. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2589–2594.
24. Challar MH, Jouma M, Sitzmann FC, Seferian V, Shahin E. Prevalence of asymptomatic celiac disease in a Syrian population sample. *JABMS*. 2004;6:155–160.
25. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, Buyukasik Y, Sokmensuer C. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1479–1484.
26. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, Patiroglu TE, Ozbakir O, Yucesoy M. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:508–511.
27. Imanzadeh F, Sayyari AA, Yaghoobi M, Akbari MR, Shafagh H, Farsar AR. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:309–311.
28. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:689–691.



Diana Hovanscaia

UNELE ASPECTE OBSTETRICALE LA GRAVIDELE CU EPILEPSIE*USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF**(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)*

Actualitatea. Epilepsia este una din cele mai frecvente boli cronice a le sistemului nervos central. Conform datelor ILAE (Liga Internațională Antiepilepsie) pe glob se înregistrează 50 mln bolnavi de epilepsie, dintre care 80% bolnavi de epilepsie locuiesc în țările în curs de dezvoltare, 70% nu primesc tratament antiepileptic [16,17,59,61,63,64,65]. În Republica Moldova conform datelor Biroului Național de Statistică de epilepsie suferă aproximativ 60.000 mii oameni, printre care până la 15.000 mii (25%) sunt femei de vârstă reproductivă.

Pe parcursul a mai multor secole, epilepsia a fost însoțită de frică, neînțelegere, discriminare și stigmatizare, ce se răsfrânge a asupra calității vieții oamenilor cu această maladie. În China și în India, epilepsia se consideră ca un factor de nepermitere sau chiar de anulare a căsătoriilor. Până în 1970 în SUA, Anglia, Irlanda de Nord și alte țări, conform legislației, bolnavilor de epilepsie li se interzicea accesul în restaurante, teatre și alte localuri publice.

Astăzi, epilepsia este privită ca o problemă interdisciplinară la femeile de vârstă reproductivă, care a unit două direcții actuale în ginecologie și neurologie. Fertilitatea femeilor epileptice aflate sub tratament este mai scăzută decât la restul populației, dar majoritatea acestor paciente pot avea o sarcină normală și pot da naștere la copii sănătoși.

În multe țări, până în 2008, toate formele de epilepsie serveau drept indicație pentru întreruperea sarcinii. S-a dovedit că evoluția benignă a epilepsiei nu impune întreruperea sarcinii, însă necesită o abordare și conduită deosebită a sarcinii. La majoritatea femeilor cu epilepsie, dar care au beneficiat de o pregătire pregravidară, sarcina nu complică evoluția maladiei. Femeilor ce suferă de epilepsie trebuie să li se explice importanța planificării sarcinii. În epilepsia necontrolată, există următoarele pericole: acțiunea traumatică directă asupra fătului în caz de crize convulsive generalizate, hipoxia fătului ca rezultat al dezvoltării acidozei lactice în organismul matern în cazul convulsiilor tonico-clonice, moartea intrauterină a fătului în cazul statusului epileptic. Gravida cu epilepsie activă are nevoie de un tratament efectiv, dându-se preferin-

ță monoterapiei cu preparatul care permite controlul maxim al convulsiilor în doză minimă de menținere.

Definiție. Epilepsia este o afecțiune neurologică cronică manifestată prin crize epileptice recurente. Criza epileptică este un episod paroxistic având ca manifestare clinică modificări în activitatea motorie, a senzațiilor, emoțiilor, memoriei sau/și a conștiinței, datorat unei descărcări electrochimice anormale la nivel cerebral [15].

Incidența. În ultimele decenii numărul gravidelor cu epilepsie a crescut de 4 ori, iar incidența epilepsiei constituie 0,5% (1 caz la 200 de sarcini) [35,45].

Factorii de risc. Până în prezent rămân discutabile problemele ce țin de etiologia epilepsiei. Apariția epilepsiei ține în primul rând de prezența factorilor predispozanți, cauzați de leziuni organice ale creierului, care ulterior duc la schimbări neurodegenerative cu dezvoltarea sindromului convulsivant. Factorii etiologici de bază ai epilepsiei sunt prezentați în tabelul de mai jos [21].

Tabelul 1.

Factorii etiologici ai epilepsiei

Factorii etiologici ai epilepsiei	Incidența (%)
Genetici	65,5
Maladii vasculare cerebrale	10,9
Afecțiuni pre- și perinatale ale SNC	8,0
Traumatismul craniocerebral	5,5
Tumori cerebrale	4,1
Afecțiuni degenerative ale SNC	3,5
Infecții	2,5

Un rol important în dezvoltarea epilepsiei îl are predispoziția ereditară. Riscul apariției epilepsiei la copiii născuți de mame epileptice constituie 3-4%, ceea ce este de 4-6 ori mai înalt decât în întreaga populație; în cazul când mama este bolnavă acest risc este de 3,6%, când tatăl-de 2,1%. Riscul maxim este la fetițe născute de mamele bolnave (3,9%), iar cel minim (1,4%) – la fetițele cu tată bolnav. Atunci când ambii părinți suferă de epilepsie, riscul dezvoltării acesteia la copii reprezintă 10-15%. De regulă, la părinții și copiii ce suferă de epilepsie se întâlnește unul și ace-

lași tip de convulsii. Ultimele date din literatura de specialitate confirmă rolul important al factorului genetic în apariția epilepsiei și a sindromului epileptic. Acest fapt este valabil atât pentru epilepsia idiopatică cât și pentru cea simptomatică. În opinia mai multor savanți, epilepsia se transmite nu direct ca maladie, ci sub forma unor schimbări biochimice în sistemul fermentativ și metabolic, care sporesc sensibilitatea convulsivantă a creierului [8,12,13,14,31].

Clasificarea. Clasificarea Internațională a epilepsiei și sindromului epileptic a fost aprobată în a.1989 de Liga Internațională Antiepilepsie și care până în prezent este utilizată de toți medicii epileptologi din lume.

Se clasifică epilepsia conform ILAE (Liga Internațională Antiepilepsie, 1989) după următoarele principii:

1. După etiologie:

✓ Forme idiopatice (când lipsesc afecțiuni care pot fi cauza epilepsiei și epilepsia este ca o nozologie aparte).

✓ Forme simptomatice (patologia perinatală, infecțiile (meningită, encefalită, meningo-encefalite), etiologia cerebro-vasculară (ictus ischemic, hemoragic, HAS-hemoragie subarahnoidiană), tumori, chisturi, modificări structurale la RMN, TCC).

✓ Forme criptogene (se referă la sindroame cu etiologie neclară).

2. După tipul crizelor epileptice:

✓ Parțiale (simple, complexe, secundar generalizate)

✓ Generalizate

✓ Neclasificate

✓ Status epilepticus

3. După evoluția clinică:

✓ Forme benigne

✓ Forme maligne

4. După debutul epilepsiei:

✓ Perioada neonatală

✓ Perioada infantilă

✓ Perioada copilăriei

✓ Perioada juvenilă

Etiopatogenia. Epilepsia la femei prezintă o problemă majoră aparte, deoarece din punct de vedere biologic organismul feminin are o structură extrem de complicată, crizele epileptice și administrarea îndelungată a preparatelor antiepileptice pot duce la dereglări în sfera reproductivă a femeii [4,20,22,24,43,45,47,55,57,61,64,66]. Specificul epilepsiei la femei este cauzat de un șir de particularități structural-funcționale a le sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian cu schimbări ciclice zilnice și lunare, însoțite de modificări multiple în organismul feminin [45]. Modificările hormonale în epilepsie sunt condiționate de sistemul de reproducere la mai multe niveluri care este reglat prin intermediul feedbackului negativ. Crizele epileptice și activitatea paroxismală pot provoca schimbări

hormonale, și invers. Unele preparate antiepileptice duc la schimbarea statutului hormonal [24,27,41].

Conduita sarcinii și nașterii la femeile care suferă de epilepsie rămâne a fi o problemă medicală foarte complicată, care implică eforturile medicilor obstetricieni-ginecologi și neurologi. Actualmente, datorită introducerii noilor metode de diagnostic cu vizualizare neurologică (CT, RMN), monitorizării EEG s-a perfecționat și îmbunătățit cu mult diagnosticul epilepsiei. Introducerea noilor preparate în tratamentul epilepsiei a contribuit la obținerea de progrese în tratamentul acestei maladii. Sănătatea reproductivă la femeile care suferă de epilepsie necesită o studiere mai profundă: în special impactul crizelor epileptice și anticonvulsivelor asupra administrării metodelor de contracepție, fertilității, evoluției sarcinii, nașterii, perioadei de lăuzie, lactației și sănătății nou-născuților. Se poate de constatat că epilepsia la moment este o maladie potențial curabilă.

Epilepsia și sarcina

Conduita sarcinii la gravidele cu epilepsie necesită eforturi comune a le neurologilor-epileptologi și obstetricienilor-ginecologi într-o gamă largă de aplicații: probleme de influență reciprocă a sarcinii și epilepsiei; particularitățile conduitei sarcinii și nașterii; efect teratogen al anticonvulsivelor; prognoza nașterii unui copil sănătos, posibilitatea alăptării la sân pe fond de administrare a preparatelor antiepileptice etc.[6,43,51,52,54,57,59,69]. Pe parcursul ultimilor ani sunt puține publicații pe tema dată, și problema aceasta cu timpul nu numai că nu pierde actualitatea, dar devine mai discutabilă datorită introducerii noilor preparate în tratamentul epilepsiei și proceselor de democratizare a societății. Femeile bolnave de epilepsie pot naște copii, cu excepția celor cu epilepsie rezistentă la tratament, evoluția malignă a maladii cu dezvoltarea statusului epileptic și cu schimbări evidente de personalitate [53,65].

Problemele de bază la gravidele cu epilepsie includ riscul pentru sănătatea mamei și a fătului legat de crizele epileptice necontrolate și acțiunea potențială negativă a anticonvulsivelor asupra fătului și indisponibilitatea pacienților la îndeplinirea prescripțiilor medicale [11].

E cunoscut faptul că incidența epilepsiei în populație poate atinge 1%, dintre care până la 25-40% sunt femeile de vârstă reproductivă; la 13% din ele maladia se manifestă în timpul sarcinii, la 14% se dezvoltă epilepsia gestațională [33]. Merită o atenție deosebită crizele epileptice care apar imediat după naștere sau în primele 24 de ore. Circa 5% de lăuze fac acces epileptice în naștere sau imediat după naștere. În timpul sarcinii este riscul mare de dezvoltare a stării foarte periculoase pentru sănătatea și viața femeii care este *status epilepticus*, rata căruia este de 1-2% [35]. Incidența mortalității materne la femeile cu epilepsie constituie aproximativ 3,8% [37].

Influența sarcinii asupra evoluției epilepsiei

Influența reciprocă a epilepsiei și sarcinii este studiată de mai mulți autori. O parte din lucrări este consacrată studierii frecvenței crizelor epileptice în timpul sarcinii [35,46,54,58,65,69]. Conform unor date, la 15-35% de gravide crizele epileptice în timpul sarcinii devin mai frecvente [3,25,30,32]. Sunt diferite ipoteze care explică acest fapt:

1) Hormonală – creșterea nivelului plasmatic de estrogeni;

2) Metabolică – creșterea nivelului plasmatic de Na⁺ și reținerea lichidelor;

3) Psihoemoțională – apariția stresului și neliniștii în sarcină;

4) Fiziologică – privarea de somn;

5) Scăderea nivelului plasmatic de anticonvulsivante odată cu creșterea volumului circulant de sânge.

În registrul European "Epilepsia și sarcina"(2006) s-a efectuat analiza evoluției 1956 de sarcini la 1882 de femei, la 64% de gravide frecvența crizelor epileptice pe parcursul sarcinii a fost constantă. Agravarea evoluției epilepsiei s-a observat în 17,3% [35], cazuri.

Unii autori menționează creșterea frecvenței crizelor în 5% din cazuri în timpul travaliului și în perioada de lăuzie [25]. S-a constatat că frecvența crizelor în timpul sarcinii depinde de frecvența lor până la gravitate. În cazul când crizele epileptice până la sarcină se repetau mai des decât o dată pe lună, atunci la 70% din gravide frecvența crizelor creștea, dar dacă se repetau mai rar decât o dată pe lună, atunci se majora numai la 25% de femei. Dacă crizele epileptice nu au avut loc timp de un an până la sarcină, riscul lor în sarcină scădea cu 50-70%. Acutizarea epilepsiei în timpul sarcinii se așteaptă în caz de convulsii generalizate, durata bolii mai mult de 5 ani și neeficacitatea tratamentului antiepileptic [62,65].

Zlatorunskaja M.A. a investigat 117 de femei cu epilepsie și a constatat că la majoritatea din ele sarcina nu a agravat evoluția epilepsiei [58]. Aceasta se referă la femeile care au fost pregătite pregravidar. Remisiunea epilepsiei pe parcursul sarcinii s-a atestat la 78% de femei cu sarcina planificată și numai la 40%, din cele care nu au fost pregătite pregravidar. Crizele epileptice au fost mai frecvente la 11% de femei cu remisiunea medicamentoasă a maladiei timp de 1,5 ani. La 2 din ele crizele parțiale au devenit mai frecvente în trimestrul I, la 4 au apărut crize generalizate în trimestrele II și III. Nu a fost înregistrat nici un când să se fi produs 2 crize în timpul sarcinii. În cazul gravidelor care nu au fost pregătite pregravidar, numai la 8% de femei frecvența crizelor a fost constantă, crize generalizate pe durata sarcinii s-au atestat la 20 (52%) de femei, inclusiv o criză în 4 cazuri, 2 – în 7 cazuri, 3 – la 4 femei, 4 și mai multe – la 5 femei. De menționat că 8 dintre gravide nu au urmat tratament antiepileptic, crezând că preparatele sunt dăunătoare pentru făt. La 7 femei din acest grup sarcina a fost întreruptă în

trimestrul I din cauza creșterii frecvenței crizelor [58].

Conform datelor Registrului European, la 3.5% din gravide crizele epileptice apar în timpul travaliului. Status epilepticus a fost în 36 de cazuri (2%). La o pacientă cu status epilepticus sarcina s-a terminat cu avort spontan [35]. În studiile efectuate de Zlatorunskaja M.A.(2010) crize în timpul travaliului și status epilepticus nu s-au înregistrat [58].

Într-un studiu al Institutului de Cercetări Științifice de Obstetrică și Ginecologie a le regiunii Moscova care a inclus 180 de cazuri de sarcini la bolnavele de epilepsie remisiunea medicamentoasă a maladiei a constituit 80%. Vom menționa că la femeile care s-au aflat sub controlul unui epileptolog calificat nu s-au atestat cazuri de convulsii generalizate [52].

Savanții din Japonia au efectuat studii retrospective la 153 de femei cu epilepsie, divizate în 2 subloturi, cu și fără pregătire pregravidar. În lotul de femei cu sarcină planificată crizele epileptice au constituit 16%, comparativ cu 35% la femeile cu sarcină neplanificată [3].

Gravidele cu epilepsie activă necesită tratament anticonvulsivant adecvat, deoarece crizele epileptice generalizate reprezintă o amenințare gravă pentru sănătatea mamei și a copilului [4,34]. Crizele epileptice generalizate au o acțiune dăunătoare mai gravă decât prejudiciul preparatelor anticonvulsivante [8]. La femeile cu epilepsie riscul mortalității materne este mai mare decât la gravidele fără această maladie, iar acest risc este condiționat de sistarea tratamentului antiepileptic [2,25].

Acutizarea epilepsiei în timpul sarcinii are loc în următoarele cazuri [62,72]:

- gravide cu crize generalizate;
- durata bolii mai mult de 5 ani;
- forme rezistente la tratamentul antiepileptic.

Indicații medicale pentru întreruperea sarcinii:

1. Crizele epileptice frecvente și grave (forma farmacorezistentă)
2. Prezența procesului cerebral organic în evoluție
3. Scimbări psihice exprimate
4. Patologia extragenitală gravă

Influența epilepsiei asupra evoluției sarcinii

Conform datelor unor autori [33], la femeile cu epilepsie rata complicațiilor în sarcină și naștere (gestoze, avorturi spontane, nașteri premature) practic nu se deosebește de cea din populație. În același timp mortalitatea perinatală și numărul avorturilor la indicații medicale la pacientele cu epilepsie depășesc cu mult indicatorii medii [33].

Uthunova Iu.M. [70] în lucrările sale se referă la influența negativă a politerapiei în tratamentul formelor grave de epilepsie care duc la complicații obstetricale ca: gestoze (62,5%), anomalii ale forțelor de contracție (31,2%), hemoragie (15%). La copiii născuți

de mame cu epilepsie care au folosit politerapie s-a stabilit o creștere semnificativă a hipoxiei intrauterine a fătului (42,1%), a malformațiilor (7,1%), hipotrofiilor (17,5%) comparativ cu copiii născuți de mame cu epilepsie pe fond de monoterapie.

Thomas S. și colab. [36] au studiat evoluția sarcinii și nașterii la 643 de femei cu epilepsie comparativ cu lotul de control (18 272 de gravide) și au obținut următoarele date: numărul avorturilor spontane – 4,2% (2,8%) cazuri; anemii feriprive – 0,62% (0,22%); avorturi medicale – 2,64% (7,71%); diabet gestațional – 1,56% (3,09%); hipertensiune arterială indusă de sarcină – 3,89% (6,45%); hemoragii pe parcursul sarcinii – 0,93% (1,64%); nașteri premature – 1,87% (6,12%); nașteri complicate – 0,62% (3%); operații cezariene – 33,4% (29,5%); hemoragii post-partum – 0,31% (0,64%); convulsii în naștere – 1,4% (0,04%); moartea antenatală a fătului – 1,56% (2,2%); miom uterin – 2,33% (0,53%); TORCH-infecții – 0,31% (0,01%); masa nou-născutului sub 2000g – 4,19% (7,66%). În baza acestor date ei au concluzionat despre lipsa riscului major în timpul sarcinii și nașterii la gravidele cu epilepsie.

Date opuse – numărul mare de complicații obstetricale – sunt prezentate de I. Borthen și colab. [9,10], care au făcut analiza retrospectivă a rezultatelor sarcinilor la 205 de gravide cu epilepsie comparativ cu lotul de control (n=205) gravide fără epilepsie. Gravidele cu epilepsie, care au urmat tratament antiepileptic au un risc mai mare de preeclampsie severă, de hemoragii la termene mici de sarcină, o rată mai mare a operațiilor cezariene și malformațiilor la făt. La gravidele fără tratament antiepileptic riscul de nașteri premature și aplicarea forcepsului obstetrical este mai mare [9,10].

Așurova G.S. [44] menționează o diferență evidentă a complicațiilor la gravidele cu epilepsie controlată și necontrolată. La pacientele cu epilepsie necontrolată se atestă mai des gestoză precoce (37,5 și 40,9%), iminență de avort spontan (37,5 și 47,7%), creșterea frecvenței crizelor epileptice (12,5 și 18,1%), rata mare de RDIU la făt (43,7 și 35,7%), asfixie fetală (24,9 și 30%) și afectarea SNC la nou-născuți (25,0 și 23,8%).

Conform datelor altor savanți [58], evoluția sarcinii la femeile cu epilepsie nu diferă semnificativ de sarcina la femeile fără epilepsie. Vom menționa că la femeile cu epilepsie cu sarcină planificată evoluția a fost mai bună. Cele mai frecvente complicații în sarcină au fost iminența de avort spontan și anemia feriprivă. Complicațiile în naștere la femeile cu sarcină neplanificată erau mai dese și mai grave, comparativ cu femeile pregătite pregravidar. Insuficiența placentară la femeile cu epilepsie se constată de 1,2-1,6 ori mai des decât la femeile din grupul de control. RDIU la făt se dezvoltă frecvent la acest contingent de femei.

Rezultatele finale ale sarcinilor și starea nou-născuților a fost semnificativ mai bună la femeile epileptice care au fost pregătite pregravidar.

Acțiunea epilepsiei asupra fătului

Cercetările efectuate în ultimii ani arată că mortalitatea perinatală la nou-născuții mamelor cu epilepsie este de 2-3 ori mai mare decât în populație [6]. Conform datelor lui Zlatorunská M.A. [58], care a investigat 108 de copii născuți de mame cu epilepsie, copiii mortnăscuți s-au înregistrat numai la femeile care nu au fost pregătite pregravidar (3,8%).

Riscul fetal datorat crizelor:

- Nașterea prematură;
- Nașterea unui copil mort;
- Dezvoltarea crizelor epileptice la copil pe măsură ce înaintea în vârstă;
- Tulburări în dezvoltare și creștere;
- Hemoragii postnatale;
- Malformații congenitale cauzate de tratamentul administrat înainte de naștere.

Acțiunea negativă a epilepsiei asupra sarcinii poate fi evidențiată prin următoarele mecanisme:

- 1) Acțiune traumatică directă asupra fătului în caz de crize convulsive generalizate;
- 2) Hipoxie fetală care se asociază cu bradicardie în urma instalării acidozei lactice în organismul matern în caz de crize convulsive generalizate;
- 3) Moartea antenatală a fătului în urma acțiunii multifactoriale negative asupra fătului, care apare în status epilepticus la gravide [35,38].

Conform unor date a le cercetărilor epidemiologice, un risc mare pentru făt apare în următoarele cazuri: forme locale (focale) ale epilepsiei la mamă; durata îndelungată a maladiei până la sarcină; epilepsie greu controlată medicamentos până la sarcină [39,40].

Folosirea preparatelor antiepileptice ca Dilantină, Difenilhidantoină, Fenitoină, Hidantoină, Acid Valproic în trimestrul I de sarcină se poate complica cu dezvoltarea sindromului anticonvulsivant la făt, care se manifestă prin [22,28, 41]:

- 1) malformații majore: vicii cardiace (tetradă Fallot, coarctarea aortei, defecte septale, etc.), „buză de iepure”, „gură de lup”, defecte ale membrilor superioare și inferioare, hipoplazia unghiilor și falangelor distale, luxația șoldului, anomalii de dezvoltare ale creierului etc.;
- 2) sindrom specific, care include dismorfisme ale feței cu fontanela mare lată, hipertelorism, baza nasului lată, nasul scurt, buza superioară suspendată, hipoplazia zonei medii a feței, epicanthus, anomalii ale organelor genitale externe și ale tubului neural;
- 3) retardul dezvoltării intrauterine (RDIU) la fătului;
- 4) dereglări de dezvoltare cu afectarea funcțiilor cognitive și de comportament la nou-născut.

Tratamentul. Terapia se va recomanda preconcepțional, pe parcursul sarcinii și postnatal, cu ajustarea dozelor pentru fiecare perioadă.

Preparate anticonvulsivante de bază care se administrează la gravidele cu epilepsie:

- 1) Valproate (Depakin, Orfiril)
- 2) Carbamazepină (Timonil, Finlepsin)
- 3) Lamotrigină (Lamictal, Lamolep, Plexxo)
- 4) Leviteracetam (Keppra)

Factorii ce pot determina creșterea frecvenței crizelor sunt: scăderea nivelului plasmatic de anticonvulsivante, creșterea nivelului de estrogeni, privarea de somn și stresul sarcinii. Preparatele de elecție care se administrează în timpul sarcinii sunt Lamotrigina și Carbamazepina. Aceste preparate se indică în formă de monoterapie, în doză minim efektivă. Se evită politerapia din cauza creșterii riscului de dezvoltare a viciilor congenitale. Sunt preferabile formele retard, cu menținerea constantă a concentrației preparatului în sânge. Preparatele anticonvulsivante se indică în doză minim efektivă care nu permite apariția crizei convulsive. La administrarea Acidului Valproic, Carbamazepinei, Difenilhidantoini, Fenobarbitalului și în cazul politerapiei a fost depistat deficitul de folat cauzat de metabolismul homocisteinei. Insuficiența folaților poate duce la defect de tub neural, la spina bifida, și la anencefalie [2,36].

La femeile care primesc politerapie, comparativ cu cele care primesc monoterapie, mai des se observă așa complicații ca [11,24,25,26,32,34,40,70]:

- 1) Gestoze (62,5%)
- 2) Anomaliile forțelor de contracție (31,2%)
- 3) Hemoragii (15%)
- 4) Hipoxie intrauterină a fătului (42,1%)
- 5) Malformații fetale (7,1%)
- 6) Hipotrofie fetală (17,5%)

De menționat că au fost evidențiate numeroase cazuri de vicii congenitale la făt când mamele cu epilepsie nu urmau tratament corespunzător. Ele sunt consecința convulsiilor repetate care generează hipoxie maternă și fetală. S-a demonstrat că asocierea efectului teratogen al anticonvulsivantelor cu hipoxia crește riscul malformațiilor fetale [40].

Preparatul preconcepțional complex include:

1. Consultația ginecologului, geneticianului, terapia patologiei extragenitale concomitente;
2. Corecția dozei preparatelor antiepileptice, EEG, prescrierea acidului folic 3-5 mg/24 ore [6,15,57,41];
3. Tratamentul anticonvulsivant cu doze minim, forme retard/administrare frecventă, fracționată; dacă permite forma epilepsiei → sistarea tratamentului antiepileptic.

Rezolvarea sarcinii:

Epilepsia – nu este o contraindicație pentru nașterea pe cale naturală. În studiile efectuate [2,25] s-a constatat că frecvența nașterilor prin operația cezariană la pacientele cu epilepsie a fost de 2 ori mai mare, comparativ cu femeile din grupul de control. Conform unor date Zlatorunská [58], numărul operațiilor ce-

zariene la femeile cu sarcină neplanificată a fost de 54%, ceea ce este de 2 ori mai frecvent decât la femeile din grupul de control. Majoritatea pacientelor au fost operate după indicații neurologice și neurochirurgicale (43%). S-a observat de asemenea, că sarcini se rezolvau prin operație cezariană adesea nemotivat, din cauza riscului supraevaluat al convulsiilor în timpul nașterii per vias naturalis. În cazul când este permisă conduita nașterii pe cale naturală și în prezența condițiilor necesare este preferabil de aplicat analgezia epidurală în naștere.

Indicațiile neurologice pentru operația cezariană sunt:

- 1) crize epileptice frecvente;
- 2) status epilepticus;
- 3) mărirea frecvenței crizelor epileptice în ultimele săptămâni de sarcină.

Perioada post-partum

Este recomandat ca femeia să continue aceeași terapie anticonvulsivantă, administrată pe parcursul sarcinii. Dacă în timpul sarcinii a fost corijată doza medicamentului anticonvulsivant, atunci este necesar ca în perioada de lăuzie doza preparatului să fie revăzută conform kg/corp. Epilepsia nu este contraindicație pentru alăptare. Majoritatea preparatelor anticonvulsivante nu sunt contraindicate în perioada de lactație. Concentrația preparatelor antiepileptice în laptele matern este cu mult mai mică, decât în sângele femeii [67,68].

Genetica epilepsiei

Genetica epilepsiei în sarcină reprezintă un domeniu de studiu relativ nou și de perspectivă. Epilepsia adesea reapare în familii, fiind moștenită genetic. Este o boală multifactorială sau complexă, doar în cazuri unice poate fi provocată de o tulburare monogenică simplă.

În ultimii ani, s-au obținut realizări majore în detectarea noilor gene asociate cu epilepsia. Au fost abordate unele metode de studiu curente în domeniul de cercetare al epilepsiei și de testare prin analiza ADN-ului, atât prenatal cât și postnatal.

Progresele din domeniul geneticii moleculare au dus la înțelegerea patogenzei epilepsiei și la îmbunătățirea tratamentului pentru pacientele de vârstă reproductivă.

Cercetările genetice asupra epilepsiei au dezvăluit peste 20 gene cu efect major asupra susceptibilității la epilepsia idiopatică [8,12,13,14,31].

Metodele de diagnostic sunt:

Diagnosticul clinic

1. Istoricul medical al convulsiilor: tipul epilepsiei, vârsta de debut;
2. Investigații paraclinice (EEG, CT etc.).

Diagnosticul genetic

1. Istoricul familial;
2. Relația genotip-fenotip;

Metodele moleculare pentru testarea genetică a epilepsiei:

- *Reacția de polimerizare în lanț* (PCR) prin care se realizează amplificarea selectivă și rapidă a secvențelor-țintă ADN (fragmentelor de interes);

- În metoda *Real Time PCR* – fragmentul amplificat (ampliconul) este vizualizat pe măsură ce procesul de amplificare înaintea. Această urmărire în „timp real” a procesului de amplificare este posibilă prin marcarea cu molecule fluorogenice (fluorocromi) a primerilor, probelor sau ampliconului;

- *Hibridizarea fluorescentă „in situ”* (FISH);

- *Secvențierea*, constă în determinarea secvenței nucleotidice a ADN-ului pentru întreaga genă sau o parte din ea;

- *Polimorfismul unei singure nucleotide* (SNP), tehnică utilizată pentru determinarea variațiilor unei singure nucleotide la nivel de genom.

Malformațiile congenitale apar de 2-3 ori mai frecvent la femeile epileptice, acest fapt fiind determinat în principal de tratamentul antiepileptic și de aici necesitatea ajustării acestuia la femeile fertile [40].

Femeilor de vârstă reproductivă ce suferă de epilepsie li se recomandă să efectueze analize moleculare-genetice pentru depistarea mutațiilor ADN care pot cauza epilepsia, astfel se va putea decide dacă este necesar un tratament personalizat sau dacă trebuie să se intervină asupra factorilor de risc nongenetici.

Femeile gravide cărora li s-au depistat mutații ale genelor implicate în epilepsie, dacă sarcina este bine controlată și monitorizată atent de medicul curant, vor putea să nască un copil sănătos și la termen.

Bibliografie

1. **Abe K., Hamada H., Yamada T. et al.** Impact of lanning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure* 2014; 23: 2: 112-116.

2. **Adab N., Kini U., Vinten J.** The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583.

3. **Abe K., Hamada H., Yamada T. et al.** The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 1575-1583.

4. **Agarwal P., Mehndiratta M.M., Antony A.R. et al.** Epilepsy in India: nuptiality behavior and fertility. *Seizure* 2006; 15: 6: 409-415.

5. **Alsdorf R., Wyszynski D.F.** Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 2: 345-353.

6. **Battino D., Tomson T.** Management of epilepsy during epilepsy. *Drugs* 2007; 67: 18: 2727-2746.

7. **Battino D., Tomson T., Bonizzoni E. et al.** EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54: 9: 1621-1627.

8. **Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S.** Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci* 2006; 29:391–397.

9. **Borthen I., Eide M.G., Daltveit A. K. et al.** Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG* 2011; 118: 8: 956-965.

10. **Borthen I., Eide M.G., Veiby G., et al.** Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009; 116:13: 1736-1742.

11. **Brodtkorb E., Reimers A.** Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 160-165.

12. **Burke W, Pinsky LE, Press NA.** Categorizing genetic tests to identify their ethical, legal, and social implications. *Am J Med Genet* 2001; 106:233–240.

13. **Deprez L, Jansen A, De Jonghe P.** *Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life.* *Neurology* 2009; 72:273–281.

14. **Dibbens L.M, Heron S.E., Mulley J.C.** *A polygenic heterogeneity model for common epilepsies with complex genetics.* *Genes Brain Behav* 2007; 6:593–597.

15. **Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al.** A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, vol. 55 (4) , p.475- 482.

16. **Forsgren L., Beghi E., Oun A.** The epidemiology of epilepsy in Europe. In: *Eur. J Neurol.* 2005, vol. 12, nr. 4, p. 245-253.

17. **Gaitatzis A. Carroll K., Majeed A. and Sander J.W.** The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. In: *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 1613–1622.

18. **Groppa S., Chiosa V., Granziara C. et al.** Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. In: *Epileptic disorders*, 2013, 15(2), p. 148-157.

19. **Groppa S., Ignatenco A., Arzy S. et al.** Nonepileptic seizures under levetiracetam therapy. In: *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3), p.526-530.

20. **Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S.** Management issues for women with epilepsy- Focus on pregnancy (an evidencebased review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1247-1255.

21. **Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.** Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993;34(3):453–468.

22. **Herzog A.** Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 2: 101-110.

23. **Jones K.L.** Fetal hydantoin syndrome, Fetal valproate syndrome In: *Smiths*

Recognizable Patterns of Human Malformation (5th ed). 1997; pp. 559-567. WB Saunders co. ISBN 0-72166115-7. Philadelphia, Pennsylvania, USA.

24. **Isojarvi J., Tauboll E., Herzog A.** Effect on anti-epileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 207-223.
25. **Kalviainen R., Tomson T.** Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 2006; 67: Suppl: 4: 59-63.
26. **Loscher W., Klotz U., Zimprich F., Schmidt D.** *The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy.* *Epilepsia* 2009; 50:1-23.
27. **Morrell M.J., Hayes F. J.** High incidence of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia* 2005; 46: 8: 88.
28. **Mulley J.C., Scheffer I.E., Harkin L.A., Berkovic S.F., Dibbens L.M.** *Susceptibility genes for complex epilepsy.* *Hum Mol Genet* 14(Spec No. 2), 2005; R243-R249.
29. **Ornoy A.** Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol.* Vol.28, No.1, (July 2009), pp.1-10, ISSN 0890-6238.
30. **Othman N. H., Rahman A.F.** Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A hospital-based study. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 4: 534-537.
31. **Ottman R.** *Analysis of genetically complex epilepsies.* *Epilepsia* 2005; 46.
32. **Reisinger T.L., Newman M., Loring D.W., et al.** Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 1: 13-18.
33. **Ried S., Beck-Mannagetta G.** *Epilepsy, pregnancy and child.* Blackwell Science 1996; 82.
34. **Sabers A., Tomson T.** Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 2.
35. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006; 66: 353-360.
36. **Thomas S.V., Nair R.R., Jose M., Sarma P.S.** Risk of major congenital malformations in the offsprings of women with epilepsy is not related to family history. *Epilepsy Res* 2009; 83: 1: 52-57.
37. **Tomson T., Battino D., Craig J.** Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia* 2010; 51: 909-915.
38. **Tomson T., Hillesmaa V.** Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007; 335: 769-773.
39. **Vajda F., O'Brien T., Hitchcock A.** Critical Relationship between Sodium Valproate Dose and human Teratogenicity: Results of the Australian Register of Anti-Epileptic Drugs in Pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 854-858.
40. **Vajda F., Hitchcock A., Graham J.** Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008; 49: 1: 172-176.
41. **Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A.** Antiepileptic Drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011; 52: 2: 199-211.
42. **Žižka J.** Embryopathia hydantoïnica In: *Diagnostika syndromů a malformací.* 1994. pp98-99. Galen, ISBN 80-85824-04-3, Prague, Czech Republic.
43. **Gavriliuc M.** Examenul neurologic. Chișinău 2012, 109 p.
44. **Gherman D., Moldovanu I., Zapuhliș G.** *Curs de neurologie și neurochirurgie.* Chișinău 2003, 520 p.
45. **Адамян Л.В., Кунькина Ю.Б., Жидкова И.Ф. и др.** Молекулярные механизмы влияния эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивную систему женщины: Обзор литературы. *Пробл. репрод.* 2009; 15: 2: 13-17.
46. **Ашурова Г.С.** Репродуктивное здоровье женщин, страдающих эпилепсией: Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. Таджикистан 2012.
47. **Власов П.Н.** Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001.
48. **Власов П.Н.** Планирование и ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией. *Леч врач* 2004; 6: 66-68.
49. **Власов П.Н.** Синдром поликистозных яичников при эпилепсии - ятрогенная проблема? *Фарматека* 2005; 17: 57-60.
50. **Власов П.Н.** Эпилепсия у женщин. *Мед кафедра* 2005; 3: 95-96.
51. **Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А., Болотнов М.А.** Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. *Фарматека* 2005; 9: 38-43.
52. **Власов П.Н., Петрухин В.А., Наумова Г.И.** Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии. *Качеств клин практика* 2005; 3: 52-60.
53. **Власов П.Н.** Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 8-13.
54. **Власов П.Н.** Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 4: 45-44.
55. **Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю.** Эпидемиология эпилепсии в России. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение Эпилепсия.* 2006; 1: 3-7.
56. **Доброхотова Ю.Э., Гехт А.Б., Локшина О.Б.** Некоторые аспекты течения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией. *Рос вестн акушгин,* 2005; 5: 6: 13-17.
57. **Жидкова И.А.** Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М, 2010.
58. **Златорунская М.А.** Оптимизация ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эпилепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2010.

59. Информационный бюллетень ВОЗ №999 2012.
60. **Карлов В.А., Власов П.Н., Краснополяский В.И., Петрухин В.А.** Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности: Метод указания. М, 2001.
61. **Карлов В.А.** Ключевые вопросы и проблемы эпилепсии. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. 2003; 103: 3: 4-8.
62. **Карлов В.А.** Эпилепсия у женщин. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. 2006; 1: 41-46.
63. **Карлов В.А.** Височная эпилепсия. М, 2008.
64. **Карлов В.А., Адамян Л.В., Жидкова И.А.** Эпилепсия и материнство. Журн Новая Аптека. 2009; 3: 89-93.
65. **Карлов В.А.** Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М: Медицина 2010.
66. **Меньшикова Н.С., Серова О.Ф., Власов П.Н.** Особенности функции яичников у больных эпилепсией. Рос вестн акуш-гин. 2007; 7: 4: 40.
67. **Мухин К.Ю., Петрухин А.С.** Прием антиэпилептических препаратов и грудное вскармливание младенцев. В кн.: Эпилептология детского возраста. Под ред. проф. А.С. Петрухина. М: Медицина, 2000; 588-595.
68. **Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю.** Прием антиконвульсантов матерью и грудное вскармливание. Педиатрия 1998; 1: 82-87.
69. **Повереннова И.Е., Якунина А.В., Постнова Е.Н.** Эпилепсия и беременность. Журн невропатол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение Эпилепсия. 2008; 3: 41-47.
70. **Утхунова Ю.М.** Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих эпилепсией, в зависимости от схем применения антиконвульсантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2006.

© V. Boian

V. Boian

EVOLUȚIA TACTICII DIAGNOSTICO-CURATIVE A MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA COPII ÎN CONTEX- TUL PERFECTĂRII ETIOPATOGENIEI BOLII

*Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)*

Tratamentul radical în maladia Hirschsprung (MH) la copiii prezintă în continuare un concurs dificil pentru chirurgii pediatri în ceea ce privește nivelul optimal de rezecție a zonei de tranziție între segmentul aganglionar și intestinul normal inervat, selectarea modalității chirurgicale-tehnice și a vârstei maximal favorabile pentru corecția patologiei în cauză [1, 7, 11, 22, 43, 45, 63]. În pofida faptului că interesul savanților față de această patologie are un istoric bogat, până în prezent multe aspecte de patogenie, diagnostic și tratament rămân incomplet elucidate [10, 12, 58]. Printre primii care au reflectat în observațiile lor obstrucția intestinală cu derulare în megacolon figurează Fredericus Ruysch (1691) [49], Jacobi (1869) [33], Bristowe (1885) [9], care au descris constipația severă la copiii de diferită vârstă atribuită megacolonului congenital. Cu toate acestea cazurile raportate au rămas doar descrieri clinice fără o interpretare etiopatogenică.

Ulterior, pediatrul danez Harald Hirschsprung a prezentat la Societatea Pediatrilor de la Berlin, în 1886, un tratat mai elocvent și concis asupra mega-

colonului congenital cu probe morfologice de colon, care au fost publicate în 1888, dar fără a oferi pentru medicina practică o etiopatogenie și un tratament efectiv pentru această maladie [31]. Prin descrierea sa atentă a acestei patologii, Harald Hirschsprung aduce megacolonul congenital în focusul atenției oamenilor de știință preocupați de sănătatea copilului. Cercetările în derulare ale megacolonului congenital au documentat un sir de observații, care puneau în evidență discordanța dimensională dintre diferite segmente ale colonului la acest contingent de bolnavi. Treves în 1898 efectuează prima tentativă de corecție chirurgicală a megacolonului congenital [61]. În 1899, Griffith publică prima analiză a cazurilor de megacolon congenital [28]. Fenwick, în 1900, emite prima ipoteză despre etiologia bolii. În opinia lui cauza hipertrofiei și dilatării de colon este spasmul sfincterului anal [23]. Tot în această perioadă, Lennander sugerează ideea conform căreia megacolonul congenital are origine neurogenă – “deficitul inervației”. În viziunea lui această maladie nu este determinată de o obstrucție mecanică, fapt ce i-a permis să propună ca metodă de

tratament aplicarea faradizației abdomenului. Primul studiu histologic sugestiv al MH îi aparține lui Tittel, care în 1901 a remarcat deficitul plexurilor neuronale intestinale de-a lungul colonului [60]. Aceste constatări au fost confirmate trei ani mai târziu de către Brentano [8]. Cu toate acestea, megacolonul congenital rămânea să fie o enigmă pentru medici, eficiența tratamentului fiind mediocră. În opinia lui Ehrenpreis, termenul “megacolon congenital” a fost primar înaintat de către Mya în 1894, iar câțiva ani mai târziu apare termenul “maladia Hirschsprung” folosit pentru descrierea stării clinice a pacienților afectați de megacolon congenital. După cum denotă sursele literaturii de specialitate lumea medicală devine mai conștientă în ceea ce privește manifestările clinice ale MH, apar multiple rapoarte ce descriu pacienți de diferită vârstă, inclusiv adulți, care suferă de această maladie, sunt înaintate mai multe soluții medico-chirurgicale de tratament, însă toate acestea fără ca patologia în cauză să aibă o etiopatogenie bine definită, de aceea eficiența curativă rămânea greu de confirmat [21]. Tot mai frecvent ținta savanților preocupați de soluționarea acestei probleme devine țesutul colonic prelevat în timpul autopsiei. Astfel, Dalla Valla în 1920 a estimat lipsa celulelor ganglionare în colonul sigmoid la doi pacienți ce sufereau de MH, la care segmentul proximal al colonului prezenta ganlioni normali [16]. Aceste observații au fost confirmate 8 ani mai târziu de către Cameron [12]. Obiectul studiului la acest contingent de bolnavi devine sistemul neurovegetativ limitrof. Conform datelor prezentate de Ishikawa (1923), în megacolonul congenital au fost depistate leziuni ale inervației parasimpatice, fapt ce l-a determinat pe Wade și Royle să efectueze, în 1927, o simpatectomie lombară pentru a reduce tonusul inervației simpatice [62]. Important de menționat observațiile descrise de Tiffin și colaboratorii, care în 1940 demonstrează lipsa celulelor ganglionare în plexul mienteric la un pacient cu megacolon congenital [59]. Acest fapt a fost descris de mai mulți autori, inclusiv de Ehrenpreis, însă această informație nu a fost acceptată ca dovadă a cauzei bolii [21]. Observațiile clinice respective revin în câmpul de vedere al cercetătorilor în 1948, când O. Swenson împreună cu Neuhauser și Pickett au demonstrat, folosind clisma baritată, prezența zonei de spasm intestinal mai jos de segmentul colonului dilatat. Ulterior, O. Swenson și colegii săi propun folosirea acestui test pentru argumentarea diagnosticului de megacolon congenital, aplică primele colostomii curative și efectuează în premieră anastomoza coloanală mai sus de linia dentată, punând prin aceasta bazele chirurgiei moderne în MH la copii [55].

Este important de menționat că în același an Zuelzer și Wilson au descris 11 cazuri de autopsie a copiilor decedați pentru MH, demonstrând că megacolonul congenital nu a avut motiv obstructiv mecanic și că toți acești copii prezentau absența celulelor gangli-

onare în segmentul distal. În baza acestor observații ei sugerează ideea că megacolonul congenital este rezultatul obstrucției intestinale funcționale de geneză neurogenă, argumentând prin aceasta necesitatea aplicării enterostomei mai sus de segmentul spasm de colon [71]. Această concluzie este confirmată de rezultatele autopsiei la contingentul respectiv de bolnavi de către savanții Whitehouse și Kernohan tot în anul 1948, care arată că în biopatele colonice, prelevate la nivelul colonului spasm, lipsesc celulele ganglionare în stratul intermuscular, remarcă variația lungimii zonei de tranziție între rectul distal îngustat și zona proximală de colon ganglionar normal [65].

Introducerea noilor metode de evaluare clinico-paraclinică generală și limitrofă a copiilor cu MH a largit viziunea specialiștilor asupra genezei cauzale a bolii, caracterului histomorfologic al leziunilor colonice, derulării procesului patologic și complicațiilor maladei în cauză. Neurogeneza congenitală a megacolonului o confirmă și rezultatele studiului histomorfologic obținute de Bodian et al. (1949) în urma biopsiei de colon la un lot de 73 de pacienți cu megacolon congenital. Totodată, ei au observat că 50% din pacienții evaluați care se potriveau criteriilor de megacolon congenital aveau inervația intramurală normală. Acești bolnavi au fost etichetați drept “cazuri idiopatice” și atestarea lor explică controversele menționate în rapoartele precedente cu privire la prezența sau absența celulelor ganglionare ca fiind cauza megacolonului congenital. Prin aceasta au fost separați pacienții cu MH de cei cu alte tulburări de motilitate însoțite de dilatarea colonului [5, 54]. Apar controverse cu privire la prezența sau absența celulelor ganglionare ca factor cauzal al megacolonului congenital. Studiile respective reafirmă importanța raportului original prezentat de Dalla Valla (1920) în care se descrie primar aganglioneza [16].

Studiile anilor 1691-1949 au contribuit substanțial la elaborarea substratului clinic și teoretic primar, important pentru descifrarea ulterioară a etiopatogeniei bolii, furnizând medicinei practice o metodă satisfăcătoare de tratament. Desigur modalitățile diagnostice și chirurgicale-technice elaborate, după eficiența lor curativă, lăsau de dorit, fapt pentru care savanții continuau căutarea procedeelelor de alternativă cu o eficiență curativă mai înaltă. Considerăm că principalul ce a fost obținut în acest răstimp este elaborarea de către O. Swenson, în 1948, a conceptului de chirurgie etiopatogenică în megacolonul congenital. Autorul a demonstrat posibilitatea vindecării prin excizia segmentului stenozat de colon și aplicarea anastomozei colo-anale la nivelul liniei dentate. Ulterior, un șir de savanți, pornind de la ideea înaintată de O. Swenson, au contribuit la perfectarea și elaborarea noilor procedee, mai avansate de diagnostic și tratament [56].

În perioada anilor 50 ai secolului XX apar noi metode de evaluare histomorfologică și histochimică a biopatelor colonice prelevate prin biopsie intraope-

ratorie sau endoscopică care au permis aprofundarea cunoștințelor referitoare la modificările histomorfologice ale colonului în MH [39, 56]. În paralel cu realizările tehnice în domeniul medicinei, se extinde aria posibilităților examenului clinico-paraclinic, se fac noi propuneri de diagnostic etiopatogenic individual adaptat, al pacienților afectați de MH. În 1951 Hiatt prezintă în premieră rezultatele studiului manometriei anorectale în MH, demonstrând că segmentul distal stenozat este cauza obstrucției și dereglării tranzitului intestinal. Datele obținute de el relevă că rectul în MH nu are activitate peristaltică, este contractat și lipsit de capacitatea relaxării la nivelul sfincterului anal intern [30]. În 1956, Bernard Duhamel descrie procedura de descendare retrorectală transanală a colonului sănătos [20]. Procedeu propus suferă numeroase modificări cu referință la locația inciziei anale pentru a păstra o parte a sfincterului anal intern, pentru a evita incontinența și a înlătura rectul aganglionar rezidual.

În 1958, Rehbein propune o procedură nouă chirurgical-tehnică de corecție a megacolonului congenital, care prevede efectuarea rezecției joase anterioare a colonului cu anastomoză colo-rectală la distanța de 3-4 cm de linia pectinată [47]. Această procedură se aplică până în prezent, însă rezultatele postoperatorii demonstrează rata înaltă a scurgerilor anastomotice, persistența constipației, posibilitatea stenozei colonului în zona anastomozei, de aceea atitudinea chirurgilor față de această metodă este rezervată [70, 72].

Căutarea în perspectivă a unor soluții mai eficiente de anastomoză colorectală în megacolonul congenital îl face pe Soave să propună, în 1963, procedeu de descendare endorectală a intestinului normal inervat printr-un manșon muscular rectal aganglionar. Acest procedeu prezintă un sir de avantaje, dar și unele dezavantaje funcționale care explică atitudinea neunivocă a specialiștilor față de aplicarea ei [53].

Ulterior, procedeu chirurgical tehnic primar a fost perfecționat cu succes de diferiți specialiști: Pellerin (1962), Cutait (1965), Boley (1964), Leoniuskin (1970) [44, 15, 6, 74]. Modificările lor importante au dus la performanța primei operații de succes în MH, propusă de O. Swenson și a sporit eficiența curativă la acest contingent de bolnavi în medie până la 95% din cazuri. Fiecare din aceste procedee își au susținătorii și detractorii săi, scopul final fiind micșorarea complicațiilor postoperatorii [14, 19, 24, 27, 32, 34, 35, 73]. Deși etiologia exactă a MH este încă incomplet cunoscută, în ultimii 20 de ani apar publicații ce abordează substratul biologic și chirurgical tehnic al complexității problemelor ce defavorizează eficiența curativă a tratamentului MH. Începând cu anul 1990, arsenalul corecției chirurgicale a MH s-a îmbogățit cu tehnica laparoscopică a mobilizării colonului și procedura transanală de descendare a colonului mobilizat care este utilizată pe scară largă în multe clinici din lume [3, 4, 17, 25, 26, 29, 46, 48]. Studiile multicen-

trice de ultimă oră efectuate de savanții din Europa [7, 13, 18, 22, 36, 37, 51, 57], America de Nord [19, 24, 41], Asia [38, 40, 50, 52, 67, 68, 64, 69] și Africa [2] au demonstrat și au susținut utilizarea acestei abordări. Evident că diferiți specialiști reflectă poziții diferite față de influența posibilă a factorului de vârstă și a modalității chirurgicale-tehnice de corecție asupra eficienței curative. Divergența de păreri vizează și atitudinea autorilor citați față de impactul specificului anatomo-topografic al zonei afectate de colon, a rolului malformațiilor concomitente, complicațiilor și patologiiilor asociate asupra selectării momentului oportun și tehnicii optime de corecție. În consecință întârzie elaborarea unei formule reușite de tratament medico-chirurgical precoce al maladiei în cauză. Specialiștii în domeniu continuă căutarea unui protocol acceptabil pentru o atitudine unanimă în aprecierea procedurii chirurgicale de elecție și a vârstei optime pentru corecția primară a bolii.

Astfel, istoricul acestei boli denotă că, dacă în urmă cu 100 de ani patologia dată a fost considerată incurabilă și uniform fatală, fără un concept etiopatogenic și o metodologie diagnostic-curativă certă, actualmente medicina practică dispune de o informație complexă importantă pentru buna înțelegere a specificului cauzal și clinico-evolutiv al copiilor afectați de MH, precum și de un arsenal bogat de modalități curative.

Bibliografie

1. Al-Jazaeri A, Al-Shanafey S, Zamakhshary M et al. The impact of variation in access to care on the management of Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg.*, 2012; 47 (5): p. 952-5
2. Ameh EA, Mshelbwala PM, Sabiu L, Chirdan LB. Colostomy in children--an evaluation of acceptance among mothers and caregivers in a developing country. *S Afr J Surg.*, 2006; 44 (4): p. 138-9
3. Antao B., Roberts J. Laparoscopic-assisted transanal endorectal coloanal anastomosis for Hirschsprung's disease. *Journal of Laparoscopic & Advanced Surgical Techniques. Part A.* 2005; 15 (1): p. 75-9
4. Berrebi D., Fouquet V., de Lagausie P. et al Duhamel operation vs neonatal transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: which are the changes for pathologists? *Journal of Pediatric Surgery, Volume 42, Issue 4, 2007, p. 688-691*
5. Bodian M. et al (1949). Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon. *Lancet* 1:6-11
6. Boley SJ. New modification of the surgical treatment of Hirschsprung's disease. *Surgery, 1964; 56: p. 1015-1017*
7. Bradnock TJ, Walker GM. Evolution in the management of Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: a national survey of practice revisited. *Ann R Coll Surg Engl.*, 2011; 93 (1): p. 34-8.
8. Brentano A. (1904). Uber einen Fall von Hirschsprung'scher Krankheit. *Verh Dtsch Ges Chir* 1:265-268

9. Bristowe JS. (1885). The consequences of long continued constipation. *BMJ* 1:1085–1088
10. Butler Tjaden NE, Trainor PA. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl Res.*, 2013; 162 (1): p. 1-15.
11. Calisti A., Molle PH., Vallasciani S. Congenital megacolon in neonates and infants: impact of early, one-stage repair on morbidity and surgical complications. *Pediatrica Medica e Chirurgica*. 2004; 26 (4): p. 241-4
12. Cameron JAM (1928). On the etiology of Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 3:210–211
13. Christofferson R, Zetterlind L, Lindblad K, Gustafson E. Hirschsprung disease—a rare congenital intestinal disease. New surgical techniques and therapeutic principles of postoperative problems. *Lakartidningen*, 2009; 106 (17): p. 1172-6.
14. Curran TJ, Raffensperger JG (1996). Laparoscopic Swenson pull-through: a comparison with the open procedure. *J Pediatr Surg* 31:1155–1156
15. Cutait DE. (1965). Technique of rectosigmoidectomy for megacolon. *Dis Colon Rectum* 151:107–114
16. Dalla Valla A. (1920). Recherche istologique su di un caso di megacolon congenito. *Pediatrics* 28:740–752
17. Dasgupta R., Langer JC. Transanal pull-through for Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2005; 14 (1): p. 64-71
18. De La Torre L, Langer JC. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Semin Pediatr Surg.*, 2010; 19 (2): p. 96-106.
19. Doodnath Reshma ,Puri Prem A systematic review and meta-analysis of Hirschsprung's disease presenting after childhood *Pediatr Surg Int* (2010) 26: p. 1107–1110
20. Duhamel B. Une nouvelle operation pan le megacolon congenital l'abaissement retrorectal et transanal du colon de san application possible au traitement de quelques autres malformation. *Presse Med*, 1956; 64: p. 2249–2250
21. Ehrenpreis T. (1970). Hirschsprung's disease. Year Book Medical Publishers, Chicago
22. Elhalaby EA., Hashish A., Elbarbary MM. et al Transanal one-stage endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: a multicenter study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2004; 39 (3): p. 345-51
23. Fenwick W (1900). Hypertrophy and dilatation of the colon in infants. *BMJ* 2:564–567
24. Friedmacher F, Puri P. Residual aganglionosis after pull-through operation for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.*, 2011; 27 (10): p. 1053-7.
25. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD (1995). Primary laparoscopic pullthrough for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 30:1017–1022
26. Goh DW, Ford WD, Little KE (1995). Primary neonatal Duhamel procedure using the ENDO GIA stapler. *Aust N Z J Surg* 65:120–121
27. Granström A., Husberg B., Nordenskjöld A. et al Laparoscopic-assisted pull-through for Hirschsprung's disease, a prospective repeated evaluation of functional outcome. *Journal of Pediatric Surgery* Volume 48, Issue 12, 2013, p. 2536-2539
28. Griffith C (1899). Congenital idiopathic dilatation of the colon. *Am J Med Sci* 118:283
29. Harres AE. Minimally invasive neonatal surgery. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2007; 21 (1): p.39-49
30. Hiatt RB (1951). The pathological physiology of congenital megacolon . *Ann Surg* 133:313–320
31. Hirschsprung H (1888). Struhltrageit Neugeborener in folge von Dilatation and Hypertrophie des colons. *Jahrbuch Kinderheilkunde* 27:1–7
32. Hollwarth ME, Rivosecchi M, Schleaf J et al The role of transanal endorectal pull through in the treatment of Hirschsprung's disease: a multicenter study. *Pediatr Surg Int*. 2002;18:344–346
33. Jacobi A (1869). On some important causes of constipation in infants. *Am J Obstet* 2:96
34. Keckler Scott J., Yang Jeannie C., Fraser Jason D. et al. Contemporary practice patterns in the surgical management of Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009; 44, p. 1257–1260
35. Kim Anne C., Langer Jacob C., Pastor Aimee C. et al. Endorectal pull-through for Hirschsprung's disease—a multicenter, long-term comparison of results: transanal vs transabdominal approach *Journal of Pediatric Surgery* Volume 45, Issue 6, 2010, p. 1213-1220
36. Langer J. C, Durrant AC, de la Torre L et al One-stage transanal Soave pullthrough for Hirschsprung's disease: a multicenter experience with 141 cases. *Ann Surg*. 2003; 238:569–576
37. Lefèvre JH, Parc Y. Soave procedure. *J Visc Surg.*, 2011; 148 (4): p. 262-6.
38. Li AW, Zhang WT, Li FH, Cui XH, Duan XS. A new modification of transanal Soave pull-through procedure for Hirschsprung's disease. *Chinese Medical Journal*. 2006; 119 (1): p. 37-42
39. Li N, Xiang L, Wu X et al. A rapid lactate dehydrogenase histochemical method for the intraoperative assessment of Hirschsprung's disease. *Int J Colorectal Dis.*, 2012; 27 (9): p. 1175-80
40. Liem NT, Hau BD. Primary laparoscopic endorectal colon pull-through for Hirschsprung's disease: early results of 61 cases. *Asian Journal of Surgery*. 2006; 29 (3): p. 173-5
41. Nah SA, de Coppi P, Kiely EM et al. Duhamel pull-through for Hirschsprung disease: a comparison of open and laparoscopic techniques. *J Pediatr Surg.*, 2012; 47 (2): p. 308-12
42. Nasr A, Langer JC. Evolution of the technique in the transanal pull-through for Hirschsprung's disease: effect on outcome. *J Pediatr Surg*. 2007; 42 (1): p. 36-9.

43. Nouira F, Ben Ahmed Y, Sarrai N et al. Surgical management of recto-sigmoid Hirschsprung's disease. *Acta Chir Belg.*, 2012; 112 (2): p. 126-30.
44. Pellerin D. The surgical treatment of Hirschsprung's disease by resection and exterior anastomosis. *J Int Coll Surg*, 1962; 37: p. 591-593
45. Podevin G, Lardy H, Azzis O. et al Technical problems and complications of a transanal pull-through for Hirschsprung's disease. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2006; 16 (2): p. 104-8
46. Pratap A, Shakya VC, Biswas BK. Single-stage transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: perspective from a developing country. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42 (3): p. 532-5
47. Rehbein F. Intraabdominale Resektion oder rektosigmoidektomie (Swenson) bei der Hirschsprung'schen Krankheit? *Chirurg*. 1958; 29:366-369
48. Rehman Y., Emblem R., Bjornland K. Transanal resection of colon for Hirschsprung's disease. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*. 2005; 125 (17): p. 2358-9
49. Ruysch F (1691). *Observationum anatomico-chirurgicarum centuria*. Amstelodami
50. Saleh W., Rasheed K., Mohaidly MA. et al Management of Hirschsprung's disease: a comparison of Soave's and Duhamel's pull-through methods. *Pediatric Surgery International*. 2004; 20 (8): p. 590-3
51. Sapin E, Centonze A, Moog R. et al Transanal coloanal anastomosis for Hirschsprung's disease: comparison between endorectal and perirectal pull-through procedures. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2006; 16 (5): p. 312-7
52. Sheikh MA, Akhtar J, Ahmed S. Complications / problems of colostomy in infants and children. *Journal of the College of Physicians & Surgeons - Pakistan*. 2006; 16 (8): p. 509-13
53. Soave F A. new surgical technique for treatment of Hirschsprung's disease. *Surgery*, 1964; 56: p. 1007-1014
54. State D. Surgical treatment for idiopathic congenital megacolon (Hirschsprung's disease). *Surg Gynecol Obstet*. 1952; 95:201-212
55. Swenson O, Neuhauser EBD, Pickett LK New concepts of etiology, diagnosis, and treatment of congenital megacolon (Hirschsprung's disease). *Pediatrics*, 1949; 4: p. 201-209
56. Swenson O. Hirschsprung's disease — a complicated therapeutic problem: some thoughts and solutions based on data and personal experience over 56 years. *J Pediatr Surg*, 2004; 39:1449-1453
57. Tannuri Aoun Ana Cristina, Tannuri Uenis, Pinto Romão Rodrigo Luiz Transanal endorectal pull-through in children with Hirschsprung's disease—technical refinements and comparison of results with the Duhamel procedure. *Journal of Pediatric Surgery* (2009) 44: p. 767-772
58. Thapar N. New frontiers in the treatment of Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2009; 48 Suppl 2: p. 92-4.
59. Tiffin ME, Chandler LR, Faber HK. Localized absence of ganglion cells of the myenteric plexus in congenital megacolon. *Am J Dis Child*. 1940; 59:1071-1082
60. Tittel K. Uber eine angeborene Missbildung des Dickdarmes. *Wien Klin Wochenschr*. 1901; 14:903-907
61. Treves F (1898). Idiopathic dilatation of the colon. *Lancet* 1:276-279
62. Wade RB, Royle ND The operative treatment of Hirschsprung's disease: a new method. *Med J Aust*. 1927; 14:137-141
63. Wang JX, Dahal GR. Hirschsprung's disease management: from multi staged operation to single staged transanal pull-through. *Nepal Med Coll J.*, 2009; 11 (2): p. 138-42.
64. Wang NL., Lee HC., Yeh ML. et al. Experience with primary laparoscopy-assisted endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *Pediatric Surgery International*. 2004; 20 (2): p. 118-22
65. Whitehouse FR, Kernohan JW Myenteric plexus in congenital megacolon. *Arch Int Med*. 1948; 82:75-111
66. Wildhaber Barbara E., Pakarinen Mikko, Rintala Risto J. Posterior Myotomy/Myectomy for Persistent Stooling Problems in Hirschsprung's Disease *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 39, Nr. 6 (June), 2004: p. 920-926
67. Yamataka A, Kobayashi H, Hirai S. et al Laparoscopy-assisted transanal pull-through at the time of suction rectal biopsy: a new approach to treating selected cases of Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006; 41 (12): p. 2052-5
68. Yokoi Akiko, Satoh Shiiki, Takamizawa Shigeru et al The preliminary study of modified Swenson procedure in Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery* Volume 44, Issue 8, 2009, p. 1560-1563
69. Yong Chen, Shireen A. Nah, Narasimhan Kannan Lakshmi et al Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: A systematic review and meta-analysis *Journal of Pediatric Surgery* Volume 48, Issue 3, 2013, p. 642-651
70. Zganjer M, Cigit I, Car A et al Hirschsprung's disease and Rehbein's procedure—our results in the last 30 years. *Coll Antropol.*, 2006; 30 (4): p. 905-7
71. Zuelzer WW, Wilson JL Functional intestinal obstruction on a congenital neurogenic basis in infancy. *Am J Dis Child*. 1948; 75:40-64
72. Грона В.Н., Литовка В.К., Грона К.В., Латышов К.В. Сравнительная оценка различных способов хирургического лечения болезни гишпрунга у детей. *Архив клінічної та експериментальної медицини*, 2011; Том 20, Номер 2: стр. 157-159.
73. Дронов А.Ф., Холостова В.В. Эволюция методов диагностики и лечения болезни гишпрунга у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*, 2013. Номер 2: стр. 16-19.
74. Ленюшкин А. И. Хирургическая колопроктология детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999, 368 с.



¹V. Petrovici, ¹Lilia Sinițina, ²V. David, ¹Ecaterina Nedbailo, ¹Ș. Samciuc
**SINDROMUL BENZILOR AMNIOTICE ASOCIAT CU PENTALOGIA CANTRELL.
 RAPORTARE DE CAZ CU PATOLOGIE MALFORMATIVĂ RARISIMĂ**

¹IMSP, Institutul Mamei și Copilului – Departamentul de Morfopatologie

²USMF Nicolae Testemițanu – Laboratorul Morfopatologic

SUMMARY

AMNIOTIC BANDS SYNDROME ASSOCIATED WITH CANTRELL'S PENTAD

Keywords: malformations, morphopathology, amniotic bands syndrome, Cantrell's pentad

Objective of the study. A rare case of morphopathologic diagnosis associated with malformations - amniotic bands syndrome with Cantrell's pentad, diagnosed in fetus after the abortion at 21 weeks of gestation - is presented.

Material and methods. As material for morphopathologic examinations served as follows: pathological bulletin (No. 92), fetus and placental complex. Morphological examination was performed by morphometric, histologic examination of tissue samples from organs of fetus and placenta in accordance with accepted histological standards using methods of hematoxylin-eosin staining and by Van - Gieson.

Results. As a result of the study performed there were identified and described morfopatologicheskie signs in fetus of 2 combined rare congenital malformations, such as the syndrome of amniotic bands with classic Cantrell's pentad and placental complex, which were regarded as blastopatiya with delayed clinical effect due to violation of morphogenesis of fetoplacental complex at pro-embryonic and embryonic periods in combination with the inflammatory-infectious lesions of placenta and fetus.

Conclusion. The presented case promotes awareness in obstetricians, in functional diagnostics physicians, morphopatologists with morfopatological changes of rarest congenital malformations of development and the possibility of their combination for early prenatal diagnosis, deciding on termination of early pregnancy and careful examination, both for genetic and persistent infection of parents to forecast the future pregnancies.

РЕЗЮМЕ

СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА АМНИОТИЧЕСКИХ ТЯЖЕЙ С ПЕНТАДОЙ КАНТРЕЛЛА

Ключевые слова: пороки развития, морфопатология, синдром амниотических тяжей, пентада Кантрелла

Цель. Представляется редкий случай морфологической диагностики сочетанной врожденной аномалии развития – синдром амниотических тяжей с пентадой Кантрелла, диагностированный у плода после прерывания беременности в сроке 21 недели.

Материал и методы. Материалом для морфологической диагностики послужило: направление (№ 92), плод и плацентарный комплекс. Морфологическое исследование проводилось методами морфометрии, гистологического исследования тканевых проб из органов плода и плаценты согласно принятых гистологических стандартов с использованием методов окраски гематоксилин-эозином и по Ван – Гизону.

Результаты. В результате проведенного исследования были выявлены и описаны у плода морфопатологические признаки сочетающихся двух врожденных редких аномалий развития, такие как синдром амниотических тяжей с классической пентадой Кантрелла и плацентарного комплекса, которые были расценены как blastopatiya с отсроченным киническим эффектом вследствие нарушения морфогенеза фето-плацентарного комплекса на проэмбриональном и эмбриональном периодах в сочетании с воспалительно-инфекционными поражениями плаценты и плода.

Заключение. Представленный случай способствует повышению осведомленности врачей акушеров, функциональной диагностики и морфопатологов с морфопатологическими изменениями редчайших врожденных аномалий развития и возможности их сочетания для ранней пренатальной диагностики, решения вопроса о прерывании беременности на ранних сроках и тщательной как генетической, так и в плане персистирующих инфекций исследовании родителей для прогнозирования последующих беременностей.

Actualitate. Patologia malformativă (PM) atestată la nou-născuți sau la copii în diverse perioade ale vieții este definită ca o anomalie a morfologiei structurale sau/și funcționale ale unui organ, sistem sau a mai multor sisteme, fiind întâlnite cu o diversă frecvență, printre care se înscriu și unele extrem de rare ca Sindromul benzilor amniotice (SBA) și pentalogia Cantrell (PC). Deși în ultimele decenii factorii etiologici ce determină evoluția sau apariția unor tipuri de malformații sau sindroame malformative sunt cunoscute, aproximativ în 40-50% din cazuri etiologia acestora nu poate fi legată cert de o anumită cauză sau factori de risc. Astfel, multe patologii malformațive sunt clasate după spectrul morfopatologic în anomalad sau sindrom malformativ fetal.

În actuala publicație ținem să prezentăm un caz de patologii malformative, ca SBA cu PC. Conform datelor de literatură de specialitate, patologia benzilor amniotice, cunoscută și sub noțiunea de displazie Streeter, în funcție de numărul de populație, variază cu o frecvență de la 1:18000 de nou-născuți la 1:3000 – 1:1200 de sarcini [11, 12], iar pentalogia Cantrell fiind estimată cu 5,5 – 7,9 la 1 000 000 de nou-născuți [2, 3, 4, 6, 7].

Scopul actualei publicații vizează particularitățile morfopatologice ale sindromului benzilor amniotice coasociat cu pentalogia Cantrell atestate în cadrul investigației morfopatologice ale unui fetus din naștere declanșată la termenul de 21 săptămâni gestație la o primipară cu vârsta de 20 ani.

Material și metode. Material pentru examinările morfopatologice efectuate de noi a servit Buletinul morfopatologic al feteșilor de la 13-22 s/g (nr. 92) cu diagnosticul de malformație multiplă a feteșului; feteșul și complexul placentar. Explorările morfopatologice au inclus macroscopia cu utilizarea morfometriei (antropometria, organo- și macrometria) examinările histomorfologice în probe tisulare din organele feteșului și complexul placentar. În prealabil, probele s-au fixat în sol. formol de 10% timp de 6 ore, ulterior fiind procesate conform standardului morfopatologic prin aplicarea histoprosesorului automat DIAPATH. La etapa de colorație s-a utilizat metoda clasică cu hematoxilină-eozină și selectiv metoda Van Gieson în estimarea țesutului conjunctiv. La examinarea microscopică la microscopia fonică s-a utilizat microscopul Axiolab, Carl Zeiss.

Prezentare de caz.

Istoricul clinic. Un fetus născut mort însoțit de buletinul morfopatologic cu diagnosticul de Sarcină 21 săptămâni gestație, făt cu anomalii multiple de dezvoltare, avort indus la indicații medicale, a fost adus în Serviciul de Morfopatologie profil pediatric, obstetrică și ginecologie al IMȘIC, Centrul de Perinatologie, subdiviziunea Maternitate pentru continuarea procesului clinic-diagnostic post-mortem prin examinările morfopatologice. Conform buletinului morfopatolo-

gic, fetusul provine din 1 sarcină, de la o primipară de 20 ani, născut prin avort medical în legătură cu diagnosticarea la USG prenatală a multiplexelor malformații congenitale. Anamnesticul și evoluția sarcinii până la termenul respectiv, conform buletinului, fără particularități.

Decursul examinărilor morfopatologice. În conformitate cu datele Serviciului de Morfopatologie Pediatrică a IMSP IMȘIC, în R. Moldova pe perioada a.a.1983-2014, inclusiv 9 luni ale anului 2015, sindromul benzilor amniotice s-a înregistrat cu o frecvență de 6:7918 (0,08%), iar pentalogia Cantrell de 2:7918 (0,03%) de necropsii, incluzând în numărul total avorturile spontane, sarcinile oprite în evoluție în perioada 14-21s/g, precum și nou-născuții morți sau decedați în perioada neonatală de la 22 s/g până la 28 zile.

Examinările exterioare au constatat un fetus de sex feminin, la 90% malformat cu implicarea regiunii cranio-faciale, corpului și membrilor inferioare și superioare (fig.1), masa ponderală – 0,495 g, talia 27 cm, ceea ce corespunde termenului de 21-22 s/g.

Morfologia malformativă a inclus dismorfia cranio-oro-maxilo-facială (COMF) cu prezența de bride amniotice prin implicarea regiunii fronto-faciale, cu predilecție a maxilarului, nasului cu formarea encefalocelului frontal, disostoza cranio-facială cu despiciături ale buzei superioare și nasului. La examinarea encefalului s-a atestat hipoplazia osului frontal. Bridele amniotice erau aderente prin benzi cranio-palmare ale membrului superior stâng cu amputarea falangelor degetelor (fig.1-3). Membrul superior din dreapta, cu prezența unei linii de strangulație congenitală a antebrațului cu indezvoltarea oaselor și amputarea congenitală a degetelor I și II.

La nivelul corpului s-a atestat o scolioză severă toraco-sacrală de stânga a coloanei vertebrale cu deformarea bazinului. Regiunea toracică și abdominală hipoplaziată, redusă în volum comparativ cu valorile normale. Pe suprafața toraco-abdominală s-a constatat prezența unui defect oblic supraombilical preponderent din stânga liniei mediane, până la treimea superioară a sternului pe linia medie cu exteriorizarea ficatului, anselor intestinului subțire și celui gros, ultimele având un mezu comun. În zona toracică a defectului, era prezentă exteriorizarea pulmonului stâng și a cordului, ultimul fiind parțial acoperit de pericard (fig.1-4). La disecție s-a atestat un defect al diafragmului, ce se extindea de la coloana vertebrală din stânga până la regiunea lateral-posterioară pe dreapta, cu lipsa pericardului diafragmatic și prezența deplasării moderate a pulmonului stâng în regiunea abdominală. La nivelul sistemului cardiovascular s-a atestat un defect de 0,5 cm al septului ventricular în regiunea medie, foramenul oval parțial deschis – 0,2 cm. Alte malformații ale organelor interne n-au fost relevate. Organele genitale externe indicau un fenotip feminin normal corespunzător ter-

menului de gestație. Membrle inferioare cu prezența echinovarusului membrului inferior drept.

Examenul histomorfologic în probe tisulare a stabilit prezența dereglărilor circulatorii cu fenomene de agregare eritrocitară, edeme interstițiale moderate. Organele sistemului nervos central prezentau dere-

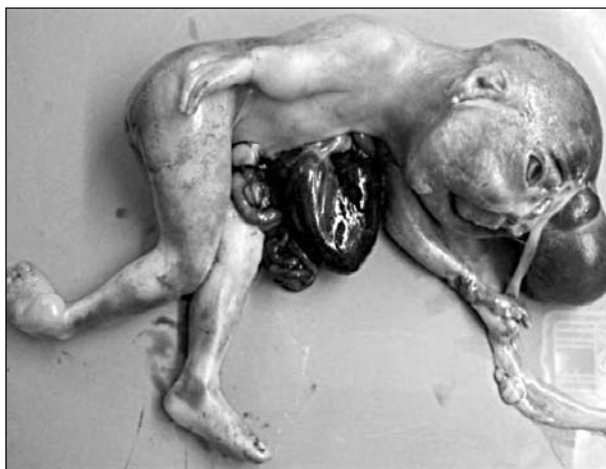


Fig. 1. Aspect de ansamblu al sindromului benzilor amniotice asociat cu pentalogia Cantrell.



Fig. 2. Encefalocel frontal cu dizostoza cranio-facială prin bride și benzi amniotice: despicătură de buză superioară și a nasului.



Fig. 3. Benzi amniotice cranio-palmare din stânga cu amputarea falangelor degetale.



Fig. 4. Defect toraco-abdominal cu exteriorizarea cordului, pulmonului, ficatului și anșelor intestinale.

La examinarea complexului placentar s-a stabilit *placenta circumvallata* (placentă cu burelet), cordon ombilical inserat excentric și multiple bride amniotice edemațiate spre corioamniosul placentar și membranic. Cotiledoanele sunt moderat atenuate cu leziuni focare, greutatea fără anexe 260 gr. În cadrul examinărilor histomorfologice s-a constatat predominarea vilozităților tronculare și intermediare, unele cu aspect monstruos, cu o vascularizare variată. Rețeaua vasculară în majoritate cu migrare spre periferia vilozităților, în unele vilozități intravascular fiind observați trombi solitari polimorfi (fig.5-6). La nivelul membranei bazale s-a atestat un proces inflamator ne-

glări de citoarhitectonică a parenchimului cerebral, imaturitate și dismaturiție. S-au constatat de asemenea modificări segmentare displazice pulmonare, hepatită interstițială focală polimorfocelulară cu predilecție în lobul stâng hepatic (fig.5).

specific cu o vilezită focală productivă a vilozităților de ancoră. Examinările histologice ale bridelor amniotice au constatat prezența edemului marcant, inclusiv a membranelor cu acumulări de lichid cu transformarea în cavități fluide care pe diverse arii marcau o tendință spre confluere, formând astfel spații cavitare mari (fig.8-9). Cele din regiunea craniului prezentau o densitate sporită a țesutului conjunctiv, segmentar fiind tapetate cu epiteliu epidermal cu aspect de keratinizare (fig.10).

Rezultate și discuții. Ca rezultat al examinărilor morfologice, în studiul de față, s-a stabilit o combinație de malformații rarissime cu implicarea complexului

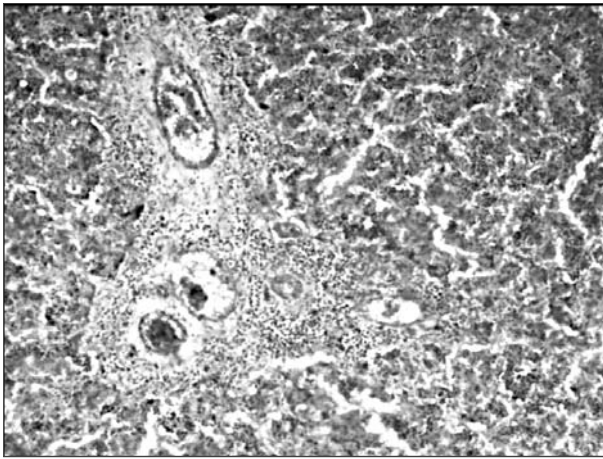


Fig. 5. Infiltrație polimorfocelulară în aria traectelor portale, mieloză microfocară hepatică. × 50 Colorație H&E

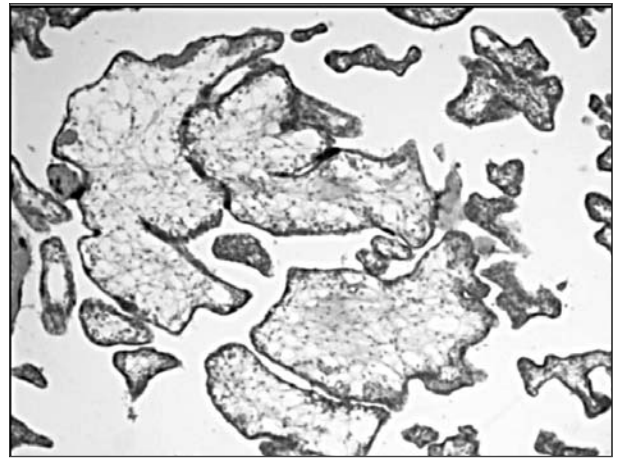


Fig. 6. Vilozități monstruoase voluminoase cu fenomen de migrare a capilarelor la periferie. × 75 Colorație H&E × 75 Colorație H&E



Fig. 7. Vilozități coriale cu edem moderat și trombi polimorfi în lumenul unor vase. × 75 Colorație H&E × 75 Colorație H&E

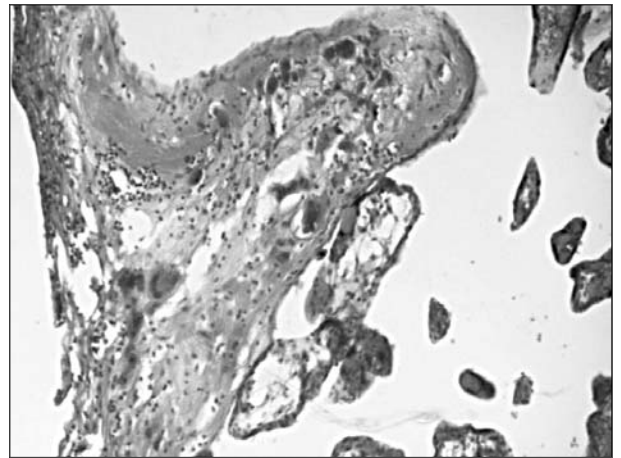


Fig. 8. Deciduită focală bazală limfocitară. × 75 Colorație H&E

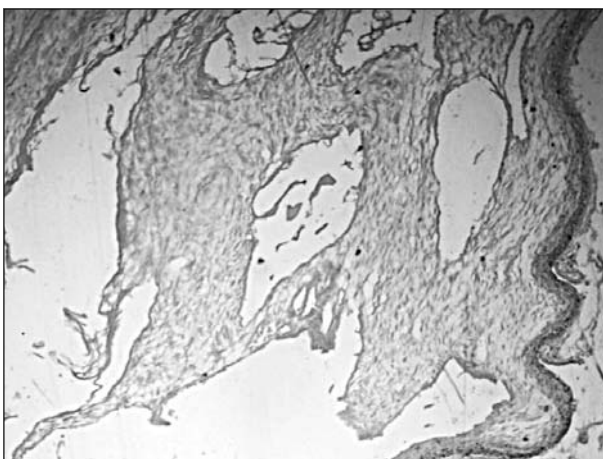


Fig. 9 Amniosul membranic - hidrops marcant, cu disjunție, în pseudochisturi lichidiene. × 75 Colorație H&E × 75 Colorație H&E

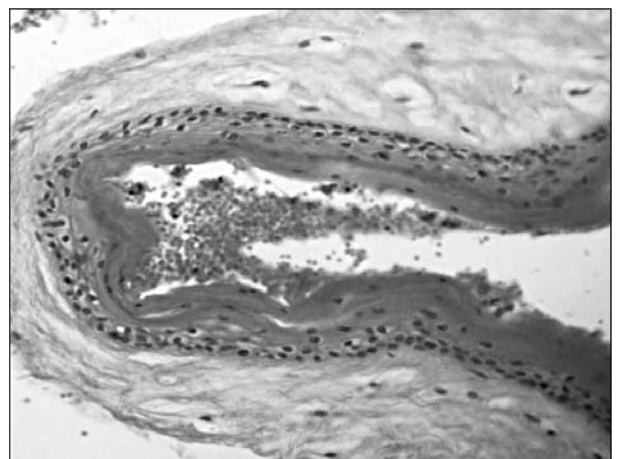


Fig. 10. Bridă amniotică tapetată cu epiteliu epidermal cu hipercheratinizare. × 100 Colorație H&E × 75 Colorație H&E

placentar și fetusului, care, conform datelor literaturii de specialitate, n-au nici un factor de risc teratogen special și nici dependență teritorial-geografică, etnică sau rasială. *Placenta circumvallata*, sau placenta cu burelet complet (PBC), este o formă de placenta extracorială cauzată de faptul că placa corioamniotală fetală este mai mică decât cea bazală, ca rezultat al dereglărilor de implantare în perioada de placentare, și ea poate apărea în sarcini la diverse termene. Are o frecvență de 0,4-3% din totalitatea de nașteri, iar cu o frecvență de 1% din sarcini este diagnosticată ultrasonografic. Conform unor opinii, perioada de 13-14 săptămâni de sarcină constituie deja un termen optim pentru diagnosticul sonografic al placentei *circumvallata* [15].

Conform datelor de literatură, SBA sunt cauza unei game largi de malformații congenitale, însă ele toate afectează cu predilecție degetele membrilor superioare și celor inferioare, cu o frecvență de 80% și ale regiunea craniofacială diagnosticate la circa 50% din nou-născuții vii, [13, 11, 17], pe când cele cu implicarea toracelui sau abdomenului sunt cu mult mai rar întâlnite [8]. În studiul nostru bridele amniotice s-au relevat în aspect de adeziuni amniotice, bride constrictive cu implicarea extremităților fetusului având o diversă densitate a părții conjunctive. Cele cranio-faciale marcau o metaplazie a epitelului de înveliș, acesta fiind de origine epidermală cu aspecte de keratinizare și descumare. În ansamblul de bride amniotice atestate la făt, la nivelul placentei, histomorfologic s-au atestat monstruoziități ale corionului vilar, accelerarea perfuziei la nivelul barierei placentare prin migrarea periferică a vaselor ce indică instalarea insuficienței fetoplacentare. Astfel, ținem să remarcăm că placenta cu burelet este consecința unei blastopatii, acest fapt este accentuat și prin faptul clasificării ei, conform CIM X-ea, la rubrica blastopatiilor cu retard al efectului clinic cu codul O43.1, opinie similară menționată și de alții autori [18].

Conform unor studii, sindromul benzilor amniotice nu este considerat cert ca un sindrom genetic sau cu o componentă ereditară, ci este un eveniment accidental ce apare în cazul unor rupturi ale sacului amniotic și care implică doar amniionul fără placa corială sau fiind consecința perturbărilor vasculare [1, 8].

O altă malformație atestată a constituit-o pentalogia Cantrell, caracterizată prin următoarele malformații, care au fost prezente și în studiul nostru, ce s-au manifestat prin defect toraco-abdominal supraomilical, defect al treime inferioare a sternului, lipsa segmentului diafragmului pericardic, lipsa la 90% din diafragm, malformație cardiacă – DSV -0,5 cm. Pentalogia Cantrell mai este cunoscută ca deformația Cantrell și sindromul Cantrell.

Unele studii efectuate de Toyama W.M. (1972) în funcție de cele cinci defecte caracteristice atestate, a clasificat pentalogia Cantrell (PC) în trei clase: PC –

expresie clasică, caracterizată prin prezența defectelor enumerate mai sus, atestate și în studiul nostru; PC – *expresie incertă*, cu patru defecte prezente, inclusiv defectul peretelui ventral și malformații ale cordului; PC – *expresie incompletă* - diverse defecte prezente, inclusiv o anomalie a sternului. În ceea ce privește etiologia, conform surselor de literatură, aceasta nu este determinată, cele mai multe cazuri fiind sporadice [14, 16]. Unele date de literatură afirmă că etiologia este multifactorială, inclusiv acțiunea factorilor teratogeni mecanici, PC fiind întâlnită și în mutații majore de gene, maladii cromozomiale, așa ca trisomia XIII și XVIII [5]. Unele raportări relevă asocierea PC cu encefalocelul, displicăti de buze și ale palatinului, sirenomegalia, anencefalia, scurtări de membre, echinococurile etc [4, 5, 9]. Conform majorității opiniilor PC este rezultatul perturbărilor mezodermului lateral embrionar ce are loc în primele 14-18 zile după concepție [10].

Rezultatele investigației noastre prezintă interes prin faptul că ambele patologii malformative coexistente și ale complexului placentar evoluează de fapt aproximativ în aceeași perioadă de dezvoltare a conceptului fetal. Se impune concluzia că malformațiile depistate reprezintă rezultatul unor condiții nefavorabile suportate în perioadele conceptului fetal, adică în perioadele preembrionară, de implantare și diferențiere embrionar-placentară (6-15 zile de concepție) și cea embrionară (3-4 până la 8-11 săptămâni), fiind o blastopatie, uneori cu retard al efectului clinic. Prezența procesului inflamator la nivel de placenta și la nivelul unor organe, în special al ficatului, după cum s-a atestat în cazul dat, conduce la supoziția efectului factorului teratogen infecțios în această perioadă. Așadar, diagnosticarea malformațiilor în perioada conceptului fetal (până la 11-12 s/g) și cea precoce fetală (13-20 s/g) relevă prezența tulburărilor morfogenezei complexului fetoplacentar și necesită o evidență strictă în pregătirea femeilor și prognosticarea următoarelor sarcini prin investigații minuțioase ale părinților atât în plan genetic, cât și în planul unor infecții cu caracter persistent.

Concluzie. Raportarea de caz va contribui la cunoașterea acestor afecțiuni în patologia malformativă rarisimă prenatală de către medicii obstetricieni, ultrasonografiști și morfopatologi, ceea ce va facilita un diagnostic prenatal de certitudine, precum și evaluarea conduitei sarcinii, inclusiv întreruperea precoce a acesteia, evidența medicală cu examinarea genetică și depistarea precoce a patologiei infecțioase persistente la părinți pentru prognosticul următoarelor sarcini.

Bibliografie.

1. Arthur Haney, Ronald Gibbs, Beth Karlan, et al. In: *Obstetrics and Gynecology*, Tenth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008

2. **Bittmann S, Ulus H, Springer A.** *Combined pentalogy of Cantrell with tetralogy of Fallot, gallbladder agenesis, and polysplennia: a case report.* In: J.Pediatr Surg. 2004 May; 39:107-109.
3. **Cantrell J.R., Haller J.A., Ravitch M.M.** *A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart.* In: Surg. Gynecol. Obstet. 1958; 107: 602–14.
4. **Carmi R, Boughman JA.** *Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: A possible ventral midline developmental field.* In: Am J Med Genet. 1992;42:90–5.
5. **Chen CP.** *Syndromes and disorders associated with omphalocele (II): OEIS complex and Pentalogy of Cantrell.* In: Taiwan J Obstet Gynecol. 2007;46(2):103–10.
6. **Correa- Rivas MS, Matos-Llovet I, Garsia-Fragoso L** *Pentalogy of Cantrell: a case report with pathologic findings.* In: . Pediatr Dev Pathol, 2004, 7:649-652
7. **Desselle C, Herve P, Toutain A, et al.** *Pentalogy of Cantrell: sonographic assessment.* In: J Clin Ultrasound. 2007, 35:216-220.
8. **Neșțianu L., Popescu F., Calomfirescu M., și al.** *Sarcina cu sindrom de bride amniotice situate în regiunea cefalică a fătului.* În: Revista Medicală Română. 2014, Vol.LXI,nr.3, p 217- 220
9. **Martin RA, Cunniff C, Erickson L, et al.** *Pentalogy of Cantrell and ectopia cordis, a familial developmental field complex.* In: Am J Med Genet. 1992;42(6):839–41.
10. **Morales JM, Patel SG, Duff JA, et al.** *Ectopia cordis and other midline defects.* In: Ann Thorac Surg. 2000;70:111–4.
11. **Bodean O., Munteanu O., Monica M. și al.** *Diagnostic diferențial al structurilor asemănătoare bride-lor amniotice.* În: Ginecologia ro. 2014. nr 6, p 6-9
12. **Ossipoff V, Hall BD.** *Etiologic factors in the amniotic band syndrome: A study of 24 patients.* March of Dimes Birth Defects: Orig Artic Ser XIII 1977; 3D:117-132.
13. **Seeds JW, Cefalo RC.** *Amniotic Band Syndrome.* Am J Obstet GYNecol 1982;144:243-8.
14. **Suresh Chandran and Dinesh Ari.** *Pentalogy of Cantrell: An Extremely Rare Congenital Anomaly* In: J Clin Neonatol. 2013 Apr-Jun; 2(2): 95–97.
15. **Suzuki S.** *Clinical significance of pregnancies with circumvallate placenta.* In: Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, vol. 34, no. 1, pp. 51–54, 2008.
16. **Toyama WM.** *Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart: A case report and review of the syndrome.* In: Pediatrics. 1972;50:778–92.
17. **Walter J.H., Goss L.R., Lazzara A.T.** *Amniotic band syndrome.* In: The Journal of foot and ankle surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle, Surgeons, 1998, 37(4):325-33.
18. **Милованов А. Л.** *Гамето- и бластопатии. Патология имплантации.* В: Патология системы мать-плацента-плод: Москва, Медицина 1999, с. 78-87.



¹S. Gladun, ¹Ludmila Stavinscaia, ²Elena Gladun
**SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE. RECOMANDĂRILE CONSENSULUI DIAGNOSTIC
INTERNATIONAL DIN ROTTERDAM ȘI DE RESTABILIRE A FERTILITĂȚII DIN SALONIC**

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)

²IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. THE RECOMMENDATIONS OF INTERNATIONAL DIAGNOSTIC CONSENSUS IN ROTTERDAM AND OF THE FERTILITY REHABILITATION IN THESSALONIKI

Keywords: *Policistic Ovarian Syndrom (PSO), Rotterdam diagnostic consensus, Thessaloniki consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome, infertility, ovarian stimulation.*

Polycystic ovary syndrome (PCOS) was and continues to be among the most common causes of hormonal infertility. During the last 80 years there were multiple attempts to develop a multitude of theories explaining the pathophysiology of PCOS, better understand clinical manifestations, and develop better diagnostics and treatment methodologies and pathways. Significant contributions in alignment of various ideas, concepts, and theories were made during the International conferences in Rotterdam, The Netherlands (2003) and Thessaloniki, Greece (2007). This research paper compiles the consensus positions developed during these conferences. This allowed the transition from chaotic empirical treatment approach, to a more uniform, scientifically sound, and data driven tactic in addressing infertility secondary to PCOS.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ. РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОНСЕНСУСА В РОТТЕРДАМЕ И ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФЕРТИЛЬНОСТИ В САЛОНИКАХ

Ключевые слова: *Синдром поликистозных яичников, диагностический консенсус в Роттердаме, консенсус по восстановлению фертильности в Салониках, бесплодие в браке, стимуляция овуляции.*

Синдром поликистозных яичников оставался и остается одной из наиболее частых причин нарушения фертильной функции гормонального характера. За последние 80 лет сформировались различные толкования патогенетического процесса, клинической картины, подходы к диагностике и лечению данного заболевания. Важной попыткой сближения взглядов на принципы диагностики и лечения Синдрома Поликистозных Яичников стали Международные Симпозиумы в Роттердаме, Голландия (2003г) и Салоники, Греция (2007 г). В данной статье приводятся основные консенсусы международных рабочих групп ESHRE /ASRM, которые позволили от эмпирических попыток перейти к, действительно, целенаправленным и аргументированным действиям по восстановлению фертильности при СПКЯ.

Actualitatea. Infertilitatea în cuplu prezintă una din cele mai actuale probleme medicale și sociale, iar sindromul ovarelor polichistice (SOP) rămâne forma cea mai frecventă a sterilității hormonale. Conform datelor studiilor epidemiologice, SOP se întâlnește la 3-10% femeii de vârstă reproductivă. Complexul de simptome (obezitatea, hirsutismul, amenoreea și ovare mărite) a fost pentru prima dată descris acum 80 de ani și primind mai apoi denumirea de sindrom Stein-Leventhal, după numele autorilor – ginecologi din Chicago. Ulterior denumirea eponimică a fost sub-

stituită cu una clinico-patogenetică – sindromul ovarelor polichistice. În ciuda frecvenței înalte a acestei patologii și unei perioade îndelungate de studiere, problemele etiologiei, patogenezei și tratamentului acestui sindrom nu sunt definitiv elucidate. [3]

Totodată timp de 80 ani s-au conturat deosebiri esențiale în interpretarea clinică, diagnostică și clasificarea SOP printre reprezentanții diverselor specialități, curente științifice în diverse regiuni ale lumii. Din aceste motive și abordările terapeutice la una și aceeași pacientă se pot principal deosebi, astfel încât

este foarte dificil de evaluat eficiența unei sau altei terapii. [1,2,3].

O tentativă concordată de apropiere a punctelor de vedere asupra criteriilor de diagnostic al SOP a fost efectuată în anul 1990 în cadrul Conferinței Internaționale organizate de National Institute of Health, SUA. Conform criteriilor elaborate de participanți, noțiunea de SOP presupune totalitatea următoarelor criterii clinico-biochimice: dereglare a ritmului menstruațiilor pe fond de anovulație, semne clinice și/sau biochimice de hiperandrogenie în lipsa altor cauze ce ar putea fi responsabile de dezvoltarea acestora, cum ar fi hiperprolactinemia, patologia glandei tiroide, hiperkorticism și forme șterse de sindrom adeno-genital – boli ce se pot adesea masca și prezenta ca SOP.

Datorită noilor succese în studierea patogenezei SOP și perfecționării tehnologiilor diagnostice, în următorii ani a apărut necesitatea unei revizuirii drastice a definiției sindromului, criteriilor de stabilire a acestui diagnostic și precizării rolului determinării insulinorezistenței în investigarea practică a fiecărei paciente cu semne de hiperandrogenie și disfuncție menstruală. În anul 2003 problema SOP a fost propusă pentru examinare în cadrul Simpozionului Internațional a grupului unificat de lucru al Societății Europene de Reproducere și Embriologie Umană (European Society for Human Reproduction and Embryology - ESHRE) și Societății Americane de Medicină Reproductivă (American Society for Reproductive Medicine - ASRM). La simpozionul desfășurat pe 1-3 mai, 2003 în Rotterdam, Olanda, au luat parte 27 experți în domeniu din 12 țări de pe 4 continente. [2]

SOP a fost caracterizat ca un proces de disfuncție ovariană (menstruații neregulate, anovulație cronică, infertilitate), manifestate nu doar prin hiperandrogenie, dar și prin aspect polichistic al ovarelor la ecografie.

Conform Consensusului Simpozionului grupului de lucru ESHRE/ASRM SOP este diagnosticat în baza următoarelor criterii:

- Ritm dereglat al menstruațiilor cu anovulație;
- Semne clinice și/sau biochimice ale hiperandrogeniei;
- Prezența aspectului polichistic al ovarelor la ecografie.

Prezența a două sau trei criterii din cele enumerate permite stabilirea diagnosticului de SOP, după diagnosticul diferențial cu alte patologii cu manifestări asemănătoare. Astfel, pe de o parte SOP rămâne totuși un complex de simptome, stabilirea acestuia nefiind posibilă doar în prezența unui singur criteriu diagnostic, pe de altă parte, este admisibil de stabilit SOP chiar în lipsa triadei clasice, adică în prezența a doar două semne clinico-instrumentale (forme neclasice).

La Simpozionul de la Rotterdam a fost aprobat acordul despre necesitatea de a aprecia aspectul eco-

grafic (dimensiuni și structură ovariană) ca un criteriu diagnostic important. Astfel, următoarele tablouri ecografice se vor considera elocvente în stabilirea SOP:

1. 12 și mai mulți foliculi cu diametrul 2–9 mm,
2. Mărirea volumului ovarian ($> 10 \text{ cm}^3$). În prezența foliculului dominant ($> 10 \text{ mm}$) sau a corpului galben, este necesar de repetat ecografia în următorul ciclu menstrual. Prezența unei formațiuni chistice sau asimetriei ovarelor necesită examinări ulterioare.

Pentru clinicieni e important examenul ecografic al ovarelor în a 3-5-a zi a ciclului menstrual, cu măsurarea a trei dimensiuni a fiecărui ovar, ce permite aprecierea reală a măririi acestora, concomitent cu testarea hormonală.

În Consensusul din anul 2003 este pentru prima dată remarcat rolul patofiziologic și clinic al insulinorezistenței în SOP. [2,16] Conform recomandărilor Asociației Americane a Endocrinologilor clinicieni, insulinorezistența în caz de SOP poate fi stabilită indiferent de lipsa sau prezența factorilor de risc clinico-anamnestici în prezența a 2 din cele 4 criterii de mai jos:

1. Creșterea nivelului trigliceridelor.
2. Reducerea lipoproteidelor de densitate înaltă.
3. Hipertensiunea arterială.
4. Hiperglicemia (pe nemâncate sau după 2 ore de la administrarea glucidelor).

Atingerea unei abordări unice în principiile de diagnostic al SOP și adoptarea Consensusului diagnostic de la Rotterdam în 2003 au permis sistematizarea investigațiilor și abordarea unei terapii eficiente.

Consensusul de restabilire a fertilității, adoptat în Salonic, 2007 – este unul din cele mai importante evenimente în istoria SOP și a constituit un pas sigur de la tentativele empirice de restabilire a fertilității la metode consecutive și sigure de tratament al infertilității cu un rezultat real prognozat. [1]

Iată pozițiile de bază ale Consensusului din Salonic, 2007:

1. Obezitatea influențează negativ funcția reproductivă, se asociază cu dispariția ovulației, avorturi spontane, DZ gestațional și preeclampsie.
2. Obezitatea poate fi cauza tratamentului ineficient în SOP.
3. Reducerea masei corpului înainte de tratamentul propriu-zis al infertilității crește frecvența ciclurilor ovulatorii la pacientele cu SOP, ameliorează fertilitatea, dar și reduce frecvența complicațiilor sarcinii.
4. Algoritmii de reducere a masei corpului în SOP și obezitate nu sunt încă elaborați.
5. Primul impact în tratament – modificarea modului de viață.
6. Dieta și efortul fizic optim nu au fost elaborate, dar se recomandă reducerea calorajului în alimentație și mărirea activității fizice.

7. Planificarea sarcinii în perioada reducerii rapide a masei corpului, indiferent de metode, nu este recomandată, deoarece influența dietei hipocalorice, a efortului fizic exagerat, folosirea preparatelor farmaceutice și altor tehnici nu au fost studiate în sensul influenței asupra fătului la stadii precoce de dezvoltare.

8. Modificarea modului de viață, reducerea masei corporale și creșterea activității fizice se vor face înainte de a induce ovulația.

9. Nu se cunosc parametrii reducerii optime a masei corpului, însă deja reducerea cu 5% este clinic semnificativă.

10. Tactica individuală de conduită a pacienților cu SOP nu depinde doar de varianta nozologică stabilită a patologiei, dar și de situația în familia în care se efectuează planificarea sarcinii. Convențional terapia poate fi împărțită în terapia de bază, cu folosirea îndelungată a unui program de reabilitare și pregătire de sarcină, dar și terapia situațională, când la insistența pacientei se aplică metode rapide de restabilire a fertilității.

Terapia de bază

Complexul de măsuri orientate spre tratamentul pacienților cu SOP include actualmente un mare grup de preparate specifice cu diverse acțiuni asupra verigilor patogenetice. Complexul individual se elaborează ținând cont de prezența sau lipsa insulinorezistenței, de comportamentul alimentar și deprinderile vicioase.

Terapia de bază presupune două scenarii terapeutice:

1. Pentru femei suple fără insulinorezistență și hiperinsulinism – preparate antiandrogene (ciproteron, spironolactona, dienogest, drospironon) ± preparate estrogen-gestagenice;

2. Pentru femei cu exces de masă corporală – preparate de stimulare a sensibilității receptorilor insulinei (metformina și glitazonele) în combinație cu măsuri de normalizare a masei corpului.

Dieta hipocalorică și efortul fizic sunt cele mai necesare indicații în abordarea excesului de masă corporală. La fel intervențiile bariatrice și preparatele farmaceutice au un rol în tratamentul obezității. Un efect elocvent pozitiv au demonstrat preparatele orlistat, ce blochează absorbția grăsimilor din lumenul intestinului și sibutramina, ce reduce apetitul. [7,8,9]

Cea mai spectaculoasă urmare a descoperirii rolului insulinorezistenței în SOP a fost elaborarea tehnologiei terapeutice medicamentoase ce mărește sensibilitatea receptorilor insuliniци. Cu toate acestea preparate de stimulare a sensibilității receptorilor la insulină, adică metformina și glitazonele, deși sunt necesare multor paciente, nu se indică în toate cazurile, doar celor cu periferia refractară față de hormon.

Cel mai popular preparat în insulinorezistență este actualmente metformina (siofor, glucophage, metfo-

gamma, bagomet), folosită la terapia DZ tip 2, dar și larg indicată în SOP. [9,16] Preparatul are efect hipoglicemic prin utilizarea glucozei în țesutul muscular și blocada gluconeogenezei în ficat, dar și reduce viteza de absorbție în intestinul subțire și atenuază apetitul.

Pentru tratamentul hirsutismului se folosesc preparate antiandrogene – steroide și nesteroidice, din ultimele menționăm verospirona, flutamida, finasterida.

COC sunt cel mai studiat grup de preparate, unele posedă și efect antiandrogenic. Gestagenii de ultime generații, cum ar fi dezogestrel, norgestim, drospironon, dienogest, clormadinon, ciproteron acetat – demonstrează efect antiandrogenic. [3]

Terapia situațională

La consultarea primară a femeii cu SOP în cadrul cuplului steril, terapia prelungită în timp pentru reabilitare îndelungată nu este potrivită. În astfel de cupluri tratamentul infertilității prezintă o problemă stringentă și imediată și nu permite obținerea în timp a efectelor terapiei de bază. În astfel de situații se aplică inductorii ovulației.

Poziția Consensusului din Salonic, 2007.

1. Clomifen citratul (CC) rămâne terapia de primă linie pentru inducerea ovulației în tratamentul infertilității determinate de SOP.

2. În planificarea inducerii ovulației se iau în considerare indicele masei corpului, vârsta, prezența altor factori de infertilitate.

3. Doza inițială de CC constituie 50 mg/zi timp de 5 zile, din a 5-a până în a 9-a zi de ciclu menstrual, doza maxim admisibilă 150 mg/zi. Creșterea ulterioară a dozei este fără efect.

4. Controlul USG și aprecierea nivelului progesteronic nu sunt indispensabile din punctul de vedere al inofensivității, dar USG ajută controlul eficienței stimulării.

5. Șansa obținerii sarcinii constituie 22% într-un ciclu ovulator indus cu CC (ceea ce este analogic șansei apariției sarcinii la cupluri practic sănătoase în ciclul natural).

6. Studiile ulterioare trebuie să aducă dovezi despre eficiența și inofensivitatea inhibitorilor aromatazei.

Clomifen citratul

Costul redus, formă comodă de administrare, efecte adverse rare și monitoring minim necesar, în combinație cu multiple date despre inofensivitate fac ca CC să devină preparat de primă linie. Mecanismul acțiunii CC constă în blocada feedbackului negativ cu creșterea sintezei de FSH. Predictorii unei stimulări ineficiente sunt obezitatea, hiperandrogenia, vârsta pacientei, asociate cu gradul dereglărilor ciclului menstrual și volumul ovarian sporit. [10,14]

Criteriile specifice de excludere din programul de inducere cu CC a pacienților cu SOP și infertilitate anovulatorie, cu valori normale de vârstă, ale E2 și

FSH, lipsesc. IMC, vârsta înaintată și prezența altor factori de infertilitate pot influența eficiența stimulării ovulației cu CC. Combinarea a mai multe cauze ale infertilității este motiv pentru a opta în favoarea folosirii gonadotropinelor sau tehnologiilor reproducerii asistate. La momentul actual lipsesc date care ar demonstra ameliorarea rezultatelor obținerii sarcinii în cazul aplicării gonadotropinei corionice la mijloc de ciclu stimulat cu CC. În SOP eficiența CC este destul de înaltă, ovulația se obține la 75-80% paciențe.

Durata stimulării cu CC. Nu sunt indicate mai mult de 6 cicluri de stimulare. Stimularea în continuare se face doar cu acordul pacientei, dar să nu se depășească 12 cicluri. Șase cicluri de folosire a CC permit obținerea sarcinii la 50-60% din pacientele infertile cu SOP. În lipsa sarcinii după 6 cicluri de stimulare a ovulației cu CC, se recomandă terapia cu gonadotropine sau laparoscopie cu DTC capsulei ovariene.

CC, de regulă, se suportă ușor, rar se observă bufeuri, cefalee, dereglări de vedere. Sarcina multiplă se instalează la peste 10% paciențe, sindromul de hiperstimulare practic lipsește. Efectul antiestrogenic al CC asupra endometrului și mucusului cervical nu reduce șansa apariției sarcinii în cazul când ovulația se produce. [14] La stimularea primară cu CC, asocierea metforminei sau dexametazonului nu sporește eficiența obținerii ovulației. [15]

Alternativele CC. Antiestrogenii (tamoxifenul) au un mecanism similar cu CC, însă nu sunt recomandate în terapia infertilității anovulatorii. Tamoxifenul poate fi folosit ca excepție doar în cazurile de intoleranță a CC. Inhibitorul aromatazei letrozol a arătat în studii preventive o eficiență analogică cu CC, însă nu este înregistrat pentru tratamentul infertilității, ca excepție poate fi folosit totuși pentru inducerea ovulației. [3,10]

Stimulatorii sensibilității receptorilor la insulină

Preparatele ce măresc sensibilitatea receptorilor periferici în țesuturi la insulină se aplică în DZ tip 2 și includ biguanidele, metformina și glitazonele (pioglitazone și roziglitazon). Metformina poate prezenta efecte adverse doar în cazul patologiei severe asociate – insuficienței hepatice, renale sau cardiace. Problema de bază a glitazonelor este efectul hepatotoxic, dar și cel teratogen constat la animale. [9]

Pozițiile Consensusului (Salonic, 2007)

1. Actualmente folosirea metforminei în SOP se recomandă exclusiv pacientelor cu dereglări ale metabolismului glucidic.

2. Decizia despre administrarea în continuare a metforminei după apariția sarcinii se ia după analiza riscurilor și avantajelor.

3. La inducerea ovulației monoterapia cu metformină este mult mai puțin eficientă față de CC.

4. La stimularea primară a ovulației cu CC nu s-a demonstrat cert efectul benefic al administrării con-

comitente a metforminei, însă în cazul monoterapiei ineficiente anterioare cu CC, indicarea suplimentară a metforminei potențează efectul CC.

Folosirea gonadotropinelor

Scopul stimulării ovulației în infertilitatea anovulatorie este inducerea dezvoltării unui folicul și nașterea unui copil viu. Metoda inducerii ovulației cu gonadotropine presupune introducerea unei doze suprafiziolgice de FSH o perioadă mai îndelungată pentru a obține mai mulți foliculi. Paciențele cu SOP sunt predispușe spre creșterea multiplilor foliculi și dezvoltarea sindromului de hiperstimulare ovariană. Metoda standard presupune administrarea dozei inițiale de 150 UA/zi de FSH. S-au elaborat modificări de schemă ținând cont de riscul înalt de dezvoltare a SOP cu protocoale cu doze reduse de FSH (37,5-75 UA/zi). Actualmente se folosesc două protocoale clasice de inducere a ovulației cu doze reduse de FSH: cu creșterea treptată a dozelor și cu reducerea treptată a dozelor. [13]

Combinarea GnRH cu gonadotropine

Conform unei ipoteze, cauza dereglării dezvoltării foliculului dominant în SOP este anume excesul de LH. Mecanismul anovulației include maturizarea precoce a oocitului, influența LH asupra steroidogenezei în celulele granulozei foliculului. Folosirea asociată a gonadotropinelor și GnRH la femeile cu SOP în cicluri de stimulare nu permite creșterea frecvenței sarcinii și sporește riscul SHO, de aceea nu este recomandată.

Examinarea ecografică este necesară înainte de fiecare ciclu de stimulare a ovulației, dar și pe parcursul stimulării cu gonadotropine pentru aprecierea eficienței preparatelor, dar și pentru a preveni dezvoltarea SHO. Pacienta trebuie consiliată înainte de stimulare, cu explicarea riscului SHO și a sarcinii multiple. La obținerea a peste 3 foliculi cu diametrul mai mare de 16 mm în scopul prevenirii a SHO și sarcinii multiple protocolul stimulării poate fi sistat. Aprecierea nivelului de E2 permite a diagnostica reacția hiperergică la introducerea gonadotropinelor și a minimaliza riscul dezvoltării SHO și sarcinii multiple.

Poziția Consensusului (Salonic, 2007)

1. Doza inițială recomandată de gonadotropine este 37,550 UA/zi.

2. Prelungirea perioadei de inițiere a tratamentului până la 14 zile în primul ciclu va reduce riscul dezvoltării foliculilor.

3. Creșterea treptată a dozei de FSH, fără a depăși 50% de la cea inițială și cea anterioară, reduce riscul dezvoltării foliculilor multipli.

4. Durata inducerii ovulației cu gonadotropine nu trebuie să depășească 6 cicluri ovulatorii.

5. Dozele reduse de FSH sunt eficiente în obținerea ovulației în caz de infertilitate anovulatorie în SOP.

6. Controlul intens al răspunsului ovarian la stimulare este necesar pentru reducerea riscului dez-

voltării complicațiilor și creșterea eficienței inducerii ovulației.

7. Creșterea numărului de sarcini multiple și costul mai înalt al terapiei în lipsa unei creșteri certe a numărului de sarcini obținute, nu permite folosirea gonadotropinelor în calitate de preparat de elecție în caz de infertilitate anovulatorie în SOP.

Stimularea ovulației cu doze mici de gonadotropine are ca efect dezvoltarea unui singur folicul dominant și a ovulației în 70% de cicluri de stimulare, obținerea sarcinii în 20 % din cicluri și a sarcinii multiple în 5,7% cicluri, adică are un risc redus al sarcinii multiple.

Tratamentul chirurgical

Poziția Consensusului (Salonic, 2007).

1. DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică permite restabilirea ovulației și dezvoltarea foliculului dominant.

2. Controlul intens în dezvoltarea foliculului dominant după DTC capsulei ovariene nu e necesar.

3. DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică poate fi o alternativă a utilizării gonadotropinelor la femeile cu SOP și infertilitate anovulatorie rezistentă la CC.

4. Tratamentul chirurgical e indicat pacientelor care nu au posibilitatea unei monitorizări USG continue.

5. Riscul tratamentului chirurgical e minimal.

6. DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică nu poate fi recomandată în afara planului de tratament al infertilității.

Tratamentul chirurgical poate varia de la rezecția cuneiformă tradițională până la metodele contemporane miniinvasive de acces, de regulă DTC sau laser-coagularea capsulei ovariene. Indicația de bază pentru tratamentul chirurgical este rezistența la CC în inducerea ovulației. La fel, DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică poate fi recomandată pacientelor cu hipersecreția de LH la folosirea CC, celor cu SOP care necesită laparoscopie diagnostică sau în lipsa posibilității de a monitoriza stimularea. De regulă se folosește electrodul monopolar sau laserul, rezultatele acestor proceduri fiind identice. Se recomandă folosirea a cel puțin 4 puncte de coagulare, majoritatea chirurgilor preferă 4-10 coagulări, fără a uita, însă, că afectarea excesivă a țesutului ovarian poate duce la epuizarea ovariană precoce. Eficiența tratamentului chirurgical este determinată de calificarea chirurgului. Intervenția repetată cu același scop nu se permite. [1]

După DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică la 50% din paciente este necesară inducerea ulterioară a ovulației. În lipsa ovulației se permite stimularea cu CC după 3 luni de la intervenție, iar administrarea de gonadotropine – după 6 luni. Comparând eficiența DTC capsulei ovariene pe cale endoscopică cu administrarea gonadotropinelor în cazul pacientelor

rezistente la CC, nu s-au constatat avantaje ale intervenției chirurgicale în obținerea sarcinii și nașterea unui copil viu.

Tehnologii de reproducere asistată.

Poziția Consensusului (Salonic, 2007).

1. La folosirea FIV este necesar a fi limitat numărul de embrioni introduși.

2. Protocolul optim de stimulare a ovulației în cicluri de FIV la femeile cu SOP nu este încă elaborat.

3. Frecvența apariției sarcinii la aplicarea FIV femeilor cu și fără SOP este identică, ceea ce sugerează lipsa oricăror dereglări în mecanismele de implantare a embrionilor în caz de SOP.

4. SOP este cauza de bază ce impune întreruperea stimulării superovulației în protocoalele de FIV.

În ineficiența măsurilor de modificare a modului de viață, CC și DTC capsulei ovarelor, inducția clasică a ovulației nu se efectuează și se decide în favoarea FIV. La transferul unui singur embrion se reduce riscul sarcinii multiple. În caz de infertilitate anovulatorie combinată cu impermeabilitatea trompelor uterine, de endometrioză exprimată, în necesitatea diagnosticului genetic preimplantațional și/sau factorului masculin de infertilitate, FIV este tratamentul optim indicat. [20]

Pentru FIV s-au propus diverse protocoale de stimulare a ovulației la pacientele cu SOP: CC cu administrarea ulterioară de HCG, monoterapia cu HCG, monoterapia cu FSH recombinant, combinarea analogilor GnRH, HCG sau FSH recombinant. Cel mai răspândit este protocolul lung cu folosirea FSH.

Stimularea ovulației și inseminarea artificială

Reducerea fertilității în SOP este determinată de anovulație, deaceia stimularea ovulației este metoda de bază de tratament. Inseminarea artificială poate fi propusă în caz de anovulație combinată cu factor masculin de infertilitate (subfebrilitate). În lipsa sarcinii, dar în prezența ovulației la fel poate fi propusă inseminarea artificială. Obținerea sarcinii ca rezultat al fiecărui ciclu de combinare a stimulării ovulației cu inseminare artificială constituie 11-20%, riscul sarcinii multiple fiind de 11-36%. Inseminarea repetată în același ciclu nu permite ameliorarea rezultatelor.

Poziția Consensusului (Salonic, 2007).

1. Combinarea inducerii ovulației și inseminării artificiale în SOP poate fi recomandată în fertilitatea redusă a partenerului sau dacă în prezența ovulației sarcina nu se instalează.

2. Inseminarea repetată nu permite ameliorarea rezultatelor obținerii sarcinii.

Bibliografie

1. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Hum. Reprod., 200B;23(3):462-477.

2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum.Reprod.*, 2004;19(1):41-7.
3. Синдром поликистозных яичников под ред. **И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко** Москва, МИА, 2007.
4. **Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC.** Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* (2003) 9:429-449.
5. **Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sawyer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ.** Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* (2005) 353:2111-2120.
6. **Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE.** Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* (2002) 13:1B4-190.
7. **Bruner B, Chad K, Chizen D.** Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *ApplPhysiolNutrMetab* (2006) 31:3B4-391
8. **Marsh K, Brand-Miller J.** The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *Br J Nutr* (2005) 94:154-165.
9. **Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL.** Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* (2005) 90:729-733
10. **B. Imani B, Eijkemans MJ, teVelde ER, Habema JD, Fauser BC.** A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *FertilSteril* (2002) 77:91-97
11. **Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P.** Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a metaanalysis. *FertilSteril* (2007) B7:607-612.
12. **Homburg R.** Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* (2005) 20:2043-2051
13. **Messinis IE.** Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* (2005) 20:26BB-2697
14. **Kousta E, White DM, Franks S.** Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* (1997) 3:359-365
15. **Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van SA, Devroey P.** Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* (2004) B:115-11B
16. **Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH.** A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *FertilSteril* (19B4) 41:B44-B4B
17. **Чеботникова Т.В., Семичева Т.В.** Метформин: терапевтические возможности при лечении синдрома поликистозных яичников. *Вестник репродуктивного здоровья*, 200В №3-4, с.17-29.
18. **LegroRS, BarnhartHX, SchlaffWD, CarrBR, DiamondMP, CarsonSA, SteinkampfMP, CoutifarisC, McGovernPG, CataldoNA, et al.** Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* (2007) а 356:551-566
19. **Назаренко Т.А.** Стимуляция функции яичников. Москва, Медпресс, 200В.
20. **Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC.** A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *HumReprod Update* (2006) 12:13-21.

Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu, Rodica Certan-Bejan, Veaceslav Moșin jr.
METODE DE DIAGNOSTIC PRENATAL: QF-PCR, CARIOTIPUL, FISH, NIFTY
Centrul Medical „Repromed”

SUMMARY

PRENATAL DIAGNOSTIC METHODS: QF-PCR, KARYOTYPING, FISH, NIFTY

Key words: *karyotype; FISH; QF-PCR; NIFTY; ultrasound; prenatal diagnosis; prenatal screening; amniocentesis; infertility.*

Contemporary cytogenetic and molecular genetic technologies offer a solid basis for an accurate and early diagnosis of genetic diseases. Because of the rapid progress in both areas prenatal diagnosis became an efficient instrument both for medical geneticists and gynecologists.

The development of complex techniques of prenatal molecular diagnosis has produced a real burst of information, which requires an appropriate interpretation and application by the clinician for the benefit of the patient.

Our purpose is to make a brief analysis of the classical and newest methods of prenatal genetic diagnosis and to evaluate risks and benefits of each method both for pregnant and fetus.

SUMMARY

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ: QF-PCR, КАРИОТИП, FISH, NIFTY

Ключевые слова: *кариотип; FISH; QF-PCR; NIFTY; УЗИ; пренатальная диагностика; пренатальный скрининг; амниоцентез; бесплодие.*

Современная цитогенетика совместно с прогрессом молекулярно-генетических технологий проложили путь к более точному и значительно более раннему диагностированию генетических заболеваний, которые сделали пренатальную диагностику весьма эффективным инструментом для врача гинеколога и генетика.

Разработка более сложных молекулярных методов пренатальной диагностики привела к взрыву информации, которая должна быть применена врачами для блага пациентов. С помощью этой статьи мы хотим сделать краткий анализ классических и новейших методов для пренатальной диагностики генетических заболеваний, взвесить пользу и риск каждого метода, как для беременной, так и для плода.

Introducere. Cele mai multe dintre femeile care se decid să facă diagnosticul prenatal o fac pentru a evita nașterea unui copil cu anomalii cromozomiale. Cromozomii sunt unități microscopice prezente în toate celulele corpului. Celulele somatice umane conțin fiecare câte 23 de perechi de cromozomi. Câștigarea sau pierderea de cromozomi în celulele umane va cauza malformații genetice fetale și perturbări ale dezvoltării embriofetale. Trisomia 21 (sindromul Down), 18 (sindromul Edwards) și 13 (sindromul Patau) sunt cele mai cunoscute trei anomalii cromozomiale, care sunt cauzate de prezența unui număr suplimentar al cromozomilor 21, 18, respectiv 13. Aneuploidiile cromozomilor sexuali se caracterizează prin adaosul sau pierderea unui cromozom X sau Y: monosomia X (sindromul Turner), XXY (sindromul Klinefelter), XXX (Triplu X), XYY [1].

Materialul genetic suplimentar poate provoca unele caracteristici dismorfice, defecte fizice grave pre-

zente încă de la naștere, malformații congenitale și handicap intelectual de diferite grade.

Ecografia este utilă în identificarea prenatală a aneuploidiilor, deoarece feții cu cariotip anormal au deseori modificări sau defecte structurale sugestive, vizibile ecografic. Markerii ecografici ai aneuploidiilor, evidențiabili în trimestrul I al sarcinii: - translucența nucală; - osul nazal (absența sau hipoplazia); - velocimetria ductului venos (absența sau inversarea fluxului pe ductul venos în timpul contracției atriale); - regurgitarea tricuspidiană (regurgitarea sângelui prin valva tricuspidiană). În trimestrul II al sarcinii, markerii ecografici ai aneuploidiilor pot fi: - anomalii cerebrale (ventriculomegalie, microcefalie); - anomalii ale cordului și ale vaselor mari; - anomalii urogenitale; - anomalii toracice; - anomalii ale membrelor; - anomalii digestive și ale peretelui abdominal [2,3].

Diagnosticul prenatal prin amniocenteză. Amniocenteza constă în extragerea unei cantități mici din lichidul amniotic care înconjoară fătul din uter. Proce-

dura se efectuează într-un spital sau o clinică de obstetrică și ginecologie când vârsta sarcinii este de 15-20 săptămâni (optim la 16-18 săpt.).

Înainte de aplicarea acestei proceduri medicul efectuează o scanare ecografică (ultrasonografie) care va releva imagini despre uter, placenta, lichidul amniotic și fetus. După vizualizare, medicul va introduce un ac extrem de fin, străbătând peretele abdominal al femeii, în uter, și va preleva aproximativ 5-20 ml de lichid amniotic. Această etapă durează doar câteva minute. După prelevarea probei se efectuează o nouă verificare ecografică a stării fătului [4].

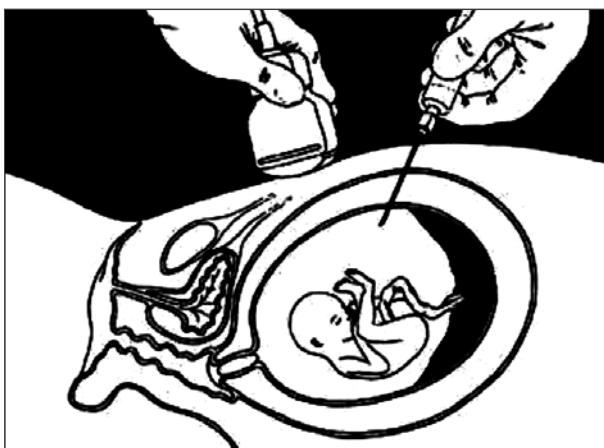


Fig.1: Amniocenteza

Amniocenteza a devenit o metodă de rutină la începutul anilor 1970. Amniocenteza nu este total exceptată de riscuri.

Celulele din lichidul amniotic descumate din tegumentele și mucoasele fătului sunt cultivate în condiții speciale și apoi testate pentru prezența anomaliilor cromozomale, în cazul cariotipării. Amniocitele pot fi examinate și fără necesitatea cultivării, în cazul metodei FISH sau QF-PCR.

Fiecare metodă de diagnostic are atât avantaje cât și dezavantaje, de aceea selectarea metodei optime de diagnostic trebuie făcută în urma unei consilieri, în comun cu medicul ginecolog și genetician.

QF-PCR = *Quantitative Fluorescent PCR* (*PCR fluorescent cantitativ*): Avantajele metodei constau în rapiditatea obținerii rezultatului, care poate fi efectuat în câteva ore, și ne mai oferă informația privitor la sexul fătului. Precizia metodei este de circa 99,5%. Pentru analiza QF-PCR sunt necesare doar 2-3 ml de lichid amniotic, prelevați prin amniocenteză. Analiza se poate face de la 14 săptămâni de sarcină. Avantajul față de metoda FISH este faptul că analiza probelor este automatizată, ceea ce micșorează costurile [2].

Prin metoda QF-PCR la analizorul genetic automatizat este analizat ADN-ul fetal, mai exact sunt amplificați prin PCR multiplex (*reacția de polimerizare în lanț*), iar ulterior analizați 28 de markeri STR (*short tandem repeats*) – loci specifici pentru cromozomii 13,

18, 21, X și Y. Pe baza electroforegramelor obținute în urma electroforezei capilare la secvențiator (analizor genetic automatizat) și procesării datelor într-un soft specializat, se poate elibera concluzia privitor la lipsa sau prezența aneuploidiilor pentru cromozomii 13, 18, 21, X și Y [5].

În mod normal raportul între alelele aceluiași marker este de 1:1, se admite un interval de limite care să se încadreze între 0.8 - 1.4, pentru ca raportul să fie considerat normal.

Intervalul trialelic este caracteristic în cazul trisomiilor. Trei alele sunt evidente prin trei vârfuri (peak-uri) într-un raport de 1:1:1 (Fig.2,a), sau două alele în raport de 2:1 sau 1:2 (Fig.2,b).

În cazul apariției doar a unei alele, adică a unui singur vârf (peak) pentru un marker, respectivul marker este considerat non-informativ.



Fig.2,a: QF-PCR, trei alele în raport de 1:1:1



Fig.2,b: QF-PCR, două alele în raport de 1:2

Pentru a interpreta un rezultat, este important să existe o coerență între toți markerii specifici aceluiași cromozom [5].

Cariotipul fetal: metoda cariotipării constă în prelevarea lichidului amniotic și punerea acestuia în mediu de cultură cu obținerea de metafaze și studierea lor. Mai întâi se efectuează puncția amniotică (amniocenteza), sub ghidaj ecografic în timp real. La amniocenteză se prelevează aproximativ 5-20 ml lichid amniotic care conține amniocite, ce vor fi cultivate în medii speciale, în incubator cu CO₂. Analiza cromozomilor se face cu ajutorul unui microscop, la care se atașează o cameră video pentru captarea imaginilor și prelucrarea lor ulterioară într-un soft specializat. Rezultatul este eliberat în aproximativ 2-3 săptămâni. Există riscul de infecție a culturilor de amniocite. Metoda dată nu ne oferă informații despre modificările apărute la nivelul genelor. Analiza se face în intervalul de 15-20 săptămâni de sarcină. Metoda cariotipării fetale este considerată „golden standard” (*standardul de aur*) pentru diagnosticul prenatal [4].

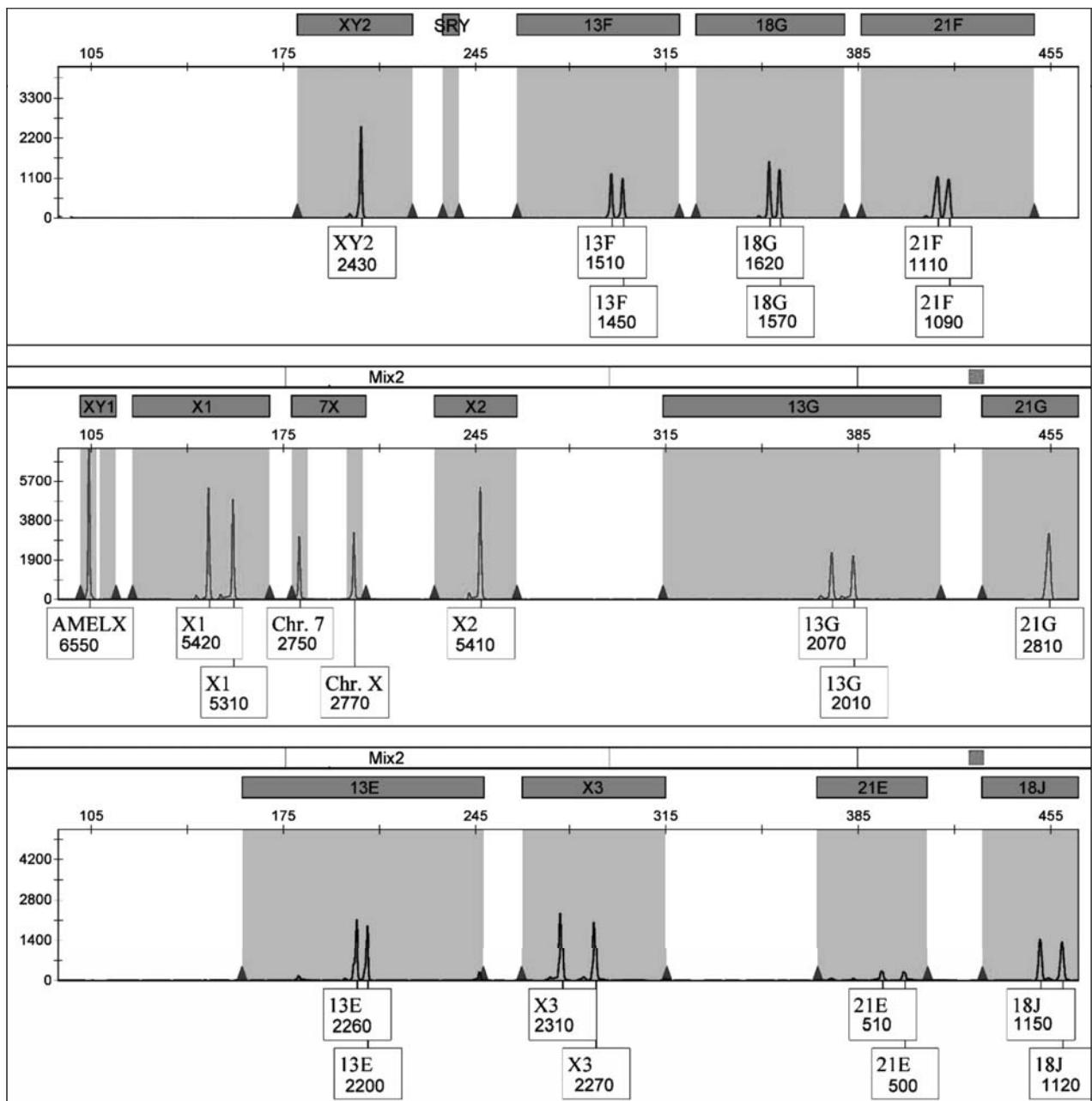


Fig. 3: QF-PCR: 46, XX – lipsa aneuploidiilor ale cromozomilor 21, 18, 13, X, Y

Cariotipul fetal se poate obține și în urma unei biopsii de vilozități coriale (CVS) care se poate face la un termen de aproximativ 10-12 săptămâni de sarcină, dar riscul de avort spontan este mult mai crescut ~ 1/100.

FISH (*hibridizarea fluorescentă in situ*): Tehnică de citogenetică moleculară care permite localizarea unei secvențe specifice de ADN într-un cromozom, utilizată în scopul identificării anomaliilor cromozomiale, numerice și structurale. Se folosesc probe oligonucleotidice marcate fluorescent pentru diagnosticul aneuploidiilor cromozomilor 13, 18, 21, X și Y. Se realizează pe nucleii interfazici, fără să fie nevoie de efectuarea de culturi celulare [5, 6].

Mai multe sindroame dismorfe (sindromul Williams, Prader-Willi, Angelman, Di George) produse de microdeleții sau microduplicații, suspectate clinic, imposibil de observat prin tehnicile citogenetice convenționale, pot fi evidențiate prin FISH-ul metafazic.

Principiul metodei constă în realizarea unei hibridizări, pe bază de complementaritate, între o secvență – țintă de ADN al cromozomului analizat și o sondă de ADN specifică marcată fluorescent. Hibridizarea sondei cu ADN-ul celular este vizualizată la microscopul cu fluorescență echipat cu filtre de excitație și emisie, ceea ce permite citirea semnalelor specifice zonei-țintă. Se numără și se analizează semnalele prezente în aproximativ o sută de celule (de ex. trei semnale

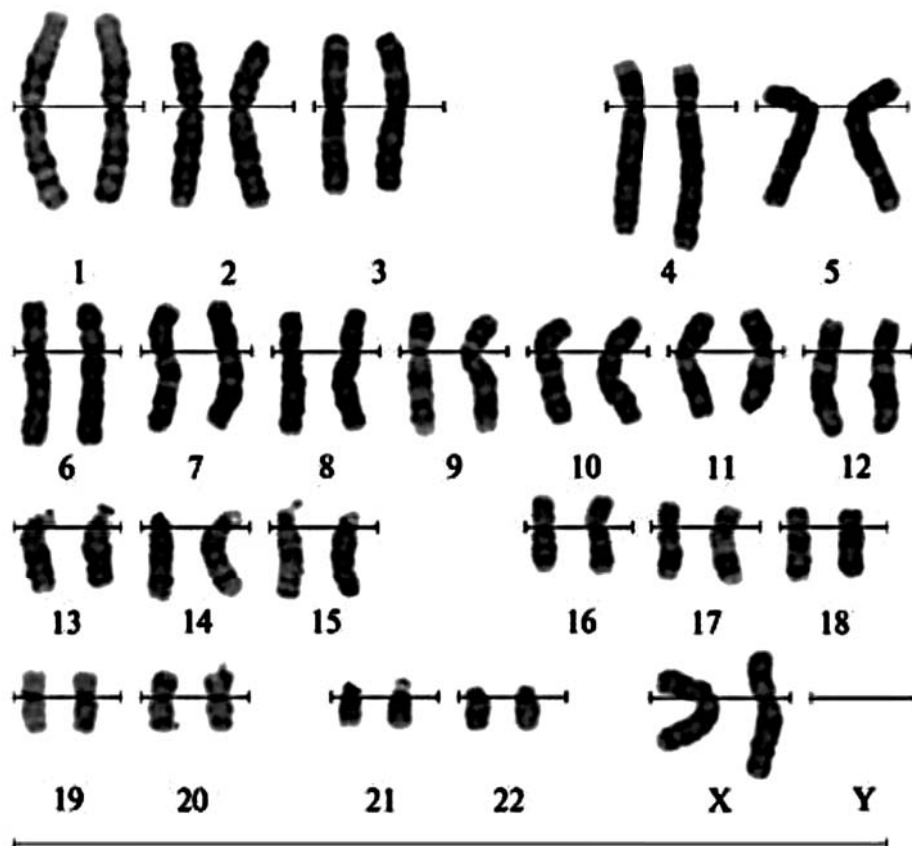


Fig.4: Cariotip: 46, XX

fluorescente specifice pentru cromozomul 21 indică sindromul Down).

Tehnica FISH a fost introdusă ca o metodă de diagnostic prenatal la începutul anilor 1990 [2].

Rezultatul se eliberează în aproximativ 2-3 zile și sunt necesari 5-10 ml de lichid amniotic. Se recomandă ca amniocenteza să se efectueze după 16 săptămâni de sarcină, când cantitatea de celule fetale în lichidul amniotic este mai mare.

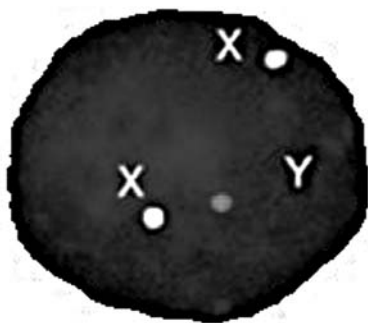


Fig.5: FISH – 47,XXY

NIFTY - test noninvasiv al trisomiei fetale. NIFTY este un test efectuat din sângele mamei, care detectează aneuploidiile cromozomilor 13, 18, 21, X și Y, dar și alte sindroame genetice fără a prezenta riscuri pentru făt sau mamă. Acest test neinvaziv al trisomiei fetale este un test de screening prenatal.

Principiul metodei: fragmente de ADN liber circulant (cfDNA) sunt fragmente scurte de ADN care pot fi găsite în sânge. În timpul sarcinii, fragmentele de cfDNA originare atât de la mamă cât și de la făt sunt prezente în circulația sângelui matern. ADN-ul fetal liber circulant (cffDNA – *cell free fetal DNA*) – este prezent ca o componentă minoră din totalul de cfDNA în plasma maternă [7].

Testul constă în prelevarea unei probe de sânge venos de 10 ml de la femeia însărcinată în săptămânile de sarcină 10 – 24. Din această probă de sânge periferic matern se analizează ADN-ul fetal (cffDNA) pentru a detecta anomalii cromozomiale, folosind tehnologia secvențierii de ultimă generație (NGS) cuplată cu analiza bioinformatică avansată. În cazul prezenței aneuploidiei, pe cromozomii afectați vor fi detectate mici excese sau deficite de ADN. Prin utilizarea tehnologiei de secvențiere masiv paralelă (MPS) se secvențiază milioane de fragmente de ADN atât fetale cât și maternel și se face compararea cromozomilor din eșantionul testat cu cromozomii de referință pentru a determina prezența anormalităților.

De asemenea, testul NIFTY permite testarea și pentru anumite sindroame de deleție, cum ar fi: 5p (sindromul Cri-du-Chat), 1p36, 2q33.1. Având această informație, este posibilă și identificarea sexului copilului (masculin/ feminin) [7,8].

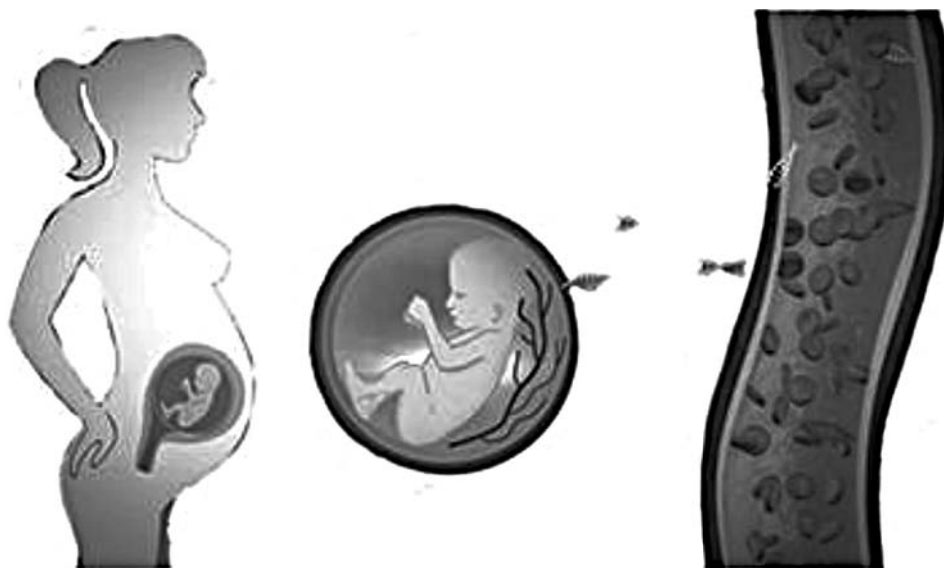


Fig.6: ADN-ul fetal liber circulant în sângele matern

Avantajele testului NIFTY:

- *Grad ridicat de precizie:* Se bazează pe tehnologia de analize bioinformatică secvențiale (NGS), rata de detectare >99%.

- *Neinvaziv:* Este nevoie doar de 10 ml de sânge venos matern. Prin urmare, nu există nici un risc pen-

tru o eventuală infecție intrauterină și avort.

- *Fără risc:* Evită infecția intrauterină și avortul indus.

- *Detectare incipientă:* Efectuat în primele 10 săptămâni de sarcină, acesta permite o detectare din timp pentru o mai bună decizie clinică [7].

Tabel 1

Comparație între metodele de diagnostic și cele de screening prenatal

Metoda	Rata de detecție, riscuri	Săptămâna de sarcină	Timp de răspuns	Test invaziv sau neinvaziv
Screening biochimic, markeri sânge matern	Rata de detecție ~60-80%, procent fals pozitiv 5%, fără risc de avort	11 - 13+6 s 15 - 20 s	1 zi	neinvaziv
Markerii ecografici în trimestrul I al sarcinii. Translucența nucală (NT)	Rata de detecție ~60-80%, Procent fals pozitiv 5%, fără risc de avort	11 - 13+6 s	rezultat în aceeași zi	neinvaziv
Amniocenteză + cariotip fetal	Rata de detecție >99%, risc de avort ~0.5%	15 - 21 s	2-3 săptămâni	invaziv
Biopsia de vilozități coriale (CVS)	Rata de detecție >99%, risc de avort ~1-2%	10 - 12 s	2-3 săptămâni	invaziv
Cordocenteza. Probă percutanată de sânge ombilical	Rata de detecție >99%, risc de avort ~0.5-1%	18 - 23 s	4-5 zile	invaziv
FISH	Rata de detecție >99%, risc de avort ~0.5%	16 - 21 s	2-3 zile	invaziv
QF-PCR	Rata de detecție >99%, risc de avort ~0.5%	14 - 24 s	1-2 zile	invaziv
NIFTY	Rata de detecție >99%, fără risc de avort	10 - 24 s	2-3 săptămâni	neinvaziv

Concluzii.

Se poate conchide, fără rezervă, că bolile genetice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică impunând acțiuni concrete și eficiente de diagnostic și un program național de profilaxie a bolilor genetice bazat pe sfat genetic, screening și diagnostic prenatal.

Testarea prenatală, chiar dacă uneori poate constitui o sursă de disconfort pentru mamă și risc pentru făt, are rolul de a permite evitarea nașterii unui copil cu malformații, în baza unei consilieri genetice și a deciziilor luate de cuplu, decizia unui avort terapeutic fiind lăsată la latitudinea familiilor afectate.

Consilierea genetică este crucială pentru a ajuta pacientul să înțeleagă rezultatul testului și să-l perceapă în contextul circumstanțelor sale de viață, misiunea medicilor fiind de a îngriji și de a informa pacienții pentru luarea unor decizii corecte.

Dilema care stă în fața noastră: Genetica vs Bioetica vs Eugenism.

Bibliografie

1. **Weaver BA, Silk AD, Cleveland DW.** *Cell biology: nondisjunction, aneuploidy and tetraploidy.* Nature, 2006; 442(7104) (E9-10).

2. **Neagoș Daniela, Bohîlța Laurențiu, Crețu Roxanda.** *Anomalii cromozomiale umane: aspecte genetice în diagnosticul prenatal.* Editura ALL, 2013.

3. **Nicolaides KH.** *Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks.* Prenat Diagn, 2011; 31(1):7-15.

4. **Covic Mircea, Ștefănescu Dragoș, Sandovici Ionel.** *Genetică medicală.* Ediția a II-a, Ed. Polirom, 2011

5. **Hamilton S., Mann K.** *QF-PCR for the diagnosis of aneuploidy Best Practice Guidelines v2.01.* Association for Clinical Cytogenetics, 2007.

6. **Mann K, Donaghue C, Fox S P, Docherty Z and Ogilvie C M.** *Strategies for the rapid diagnosis of chromosome aneuploidy.* E J Hum Genet, 2004; 12: 907-915.

7. Broșura NIFTY test, BGI diagnostics, 2014.

8. **Sparks AB, Wang ET, Struble CA, et al.** *Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy.* Prenat Diagn, 2012; 32(1):3-9.

© Uliana Tabuica, Liudmila Stavinskaia

Uliana Tabuica, Liudmila Stavinskaia
**STĂRILE DE HIPERANDROGENIE ÎN PRACTICA GINECOLOGICĂ:
PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

*USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)*

SUMMARY

HYPERANDROGENIC SYNDROME IN GYNECOLOGICAL PRACTICE: PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Key words: hyperandrogenic syndrom, polycystic ovary syndrome, hirsutism, acne, combined oral contraceptives.

The hyperandrogenic syndrome (HAS) brings together diseases/conditions associated with excessive production of androgens in the female body, or increased sensitivity to them in hormone-dependent organs. Nosological forms of HAS range from isolated lesions of the skin to systemic diseases associated with a high risk of metabolic disorders, cardiovascular disease, infertility, hyperplastic processes of the reproductive system and cancer. Management algorithms of these patients are processed in endocrinology, gynecology and dermatology, but in actual practice, a multidisciplinary approach to the management of patients is rare. In most cases, clinicians cannot avoid polypragmasie in treatment planning, and the number of medications that can have a multi-dimensional effect is small. This determines the need of continuing the search for drugs, including hormonal treatment strategies for patients with HAS, depending on the main cause of the endocrinopathy .

РЕЗЮМЕ

ГИПЕРАНДРОГЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, гирсутизм, акне, комбинированные оральные контрацептивы

Синдром гиперандрогении (СГА) объединяет ряд заболеваний/состояний, ассоциированных с избыточной продукцией андрогенов в женском организме или повышением чувствительности к ним гормонозависимых органов. Нозологические варианты СГА распределяются от изолированных поражений кожи и ее придатков до системных заболеваний, сопровождающихся высоким риском метаболических расстройств, сердечно-сосудистой и онкологической патологии, бесплодия, гиперпластических процессов репродуктивной системы.

Алгоритмы ведения таких больных отрабатываются в эндокринологии, гинекологии и дерматологии, но в реальной практике междисциплинарный подход к их ведению наблюдается редко. В большинстве случаев клиницистам не удается избежать полипрагмазии при планировании лечения, и число препаратов, способных оказать многоплановое действие, невелико. Это определяет необходимость продолжения поиска лекарственных, в том числе гормональных стратегий лечения больных СГА в зависимости от преимущественных проявлений эндокринопатии.

Actualitatea. Conform datelor din literatura pe specialitate, incidența HA este de 10% în populația de femei și de 35-41% printre femeile cu sterilitate cauzată de anovulația cronică.

Definiție. Unii specialiști interpretează eronat însăși noțiunea de "hiperandrogenie", confundând-o cu "hiperandrogenimie" – ridicarea nivelului de androgeni în sânge

• **Hiperandrogenie** –mărirea sensibilității receptorilor tisulari periferici la un nivel normal al androgenilor în sânge

• **Hiperandrogenimie** – nivelul mărit al androgenilor asociat cu sindromul viril sau hirsutism.

Așadar - hiperandrogenia (HA) este un complex de simptome caracterizat prin dereglări ale efectelor specifice și metabolice ale androgenilor în organismul feminin, determinate de tulburări ale biosintezei, transportului și metabolismului hormonilor androgeni.

Prima descriere a două femei de pe insula Cos cu barbă îi aparține lui Hippocrate. În a. 1866 este prezentată descrierea necropsiei unui pacient de gen "masculin" cu semne de virilizare gravă și hiperplazie de suprarenale, dar cu uter și ovare, în a. 1935 – descrierea maladiei ovarelor polichistice și în a. 1958 – este descoperit deficitul de 21-hidroxi-lază la pacientele cu formă virilizantă a hiperplaziei suprarenale.

Cauzele hiperandrogeniei

- Dereglarea sintezei de androgeni
- Tulburarea transportului și metabolismului
- Dereglarea acțiunii asupra organelor periferice
 - Schimbarea echilibrului dintre fracțiile androgenice
 - Sensibilitatea sporită a receptorilor
 - Cantitatea diferită a receptorilor la nivel periferic

Principalii androgeni circulanți sunt:

Testosteronul și metaboliții lui:

- dehidrotosteronul,
- androstendionul,
- dehidroepiandrosteronul (DHEA),
- dehidroepiandrosteronul sulfatic (DHEAS)

Androgenii sunt steroizi 19 carbonici derivați din colesterol, sunt secretați de glandele suprarenale și ovare, pot fi derivați ai conversiei androgenilor din țesutul periferic (țesut adipos, mușchi, piele) – din "prehormoni" ca rezultat al metabolismului periferic al steroizilor. Testosteronul liber – activ, constituie

3% din testosteronul circulant, testosteronul legat cu proteinele (albumine) – activ, constituie 67% din testosteronul circulant, iar testosteronul legat cu HSBG – neactiv, constituie 30% din testosteronul circulant.

Sursele de producere a androgenilor

Testosteronul este secretat direct de către ovare (25%) și suprarenale (25%) și, de asemenea, 50% rezultă din metabolismul periferic al prehormonilor, în special, al androstendionului și, mai puțin, al DHEA

Androstendionul este secretat în cantități egale de ovare și suprarenale

DHEA (90%) și **DHEAS** (99%) au proveniență adrenală

Rolul biologic al androgenilor

▪ Inducția simultană a celulelor-țintă de către androgeni și estrogeni

▪ Reglarea reacțiilor comportamentale

▪ Accelerarea creșterii oaselor și osificării zonelor epifizare, determinând, astfel, vârsta osoasă

▪ Reglarea sintezei gonadotrofinelor și a lipidelor de diversă densitate

▪ Reglarea sintezei de endorfine, factori de creștere, a insulinei

▪ Reglarea conținutului proteic al sângelui (↓α-globulinelor, ↑β și γ-globulinelor)

▪ Posedă efect hipocolesterinemic

▪ Influențează asupra metabolismului glucidic: ↑ sensibilitatea țesuturilor la insulină și utilizarea glucozei de către țesuturi

▪ Stimulează funcția gl. sebacee și a foliculilor pieloiși

Acțiunea intragonadică a androgenilor constă în implicarea lor în procesele de formare a foliculului dominant. Androgenii sunt "materialul primar" necesar pentru sinteza estrogenilor și stimulează creșterea foliculilor de dimensiuni mici. În caz de exces androgenii acționează asupra proceselor de maturizare foliculară, împiedicând maturizarea foliculului dominant, conducând la atrezia lui.

Acțiunea centrală a androgenilor este inhibarea secreției pulsatile de Gn-RH și gonadotropi după principiul de "feed-back" și inhibarea secreției de FSH prin stimularea sintezei de inhibină în celulele granuloase ale foliculului.

Acțiunea periferică a androgenilor constă în producerea de procese atrofile în endometru și miometru, hipoplazia uterului, atrofia țesutului glandular mamar, inhibarea lactației.

Reglarea sintezei de androgeni în ovare este controlată nespecific după principiul de "feed-back" negativ cu LH, FSH și factorii de creștere. Formarea androgenilor este determinată prin expresia genei P450c17, care este absolut dependentă de concentrația hormonilor tropici: LH în ovare și ACTH în suprarenale. La rândul său, la acțiunea LH și ACTH steroidogeneza se modulează prin intermediul peptidelor mici, printre care cea mai studiată este insulina și factorul de creștere similar insulinei (IGFs). Nivelul testosteronului și androstendionului în sânge se schimbă în raport cu faza ciclului menstrual: nivel maxim în momentul ovulației și în faza luteinică, a androstendionului – la mijlocul ciclului. În faza foliculară predomină secreția suprarenală a androgenilor. Producția androgenilor se schimbă pe parcursul vieții: crește în adrenarhe (DHEA) și scade în menopauză (nivelul de androstendion scade din cauza reducerii secreției în suprarenale). În postmenopauză ovarele secretă mai mult testosteron decât androstendion. Concentrația maximă de testosteron și androstendion este în orele matinale. Nivelul de DHEAS nu este supus modificărilor ciclice: nivelul lui scade doar odată cu vârsta sau în timpul sarcinii.

Metabolismul androgenilor se realizează pe 3 căi:

I – aromatizarea până la estradiol – asigură concentrația locală a estrogenilor în creier și glanda mamară;

II – accentuarea activității biologice a testosteronului cu transformarea în 5α -DHT în piele;

III – modificarea testosteronului cu 5β -reductază, transformându-l în 5β -DHT DHEA, DHEAS și androstendionul posedă un potențial androgenic mult mai slab decât testosteronul. Testosteronul și dihidrotestosteronul sunt legați de SHBG produsă în ficat, doar 1-2% circulând în formă liberă. În ficat testosteronul se metabolizează până la androstendion, iar în piele – până la DHEA, cu secreția prin urină sub formă de 17-cetosteroidi.

Clasificarea HA

- Tumorală
- Nontumorală (funcțională)
 - Suprarenală
 - Ovariană
 - Mixtă
- Veridică (creșterea nivelului androgenilor, demonstrat prin probe de laborator)
 - La nivelul receptorilor (simptomele clinice ale HA sunt determinate de creșterea sensibilității țesuturilor-țintă către androgene)
 - De transport (ca urmare a dereglării legării testosteronului cu proteinele plasmatic)

Conform AE-PCOS Society, cele mai frecvente stări hiperandrogeni sunt:

- Sindromul ovarelor polichistice (SOP) – 80%
 - primar (sindromul Shtain-Levental)

- secundar (în cadrul formei neuroendocrine a sindromului hipotalamic, în hiperprolactinemie, în hipotireoza primară) – 10%

- Hirsutismul idiopatic – 10%
- Disfuncția congenitală a scoarței suprarenale – 5%
- Tecomatoza stromală a ovarelor – 0,2%
- Tumorile virilizante – 0,1%

HA suprarenală

- Funcțională
 - forma "ștearsă" a disfuncției congenitale a scoarței suprarenalelor sau a sindromului adrenogenital (mutația genei 21-hidroxilazei)

- boala Cushing
- acromegalia
- hiperprolactinemia

- Tumorală
 - androsteroame
 - corticoandrosteroame
 - cancer primar

HA ovariană

- Funcțională
 - SOP
 - tecomatoza stromală a ovarelor

- Tumorală
 - tumori androgen-producătoare ale ovarelor

Forma mixtă de HA – modificări secundare ale ovarelor pe fundalul evoluției de lungă durată sau hormonal activă a formei suprarenale de HA. Sursă mixtă de sinteză a androgenilor (ovare + gl. suprarenală).

Forma iatrogenă a HA – administrarea preparatelor medicamentoase proandrogeni

- Steroizi anabolizanți
- Androgeni
- Gestagene (19-norsteroidi): noretisteron, line-strenol
 - Antigonadotrope: danazol, danovan
 - Trihogene: izoniazidă, rifampicină, etambutol, streptomycină
 - Glucocorticoizi
 - Tranchilizante
 - Sedative
 - Antiepileptice (finlepsină)
 - Ciclosporine
 - Interferon

HA de transport. În celulele-țintă poate pătrunde doar testosteronul liber (1%) și testosteronul legat cu albumine (19%), aceste forme constituind așa-numitul testosteron biodisponibil (20%).

SHBG (sex hormone binding globuline) este sintetizat în ficat, posedă o liofilitate înaltă față de testosteron, joasă față de estradiol, nu are tropism față de DHEA și androstendion. Nivelul SHBG crește sub acțiunea estrogenilor, hormonilor tiroidieni, în caz de ciroză hepatică, scade sub acțiunea testosteronului, glucocorticoizilor, hormonului somatotrop, progestine (cu excepția medroxiprogesteronului), în caz de hiperinsulinemie, insuficiența hormonilor tiroidieni.

HA la nivel de receptori se realizează când are loc creșterea activității fermentului 5 α -reductaza în țesuturile-țintă (foliculii pielosi, glandele sebacee, organe genitale), ceea ce duce la activarea trecerii testosteronului în dihidrotestosteron (formă mai activă) ori este majorat numărul de receptori androgeni în țesuturile-țintă.

Tabloul clinic al HA

Sindromul HA include

- Dermopatia androgendependentă
 - hirsutism (scorul Ferriman-Gallway)
 - hipertricoză
 - acnee, seboree grasă
 - alopeție
- Masculinizarea și defeminizarea fenotipului
 - barifonia
 - hipoplazia glandelor mamare și a uterului, hipertrofia clitorisului
 - virilism

În complexul simptomelor clinice ale hiperandrogeniei se includ semnele de androgenizare (hirsutism, acnee, seboree grasă, alopeție androgenă) și virilizare (hipertrofia și virilizarea clitorisului, barifonia, masculinizarea fenotipului). Semnele de androgenizare se includ în noțiunea de dermopatie androgendependentă, deoarece cauza lor comună este acțiunea surplusului de androgeni asupra foliculului pielos și glandelor sebacee.

Spre deosebire de hirsutism, acnea și seboreea grasă cel mai frecvent sunt rezultate nu a producției excesive de androgeni, ci a sensibilității sporite a receptorilor.

Dermopatia androgendependentă este asociată cu scăderea calității vieții, tulburări psihoemoționale cu caracter depresiv sau anxios. În prezența altor componente de hiperandrogenie situația este agravată prin acțiunea asupra statutului psihologic și calității vieții femeii cu așa probleme ca dereglări ale ciclului menstrual, infertilitate ș.a.

- Dereglări de ciclu menstrual
 - sindrom hipomenstrual (opsomenoreea, amenoreea)
 - meno-, metroragii
- Dereglări ale funcției reproductive
 - avorturi spontane
 - sterilitate
 - nașteri premature
 - insuficiență istmico-cervicală
 - insuficiență placentară
 - decolare de placenta normal inserată
 - anomalia forțelor de contracție

La asocierea HA cu obezitate și dereglări metabolice crește riscul maladiilor cardiovasculare, diabetului zaharat, dislipidemiilor, cancerului de endometru, de ovare.

Forme clinice principale ale HA

1. Forma clasică - 70-80% - semne de HA (clinic și/sau de laborator) + anovulație

2. Forma ovulatorie - 5-6% - semne de HA (clinic

și/sau de laborator) + semnele USG ale ovarelor polichistice

3. Forma idiopatică - 4-5% - sunt prezente numai semne clinice și/sau de laborator.

Etape de diagnostic în HA

Evaluarea cauzelor posibile ale simptomelor androgendependente este necesară la orice grad de manifestare ale fiecăruia din ele, dar volumul testelor utilizate poate varia în funcție de tabloul clinic, dinamica simptomelor, dereglările asociate ale funcției menstruale și reproductive, a tulburărilor metabolice. Algoritmul de examinare a pacientelor care s-au adresat la medic cu semne de hiperandrogenie include câteva etape principale:

1. Aprecierea gradului de manifestare și dinamicii componentelor dermopatiei androgendependente;

2. Evaluarea patologiilor/stărilor asociate cu dermopatia androgendependentă, în primul rând, a tulburărilor metabolice.

În cadrul algoritmului de examinare a pacientelor cu HA se includ:

- Metode generale de examinare: acuzele, anamnezicul ginecologic, funcția menstruală, aprecierea IMC, examenul ginecologic, citologia vaginală, analiza biochimică a sângelui

- Examenul USG al organelor genitale interne (diagnosticul polichistozei ovariene, a tumorilor androgen-sintetizante)

- Marcheri endocrini – profilul hormonal: FSH, LH, testosteronul sumar și liber, DHEA-S, prolactina, hormonii tiroidieni, SHBG, profilul steroid al urinei (metaboliții hormonilor steroizi) ș.a.

Aprecierea profilului hormonal este unul din scopurile diagnostice de bază. Conform Societății Internaționale a Endocrinologilor [20], această examinare nu este necesară la femeile cu hirsutism ușor izolat sau alte forme de dermopatii în lipsa altor semne de HA.

Indexul testosteronului liber se calculează ca fiind egal cu nivelul testosteronului sumar/**SHBG** x100. Când este necesară această examinare? În foarte rare cazuri când noi suspectăm la pacientă SOP, dar ea nu are hirsutism. În unele cazuri, pentru identificarea formei "ahirsutice" a SOP este justificată dozarea hormonală suplimentară, îndreptată spre depistarea nivelului sporit al androgenilor în ser (HA asimptomatică). Consensusul de la Rotterdam despre criteriile de diagnostic al SOP precizează că în aceste situații cel mai informativ este calculul indexului testosteronului liber. Se atenționează, de asemenea, că aprecierea directă a nivelului testosteronului sumar, la fel ca și aprecierea concentrației testosteronului sumar și a androstendionului nu se recomandă în practica contemporană (din motive tehnice – de laborator și patofiziologice).

Indicații pentru aprecierea nivelului androgenilor în serul sangvin sunt hirsutismul izolat moderat sau grav, hirsutismul cu orice grad de manifestare sau alte dermo-

patii în asociere cu dereglări ale ciclului menstrual sau infertilitate și/sau obezitate viscerală, și/sau acantoză nigricans, și/sau virilizare, hirsutismul rapid progresant.

Marcherii endocrini ai determinanței androgeni a acestor simptome sunt nivelul crescut al DHEA și DHEAS, 17-oxiprogesteronului, androstendionului, testosteronului, DHT, testosteronului liber (sau scăderea SHBG), a LH cu creșterea indexului LH/FSH peste valorile de 2,5. Nivelul înalt de LH (>15UL) + nivel normal de FSH (4-8UL), index LH/FSH și normoestrogenie (proba cu progesteron e pozitivă) indică prezența polichistozei ovariene.

Aprecierea DHEA și DHEAS, 17-oxiprogesteronului sunt necesare pentru precizarea hiperandrogeniei suprarenale.

- DHEAS crescut, testosteron crescut, androstendion N – sursă suprarenală;
- DHEAS N, testosteron crescut, androstendion crescut – sursă ovariană;
- DHEAS crescut, testosteron crescut, androstendion crescut – sursă combinată.

Aprecierea nivelului androgenilor se recomandă în caz de:

- Hirsutism moderat sau grav izolat
- Hirsutism acut ori progresant
- Hirsutism ori alte forme de dermopatii dacă sunt asociate cu:

- dismenoreea (DCM) sau infertilitatea
- și/sau obezitatea de geneză centrală
- și/sau *acanthosis nigricans*
- clitoromegalie

Identificarea sursei de HA (teste de supresie adrenală)

Testul de supresie adrenală de 2 zile cu dexametazon:

- ziua 1 – începând cu ora 8 obținem trei probe de sânge la intervale de 20 de minute, apoi pacienta ia câte 0,5 g de dexametazon (1 tab.) la prânz, cină și la culcare
- ziua 2 – 1 tab. de dexametazon la micul dejun, prânz, cină și la culcare
- ziua 3 – 1 tab. de dexametazon la micul dejun, ulterior în decurs de 2 ore, se obțin 3 probe de sânge la fiecare 20 min

Se apreciază testosteronul, DHA-S și cortizolul.

Sursa HA sunt **glandele suprarenale** – în cazul în care nivelul ridicat de testosteron este suprimat cu mai mult de 40%, iar DHEA-S este suprimat cu mai mult de 60%.

Sursa HA sunt **ovarele** dacă nu se obține diminuarea nivelului de testosteron, iar DHEA - și cortizolul răspund la stimulare.

Sursa **mixtă** – nivelul testosteronului scade cu mai puțin de 40%.

Hiperfuncția adrenală (de ex. boala Cushing sau cancer al suprarenalelor) este suspectată dacă lipsa supresiei de androgeni este asociată cu lipsa supresiei de cortizol.

Identificarea sursei de HA (teste de stimulare):

- Stimularea adrenală (cu cosintropin) – pentru detectarea deficiențelor enzimatice steroidogenice ale gl. suprarenale
- Stimularea ovariană (cu GhRH) pentru confirmarea originii ovariene a HA. Implică suprimarea gl. suprarenale cu dexametazon și, apoi, se stimulează ovarele cu un agonist al GnRH (de ex. nafarelină). Hipersecreția de 17-OHP indică implicarea ovariană. Este utilă doar în clinica de cercetare a SOP pentru a identifica prezența disfuncției 17-hidroxilazei.

Principiile de tratament al HA:

- Normalizarea secreției hormonilor gonadotropi;
- Diminuarea insulinorezistenței și a hiperinsulinemiei, normalizarea masei corporale prin dietă hipocalorică, efort fizic, metformină 1500 mg/nictemeral 3-6 luni;
- Restabilirea fertilității (stimularea ovulației);
- COC – terapia optimală la HA de orice geneză timp de 6-9 luni la acnee și minim 9-12 luni la hirsutism, plus 3-4 luni după obținerea rezultatului;
- Gestagene naturale – didrogesteron (duphaston) – 20 mg/nictemeral în zilele a 16-25 ale ciclului menstrual; progesteron micronizat (utrogestan) – 200-300 mg/nictemeral în zilele a 14 (16)-25 ale ciclului menstrual;
- Tratament antiandrogenic.

Tratament antiandrogenic

- Antiandrogeni – substanțe ce intră în antagonism cu androgenii pentru fixarea de receptori
- Inhibitorii androgenilor (corticosteroidi, COC ce conțin drosperinonă – *Midiana, Dimia, Yasmin, Yaz*; ciproteron acetat – *Diane 35*, dienogest – *Janin, Siluet*, chlormadinon – *Belara* timp de 6-9 luni).
- Progestine-antiandrogeni (chlormadinon, ciproteron (androcur) – 1-10-15 zile ale ciclului menstrual 10-50-100 mg/nictemeral.
- Alte preparate – spironolactonă (verospiron). Mecanismul de acțiune se bazează pe blocarea receptorilor androgeni periferici, inhibarea sintezei androgenilor în suprarenale și ovare, ↓ activității citocromului P450 C17, ↓ activității 5α-reductazei, ↑ clearans-ului hepatic al testosteronului, ↑ conversiei periferice a testosteronului în estrogeni. Doza nictemerală – 100-200 mg în zilele 15-25 ale ciclului menstrual, timp de 3 luni, apoi doza se micșorează până la 100 mg/nictemeral. Durata tratamentului – 6-24 luni.
- Antiandrogeni ”pure”, nesteroidice – finasterid – sunt lipsite de efect antigonadotrop, progestagen, estrogenic și glucocorticoid. Mecanismul de acțiune – inhibarea specifică a 5α-reductazei, sub a cărei acțiune are loc formarea dihidrotestosteronului activ. Doza nictemerală – 5 mg.

Tratamentul HA suprarenale. În caz de diagnostic confirmat se selectează un tratament substitutiv cu glucocorticoizi (dexametazonă, metipred în doza mi-

nim eficientă). Suplimentar se indică preparate estrogen-gestagene pentru normalizarea ciclului menstrual, tratamentul acneei și hirsutismului (de ex. COC cu efect antiandrogenic, dar nu mai puțin de 3 luni). În caz de hirsutism grav – combinarea COC cu ciproteron acetat (până la 10 mg/nict)

SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE (SOP)

Sindromul ovarelor polichistice este o problemă de sănătate somatică generală, care determină potențialul reproductiv al femeilor tinere, la fel ca și riscul dezvoltării patologiei cardiovasculare, ale tumorilor maligne. Din anul 1935, când Stein-Leventhal a descris acest sindrom, interpretarea lui s-a schimbat atât din aspectul răspândirii epidemiologice, cât și al impactului social. Din categoria unei patologii sporadice rar întâlnite, tratate de către medici ginecologi-reproductologi, SOP a trecut în categoria celei mai răspândite endocrinopatii la femei. Este cea mai frecvent întâlnită stare de HA – 70-80%, constituind în ultimii ani 4-7% din populația feminină.

Patogenia: Mecanismele patogenetice de bază – tulburările hormonale genetice sau dobândite. Este studiată predispoziția genetică către SOP, care se presupune a fi asociată cu genele responsabile pentru sinteza de steroizi (CYP11A, CYP17), receptorii insulini, gena care codează folistatina, etc.

La fel, este discutată teoria enzimatilor primare a steroidogenezei ovariene:

1. Creșterea activității fermentului 17 α -hidroxilaza, ceea ce determină hipersecreția de DHEA și androstendion;

2. Insuficiența 17 β -hidroxisteroiddehidrogenazei, care transformă androstendionul în testosteron și estrona în estradiol;

3. Un anumit rol îi este atribuit producției excesive de androgeni suprarenali în perioada prepubertată: conversia periferică a androgenilor în estronă stimulează secreția de LH și inhibă secreția de FSH (Yen S., 1994). LH provoacă secreția excesivă de androgeni ovarieni, iar insuficiența de FSH împiedică dezvoltarea adecvată a foliculilor. Efectul anabolic al androgenilor conduce la dezvoltarea fizică precoce, exces ponderal, care se manifestă deja în pubertate.

Existe 3 mecanisme patogenetice principale:

- disfuncția hipotalamo-hipofizară-Gn-RH și LH,
- activitatea sporită a citocromului P450 C17 α , ce provoacă producerea sporită a androgenilor în ovare/suprarenale,
- insulinoresistența hiperinsulinemică, care conduce la multiple defecte ale metabolismului glucidic, lipidic, purinic ș.a.

S-a demonstrat că în SOP este implicată o anomalie congenitală universală a enzimei care determină fosforilarea excesivă a serinei (în locul tirozinei) atât în fermentii steroidogeni (17 β hidroxilaza și C17,20-

liaza), cât și în substratul subunității β a receptorului la insulină. Receptorii la insulină au fost depistați în hipofiză, precum și în țesutul ovarian. Excesul de insulină stimulează secreția de LH în adenohipofiză și mărește amplitudinea lui pulsatilă. Fiind legată cu receptorii IGF, insulina stimulează producția de androgeni de către celulele tecale ale ovarelor. Efectele finale ale acestui fenomen diferă: activitatea fermentilor steroidogeni se dublează, ceea ce conduce la hiperandrogenie, iar sensibilitatea la insulină la nivel postreceptor în țesuturi scade de 2 ori. În plus, hiperinsulinemia reactivă compensatorie contribuie la activarea excesivă a celulelor androgen-secretoare ale complexului ovariano-adrenal.

Ca răspuns compensator la hiperinsulinemie apar modificări în țesuturile care în mod normal sunt mai puțin sensibile la insulină:

- secreția de androgeni de către celulele tecale ale ovarelor,
- dezvoltarea excesivă a celulelor bazale ale pielii (acanthosis nigricans);
- majorarea reactivității vascular-endoteliale.
- modificarea metabolismului lipidic în ficat și la periferie. Insulinorezența a fost determinată la 50-70% din cazurile de SOP cu obezitate. La femeile fără obezitate SOP mult mai rar este însoțit de tulburări metabolice (până la 30%).

Așadar, dereglările se instalează la 4 niveluri :

- Ovare
- Suprarenale
- Sistemul hipotalamo-hipofizar
- Țesuturi periferice insulino-sensibile

Unde este dereglarea primară?

În anul 2003, în Rotterdam, grupul comun ESHRE/ASRM al specialiștilor de pe două continente a elaborat noile criterii de definire a SOP și tactica de conduită multidisciplinară, care au intrat în practica medicală sub denumirea de "Consensusul de la Rotterdam despre SOP". Conform acestuia, SOP este sindromul disfuncției ovariene, care include stările de hiperandrogenie și modificări polichistice ale ovarelor (apreciate la USG), cu condiția excluderii altor maladii hiperandrogenice cu fenotip asemănător. Acest consensus a definit trei criterii care permit stabilirea diagnosticului de SOP la prezența a cel puțin 2 dintre ele.

- Criteriul 1 - Semne clinice și/sau biochimice ale hiperandrogeniei
- Criteriul 2 - Anovulație cronică
- Criteriul 3 - Modificări polichistice ale ovarelor (apreciate la USG)

Cu condiția excluderii altor maladii hiperandrogenice cu fenotip asemănător

Semne USG de PCOS (la a III-V-a zi de c.m.) - Rotterdam PCOS Consensus, 2003

- Țesutul ovarian cu aspect "polichistic": vizualizarea a 12 și mai mulți foliculi primari - în 3 axe maxime – longitudinală, transversală și antero-pos-

terioară (un tablou similar poate fi pe fond de COC, stimulare în programul de FIV);

- Foliculii cu diametru de 2-9 mm – la aprecierea foliculului dominant sau corpului galben, repetarea USG;

- Mărirea bilaterală în volum a ovarelor mai mult de 10 cm³ – indicele ovarian-uterin (volumul mediu al ovarelor/grosimea uterului) > 3,5; îngroșarea (sclerozarea) capsulei ambelor ovare mai mult de 25%;

- **”standard de aur”**: suprafața stromei la suprafața totală a ovarului (S/A) > 0,34 – specificitatea este de 97%.

Alte criterii diagnostice ale SOP

• Prezența semnelor clinice (anovulație + hiperandrogenie)

• Lipsa altor patologii endocrine

• Aprecierea ”indexului gonadotrop” (LH/FSH > 2),

• Dozarea prolactinei – la a VII-X-a zi de c.m.

Identificarea semnelor de insulinorezistență.

Conform Asociației Americane a Endocrinologilor clinici (2003):

• Trigliceridele >150 mg/dl (1,74 mmol/l)

• Colesterolul lipoproteidelor cu densitate înaltă <50 mg/dl (1,3 mmol/l)

• TA >130/85 mm Hg

• Glicemia pe nemâncate 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l), peste 120 min după proba cu glucoză 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mol/l)

Fenotipurile posibile în caz de SOP:

1) Hiperandrogenie (clinică și/sau laborator) pe fond de ovare polichistice (USG) cu păstrarea ciclurilor ovulatorii;

2) Anovulație cronică și ovare polichistice în lipsa manifestărilor clinice și biochimice de hiperandrogenie;

3) Hiperandrogenie (clinică și laborator) cu anovulație cronică.

Tratamentul SOP. Terapia de bază prevede 2 scenarii:

I – pentru femeile neobeze fără hiperinsulinism – preparate antiandrogeni +/- preparate estrogen-gestagene

II – pentru toate pacientele obeze și pentru cele neobeze cu insulinorezistență – ”sensitizare” în asocieră cu măsuri de diminuare a masei corporale

Strategia terapeutică a SOP prevede: identificarea precoce a simptomelor SOP; schimbarea modului de viață; normalizarea masei corporale prin efort fizic și dietă echilibrată; screeningul la diabet zaharat și corecția insulinorezistenței; corecția tulburărilor hormonale (a hipersecreției de LH, hiperandrogeniei, hiperprolactinemiei) și a dereglărilor menstruale; stimularea ovulației; corecția dislipidemiei și controlul marcherilor aterogeni; metode chirurgicale de tratament (diatermopuncția laparoscopică, demedularea ovarelor).

La femeile tinere scopul terapeutic de bază este corecția cât mai precoce a dereglărilor hormonale care duc la hiperandrogenie și hirsutism. Cu acest scop se utilizează inhibitorii producției de androgeni (COC, analogii GnRH), blocanții periferici de androgeni (acetat de ciproteron, spironolactona).

Dacă femeia nu are planuri reproductive, se recomandă

1. Mod sănătos de viață, alimentație echilibrată, efort fizic dozat

2. COC cu efect antiandrogenic

• Normalizarea homeostazei hormonale

• Prevenirea progresării simptomatologiei

• Corecția dereglărilor menstruale

• Acțiunea protectivă asupra endometriului

• Tratamentul manifestărilor cutanate ale hiperandrogeniei

3. Preparate sensitizeră (la stabilirea insulinorezistenței)

4. Antiandrogeni în caz de hirsutism

• În diverse combinații cu COC

• La prezența contraindicațiilor către COC

În cazul când sarcina este dorită, se indică tratament cu COC cu obținerea ovulației ca ”rebound-effect”, stimularea ovulației sau aplicarea procedurilor de reproducere asistată.

În caz de masă corporală normală (IMC < 25) se indică:

1. Scăderea producției de androgeni (COC cu progestine, cu efect antiandrogenic, agoniști Gn-RH cu estrogeni) – cicluri câte 4-6 luni cu întrerupere pentru controlul ”rebound”-efectului

2. Înlăturarea simptomatologiei HA și dermatopatiei androgene

3. Stimularea ovulației (clomifen citrat sau preparate FSH cu HCG) – 6 luni

4. Dopamin și agoniștii săi (cabergolin – 0,5 mg, ½ -1 pastile /săpt.)

5. Tratamentul chirurgical (electrocauterizarea sau demedularea ovarelor) – ”gest disperat” – se efectuează numai în caz de infertilitate.

În caz de obezitate și semne de IR, se recomandă diminuarea masei corporale și înlăturarea dereglărilor metabolice (dietă până la 2000 kcal + efort fizic + metformină 1000-1500 mg/nictemeral 3-6 luni, orlistat). Tratamentul cu clomifen nu acționează asupra IR și nu scade hiperandrogenia.

Bibliografie

1. **Archer J., Chang R.** Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrom. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 2004;18: 737-754.

2. **Arowajolu A. et al.** Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Cochrane Review) The Cochrane library 2007, Issue 2.

3. **Azziz R.** Diagnosis of polycystic ovary syndrome: The Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:781-5.

4. **Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al.** Position statement: Criteria for Definition Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(11): 4237-45.
5. **Azziz R., Sanchez L., Knochenhauer E., Moran C. et al.** Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 453-62.
6. **Balen A., Conway G., Homburg R.** Polycystic ovary syndrome – a guide to clinical management, 2005, London: Taylor & Francis.
7. **Brathena R.** Therapeutic options in the polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol* 2007;27(2):123-129.
8. **Carmina E.** The spectrum of androgen excess disorders. *Fertility and Sterility* 2006, Vol.85, N6, p.1582-1585. **Carmina E., Longo R., Rini G., Lobo R.** Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2545-9.
9. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // The Ssalonicki ESHRE|ASRM sponsored PCOS consensus Workshop Group, 2007.
10. **Costello M. et al.** Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome (Review), *Cochrane Database* 2007, Issue I.
11. **Dronavalli S., Ehrmann D.** Pharmacological therapy of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Obstet and Gynecol* 2007, Vol 50; N1:244-254.
12. **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
13. **Farquhar C., Lee O., Toomath R., Jepson R.** Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne (Review). *Cochrane Database* 2003, Issue 4, No: CD000194.
14. **Fugere P. et al.** Cyproterone acetate/ethinylestradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study. *Contraception* 1990; 42: 225-34.
15. **Gaspard U., Scheen A., Endrikat J. et al.** A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003; 67: 423-429.
16. **Guido M., Romualdi D. et al.** Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2817- 2823.
17. **Guzick D. et al.** Polycystic ovary syndrom. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 181-193.
18. **Hart R., Norman R.** Polycystic ovarian syndrome – prognosis and outcome. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol* 2006;Vol 20, No 5: 751-778.
19. **Krysiak R. et al.** Update on the management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 614-625.
20. **Lowenstein E.** Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrom. *Dermatol Therapy* 2006; Vol.19: 210-223.
21. **Ludicke F. et al.** Randomized controlled study of the influence of two low estrogen dose oral contraceptives containing gestodene or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2002;66:411-415.
22. **Mastorakos G., Lambrinoudaki I., Creatsas G.** Polycystic Ovary Syndrom in Adolescents. *Current and Future Treatment Options. Pediatric Drugs* 2006; 8 (5): 311-318.
23. **Mastorakos G. et al.** Polycystic ovary syndrome in Adolescents. *Current and future treatment options. Pediatr Drugs* 2006;8(5):311-18.
24. **Moggetti P.** Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinol & Metabol* 2006, Vol. 20, N2: 221-234.
25. **Plosker S.** Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance. *Med Health RI*, 2003, 86: 12-15.
26. **Rosenfield R.** Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, Vol 28, No 2: 265-293.
27. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004; 81:19-25.
28. **Straus J. et al.** Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56; 651-63.
29. The Practice Committee of ASRM. The evaluation and treatment of androgen excess. *Ferti Steril* 2006; Vol.86, Suppl.4: 241-247.
30. **Van der Spuy et al.** Cyproterone acetate for hirsutism (Review). *Cochrane Collaboration* 2003, Issue 4,2003.
31. **Vendola K. et al.** Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998, 15: 2622.
32. **Warren-Ulanch J., Arslanian S.** Treatment of PCOS in adolescence. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metabol* 2006, Vol.20, No 2: 311-330.
33. **Wiegatz I., Kuhl H.** Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs*; 2004; 64: 2447-2462.
34. **Zemtsov A., Wilson L.** Successful treatment of hirsutism in HAIRAN-syndrome using flutamide, spironolactone and birth control pill. *Arch Dermatol* 1997, 133:431-433.
35. **Zouboulis C.** Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22:360-366.
36. **Дедов И.И. и др.** Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. Эндокринологический Научный Центр РАМН, Москва, 2006.