

# BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂȚ FRUMOS  
ȘI SĂNĂȚOS

Revistă științifico-practică  
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

## MATERIALELE CONFERINȚEI ȘTIINȚIFICE ANUALE AL INSTITUTULUI MAMEI ȘI COPILULUI

### CUPRINS

### CONTENTS

#### ARTICOLE ORIGINALE

#### ORIGINAL PAPAERS

**Ala Curteanu, Tatiana Carauș.**  
ROLUL INFECȚIEI MATERNO-FETALE  
ÎN MORBIDITATEA, MORTALITATEA ȘI DIZABILITATEA  
COPILOR PREMATURI

5

**Ala Curteanu, Tatiana Carauș.**  
ROLE OF MATERNAL-FETAL INFECTION (MFI) IN  
PREMATURE BABIES MORBIDITY, MORTALITY AND  
DISABILITY.

**G. Boian, Aliona Pisarenco, V. Boian, A. Litovcenco.**  
POSSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ÎN DIAGNOSTICUL  
ȘI TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL  
AL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE MAJORE  
LA NOU-NĂSCUȚI

14

**G. Boian, Aliona Pisarenco, V. Boian, A. Litovcenco.**  
POSSIBILITIES AND LIMITS ON DIAGNOSIS AND  
TREATMENT MEDICAL AND SURGICAL  
OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS  
IN NEWBORNS.

**Victoria Sacară, A. Levițchi, St. Groppa.**  
DIAGNOSTICUL MOLECULAR-GENETIC ÎN REPUBLICA  
MOLDOVA: ISTORIA ȘI PERSPECTIVE.

20

**Victoria Sacara, A. Levitschi, St. Groppa.**  
MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS  
IN MOLDOVA: HISTORY AND PERSPECTIVES.

**Dorina Savoschin.**  
PARTICULARITĂȚI FENOTIPICE ALE SINDROMULUI  
OBSTRUCTIV LA COPII.

26

**Dorina Savoschin.**  
PHENOTYPIC PECULIARITIES OF  
BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN.

**Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Natalia Ușurelu, Elena  
Halabudenco, Ludmila Ețco, Viorica Secieru, Veronica Nour,  
Sacara Victoria, M. Stratila.**  
ROLUL CONSULTULUI MEDICO-GENETIC  
ÎN PROFILAXIA BOLILOR GENETICE PRIN DIAGNOSTIC  
CITOGENETIC PRENATAL.

31

**Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Natalia Ushurelu, Elena  
Halabudenco, Ludmila Etsco, Viorica Secieru, Veronica Nour,  
Sacara Victoria, M. Stratila.**  
THE ROLE OF MEDICAL-GENETIC COUNSELING  
IN THE PROPHILAXIS OF GENETIC DISEASES  
BY PRENATAL CYTOGENETIC DIAGNOSIS.

- Lilia Sinițina, V. David, V. Petrovici, Șt. Samciuc, V. Boian, G. Boian.**  
EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR MORFOPATOLOGICE PRIN METODE CLASICE ȘI MOLECULARE LA COPII CU VICII CONGENITALE INTESTINALE. 38
- Lilia Sinitsina, V. David, V. Petrovici, Sht. Samciuc, V. Boian, G. Boian.**  
EVALUATION OF MORPHOPATHOLOGIC PARTICULARITIES THROUGH CLASSICAL AND MOLECULAR METHODS IN CHILDREN WITH CONGENITAL INTESTINAL MALFORMATIONS.
- Iurii Dondiuc, Uliana Tabuica, Corina Cardaniuc, Alina Ușanli.**  
MORTALITATEA MATERNĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PERIOADA ANILOR 2009-2014. 43
- Iurii Dondiuc, Uliana Tabuica, Corina Cardaniuc, Alina Ushanli.**  
MATERNAL MORTALITY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA BETWEEN YEARS 2009 AND 2014.
- Eva Gudumac, Ana Mișina, Diana Madan.**  
FORMAȚIUNILE OVARIENE EPITELIALE LA COPII ȘI ADOLESCENTE. 49
- Eva Gudumac, Ana Mishina, Diana Madan.**  
EPITHELIAL OVARIAN TUMORS IN CHILDS AND ADOLESCENTS.
- Natalia Ușurelu.**  
ERA ERORILOR ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM ÎN MOLDOVA. 54
- Natalia Ushurelu.**  
INBORN ERRORS OF METABOLISM ERA IN MOLDOVA
- Iurii Dondiuc, Dorina Darii, Zoreana Cazacu.**  
NAȘTERILE ÎN REPUBLICA MOLDOVA: SITUAȚIA ACTUALĂ ȘI TENDINȚELE PENTRU URMĂTOARELE DECENII. 58
- Iurii Dondiuc, Dorina Darii, Zoreana Cazacu.**  
BIRTHS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: CURRENT SITUATION AND TRENDS FOR THE NEXT FEW DECADES.
- Angela Marian-Pavlenco, Andrei Ostrofeț.**  
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROMULUI OVARELOR POLICHISTICE. 65
- Angela Marian-Pavlenco, Andrei Ostrofets.**  
THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF THE POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME.
- Tatiana Sinchin, Cristina Țaulean, A. Serbenco.**  
INFECȚIILE PUERPERALE ÎN CENTRUL PERINATOLOGIC NIVELUL III. 69
- Tatiana Sinchin, Cristina Tsaulean, A. Serbenco.**  
PUERPERAL INFECTION IN PERINATAL CENTRUM OF III-RD LEVEL.
- Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca, Livia Bogonovschi.**  
PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII SISTEMULUI MUSCULOSCHELETAL ȘI INDICII PARACLINICI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ. 76
- Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca, Livia Bogonovschi.**  
PECULIARITIES OF DAMAGE OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND PARACLINICAL PARAMETRS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS.
- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Ala Holban.**  
IMPACTUL VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC ÎN GENERAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPII. 83
- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Ala Holban.**  
INFLUENCE OF HEART RATE VARIABILITY IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES RISK AT CHILDREN.
- Diana Clichici.**  
PARTICULARITĂȚILE EXAMENULUI HISTOLOGIC PÂNĂ ȘI DUPĂ REGIMUL FĂRĂ GLUTEN LA COPIII CU BOALĂ CELIACĂ. 87
- Diana Clichici.**  
PECULIARITIES OF HISTOLOGICAL EXAMINATION BEFORE AND AFTER GLUTEN-FREE DIET IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE.
- Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Liuba Neamțu, Iulia Rodoman, Aliona Cotoman.**  
CARACTERISTICI ALE FUNCȚIEI RESPIRATORII LA COPIII CU ALVEOLITĂ IDIOPATICĂ FIBROZANTĂ. 90
- Svetlana Shciuca, Rodica Selevestru, Liuba Neamtsu, Iulia Rodoman, Aliona Cotoman.**  
RESPIRATORY FUNCTION FEATURES IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS.
- Angela Ciuntu.**  
PROTEINA-1 CHEMOATTRACTANTĂ MONOCITARĂ -1 LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ. 93
- Angela Ciuntu.**  
MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS
- Fl. Cenușa, P. Martalog, A. Rotari.**  
PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE EDEMULUI QUINCKE LA COPII. 96
- Fl. Cenusha, P. Martalog, A. Rotari.**  
THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF QUINCKE'S EDEMA IN CHILDREN.
- Angela Ciuntu.**  
PROTEINA MONOCITARĂ INFLAMATORIE 1A ÎN GLOMERULONEFRITĂ LA COPII. 99
- Angela Ciuntu.**  
MONOCYTE INFLAMMATORY PROTEIN 1A IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS.
- Fl. Cenușa, Lucia Pîrțu, P. Martalog, A. Rotari.**  
PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE DERMATITEI TOXICO-ALERGICE LA COPII. 103
- Fl. Cenusha, Lucia Pirtsu, P. Martalog, A. Rotari.**  
THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF TOXICO-ALLERGIC DERMATITIS IN CHILDREN.

## REVIUL LITERATURII

## LITERATURE REVIEW

**Luminița Mihalcean, Elena Malic.**  
 COMPLICAȚIILE SOMATICE ȘI PSIHICE A LE AVORTULUI.  
 (REVIU DE LITERATURĂ).

107

**Luminita Mihalcean, Elena Malic.**  
 PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL COMPLICATIONS  
 OF ABORTION. REVIEW OF LITERATURE.

**S. Babuci, N. Dogotari.**  
 ASPECTE BIOLOGICE ȘI CONSIDERAȚIUNI  
 CLINICO-EVOLUTIVE ÎN CHISTUL  
 HIDATIC PULMONAR.

113

**S. Babuci, N. Dogotari.**  
 BIOLOGICAL ASPECTS AND CLINICAL-  
 EVOLUTIONARY CONSIDERATIONS  
 IN PULMONARY HYDATID CYST.

## ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

## HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

**Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu,  
 Rodica Certan-Bejan, V. Moșin jr., I. Bologan.**  
 METODE DE SCREENING GENETIC PRENATAL.  
 TESTELE DUBLU, TRIPLU ȘI CVADRUPLU.

119

**Veaceslav Moshin, Alina Hotineanu, Adrian Cretsu,  
 Rodica Certan-Bejan, V. Moshin jr., I. Bologan.**  
 PRENATAL GENETIC SCREENING METHODS.  
 DOUBLE, TRIPLE AND QUADRUPLE TESTS.

**Eva Gudumac, B. Curajos, V. Petrovici, Jana Bernic, Lidia Dolghier,  
 I. Zaharia, Ecaterina Nedbailo.**  
 TRAUMATISMUL RENAL LA COPIL.

128

**Eva Gudumac, B. Curajos, V. Petrovici, Jana Bernic, Lidia  
 Dolghier, I. Zaharia, Ecaterina Nedbailo.**  
 KIDNEY TRAUMA TO CHILD.

**Oxana Turcu, Ala Jivalcovschi, Ana Guragata, Tatiana Macalet.**  
 EVALUAREA SEVERITĂȚII FIBROZEI CHISTICE PRIN  
 SCORUL SHWACHMAN-KULCZYCKI.

134

**Oxana Turcu, Ala Jivalcovschi, Ana Guragata, Tatiana Macalets.**  
 CYSTIC FIBROSIS EVOLUTION ASSESSMENT USING  
 SHWACHMAN-KULCZYCKI SCORE.

## CAZ CLINIC

## CLINICAL LECTURES

**Ana Mișina. I. Mișin, S. Zaharia, Inga Chemencedji.**  
 ENDOMETRIOZA CICATRICEI POSTOPERATORII  
 DUPĂ MIOMECTOMIE.

137

**Ana Mishina. I. Mishin, S. Zaharia, Inga Chemencedji.**  
 SCAR ENDOMETRISIS AFTER  
 MYOMECTOMY.

**Olga Popușoi, Elena Vataman, Cristina Grib.**  
 TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ - CAUZĂ A FEBREI  
 INEXPLICABILE ÎN PERIOADA POSTPARTUM.

141

**Olga Popushoi, Elena Vataman, Cristina Grib.**  
 EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS AS A CAUSE  
 OF UNEXPLAINED POSTPARTUM FEVER.

**Oxana Turcu, Ala Jivalcovschi, Tatiana Macalet, Ana Guragata.**  
 DEBUT ATIPIC AL FIBROZEI CHISTICE LA SUGARI.

144

**Oxana Turcu, Ala Jivalcovschi, Tatiana Macalets, Ana Guragata.**  
 ATYPICAL ONSET OF CYSTIC FIBROSIS IN INFANTS.

## TEZE

## TEZE

**Ana Mișina, Olga Cernetchi.**  
 ANOMALIE CONGENITALĂ MULLERIANĂ UNICĂ:  
 UTERUL ROBERT

146

**Ana Mishina, Olga Cernetchi.**  
 A UNIQUE CONGENITAL MULLERIAN ANOMALY:  
 ROBERT'S UTERUS

**Ana Mișina.**  
 REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ  
 ÎN EVALUAREA PREOPERATORIE A SINDROMULUI MAYER-  
 ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER.

147

**Ana Mishina.**  
 MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
 IN THE PREOPERATIVE ASSESSMENT OF MAYER-  
 ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER SYNDROME.

**Ana Mișina.**  
 VAGINOPLASTIA PERITONEALĂ  
 LA PACIENTELE CU SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-  
 KÜSTER-HAUSER: REZULTATELE  
 ANATOMICE ȘI FUNCȚIONALE

148

**Ana Mishina.**  
 PERITONEAL VAGINOPLASTY IN PATIENTS  
 WITH MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER  
 SYNDROME: ANATOMIC AND  
 FUNCTIONAL RESULTS.

**Ana Mișina.**  
 SEPT VAGINAL TRANSVERSAL COMPLET: RAPORT A  
 ȘAPTE CAZURI.

149

**Ana Mishina.**  
 TRANSVERSE SEPTA OF THE VAGINA: A REPORT OF  
 SEVEN CASES.

- Ana Mișina.**  
UTER UNICORN CU CORN RUDIMENTAR CAVITAR:  
RAPORTUL A TREI CAZURI. 150
- Ana Mishina.**  
UNICORNUATE UTERUS WITH CAVITATED RUDIMENTARY  
HORN: A REPORT OF THREE CASES.
- V. Petrovici, Lilia Sinițina, Șt. Samciuc, Svetlana Cecoltan,  
Ecaterina Nedbailo, V. David, V. Rusu.**  
STRUCTURA ȘI CARACTERISTICA PROCESELOR  
PATOLOGICE ÎN MORBIDITATE CONFORM  
DIAGNOSTICULUI HISTOMORFOLOGIC INTRAVITAL. 151
- V. Petrovici, Lilia Sinitsina, Sht. Samciuc, Svetlana Cecoltan,  
Ecaterina Nedbailo, V. David, V. Rusu.**  
STRUCTURE AND CHARACTERISTIC PATHOLOGICAL  
PROCESSES IN MORBIDITY ACCORDING TO DIAGNOSIS  
HISTOMORFOLOGIC INTRAVITAL.
- V. Petrovici, Șt. Samciuc, Ecaterina Nedbailo,  
Lilia Sinițina, V David, V. Rusu**  
NIVELUL DIVERGENTSELOR DINTRE DIAGNOSTICUL  
CLINIC ȘI MORFOPATOLOGIC CONFORM DATELOR  
CERVICIULUI DE MORFOPATOLOGIE A IMSP IMSHIC. 152
- V. Petrovici, Sht. Samciuc, Ecaterina Nedbailo,  
Lilia Sinitsina, V David, V. Rusu**  
LEVEL DIVERGENCE BETWEEN CLINICAL AND  
PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF PATHOLOGY SERVICE  
ACCORDING TO PMSI IMSHIC
- I. Negru.**  
ESTIMAREA MODIFICĂRILOR MORFOPATOLOGICE ALE  
COMPLEXELOR PLACENTARE ÎN CAZURILE DE NOU-  
NĂSCUȚI CU GASTROSCHISIS. 153
- I. Negru.**  
ASSESSMENT OF MORPHOPATHOLOGICAL CHANGES  
OF PLACENTAL COMPLEXES IN NEWBORNS WITH  
GASTROSCHISIS.

IN MEMORIAM

ACADEMICIAN EUGEN GLADUN

IN MEMORIAM

ACADEMICIAN EUGEN GLADUN



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, Cemețchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mișu 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); Suih Ghenadie (Russia); Stamatin Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Zaporojan 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); Nejlė 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.



Ala Curteanu, Tatiana Carauș  
**ROLUL INFECȚIEI MATERNO-FETALE ÎN MORBIDITATEA, MORTALITATEA ȘI  
 DIZABILITATEA COPIILOR PREMATUREI**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

**SUMMARY**

**ROLE OF MATERNAL-FETAL INFECTION (MFI) IN PREMATURE BABIES MORBIDITY,  
 MORTALITY AND DISABILITY**

**The purpose of the study** was to determine the incidence, structure, risk factors for MFI developing in premature newborns, bacteriological profile, efficacy of diagnostic tests and treatment of this nosology, as well as to determine neurologic sequelae at 2 years age.

**Material and methods.** A prospective cohort study that included 200 premature babies born at MCI was conducted in 2011-2014. Division of babies per groups was performed according to their weight at birth: group I - 86 babies with birth weight  $\leq 1499$ g (VLBW) and group II - 114 children weighing intermediate (IW)  $\geq 1500$ g. Besides anamnestic and clinical parameters, laboratory indices were studied to confirm the MFI (blood formula and indices calculated on its basis, C-reactive protein, acid-base balance, procalcitonin and interleukin 6 (IL-6), instrumental investigations and blood culture). Neurological development was assessed in 109 (54,5%) babies.

**Results.** The overall MFI incidence was 68,0 ‰ and death rate – 170,0‰, with higher rates in VLBW babies – 89,5‰ and 209,3‰, respectively. Among the risk factors commonly associated with MFI are the following: maternal infectious pathology (52,0%), PRM (67,5%), chorioamnionitis (10,0%) and hyperthermia in birth (6,5%). Gram-positive flora prevails in microbiological profile (74,2%). The absolute number of neutrophils and the immature/total ratio showed positive values in 1/3 cases, and the most sensitive pro-inflammatory marker was shown to be IL-6. The first-line antibacterial therapy has corresponded to the standards of good practices.

**Conclusions.** VLBW newborns have higher risks of developing MFI, whose correct management is based on anamnestic, clinical and laboratory risk factors, determined in the study, as well as on severe neurologic sequelae.

**РЕЗЮМЕ**

**РОЛЬ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ (ВУИ) В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ,  
 СМЕРТНОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**Цель исследования** заключалась в определении частоты, структуры, факторов риска развития ВУИ у преждевременно рожденного новорожденного, бактериологического профиля, эффективности диагностических тестов и лечения подобной нозологии, а также в определении неврологических осложнений в возрасте двух лет.

**Материал и методы.** Было проведено проспективное когортное исследование, которое включало 200 недоношенных детей, родившихся в ИМиР в 2011-2014 годах. Разделение детей по группам осуществлялось в соответствии с их весом при рождении: I группа - 86 детей с очень низким весом при рождении  $\leq 1499$ г (ОНВР) и II группа - 114 детей с промежуточным весом (ПВ)  $\geq 1500$ г. Помимо анамнестических и клинических параметров, были изучены лабораторные показатели для подтверждения ВУИ (формула крови и показатели рассчитанные на ее основе, С-реактивный белок, кислотно-щелочной баланс, прокальцитонин и интерлейкин 6 (IL-6), инструментальные исследования и посев крови). У 109 (54,5%) детей было оценено неврологическое развитие.

**Результаты.** В целом заболеваемость ИМП составила 68,0‰, а уровень смертности - 170,0‰, с более высокими показателями у детей с ОМВР - 89,5‰ и 209,3‰ соответственно. Среди факторов риска, обычно связанных с ВУИ, были определены: материнская инфекционная патология (52,0%), ПРОО (67,5%), хориоамнионит (10,0%) и гипертермия в родах (6,5%). В микробиологическом профиле преобладает грамположительная флора (74,2%). Абсолютное число нейтрофилов и соотношение незрелых/зре-

лым лейкоцитов показали наличие положительных величин в 1/3 случаев, а наиболее чувствительным провоспалительным маркером стал IL-6. Антибактериальная терапия первой линии соответствует стандартам надлежащих практик.

**Выводы.** Новорожденные с ОНВР больше подвержены риску развития ВУИ, надлежащее ведение которой основано на анамнестических, клинических и лабораторных факторах риска, определенных в ходе исследования, а также тяжелым неврологическим осложнениям.

**Introducere.** Începând cu anul 1990 mortalitatea infantilă, inclusiv mortalitatea neonatală precoce, în republică s-a redus considerabil, înregistrând o descrescere stabilă datorită implementării cu succes a reformelor în asistența medicală acordată mamei și nou-născutului. În pofida acestei dinamici încurajatoare, sănătatea, starea de bine și supraviețuirea fără dizabilitate a copilului nou-născut sunt supuse multor riscuri, inclusiv infecțioase, în primul an și, îndeosebi, în prima lună de viață. Astfel, problema patologiei infecțioase a copilului prematur capătă o importanță majoră în aceste condiții, deoarece consecințele acestei patologii includ decesul, numeroase complicații, afectarea dezvoltării somatice și neurologice.

Infecția materno-fetală (IMF) constituie o cauză primordială și severă în morbiditatea și mortalitatea fetoneonatală, la scară mondială plasându-se pe locul întâi (42%), fiind urmată de asfixia în naștere (21%). În Republica Moldova, infecția ocupă locul doi printre cauzele de bază ale deceselor perinatale, și celor neonatale precoce. În structura morbidității nou-născuților prematuri (1133,2/1000 în anul 2002 și 1836,3/1000 în anul 2014), se remarcă o creștere a ponderii infecției, constituind în perioada menționată 10,9% și 64,1% respectiv [1].

Cercetările bacteriologice și virusologice efectuate pe parcursul a zece ani în IMSP IMȘIC la nou-născuți au demonstrat că rolul dominant în structura infecțiilor perinatale aparține florei bacteriene condiționat patogene (42,46%), fiind urmată de infecția virală (28,76%) și cea mixtă (23,29%), ultima preponderent virus-bacteriană (10,96%), virus-micoplasma (6,85%), virus-micoplasma-bacterie (2,74%) și micoplasma-bacterie (2,74%) [1, 2].

Infecția materno-fetală (IMF) are o incidență mică (1-8%), dar riscul vital al ei este remarcabil (mortalitatea 25%) [3], motiv pentru care depistarea riscului de infecție și tratarea precoce a fătului prin tratarea mamei înainte de a naște și a nou-născutului în primele ore după naștere, sunt pe deplin justificate. Ponderele IMF, ca cauză de bază a mortalității, oscilează în limitele de la 11% la 20-36% [4]. Incidența sepsisului cu debut precoce (SDP) cu confirmare bacteriologică este de 2 la 1000 prematuri născuți vii. Din cei 7%-13% prematuri evaluați anual pentru SDP, doar la 3%-8% le-a fost confirmat diagnosticul. Aceste variații se explică prin diversitatea criteriilor de diagnostic și tratament ai SDP. [5,6] Mortalitatea prin SDP este de până la 50%, fapt care explică și argumentează pe-

ricolul unui sepsis netratat la timp și necesitatea inițierii terapiei antibacteriene empirice a prematurului suspect la sepsis precoce. [7]

Infecția este mai frecvent prezentă la gravidele provenite din mediul economic defavorizat, cu nivel de educație sanitară scăzut și îngrijire prenatală deficitară. Colonizarea și infecția cervicovaginală se produc, de obicei, cu germeni proveniți fie din filiera digestivă maternă (Streptococul grupei B (SGB), enterobacteriile, stafilococul, bacteriile anaerobe, mycoplasmele, *Haemophilus influenzae*), fie dobândiți pe cale sexuală.

Factorii de risc materni pentru SDP sunt: colonizare cu SGB (în special, dacă nu este tratat pe parcursul sarcinii), lipsa screeningului antenatal pentru SGB, infecțiile sexual transmissibile, ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA), prematuritatea, infecția tractului genitourinar, corioamnionita, febra în naștere  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  [8,9]. Incidența SDP variază nu doar în dependență de regiune, dar și în funcție de criteriile de diagnostic clinic al acestei patologii în fiecare unitate de terapie intensivă neonatală. Incidența SDP este raportată de la 1,5% până la 5% în rândul prematurilor, cu nivelul cel mai înalt în grupul prematurilor cu greutate foarte mică, sub 1500 g, (GFMN) și extrem de mică la naștere, sub 1000 g, (GEMN). [10]

Studiile dedicate supravegherii copiilor prematuri au sugerat asocierea dintre sepsis și leziunea substanței albe și paralizie cerebrală (PC). [11, 12] Un raport din Marea Britanie a notificat o creștere de 4 ori a PC printre copiii cu GFMN cu anamneză de sepsis neonatal, comparativ cu copiii fără asemenea anamnestic [12].

În cadrul proiectului științific instituțional “**Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor de prevenire a complicațiilor infecțioase**” (2011-2014) a fost realizat un studiu dedicat IMF la nou-născuții prematuri. În acest articol ne axăm preponderent pe infecțiile de origine bacteriană, infecțiile virale vor fi descrise în alt articol.

**Scopul studiului:** determinarea incidenței, structurii, a factorilor de risc pentru dezvoltarea IMF la nou-născutul prematur, stabilirea profilului bacteriologic, eficacității testelor diagnostice și a tratamentului acestei nosologii, precum și evaluarea sechelelor neurologice la vârsta de 2 ani.

**Material și metode.** A fost efectuat un studiu de cohortă prospectiv, care a inclus 200 de copii prematuri născuți în maternitatea IMSP IMȘIC în anii

2011-2014. Divizarea copiilor pe loturi s-a efectuat în funcție de greutatea lor la naștere: lotul I - 86 copii cu greutatea la naștere  $\leq 1499$  g (GFMN) și lotul II - 114 copii cu greutatea la naștere  $\geq 1500$  g.

Pentru evaluarea fiecărui caz a fost elaborată o anchetă electronică ce a inclus: caracteristici generale, date anamnestice materne, date despre patologia extragenitală și obstetricală, evoluția sarcinii și a nașterii, date despre nou-născut, investigații de laborator (analiza generală a sângelui (AGS), indicele absolut al neutrofilelor (ANC), raportul leucocitelor imature la totale (indicele  $i/t$ ), proteina C reactivă (PCR), echilibrul acido-bazic (EAB), procalcitonina și interleuchina 6 (IL-6)), investigații instrumentale pentru confirmarea IMF (radiografia toracelui, abdomenului și USG creierului) și rezultatele profilului bacterian în hemoculturi.

109 (54,5%) din totalul copiilor investigați au fost supravegheați la vârsta de 2 ani, 86 (78,9%) copii din lotul I și 23 (21,15%) copii din lotul II. Pentru elucidarea sechelelor neurologice, pe contul IMF suferite în perioada neonatală, loturile I și II au fost subdivizate la rândul lor în: subplot IA – 64 copii diagnosticați cu IMF și subplot IB – 22 copii fără IMF, precum și subplot

IIA – 17 copii cu infecție și subplot IIB – 6 copii fără infecție.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a inclus calculul mediei aritmetice ( $M$ ), erorii medii aritmetice ( $m$ ), compararea variabilelor în diferite grupuri independente prin criteriul Student ( $t$ ),  $\chi^2$  ( $\chi^2$ ). Toate calculele au fost interpretate cu ajutorul metodelor statistice din programul Microsoft Excel.

**Rezultate.** Conform datelor analizate și prezentate în tabelul 1, 28,5% din mamele copiilor provin din mediul urban și 71,5% din mediul rural. Vârsta medie a femeilor a constituit  $26,5 \pm 6,33$  ani pe întreg eșantionul, fiind repartizată pe loturi:  $25,8 \pm 5,21$  ani în lotul I și  $27,2 \pm 6,44$  ani în lotul II. Numărul mediu de sarcini a fost  $2,14 \pm 1,46$ , iar numărul mediu de nașteri –  $1,4 \pm 0,68$ . În 53 (26,5%) cazuri mamele au avut o anamneză obstetricală agravată (avorturi spontane, medicale, decese perinatale și nașteri premature). Analiza statistică, prin compararea loturilor, nu a scos în evidență date cu semnificație statistică între loturi. Conform datelor literaturii de specialitate, nu există dovezi statistice convingătoare despre prevalența infecțiilor congenitale printre femei în raport de mediul de trai, sau în funcție de vârsta mamei [4].

Tabelul 1.

Repartizarea loturilor după datele anamnestice materne

Indicii studiați	Lotul I ( $\leq 1499$ g) N=86 nr. (%)	Lotul II ( $\geq 1500$ g) N=114 nr. (%)	Total N=200 nr. (%)
Localitatea: - urban	29 (33,7)	28 (24,5)	57 (28,5)
- rural	57 (66,2)	86 (75,4)	143 (71,5)
Vârsta medie a mamei (ani)	$25,8 \pm 5,21$	$27,2 \pm 6,44$	$26,5 \pm 6,33$
Numărul mediu de sarcini	$2,1 \pm 1,23$	$2,05 \pm 1,16$	$2,14 \pm 1,46$
Numărul mediu de nașteri	$1,5 \pm 1,1$	$1,4 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,68$
Nr. avorturi spontane	19 (22,1)	25 (21,9)	44 (22,0)
Nr. avorturi medicale	14 (16,2)	12 (10,5)	26 (13,0)
Nașteri premature	4 (4,65)	5 (4,38)	9 (4,5)
Decese perinatale în anamnestic	3 (3,48)	6 (5,26)	9 (4,5)
Sarcini stagnante în evoluție	1 (1,16)	2 (1,75)	3 (1,5)

**Complicațiile din perioada gravidității.** Complicații infecțioase în timpul sarcinii, conform datelor prezentate pe figura 1, s-au depistat în 104 cazuri (52,0%), cu o rată mai înaltă în lotul II de copii (53,5%), ceea ce indică faptul că acești copii sunt din grupul de risc de a dezvolta patologie infecțioasă congenitală în primele zile de viață. Cele mai frecvente complicații materne înregistrate pe parcursul sarcinii au fost, cu repartizare pe loturi: vulvovaginitele – 8,5% (12,7% în lotul I față de 5,26% în lotul II), infecțiile tractului urinar – 10,5% (10,4% în lotul I și 10,52% în lotul II), colpitele – 7,03% (6,97% în lotul I și 7,01% în lotul II), corioamnionita – 10,0% (9,3% în lotul I față de 11,49% în lotul II), infecțiile specifice – 6,00% (5,86% în lotul I față de 6,14% în lotul

II) și infecțiile tractului respirator – 4,0% (4,65% în lotul I față de 3,51% în lotul II). Tratamentul antibacterian a fost utilizat de către 134 (67,0%) mame ale copiilor studiați, cu o frecvență mai înaltă în lotul I (63 (73,2%)), comparativ cu lotul II de studiu (71 (62,2%)) (figura 1).

Conform datelor autorilor Kari A. et al. [13], există o corelație strânsă între infecția tractului urinar, manifestată prin bacteriurie, și incidența crescută a sepsisului neonatal la copiii prematuri. Hipertermia maternă în naștere s-a depistat în 13 (6,5%) cazuri, cu o prevalență mai mare în lotul copiilor cu GFMN ( $\leq 1499$ g). Corioamnionita și febra maternă sunt cei mai frecvenți factori de risc pentru dezvoltarea SDP. După datele autorilor Nisvander NR et al. [8,14], în

Notă: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 veridice

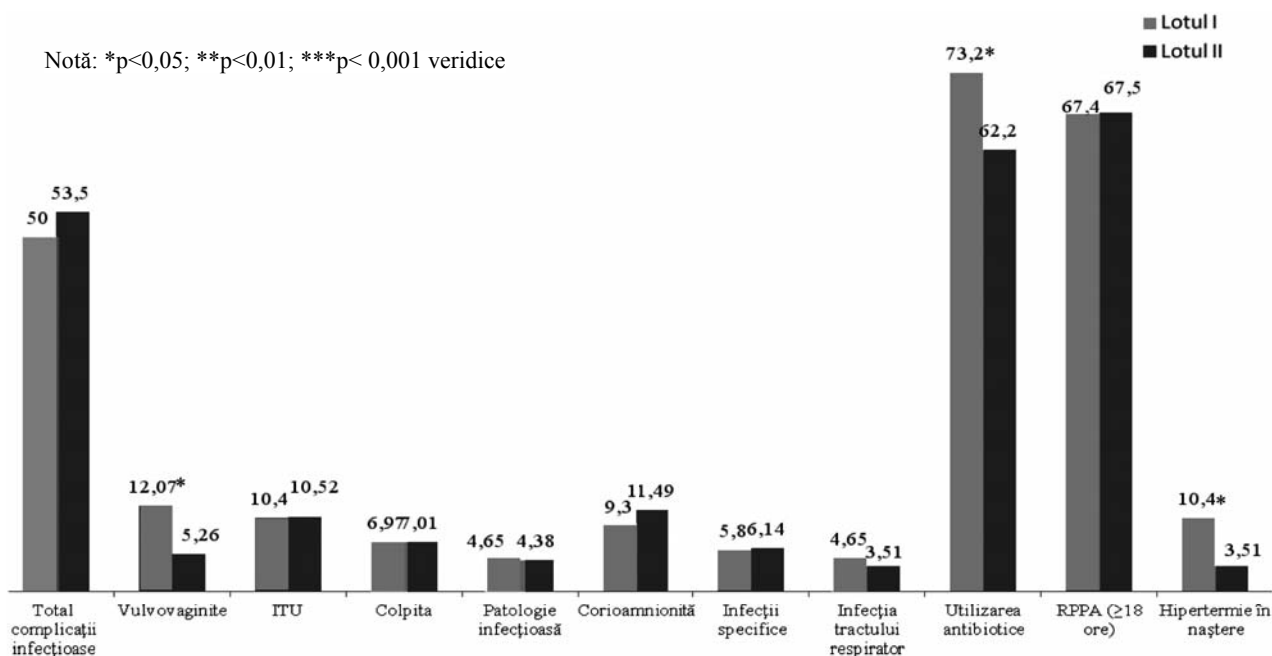


Fig. 1. Distribuția cazurilor în funcție de complicațiile infecțioase materne pe parcursul sarcinii și nașterii, pe loturile de studiu

caz de sepsis neonatal în 3-20% cazuri au fost prezente date pentru corioamnionită maternă în anamneză.

**Complicațiile nașterii.** RPPA s-a înregistrat la 135 (67,5%) femei, cu o frecvență similară în loturile I și II de studiu, cu durată medie totală a perioadei alichidiene de 69,9 ore pe loturi, fiind mai lungă (76,5 ore) în lotul I, comparativ cu lotul II de studiu (63,4 ore), ceea ce crește riscul de dezvoltare a complicațiilor infecțioase la copiii lotului I. O perioadă alichidiană ≥18 ore crește riscul pentru sepsisul neonatal cu 1-2% în populația generală de nou-născuți, iar printre copii prematuri atinge 4-6% [8,14].

Analiza statistică efectuată a scos în evidență o diferență statistic semnificativă între loturi pentru complicațiile infecțioase ale mamei, febra în naștere și

utilizarea antibioticelor pe parcursul sarcinii (p<0,05).

Conform datelor prezentate în tabelul 2, glucocorticoizii pentru profilaxia sindromului de detresă respiratorie (SDR) la nou-născut s-au administrat în 135 (67,5%) cazuri, cu o frecvență mai înaltă în lotul I (73 (84,8%) cazuri), comparativ cu lotul II (62 (54,3%) cazuri). Antibiotoprofilaxia intrapartum s-a înregistrat în 146 cazuri (73,0%), antibioticele fiind utilizate în 69 (80,2%) cazuri în lotul I și în 77 (67,5%) cazuri în lotul II, astfel putem spune că 2/3 din aceste femei au primit antibiotoprofilaxie intrapartum. În conformitate cu datele literaturii, efectuarea antibiotoprofilaxiei intrapartum la femeile SGB pozitive a redus incidența sepsisului cu 70% [8, 9,14,15].

Tabelul 2.

**Distribuția cazurilor pe loturile de studiu în funcție de utilizarea glucocorticoizilor și profilaxia intrapartum**

Indicatorii	Lotul I (≤ 1499g) N=86 nr. (%)	Lotul II (≥ 1500 g) N=114 nr. (%)	Total N=200 nr. (%)
Utilizarea glucocorticoizilor	73 (84,8)	62 (54,3)	135 (67,5)
Utilizarea antibioticelor intrapartum	69 (80,2)	77 (67,5)	146 (73,0)
Monitorizarea nașterii	86 (100)	114 (100)	200 (100)
Termenul de gestație, media (s.g.)	28,4 ±2,31	32,7±1,76	30,55±2.03

**Evoluția perioadei neonatale.** 33,5% din copii au fost extrași prin operație cezariană, mai mulți copii din lotul II de studiu, probabil, reieșind din considerentele șansei mai mari de supraviețuire a lor.

Analizând datele obținute în urma studiului, am constatat predominarea băieților în ambele loturi, cu o frecvență totală de 106 (53,0%) cazuri față de fete

cu 94 (47,0%) cazuri. Greutatea medie a copiilor a constituit: 1567,18±286,19 grame, talia - 41,77±3,65 cm, perimetrul cranian - 28,73±2,2 cm și perimetrul toracic - 26,19±2,14 cm.

Toți copiii incluși în studiu, fiind repartizați pe ambele loturi, au avut un scor Apgar jos și cu descreștere odată cu descreșterea greutății și termenului de ges-



tație, ceea ce indică o stare gravă la naștere. La fel a fost apreciat scorul Silverman, în medie – 3,45 și 1,87 puncte, respectiv, pentru loturile I și II, cu o incidență totală de 2,66 puncte. Acest indicator corelează direct cu greutatea mică și foarte mică la naștere și cu administrarea de glucocorticoizi prenatal. Conform datelor unor autorii, există o corelație strânsă între scorul Apgar  $\leq 6$  puncte la minutul 5 de viață și incidența crescută a SDP cu 2-3% printre nou-născuți [14].

În 88,3% cazuri acești copii au avut o stare gravă și foarte gravă, cu o frecvență mult mai înaltă în lotul copiilor sub 1499 g, constituind 91,08%, ceea ce corelează direct cu GFMN și termenul de gestație.

Manifestările clinice, fiind repartizate pe organe și sisteme, am constatat că pe primul loc se plasează semnele respiratorii (51,5%), fiind urmate de cele cardiovasculare (21,0%), apoi digestive (16,0%) și de instabilitatea temperaturii (11%).

Notă: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  veridice

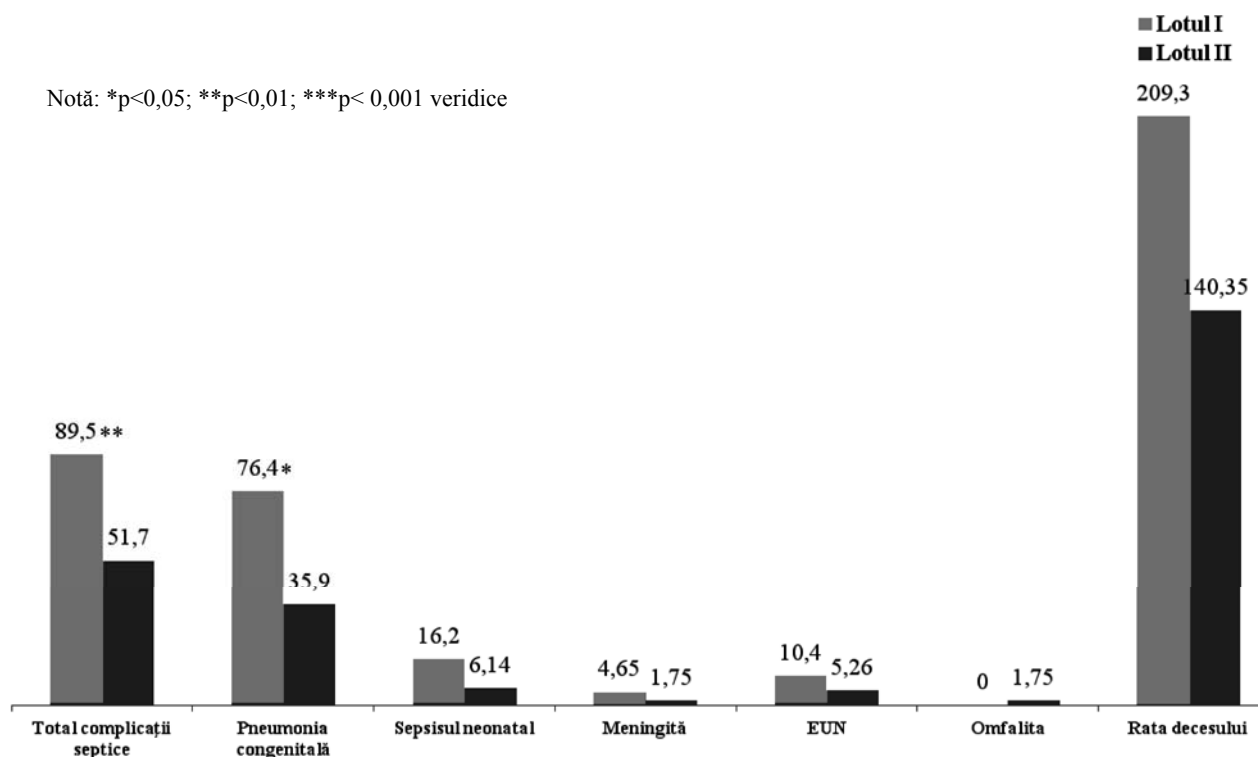


Fig. 2. Distribuția cazurilor în funcție de complicații infecțioase la nou-născuți în loturile de studiu

În cadrul studiului au fost înregistrate 136 (68,0%) cazuri de *complicații septice*, în lotul I – 77 (89,5%) cazuri față de 59 (51,7%) cazuri în lotul II. Fiind repartizate după nosologii, am obținut că pe primul loc se clasează *pneumoniile, depistate* în 107 (53,5%) cazuri, fiind urmate ca frecvență de *sepsisul neonatal* în 21 (10,5%) cazuri, *enterocolita ulcero-necrotică (EUN)* în 15 (7,5%) cazuri, *meningita* în 6 (3,0%) cazuri și *omfalita* în 2 (1,0%) cazuri (fig. 2). Am constatat o semnificație statistică pozitivă privind complicațiile septice și incidența pneumoniei congenitale în lotul I, comparativ cu lotul II. Din *complicațiile nonseptice* s-au înregistrat: hemoragia intraventriculară (HIV) nontraumatică în 33 (16,5%) cazuri, cu incidență mai înaltă în lotul I – 22 (25,5%) cazuri, comparativ cu 11 (9,6%) cazuri în lotul II de studiu; și doar într-un sigur caz s-a complicat cu sindromul Wilson-Michiti. Rata decesului a constituit 170,0% pe întreg eșantionul, fiind mai înaltă (209,3%) în lotul I față de lotul II (140,35%) de studiu.

Analizând datele despre tratamentul antibacterian empiric al IMF la nou-născuții din loturile de studiu,

am constatat că terapia antibacteriană a fost utilizată în 89,5% cazuri, mai frecvent în lotul I (95,3%) față de lotul II (84,2%). În medie, un copil a primit 2,3 preparate antibacteriene pe parcursul aflării în staționar, numărul variind de la 1 la 5 preparate, în funcție de gravitatea cazului. Terapia de start a inclus antibiotice din grupul penicinelor semisintetice (72,0%) și aminoglicozidelor (48%), cefalosporinelor (7,5%) și antibioticelor din alte grupe (4,5%). În cazurile de suspexie a meningitei, EUN terapia antibacteriană a fost prelungită în timp și completată și cu alte antibiotice (prepenem, vancomicină, metronidazol ș.a.)

**Rezultatele investigațiilor biologice.** În continuare vom descrie rezultatele investigațiilor biologice la copiii incluși în studiu. Analiza marcerilor infecțioși din AGS pe loturile de studiu (tab. 3) a constatat că cei mai sensibili marcheri s-au dovedit a fi: numărul total de leucocite, indexul ANC și indicele raport imature la totale (raport i/t), ultimii doi marcând o sensibilitate majoră, fiind analizați pe loturi și în evoluție de timp (primele 12 ore, 24 ore, 72 ore, 148 și 196 ore) cu

77 (38,5%) cazuri de valori pozitive ale ANC și 62 (31,0%) cazuri ale raportului i/t.

După datele literaturii, deși ANC și raportul i/t sunt markeri des utilizați pentru screeningul sepsisului, totuși ei au o sensibilitate redusă: ANC  $\leq 1750$  are o specificitate de 61-92% și sensibilitate de 38-96% cu valori pozitive predictive (VPP), respective de 20-77% [9]; iar pentru ANC  $\leq 5580$  aceste valori sunt și mai mici: specificitate de 73% și sensibilitate de 48% cu VPP respective de 4% [16]. La fel, valori crescute pot fi înregistrate și în alte situații, așa ca: hipertensiunea maternă și asfixia perinatală care este cauză frecventă pentru neutropenie. Raportul i/t, ca marker de prognostic pentru screeningul sepsisului neonatal, este predictiv după cum urmează la valori  $>0,2$  acest marker are o specificitate de 30-78% și o sensibilitate de 90-100% cu VPP respective de 11-51% [2]; la valori i/t  $>0,25$  - o specificitate de 84% și sensibilitate de 45% cu VPP de 6% și în caz de i/t  $>0,3$  are o specificitate de 89% și sensibilitate de 35% cu VPP respective de 7%; însă, la fel, acest marker înregistrează valori crescute ca și ANC în caz de: asfixie și febră la mamă [14].

Un alt marker sensibil predictiv pentru infecție este PCR, care, în studiul nostru, a fost pozitivă în 32 (16,0%) cazuri (tab. 3), cea mai sensibilă perioadă fiind 24 ore de viață, ceea ce corespunde și datelor altor autori. Menționăm că nu am observat diferențe statistice semnificative între loturi pentru acest indice. PCR

este utilă în monitorizarea eficienței tratamentului: nou-născuții la care concentrația PCR nu scade progresiv după 48-72 de ore de terapie nu au un răspuns clinic adecvat. Sugarii care nu răspund bine la terapie prezintă probabil o infecție cu un agent patogen rezistent sau o infecție focală sau metastatică, o afecțiune virală sau un proces noninfecțios [14].

Datele lui Benitz et al. [17] care au efectuat un studiu pe un eșantion de 1186 nou-născuți au confirmat importanța PCR ca marker proinflamator pentru sepsisul neonatal. Această investigație înregistrează cea mai mare sensibilitate - de la 70% la 93% în primele 12-24 ore cu o specificitate de 41-98% [18], fiind însă un marker proinflamator, valori crescute pot fi înregistrate și în alte stări noninfecțioase, așa ca: febră maternă, perioadă alichidiană îndelungată, stres fetal, asfixie, HIV și aspirație de meconiu [18,19]. Autorii au scos în evidență o corelație strânsă între valorile PCR mai mari de 5,0 mg/dl și incidența sepsisului de 10% [17].

În ceea ce privește indicele trombocitelor, în doar cinci cazuri a avut o valoare mai mică decât parametrii normali (tab. 3). În cadrul studiului am apreciat corelația dintre schimbările parametrilor EAB și IMF, însă aceștia mai sunt influențați și de imaturitatea pulmonilor copiilor, care se manifestă prin SDR. Drept urmare nu putem afirma că devierea de la normă a acestor parametri este o cauză directă a infecțiilor intrauterine.

Tabelul 3.

Distribuția cazurilor pe loturi după rezultatele investigațiilor biologice

Indicatorii	Lotul I ( $\leq 1499$ g) N=86 nr. (%)			Lotul II ( $\geq 1500$ g) N=114 nr. (%)			Total N=200 nr. (%)		
	12 ore	24 ore	72 ore	12 ore	24 ore	72 ore	12 ore	24 ore	72 ore
pH	7,21 $\pm$ 0,16	7,34 $\pm$ 0,07	7,33 $\pm$ 0,13	7,24 $\pm$ 0,11	7,35 $\pm$ 0,23	7,32 $\pm$ 0,20	7,22 $\pm$ 0,13	7,34 $\pm$ 0,15	7,32 $\pm$ 0,16
PCO <sub>2</sub>	51,16 $\pm$ 9,13	41,08 $\pm$ 12,04	39,22 $\pm$ 13,05	49,13 $\pm$ 22,04	42,16 $\pm$ 11,09	40,47 $\pm$ 12,15	50,14 $\pm$ 15,58	41,62 $\pm$ 11,5	39,84 $\pm$ 12,1
pO <sub>2</sub>	41,19 $\pm$ 11,04	42,03 $\pm$ 17,06	40,55 $\pm$ 11,14	43,14 $\pm$ 10,05	42,89 $\pm$ 10,11	46,16 $\pm$ 18,15	42,16 $\pm$ 10,54	42,46 $\pm$ 13,6	43,55 $\pm$ 14,6
PCR*	1,5 $\pm$ 2,3 (5*)	1,2 $\pm$ 2,18 (9*)	0,7 $\pm$ 1,12 (4*)	1,8 $\pm$ 4,12 (6*)	1,4 $\pm$ 2,2 (4*)	1,8 $\pm$ 3,89 (4*)	1,7 $\pm$ 3,2 (11*)	1,3 $\pm$ 2,1 (13*)	1,28 $\pm$ 2,2 (8*)
Trombocite	277,4	245,2	236,2	260,3	241,7	220,1	268,85	243,35	228,15

Notă: \* - număr de rezultate pozitive

**Rezultatele investigațiilor microbiologice.** Microbiologia infecțiilor în cursul perioadei neonatale cuprinde un spectru unic de microorganisme apărut datorită expunerii fătului la flora maternă recto-vaginală în cursul travaliului și expulziei (infecție ascendentă), ocazional prin pasajul transplacentar al bacteriei în cazul unei bacteriemii materne și prin interacțiunea bacteriei cu sistemul imun imatur al lui. Septicemia achiziționată perinatal în primele 3-5 zile de viață este cel mai frecvent determinată de SGB (aproximativ 50%), urmată ca frecvență de *Escherichia coli* (20%), stafilococul coagulazopozitiv sau negativ (27%), alți

agenți bacterieni enterici gram negativi (7%), *St. aureus* (2-4%), alți streptococi (3%) și variați anaerobi (2,0%) [9].

Analizând rezultatele studiului, am constatat că în 11 (11,0%) cazuri hemocultura colectată la copii a fost pozitivă. Microorganismele izolate din culturile de sânge au fost: *Staphylococcus epidermidis* în 5 (45,5%) cazuri, *Acinetobacter baumani* în două (18,2%) cazuri; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter agglomerans*, *Staphylococcus hominis*, *Ent. Cloaca* și *S. Saprophyticus* în câte un caz. În general, bacterii Gram+ au fost izolate la 7 pacienți

(63,6%) cu sepsis confirmat, în comparație cu creșterea de Gram- la 4 (27,4%) pacienți. Prevalența culturilor pozitive în primul lot relevă o corelație directă între GEMN și incidența IMF.

**Rezultatele investigațiilor imunologice.** Tabelul 4 redă valorile procalcitoninei și IL-6 apreciate la 100 copii. Conform lor, media valorilor IL-6 în ambele loturi a constituit 164,2 pg/ml, dintre care 61 probe depășesc valoarea normală, cu o variație de la 205,9±235,6 pg/ml pentru lotul I la 132,6±192,8 pg/ml pentru lotul II. Valorile medii ale procalcitoninei au fost de 21,79 pg/ml pe întreg lotul de copii, inclusiv 34,88 pg/ml în lotul I și 7,01 pg/ml în lotul II, dintre care 4 probe au fost pozitive acest indicator fiind, probabil, mult mai sensibil în grupul copiilor cu greutatea sub 1500 g. Comparând aceste date, nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative între loturi.

Rodwell et al., efectuând screeningul infecției neonatale cu ajutorul markerilor proinflamatori, așa ca: TNF, IL-1, IL-6, PCR și procalcitonina, pe eșantioane foarte mari, a constatat că procalcitonina este cel mai promițător marker pentru screeningul sepsisului [20]. Alți autori, Panero et al. care au studiat IL-6 au considerat că interleuchina 6 este un marker ideal pentru screeningul sepsisului la termenul  $\geq 48$  ore, având o specificitate de 100% [23]. În contrazicere cu acești autori, Ng et al. și Kuster et al. au măsurat utilizarea IL-6 ca marker infecțios pentru screeningul sepsisului în primele 48 și 72 ore de viață, dar nu au considerat acest marker ca fiind unul ideal [21,22]. În ceea ce privește procalcitonina, valorile înalte ale acestui marker sunt asociate cu un sepsis bacterian sever.

Tabelul 4.

**Distribuția cazurilor după rezultatele investigațiilor imunologice**

Indicatori	Lotul I $\leq 1499$ g (44 copii)		Lotul II $\geq 1500$ g (56 copii)		Total 100 copii	
	Valoare medie	Valori pozitive	Valoare medie	Valori pozitive	Valoare medie	Valori pozitive
IL 6	205,9±235,6	28	132,6±192,8	34	164,2±213,8	61
Procalcitonina	34,88±145,94	3	7,01±11,65	1	21,79±19,3	4

**Rezultatele studiului sechelelor neurologice.** Comparând datele patologiei neurologice agregate după gradul de severitate (tab. 5), constatăm o diferență statistic concludentă între dereglările neurologice severe între sublotul IA și IB: 12 (15,38%) cazuri, comparativ cu 1 (5,88%) caz,  $p < 0,001$ . Paralezia cerebrală (PC) a avut o pondere de 10 (15,62%) cazuri la nou-născuții din sublotul IA (GFMN + infecție), comparativ cu un caz (5,88%) la copiii născuții cu greuta-

tea  $\geq 1500$  g + infecție (sublot IIA). Nici un caz de PC nu s-a stabilit la copiii subloturilor IB și IIB.

Vom menționa că toți cei 6 nou-născuți din subloturile IIB și 21 (96,4%) copii din sublotul IB au fost apreciați la examenul neuropediatric ca sănătoși la 2 ani de viață. Nici un copil din subloturile copiilor fără infecții (IB și IIB) nu a avut dereglări neurologice minore la această vârstă. Dereglări moderate s-au înregistrat la numai 1 (3,57%) copil din lotul IB, nu au existat asemenea cazuri în lotul IIB.

Tabelul 5.

**Distribuția cazurilor de patologie neurologică conform severității la copiii prematuri la vârsta de 2 ani**

Patologia neurologică, grupată conform severității	Lotul I $\leq 1499$ g, N=86		Lotul II $\geq 1500$ g, N=23	
	IA n=64 abs, %	IB n=22 abs, %	IIA n=17 abs, %	IIB n=6 abs, %
Sănătoși	37 (57,82)	21 (96,42)	11× (64,7)	6 (100)
Dereglări minime	14* (17,94)	0	5 (29,4)	0
Dereglări moderate	1 (1,28)	1 (3,57)	0	0
Dereglări severe	12* (15,38)	0	1 (5,88)	0

Notă: semnificația statistică: \*  $p < 0,001$  între IA cu IB; ×  $p < 0,05$  între IIA cu IIB

**Discuții.** Infecția materno-fetală și, în particular, SDP rămâne o problemă comună și gravă pentru nou-născuții, îndeosebi cei prematuri și poate evolua nefavorabil spre deces sau sechele permanente. Sepsisul neonatal este rezultatul asocierii a mai multor factori de risc materni și neonatali. Datele noastre sunt în con-

cordanță cu cele din literatura științifică [8,9] și indică o incidență înaltă a complicațiilor infecțioase în sarcină (52%), a febrei materne (13,91%), perioadei lungi alichidiene (67,5%) pe fundalul prematurității și GMN se prezintă ca factori majori de risc pentru IMF. Eforturile actuale privind implementarea antibioprolaxiei

intrapartum au redus semnificativ ratele de infecții provocate de SGB, dar au fost asociate cu rate crescute de infecții gram-negative, în special printre nou-născuții cu GFMN. Utilizarea de antibiotice în sarcină de către mamele copiilor examinați, în 73,2% și 62,2% cazuri în loturile de studiu contribuie la schimbarea paternelor și ratelor de colonizare cu tulpini microbiene ale tractului vaginal și la reducerea mecanismelor antiinfecțioase protectoare la făt și, respectiv, la dezvoltarea IMF. O potențială problemă în republică este administrarea nerațională și necontrolată de antibiotice în perioada sarcinii, care sunt accesibile pentru femei, fapt care nu are loc în țările dezvoltate. Deși există protocoale naționale dedicate complicațiilor infecțioase, spre regret, nu sunt întotdeauna respectate.

În studiul nostru realizat în perioada 2006-2008, în structura bacteriană a conținutului vaginal, mai mult de ¾ au revenit cotei cocilor G+ (75,9%), fiind urmați de bacili G- (20,4%) și flora fungică cu 3,7%. Lideri în structura colonizatorilor căilor de naștere materne au fost *streptococul grupei D - Enterococcus faecalis* (~39%), fiind urmat de *E. coli* (12%), iar într-un număr mic de cazuri depistaându-se alți streptococi (din grupele F, B, A, C), stafilococi, *Proteus*, candida, date ce corespund unui studiu realizat în țările în curs de dezvoltare [4]. Lider în realizarea infecției neonatale a fost *E. coli* (12 (80%) cazuri din 15 hemoculturi pozitive), fiind manifestată clinic prin pneumonie (12 - 80% cazuri), septicemie (5 - 33% cazuri) și meningită (2 - 13,3% cazuri).

Incidența IMF, în actualul studiu, a fost de 68 la 1000 nou-născuți vii, fiind manifestată prin: pneumonie congenitală (53,5%), sepsis (10,5%), EUN (7,5%), meningită (3%) și omfalită (1%), ceea ce corespunde cu structura IMF din studiul precedent, necorespunderea valorilor numerice fiind explicată prin numărul mai mare de cazuri din ultimul studiu.

Hemocultura rămâne încă „standardul de aur” pentru diagnosticul de septicemie la nou-născuți și ar trebui să fie prelevată în toate cazurile de suspiciune de sepsis. Bacteriemia, depistată în 11% cazuri din hemoculturi a fost prezentată preponderent de bacterii Gram+ în 63,6% cazuri de sepsis confirmat, cu prevalarea *Staphylococcus epidermidis* (45,5%), comparativ cu bacteriile Gram- în 27,4% cazuri, în care s-a depistat *Acinetobacter baumani* (18,2%), mai rar *E. coli*, *Kl. pneumonie*, *Enterobacter agglomerans*. Probabil că *Staphylococcus epidermidis* și *Ac. Baumani*, totuși, au o geneză legată de îngrijiri spitalicești, decât una congenitală. Astfel, putem concluziona despre schimbarea spectrului microbial al IMF în ultimii ani, cu prevalarea certă a Gram+. Dificultățile tehnice legate de depistarea SGB nu ne-au permis, în actualul studiu, să studiem incidența SGB, ca fiind colonizator al căilor de naștere și agent causal al IMF, care în țările dezvoltate este germele cel mai frecvent asociat cu SDP.

Diagnosticul de sepsis neonatal se bazează pe o

combinație de semne clinice, markeri biologici nespecifici, inclusiv PCR și procalcitonina, hemocultură, care ar trebui să fie luate în considerare în diagnosticul diferențial. Conform datelor studiului nostru în pofida sensibilității și specificității insuficient de înalte, indicii ANC și raport i/t au avut cea mai mare aplicabilitate practică, înregistrând în 77 (38,5%) și 62 (31,0%) cazuri, respectiv, valori pozitive. Cel mai sensibil marker proinflamator în cadrul studiului s-a dovedit a fi IL-6, pe seama specificității înalte, fapt care vine în concordanță cu datele autorilor [20-22], cu toate că la ora actuală nu avem niciun test sensibil de 100%. Deși IL-6 s-a recomandat ca un marker ideal în diagnosticul sepsisului cu debut precoce, ca test diagnostic de rutină el nu se folosește din cauza costurilor înalte.

În cazul când nou-născutul, care este stabil dar este suspect de sepsis din cauza unor factori de risc materni, este de dorit să se aștepte rezultatele screeningului la sepsis, înainte de inițierea curei cu antibiotice. Deoarece simptomele sugestive pentru sepsis pot fi cauzate de o varietate de alte maladii, confirmarea sepsis prin testele screening pot ajuta la evitarea tratamentului inutil cu antibiotice. Tratamentul empiric trebuie să se bazeze pe datele locale ale rezistenței antimicrobiene dar, de obicei, constă în utilizarea de ampicilină și gentamicină, sau ampicilină și cefotaxim, dacă se suspectează meningita, până când agentul etiologic a fost identificat. Având în vedere spectrul modificador al agenților cauzali în caz de SDP și modelele lor de sensibilitate și rezistență la antibiotice de la o perioadă de timp la alta și de la un spital la altul, o cultură de sânge pozitivă și testarea sensibilității la antibiotice izolată sunt cele mai bune ghiduri în alegerea tratamentului antimicrobial adecvat în tratarea septicemiei neonatale. În studiul nostru îngrijorător este numărul de antibiotice administrat copiilor, care ajunge la 5 remedii la un copil.

IMF la făt este asociată cu leziunea substanței albe și dizabilitate neurologică [24]. Citochinele proinflamatoare în lichidul amniotic și sângele fătului și nou-născutului par a spori riscul pentru leziunea creierului și rezultate adverse pe termen mediu și lung [25]. Supravegherea la termen mediu a copiilor născuți prematur a stabilit că pe lângă vârsta de gestație, infecția reprezintă un factor important de cauză a patologiei neurologice, fiind cauza a unei frecvențe mai înalte a sechelelor neurologice severe în sublotul IA (15,38%), comparativ cu sublotul IB (5,88%), p<0,001 la 2 ani de viață. În marea majoritate a cazurilor aceste sechele au fost atribuite PC: 10 cazuri la nou-născuții din sublotul IA, comparativ cu un caz la copiii din sublotul IIA.

#### **Concluzii:**

1. Per total incidența IMF a constituit 68,0%, iar rata decesului - 170,0%, cu rate mai înalte la copiii cu GFMN - 89,5% și 209,3%, respectiv.
2. Printre factorii de risc frecvent asociați cu

IMF se prezintă: patologia infecțioasă maternă (52,0%), RPPA (67,5%), corioamnionita (10,0%) și hipertermia în naștere (6,5%), managementul adecvat al căroara ar putea avea un impact semnificativ în prevenirea IMF.

3. Compararea agenților patogeni asociați cu IMF în timp a scos în evidență schimbarea paternului microbiologic al IMF la nou-născuții prematuri, indiferent de greutate, de la prevalarea florei Gram- (80%) la cea Gram+ (74,2%), cunoașterea căruia este importantă în ghidarea terapiei empirice a IMF, identificarea noilor remedii, monitorizarea schimbării în timp.
4. Printre indicii biologici studiați, ANC și raportul i/t au prezentat valori pozitive într-o treime de cazuri, iar cel mai sensibil marker proinflamator s-a dovedit a fi IL-6 cu 61% valori pozitive înregistrate.
5. Terapia antibacteriană empirică de linia întâi, administrată în SDP, corespunde standardelor de bune practici (peniciline semisintetice (72,0%), aminoglicozide (48%), cefalosporine (7,5%) și antibiotice din alte grupe (4,5%), îngrijorător fiind numărul de antibiotice administrate pe parcursul spitalizării (de la 1 la 5).
6. Patologia neurologică severă și, în particular, paralizia cerebrală este cauzată de asocierea IMF la greutatea foarte mică la naștere.

#### Recomandări:

1. În scopul prevenirii IMF și a cazurilor severe se impune o administrare judicioasă a antibioterapiei în sarcină, conform protocoalelor naționale.
2. Implementarea în practica de rutină a IL-6 ca marker diagnostic al SDP în cadrul Institutului Mamei și Copilului, ca instituție de nivel III.
3. Pentru diagnosticul IMF se impune o utilizare mai largă a scorurilor anemnestico-clinico-paraclinice, iar pentru managementul terapeutic - o administrare restricționată de antibiotice (luarea hemoculturii până la administrarea antibioticelor, începerea cu antibiotice de linia întâi, trecerea la cele de linia doi după confirmarea bacteriologică).
4. Utilizarea screeningului sepsisului cu ajutorul PCR la copilul asimptomatic în perioada de timp 12 - 24 ore după naștere.
5. Nou-născuții prematuri care au suportat IMF, îndeosebi sepsis, în perioada neonatală prezintă risc foarte înalt pentru sechele neurologice severe, manifestate în majoritatea cazurilor prin PC, și trebuie supravegheați riguros de neuropediatru în primii ani de viață.

#### Bibliografie:

1. **Stratulat P, Curteanu Ala, Carauș Tatiana.** Incidența sepsisului neonatal tardiv în secțiile reanimare și terapie intensivă. Buletin de Perinatologie. Chișinău,

2010, no.3(47) p.7-12. ISSN 1810-5289.

2. **Stratulat P, Curteanu Ala, Carauș Tatiana.** Răspunsul inflamator al nou-născutului în cazul infecției și asfixiei. Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2010, no.3(47) p.3-6. (ISSN 1810-5289).

3. **Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al.;** Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-61.

4. **Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W.** ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001b;357(9261):979-988.

5. **Benitz WE, Gould JB, Druzin ML.** Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77.

6. **Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I.** Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:317-28.

7. **Polin RA, St Geme JW III.** Neonatal sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis*.1992;7:25-61

8. **Escobar GJ, De-kun L, Armstrong MA, et al,** for the Neonatal Infection Study Group. Neonatal sepsis workups in infants <2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics* 2000; 106(2):256- 63.

9. **Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Brenda B.** Disease continues early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli*. *Pediatrics* 2011;127(5):817.

10. **Richard A. Polin.** Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. Vol. 129, 2012, pag. 1006-1015

11. **Faix RG, Donn SM.** Association of septic shock caused by early-onset group B streptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Pediatrics*. 1985;76:415-419

12. **Wheater M, Rennie JM.** Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:364-367

13. **Kari A. Simonsen, Ann L. Anderson-Berry et al.** Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2014 Volume 27 Number 1, p. 21- 47.

14. **Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, et al.** Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. Jan 2000;105(1 Pt 1):1-7.

15. **St. Geme Jr JW, Murray DL, Carter J, et al.** Perinatal infection after prolonged rupture of membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984;104:608- 13.

16. **Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE.** Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/ inflammation and long term outcome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2005;112(Suppl 1):4-9.
17. **Benitz WE, Gould JB, Druzin ML.** Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77.
18. **Giacioia GP, Neter E, Ogra P.** Respiratory infections in infants on mechanical ventilation: the immune response as a diagnostic aid. *J Pediatr.* May 1981;98(5):691-5.
19. **Chaaban H, Singh K, Huang J, Siryaporn E, Lim YP, Padbury JF.** The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr.* Apr 2009;154(4):620-622.e1.
20. **Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI.** Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988;112:761-7
21. **Ng P.** Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:229-235
22. **Kushner I, Samols D.** C-reactive protein. Mini-review. *J Biol Chem* 2004; 279:48487-48490.
23. **Panero A, Chiesa C, Pellegrini G, et al:** Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Clin Invest* 33: 352-358, 2003
24. **Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE.** Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/ inflammation and long term outcome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2005;112(Suppl 1):4-9.
25. **Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA,** editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005

© G. Boian, Aliona Pisarenco, V. Boian, A. Litovcenco

G. Boian, Aliona Pisarenco, V. Boian, A. Litovcenco  
**POSSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL  
 AL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE MAJORE LA NOU-NĂSCUȚI**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*  
*Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”*

**SUMMARY**

**POSSIBILITIES AND LIMITS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT MEDICAL AND SURGICAL  
 OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS IN NEWBORNS.**

*The study clinical and paraclinical evaluation multimodal results of 1306 newborns with major CM assisted in our institution during of a period of time 2006-2015 highlights the possibilities and limits in the diagnosis and medical-surgical treatment . Obtained information shows that positive prenatal diagnosis was established occasionally in a few cases of major CM . Their postnatal diagnosis in 56.2% of cases was established late . In 98.2% of the major CM were associated with complications of basic pathology. As a result lethality exceeded 50-60% of cases. The inoperable contingent of major CM depends of anatomical defect and consists between 7-10% of total cases. Medical and surgical treatment optimization in major CM provides pre- and recently postnatal diagnosis, combating complication and providing effective anesthetico-reanimatological support at all stages of care.*

**РЕЗЮМЕ**

**ВОЗМОЖНОСТИ И ЛИМИТИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВРОЖДЕННЫХ  
 ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.**

*Анализ результатов клинико-параклинического обследования 1306 новорожденных с различными тяжелыми пороками развития которые находились на лечении в нашей клинике с 2006 по 2015 гг. выявил возможности и лимитирование их хирургической коррекции. Согласно полученным данным внутриутробный диагноз тяжелых пороков развития, как правило, не устанавливался вовсе или выявлялся в поздние сроки беременности. В 56,2% случаев запаздывала постнатальная диагностика. Как следствие, летальность среди новорожденных с*

*тяжелыми пороками развития достигала 50-60%. Пациенты с иноперабельными пороками составляли 7-10% от общего числа обследованных детей. Улучшение эффективности лечения этого контингента больных было бы возможно при оптимизации внутриутробной и ранней постнатальной диагностики, профилактики осложнений и оказание соответствующей реаниматологической, анестезиологической и хирургической помощи на всех этапах медицинского обеспечения.*

**Introducere.** Cele mai recente publicații de specialitate confirmă faptul că diagnosticul și tratamentul malformațiilor congenitale (MC) la nou-născuți rămâne a fi în continuare o problemă incomplet soluționată atât în plan național [2], cât și internațional [5]. Pe parcursul ultimelor decenii, aspectele de profilaxie, diagnostic prenatal și postnatal precoce, opțiunile pregătirii preoperatorii, selectarea modalității optimale de corecție medico-chirurgicală, asistența recent postoperatorie, precum și combaterea complicațiilor ulterioare în MC la nou-născuți se află în continuă dezbateri la numeroase simpozioane, congrese și întruniri științifice ale geneticienilor, neonatologilor, imagiștilor, chirurgilor pediatri și altor specialiști din domeniu [3]. Conform informației prezentate la aceste întruniri științifice, accentul de bază în asistența medico-chirurgicală a nou-născuților cu MC se pune pe diagnosticul prenatal. Spre regret, eficacitatea eforturilor depuse în această direcție lasă de dorit. Datele statistice multicentrice de ultimă oră denotă persistența nașterii unui număr impunător de copii cu MC majore, care necesită asistență medico-chirurgicală multidisciplinară, întotdeauna costisitoare și de lungă durată [1]. Frecvența lor, în funcție de sistemul afectat și caracterul anatomic al viciului în cauză pendulează de la 1:300-1500 până la 1:10000-50000 de nou-născuți. După datele prezentate de OMS, incidența patologiilor ereditare și celor congenitale în structura mortalității și morbidității pediatrice este în creștere [1]. Incidența MC majore în grupele de nou-născuți evaluați în cadrul unui sistem de supraveghere pasivă constituie 3-4% din numărul total de nou-născuți vii și 6-8% în cadrul unui sistem de supraveghere activă [5]. Aproximativ 20% din pacienții cu MC majore prezintă risc vital înalt recent postnatal, condiționând plasarea lor pe locul II-III în mortalitatea perinatală [4]. De asemenea se remarcă că  $\frac{1}{4}$  din copiii decedați la vârsta fragedă au fost purtători de diverse MC majore [1]. Totodată se înregistrează agravarea defectelor anatomice de embriogeneză, creșterea incidenței prematurității, infecției intrauterine, precum și a altor factori de risc vital major printre nou-născuții cu MC [6]. De menționat rata înaltă a maladiilor perinatale de fond, așa ca hipoxia cronică intrauterină, detresa respiratorie, traumatismul obstetrical etc, care camuflează evoluția clinică a MC, retardând diagnosticul și tratamentul lor medico-chirurgical precoce. În afara de patologii concomitente sus-numite, exodul succesiv al tratamentului este influențat de calitatea

asistenței medicale acordată nou-născuților cu MC la etapele de supraveghere și tratament prechirurgical [3]. Analiza comparativă a frecvenței MC majore în raport cu patologia oncologică a relevat că răspândirea acestora variază în aceleași limite și corespunde după incidență cu cancerul pulmonar și cel al glandei mamare [5], de unde rezultă importanța socio-economică a soluționării maximal efective a acestei probleme.

Astfel, incidența înaltă a MC majore în morbiditatea și mortalitatea nou-născuților, dificultățile de diagnostic precoce și de tratament medico-chirurgical, lacunele în elucidarea complicațiilor postoperatorii, letalității și invalidizării acestora ne-au determinat să întreprindem studiul de față.

**Scopul** lucrării constă în analiza asistenței diagnostic-curative acordate nou-născuților cu malformații congenitale majore și a factorilor care influențează letalitatea și morbiditatea lor postoperatorie.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat în baza analizei informației cu privire la diagnosticul și tratamentul medico-chirurgical al nou-născuților cu diferite MC majore, care au fost asistați pe parcursul anilor 2006-2015 în secția chirurgia nou-născutului, IMSP IM și C. Criteriul de includere în studiu a fost prezența MC majore la nou-născuți. Noțiunea de MC majoră întrunește defectele singulare sau combinate de organe și sisteme, cu risc vital sporit, care impun necesitatea urgentării intervenției chirurgicale de corecție imediat postnatal [ ].

Conform problemei abordate, acești copii au fost evaluați clinic și paraclinic multimodal, folosind un set de criterii standard aplicate la toți pacienții cu MC majore, indiferent de caracterul lor anatomo-topografic. Protocolul evaluării acestora prevedea analiza informației privind perioada dezvoltării ante-, intra- și postnatale, verificarea semnelor clinice generale și locale ale patologiei în cauză, examenul de laborator și paraclinic specializat, inclusiv imagistica radiologică, funcțională și histomorfologică, importante pentru argumentarea etiopatogeniei bolii, aprecierea gravității procesului patologic și potențialului biologic de protecție.

Odată cu stabilirea malformației în cauză procesul diagnostic viza aprofundarea examenului de laborator în scopul verificării dereglărilor homeostatice, statutului imunologic, biocenozei intestinale, estimarea prezenței TORCH-infecției la mamă și copil, însămânțarea eliminărilor biologice cu identificarea agenților patogeni și aprecierea sensibilității lor la preparatele antibacteriene.

Drept martori au servit indicii respectivi de laborator prelevați la 12 nou-născuți practic sănătoși. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat după metoda analizei variaționale, calculându-se media aritmetică (M) și eroarea mediei aritmetice (m). Aprecierea veridicității diferenței valorilor medii (p) s-a efectuat prin intermediul criteriului Fisher-Student.

**Rezultate și discuții.** Studiul retrospectiv al cazurilor tratate în secția de chirurgie a nou-născutului pe perioada anilor 2006-2015, denotă creșterea progresivă a incidenței copiilor cu MC care necesitau corecție chirurgicală în perioada neonatală (fig.1).

Conform acestor date, în ultimii ani, numărul copiilor cu MC a crescut cu aproximativ 34,0% față de

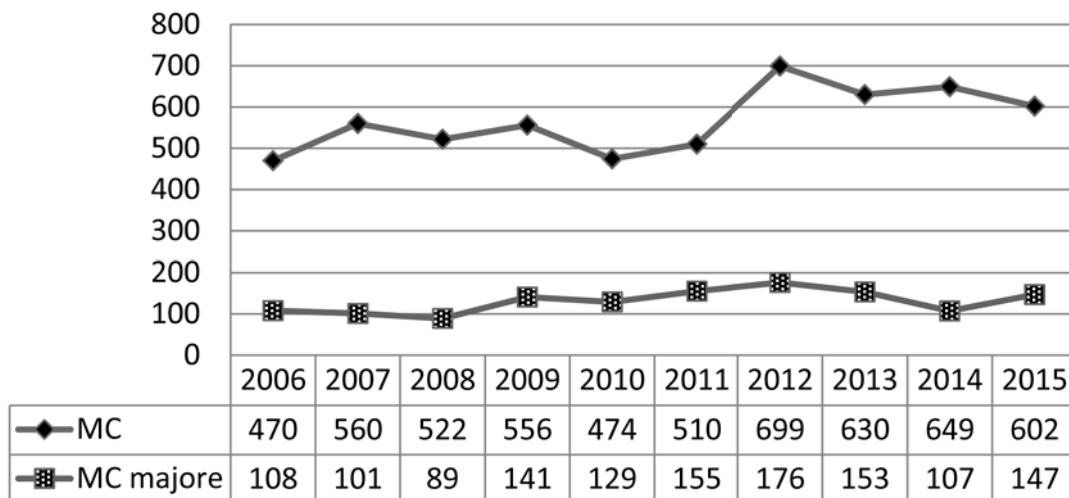


Fig.1 Incidența nou-născuților cu MC internați și tratați în IMSP IM și C în perioada aa 2006-2015

anul 2006. Concomitent a sporit cu 36,1% rata MC majore, care prezintă risc diagnostic-chirurgical deosebit de grav. În fig.2 este prezentată structura nosologică și incidența MC majore la nou-născuții care au

beneficiat de asistență diagnostic-curativă în secția chirurgicală de profil.

Analiza structurii nosologice a MC majore a arătat că la nou-născuți predomină anomaliile tractului di-

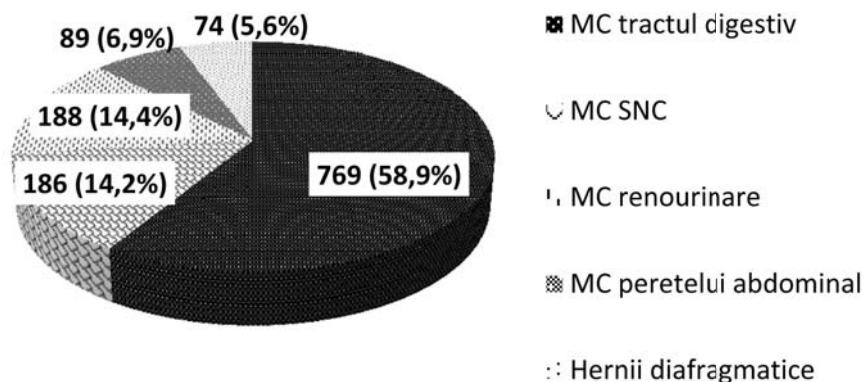


Fig. 2 Structura nosologică și incidența MC majore în lotul de studiu.

gestiv (58,9%). Este impunătoare frecvența anomaliilor SNC (14,2%) și celor renourinare (14,4%), urmate de defectele peretelui abdominal (6,9%) și herniile diafragmatice (5,6%). Deși defectele peretelui abdominal și herniile diafragmatice ocupă un loc modest în incidența MC majore, tratamentul lor prezintă dificultăți chirurgicale-tehnice și anestezico-reanimatologice deosebit de grave, condiționate de specificul defectului anatomic, componentul șocogen al viciului în cauză, detresei respiratorii, disfuncțiilor hemodinamice și cardiopulmonare.

Din structura nosologică a MC majore ale tractului digestiv rezultă că cele mai grave și problematice din punct de vedere diagnostic-curativ sunt atreziile de esofag, atreziile și stenozele duodenale, pancreasul inelar, atreziile anorectale și megacolonul congenital (fig.3). De rând cu acestea, merită o atenție deosebită atreziile și stenozele intestinului subțire, malrotațiile intestinale și anomaliile combinate ale tractului digestiv care, prin evoluția lor clinică inițial obscură, sunt suspectate și diagnosticate cu întârziere. O contribuție mare în morbiditatea și



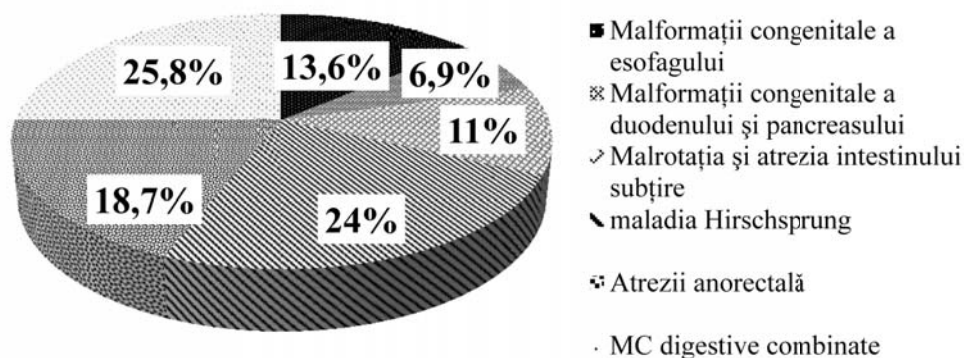


Fig.3 Structura și incidența MC majore ale tractului digestiv tratate în secția de chirurgie a nou-născutului.

mortalitatea nou-născuților cu MC majore revine MC digestive combinate. Cu toate că diagnosticul lor poate fi stabilit precoce, specificul anatomo-topografic complică pregătirea preoperatorie, retardează intervenția chirurgicală, necesită procedee plastice sofisticate și costisitoare, limitând prin aceasta posibilitățile unui tratament efectiv. În ceea ce privește atreziile anorectale, corecția lor presupune intervenții chirurgicale etapizate, în trei și mai mulți timpi, cu aplicarea stomelilor de protecție, asigurarea operațiilor plastice de restabilire a uretrei, efectuarea vaginoplastiei, reconstrucția perineului și blocului sfincterian anal etc.

Analiza eficienței rezultatelor investigațiilor clinico-paraclinice și a tratamentului medico-chirurgical în cadrul MC majore ale SNC pune în evidență trei grupe de patologii malformative cu impact impunător asupra morbidității și mortalității la nou-născuți. În prima grupă sunt incluse hidrocefaliile (39 cazuri), iar în cea de a doua encefalomielocelel (93 cazuri). Combinația acestor două vicii, ce formează cea de a treia grupă, a fost înregistrată în 51 cazuri, evoluția clinică a cărora a fost extrem de agresivă, cu un prognostic în majoritatea cazurilor nefavorabil din punct de vedere vital și funcțional. Un loc aparte în structura MC majore ale SNC îl ocupă rahischizi-

sul, depistat în 1,6% din cazuri, care la moment se află în afara posibilităților unei soluționări chirurgicale efective. Statutul extrem de grav al MC majore ale SNC este argumentat de faptul că doar 47,6% din numărul total de pacienți au fost supuși corecției chirurgicale, ceilalți urmând un tratament simptomatic. Evaluarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical în cadrul acestor vicii a determinat un exod curativ mediocru, cauzat de posibilitățile limitate ale operațiilor reconstructiv-plastice pe această regiune, indusă de specificul defectului embriogenetic (fig. 4). Pe lângă faptul că purtătorii acestor malformații suferă de dereglări ale motoricii membrelor inferioare și celor superioare, cum ar fi paraplegia, parapareza, tetrapareza spastică, se mai înregistrează și tulburări sfincteriene însoțite de enureză, encopreză sau constipații severe. În pofida asigurării unui tratament de recuperare multimodală și prolongată, tulburările funcționale persistă sau chiar progresează, condiționând invalidizarea psihoemoțională și izolarea lor socială. Reieșind din rezultatele la distanță ale tratamentului medico-chirurgical al MC majore ale SNC devine clară importanța diagnosticului prenatal și întreruperea sarcinii, cu atât mai mult că actualmente examenul ultrasonografic antenatal permite depistarea lor precoce.



Fig.4 MC majore ale axului neural spinal

Referindu-ne la MC majore renourinare izolate și asociate, cu implicarea rinichilor, ureterelor, vezicii urinare și uretrei, trebuie să menționăm că aceste leziuni de embriogeneză, deși prezintă serioase dificultăți în corecția lor reconstructiv-plastică, potențialul chirurgical-tehnic modern permite obținerea unor rezultate anatomo-funcționale promițătoare. Cu toate acestea analiza rezultatelor la distanță ale tratamentului chirurgical al viciilor renourinare demonstrează faptul că, în funcție de caracterul și sediul lor, ele pot constitui un factor nefavorabil de prognostic al funcției renale și reproductive. Acest fapt stimulează eforturile medicilor în diagnosticul lor prenatal, contribuind la implementarea noilor tehnologii diagnostice, inclusiv a rezonanței magnetice nucleare.

În pofida metodelor noi, mai eficiente de depistare prenatală a MC majore, rata diagnosticului pozitiv rămâne a fi joasă, constituind 2,5%, conform datelor MRB (Registrul medical de nașteri din Suedia)

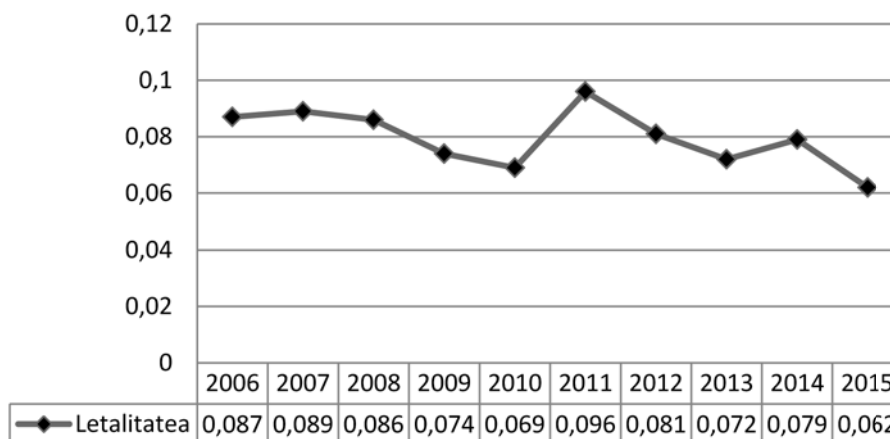


Fig.5 Dinamica letalității în MC la nou-născuți pe perioada aa 2006-2015

Considerăm că indicele letalității în viciile congenitale este în relație directă cu frecvența nașterii copiilor cu MC majore. Referindu-ne la factorii care au influențat negativ intervenția chirurgicală și exodul ei, menționăm că în primele 24 ore de viață au fost consultați de chirurg doar 33,6% din nou-născuții cu MC majore, ceilalți (66,4%) au beneficiat de asistența chirurgului după acest termen. Desigur, odată diagnosticat, viciul în cauză presupune intervenție chirurgicală care din motivul gravității stării în 20,4% din cazuri au rămas neoperați. Ca rezultat, 66,3% din ei au decedat din cauza diferitor complicații și patologii concomitente. Printre factorii care au influențat negativ posibilitatea corecției chirurgicale a MC majore, pe prim plan se situează complicațiile patologiilor de bază: pneumonia prin aspirație, peritonita, sclerema, exicoza și toxicoza, dereglările metabolice grave, insuficiența respiratorie și cardiovasculară etc. Toate acestea erau prezente, solitar sau în combinație, la 98,1 din copiii cu MC majore evaluați de noi. Asistența acestora a fost agravată de afecțiunile hipoxico-traumatice

și 2,9%, conform datelor biroului științific al GMA (Asociația medicală Germană). În Republica Moldova, MC majore, de regulă, sunt depistate postnatal, de aceea prerogativa de bază în asistența medicală este diagnosticul și tratamentul lor precoce. Cu certitudine menționăm că rezervele vitale la nou-născuții cu MC majore sunt net inferioare potențialului biologic al copiilor practic sănătoși, fapt ce se confirmă prin letalitatea înaltă în această categorie de bolnavi. Datele statisticii ultimilor ani arată că letalitatea condiționată de MC majore în clinica noastră, a fost următoarea: atrezia esofagului - 62,5%; hernia diafragmatică - 32,8%; gastroschizis - 65% și ocluzia intestinală congenitală înaltă - 56%. În același timp, letalitatea generală a copiilor asistați pentru MC, care include atât defecțele majore, cât și cele cu o localizare anatomică și un caracter patomorfologic mai benign, pe parcursul ultimilor ani, este în descreștere (fig.5).

cerebrale (50,9%), prematuritate și hipotrofia congenitală (fig.6).

Din figura 6 rezultă că 4,5% din copiii cu MC majore aveau ponderea >1000 g, 23,5% s-au născut cu masa între 1000-1499 g și 15,8% - de 1500-1999

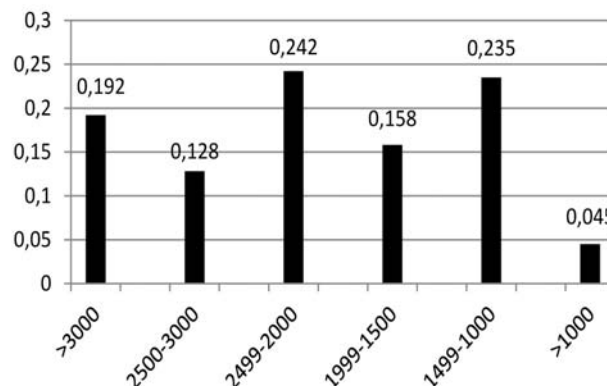


Fig.6. Repartizarea nou-născuților cu malformații congenitale conform masei la naștere

g, fapt care a sporit riscul intervenției chirurgicale și supraviețuirea postoperatorie.

Analiza structurii patologiei concomitente la nou-născuții cu MC majore denotă că în 72,4% din cazuri

erau prezente una sau mai multe focare de infecție activă, caracterul agentului infecțios și combinațiile microbiene pendulând într-un diapazon foarte larg (tab. 1).

Tabelul 1

**Caracteristica comparativă a frecvenței identificării microorganismelor din focarele active de infecție la nou-născuții cu MC majore**

Microorganismele identificate	Lotul test I (până la 48 ore viață) n=18		Lotul test II (>48 ore viață) n=18		P
	abs	%	abs	%	
Aerobi și anaerobi facultativi	12	66,6	16	88,8	<0,001
Colibacil	10	55,5	13	72,2	<0,001
St. aureus, epidermidis, saprofiticus	15	83,4	17	94,4	<0,001
Proteus Spp	3	16,6	7	38,8	<0,001
Klebsiella Spp	2	11,1	4	22,2	<0,001
Ps. Aeruginosa	3	16,6	5	27,7	<0,001
Enterococi	5	27,7	8	44,4	<0,001
Candida	4	22,2	6	33,3	<0,001

Datele obținute demonstrează prezența unei infecții agresive în focarele septicopiemice chiar din primele ore de viață, cu o creștere veridică după 48 ore/viață (P>0,001) a reprezentanților infecției anaerobe obligatorii.

Analiza informației referitor la factorii imunobiologici de protecție la nou-născuții cu MC majore comparativ cu nou-născuții afectați de MC forme ușoare demonstrează că ultimii au un potențial de rezistență superior copiilor cu MC majore (tabelul 2).

Tabelul 2

**Activitatea factorilor nespecifici de protecție biologică a nou-născuților cu MC majore**

Grupuri de pacienți	n	p	Indicii					
			IL-1β	IL-8	PCR	CIC	% act fagocit	Indicele fagocitozei
MC majore	10	P <sub>1</sub>	214,6±34,3	1527±381,5	119,5±24,6	52,2±14,2	45,7±3,5	5,5±2,2
MC minore	8	P <sub>2</sub>	23,4±4,9	789,2±82,5	28,4±10,5	20,4±5,6	67,8±3,5	8,6±1,4
Martori	12	P <sub>3</sub>	5,75±0,66	7,6±0,62	10,2±2,3	7,8±0,9	96,5±2,3	11,8±2,5
P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub>			P<0,001	P<0,01	P<0,001	P<0,01	P<0,001	P>0,05
P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub>			P<0,01	P<0,001	P>0,05	P<0,05	P<0,001	P>0,05
P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub>			P<0,001	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P<0,001	P>0,05

Din tabelul 2 rezultă că în grupul nou-născuților cu MC majore valorile medii ale CIC, IL-1β, IL-8 și activitatea fagocitară depășesc veridic indicii nou-născuților cu MC minore, ceea ce vorbește de o infecție activă, demonstrând în plus potențialul scăzut de rezistență al acestor copii față de agresiunea infecțioasă. Referindu-ne la riscul intervenției chirurgicale la acest contingent de bolnavi, menționăm că rezultatele operațiilor sunt determinate de suprapunerea factorilor de risc, specificul pregătirii preoperatorii, volumul agresiunii anesteziologice și chirurgicale, potențialul reanimatologic de rigoare în perioada postoperatorie.

Probleme actuale în asistența nou-născuților cu MC majore sunt: asigurarea diagnosticului precoce și asistenței medicale corecte la nivelul instituțiilor teritoriale, folosirea coresctă a potențialului reanimatologic la etapele de transportare și asigurarea

asistenței anezic-chirurgicale optime în instituția medicală de vârf. O sarcină importantă este identificarea și precizarea caracterului patologiei concomitente și complicațiilor asociate. După stabilirea diagnosticului, se impune următorul algoritm de asistență medicală: limitarea rațională în timp a tratamentului preoperator; verificarea obiectivă a stării generale și rezervelor vitale ale copilului, aprecierea posibilităților și limitelor asistenței anezic-chirurgicale în fiecare caz în parte. Soluționarea corectă a acestor obiective precum și potențialul tehnico-material disponibil al instituției de vârf are un impact pozitiv asupra micșorării mortalității și morbidității nou-născuților cu MC majore.

**Concluzii:**

1. Informația obținută în cadrul acestui studiu demonstrează importanța diagnosticului prenatal al MC

majore în profilaxia mortalității și morbidității postoperatorii a nou-născuților cu vicii congenitale.

2. Evitarea complicațiilor pre-, intra- și postoperatorii în MC majore la nou-născuți impune necesitatea unor acțiuni diagnostic-co-curative precoce și corecte la toate etapele asistenței medicale.

3. Elaborarea unui standard de acțiuni în cadrul MC majore, pregătirea profesională corespunzătoare a cadrelor și asigurarea tehnico-materială a instituției sunt premisele de bază în lărgirea posibilităților curative radicale cu diminuarea morbidității și mortalității postoperatorii.

4. Soluționarea problemei diagnosticului și tratamentului MC majore la nou-născuți este prerogativa tuturor verigilor serviciilor medicale republicane, inclusiv a centrului de planificare a familiei, a centrelor teritoriale a medicilor de familie, centrelor de perinatologie și subunităților specializate de chirurgie pediatrică.

## Bibliografie

1. **Bengt Kallen** Epidemiology of human congenital malformations. Springer Science & Business Media, 2013

2. **Boian Gavril** Optimizarea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei malformațiilor congenitale în chirurgia pediatrică. Buletin de perinatologie, 2004, nr. 1, p. 33-37

3. **Jacob Daniela, Boia Marioara, Ilie C et al.** Methods to diagnose congenital malformations in newborns. Jurnalul pediatriei 2009, vol. XII, nr. 47-48, p. 10-15

4. **Kulaga Sophie, Bérard Anick** Congenital malformations: agreement between diagnostic codes in an administrative database and mothers' reports. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(6): p. 549-554

5. **Queißer-Luft Annette, Spranger Jürgen** Congenital Malformations. Dtsch Arztebl 2006; 103(38): p. 2464-71

6. **Savona-Ventura Charles** Congenital malformations: a historical perspective in a Mediterranean community. Malta Medical Journal, 2007, Volume 19: p. 52-55

© Victoria Sacară, A.Levițchi, St. Groppa

Victoria Sacară<sup>1</sup>, A.Levițchi<sup>2</sup>, St. Groppa<sup>2</sup>

## DIAGNOSTICUL MOLECULAR-GENETIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA: ISTORIA ȘI PERSPECTIVE

<sup>1</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

### SUMMARY

#### MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS IN MOLDOVA: HISTORY AND PERSPECTIVES

**Keywords:** molecular genetic diagnostics, rare diseases, gene, allele

*The first group of specialists in molecular genetics included two assistant researchers. It was created in frame of the department for hereditary pathologies of the Scientific Research Institute of Mother and Child healthcare, under the leadership of the doctor Amoashii D., PhD, twenty five years ago. Major influence on the training of the moldavian young specialists played members of the Laboratory of Prenatal Diagnostic (leded by Preofessor Baranov B.S., corresponding member of the RAMS) from Scientific Research Institute of obstetrics and gynecology D.O. Otto, Sankt-Petersburg, Russian Federation, head of the laboratory, professor Barbacari N. from the Institute of Genetics ASM. First molecular genetics tests in Moldova (since 1992) were realized to detect mutations and analyze populational aspects of the polymorphism of two genes determining monogenic pathologies – Duchenne myodystrophy (Sacara V.) and haemophilia A and B (Romanova L.), phenylketonuria (Gavriliuc A.) and cystic fibrosis (Gimbovskaia S.), spinal muscular atrophy (Sacara V.). In 1997, under the leadership of the professor Groppa St., the national program "Improvement of the medical genetic service in Republic of Moldova. 1998-2005" was elaborated and later approved by the Ministry of Health, The program contained main strategies of regionalization and optimization of the medical genetic service structure, including the objective of the deepening of the molecular genetic investigations. As an entity in frame of the National Center of Reproductive Health and Medical Genetics, the laboratory of Human Molecular Genetics appeared in 2009. From 2010, there started the development of candidate genes allelic variants detection methods. Hereditary predisposition to frequent chronic diseases are determined by various genes, target ones being: MTHFR, MTRR, MTR, CBS, FV,*

FII, FXIII, VKORCI, GpIIIaL33P, PAI-1, GSTM, GSTT, GSTP, ACE, eNOS, ApoB, ApoE, HLA DQA1 and DQB1. Genes with modification effects (MTHFR, MTRR, MTR, eNOS) were investigated for their role and association in case of DMD/B that helped in improvement of pathogenetic stages explanation of the abnormal processes, but also to develop a personalized approach in the treatment. Research investigations were supported through the governmental grants, provided through ASM, and international grants provided by MRDA, BMBF, DAAD and other funds. These support contributed to the skill development and experience gain in leading laboratories in Europe and USA.

## РЕЗЮМЕ

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Ключевые слова:** молекулярно-генетическая диагностика, редкие заболевания, ген, аллель.

Двадцать пять лет назад, в рамках научного отдела наследственных патологий НИИ Охраны Здоровья Матери и Ребёнка под руководством доктора медицинских наук Д. Амоаший создавалась первая молекулярно-генетическая группа (2 младших научных сотрудников). Большой вклад в формирование молдавских специалистов оказали сотрудники Лаборатории Пренатальной Диагностики (заведующий лабораторией, член-корреспондент РАМН, профессор В.С. Баранов) Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, г. Санкт-Петербурга, РФ, а, также заведующий лабораторией Института Генетики РМ профессор Барбакаръ Н. Первые молекулярно-генетические анализы (1992г.), проводимые в Молдове, были направлены на идентификацию мутаций и изучение популяционных особенностей полиморфизма генов при двух моногенных патологиях – миодистрофии Дюшенна (Сакарэ В.) и гемофилии А и Б (Романова Л.), фенилкетонурии (Гаврилюк А.) и муковисцидоза (Гимбовская С.), спинальной мышечной атрофии (Сакарэ В.). В 1997 году под руководством проф. Ст. Гроппа была разработана и в дальнейшем одобрена Министерством Здравоохранения РМ национальная программа «Совершенствование медико-генетической помощи в РМ. 1998-2005 года». В данной программе были представлены основные стратегии по регионализации и оптимизации структуры медико-генетической помощи, в том числе стояла задача углубления молекулярно-генетических исследований. В 2009 году была организована научная лаборатория Молекулярной Генетики Человека как самостоятельная единица в рамках Национального Центра Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики. С 2010 года в лаборатории начаты разработки ДНК методов по определению аллельных вариантов генов-кандидатов, ответственных за наследственную предрасположенность человека к частым хроническим заболеваниям: MTHFR, MTRR, MTR, CBS, FV, FII, FXIII, VKORCI, GpIIIaL33P, PAI-1, GSTM, GSTT, GSTP, ACE, eNOS, ApoB, ApoE, HLA DQA1 и DQB1. Проведено исследование роли и ассоциаций генов модификаторов (MTHFR, MTRR, MTR, eNOS) при МДД/Б, что позволило дополнить патогенетические звенья данного патологического процесса и разработать тактику персонализированного лечения. Научные исследования лаборатории поддержаны государственными контрактами АНМ и грантами международных фондов MRDA, BMBF, DAAD и др., что позволило сотрудникам проходить стажировки и работать в ведущих лабораториях Америки и Европы.

Descifrarea genomului uman, proiect la care s-a lucrat ultimii 25 ani, a avut un impact major în dezvoltarea cercetării și a diagnosticului molecular-genetic în Republica Moldova.

**Istoricul.** Crearea laboratorului de diagnostic ADN în Republica Moldova a coincis în timp cu inițierea cercetărilor de amploare la nivel mondial – proiectul *Genomul Uman* – în 1990 cu scopul decodificării informației genetice. În 1991, în cadrul secției de patologii ereditare a IȘ OSMșiC, sub conducerea doctorului în științe medicale Dumitru Amoășii, a fost creată prima echipă ce-și propunea inițierea studiilor molecular-genetice, în componența a doi cercetători științifici stagiați: Victoria Sacară și Ludmila Romanova. Astfel, programul internațional *Genomul Uman* a servit drept fundal benefic pentru dezvoltarea activității științifico-practice a echipei molecular-genetice în direcția elaborării și implementării metodelor noi de diagnostic al patologiilor ereditare.

În contextul dat, este de menționat aportul important al membrilor Laboratorului de Diagnostic Prenatal (sub conducerea șefului de laborator DI Vladislav Baranov, profesor, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale din Rusia) al Institutului de cercetări științifice în obstetrică și ginecologie D.O. Otto, Sankt-Petersburg, Federația Rusă, care au fost primii dascăli și inspiratori ai specialiștilor din R. Moldova. Aceste personalități au participat în realizarea cercetărilor de identificare a mutațiilor și studierea particularităților populaționale ale polimorfismului genelor, dereglările ce sunt cel mai frecvent implicate în patologii monogenice. Această direcție de cercetare, cu suportul membrilor echipei lui Baranov (T. Ivascenco, O. Artemieva, M. Asseev), a fost transmisă și echipei geneticienilor din R. Moldova. Primele testări molecular-genetice, efectuate în 1992, au avut drept scop identificarea mutațiilor și particularităților populaționale a două patologii monogenice frecvente – mi-

odistrofia Duchenne (direcție de cercetare realizată de V. Sacară) și hemofiliile A și B (studii realizate de L. Romanova) [1,2,3].

Totodată, un aport major în antrenarea tinerilor specialiști în realizarea investigațiilor cu utilizarea metodelor molecular-genetice l-a avut profesor Nicolae Barbacari, considerat promotorul geneticii moleculare în R. Moldova, care a implementat reacția polimerizării în lanț (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) la începutul anilor 1990 în cadrul laboratorului condus de dnealui și în cadrul laboratorului condus de dr. L. Tumanov din cadrul Institutului de Genetică al AȘM.

În anii 1994-1995, se realiza deja diagnosticul pentru identificarea mutațiilor frecvente în cazul fenilcetonuriei (A. Gavriiliuc) și fibrozei chistice (S. Ghimbovscaia) [4,5,6]. O direcție importantă inițiată de echipă în anii următori (1995-1996) a fost studierea genei *SMN1*, ale cărei mutații duc la una din cele mai frecvente patologii neuromusculare – atrofia musculară spinală (boala Verding-Hoffman) [7]. Primul diagnostic al acestei boli a fost realizat cu suportul Laboratorului de Genetică Moleculară, condus de A. Poleacov (astăzi Centrul de Genetică Moleculară, RAMN), din Moscova, Federația Rusă.

În 1997, sub conducerea profesorului St. Groppa a fost elaborat și apoi aprobat primul program național ”Perfecționarea serviciului medico-genetic în Republica Moldova. Anii 1998-2005”, în care au fost prezentate strategiile de bază de regionalizare și optimizare a structurii serviciului medical-genetic, inclusiv cu scopul de aprofundare a cercetărilor.

Dezvoltarea geneticii moleculare în republică a fost posibilă și datorită suportului din partea membrilor administrației Institutului de Ocrotire a Sănătății Mamei și a Copilului, al vice-directorului pentru activitatea științifică profesor Petru Stratulat (1993-2015), directorului Centrului științific al patologiilor ereditare, profesor Dumitru Amoășii (1993-1996) și directorul Centrului medico-genetic, profesor Stanislav Groppa (1996-2003).

Ca rezultat, în 2009 a fost posibil de a organiza Laboratorul Științific de Genetică Moleculară Umană (șef laborator V. Sacară, cercetător principal St. Groppa), ca unitate independentă în cadrul Centrului Național de Sănătate Reproductivă și Genetică Medicală (director – profesor V. Moșin, 2003-2012). Actualmente, în cadrul Laboratorului activează cercetătorul științific superior D. Bădiceanu și trei cercetători științifici stagiați – Ch. Boiciuc, V. Hlistun, Iu. Grossu.

Pe parcursul activității, membrii Laboratorului i-au sporit capacitățile prin accesarea proiectelor finanțate de la buget prin Academia de Științe din Moldova, dar și a granturilor internaționale precum MRDA, BMBF, DAAD, fapt ce a permis stagierea colaboratorilor Laboratorului în centrele de performanță din SUA (N. Șirocova) și Europa (V. Sacară, D. Bădiceanu) și participarea lor la diferite școli de vară, precum: “CBM

Summer School 2010, Personalized Medicine – Nutrition and Health, University of Trieste, IRCCS Burlo Garofolo Hospital and CBM, (Trieste, Italy); ”International School on Molecular Genetics for Young Scientists “Cell biology” (Zvenigorod, Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences); TATAA biocenter (Göteborg, Suedia); „4th course in the next generation sequencing” (Bertinoro, Italia).

#### **Activitatea didactică**

Începând cu anul 2001, Laboratorul a servit drept bază științifică pentru pregătirea studenților medici ai Universității de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” și a studenților biologi ai Universității de Stat din Moldova. Ulterior, din 2009 a fost inițiată colaborarea cu Universitatea Academiei de Științe din Moldova pentru pregătirea studenților la specialitățile biologie și biologie moleculară și antrenarea lor în lucrul de laborator, fiind elaborat și implementat cursul de Genetică Umană în cadrul programelor de Masterat.

Pentru asigurarea cu cadre tinere și transferul cunoștințelor, Institutul Mamei și Copilului colaborează cu Universitatea Academiei de Științe din Moldova. Astăzi, UnAȘM este unica instituție educațională din republică ce pregătește specialiști în domeniul biologiei moleculare la nivel de licență și masterat. Modalitatea principală de colaborare constă în antrenarea studenților universității în activități de cercetare, prin aplicarea cunoștințelor lor în lucrul de laborator, studierea polimorfismelor genetice ale diverselor patologii, formarea deprinderilor de diagnostic medical etc.

Universitatea dezvoltă mai multe domenii de cercetare care pot avansa diagnosticul medical. Astfel, a fost elaborat și implementat cursul de bioinformatică pentru magistrați, iar cercetările cu aplicarea tehnicilor bioinformaticice cu aplicații medicale pentru diagnosticul diferitelor cardiopatii au fost inițiate în cadrul Laboratorului de Bioinformatică, în Centrul de Biologie Moleculară al UnAȘM [18]. Deprinderile practice formate la studenți sunt aplicate pentru: designul primerilor și stabilirea condițiilor tehnice de realizare a tehnicii PCR la determinarea polimorfismelor genetice, studiul comparativ al secvențelor nucleotidice și proteice, planificarea experiențelor ce țin de stabilirea diagnosticului patologiilor cercetate. Realizarea a astfel de studii asupra structurii genelor prin utilizarea instrumentelor bioinformaticice ne-a permis să elaborăm strategiile de identificare și validare a polimorfismelor mononucleotidice. Cunoștințele în domeniul bioinformaticii au devenit indispensabile utilizării echipamentului de performanță cu care este dotat Laboratorul actualmente. Totodată, utilizarea bazelor de date bioinformaticice asigură cercetătorii Laboratorului cu surse de literatură necesare fundamentării scopurilor și obiectivelor direcțiilor prioritare de cercetare trasate în laborator. Deși domeniul bioinformaticii are o aplicație practică foarte largă în științele

biomedicale, dezvoltarea lui mai necesită măsuri de sincronizare. Actualmente, cursul de Bioinformatică este introdus la Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" pentru studenții medici din anul șase. Medicinistii își vor dezvolta capacitățile de identificare și fundamentare a ipotezelor științifice în cercetarea medicală.

Pe parcursul celor 25 de ani de activitate la baza Laboratorului au fost îndeplinite și susținute cu succes mai mult de 35 teze de licență și master, 4 teze de doctor în științe medicale și biologie.[32,33,34,35]

### **Rezultatele științifico-practice principale**

Din momentul implementării tehnicii PCR și până în prezent activitatea practică a Laboratorului s-a desfășurat în colaborare strânsă cu departamentul de genetică clinică. Eforturile comune ale acestor două componente ale geneticii medicale, celei academice (laboratorul de cercetări) și celei practice (departamentul clinic), reprezintă baza serviciului de diagnostic prenatal din republică, asigurând continuitatea cercetărilor și dezvoltarea acestui domeniu. Datorită activității prodigioase a grupului de specialiști moleculari, a fost inițiat diagnosticul prenatal pentru astfel de maladii precum distrofia Duchenne și atrofia musculară spinală, boala Chorcot-Marie (V. Sacară), hemofiliile A și B (L. Romanova, N. Șirocova), fenilcetonuria (A. Gavriluc, K. Boiciuc), fibroza chistică (S. Ghimbovscaia, A. Gavriluc, K. Boiciuc), maladia Wilson (V. Sacară, V. Hlistun). Astfel, pe parcursul celor 25 ani de activitate, au fost efectuate peste 130 de cazuri de diagnostic prenatal, pentru cele 6 maladii monogenice grave. În 30% de cazuri, diagnoza a fost confirmată, pe când în alte familii de risc înalt femeile au născut copii sănătoși. [8, 9,10,11].

Pentru crearea capacităților de stabilire a diagnosticului prenatal și postnatal al patologiilor menționate s-a realizat un lucru enorm de studiere a spectrului și frecvențelor mutațiilor fiecărei gene, de identificare a punctelor "fierbinți" cu rată mutagenică înaltă, drept diagnostic direct. Au fost studiați markerii polimorfi asociați cu genele de interes, pentru elaborarea diagnosticului indirect de depistare a cromozomilor ce poartă variantele mutante ale genelor în familii cu risc ridicat [9,15,14,19]. S-a realizat estimarea nivelului de heterozigoție al locilor polimorfi intragenici și intergenici, fapt ce a permis de a evalua capacitatea informativă a locilor dați și utilizarea lor pentru diagnosticul ADN în familiile cu risc înalt. Rezultatele obținute au fost comparate cu datele existente la nivel mondial pentru frecvența locilor polimorfi, fiind prezentate în mai multe publicații originale, recomandări metodice, dar și monografii [27, 28, 29, 30,31].

În perioada anilor 2006-2007, în cadrul Laboratorului a fost realizat proiectul "Hemofilia A și B: screening mutațional și biochimic" finanțat de MRDA (N. Șirocova). Succesul proiectului a reprezentat identificarea a trei mutații noi, nedescrise anterior în bazele

internaționale de date ale mutațiilor asociate cu hemofiliile A și B: două în gena FVIII la pacienți cu hemofilia A și o mutație în gena FIX la pacienți cu hemofilia B [9]. Determinarea secvenței genelor de interes a fost realizată în colaborare cu cercetătorii din Puget Sound Blood Center, Seattle, SUA. În baza rezultatelor obținute a fost elaborat algoritmul de diagnostic molecular, care permite relevarea a circa 85,7% mutații în gena FVIII și până la 100% - în gena FIX la bolnavii afectați de hemofilie [35].

Proiectul moldo-german în anul 2010 "Studierea funcțională a transporterului de cupru ATP7B în hepatocite și neuroni pentru terapia direcționată a maladiei Wilson" (conducător – dr. șt. med. V. Sacară) a permis implementarea tehnicii SSCP ca metodă de screening prin estimarea mobilității electroforetice anormale a diferitor exoni ai genei ATP7B. Astfel, determinarea prezenței zonelor „fierbinți” în gena ATP7B a permis confirmarea ulterioară a bolii Willson prin secvențierea directă a genei în colaborare cu "Klinische und Experimentelle Transplantationshepatologie", Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany. Studiul molecular-genetic realizat în comun cu partenerii din Germania a permis identificarea a 14 mutații diferite, dintre care 3 mutații noi, detectate în premieră [11, 12, 13, 14]. În cadrul acestui proiect, participanții au fost antrenați în utilizarea diferitelor metode de lucru cu culturi și linii de celule. Cercetările asupra liniilor celulare prin metoda de determinare a citotoxicității MTT și identificarea ulterioară a celulelor viabile cu ajutorul FACS, au stabilit că toți mutații "intermediari" au manifestat rezistență diferită față de Cu, comparativ cu liniile celulare de control CHO, fapt ce sugerează că acești mutați expresează factori specifici ai celulelor gliale sau hepatice [17].

Din anul 2010, au fost pornite cercetări de determinare a variantelor alelice ale genelor candidate, implicate în predispoziția genetică a omului către cele mai frecvente boli cronice umane. Se studiază în continuare rolul factorilor cercetați prin analiza frecvenței polimorfismelor genelor *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *FV*, *FII*, *PAI-1*, *GSTM*, *GSTT*, *GSTP*, *ACE*, *ApoB*, *ApoE* și ale sistemului *HLA* la cuplurile cu pierderi reproductive [16, 20, 22, 23, ].

În cadrul proiectului pentru tineri cercetători "Asocierea mutațiilor frecvente în genele trombofilice cu pierderile de sarcină în populația Republicii Moldova"(2012-2013) (conducător – dr. șt. biol. N. Șirocova) s-a implementat metoda PCR-RFLP pentru depistarea mutațiilor trombofilice în gena  $\beta$ -Fibrinogen - 455G>A, GPIIIa L33P, FV Leiden, FV H1299R, Prothrombin G20210A, FXIII V34L.[21]

În cadrul proiectului pentru tineri cercetători "Lărgirea spectrului mutațional în gena fenilalaninhidroxilazei (PAH) la pacienții cu fenilcetonurie din Republica Moldova" (2014-2015) (conducător - dr. șt. biol. D. Bădiceanu, consultant – dr. șt. med. N. Ușurelu),

finanțat de către AȘM, a fost realizată cercetarea pentru lărgirea spectrului de mutații ale genei PAH, ce a permis elaborarea unei strategii de screening molecular al fenilketonuriei [19]. În urma inițierii unei colaborări cu „The Department of Metabolic Diseases” condus de Profesor Beat Tony din Elveția (KINDERSPITAL ZURICH – ELEONORENSTIFTUNG, Elveția), specializat în diagnosticul molecular al erorilor de metabolism, a fost posibilă secvențierea genei PAH la 40 de pacienți PKU din R. Moldova, cu genotipul nedefinitivat. Datele de la secvențierea genei PAH au permis ridicarea ratei de detecție a mutațiilor din gena PAH la 97%.

Rezultatele molecular-genetice obținute în urma studierii miodistrofiei Duchenne (MDD/B) au permis modelarea matematică utilizată pentru predicția severității evoluției patologiei. Au fost depistate 17 deleții noi la bolnavii MDD/B din populația RM absente în baza de date Leiden a mutațiilor patologiilor neuromusculare [www.dmd.nl]. Pentru prima dată s-a reușit evaluarea rolului polimorfismelor genice ale ciclurilor metioninic și ale acidului folic prin metoda regresiei logistice multinomiale, precum și stabilirea tendințelor specifice ce influențează viteza cu care progresează procesele miopatie [15, 32.]. De asemenea, au fost studiate tipurile și forța interacțiunii pattern-ului polimorfismelor genelor ciclului metioninic (*MTR*, *MTRR*), acidului folic (*MTHFR*) și ale genei disfuncției endoteliale (*eNOS*) în cazul MDD/B, ca rezultat a fost elucidat rolul lor drept componentă genetică modificatoare în caz de mutații în gena distrofinei la progresia procesului patologic și gradul diferit al procesului miopatic în funcție de vârstă – la 9 ani și 12 ani [24,25,36].

Din 2015, echipa de cercetare realizează proiectul MOLDGENEX-ERIC ”Stimularea dezvoltării tehnologiilor inovatoare în cercetarea Geneticii Umane și promovarea participării active în proiecte prin conectarea la Infrastructura Cercetării Europene” (conducător - dr. șt. med. V. Sacară). Este un proiect de coordonare care se va desfășura timp de douăsprezece luni și prevede obiectivul general – crearea Centrului Genetic Moldav de Excelență (MGEC) și favorizarea participării active a cercetătorilor moldoveni în apelurile și proiectele de cercetare ale UE prin aderarea la infrastructurile de cercetare europene (TREAT-NMD, Metab-L etc.). Proiectul MOLDGENEX-ERIC va valorifica colaborarea internațională în cadrul diferitor activități, avându-se în vedere o abordare pe două direcții: pe de o parte, inițiativele științifice specifice vor crește sensibilizarea cu privire la implementarea tehnologiilor în domeniul geneticii moleculare și vor spori cunoștințele despre funcțiile genomului pentru diferite boli ereditare; iar pe de altă parte, se vor întreprinde eforturi de îmbunătățire a nivelului de expertiză privind diagnosticul molecular în baza fondurilor UE (Orizont 2020) și diseminarea cunoștințelor atât la

nivel de MGEC cât și în rândurile cercetătorilor științifici moldoveni.

Actualmente, se derulează cercetări legate de diagnosticul patologiilor mitocondriale și al imunodeficienței primare.

#### **Perspectivile laboratorului geneticii umane**

Laboratorul de Genetică Moleculară Umană dispune în prezent de echipamentul de bază necesar pentru diagnosticul unor boli și cercetări molecular-genetice. Datorită suportului Ministerului Sănătății, în urma realizării grantului japonez de suport tehnic JICA, Laboratorul a primit în dotare un secvențiator de 8 canale Genetic Analyzer 3500Dx și un amplificator în timp real RealTime PCR 7500 (Applied Biosystems, SUA), ceea ce a permis de a extinde considerabil spectrul de metode și tehnici aplicate. Astfel, se planifică a utiliza:

1. tehnica de PCR cantitativ pentru identificarea mutațiilor și dezvoltarea metodelor de diagnostic prenatal neinvaziv;
2. metoda amplificării sondei dependente de ligare multiple (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*, MLPA);
3. metoda identificării mutațiilor în genele de interes asociate cu diverse patologii;
4. metoda analizei fragmentelor multiple de ADN.

Metodele menționate vor permite lărgirea spectrului de diagnostic ADN pentru un număr mai mare de patologii. Astfel, succesele studiilor molecular-genetice ale Laboratorului în cercetarea fundamentală vor include datele noi obținute referitoare la specificul calitativ și cantitativ al mutațiilor și polimorfismului genelor, defectele responsabile pentru patologiile ereditare frecvente, la predispoziția genetică pentru diverse manifestări clinice etc. Noile rezultate vor fi utilizate în elaborarea programelor de screening, în urma cărora va deveni posibil de a identifica purtătorii formelor nefavorabile ale genelor, respectiv de a estima riscurile asociate cu apariția patologiilor în cadrul populației țării.

Dezvoltarea ulterioară a Laboratorului se va conforma politicilor Europene de cercetare, dezvoltare și inovare, promovate prin Orizont 2020, efortul fiind depus pentru conectarea la centre de excelență internaționale, transferul de tehnici și metode de diagnostic. Totodată, Laboratorul va promova consolidarea capacităților de infrastructură și potențial uman în Republica Moldova, pentru dezvoltarea serviciilor noi de diagnostic molecular-genetic.

#### **Bibliografie**

**1. Григорий Е., Асеев М., Баранов В., Амошский Д., Шеголева Л.,** Анализ полиморфных сайтов методом полимеразной цепной реакции в семье 2-х больших гемофилией. Problemele actuale în obstetrică și pediatrie. Teze de raport de la Conferința jubiliară consacrată fondării COSMȘIC., 1992, Chișinău.



**2. Sacară V., Amoashii D., Artemьева Л., Романова Л., Смирнова Л.** Определение гетерозиготного носительства и пренатальная диагностика в семьях с миодистрофией с использованием анализа полиморфных сайтов рестрикции. I Conferință internațională pe planificarea familiei "Problemele actuale de planificare a familiei în țările Europei de Est", Octombrie 1994, Chișinău. p.55.

**3. Amoashii D., Romanova L., Grigorii E., Aseev M., Baranov V.** Planificarea familiilor cu pericol genetic înalt la Hemofilia A. I Congres internațional pe planificarea familiei "Problemele actuale de planificare a familiei în țările Europei de Est", Octombrie 1994, Chișinău. p.68.

**4. Гаврилюк А., Романова Л., Амощий Д.** Идентификация мутации deltaF508 у больных муковисцидозом в популяции Молдовы. Тезисы. Сборник НИИОЗМиР. 1995. Кишинев.

**5. Gimbovskaia S., Kalinin V., Baranov V., Amoashii D., Ivascenco T., Gorbunov G., Romanova L.** Asociația genotipurilor cu diferite forme clinice de Fibroza Chistică în Moldova. Tezele de la Congresul medicilor pediatri, obstetricieni și ginecologi. Noiembrie, 1993, Chișinău.

**6. Gavruliuc A.** Most common mutation from phenylketonuria patients and possibility of prenatal diagnosis in population of Moldova. Buletin de Perinatologie. Materiale a II Conferinței Naționale de medicină perinatală cu participare internațională. Chișinău, 2001, N3, p.67-69

**7. Sacară V., Șirocova N.** Studiarea locusurilor polimorfe D5S557, D5S435, care flanchează gena SMN (survival motor neuron) în familii cu atrofia musculară spinală Werdnig-Hoffmann. Buletin de Perinatologie, Chișinău, N. 2, 2003, p.16-21

**8. Sacară V.** Degenerarea hepatolenticulară (tabloul clinic, structura genei și diagnostic molecular genetic). Buletin de Perinatologie, Chișinău, 2006, N4, p.34-37

**9. Sirocova N.** et al. Factor VIII mutations in 42 Moldovan haemophilia A families, including 12 that are novel. Haemophilia, 2009, vol. 15, p. 942-951

**10. Sacara, V.; Egorov, V.; Groppa, St.; Stratila, M.; Mosin, V.** Medico-genetic assistance in the Republic of Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2010, 2(311), 84-89. ISSN 1857-064X.

**11. Mocanu, N.; Sacară, V.; Groppa, St.** Particularitățile formelor clinice și posibilitățile diagnosticului bolii Wilson în Republica Moldova. Curierul Medical. 2011, 1(319), 63-66. ISSN 1875-0666.

**12. Mocanu, N.; Groppa, St.; Șirocova, N.; Scvorțova, E.; Gavriliuc, A.; Burgoci, V.; Todorov, T.; Schmidt H.; Sacară, V.** Caracteristica clinică și moleculară a bolii Wilson în Republica Moldova. Buletin de Perinatologie. 2011, 1(49), 26-31. ISSN 1810-5289.

**13. Mocanu, N., Groppa, St., Sacară, V.; Șirocova, N., Todorov, T., Zibert A., Schmidt H.** Particularitățile

bolii Wilson în Republica Moldova. Buletin de Perinatologie. 2012, 1(53), p. 27-33, ISSN 1810-5289.

**14. Mocanu, N.; Sacară, V.; Todorov, T.; Groppa, St.** Cercetarea legăturii hipoceruloplasminemiei cu mutațiile în gena ATP7B. Buletin de Perinatologie. Chișinău, 1(57), 2013, p. 32-37. ISSN 1810-5289

**15. Sacară, V.** Genetic analysis of dystrophin gene in affected males and females carriers with Duchenne/Becker muscular dystrophy in Republic of Moldova between 1992 and 2012. Buletin de Perinatologie, 3(55), 2012, p. 29-36. ISSN 1810-5289.

**16. Егоров, В.; Сакара, В.; Ушурелу Н.; Мошин, В.** Комплекс HLA и патология репродукции. Curier Medical, 3(56), 2013, p. 51-56.

**17. Sacară V., Zibert A., Schmidt H. H.-J.** The functional activity of CHO cell lines expressing different ATP7B mutations (the cytotoxicity of the certain concentrations of copper and Zinc). Buletin de Perinatologie, 1(57), 2013, p. 44-52.

**18. Duca M.** Bioinformatica – un nou domeniu de studii în biologie pentru Republica Moldova. Akademos, Nr.3 (30), 2013, pp. 28-35

**19. Boiciuc K., Ușurelu N., Sacară V.** Analiza molecular-genetică a genei PAH la pacienții cu PKU din Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 1(42), 2014, p. 227-232. ISSN 1857-0011.

**20. Boiciuc, K.; Badicean, D.; Scurtu, V.; Pîngau, E.; Ușurelu, N.; Sacară V.** Trombofilia ereditară ca una din cauzele problemelor reproductive la femei. Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2015, nr. 1(65). p.61-68. ISSN 1810-5289.

**21. Șirocova N., Scurtu V., Boiciuc K., Dulap D., Badicean D., Ușurelu N., Parii A., Munteanu A., Sacară V.** Asocierea mutațiilor frecvente în genele trombofilice cu pierderile de sarcină în populația Republicii Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale 1(42), 2014, p. 205-210. ISSN 1857-0011.

**22. Dulap D., Șirocova N., Sacară V.** Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensin transferazei (ACE I/D) la femei cu pierderi reproductive din Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale 1(42), 2014, p. 222-227.

**23. Hlistun V., Șirocova N., Ușurelu N., Egorov V., Parii A., Muntean A., Racilă V., Sacară V.** Genele de fază a II-a (GSTM1, GSTT1, GSTP1) a detoxificării xenobioticelor la femei cu pierderi reproductive din Republica Moldova. Buletin de Perinatologie, 1(61), 2014, p. 47-51.

**24. Sacară, V.; Spătaru, A.; Burgoci, V.; Groppa, S.; Duca, M., Moșin V.** Analiza efectului modificador al genei Nitric Oxide Syntase în procesele miopatie. Buletin de Perinatologie. 2010, 3(47), 215-219. ISSN 1810-5289.

**25. Sacară V., Scurtu V., Duca M., Groppa S.** Analiza de asociere a genelor ciclurilor folat, metioninic și

genei sintazei NO-endoteliale la bolnavii de miocardioză Duchenne și la populația sănătoasă din Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale* 1(42), 2014, p. 210-213. ISSN 1857-0011.

26. **Sacără V., Mocan E., Scurtu V., Duca M., Groppa S.** Evaluarea influenței genelor modificatoare a metabolismului asupra manifestărilor proceselor miopatie (pe exemplul Distrofiei Musculare Duchenne/Becker). *Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale*. 1(42), 2014, p. 199-205. ISSN 1857-0011.

27. **Groppa St., Zota E., Sacără V.** Distrofiile musculare progresive. Chișinău, Î.S.FEP "Tipografia Centrală", ISBN 9975-78-361-9 616,74-007.23, 2005, 111p.

28. **Ușurelu N., Țurea V., Ușurelu O., Gavriluc A., Sacara V.** Fenilcetonuria: consultul medico-genetic, dietoterapia, integrarea socială. Chișinău: Editura „Policolor”, ISBN 978-9975-9956-0-3, 2007, 80p.

29. **Șirocova N., Vicol M., Țurea V., Sacără V., Barbacaru N.** Hemofilia: aspecte clinico-diagnostice și principii de tratament (recomandări metodice). Chișinău. CNSRGM, 2008, 43p.

30. **Гладун Е., Мошин В., Гроппа Ст., Стрэтила М., Ревенку В., Гладун С., Зота П., Безродная Д., Чуботару Л., Халабуденко Е., Григорий Е., Сакарэ В.** Планирование семьи и репродуктивное здоровье. Руководство для акушеров-гинекологов и семейных врачей. Кишинев, 2002, 352с.

31. **Gladun E., Groppa St., Ștemberg M., Cotorcea V.** Investigațiile medico-genetice în obstetrică (îndrumar informativ metodic). Chișinău, 2000, 34p.

32. **Sacără V.** Analiza molecular-genetică și clinică a familiilor cu distrofie musculară progresivă forma Duchenne în populația Republicii Moldova. Autoreferat al tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2000. 25 p.

33. **Gavriluc A.** Polimorfizmul secvenței ADN 12q24.1 înălțuite cu gena fenilalaninhidroxilazei în populația Republicii Moldova. Autoreferat al tezei de doctor în biologie. Chișinău, 2004. 25 p.

34. **Egorov V.** Particularitățile clinice și imunogenetice ale acceselor febrile. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2003. 25 p.

35. **Широкова Н.** Исследование полиморфизма генов F8 и F9 у пациентов с гемофилией А и В в Республике Молдова. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологии. Кишинев, 2010. 25 с.

36. **Levițchi A., Sacără V.** Identification of new modifier genes at DMD/BMD and patient lifespan. Abstracts book from European Human Genetics Conference 2013, June 8 - 11, 2013 Paris, France. *European Journal of Human Genetics*, vol. 21. Supp. 2, 2013, J08.08, p. 512. ([https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/conferences/2013/ESHG2013\\_AbstractsWebsite.pdf](https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/conferences/2013/ESHG2013_AbstractsWebsite.pdf))

© Dorina Savoschin

Dorina Savoschin

## PARTICULARITĂȚI FENOTIPICE ALE SINDROMULUI OBSTRUCTIV LA COPII

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

### SUMMARY

#### PHENOTYPIC PECULIARITIES OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

**Key-words:** children, asthma, wheeze, phenotype.

**Background.** *Bronchial obstruction is one of the most frequent clinical manifestations in childhood. However, in children under 5 years of age is rather difficult to establish the etiology and treatment for this syndrome.*

**Material and methods.** *The study included 244 children with bronchial obstruction, including 150 children with acute respiratory infections, hospitalized to specialized units of the Institute for Maternal and Child Healthcare the Pulmonology Unit, and 75 patients with bronchial asthma. For data collection purpose a special questionnaire was elaborated. Statistical processing of the material was performed by applying statistical software SPSSv6.0.*

**Results.** *Results of the case-control study revealed different clinical phenotypes of bronchial obstruction in young children: patients with bronchial obstruction of infectious etiology most frequently reported mixed dyspnoea ( $p < 0.0001$ ), pneumonia and bronchiolitis ( $p < 0.0001$ ), fever ( $p < 0.05$ ), sleepiness ( $p < 0.05$ ), and psychomotor agitation ( $p < 0.05$ ). Children with atopy and bronchial obstruction manifest mainly expiratory dyspnea ( $p < 0.0001$ ) and nocturnal dry cough ( $p < 0.0001$ ), without developing bronchiolitis.*

**Conclusions.** *The study results revealed two clinical phenotypes of bronchial obstruction in children under 5 years of age; this will make possible an individualized approach in treating children with wheezing.*

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** дети, астма, визинг, фенотип.

**Актуальность.** Бронхообструктивный синдром – один из самых часто –встречающихся в педиатрической практике. Однако, у детей до 5 лет установить его причину и назначить соответствующее лечение достаточно трудно.

**Материалы и методы.** Были изучены 244 случая синдрома бронхообструкции, из которых –150 детей, госпитализированных в специализированное отделение Института Матери и Ребенка с ОРВИ и 75 детей – с бронхиальной астмой. Для создания базы данных использовался специально разработанный опросник. Статистическая обработка материала была выполнена с применением программного набора SPSSv6.0.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследования случай-контроль выявили различные фенотипические проявления бронхообструктивного синдрома у детей младше 5 лет: у детей с бронхообструкцией инфекционного генеза чаще встречались одышка смешанного характера ( $p < 0,0001$ ), пневмония и бронхолит ( $p < 0,0001$ ), лихорадка ( $p < 0,05$ ), сонливость ( $p < 0,05$ ) и психомоторное возбуждение ( $p < 0,05$ ). Для детей с бронхообструктивным синдромом аллергического генеза характерными признаками являлись экспираторная одышка ( $p < 0,0001$ ) и ночные приступы сухого кашля ( $p < 0,0001$ ), бронхолит в этой группе детей практически не наблюдался.

**Выводы.** В результате исследования были выявлены два фенотипа бронхообструктивного синдрома у детей до 5 лет, что позволит дифференцированно подходить к лечению данного контингента пациентов.

**Introducere.** Până în prezent este o provocare pentru clinicieni diferențierea rapidă și corectă a obstrucției bronșice de genăză atopică și infecțioasă, cu stabilirea unui diagnostic veridic și prescrierea terapiei oportune la copiii de vârstă fragedă. La copii cu vârsta de  $\leq 5$  ani este greu de stabilit cu certitudine diagnosticul de AB, deoarece semne episodice de afectare a aparatului respirator cum ar fi wheezingul, tusea sunt frecvente și la copii fără AB, îndeosebi la cei cu vârsta cuprinsă între 0 - 2 ani [3,6]. Wheezingul recurent poate fi prezent la majoritatea copiilor cu vârsta de  $\leq 5$  ani [2,4], de regulă pe fundalul suportării IRA a căilor superioare. Aprecierea faptului este episodul de wheezing o manifestare de debut a astmului bronșic sau o consecință a suportării IRA este dificilă. Aceste date sunt în concordanță cu numeroase cercetări, care susțin că, la începutul vieții, mulți copii suportă episoade de *wheezing* asociate cu infecții respiratorii. Aceste infecții care decurg cu *wheezing* sunt multiple și includ agenți patogeni ca virusul respirator sincițial (VRS), rinovirusul (HRV), metapneumovirusul, parainfluenza, coronavirusul etc. Pentru cei mai mulți dintre sugari, numărul episoadelor de infecții respiratorii va diminua pe parcursul copilăriei, dar pentru unii indivizi aceste episoade pot marca debutul astmului bronșic.

Totodată, prezența maladiilor alergice în anamneza familială și a atopiei sau sensibilizării către alergeni sunt factori prognostici suplimentari, deoarece sensibilizarea precoce către alergeni crește probabilitatea că la copiii cu wheezing se va dezvolta ulterior AB [4,7].

La copii sub 5 ani astmul bronșic este dificil de diagnosticat, iar metodele de evaluare se bazează în special pe aspecte clinice, fără a fi susținute de informații obiective, cum ar fi măsurarea funcției pulmona-

re, aprecierea oxidului nitric (FeNO) în aerul expirat, metode ce nu pot fi efectuate la copiii acestei grupe de vârstă [4]. Totuși, terapia recomandată trebuie să fie eficientă și sigură pentru toți copiii.

**Scopul** studiului a fost stabilirea particularităților fenotipice ale obstrucției bronșice de genăză atopică și infecțioasă la copiii de 0-5 ani.

**Materiale și metode** A fost realizat un studiu caz-control pe un eșantion de 225 copii, spitalizați în secțiile specializate ale IMSP IMȘIC. Lotul I a inclus 75 copii cu astm bronșic în exacerbare, spitalizați în secția de alergologie. Iar lotul II (grup de control) – 150 copii cu sindrom obstructiv de genăză infecțioasă, tratați în secția pneumologiei pediatrică.

Vârsta medie a copiilor din lotul I era de  $41,1 \pm 1,5$  luni, iar a celor din lotul II de  $17,8 \pm 1,2$  luni. În studiu au fost incluși copii ce manifestau episoade bronho-obstructive primare sau repetate. Actualul episod de obstrucție bronșică a fost analizat minuțios utilizând chestionarul special elaborat, documentația medicală, efectuând examenul medical complex al copiilor. Printre subiecții studiului au prevalat băieții în ambele loturi, astfel în lotul pacienților cu obstrucție bronșică de genăză atopică (AB) raportul băieților către fete a constituit 1 : 1,6 cazuri, iar în grupul pacienților cu sindrom obstructiv de genăză infecțioasă alcătuind – 1 : 2 cazuri, diferențe statistice veridice între loturi nu se atestă ( $p > 0,05$ ). Predominarea băieților în lotul de bază corespunde datelor literaturii de specialitate, conform căreia debutul AB la băieți are loc mai devreme decât la fete.[1,4]

Prelucrarea statistică a materialului a fost efectuată cu aplicarea setului de programe statistice SPSSv 6.0.

**Rezultate și discuții.** Efectuând analiza comparativă între loturile de copii incluși în studiu, am punc-

tat similitudinile și diferențele caracteristice tipurilor de obstrucție bronșică studiate.

Rezultatele cercetării noastre au demonstrat că antecedent apariției obstrucției bronșice mulți dintre copii au prezentat maladii alergice. Astfel, numărul pacienților care au suportat dermatită atopică pe parcursul primului an de viață era mai mare în grupul pacienților cu obstrucție bronșică de geneză atopică ( $54,7 \pm 5,8\%$  și  $40,7 \pm 4,0\%$  respectiv,  $p > 0,05$ ). Manifestări alergice suportate anterior sau concomitent cu actualul episod de obstrucție bronșică cert mai frecvent s-au atestat în

lotul pacienților cu AB: dermatită atopică –  $36,0 \pm 5,5\%$  cazuri, alergie alimentară –  $37,3 \pm 5,6\%$  cazuri, alergie medicamentoasă –  $16 \pm 4,2\%$  cazuri, iar polinoză sau rinită alergică –  $14,7 \pm 4,0\%$  cazuri (tab.1). În lotul pacienților cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă cazurile de dermatită atopică au constituit  $22 \pm 3,4\%$  cazuri, de alergie alimentară –  $18,7 \pm 3,2\%$ , alergie medicamentoasă –  $6 \pm 1,9\%$ , polinoză/rinită alergică –  $0,7 \pm 0,7\%$ . Astfel, manifestările alergice cel mai frecvent suportate de către subiecții ambelor loturi au fost dermatita atopică și alergia alimentară (fig.1.).

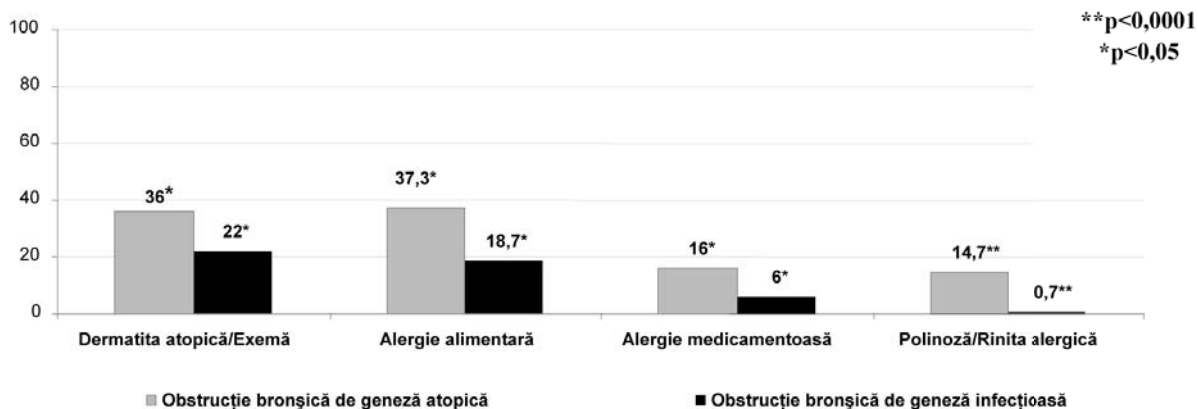


Fig. 1. Ponderea manifestărilor atopice suportate antecedent cazului de obstrucție la copiii cercetați (%)

Aproape 2/3 de copii au fost incluși în studiu pe parcursul primelor șapte zile de la debutul episodului de obstrucție bronșică.

Accesul de sufocare a fost primar pentru  $51,3 \pm 4,08\%$  dintre pacienții cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă, în cazuri unice părinții nu au putut preciza dacă accesul este primar sau repetat. În grupul pacienților cu AB confirmat la toți pacienții accesul de obstrucție era unul repetat.

Datele clinico-anamnestice demonstrează că în majoritatea cazurilor accesul de sufocare este asociat cu semne clinice de IRA: la pacienții din lotul cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă prezentul acces practic în toate cazurile, se asocia cu suportarea IRA, iar pacienții lotului cu obstrucție bronșică de geneză atopică prezentau această asociere în  $61,3 \pm 5,6\%$  cazuri,  $p < 0,0001$ .

Simptomatologia respiratorie a fost prezentă în toate cazurile incluse în studiu (tab.1). Unul dintre semnele de bază ale sindromului obstructiv bronșic – wheezingul a fost relatat la  $66,7 \pm 5,4\%$  pacienți din lotul I (cu obstrucție bronșică de geneză atopică) și la  $62 \pm 3,9\%$  dintre pacienții din lotul II (cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă ( $p > 0,05$ )). Analizând corelarea wheezingului cu ciclul respirator, ceea ce ne relatează despre gradul de severitate al obstrucției bronșice, am depistat că wheezingul de la începutul expirației a fost prezent la  $4,0 \pm 2,3\%$  din pacienții lo-

tului I și la  $2,7 \pm 1,3\%$  din pacienții lotului II. Prezența wheezingului numai la sfârșitul expirației (un semn al obstrucției mai ușoare) a fost la  $45,3 \pm 5,8\%$  copii cu obstrucție bronșică de geneză atopică vs  $39,3 \pm 3,9\%$  copii cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă. Wheezingul asociat cu respirație stridorosă (șuier atât la inspir cât și la expir) a fost prezent la  $17,3 \pm 4,4\%$  din pacienții lotului I contra  $18 \pm 3,1\%$  pacienți din lotul II ( $p > 0,05$ ). Astfel, conform datelor obținute, wheezingul este un simptom comun și nu poate fi utilizat în diagnosticul diferențial la copiii cu sindrom obstructiv de diferită geneză, având aceeași frecvență și caracter la copiii ambelor loturi.

Toți pacienții incluși în studiu prezentau tuse. În lotul pacienților cu AB tuse uscată au prezentat  $86,7 \pm 3,9\%$  copii, iar în lotul pacienților cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă –  $87,3 \pm 2,7\%$  ( $p > 0,05$ ); tuse lătrantă cu voce răgușită –  $8,0 \pm 3,13\%$  și  $10,7 \pm 2,52\%$  respectiv ( $p > 0,05$ ). Totodată, tuse în accese pe parcursul zilei cu o diferență statistic semnificativă a fost mai frecvent prezentă la pacienții cu AB –  $42,7 \pm 5,7\%$  și  $22,7 \pm 3,4\%$  respectiv ( $p < 0,05$ ).

Caracteristica clinică distinctivă la copiii celor două loturi este prezența acceselor de tuse nocturnă. Astfel, accesele de tuse uscată nocturne au fost de 3 ori mai frecvente în lotul pacienților cu obstrucție bronșică de geneză atopică, comparativ cu cea infecțioasă:  $64,0 \pm 5,5\%$  contra  $20,7 \pm 3,3\%$ ,  $p < 0,0001$ .

Prezența dispneei a fost depistată la majoritatea subiecților studiului. Astfel, dispneea expiratorie cu o frecvență statistic veridică a fost prezentă mai des la pacienții cu obstrucție bronșică de geneză atopică constituind  $68 \pm 5,4\%$ , contra  $30,7 \pm 3,7\%$  la pacienții cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă,  $p < 0,0001$ . O proporție inversă a fost obserată referitor la dispneea mixtă: aceasta a fost considerabil mai frecvent atestată la pacienții cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă, alcătuiind  $63,3 \pm 3,9\%$  contra  $24,0 \pm 4,9\%$ ,  $p < 0,0001$ . Astfel conform datelor obținute în studiul dat, tipul dispneei poate servi drept criteriu distinctiv în diagnosticul diferențial al sindromului obstructiv bronșic la copii mici (tab.1).

Analizând datele ce reflectă tropismul infecției că-

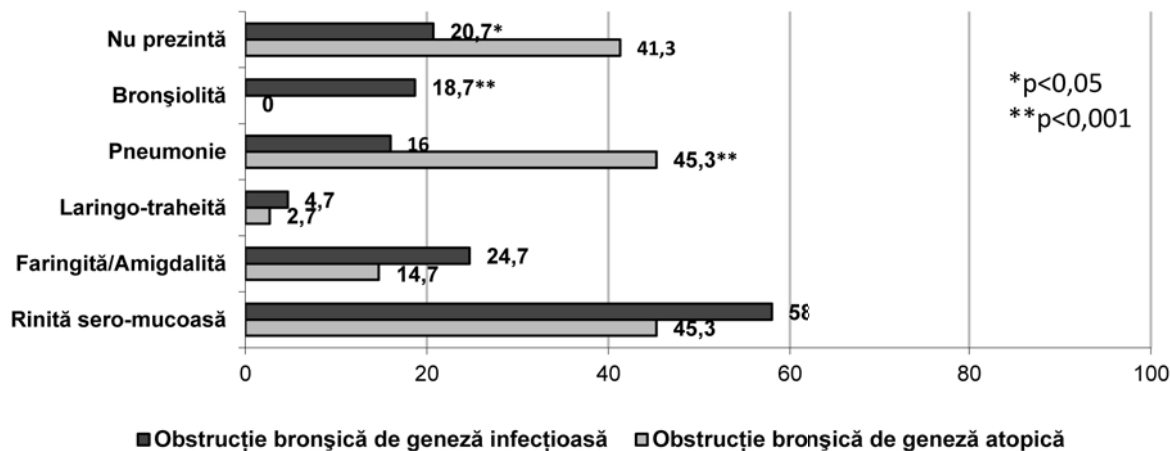


Fig. 2. Tropismul infecției către căile aeriene superioare și inferioare la pacienții cu sindrom obstructiv de geneză atopică și infecțioasă (%)

Bronșiolita acută este cel mai frecvent sindrom bronșiolar acut de tip obstructiv semnalat în primii ani de viață este, fiind cauzată în 70% cazuri de virusul sincițial respirator (VRS). [5]. Diagnosticul de bronșiolită acută a fost stabilit doar la pacienții lotului cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă, constituind  $18,7 \pm 3,2\%$  cazuri,  $p < 0,0001$ .

Efectuând examenul clinic al pacienților am observat unele legități. Tabloul auscultativ în cazul exacerbării obstrucției bronșice atopice s-a caracterizat prin prezența respirației atenuate, expir prelungit ( $69,3 \pm 5,0\%$ ), raluri uscate sibilante ( $73,3 \pm 5,1\%$ ). La pacienții cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă, pe lângă prezența expirului prelungit ( $59,3 \pm 4,01\%$  cazuri) și ralurilor uscate sibilante ( $73,3 \pm 3,6\%$ ) în cazul pacienților diagnosticați cu pneumonie acută, s-au diagnosticat raluri umede bilateralele ( $10 \pm 2,5\%$  cazuri), raluri umede locale unilaterale ( $19,3 \pm 3,2\%$  cazuri  $p < 0,05$ ) și raluri crepitante ( $9,3 \pm 2,4\%$  cazuri  $p < 0,05$ ).

Simptomatologia extrarrespiratorie a fost prezentă la copiii din ambele loturi, însă pacienții din lotul II aveau mult mai des semne extrarrespiratorii (fig.3.). Astfel, la ei maladia s-a manifestat mai frecvent prin

tre căile respiratorii superioare am constatat că pacienții cu obstrucție bronșică infecțioasă cert mai frecvent prezintă faringită, amigdalită, laringo-traheită. Astfel, doar  $20,7\% \pm 3,3$  pacienți nu au prezentat semne ale acestor boli vs  $41,3\% \pm 5,7$  în lotul pacienților cu astm bronșic,  $p < 0,0001$  (fig.2).

În cadrul studiului nostru asocierea sindromului obstructiv bronșic cu prezența afectării căilor aeriene inferioare s-a depistat cert mai frecvent la pacienții cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă (fig.2). Astfel, pneumonie acută s-a diagnosticat clinic și radiologic preponderent la pacienții cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă, alcătuiind  $45,3 \pm 4,1\%$  cazuri contra  $16,0 \pm 4,20\%$  cazuri la pacienții cu sindrom obstructiv de geneză atopică ( $p < 0,0001$ ).

febră, vome, inapetență. Febra s-a constatat la pacienții cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă în  $64,7 \pm 3,9\%$  cazuri, iar în lotul pacienților cu obstrucție bronșică atopică în doar  $48 \pm 5,8\%$  cazuri ( $p < 0,05$ ).

Totodată, în grupul pacienților cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă semnele de afectare a sistemului nervos central au fost statistic veridic mai des întâlnite comparativ cu pacienții cu obstrucție bronșică de geneză atopică: somnolența a fost prezentă în  $27,3 \pm 3,6\%$  cazuri contra  $12,0 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ); agitație psiho-motorie s-a atestat în  $31,3 \pm 3,8\%$  și  $14,7 \pm 4,1\%$  cazuri respectiv ( $p < 0,05$ ).

Suprapunerea datelor clinico-anamnestiche la copiii cercetați a evidențiat un tablou clinic mai variat și manifest la copiii cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă comparativ cu cei cu obstrucție de geneză atopică (AB) (tab.1).

Astfel, deși în baza wheezingului – simptomului principal al obstrucției bronșice - este dificil de concluzionat care este geneza procesului patologic. Însă cercetarea minuțioasă clinică a pacientului în perioada acută a maladii poate oferi criterii convingătoare în favoarea genezei infecțioase sau, invers, atopice, ceea

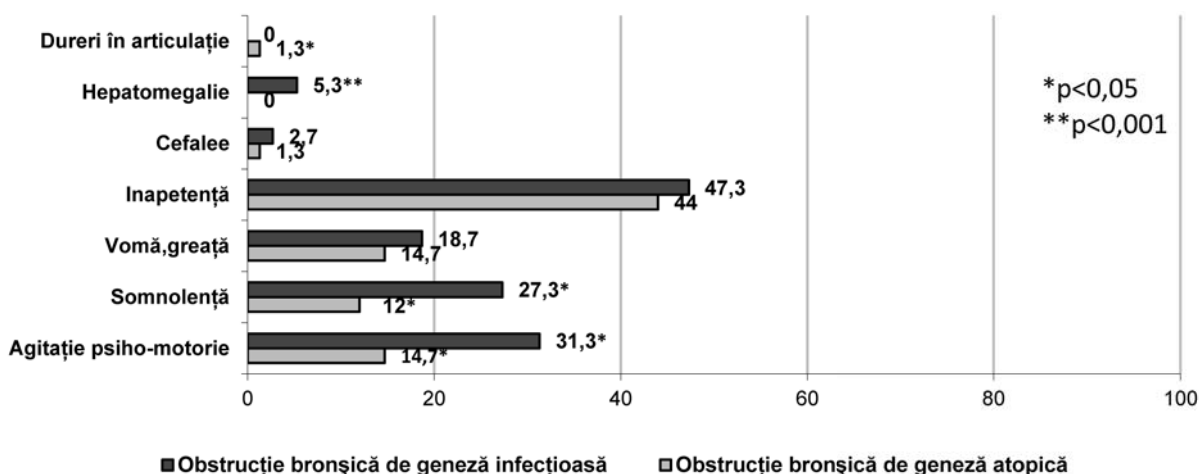


Fig. 3. Frecvența semnelor extrarespiratorii la pacienții cu sindrom obstructiv de genăză atopică și infecțioasă (%)

ce ajută clinicienii la selectarea tacticii terapeutice corecte.

Rezultatele studiului realizat de noi au servit drept baza teoretică pentru delimitarea fenotipurilor sindromului obstructiv la copii. Deci, criteriile clinice distinctive pentru copiii cu sindrom obstructiv infecțios sunt: cert mai rar decât cei cu sindrom atopic prezintă accese de tuse nocturne ( $20,7 \pm 3,3\%$  vs  $64 \pm 5,5\%$ ;  $p < 0,0001$ ), dar cert mai frecvent – dispnee, preponderent mixtă ( $63,3 \pm 3,9\%$  vs  $24 \pm 4,9\%$ ;  $p < 0,0001$ ); pneumonii și bronșiolită ( $45,3 \pm 4,1\%$  și  $18,7 \pm 3,2\%$ ;  $p < 0,0001$ ), auscultativ caracterizate prin raluri umede localizate

sau crepitante ( $19,3 \pm 3,2\%$  și  $9,3 \pm 3,2\%$ ;  $p < 0,0001$  și  $p < 0,05$ ); net mai frecvent prezintă rino-conjunctivită ( $58 \pm 4,0\%$ ;  $p < 0,05$ ); asociază mai frecvent semne extrarespiratorii (febră în  $64,7 \pm 3,9\%$  cazuri,  $p < 0,05$ ; somnolență sau letargie în  $27,3 \pm 3,6\%$ ,  $p < 0,0001$ ; agitație, excitare – în  $31,3 \pm 3,8\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Copiii cu sindrom obstructiv de genăză atopică prezintă în special dispnee expiratorie ( $68 \pm 5,4\%$ ;  $p < 0,0001$ ) și cert mai frecvent accese de tuse uscată nocturne ( $64,0 \pm 5,5\%$ ;  $p < 0,0001$ ) și accese de tuse diurne  $42,7 \pm 5,7\%$ ,  $p < 0,05$ , ei practic nu dezvoltă bronșiolite (tab. 1).

Tabelul 1

#### Fenotipurile sindromului obstructiv la copii

Semne	Fenotipului sindromului obstructiv de genăză atopică	Fenotipul sindromului obstructiv de genăză infecțioasă	p
Alergie alimentară	+	+	<b>p=0,0031</b>
Alergie medicamentoasă	+	+	<b>p=0,026</b>
Dermatită atopică/Exema	+	+	<b>p=0,037</b>
Polinoză/Rinită alergică	+	+	<b>p=0,001</b>
Prezența IRA	+	+	<b>p&lt;0,0001</b>
Wheezing	+	+	p = 0.5576
Tuse uscată	+	+	p = 1.0000
Tuse diurnă în accese	+	+	<b>p=0,0030</b>
Tuse nocturnă în accese	+	+	<b>p&lt;0,0001</b>
Dispnee expiratorie	+	+	<b>p&lt;0,0001</b>
Dispnee mixtă	+	+	<b>p&lt;0,0001</b>
Raluri uscate bilaterale	+	+	p=1,00
Expir prelungit	+	+	p=0,18
Raluri umede locale	+	+	<b>p=0,0166</b>
Raluri crepitante	+	+	<b>p=0,02</b>
Febră	+	+	<b>p=0,02</b>
Somnolență, letargie	+	+	<b>p=0,01</b>
Copil agitat, excitat	+	+	<b>p=0,0092</b>
Bronșiolită	-	+	<b>p&lt;0,0001</b>
Pneumonie	+	+	<b>p&lt;0,0001</b>

## Concluzie:

În cadrul studiului caz-control au fost conturate fenotipurile sindromului obstructiv la copii < 5 ani: fenotipul sindromului obstructiv de geneză infecțioasă se caracterizează prin dispnee mixtă ( $p < 0,0001$ ), pneumonii și bronșiolită ( $p < 0,0001$ ), asociate cu semne extra-respiratorii, așa ca febră ( $p < 0,05$ ), somnolență ( $p < 0,05$ ) și agitație psiho-motorie ( $p < 0,05$ ). Pentru copiii cu sindrom obstructiv de geneză atopică sunt sugestive dispneea expiratorie ( $p < 0,0001$ ) și accesele de tuse uscată nocturne ( $p < 0,0001$ ), în asociere cu maladii alergice, așa ca alergia alimentară, alergia medicamentoasă, dermatita atopică/eczema și polinoza/rinita alergică.

## Bibliografie

1. Bisgaard H., Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*

2007;42:723-8.

2. Caudri D, Wijga A, CM AS., et al. Predicting the long – term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J. Allergy Clin Immunol* 2009; 124:903-10e1-7.

3. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007;251:20,2–5.

4. Global Initiative for Asthma, 2014

5. Howard M, Corneli, Josef J, Richard. Holubcov et al. Bronchiolitis Clinical Characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatric Emergency Care* 2012, Vol.28,(2) P 99-103.

6. Pedersen S. Preschool asthma-not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J.* 2007;16:4–6.

7. Sly PD, Boner AL., Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.

© Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Natalia Ușurelu, Elena Halabudenco, Ludmila Ețco, Viorica Secieru, Veronica Nour, Sacara Victoria, M. Stratila

Mariana Sprincean<sup>1, 2</sup>, Natalia Barbova<sup>1, 2</sup>, Natalia Ușurelu<sup>1</sup>, Elena Halabudenco<sup>1</sup>, Ludmila Ețco<sup>1, 2</sup>, Viorica Secieru<sup>1</sup>, Veronica Nour<sup>1</sup>, Sacara Victoria<sup>1</sup>, M. Stratila<sup>1</sup>

## ROLUL CONSULTULUI MEDICO-GENETIC ÎN PROFILAXIA BOLILOR GENETICE PRIN DIAGNOSTIC CITOGENETIC PRENATAL

<sup>1</sup> - IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

<sup>2</sup> - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

### SUMMARY

#### THE ROLE OF MEDICAL-GENETIC COUNSELING IN THE PROPHYLAXIS OF GENETIC DISEASES BY PRENATAL CYTOGENETIC DIAGNOSIS

**Key words:** genetic counseling, prophylaxis, prenatal cytogenetic diagnosis, genetic diseases.

**Background:** *The role of genetic counseling in the prevention system of genetic diseases is emphasized in the study. The main prophylaxis measures and prenatal cytogenetic diagnosis methods applied to pregnant women of risk group are identified by authors.*

**The scope of the work is to highlight the role of genetic counselling and PCD for identification of chromosomal abnormalities in fetuses at early stages of intrauterine development.**

**Materials and methods:** *The process of investigation included the prospective medical – genetic counselling with the purpose of identification of the target group consisting in 13532 pregnant women of the risk-group, being prescribed to be examined in CRHMG, in the period 2005-2015; a) group I: 5662 (41,8 ± 0,4%) - pregnant women from medium and high risk group; b) group II: 7870 (58,2 ± 0,4%) - pregnant women from low risk group.*

**Results:** *In the structure of fetal chromosomal abnormalities, diagnosed in fetus until 22 weeks of gestation, the most common is Down syndrome - 88 cases (1,6±0,18%), Edwards syndrome - 24 cases (0,4±0,09%) and Patau syndrome - 9 cases (0,2±0,06%), Turner syndrome - 8 cases (0,16±0,05%), Klinefelter syndrome - 11 cases (0,2±0,07%), triple X syndrome - 6 fetuses (0,1±0,05%), triploidy - 6 fetuses (0,1±0,05%) and 37 fetuses (0,6±0,1%) with other structural chromosomal syndromes. The research and evaluation of results of cytogenetic prenatal diagnosis – karyotyping, allowed prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in 189 cases, which was 3,3±0,3% of total amount of pregnant women who carried out DPC in concerned period.*

**Conclusions:** *The medical-genetic counseling and the method of CPD contributes to reducing the frequency of chromosomal abnormalities in newborns.*

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ МЕТОДОМ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

**Ключевые слова:** *медико-генетическое консультирование, профилактика, пренатальная цитогенетическая диагностика, генетические болезни.*

*В исследовании показана роль медико-генетического консультирования в системе предупреждения генетических заболеваний. Определены основные меры профилактики и методы пренатальной диагностики у беременных из группы риска.*

**Материал и методы:** *В ретро- и проспективное исследование было включено 13532 беременных женщин из „группы риска”, направленных для медико-генетического консультирования в ЦРЗМГ в 2005-2015 годах.*

**Результаты:** *Амниоцентез с исследованием кариотипа плода определил численные и структурные хромосомные аномалии плодов у 189-и пациенток (3,3±0,3%). Из них: синдром Дауна (n=88, 1,6±0,18%), синдром Патау (n=49, 0,2±0,06%), синдром Эдвардса (n=24, 0,4±0,09%), синдром Тернера (n=8, 0,16±0,05%), синдром Клайнфельтера (n=11, 0,2±0,07%), другие хромосомные аномалии (n=37, 0,6±0,1%).*

**Выводы:** *Применение медико-генетического консультирования и методов пренатальной диагностики (УЗИ плода, биохимический скрининг, кариотипирование) позволили снизить частоту хромосомных аномалий и врожденных пороков развития.*

Consultul medico-genetic reprezintă una dintre cele mai răspândite și eficiente metode de diagnostic și profilaxie a patologiilor congenitale și ereditare. În sistemul de preîntâmpinare al bolilor ereditare, consultul medico-genetic este considerat pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile medicale, genetice, psihologice, pedagogice și sociale. Problematika profilaxiei malformațiilor congenitale este una foarte complexă și actuală la etapa de azi a dezvoltării științei medicale și geneticii. Această problemă este determinată de frecvența înaltă a malformațiilor congenitale și a bolilor ereditare la nou-născuți. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, anual se nasc circa 7,5 mln. de copii cu grave malformații congenitale, anomalii cromozomiale și boli genetice [7]. Conform datelor Registrului Național al Malformațiilor Congenitale (CSRGM), incidența malformațiilor congenitale și a anomaliilor cromozomiale la 1000 de nou-născuți în perioada 2006-2010 a înregistrat o medie de 18,92%, iar în anii 2010-2014 media a fost de 17,49%. În structura cauzelor mortalității infantile în anii 2007-2008 malformațiile congenitale s-au plasat pe al doilea loc, constituind 25,2 % în anul 2007 și 32,1 % în anul 2008 din numărul total al copiilor sub un an de viață, iar în anul 2012 - pe primul loc [4]. Impactul major al frecvenței acestor stări patologice la copii se explică prin faptul că influența anumitor factori teratogeni și mutageni pe parcursul perioadelor precoce ale ontogenezei generează apariția modificărilor genotipice și fenotipice la fete.

Consultul medico-genetic reprezintă veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu țel de profilaxie a bolilor ereditare și a patologiilor malformative fetale [8]. Scopul consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului

nașterii unui copil cu patologii ereditare și congenitale, în explicarea posibilității unei evoluții nefavorabile a sarcinii și în ajutorul femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie vizavi de nașterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate revine diagnosticului genetic prenatal pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale, care se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biologic și ecografic, precum și utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic și molecular-genetic.

Diagnosticul anomaliilor cromozomiale, utilizând tot arsenalul de biotehnologii, trebuie efectuat în perioada prenatală [2, 6]. Esența și valoarea diagnosticului prenatal citogenetic sunt determinate în special de informația cu privire la genotipul și manifestările fenotipice la fete și evitarea nașterii copiilor cu patologii genetice. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere luându-se în considerare prognosticul vital, calitatea vieții. În unele situații și cazuri când sunt diagnosticate patologii grave la făt incompatibile cu viața, avortul terapeutic poate și trebuie să devină o soluție salvatoare, deoarece mai important este să trăiești, dar să trăiești sănătos. Decizia de a păstra sau nu sarcina revine cuplului, părinților și/sau viitoarei mame. Metodele de diagnostic prenatal citogenetic sunt considerate niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul genetician în cadrul consilierii medico-genetice informează corect și complet, pe înțelesul persoanei investigate, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații [10, 13]. În cadrul consultului medico-genetic prenatal al bolilor ereditare în relația medic-pacient se impune respectarea principiilor bioetice de bază.



Diagnosticul pentru anomalii cromozomiale fetale se realizează la nivel populațional prin intermediul tehnologiilor de diagnostic citogenetic prenatal. Dintre metodele invazive de diagnostic prenatal cel mai frecvent se indică amniocenteza, cu studiul cariotipului fetal la a 16–18 s. a. Cunoașterea și efectuarea testărilor prenatale în I și al II-lea trimestru de sarcină trebuie să devină prioritară. Este cunoscut faptul că 5-10% de copii cu anomalii cromozomiale se nasc în familiile din „grupul de risc”, iar 95% - 90% în familiile care nu au avut indicații pentru efectuarea unui consult medico-genetic [4, 9]. Aceasta se explică prin faptul că în orice familie și cuplu sănătos, gradul de risc genetic este de 3-5 %. Oricine poate, accidental, intra în categoria de risc genetic sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării testelor prenatale. Screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării timpurii a afecțiunilor fetale grave la termene precoce de sarcină. Totodată, permite selectarea unui anumit grup de gravide pentru diagnosticul prenatal invaziv – amniocenteza, prin cercetarea citogenetică a culturilor de amniocite fetale [5, 11].

Diagnosticul citogenetic prenatal are o însemnătate excepțională pentru consultul medico-genetic, deoarece permite trecerea de la probabilitate la prognosticul concret al sănătății copilului în grupele cu risc genetic înalt pentru anomalii cromozomiale. Selecția gravidelor pentru diagnosticul prenatal citogenetic este efectuată de medicii geneticieni conform indicațiilor clinice: vârsta avansată a genitorilor, nașterea anterioară a unui copil cu patologii cromozomiale, cu malformații congenitale unice sau multiple, părinți purtători de aberații cromozomiale echilibrate sau mozaici, markeri ecografici pentru patologia cromozomială, acțiunea factorilor mutageni asupra embrionului în primul trimestru de sarcină, cupluri cu avorturi spontane repetate în anamneză etc.[3].

Pornind de la aspectele sus-menționate, **scopul lucrării** de față constă în evidențierea rolului consultului medico-genetic în profilaxia bolilor genetice prin diagnostic citogenetic prenatal și identificarea anomaliilor cromozomiale la etapele timpurii de dezvoltare intrauterină. În vederea atingerii scopului definit, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Diagnosticarea cât mai timpurie (până la 16 s.a.) a markerilor pentru anomalii cromozomiale la feteși în baza datelor examenului clinico-genealogic, ecografic, screeningului biochimic în vederea indicării analizei citogenetice (DCP cu studiul cariotipului fetal);

2. Determinarea incidenței anomaliilor cromozomiale la feteși diagnosticate prenatal în perioada primelor 21 săptămâni de gestație;

3. Evaluarea rezultatelor diagnosticului prenatal genetic invaziv la gravide în primele două trimestre de sarcină și studierea structurii anomaliilor cromozomiale fetale;

4. Elaborarea algoritmilor de profilaxie și diagnostic genetic al femeilor însărcinate din grupul de risc în cadrul consultului medico-genetic.

**Materiale și metode.** În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic prospectiv, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 13 532 de femei însărcinate din grupul de risc, trimise spre examinare în Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală din cadrul Institutului Mamei și Copilului, în perioada 2005-2015. Dintre acestea, 5662 (41,8 ± 0,4%) de femei au efectuat diagnosticul citogenetic prenatal (DCP): amniocenteza și biopsia de vilozități coriale. Pacientele au fost împărțite în două loturi clinice:

- Lotul I – 5662 (41,8 ± 0,4%) gravide din grupul de risc genetic mediu și sporit, cu antecedente eredocolaterale și obstetricale agravate (gradul de risc > 6 %);

- Lotul II – 7870 (58,2 ± 0,4%) gravide din grupul de risc genetic mic (gradul de risc < 6 %).

În timpul consultului medico-genetic al gravidelor a fost colectată informația necesară referitoare la datele anamnestice care au permis alcătuirea pedigree-ului, arborelui genealogic al fiecărei familii. Culegerea datelor anamnestice (anamneza eredocolaterală, obstetricală), studiul datelor de laborator și al testelor genetice au permis calcularea gradului de risc genetic la categoriile de femei investigate.

Criteriile de selecție a gravidelor în grupul de risc mediu și sporit au fost: evoluția nesatisfăcătoare a sarcinii - femei cu anamneza obstetricală agravată, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, avorturi spontane în anamneză, oligo- și polihidramnios; markeri ecografici pentru aberații cromozomiale; vârsta avansată a părinților (maternă peste 35 ani, paternă peste 40 ani); prezența în familie a unor copii cu retard psihic și fizic; unul din părinți este purtător de aberație cromozomială structurală echilibrată; nașterea copiilor cu malformații congenitale, defecte de tub neural, spina bifida; acțiunea radiației ionizante în timpul sarcinii; utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MC, în perioada periconcepțională etc.

Pentru diagnosticarea anomaliilor cromozomiale la feteși s-a propus utilizarea în complex a metodelor de diagnostic prenatal, atât cele invazive cât și cele neinvazive, care s-au completat reciproc una pe cealaltă.

Examenul ecografic s-a indicat tuturor femeilor însărcinate pentru determinarea exactă a termenului sarcinii, aprecierea dezvoltării fetale și diagnosticarea patologiilor malformative fetale, corelându-se datele acestuia în mai multe etape de examinare. Ultrasonografia fătului s-a efectuat la termene informative de vizualizare a anomaliilor fetale și a markerilor ecografici pentru aberații cromozomiale: la 11 – 13s.a.+6 z., la 16 – 18 s.a. și la 20 – 21 s.a.

Diagnosticul citogenetic prenatal - amniocenteza cu studiul cariotipului fetal - s-a efectuat la 4731 de gravide din grupul de risc mediu și sporit la a 16 – 18-a s. a.

**Rezultate și discuții:** Gravidele din grupul de risc s-au adresat pentru consult medico-genetic la indicațiile medicului de familie și ginecologului, conform

programului UNIC al asigurării obligatorii de asistență medicală. Vârsta femeilor din grupul de risc mediu și sporit incluse în studiu a fost cuprinsă între 17 și 44 ani (media 26,1±5,3 ani). Termenul sarcinii la momentul adresării la specialistul genetician a fost de la 6 s.a. până la 22 s.a. (media 14±5,1 s.a.).

Tabelul 1

Distribuția gravidelor conform vârstei

Loturile de studiu	Vârsta, ani								Vârsta medie M±m %
	17 – 24 ani		25 – 29 ani		30 – 35 ani		36 – 44 ani		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Lotul I (n = 5662)	773	13,6	1186	20,9	2264	40,0	1439	25,5	31 ± 5,6
Lotul II (n = 7870)	2991	38,0	3183	40,4	1656	21,1	40	0,5	23 ± 4,8

Se știe că există o corelație între vârsta gestantei și riscul apariției anomaliilor cromozomiale la fetuși. Acest fapt ne-a determinat să divizăm gravidele din cele două loturi de studiu conform criteriului de vârstă. Observăm din tabel că mai mult de jumătate din femei au vârsta între 25 – 35 ani (lotul I – 60,9 % și 61,5 % - lotul II). În lotul I se înregistrează o tendință

de creștere a numărului de paciente cu vârsta de 30-35 ani (40,0%) și 36-44 ani (25,5%), în timp ce lotul II include cel mai numeros grup de gravide sub 29 ani. Astfel, cea mai mare cotă a pacienților cercetate din lotul II au avut vârsta de 25-29 de ani cu 40,4%, urmată de categoria de vârstă 17-24 ani cu 38,0% cazuri (figura 1).

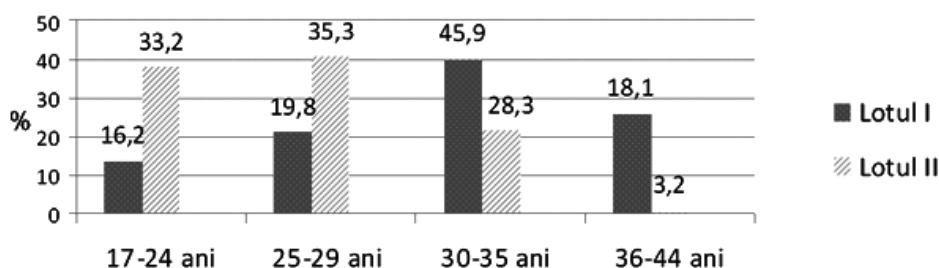


Fig. 1. Distribuția gravidelor conform vârstei

Atragem atenția asupra faptului că în familiile și cuplurile practic sănătoase gradul de risc genetic este de 3-5 % [1]. Oricine poate accidental intra în categoria de risc genetic sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia în-

sărcinată justifică necesitatea efectuării testelor genetice prenatale.

În pofida acestor argumente bine cunoscute, doar 11% din femeile investigate au fost consultate preconcepțional de către genetician în scop profilactic,

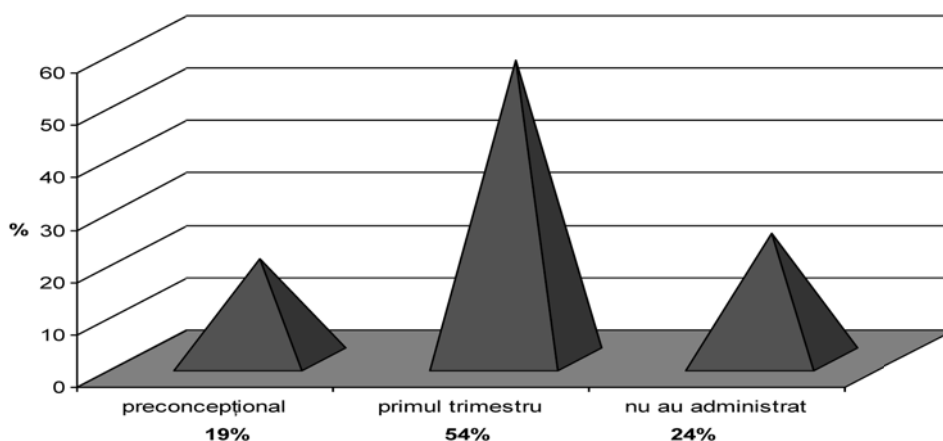


Fig.2. Folosirea acidului folic de către gravide

iar la indicațiile specialistului acestea și încă 8 % de femei au utilizat acid folic înainte de conceperea sarcinii. Astfel, din studiul efectuat de noi, doar 19% din gravide au luat acid folic (400 - 800 μg/zi) înainte de conceperea sarcinii, 57 % în primul trimestru de sarcină și 24 % de femei însărcinate nu au folosit acid folic în timpul gravidității pre- și postconcepțional (fig. 2.).

Un alt aspect important este că luarea preconcepțională a acidului folic în doze profilactice preîntâmpină apariția defectelor de tub neural, spina bifida etc. [5]. Potrivit rezultatelor cercetărilor de specialitate, deficitul folatului activ la femei în perioada preconcepțională și în primul trimestru de gestație induce dezvoltarea anomaliiilor de dezvoltare ale sistemului nervos central, anencefalie, și alte malformații folat dependente, inclusiv MC de cord [2, 6].

Examenul ecografic efectuat până la termenul de 22 săptămâni de gestație a permis identificarea prenatală a markerilor pentru aberații cromozomiale, depistarea patologiilor malformative fetale, ca și a diverselor anomalii de dezvoltare a sistemelor și organelor la făt. USG fătului s-a efectuat gravidelor incluse în studiu la termene informative de vizualizare a patologiilor malformative fetale: la 12-14 s.a., 17-18 s.a. și

20-21 s.a. S-a demonstrat că ecografia fătului efectuată la termenul de 11- 14 s.a. este informativă în vederea diagnosticării unor markeri ecografici specifici pentru malformații la făt și aberații cromozomiale în 86% cazuri.

Astfel, datorită examenului ecografic efectuat la gravide (loturile I și II) în mai multe etape de examinare, la termene informative de vizualizare a anomaliiilor de dezvoltare și markerilor ecografici pentru aberații cromozomiale (12-14 s.a., 17-18 s.a. și 20-21 s.a), au fost diagnosticate patologii fetale grave.

Diagnosticarea malformațiilor fetale grave, datele screeningului biochimic (valorile crescute sau micșorate ale alfa-fetoproteinei serice a gravidei) și ultrasonografic (markerii ecografici pentru patologii cromozomiale: îngroșarea pliului nucal, oasele nazale slab vizualizate, chisturi în plexul coroidal, ventriculomegalie, oligo- și polihidramnios ș. a.) au fost indicații directe pentru aplicarea metodelor invazive de diagnostic prenatal, însoțite de riscuri pentru sarcină de până la 0,6%. Diagnosticului prenatal genetic invaziv – amniocenteza cu studiul cariotipului fetal au fost supuse 5479 (40,5 ± 0,4%) de gravide din lotul I de studiu.

Tabelul 2

#### Metodele diagnosticului prenatal, anii 2005 - 2015

Metoda invazivă utilizată	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Biopsia corionului	22	24	19	21	29	27	3	7	14	9	8	183
Amniocenteza	305	369	434	482	398	389	443	531	616	764	748	5479
Total	327	393	453	503	427	416	446	538	630	773	756	5662

Din tabelul 2 se poate observa că, pe parcursul anilor 2005-2015 în Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală au fost efectuate 5662 de investigații citogenetice prenatale, dintre care: a) biopsia vilozităților corionului - 183 proceduri și b) amniocenteza – 5479 de investigații.

Anomaliile cromozomiale reprezintă modificări genetice care se produc ca rezultat al unor mecanisme cromozomiale specifice: segregare anormală a cromozomilor în meioză sau în mitoză, recombinare intercromozomială aberantă, reparare greșită a rupturilor cromozomilor. Astfel, menționăm încă un aspect foarte important, și anume că anomaliile cromozomiale se pot produce spontan ca urmare a mutațiilor „de novo”.

Diagnosticarea anomaliiilor cromozomiale la feteși prin metode citogenetice cu studiul cariotipului fetal al culturilor de amniocite a contribuit la depistarea abaterilor în cariotipul fetal înainte de nașterea acestora. În tabelul ce urmează sunt prezentate cazurile de anomalii cromozomiale fetale identificate pe parcursul anilor 2005-2015 la 189 (3,34±0,3%) de gravide.

Din tabelul 3 se poate observa că, din numărul total de femei incluse în studiu, cele mai multe anomalii cromozomiale sunt aneuploidiile, dintre care

trisomiile autosomale sunt cele mai frecvente: sindromului Down îi revin 88 (1,6±0,2 %) cazuri, sindromului Patau – 9 (0,2±0,06%) cazuri și sindromului Edwards – 24 (0,4±0,09%) cazuri. Au fost diagnosticate și anomalii gonosomale: sindromul Turner – 8 (0,17±0,06%) cazuri și sindromul Klinefelter – 11 (0,2±0,07%) cazuri. Pe parcursul anilor 2005–2015, au fost diagnosticați prenatal 6 (0,1±0,05%) feteși cu triploidii și 37 (0,6±0,1%) feteși cu alte sindroame cromozomiale structurale.

În situațiile când este diagnosticată o anomalie cromozomială numerică sau structurală incompatibilă cu viața avortul terapeutic poate fi o opțiune, îndreptățită juridic, dar controversată din punct de vedere etico-moral. În cadrul consultului medico-genetic aceste aspecte au fost analizate din toate punctele de vedere luându-se în considerare prognosticul vital, calitatea vieții. Pacientelor li s-a oferit consiliere medico-genetică. Decizia de a păstra sau nu sarcina a revenit cuplului și/sau viitoarei mame.

Screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării timpurii a afecțiunilor fetale grave la termene precoce de sarcină, totodată, permite selectarea unui anumit grup de gravide pentru diagnosticul prenatal

invaziv – de exemplu amniocenteza, fiind una dintre cele mai eficiente resurse medicale de preîntâmpinare a nașterii copiilor cu patologii genetice (sindromul Down și alte aberații cromozomiale) a fost indicată

gravidelor cu risc genetic înalt. Procedeele de diagnostic citogenetic prenatal au permis depistarea patologiei cromozomiale la feteși în perioade timpurii de dezvoltare intrauterină (16 – 18 s.a.), fără a dăuna sănătății mamei.

Tabelul 3

Dinamica anomaliilor cromozomiale diagnosticate prenatal în anii 2005 - 2015

Anomalia cromozomială	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total/ media
	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	M±m %
Sindr. Down	3 (1,6)	7 (3,7)	7 (3,7)	4 (2,1)	5 (2,6)	5 (2,6)	5 (2,6)	10 (5,3)	14 (7,4)	15 (7,9)	13 (6,9)	88 (1,6±0,2)
Sindr. Patau	1 (0,5)	-	2 (1,1)	-	-	2 (1,1)	1 (0,5)	-	1 (0,5)	2 (1,1)	-	9 (0,2±0,06)
Sindr. Edwards	-	4 (2,1)	3 (1,6)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,5)	4 (2,1)	24 (0,4±0,09)
Sindr. Turner	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	-	-	-	1 (0,5)	-	8 (0,1±0,06)
Sindr. Klinefelter	2 (1,1)	-	3 (1,6)	2 (1,1)	-	-	1 (0,5)	-	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	11 (0,2±0,07)
Triplo-X	-	-	-	-	-	1 (0,5)	-	3 (1,6)	-	1 (0,5)	1 (0,5)	6 (0,1±0,05)
Triploidii	2 (1,1)	-	-	1 (0,5)	1 (0,5)	-	1 (0,5)	-	-	1 (0,5)	-	6 (0,1±0,05)
Alte anom. cromozom	4 (2,1)	2 (1,1)	4 (2,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	5 (2,6)	3 (1,6)	6 (3,2)	6 (3,2)	37 (0,6±0,1)
<b>TOTAL</b>	<b>13 (6,9)</b>	<b>15 (7,9)</b>	<b>20 (10,6)</b>	<b>12 (6,3)</b>	<b>10 (5,3)</b>	<b>13 (6,9)</b>	<b>11 (5,8)</b>	<b>21 (11,1)</b>	<b>21 (11,1)</b>	<b>28 (14,8)</b>	<b>25 (13,2)</b>	<b>189 (3,3±0,3)</b>

Studiul realizat ne-a permis să utilizăm și să adaptăm, în cadrul consultului medico-genetic, unii algoritmi de profilaxie și diagnostic genetic al femeilor în-

sărcinate din grupul de risc pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale, la condițiile noastre de activitate.

#### Algoritmul diagnosticului prenatal

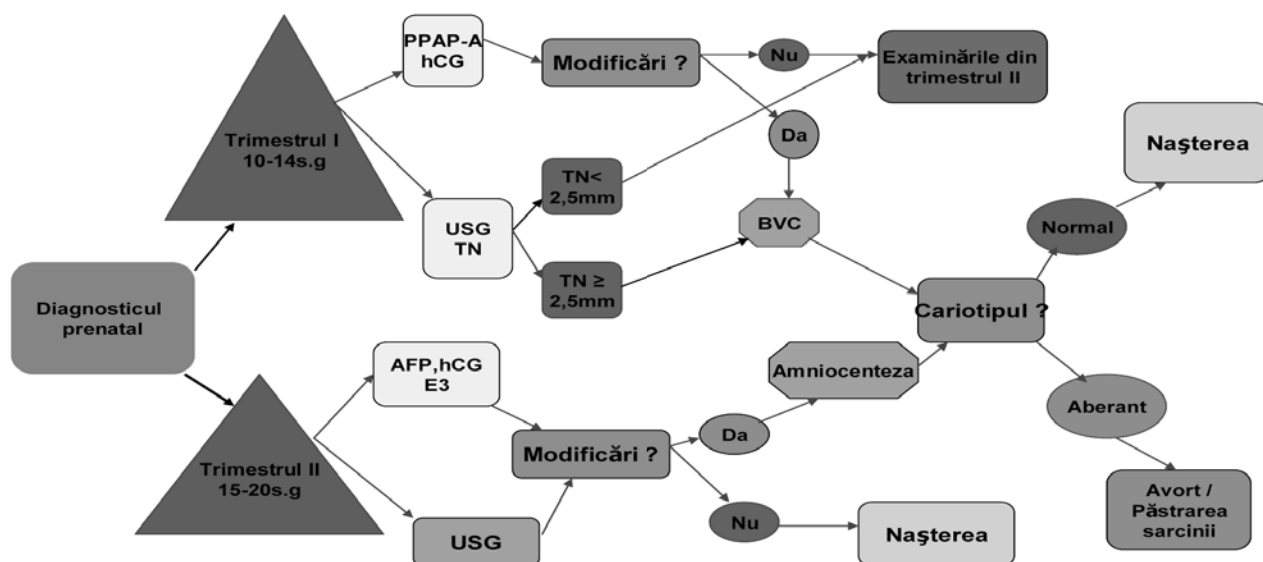


Fig. 4 Algoritmul diagnosticului prenatal pentru anomalii cromozomiale

Etapele algoritmului prezentat au facilitat conduita gravidelor din grupul de risc, care s-au adresat pentru consult medico-genetic. Femeile însărcinate au fost informate, consiliate și investigate în scopul diagnosticării patologiilor fetale grave încă începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică. În cadrul consilierii medico-genetice s-a atras atenția pacientelor că măsurile profilactice efectuate înainte de concepere și în primul trimestru de sarcină sunt necesare pentru prevenirea apariției anomaliilor de dezvoltare și malformațiilor congenitale.

Potrivit principiilor sale de bază, asistența medico-genetică, inclusiv diagnosticul prenatal, trebuie prestate celor ce au nevoie de ea, potrivit cu indicațiile medicale, indiferent de nivelul veniturilor acestora și altor condiții sociale și juridice. Diagnosticul prenatal (DP) se bazează pe principiul benevol. Esența și valoarea diagnosticului prenatal sunt determinate în special de informația cu privire la genotipul și manifestările fenotipice la fetuși și evitarea nașterii copiilor cu patologii genetice. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere luându-se în considerare pronosticul vital, calitatea vieții.

Consultul medico-genetic trebuie să anticipeze diagnosticul prenatal. Medicul genetician oferă femeii (cuplului) informația clinică ce se referă la afecțiunea discutată, evoluția bolii, inclusiv termenele de manifestare [3]. După confirmarea diagnosticului, orice decizie luată de femeie sau de cuplu, trebuie primită cu respect și ocrotită în limitele drepturilor familiei și normelor juridice ce determină principiile sociale și culturale ale fiecărei țări. Doar părinții, și în nici un caz lucrătorii medicali, iau decizii în privința sorții fătului. Consultul medico-genetic repetat se efectuează la indicații în cazul diagnosticului prenatal invaziv și altor teste genetice neinvazive și de laborator. În modul corespunzător, familia primește informații complete și semnează „Acordul informat cu privire la investigația sau testul genetic”, iar medicul genetician în activitatea sa clinică se conduce de principiile de bază.

### **Concluzii:**

**1. Consultul medico-genetic și metodele diagnosticului prenatal citogenetic (cariotiparea fetală) contribuie la diminuarea frecvenței anomaliilor cromozomiale la nou-născuți.**

2. Datorită metodelor de profilaxie secundară a patologiilor genetice a fost posibilă preîntâmpinarea nașterii a 189 (3,3±0,3%) copii cu anomalii cromozomiale, diagnosticate prenatal până la 21 săptămâni de gestație.

3. În structura anomaliilor cromozomiale fetale, diagnosticate la făt până la 22 s.a., cele mai frecvente sunt sindromul Down - 78 cazuri (1,6±0,18%), sindromul Edwards - 24 cazuri (0,4±0,09%), sindromul Klinefelter - 11 cazuri (0,2±0,07%) și anomaliile cromozomiale structurale - 37 cazuri (0,7±0,12%).

4. Metodele diagnosticului citogenetic prenatal sunt considerate niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul genetician în cadrul consultului medico-genetic trebuie să informeze corect și complet, pe înțelesul persoanelor implicate, despre rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații.

### **Bibliografie**

1. Barbova N., Egorov V., Halabudenco E., Sprincean M., Strătilă M. Monitoring of congenital anomalies in the population of Republic of Moldova. The Xth International Congress of Geneticists and Breeders. Chișinău, 2015, p.32. ISBN 978-9975-933-56-8.

2. Kobelka C., Mattman A., Langlois S. An evaluation of the decision-making process regarding amniocentesis following a screen-positive maternal serum screen result. *Prenat Diagn* 29, 2009, p. 514–519.

3. Moreira C., Muggli E., Halliday J. Prenatal Diagnostic Testing in Victoria 2007. Murdoch Childrens Research Institute and Victorian Perinatal Data Collection Unit, Department of Human Services: Melbourne, 2008, p. 254-266.

4. Morris J., Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 339, 2009, p. 3794-3813.

5. National Human Genome Research Institute. The Johns Hopkins University/National Human Genome Research Institute Genetic Counseling Training Program: Introduction. 2012. Retrieved from <http://www.genome.gov/10001156>.

6. Raymond F., Whittaker J., Jenkins L., Lench N., Chitty L. Molecular prenatal diagnosis: the impact of modern technologies. *Prenat. Diagn.* 2010, 30(7), p. 674–681.

7. Situația copiilor din Republica Moldova în anul 2008. [cit.: 24 Decembrie, 2014]; Disponibil pe Internet: <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=2623>.

8. Sprincean M. Medical-genetic counseling in the light of global biotechnology progress. In *Current Opinion in Biotechnology*. European Biotechnology Congress 2013, 16-18 May 2013, Bratislava, Slovakia. Volume 24, July 2013, Supplement 1, Page S37. 5-Year Impact Factor: 9.006.

9. Sprincean M., Barbova N., Strătilă M., Halabudenco E., Nour V., Secrieru V., Ceboatarescu A. Consultul medico-genetic – aspecte ale profilaxiei malformațiilor congenitale la gravidele din grupul de risc. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2011, nr. 2 (50), p.21-28.

10. Stratulat P., Moșin V., Stratila M., Ușurelu N., Sacara V., Barbova N., Sprincean M. Malformațiile congenitale / Manual elab. sub red. Petru Stratulat, Stratila Mihai. Chișinău, 2011, 120 p.

11. Zhong X., Hahn S., Holzgreve W. Prenatal iden-

tification of fetal genetic traits. *Lancet*, 2011, 357(9252), p. 310–331.

12. Бочков Н.П. Медико-генетическое консультирование по поводу мутагенных и тератогенных воздействий / Н.П. Бочков, Т.А. Рослова, И.И. Якушина // *Медицинская генетика*, 2009, Т. 8, № 1. с. 5.

13. Кречмар М.В. Особенности пренатально-

го медико-генетического консультирования / М.В. Кречмар // *Журн. акушерства и женских болезней*. 2007, Т. 1, вып. 1.-е. с.16-20.

14. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.

© Lilia Sinițina, V. David, V. Petrovici, Șt. Samciuc, V. Boian, G. Boian

Lilia Sinițina, V. David, V. Petrovici, Șt. Samciuc, V. Boian, G. Boian  
**EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR MORFOPATOLOGICE PRIN METODE CLASICE ȘI MOLECULARE  
LA COPII CU VICII CONGENITALE INTESTINALE**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

**SUMMARY**

**EVALUATION OF MORPHOPATHOLOGIC PARTICULARITIES THROUGH CLASSICAL AND MOLECULAR METHODS  
IN CHILDREN WITH CONGENITAL INTESTINAL MALFORMATIONS**

**Key words:** Congenital intestinal malformations, morphopathologic particularities, nerve plexus, primary monoclonal antibodies.

**Background.** *There are numerous clinical cases that demonstrate chronic colostasis and megacolon, when intestinal nerve plexus are present, having however defective anatomical and structural histopathological peculiarities. A research at molecular level of immunohistochemical expression of neurotrophic monoclonal antibodies presents an interest.*

**Material and methods.** *The study material was intestinal tissue samples taken intraoperatively from 117 patients who underwent surgery on congenital intestinal malformations. There have been used the hematoxylin-eosin and picrofucsin staining methods after van Gieson, trichrome Masson and primary monoclonal and polyclonal Neuron Specific Enolase (NSE), Neurofilament Protein (NFP), Chromogranin A (CGA), Synaptophysin (SYP) and Smooth Muscle Actin (SMA) antibodies.*

**Results.** *Classical methods of morphopathologic investigation offers a wide range of possibilities for evaluating structural and functional peculiarities of the colon within colon congenital malformations, including peculiarities of colonic nervous apparatus, as well as defining combined colon malformations. However, immunohistochemical researches allow evaluating histopathological particularities at molecular level, making possible the assessment of the resected colon functionality level, especially with regard to the areas visually and intraoperatively healthy.*

**Conclusion.** *Classical methods have a valuable impact on detecting tissue structures in time and in different variations of congenital structural disturbances, and the use of neurotrophic monoclonal antibodies provides data on neuronal and synaptic structural components, which without doubt promotes the use of these antibodies in differential diagnosis of intestinal transit disorders resulting in megacolon, as well as in assessing the quality of local nervous apparatus at level of resected intestine.*

**РЕЗЮМЕ**

**ОЦЕНКА MORFOPATOLOGИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАССИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Ключевые слова:** врожденные пороки кишечника, морфопатологические особенности, нервные сплетения, первичные моноклональные антитела.

**Актуальность.** Существует множество клинических случаев сопровождающихся хроническими запорами и мегаколоном при которых нервные сплетения кишечника присутствуют, однако при этом имеют нарушенную гистоанатомическую структуру. Представляет интерес исследование на молекулярном уровне иммуногистохимической экспрессии некоторых нейротропных моноклональных антител.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили ткани толстого кишечника взятые интраоперационно у 117 пациентов оперированных в связи с врожденными кишечными пороками развития. Были использованы следующие методы окраски: гематоксилин-эозин, пикрофуксин по ван Гизону, трихром Массон и иммуногистохимический метод с применением первичных моно- и поликлональных антител Neuron Specific Enolase (NSE), Neurofilament Protein (NFP), Chromogranin A (CGA), Synaptophysin (SYP) and Smooth Muscle Actin (SMA).

**Результаты.** Классические морфологические методы предоставляют большую гамму возможностей оценки структурно-функциональных особенностей толстого кишечника, включительно состояние его нервного аппарата, а также выявление некоторых комбинированных пороков развития толстого кишечника. В тоже время иммуногистохимическое исследование позволяет оценить гистопатологические особенности на молекулярном уровне и установить функциональность на уровне рецептированного толстого кишечника, особенно в зонах визуально, интраоперационно здоровыми.

**Заключение.** Классические методы исследования имеют важное значение для выявления тканевых структур в норме и при разных вариантах врожденных структурных нарушений, а применение моноклональных нейротропных антител позволяет определить состояние нейрональных и синаптических структурных компонентов, что указывает на необходимость применения данных антител в дифференциальном диагнозе нарушений кишечного пассажа с развитием мегаколоном, а также в определении качества собственного нервного аппарата на уровне рецептированного толстого кишечника.

**Introducere.** Metodele clasice de investigație morfopatologică a pieselor chirurgicale postoperatorii prelevate de la pacienții cu vicii congenitale au stat la baza stabilirii tulburărilor inervației intestinale autohtone, în special a ageneziei plexurilor nervoase mienterice cu denumirea *maladia Hirshsprung*, descrisă încă în anul 1886 la nou-născuți cu constipații severe și megacolon. Totodată, există numeroase cazuri clinice ce manifestă colostază cronică și megacolon, în timp ce plexurile nervoase intestinale sunt prezente, având, însă, particularități defectuoase anatomostructurale manifestate prin devieri fie ale numărului de ganglioni nervoși – *hipoganglionoză* [3] sau *hiperganglionoză* [5, 6], fie ale numărului de celule neuronale în ganglionul neural: hiponeierie sau hiperneierie [1]. De asemenea, disfuncțiile ganglion neuronale includ un șir de particularități ale plexurilor neurale, ce se manifestă prin prezența neuronilor imaturi hipertrofiați localizați în submucoasă și/sau intermuscular [4], fiind atribuite noțiunii de displazie neurointestinală (DNI). Există opinii că DNI nu se limitează doar la afectarea neuronilor, dar se extinde și asupra fibrelor nervoase, ce efectuează conexiunea interganglionară a plexurilor intestinal-musculare [7]. Statutul inervației intramurale, în special al fibrelor nervoase și al nivelului acetilcolinesterazei, în constipații postoperatorii la copii cu atrezie anorectală, s-a cercetat prin colorația cu hematoxilină-eozină, picrofucsină, dar și histochemic după Bilschovschy-Gross și Karnovsky-Roos [1]. Necesitatea unor cercetări la nivel mai aprofundat ale aparatului nervos intestinal, a determinat investigații la nivel molecular prin metoda imunohistochimică, stabilindu-se la pacienții cu *maladia Hirschsprung* anomalii ale expresiei anticorpului monoclonal Anti-

Synaptophysin, care este o proteină a veziculelor sinaptice prezentă în toți neuronii și organele neuron-specifice [2].

În acest context, prezintă interes cercetarea la nivel molecular a expresiei imunohistochemice a anticorpilor neurotropi responsabili de diverse verigi ale transmisiei impulsului nervos la copii cu vicii congenitale intestinale, în cadrul investigației complexe cu metode clasice.

**Scopul studiului.** Evaluarea particularităților morfopatologice prin metode clasice și moleculare la copii cu vicii congenitale intestinale.

**Material și metode.** Investigația morfopatologică s-a aplicat la 117 pacienți operați pentru vicii congenitale intestinale cu colostază cronică și megacolon. Material de studiu au servit probele tisulare prelevate intraoperator la diferite nivele: ampula rectală, porțiunile distală, medie și proximală ale colonului sigmoid, uneori ale colonului descendent și transvers. Probele tisulare erau fixate în sol. Formol tamponat (pH 7,2-7,4) timp de 12-24 ore, se procesau prin metoda clasică și se includeau în parafină. Se confecționau secțiuni parafinate cu grosimea 5μ și se colorau cu hematoxilină-eozină (H&E), histochemic cu picrofucsină după van Gieson (VG) și tricrom Masson. Cercetările la nivel molecular se efectuau prin reacția imunohistochemică, pentru care, după deparafinare și hidratare, se realiza demascarea antigenului la cuptorul cu microunde « LG » la temperatura 95°C. Timpul demascării varia între 10 și 20 minute, în funcție de anticorpul primar utilizat. Inhibarea peroxidazei endogene se realiza cu peroxidază. S-au utilizat anticorpii primari monoclonali și policlonali gata de utilizare (Dako): *Neuron Specific Enolase (NSE)*, *Neurofilament Pro-*

tein (NFP), Chromogranin A (CGA), Synaptophysin (SYP), Smooth Muscle Actin (SMA). Incubarea cu anticorpii primari se efectua conform timpului enunțat de către producător și varia între 10 și 30 minute. Vizualizarea se efectua prin utilizarea sistemului LSAB2 (Dako Cytomation) sau En Vizion TM Flex. Controlul negativ se realiza prin excluderea anticorpilor primari.

**Rezultate și discuții.** Investigația histopatologică prin metode clasice a stabilit diverse particularități structurale colonice, care reflectau procese inflamator-distrofice, displazice și proliferativ-fibroplastice. Procesele inflamator-distrofice erau manifestate neuniform la diferite nivele ale colonului, în majoritate fiind prezentate prin acumulări de limfocite de diversă intensitate în tunica mucoasă și submucoasă, pe alocuri însoțite de un edem moderat. Procesele displazice ganglioneuronale erau manifestate prin devieri ale numărului, dimensiunilor și localizării plexurilor neurale, dar și ale componenței lor celulare.

Lipsa totală a plexurilor neuronale (aganglioneoză) atât a celor intermusculare (Auerbach), cât și a celor submucoase (Meissner) s-a atestat în 14 cazuri (12%)

(fig.1). Totodată, puteau fi observate fibre neurale displazice localizate pe arii conjunctive vaste, compacte sau laxe, în lipsa plexurilor neurale (fig. 2). Pe alocuri, unele plexuri neurale aveau formă de conglomerate de dimensiuni mari, cu prezența celulelor neuronale imature (fig. 3). În aceste zone, în tunica musculară, se atesta o hipertrofie de diversă intensitate, mai pronunțată în stratul extern, cu accentuarea rețelei conjunctive interstițiale, inclusiv în jurul vaselor sangvine de calibru mediu și mic. Uneori, plexurile neurale aveau aspect de fâșii solitare hipoplaziate displazice cu un component celular ganglionar monomorf, adesea cu reducerea considerabilă a numărului de neuroni și particularități ale fibrelor nervoase în formă de fragmentare sau îngroșare segmentară a acestora (fig. 4, 5). De asemenea, se detectau displazii ganglio-neuronale asociate cu heterotopii de mucoasă intestinală în stratul submucoas (fig. 6). În paralel cu modificările displazice, la copii cu colostază cronică de lungă durată, se atesta neoformarea țesutului conjunctiv, preponderent în submucoasă, sau modificări sclerozivo-cicatriceale muscular-infiltrative, adesea fiind predominante fibrele colagene (fig. 7, 8).

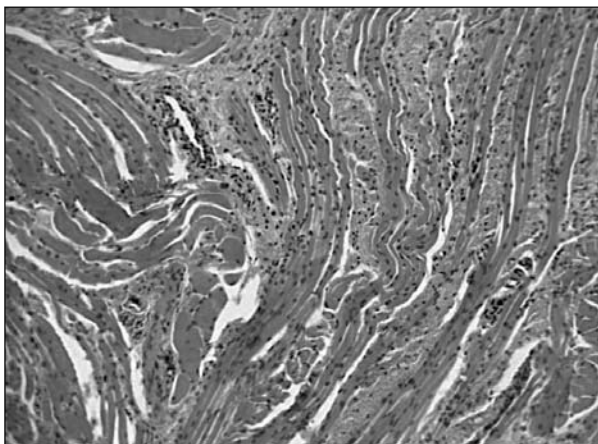


Fig. 1. Aganglioneoză colonică. H&E. × 20

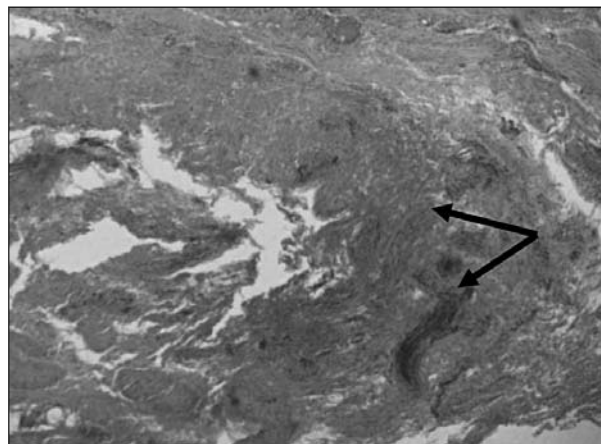


Fig. 2. Fibre neurale displazice în lipsa plexurilor neurale. H&E. × 10

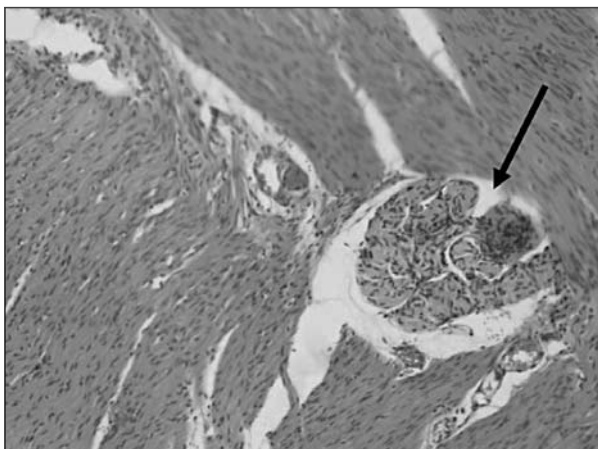


Fig. 3. Plex neural mienteric displazic, imatur, în formă de conglomerat. H&E. × 10

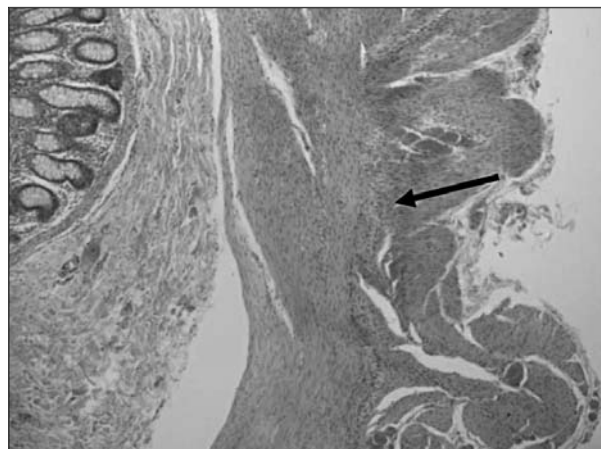


Fig. 4. Plexuri neurale mienterice displazice în formă de fâșii hipoplaziate. H&E. × 5



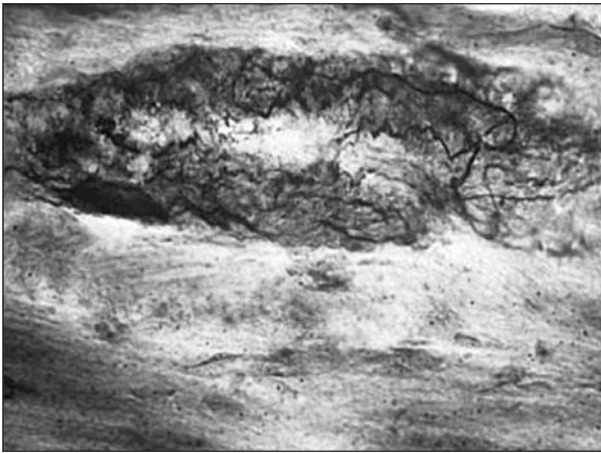


Fig. 5. Hiponeierie. Neuron solitar. Fragmentarea și îngroșarea segmentară a fibrelor nervoase. Impregnare argentică după Bielshowsky – Gross. X 20

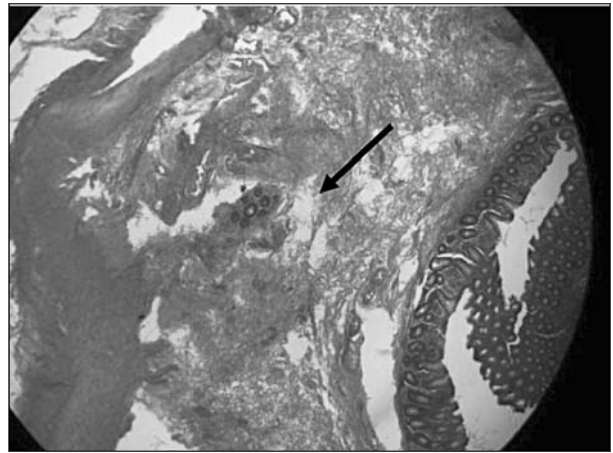


Fig. 6. Heterotopia mucoasei colonice în stratul submucos al colonului asociată cu hipoganglionoză și neof ormare a țesutului conjunctiv. H&E. x 5



Fig. 7. Modificări sclerozic-cicatriceale muscular-infiltrative ale colonului. Colorație histochimică cu picrofucsină Van Gieson. × 15

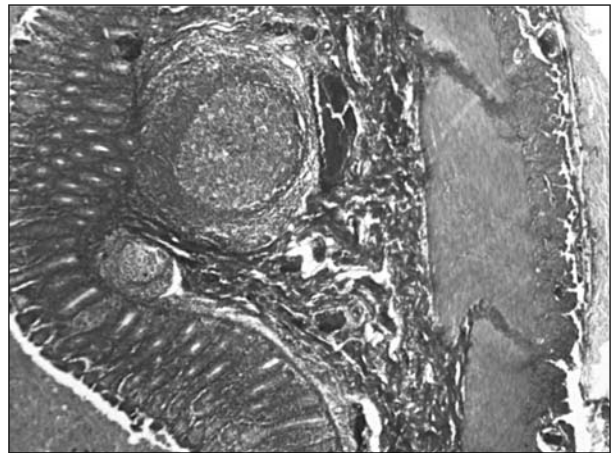


Fig. 8. Evidențierea structurilor colagene prin aspect color albastru. Colorație histochimică tricrom Masson. × 15

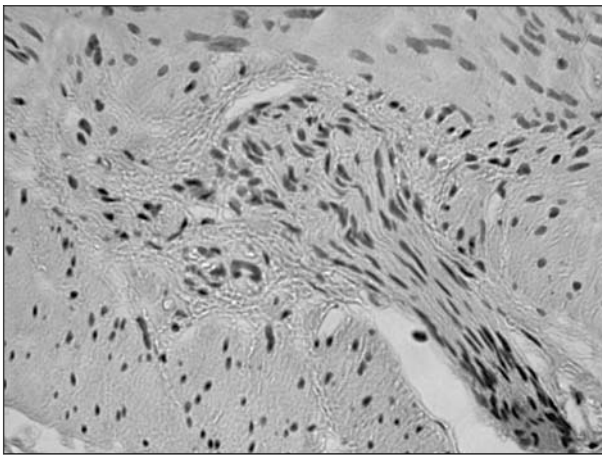
Efectuarea reacției IHCh cu anticorpii neurotropi *Neuron Specific Enolase (NSE)*, *Neurofilament Protein (NF)*, *Synaptophysin (SYP)*, *Chromogranin A (CGA)* a contribuit la cercetarea mai aprofundată a plexurilor neurale cu relevarea unor particularități morfolopatice la nivel molecular.

Astfel, la pacienții cu vicii congenitale de colon cu colostază cronică se putea releva lipsa expresiei anticorpilor, expresie focală sau expresie în limitele normei în plexuri nervoase hipertrofiate, formând diverse combinații ale expresiei anticorpilor, inclusiv în ganglionii neurali displazici și la nivel de sinapse ale joncțiunilor neuromusculare (fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14).

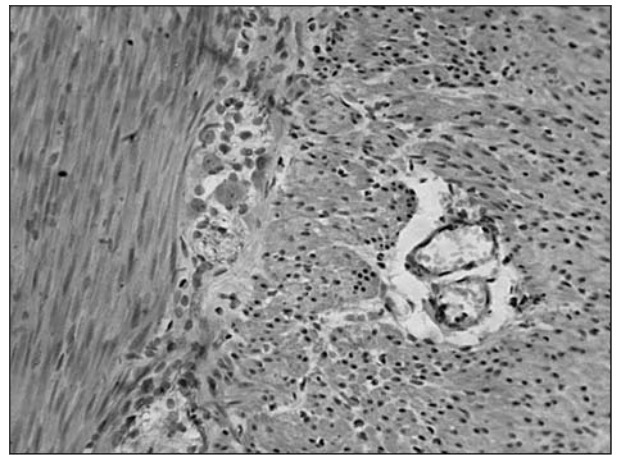
Utilizarea anticorpului monoclonal *Smooth Muscle Actin (SMA)*, care este biomarkerul țesutului muscular, a relevat prezența expresiei penetrante periferice intraganglionare a acestui anticorp la 3 pacienți cu displazie a aparatului ganglioneuronal.

**Discuții.** Metodele clasice de investigație morfolopatologică oferă o gamă vastă de posibilități de

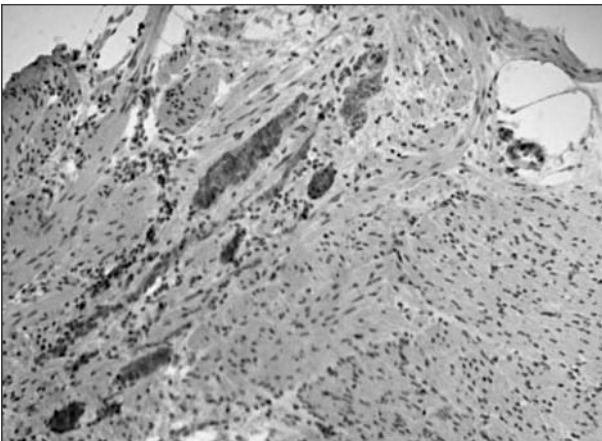
evaluare a particularităților structural-funcționale ale colonului în vicii congenitale de colon, inclusiv în ceea ce privește particularitățile aparatului nervos colonic, dar și în stabilirea unor vicii combinate ale colonului. Totodată, cercetările imunohistochemice permit evaluarea particularităților histopatologice la nivel molecular făcând posibilă aprecierea funcționalității nivelului de colon rezecat, în special în secțiunile vizual, intraoperator, sănătoase. Un moment important, detectat prin cercetările imunohistochemice, este relevarea unei expresii diferite a anticorpilor monoclonali în unul și același sector intestinal, ceea ce conduce la supoziția că expresia diferită este bazată pe dereglările proteinelor (enzimelor) ce participă la transmiterea impulsului nervos în sistemul periferic atât intraganglionar, cât și la nivel intracelular și în sinapsele joncțiunilor neuromusculare, ceea ce este sugestiv pentru prezența leziunilor asociate: displazia aparatului ganglioneuronal și miopatia periganglionară colonică.



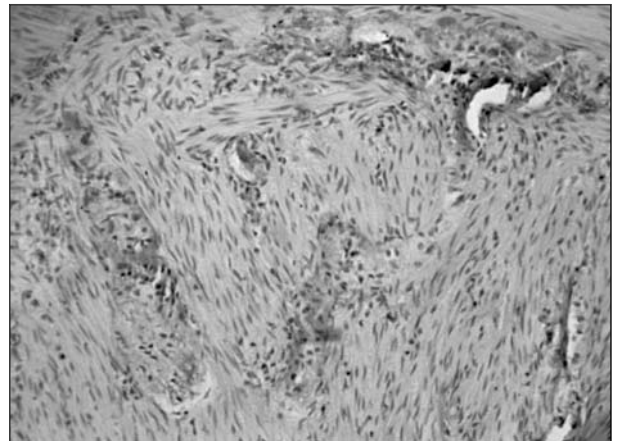
*Fig. 9. Absența imunomarcajului cu NFP în plex neural displazic. ×10*



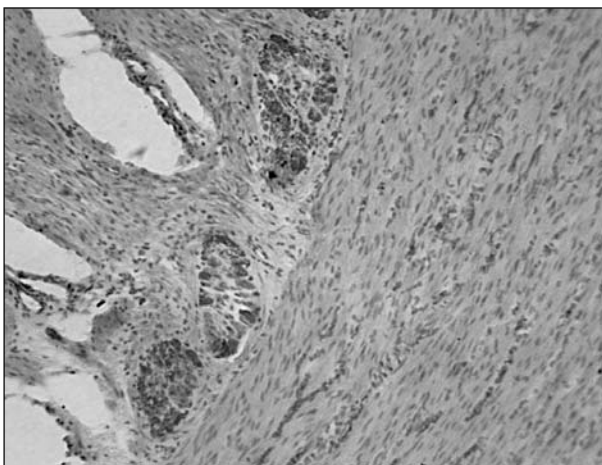
*Fig. 10. Diminuarea expresiei anticorpului NSE. Reacție imunohistochimică. × 20*



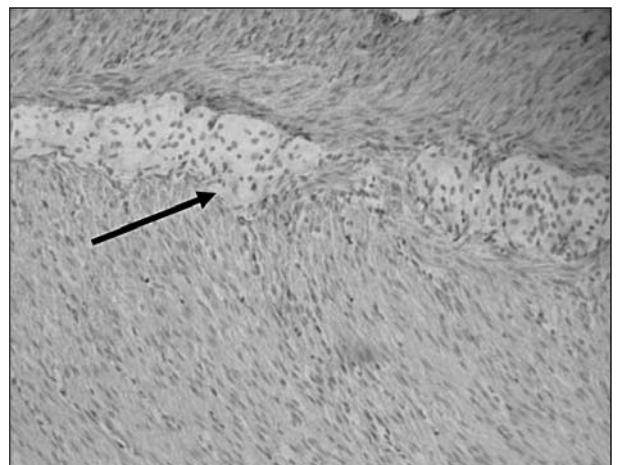
*Fig. 11. Imunomarcaj segmentat zonal 3+ cu NFP. ×10*



*Fig. 12. Expresie 2+ pentru SYP în displazie ganglio-neuronală cu dereglarea expresiei la nivel de joncțiune neuromusculară. ×10.*



*Fig. 13. Expresia NSE 3+ în plexurile neurale mienterice hipertrofiate. × 20*



*Fig. 14. Expresie 3+ pentru SMA. Reacție IHCh. ×10.  
→ plex nervos mienteric*

## Concluzii.

1. Metoda clasică are un impact valoros în detectarea structurilor tisulare normale și în diferite variații ale perturbărilor structurale congenitale, în special ganglioneuronale în patologia displaziilor structural-funcționale vicioase.

2. Evaluarea expresiei anticorpilor neurotropi monoclonali *Neuron Specific Enolase (NSE)*, *Neuron Filament Protein (NFP)*, *Cromogranin A (CGA)* și *Synaptophysin (SYP)* la diferite nivele ale colonului a stabilit un polimorfism vădit al nivelului expresiei anticorpilor în componentele structurale neuronale și sinaptice, ceea ce cu certitudine pledează în favoarea utilizării acestor anticorpi în diagnosticul diferențial al tulburărilor de tranzit intestinal soldate cu megacolon, precum și în aprecierea calității aparatului nervos autohton la nivelul intestinului rezecat.

## Bibliografie

1. **Boian G., Fuior I., Boian V., Bacalim M.** Displazia neuronală intestinală (DNI) adițional la alte malformații congenitale (MC) – opțiuni de diagnostic și

tratament la nou-născuți. Buletin de perinatologie. nr. 1, 2007, p. 19-23.

2. **Corsois L., Boman F., Sfeir R.** Anomalies d'expression de la synaptophysine dans la maladie de Hirschsprung. *Annales de Pathologie*. 2004, vol. 24, nr 5, p. 407-415.

3. **Garret J. R., Havard E. R.** Autonomic nerves in rectum and colon in Hirschsprung's disease. *Arch. Dis. Child.*, 1969, nr.44. p. 406-417.

4. **Komborozos V. A., Skrekas G. J.** Neuronal intestinal dysplasia: an entity of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Annals of gastroenterology*. 2000, 13 (2), p. 95-97.

5. **Meier-Ruge W.** Hirschsprung's disease its aetiology, pathogenesis and differential diagnosis. *Current Topics in Pathology*. 1974, nr. 59, p. 131-179

6. **Puri P., Lake B. D., Nixon H. H. et al.** Newborn colonic dysplasia: an unusual association of Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 1977, nr. 12, p. 681-685.

7. **Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А.** Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Триада X. М., 1989, 483с.

© Iurii Dondiuc, Uliana Tabuica, Corina Cardaniuc, Alina Ușanli

## Iurii Dondiuc, Uliana Tabuica, Corina Cardaniuc, Alina Ușanli MORTALITATEA MATERNĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PERIOADA ANILOR 2009-2014

*USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF  
(Șefcatedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)*

### SUMMARY

#### MATERNAL MORTALITY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA BETWEEN YEARS 2009 AND 2014

**Key words:** maternal mortality, risk factors, preventions.

**Introduction:** *The rate of maternal mortality is an important index for the country's economic development and also for the quality and effectiveness of gynecologic medical aid. The fact that the rate of maternal mortality in Moldova is characterized by instability grows awareness. Concerning the long-term demographic and economic crisis of the country, this issue appears even more disturbing.*

**Aim:** *The research conducted a complex analysis of the maternal mortality registered in Moldova between years 2009-2014 and the possible risk factors.*

**Materials and Methods:** *A prospective study and examination of medical documentations for 55 cases of maternal mortality in Moldova (btw. 2009-2014) has been carried out. This included specially elaborated inquiries. The collected data has been processed with the SPSS 20 and Microsoft Excel computer programs.*

**Results:** *After analyzing the age distribution of deaths occurred after pregnancy, the following can be stated: the majority of the maternal mortality cases happened for women of age 20-39 (83,64%). The results also prove that a high percentage of maternal mortalities, occur by the multiple pregnancies (78,17%). Each 3rd woman had extra-vaginal illnesses. There has also been registered a preponderance of pregnancies suffering complications from 2-3 pathologies simultaneously. The results of the investigations about maternal mortality in the Republic of Moldova ( btw. 2009-1014), show that the majority*

of deaths deal with complications that were related with the pregnancy. A total of 33 patients suffered complications during delivery, which is also the cause for urgent caesarean section performances in 43,90% of cases. The deaths that occurred after deliveries were mostly the consequence of septic complications.

**Conclusions:** The results of research prove that the majority of maternal mortalities registered in Moldova between years 2009-2014, could have been avoided. It is worrying to ascertain the considerable number of possible preventions that could have been carried out for the cases which were described above. This enforces to work upon new strategies for the expelling or sinking of maternal mortality rate in Moldova. Our results indicate that this is the health department, were the main problems of the medical system can be solved and would allow a lower rate for maternal illness and mortality.

## РЕЗЮМЕ

### МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА В ПЕРИОД С 2009-2014 ГГ.

**Ключевые слова:** материнская смертность, факторы риска, структура.

**Введение.** Материнская смертность является важнейшим интегрированным показателем как экономического развития страны, так и качества акушерско-гинекологической помощи [1,3]. В Молдове, материнская смертность имеет варирующую эволюцию и это вызывает озабоченность. А на фоне длительного демографического и социально-экономического кризиса эта проблема является особенно острой.

**Целью** данного исследования является многофакторный анализ случаев материнской смертности, зарегистрированных в Молдове с 2009-2014 годов и выявление факторов риска.

**Материал и методы.** Был проведен проспективный анализ и изучена медицинская документация 55 случаев материнской смертности, зарегистрированных в Молдове в годы 2009-2014. Сбор материала осуществлялся методом анкетирования. Обработка полученных данных производилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS 20 и Microsoft Excel.

**Результаты.** При анализе возрастной структуры установлено, что наиболее часто материнская смертность приходилась на возраст 20-39 (83,64%) лет. Результаты исследования свидетельствуют, что принципиально важным фактом является преобладание в структуре смертности многорожавших (78,17%). У каждой 3 женщины встречались экстрагенитальные заболевания. В большинстве случаев течение беременности было осложнено 2-3 патологиями. Результаты анализа причин материнской смертности в Республике Молдова в 2009-2014 гг показывает, что большинство случаев материнской смертности обусловлены осложнениями, связанными с беременностью. У 33 пациенток отмечалось неблагоприятное течение родов, что и послужило причиной проведения кесарева сечения в срочном порядке в 43,90% случаев, а в послеродовом периоде на 1 месте выступают гнойно-септические осложнения.

**Выводы.** Наши результаты показывают, что большинство случаев материнской смертности, зарегистрированных в Молдове, в годы 2009-2014 возможно было предотвратить. Значительная часть предотвратимых факторов выделенных в данном исследовании вызывает беспокойство для Молдовы и вынуждает разрабатывать новые стратегии, направленные на устранение или уменьшение материнской смертности. Наши результаты показывают, что это та область, где основные пробелы в системе здравоохранения могут быть решены и исправлены, что позволит снизить уровень материнской заболеваемости и смертности.

**Introducere.** Mortalitatea maternă este considerată un indicator complex al dezvoltării socio-economice a țării, al stării de sănătate a populației, precum și al calității asistenței medicale. [1,3]

Mortalitatea maternă rămâne una din principalele preocupări ale organismelor internaționale și a fiecărui stat în parte, având drept scop identificarea cauzelor și a factorilor ce o influențează, pentru elaborarea soluțiilor de ameliorare. Conform unui raport al OMS, lupta împotriva mortalității materne și minimalizarea ratei acesteia sunt incluse în Obiectivele Mileniului pentru o viață sănătoasă. [1,3]

În Republica Moldova, mortalitatea maternă are o evoluție oscilatorie și acest lucru trezește preocupări. Pe fundalul crizei demografice și socio-economice de durată, problema mortalității materne la noi este deosebit de acută. Datele oficiale raportează o rată

a mortalității materne pentru RMoldova de 17,3 la 100.000 nou-născuți vii în anul 2009; 44,5 în 2010; 15,3 în 2011; 30,4 în 2012, 15,8 în 2013; 15,5 în 2014. Conform estimărilor efectuate în anul 2015 indicatorul mortalității materne este iarăși în ascensiune - de 31,1 la 100.000 nou-născuți vii. Astfel, rata mortalității materne în Republica Moldova înregistrează nivele mult mai înalte comparativ cu statele economic dezvoltate. [4,6].

**Scopul studiului** a fost analiza multifactorială a cazurilor de deces matern înregistrate pe parcursul anilor 2009-2014, cu identificarea factorilor de risc.

**Material și metode.** Cercetarea reprezintă un studiu prospectiv al 55 de cazuri de deces matern înregistrate în Republica Moldova pe parcursul anilor 2009-2014. Pentru colectarea datelor, a fost elaborat și utilizat un chestionar special de evaluare a cazurilor

rilor de mortalitate maternă, care a inclus următoarele criterii: caracteristica generală a pacientelor, anamneza și conduita clinică, complicațiile sarcinii, ale nașterii și perioadei de lăuzie, examenul morfopatologic. Rezultatele obținute au fost analizate prin calcularea indicilor de frecvență, a valorilor medii și a devierii valorii medii aritmetice cu ajutorul SPSS 20 și Microsoft Excel, fiind prezentate în tabele și diagrame.

**Rezultate.** În urma analizei efectuate, s-a constatat că marea majoritate a pacientelor decedate – 46 (83,64%) aveau vârsta cuprinsă între 20 și 39 ani. În 5,45% cazuri (n=3), femeile aveau vârsta sub 20 de ani, iar 9,09% femei (n=7) aveau peste 40 ani. În 12,73% cazuri (n=7), decesul a survenit în maternitate de nivelul I, în 23,64% cazuri (n=13) în maternitate de nivelul II și în 10,91% cazuri (n=6) – în maternitate de nivelul III. În alte staționare specializate (Spitalul Clinic Republican, Institutul Oncologic, Institutul de Neurologie, Institutul de Ftiziopulmonologie) au decedat 16 femei, ceea ce a constituit 29,09%. Fiecare al șaselea deces matern (16,3% sau 9 cazuri) a avut loc la domiciliu, ceea ce reflectă o situație deosebit de alarmantă. Fiecare al patrulea caz de deces matern - 23,64%(n=13) a survenit în timpul sarcinii, 20,00% (n=11) – în timpul nașterii și mai mult de jumătate 56,36% (n=31) – în perioada de lăuzie.

Evaluarea stării sociale a femeilor decedate, a arătat, că 32 femei (58,18%) erau neangajate în câmpul muncii, 10 femei (18,18%) fiind muncitoare și 12 (21,82%) – funcționare. Un alt aspect evaluat a fost statutul marital al femeilor decedate, care a stabilit că majoritatea femeilor - 69,09% (38) erau în căsnicie, 7 (12,73%) – celibatate, iar 8 (14,54%) – în concubinaj.

Analiza statutului socio-economic al femeilor decedate a evidențiat un nivel jos de trai sau lipsa condițiilor de trai în 38,18% cazuri (n=21), prezența violenței în familie - 9,09% din cazuri (n=5), proveniența din familii social vulnerabile în 13 cazuri (23,64%).

Analiza rezultatelor referitoare la supravegherea și conduita medicală a sarcinii a stabilit faptul că 25 femei (45,45%) au beneficiat de asistență antenatală: fie au amânat stabilirea în evidență din diverse motive, fie n-au solicitat deloc asistență medicală antenatală.

Din analiza antecedentelor obstetricale s-a constatat că 12 femei (21,81%) au fost primipare, câte 14 femei (25,45%) erau la a II-a sau a III-a naștere, 9 femei (16,36%) – la a IV-a naștere, iar 6 femei (10,91%) au avut cel puțin patru nașteri în antecedente (fig. 1). Astfel, rezultatele studiului sugerează că multiparitatea reprezintă un factor de risc pentru mortalitatea ma-

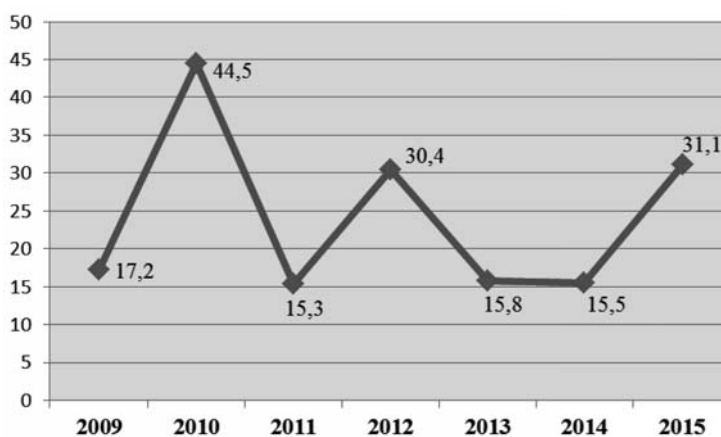


Fig. 1. Nivelul mortalității materne în Republica Moldova în anii 2009-2015 (la 100000 nou-născuți vii)

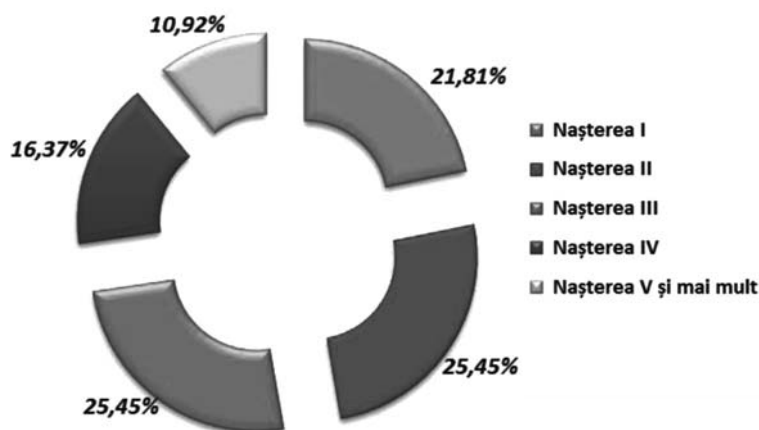


Fig. 2. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de paritate, (%)

ternă ( $p < 0.0001$ ), în special în asocierie cu vârsta înaintată a femeii și cu prezența patologiei extragenitale.

Analiza antecedentelor ginecologice ale femeilor decedate a evidențiat faptul că în 14 cazuri (25,45%) ele sufereau de patologii ca: uter bicorn, uter cicatricial, miom uterin, infertilitate. Afecțiuni inflamatorii ale tractului genital (cervicite, colpitate) au fost diagnosticate la 7 femei (12,73%).

Maladiile extragenitale ocupă un loc important în structura morbidității și mortalității materne. Astfel, rezultatele studiului au arătat că 7 femei decedate (12,73%) au avut diverse patologii ale aparatului cardiovascular (prolaps al valvei mitrale, HTA esențială, varicoză, vicii cardiace congenitale etc.), 8 femei (14,54%) au prezentat în anamneză patologii ale sistemului respirator (pneumonie bilaterală, bronșită cronică, echinococ pulmonar, TBC etc). Patologii ale tractului urinar în anamneză au fost depistate la 12 paciente (21,82%), dintre care pielonefrită cronică în 10 cazuri (18,18%) (fig. 2).

Alte patologii extragenitale stabilite la femeile decedate incluse în studiu au fost: limfom non-Hodjkin – 2 cazuri (3,64%), HIV/SIDA – 1 caz (1,82%), spina bifida – 1 caz (1,82%), scolioză gr. III-IV – 2 femei

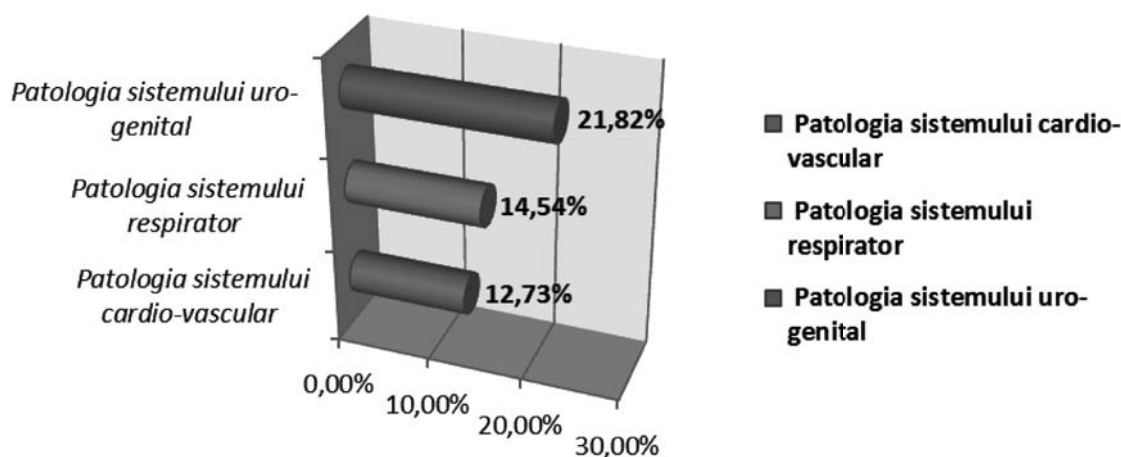


Fig. 3. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de patologia extragenitală, (%)

(3,64%). Ținem să menționăm faptul, că la fiecare a 3-a femeie erau prezente, concomitent, mai multe patologii extragenitale.

Analiza evoluției sarcinii la pacientele incluse în studiu a constatat că fiecare a 3-a femeie 34,54% (n=19) a prezentat cel puțin un episod de iminență de întrerupere a sarcinii, în 7 cazuri (12,73%) sarcina s-a complicat cu preeclampsie, în 8 cazuri (14,54%) a fost diagnosticată acutizarea pielonefritei cronice, iar în 3 cazuri (5,45%) – pielonefrita gestațională. Anemia de diferit grad a fost prezentă la 12 femei (21,82%) (fig.3). În majoritatea cazurilor, evoluția sarcinii a fost agravată prin 2-3 patologii.

Analiza termenelor de gestație la care s-a încheiat sarcina a evidențiat că din 41 femei care au decedat în timpul travaliului sau în perioada postnatală, 23 femei (41,82%) au născut prematur, în mare parte prematu-

ritatea fiind indusă de necesitatea terminării sarcinii din cauza stării grave a gravidei (cel mai frecvent determinată de patologia extragenitală).

În cadrul studiului prezent au fost analizate complicațiile nașterii. Astfel, din 41 femei care au decedat în timpul travaliului sau în perioada postnatală, la 33 au fost constatate diverse complicații ale evoluției travaliului (insuficiența forțelor de contracție – în 9,09% cazuri (n=5), placenta aderens - în 10,91% cazuri (n=6), defect de țesut placentar - în 3,64% cazuri (n=2), hemoragie hipotonă – la 10 femei (18,18%).

Studiind modalitatea de finalizare a sarcinii, am constatat că 43,90% femei au născut prin operație cezariană de urgență (tab. 1), ceea ce sugerează că operația cezariană urgentă pe un fundal somatic compromis reprezintă un factor de risc pentru mortalitatea maternă.

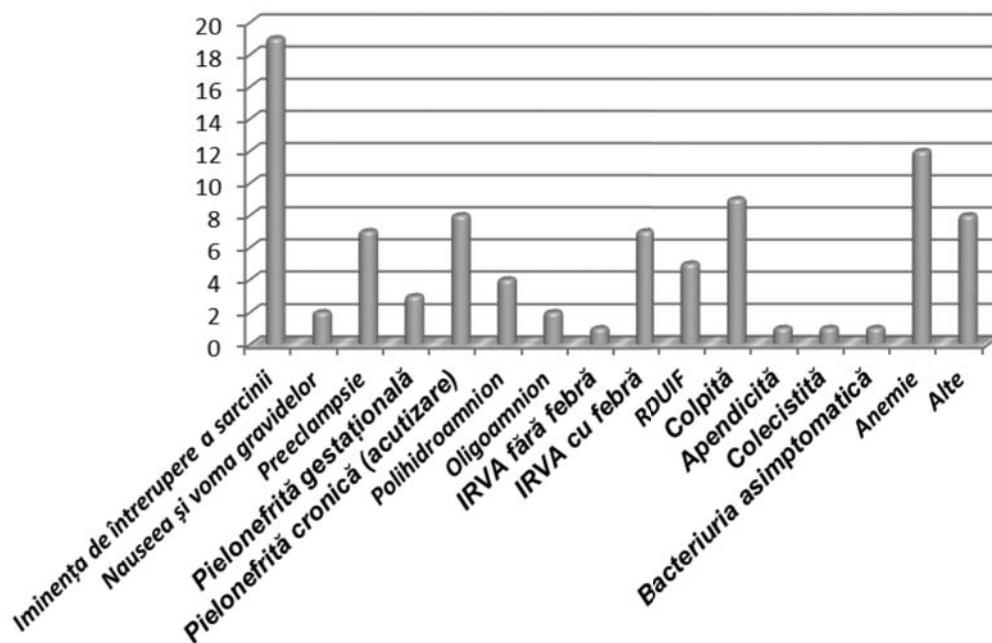


Fig. 4. Complicațiile sarcinii la pacientele incluse în studiu (abs.)

Tabelul 1.

**Repartizarea cazurilor în funcție de modalitatea terminării sarcinii, (abs, %)**

Anul	Per vias naturalis		Operație cezariană	
	n	%	n	%
2009	5	12,19	-	-
2010	5	12,19	10	24,39
2011	2	4,88	2	4,88
2012	7	17,07	2	4,88
2013	3	7,32	1	2,44
2014	1	2,44	3	7,32
<b>Total 2009-2014</b>	<b>23</b>	<b>56,10</b>	<b>18</b>	<b>43,90</b>

Analiza complicațiilor care au survenit în perioada postnatală/postoperatorie a demonstrat că pe primul loc ca frecvență au fost complicațiile septico-purulente. Astfel, din cele 30 gravide care au decedat în perioada postnatală, la fiecare a 5-a perioadă de lăuzie s-a complicat cu endometrită, la fiecare a 4-a – cu pelviperitonită și peritonită, iar în 3 cazuri cu supurarea țesutului subcutanat. În 4 cazuri au fost diagnosticate complicații trombombolice (tab. 2).

Astfel, potrivit rezultatelor studiului nostru, complicațiile puerperal-septice prevalează în continuare în structura morbidității postnatale și a mortalității materne în Republica Moldova, fapt care impune necesitatea elaborării unor măsuri eficiente pentru prevenirea și tratamentul oportun al acestora.

Tabelul 2.

**Repartizarea cazurilor de deces matern în funcție de complicațiile perioadei postnatale/postoperatorii, n=30 (abs, %)**

Anul	Endometrită		Pelviperitonită		Peritonită		Supurarea țesutului adipos subcutanat		Trombembolie	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	3	10,00	2	6,67	3	10,00	2	6,67	3	10,00
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,33
2012	1	3,33	-	-	-	-	1	3,33	-	-
2013	2	6,67	1	3,33	1	3,33	-	-	-	-
2014	-	-	1	3,33	-	-	-	-	-	-
<b>Total 2009-2014</b>	<b>6</b>	<b>20,00</b>	<b>4</b>	<b>13,33</b>	<b>4</b>	<b>13,33</b>	<b>3</b>	<b>10,00</b>	<b>4</b>	<b>13,33</b>

Vom menționa, că decesele materne prin risc obstetrical direct, determinate de hemoragii obstetricale masive, embolie cu lichid amniotic, complicații septice, complicații hipertensive (preeclampsie, sindrom HELLP), sarcină extrauterină și complicații după avort au constituit 50,91% (n=28), iar decesele mater-

ne prin risc obstetrical indirect, determinate de patologii extragenitale cu diversă localizare, maladii oncologice, maladii ORL, neurologice au constituit 49,09% (n=27). Structura mortalității materne prin risc obstetrical direct și indirect este prezentată în figurile 4 și 5.

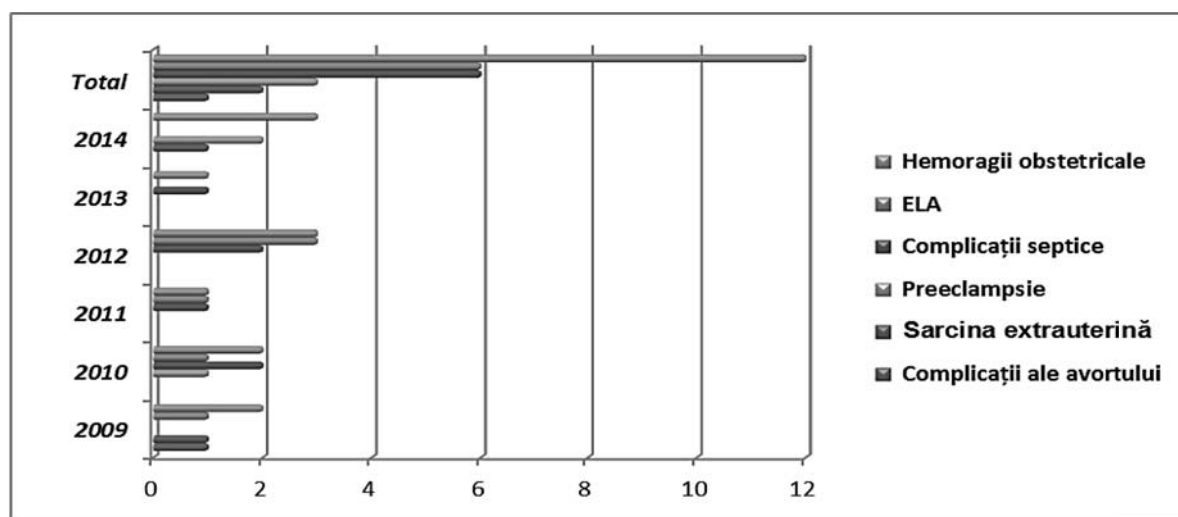


Fig. 5. Structura mortalității materne prin risc obstetrical direct, (abs.)

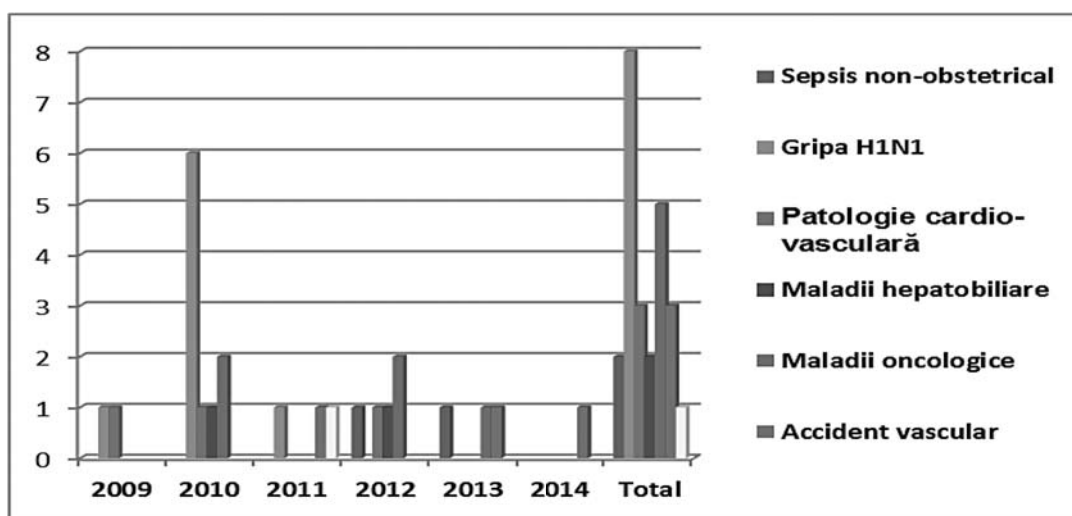


Fig. 6. Structura mortalității materne prin risc obstetrical direct, (abs.)

Rezultatele analizei cauzelor mortalității materne demonstrează că majoritatea deceselor materne au fost determinate de complicații legate de sarcină. În același timp, mortalitatea maternă în RMoldova poate fi atribuită unor factori socio-economici, culturali, precum și barierelor legate de costuri de îngrijire, precum și asistenței medicale insuficiente în situații obstetricale critice.

Astfel, s-a constatat că 92,86% din decesele materne au fost evitabile. Cel mai frecvent factor evitabil a fost asistența medicală substandard (85,71%). Neajunsurile au inclus nerespectarea protocoalelor clinice, întârziere și erori în diagnostic și tratament, deficiențe în comunicare, lipsa lucrului în echipă, deficit de cunoștințe și abilități necesare pentru conduita clinică a pacienților în stare critică.

**Concluzii.** Rezultatele studiului nostru demonstrează că majoritatea deceselor materne, înregistrate în Republica Moldova, în perioada anilor 2009-2014, au fost evitabile. Pondere mare a factorilor evitabili implicați în cazurile de decese materne, este îngrijorătoare pentru RMoldova și impune necesitatea dezvoltării unor noi strategii, orientate spre diminuarea mortalității materne. Studiul a arătat că lacunele exis-

tente pot fi abordate și corectate. Odată ce situația și factorii care contribuie la decesul femeilor sunt înțeleși, va fi posibilă punerea în aplicare a unor activități mai ample, cu dezvoltarea acțiunilor focusate atât pe asistența medicală cât și pe alte domenii ale societății, ceea ce va permite diminuarea morbidității și mortalității materne.

#### Bibliografie

1. **European Health for All Database.** Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2010.
2. **Ghulmiyah L., Sibai B.** Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. //Seminars in Perinatology., 2012, Vol. 36, p. 56-59.
3. **Hofmeyr GJ, Say L, Gulmezoglu AM.** WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. BJOG. 2005 Sep;112(9):1221-8.
4. **Suciu N., Nicolescu S., Bănceanu G., Marinescu, Bela Sz.,** Mortalitatea maternă în România 2006-2010.
5. **Tsu V.D.** Appropriate technology to prevent maternal mortality: current research requirements. BJOG. 2005 Sep;112(9):1213-8.
6. <http://www.cnms.md>



Eva Gudumac, Ana Mișina, Diana Madan  
**FORMAȚIUNILE OVARIENE EPITELIALE LA COPII ȘI ADOLESCENTE**  
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

EPITHELIAL OVARIAN TUMORS IN CHILDS AND ADOLESCENTS

**Key words:** epithelial ovarian tumors, serous cystadenoma, mucinous cystadenoma, adolescents

**Background:** Epithelial ovarian tumors (EOT) account less than 20% of pediatric ovarian masses. The histological subtypes of EOT in children include only serous and mucinous tumors.

**The aim of study** was to evaluate pediatric patients ( $\leq 18$  y) diagnosed with EOTs over a period of fifteen years with regard to their general characteristics and treatment methods.

**Materials and Methods:** A total of thirty four patients histological diagnosed with EOT were evaluated.

**Results:** The mean age of patients was  $15.82 \pm 0.3$  years, ranging between 9 and 18 years. The most common presenting complaint was abdominal pain in 31/34 (91.2%) pts. Diagnoses of EOTs were based on the USG, CT scan and MRI. The findings on EOTs were as follows: lesions located at the right ovary ( $n=16$ ), left ovary ( $n=16$ ), and bilaterally ( $n=2$ ). The mean diameter of EOTs at diagnosis was: max. –  $11.99 \pm 1.23$  cm (95% CI: 9.48-14.50) and min. –  $10.29 \pm 1.06$  cm (95% CI: 8.13-12.45). In 22 patients (64.7%) a laparotomy and in 12 (35.3%) a laparoscopy were performed. Surgery included cystectomy ( $n=25$ , 69.4%), in 8 (22.2%) cases were performed salpingo-oophorectomy, oophorectomy ( $n=2$ , 5.6%) and subtotal hysterectomy with bilateral adnexectomy ( $n=1$ , 2.8%). Two appendectomies were performed. The histopathological report revealed: serous cyst ( $n=18$ ), mucinous cyst ( $n=15$ ) and papillary projections were observed in 3 cases. There were no operative or postoperative complications.

**Conclusion:** The ovary-sparing surgery of EOTs is the method of choice to preserve ovarian function and future fertility.

РЕЗЮМЕ

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**Ключевые слова:** Эпителиальные опухоли яичника, серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, подростки.

**Введение:** Эпителиальные опухоли яичника (ЭОЯ) встречаются менее чем в 20% случаев, из общего количества опухолей педиатрического возраста. Гистологические подгруппы ЭОЯ у детей включают только серозные и муцинозные опухоли.

**Цель исследования** обследование педиатрических пациентов ( $\leq 18$  лет) диагностированных с ЭОЯ в промежутке пятнадцати лет относительно их общей характеристики и методов лечения.

**Материалы и методы:** Были обследованы 34 пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом ЭОЯ.

**Результаты:** Средний возраст пациенток составил  $15.82 \pm 0.3$  года и варьировал от 9 до 18 лет. Наиболее частой жалобой являлись абдоминальные боли 31/34 (91.2%) пациентка. Диагноз ЭОЯ был основан на данных УСГ, КТ и МЯР. Полученные данные ЭОЯ были следующими: опухоль, расположенная в правом яичнике ( $n=16$ ), левом яичнике ( $n=16$ ) и двухсторонние опухоли ( $n=2$ ). Средний диаметр ЭОЯ был: макс  $11.99 \pm 1.23$  см (95% CI: 9.48-14.50) и мин. –  $10.29 \pm 1.06$  см (95% CI: 8.13-12.45). У 22 (64.7%) пациенток была выполнена лапаротомия и у 12 (35.3%) - лапароскопия. Хирургическое вмешательство включало кистэктомию ( $n=25$ , 69.4%), аднексэктомию - 8 (22.2%) случаев, оварэктомию ( $n=2$ , 5.6%) и надвлагалищную ампутацию матки с придатками ( $n=1$ , 2.8%). Были выполнены две апендэктомии. Гистологическое исследование выявило: серозные кисты ( $n=18$ ), муцинозные кисты ( $n=15$ ) и в 3-х случаях наблюдались папиллярные разрастания. Ни в одном случае не наблюдались интра-и постоперационные осложнения.

**Заключение:** Щадящие операции на яичниках при ЭОЯ являются методом выбора в плане сохранения функции яичника и будущей фертильности.

**Introducere.** Tumorile ovariene epiteliale (TOE) se întâlnesc rar la copii și adolescente reprezentând de la 15% la 20% din toate neoplasmеle ovariene pedia-

trice, cărora le revine 1% din toate cazurile de cancer la pacientele de vârstă pediatrică [21, 25, 8].

Mai puțin de 20% din tumorile ovariene sunt deri-

vate din epiteliul de suprafață al ovarului și astfel de tumori sunt extrem de rare înainte de menarhă [17, 26]. Incidența acestora crește o dată cu vârsta. Neoplazmele epiteliale apar mai ales în perioada de după menarhă: marea majoritate a cazurilor (65%) implică adolescentele cu vârsta de peste 17 ani [18, 20] și spre deosebire de adulți, reprezintă majoritatea tumorilor ovariene. Deși există numeroase clase de neoplazme epiteliale ovariene la adulți, subtipurile histologice ale TOE la copii includ doar tumori seroase și mucinoase [11]. Chistadenomul seros benign este cel mai des subtip [17, 26].

Raritatea chistadenomului ovarian la copii înregistrează puține date referitoare la conduita și managementul acestor leziuni. **Scopul** acestui studiu este de a evidenția modul de prezentare și de a evalua metodele de diagnostic și tratament, precum și riscul de recidivă al acestor tumori benigne, de asemenea de a prezenta raționalitatea efectuării operațiilor organomenajante în caz de tumori epiteliale la această grupă de vârstă în vederea păstrării funcției menstruale și fertile.

**Materiale și metode.** S-a efectuat analiza prospectivă și retrospectivă a formațiunilor ovariene la copii și adolescente cu vârsta cuprinsă între 9 și 18 ani, internate în Institutul Mamei și Copilului, secția ginecologie chirurgicală, pe parcursul anilor 2000-2015. Investigațiile preoperatorii au inclus ultrasonografia, tomografia computerizată (TC), rezonanța magnetică nucleară (RMN). Abordul chirurgical a fost prin laparotomie sau laparoscopie.



a) proiecție axială



b) proiecție sagitală

Fig.1 Formațiune chistică a ovarului stîng 5x7 cm (\*). Tomografie computerizată

Laparotomia a fost abordul cel mai des utilizat - în 22 cazuri (64.7%), iar în 12 cazuri (35.3%) s-a efectuat laparoscopia.

Chirurgia organomenajantă (chirurgia cu păstrarea țesutului ovarian) a constituit 69.4%, fiind efectuată

drept indicații pentru tratament chirurgical au servit rezultatele investigațiilor obiective și radiologice. Ultrasonografia s-a efectuat cu ajutorul aparatului Esaote MyLab 15 și SonoScape 800 - China, transductor – 3 MHz. Tomografia computerizată a fost realizată cu aparatul Siemens Somatom Sensation 64 slice și rezonanța magnetică nucleară cu Siemens Magnetom Avante 1,5 Tesla. În total, au fost incluse în studiu 34 de paciente ce au fost diagnosticate la examenul histopatologic cu formațiuni epiteliale. Prelucrarea statistică a valorilor cantitative s-a efectuat prin metoda analizei variaționale. Pentru aprecierea veridicității diferenței valorilor s-a fost utilizat Fisher's exact test. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizând programa GraphPad-Prism5 și au fost considerate veridice pentru  $p < 0.05$

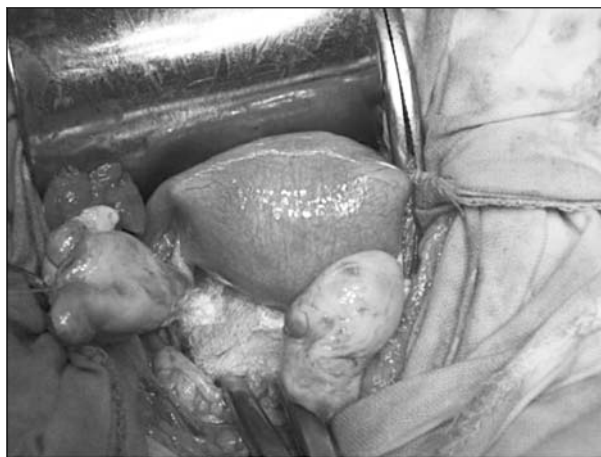
**Rezultate.** Vârsta medie a pacientelor a constituit  $15.82 \pm 0.3$  ani, și a variat de la 9 până la 18 ani. În 23 de cazuri din 34 (67,6%), pacientele au avut vârsta de la 16 la 18 ani. Principalul simptom a fost durerea în regiunea abdominală inferioară, fiind înregistrată la 31/34 (91.2%) de paciente. În 18 (53.3%) cazuri durerea s-a asociat cu o masă palpabilă. Trei paciente au fost spitalizate în mod urgent cu dureri acute însoțite de grețuri și vome, fiind depistate cu torsione de ovar. Tumorile epiteliale ovariene erau localizate într-un număr identic de cazuri atât pe partea stângă ( $n=16$ ), cât și pe partea dreaptă ( $n=16$ ), localizare bilaterală s-a depistat în 2 cazuri (5,8%). Conform datelor ultrasonografice (radiologice) dimensiunile maxime ale tumorilor au fost de  $11.99 \pm 1.23$  cm (95% CI: 9.48-14.50), cele minime –  $10.29 \pm 1.06$  cm (95% CI: 8.13-12.45) (Fig.1-2).

în 25 de cazuri (Fig. 2-4). În cele două cazuri de localizări bilaterale ale tumorilor epiteliale sincron a fost efectuată chistectomia într-o singură etapă.

În 11 cazuri (30.6%) s-a recurs la chirurgia radicală, inclusiv salpingo-ovarectomie - 8 cazuri (22.2%),



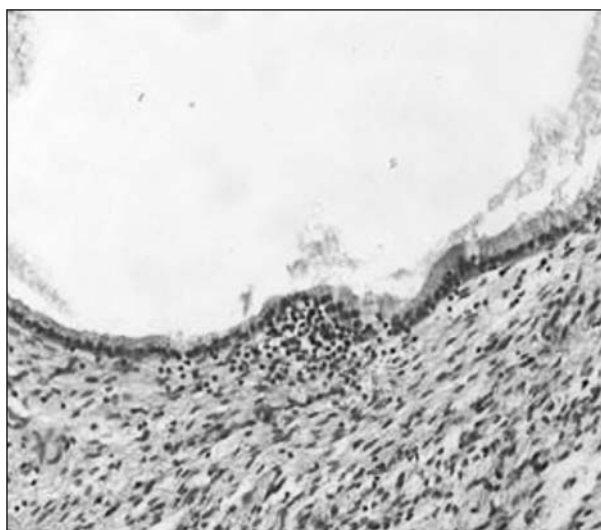
*Fig.2: Formațiune chistică ovariană. Aspect intraoperator.*



*Fig.3 Restabilirea țesutului ovarian restant după enuclearea chistului ovarian. Aspect intraoperator.*



*Fig.4 Macropreparat: chist ovarian enucleat.*



*Fig.5 Chistadenom seros benign tapetat cu epiteliu prismatic × 150. Colorație H&E.*

ovarectomie - 2 cazuri (5.6%) și histerectomie subtotală cu anexele bilateral într-un caz (2.8%). În două cazuri s-a efectuat apendicectomie.

Rezultatele histologice au relevat chistadenom seros (n=18) (**Fig.5**), chistadenom mucinos (n=15) și papilar (n=3). Perioada postoperatorie a decurs fără complicații, pacientele au fost externate la a 4-5 – a zi după intervenția chirurgicală. Supravegherea la distanță de la 1 până la 12 luni postoperator nu a depistat recidive (*zero*).

**Discuții.** Tumorile ovariene derivate din suprafața epiteliului ovarian se întâlnesc rar la copii și adolescente, reprezentând 15% - 20% din toate neoplazmele ovariene pediatrice [8]. Cea mai mare parte a tumorilor epiteliale ovariene pediatrice au fost raportate în literatură științifică sub formă de cazuri clinice. Incidența acestora crește o dată cu vârsta. Neoplazmele apar mai ales în perioada de după apariția menarhei: marea majoritate a cazurilor (65%) implică adolescente cu vârsta peste 17 ani [18, 20]. În studiul nostru, tumorile ovariene

epiteliale aveau o rată de 16.9%, iar 67.6% dintre paciente au avut vârsta de la 16 la 18 ani. [21, 25, 8].

Incidența mai mare a TOE la sfârșitul anilor de adolescență se explică prin faptul că în această perioadă se întâlnesc mai multe episoade de ovulație [20, 28, 17, 23 19]. TOE pot fi stimulate de hormonii sau provin, deseori, din epiteliul perturbat și restabilit al suprafeței ovariene (cu risc mai mare ulterior de mutații spontane) în timpul proceselor de ovulație, care sunt mai numeroase în această grupă de vârstă [23, 5].

În 1992, Lack și colab. au publicat o revizuire comprehensivă a literaturii de specialitate asupra neoplazmelor ovariene la copii și adolescente ce datează din 1904. Această revizuire a arătat că procentul raportat al tumorilor epiteliale dintre toate tumorile ovariene a fost relativ similar în multe studii publicate [11]. De exemplu, în 1984, Lack și Goldstein [11] au publicat o analiză retrospectivă a 148 de paciente tratate pentru tumori ovariene primare de la Spitalul pentru copii din Boston între anii 1928 și 1982; 13,5% dintre aceste

paciente au avut tumori epiteliale. Anterior, în 1977, Breen și Maxson au studiat literatura de specialitate și au constatat că 17% din aceste tumori au fost neoplasme epiteliale [4]. În mod similar, în 1972, Norris și Jensen [18] au raportat, după studiul a 353 de cazuri de neoplasme ovariene pediatrice, că 19% din aceste tumori erau epiteliale. Potrivit rezultatelor lor, cu toate că tumorile epiteliale au reprezentat 19% (67 din 353 cazuri) din toate cazurile, nici unul nu a fost găsit la pacientele cu vârsta mai mică de 9 ani și ele au fost diagnosticate doar la 4 paciente cu vârsta sub 14 ani, în timp ce 65% din toate tumorile epiteliale au fost depistate la pacientele cu vârsta de 18 sau 19 ani [18, 8].

Norris și Jensen [18] au stabilit că 59 din 67 de tumori epiteliale observate sunt chistadenoame benigne [11, 1]. Mai mult decât atât, acest lucru a fost stabilit și în alte studii, care au indicat faptul că tumorile ovariene epiteliale la copii sunt mai frecvent seroase decât mucinoase [17]. Fapt demonstrat și în studiul nostru.

Neoplasmele epiteliale la adulți reprezintă majoritatea tumorilor ovariene [2]. Deși există numeroase clase de cancer ovarian epitelial la adulți, subtipurile histologice ale tumorilor ovariene epiteliale la copii includ doar tumorile seroase și mucinoase. Fiecare dintre aceste tipuri de tumori pot fi caracterizate în continuare ca benigne, maligne sau de potențial malign scăzut [11].

TOE borderline (la limita malignizării) prezintă caracteristici citologice tipice de tumori ovariene maligne (atipii nucleare, indicele mitotic ridicat, hiperplazia epitelului), cu excepția invaziei stromale, și ele sunt frecvent caracterizate prin implanturi peritoneale la diagnostic [13]. Studiile anterioare au raportat faptul că incidența acestor tumori este de 3 ori mai mare la grupa de vârstă pediatrică decât la adulți. [7, 6].

Aceste tumori pot prezenta atât dureri abdominale acute sau cronice cât și distensie abdominală: tumorile epiteliale sunt diagnosticate în timpul intervenției chirurgicale de urgență, în cele mai dese cazuri, în legătură cu torsionarea de ovar [23].

Examinarea ultrasonografică a pacientelor de vârstă pediatrică cu acuze de dureri în regiunea abdominală inferioară rămâne metoda de elecție. La pacientele cu vârsta pre- sau pubertară, diagnosticul diferențial cu chisturi funcționale necesită ceva timp. Un chist funcțional este un chist unicameral cu conținut anecogen, cu pereți subțiri. Aceste chisturi funcționale sunt supravegheate atât clinic cât și la examenul ultrasonografic timp de 3 luni. Persistența, creșterea sau transformarea chistului duce la o intervenție chirurgicală. Un chist cu pereți subțiri și cu un nivel de estradiol scăzut este o indicație pentru chistectomie [15].

Tumorile maligne pot fi suspectate de cele mai multe ori la examinarea primară, după examenul ultrasonografic sau chiar în timpul intervenției chirurgicale. Tumorile maligne cu componente doar chistice și fără leziuni suspecte în timpul operației chirurgicale par a fi excepționale [22]. Acesta este motivul pentru

care se recomandă o intervenție chirurgicală conservatoare. În cazul tumorilor solide, mixte sau în prezența proeminențelor papiliforme intra- sau extrachistice, trebuie suspectată preoperator o tumoră malignă. În acest caz, este indicat de efectuat markerii tumorali și rezonanța magnetică nucleară [15].

Chirurgia este piatra de temelie a tratamentului pentru tumorile benigne și a celor la limita malignizării. Mai mult decât atât, ținând cont de raritatea neoplasmelor maligne, în absența unor suspiciuni la investigațiile preoperatorii și evaluarea intraoperatorie, obiectivele chirurgului ar trebui să fie conservarea a cât mai mult posibil din țesutul ovarian normal și prevenirea aderențelor, mai ales atunci când o tumoră este depistată bilateral [27]. În general, la copii și adolescente este necesară o abordare chirurgicală mai conservatoare pentru a păstra potențialul lor fertil pe viitor [27].

Apendicectomia ar trebui să fie efectuată în cazul chistadenomului mucinos, din cauza posibilei prezențe a unei leziuni apendiculare sincrone, fapt ce nu se ia în considerare deseori. Două tipuri de intervenții chirurgicale cu conservarea fertilității pot fi oferite: chistectomia sau ovariectomie. În baza datelor literaturii de specialitate, rata de recurență este mai mare după chistectomie (între 12% și 58%) decât după ovariectomie [16].

Lim-Tan și colab. [12] au sugerat că această rată înaltă de recurență ar putea fi legată de rezecția incompletă a tumorii inițiale. Acest lucru a fost observat în special în cazurile repetate de chistectomie la pacientele cu recidive pe același ovar. Acești autori [12] au recomandat o analiză histologică amplă a marginilor pentru a se asigura o rezecție completă. Cu toate acestea, o astfel de interpretare patologică a marginii secțiunii în cazul chistectomiei este foarte dificil, mai ales atunci când tumora este fragmentată în timpul procedurii chirurgicale, ceea ce se întâmplă mai frecvent în timpul chistectomiei laparoscopice. Unii autori [19] nu au reușit să redea exact rezultatele observate în studiul efectuat de către Papadimitriou și colab. [19]. În acest studiu, chiar dacă toate cele 18 paciente tratate conservator, au avut excizie completă confirmată la examenul microscopic, 7 dintre ele au avut recurență [19]. Din punct de vedere practic, analiza marginilor chirurgicale după chistectomie nu modifică abordarea terapeutică a pacientelor și, prin urmare, nu se realizează. Tipul exact de procedură chirurgicală nu pare să aibă un impact de supraviețuire pe termen lung, cu toate că pacientele care au avut chistectomie părea să aibă un timp de reapariție mai scurt, comparativ cu cele care au avut ovariectomie [19].

Nu a fost publicat nici un caz de recurență a chistadenomului ovarian seros la copii [3]. Barton S. și colab. au prezentat un caz la o fetiță de 8 ani, cu recurențe multiple a chistadenoamelor ovariene bilaterale, care au necesitat două intervenții chirurgicale în termen de 1 an. Acest caz sugerează dificultatea deciziilor în ceea ce privește o intervenție chirurgicală pentru tumorile ovariene benigne la fete [3].

Studiile efectuate recomandă supraveghere la distanță a tuturor pacientelor care au avut operație pentru păstrarea funcției fertile [14, 29]. Pacientele cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale cu preservarea țesutului ovarian ar trebui să fie monitorizate la examenul ultrasonografic.

### Concluzii

Rezultatele studiilor relevă o frecvență relativ mare a tumorilor ovariene epiteliale, printre toate tumorile ovariene într-o populație pur adolescentă cu vârsta peste 17 ani. Managementul intraoperator al formațiunilor ovariene la copii și adolescente deseori poate fi o provocare și trebuie efectuate toate măsurile pentru a păstra cât mai mult țesut ovarian normal. Este necesar de a inspecta ovarul controlateral, având în vedere frecvența crescută a tumorilor epiteliale bilaterale. Chirurgia cu păstrarea fertilității ori de câte ori este posibil rămâne standardul de aur.

### Bibliografie

1. **Abell M, Holtz F:** Ovarian neoplasms in childhood and adolescence. I. Tumors of non-germ cell origin. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 93:850,.
2. **Abu-Rustum NR, Chi DS, Curtin JP:** Epithelial ovarian cancer. *Curr Prob Surg* 1999, 36:5-53,.
3. **Barton S.E., Kurek K.C., Laufer M.R,** Recurrent Bilateral Serous Cystadenomas in a Premenarchal Girl: A Case Report and Literature Review *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010 23:e27-29.
4. **Breen JL, Maxson WS:** Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977, 20:607-623,.
5. **Cevik M, Guldur ME:** An extra-large ovarian mucinous cystadenoma in a premenarchal girl and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26:22
6. **Fotiu S:** Ovarian malignancies in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 1997, 816:338-346,
7. **Deprest J, Moerman P, Corneillie P, et al:** Ovarian borderline mucinous tumor in a premenarchal girl: Review on ovarian epithelial cancer in young girls. *Gynecol Oncol* 1992, 45:219-224,.
8. **Grapsa D., Kairi-Vassilatou E., Kleantis C., Dastamani C.,** Epithelial Ovarian Tumors in Adolescents: A Retrospective Pathologic Study and a Critical Review of the Literature *Pediatr Adolesc Gynecol* 24 2011, 386-388.
9. **Hazard FK, Longacre TA:** Ovarian surface epithelial neoplasms in the pediatric population: incidence, histologic subtype, and natural history. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:548.
10. **Lack E, Goldstein D:** Primary ovarian tumors in childhood and adolescence, in Leventhal J (ed): *Current Problems in Obstetrics and Gynecology*. Chicago, IL, Year Book, 1984, pp 1-90.
11. **Lack EE, Young RH, Scully RE:** Pathology of ovarian neoplasms in childhood and adolescence. *Pathology Annual* 1992, 27:281-356,.
12. **Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE.** Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72:775-81.

13. **Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, et al:** Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome based study of 276 patients with long term (O or 5 years) follow up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:707.

14. **Marcickiewicz J, Brannstrom M.** Fertility preserving surgical treatment of borderline ovarian tumour: long-term consequence for fertility and recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85: 1496-500.

15. **Massicot R., Rousseau V., Darwish A., Sauvat F.,** Serous and seromucinous infantile ovarian cystadenomas— A study of 42 cases *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 142 (2009) 64–67.

16. **Morice P, Camatte S, Wicart-Poque F, et al.** Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours. *Hum Reprod Update* 2003;9:185-92.

17. **Morowitz M, Huff D, von Allmen D:** Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003; 38:331

18. **Norris HJ, Jensen RD:** Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972; 30:713.

19. **Papadimitriou DS, Martin-Hirsch P, Kitchener HC, et al.** Recurrent borderline ovarian tumours after conservative management in women wishing to retain their fertility. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:94-7.

20. **Pfeifer SM, Gosman GG:** Evaluation of adnexial masses in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:573

21. **Scully RE, Young RH, Clement PB:** Atlas of tumor pathology, Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996, pp 51-168.

22. **Shankar KR, Wakhlu A, Kokai GK, et al.** Ovarian adenocarcinoma in premenarchal girls. *J Pediatr Surg* 2001; 36:511.

23. **Song T, Choi CH, Lee YY, et al:** Pediatric borderline ovarian tumors: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1955.

24. **Sri Paran T, Mortell A, Devaney D, et al:** Mucinous cystadenoma of the ovary in perimenarchal girls. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:224.

25. **Tavassoeli FA, Devilee P:** World Health Organization Classifications of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003, pp 113

26. **Templeman CL, Fallat ME:** Benign ovarian masses. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:93

27. **Virgone C., Alaggio R., Dall'Igna P., Buffa P., Tonegatti L.,** Epithelial Tumors of the Ovary in Children and Teenagers: A Prospective Study from the Italian TREP Project *J Pediatr Adolesc Gynecol* xxx (2015) 1e6.

28. **Yazici M, Etensel B, Gursoy H, et al:** Mucinous cystadenoma: a rare abdominal mass in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12:330 9.

29. **Yinon Y, Beiner ME, Gotlieb WH, et al.** Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2007;88:479-84.

Natalia Uşurelu  
**ERA ERORILOR ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM ÎN MOLDOVA**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

**SUMMARY**

**INBORN ERRORS OF METABOLISM ERA IN MOLDOVA**

*Inborn errors of metabolism (IEM) are a phenotypically and genetically heterogeneous group of disorders caused by a defect in a metabolic pathway, leading to malfunctioning metabolism and/or the accumulation of toxic intermediate metabolites. Currently there are over 6,000 known rare diseases, of which more than 1,000 are IEM, which most often affects children. A third of affected children die by the age of 1 year; often by sudden death, another third survive only up to 5 years.*

*The main objective of IEM diagnosis is to administer effective treatment as early as possible. A lot of IEM currently diagnosing by neonatal screening tests, especially by mean of mass spectrometry method. A revolutionary technology performed in developed countries considering the gas chromatography coupled with mass spectrometry, which allow identifying more than 100 neonatal IEM. In the last 60 years of IEM screening methods have evolved dramatically, reaching actually to the methods of "untargeted metabolic screening next generation".*

*In Moldova we do not have a system of diagnostic, monitoring and registration of IEM. Currently, we diagnose only one metabolic pathology - Phenylketonuria, its prevalence is 1: 7997 births. In this regard, we created a multicenter research Network of IEM diagnosis with different countries having the necessary techniques for diagnosis of IEM.*

*It is necessary to develop a system for early diagnosis and monitoring of IEM in Republic of Moldova. International cooperation contributes to the development of diagnostic Regional Network of IEM and creating the Consortia of multicenter research of IEM.*

**РЕЗЮМЕ**

**ЭРА ИЗУЧЕНИЯ ВРОЖДЁННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕТАБОЛИЗМА В МОЛДОВЕ**

*Врождённые заболевания метаболизма (ВЗМ) – фенотипически и генетически гетерогенная группа нарушений, вызванные генетическими дефектами, приводящими к метаболическим нарушениям и/или накоплению токсических промежуточных метаболитов. В настоящее время известно более 6000 редких заболеваний, из которых более 1000 относятся к ВЗМ, наиболее часто встречающихся у детей. Треть больных детей умирают на первом году жизни, часто внезапно, ещё треть доживает только до 5 лет.*

*Основной целью диагностики ВЗМ является как можно более раннее назначение эффективного лечения. Многие ВЗМ в настоящее время диагностируются с помощью методов неонатального скрининга, особенно методом масс-спектрометрии (МС). Революционная технология, применяющаяся в развитых странах, используется газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, что позволяет выявлять более 100 ВЗМ в неонатальном периоде. За последние 60 лет методы скрининга ВЗМ развились в значительной степени, и представляют собой в настоящее время «нецелевой метаболический скрининг нового поколения».*

*В Молдове нет системы диагностики, мониторинга и регистрации ВОМ. В настоящее время у нас диагностируется только одна метаболическая патология – Фенилкетонурия, её распространённость составляет 1: 7997 новорожденных. В этой связи, мы создали мультицентральной исследовательский консорциум ВЗМ с участием многих стран, имеющих необходимые методы диагностики ВОМ.*

*Необходимо создать систему ранней диагностики и мониторинга ВЗМ в Республике Молдова. Международное сотрудничество способствует созданию диагностической региональной сети ВЗМ и созданию Консорциума мультицентральных исследований ВЗМ.*

Erorile înnăscute de metabolism (EIM), care cumulativ afectează aproximativ unul din fiecare 500 nou-născuți, reprezintă o adevărată provocare, în general, pentru toată medicina, iar pentru practica pediatrică în special, așa cum determină în mare măsură indicatorul mortalității și morbidității infantile [9]. Ele sunt frec-

vent sunt prezentate prin stări acute sau treptat deterioarante ale sănătății, crize potențial fatale sau evoluții trenante, care necesită intervenții obligator specifice, unele chiar imediate. Dezvoltarea și prognosticul celor afectați depinde de timpul stabilirii diagnosticului și de eficacitatea tratamentului, în timp ce un număr mare de

defecte genetice în diverse căi patogenice face imposibilă recunoașterea timpurie a EIM cu toate strategiile de diagnostic și terapiile specifice existente.

EIM formează o clasă largă de maladii genetice care implică dereglări congenitale ale metabolismului; ele, de regulă, se consideră boli rare, care se întâlnesc mai rar decât 1:2000 locuitori. Definiția de EIM a fost ipotezar lansată în 1902 în studiul lui Archibald Garrod în identificarea Alcaptonuriei, atunci când a prins viață conceptul ”o genă - o enzimă”. Conform acesteia, majoritatea EIM sunt determinate de defecte într-o singură genă specifică (monogenice) care codifică enzimele ce facilitează transformarea unor variate substanțe (substrate) în altele (produs). În cea mai mare parte a EIM, problemele apar din cauza acumulării unui substrat care în cantități anormale devine toxic sau interferează cu funcția normală, sau decade sinteza unui compus esențial vital important. Astăzi, EIM sunt considerate după substratul afectat (dereglarea carbohidraților, aminoacizilor, ciclului de sinteză a ureei, acizilor organici, acizilor grași, steroizilor, purinei și pirimidinei, porfirinei, steroizilor ș.a.) sau după organitele celulare implicate în procesul patologic (dereglări mitocondriale, lisosomale, peroxisomale, a reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi). Cel mai frecvent EIM se moștenesc prin mecanismul autosomal-recesiv, dar se pot transmite și prin mecanismul autosomal-dominant sau X-linkat [6].

Actualmente, se cunosc peste 6000 de boli rare dintre care mai mult de 1000 sunt EIM, acestea cel mai des afectând copiii [1,5,7]. O treime din aceștia mor până la vârsta de 1 an, deseori prin moarte subită, altă treime nu supraviețuiesc decât până la 5 ani. În 65% din cazuri, bolile rare generează dizabilități care afectează calitatea vieții, iar în 9% autonomia pacientului este complet pierdută [12-14]. Conform unor statistici britanice, 1 persoană din 17 va fi afectată de una din bolile rare pe parcursul vieții [10], ceea ce se face echivalează cu 6-8% din populația de pe glob. În Uniunea Europeană și SUA se estimează existența a câte 30 mln pacienți cu boli rare, ceea ce reprezintă în SUA 10% din populație [11], în Marea Britanie - 3.5 mln [10], iar la nivel global circa 350 mln de oameni suferă de boli rare. Săptămânal, în literatura medicală se relatează despre ~ 5 boli rare noi [10-14]. Prin urmare, importante valențe atât medicale, cât și sociale oferă putere afirmației: ”**Bolile rare sunt rare, dar pacienți cu boli rare sunt mulți!**”.

Pentru Uniunea Europeană maladiile rare reprezintă un subiect de importanță majoră în sănătatea publică și prioritar în programele sociale și de cercetare. Din 1995 Consiliul Uniunii Europene a adoptat o rezoluție, atribuind maladiilor rare precădere în sănătatea populației, iar în viziunea OMS confruntarea cu maladiile rare devine tot mai posibilă datorită progresului tehnico-științific [13,14]. Din anul 2008 Societatea EURORDIS și Consiliul Alianțelor Naționale au inițiat marcarea Zilei Bolilor Rare în ultima zi a lunii februarie, asociind-o cu raritatea zilei de 29 februarie. În anul 2016, 29 februarie

Ziua Bolilor Rare a fost marcată pentru prima dată în R. Moldova la care s-a organizat o Gală a Pacienților cu boli rare și s-a ascultat vocea părinților, astfel făcând auzită vocea bolilor rare, precum și era sloganul evenimentului din acest an (<http://www.rarediseaseday.org/events/world>).

**Metode de diagnostic.** EIM se pot manifesta în mod variat și la vârste diferite ale individului: *in utero*, neonatal sau tardiv. Aceasta va depinde în special de: calea patogenică de afectare, mutația genică determinantă - ”*minoră*” sau ”*majoră*”, activitatea restantă a enzimei afectate și relațiile intergenice. Păstrarea suspiciunii pentru o EIM se obține prin consult medico-genetic, evaluare de laborator specifică și prezența istoricului bolii caracteristic pentru una din EIM. Obiectivul principal în măsurile de diagnostic al EIM este identificarea cât mai precoce pentru a reuși intervenția unui tratament terapeutic eficient. Un număr mare de EIM pot fi actualmente detectate prin teste de screening neonatal, cel mai des utilizat fiind metoda mass-spectrometriei (MS), care facilitează diagnosticul și tratamentul precoce făcând posibilă o evoluție mai benefică a maladiei detectate. O revoluționare tehnologică s-a considerat gaz-cromatografia cuplată cu mass-spectrometria, capabilă să identifice prin metoda screeningului neonatal peste 100 EIM, test performant în țările dezvoltate [1,5,7]. La obținerea unui rezultat abnormal se recurge la teste definitive confirmative pentru diagnosticul suspectat. În ultimii 60 de ani metodele de screening al EIM au evoluat impresionant, aplicându-se actualmente la metode de ”*untargeted next generation metabolic screening*” (spectroscopia RMN sau Q-TOF)[2], putem enumera următoarele teste:

- Testul cu clorura de Fe ( $FeCl_3$ ) (schimbarea culorii reacției la prezența diferitor metaboliți în urină);
- Cromatografia nonhidrică pe hârtie (detectarea paternelor anormale în dereglarea metabolismului aminoacizilor, metodă semicantitativă);
- Testul inhibiției bacteriene Guthrie (detectarea unor aminoacizi în cantități excesive în sânge din spoturi de sânge uscate pe hârtia de filtru);
- Măsurarea cantitativă a aminoacizilor în sânge, urină și LCR prin cromatografia lichidă prin schimb de ioni;
- Analiza acizilor organici, purinelor și pirimidinelor prin gaz-cromatografie cuplată cu mass-spectrometrie (GM-LC);
- Analiza profilului acilcarnitinic plasmatic prin Mass-Spectrometrie;
- Identificarea compușilor organici în fluidele biologice prin spectroscopia RMN sau Q-TOF (“*untargeted next generation metabolic screening*”);

Urmate apoi de teste specifice confirmative pentru o serie de EIM:

- Biopsia sau necropsia țesuturilor: ficat, mușchi, creier, măduvă osoasă;
- Biopsia pielii cu cultivare de fibroblaști pentru teste enzimice specifice;

• Teste specifice pe ADN care, la fel, au evoluat de la reacții specifice până la secvențierea ADN "whole exome sequencing" și chiar la "next generation sequencing".

Performanțele enumerate au condus la dezvoltarea așa-numitului domeniu al științelor "-omics", care împreună cu "next generation sequencing" reprezintă pilonul central în cercetarea, diagnosticul și monitorizarea pacienților cu EIM [2].

**Rezultate.** În Republica Moldova nu există un sistem unic de diagnostic, înregistrare și monitorizare a EIM. Informația despre numărul celor suferinzi de EIM sau boli rare se prezintă fragmentat, în funcție de ca-

zuistica consultativă medico-genetică. Actualmente, în R. Moldova se poate diagnostica doar o singură patologie metabolică ereditară - fenilcetonuria (PKU) [4], înregistrată cu frecvența de 1:7997 nou-născuți. Bazele diagnosticului PKU au fost stabilite datorită implementării screeningului neonatal în 1989 de către Prof. P. Stratulat și Dr. D. Amoășii. Screeningul PKU are o rată de acoperire de 92-98% și el face posibil diagnosticul timpuriu prin metoda fluorometrică a cel puțin 3-4 pacienți pe an. Ulterior, prin studiul asupra copiilor cu PKU s-au stabilit bazele unei monitorizări eficiente prin individualizarea dietoterapiei și tratamentului medicamentos, determinând factori care influențează dezvoltarea

Tabelul 1.

**Maladiile metabolice ereditare din Registrul Național pe Boli Rare, diagnosticate primar în R. Moldova datorită colaborărilor internaționale din ultimii ani**

Maladiile metabolice ereditare	Nr. cazuri înregistrate de Lab. Profilaxie a Patologiilor Ereditare	Frecvența maladiilor descrisă în populație	Diagnosticul confirmat în colaborare cu:
<b>Aminoacidopatii</b>			
Fenilcetonurie/ inclusiv hiperfenilalaninemie	102 pacienți /95 familii	1:3-30.000	- CSRGM, IMSP IMC
Acidurie metilmalonică	5 (4 - decedati - la 5 zile; 9, 18, 30 l)	1: 50.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România, - Lab. CytoGenomic, București, România, - Universitatea Semmelweis, Budapesta, Ungaria
Acidurie Glutarică tip 1	1	1: 80.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România, - Lab. CytoGenomic, București, România, - Universitatea Semmelweis, Budapesta, Ungaria
Alkaptonurie	1	1: 100.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România,
Dereglaarea ciclului de sinteză a ureei	2 (toti decedati: 6 zile, 17 ani)	1: 30.000	- Lab. CytoGenomic, București, România,
<b>Dereglaarea metabolismului carbohidraților</b>			
Galactozemie	6 (4 - tip clasic, 2- forme Duarte-II)	1: 70.000	- Universitatea Semmelweis, Budapesta, Ungaria - ICMM "P. Poni", Iași, România,
Intoleranță ereditară la fructoză (Fructozemie)	1	1: 20.000	- Lab. Genetic, Genova, Italia
Glicogenoză (tip 1a, 3a)	4	1 : 70.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România - Centrul Genetic, Moscova, Rusia
CDG 1a (deregări congenitale ale glicozilării)	1		- Radboudumc, Nijmegen, Olanda; - Universitatea Medicală Tulane, New Orleans, SUA.
<b>Maladii Peroxisomale</b>			
Adrenoleucodistrofia X-linkată (X-ALD)	1	1 : 15.000-21.000 băieți	- Clinica Universitară Heidelberg, Germania
<b>Maladii lisosomale</b>			
Mucopolizaharidoza tip 1 (MPS-1)	1	1:100.000	- Clinica Universitară Hamburg, Germania
Maladia Gaucher	2	1:20.000	- Clinica Universitară Hamburg, Germania
GM <sub>1</sub> - gangliozidoză	2	1:100.000	- Centrul Genetic, Moscova, Rusia
Deregări mitocondriale	>20 (nedefinite prin lipsa metodelor in Moldova)	1:4.000	- Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM R. Moldova, - ICMM "P. Poni", Iași, România, - Radboudumc, Nijmegen, Olanda.
Deregări congenitale ale neurotransmițătorilor	>10 (nedefinite prin lipsa metodelor in Moldova)	Foarte rar	- Clinica Universitară Heidelberg, Germania
Sindrom adrenogenital	2	1:5.000-15.000	- Lab. CytoGenomic, București, România, - Laboratorul Medical "GENICA", Sofia, Bulgaria



intelectuală a copiilor cu PKU și sugerând ordonarea unor programe individualizate de corecție a metabolismului, suplimentar la dieta hipofenilalaninică (Teză de doctor în medicină, 2010, Dr. N. Ușurelu) [8]. Studii autohtone paralele (Dr. A. Gavriiliuc, 2006 [3], și Proiectul Tinerilor Cercetători, 2014-2015, conducător Dr. D. Badicean, în cooperare cu Prof. B. Thony, Zurich, Elveția) au permis a descrie spectrul de mutații întâlnite în gena *PAH* la pacienții cu PKU moldoveni, iar aceasta servește drept beneficiu enorm în diagnosticul prenatal în familiile cu risc sporit pentru PKU. În scopul extinderii gamei screeningului neonatal în R. Moldova se fac tentative de a reintroduce screeningul neonatal la hipotiroidism congenital, practicat în perioada 1989-1993 și sistat din neacoperire financiară.

Pentru alte tulburări înăscute de metabolism nu există în republică tehnici ca Tandem/MS sau GC-LC. Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală a fost înzestrat cu un analizator de aminoacizi (Shimadzu, Japonia, JICA, 2015), iar cromatografia de lichide a fluidelor biologice este insuficientă pentru livrarea informației analitice sugestive în stabilirea unui diagnostic de nivel metabolic. În acest sens, reuniunea capacităților de cercetare ale cercetătorilor din IMSP IMC (Moldova) cu IFS-ASM (R. Moldova), ICMPP (România), Departamentul 1 Pediatric al Universității Semmelweis (Budapesta, Ungaria), Clinica Universitară Heidelberg (Germania), Centrul Medical Universitar Radboud (Nijmegen, Olanda), Centrul Medical Groning (Olanda), Universitatea Medicală Tulane (New Orleans, SUA), Laboratorul de Maladii Lisosomale (Genzyme, Hamburg, Germania), Laboratorul Medical "CytoGenomics" (București, România), Spitalul Universitar de Copii (Ljubljana, Slovenia)- creînd un Network Regional de diagnostic al EIM, și-a demonstrat impactul pozitiv în perioada scurtei colaborări din ultimii 5-6 ani în scopul stabilirii unor diagnostice metabolice, care până în prezent nu au putut fi stabilite la noi. Cooperarea internațională a servit drept bază în crearea Consorțiilor multicentrice de cercetare a EIM și completării Registrului Național pe Boli Rare din Moldova.

Colaborarea cea mai strânsă datorită și amplasării apropiate este cu grupul RMN de la Institutul de Chimie Macromoleculară din Iași, România, care a început în anul 2010, în baza unui contract de cercetare (nr. 1 din 19.11.2010 și prelungit nr. 01-23/1147a din 28.11.2013), cercetările comune fiind îndreptate spre studierea prin spectroscopie RMN a biomarkerilor bolilor metabolice rare. În anii 2013-2014 a fost susținut un proiect bilateral comun. Utilizând tehnica spectroscopiei RMN în diagnosticul EIM în cadrul colaborării bilaterale, au fost stabilite pentru prima dată în R. Moldova EIM ca: acidurie metilmalonică, acidurie glutarică tip 1, glicogenoza tip 1a, galactozemie, diverse dereglări mitocondriale, dereglări ale ciclului de sinteză a ureei, alcaptonurie. La fel, prin utilizarea metodei spectroscopiei

RMN ca "untargeted next generation metabolic screening" au fost aprofundate cercetările în PKU.

Colaborarea cu colegii de la Laboratorul Medical "CytoGenomics" din București, România ne permite evaluarea profilului acilcarnitinic și screening-ul la 47 EIM prin Tandem/MS, cu ajutorul colegilor din Budapesta, Ungaria putem confirma cazurile de galactozemie; cu colegii din Heidelberg, Germania- diagnosticul dereglărilor neurotransmițătorilor; cu cei din Hamburg, Germania - diagnosticul bolilor lisosomale; cu colegii din Radboudumc, Nijmegen, Olanda- diagnosticul dereglărilor mitocondriale și ale proceselor de glicozilare. Astfel, că Registrul Național pe Boli Rare pe lângă cazurile de miodistrofie Duchenne, amiotrofie spinală, fibroza cistică, hemofilia și fenilcetonurie, conține gama maladiilor precăutate în comun cu partenerii externi, în totalitate nominalizând peste 20 de nosologii.

EIM reprezintă domeniul de interes științific de top al multor centre europene, iar echipa de cercetare din R. Moldova are experiența aplicării unui proiect în apele H2020 (H2020-TWINN-2015, 692411 MOLD-IEM-EU) în Consorțiul comun cu centrele aflate în colaborare, iar recent este participantă la Consorțiul multicentric creat în propunerea de proiect în acțiuni COST pentru diagnosticarea și înregistrarea dereglărilor neurotransmițătorilor (OC-2016-1-20561) care va fi aplicată în aprilie 2016.

#### **Concluzii:**

1. În R. Moldova domeniul EIM reprezintă un interes științific avansat cu impact asupra morbidității și mortalității infantile.
2. Este necesar dezvoltarea unui sistem de diagnostic timpuriu și monitoring al EIM, bazat pe principii fundamentale.
3. Colaborarea internațională contribuie la dezvoltarea Networkului Regional de diagnostic al EIM și crearea Consorțiilor multicentrice de cercetare a EIM.
4. Rezultatele cercetărilor vor îmbogăți curricula universitară în domeniile de aplicare a EIM, vor crește competențele profesionale la nivel național precum și internațional și vor genera propuneri de proiecte noi de colaborări în cadrul Horizon 2020.

#### **Bibliografie:**

1. Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. 2012 Newborn screening in Europe. Expert Opinion document. <http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64>
2. Engelke U., Kluijtmans L., Huigen M., Goudswaard A., M. van derGraaf, Heershap A., Morava-Kozics E., Wortmann-Hagemann S., Ron Wevers. Handbook of 1H-NMR spectroscopy in IEM, Body fluid NMR spectroscopy and Brain MR spectroscopy, Radboudumc, 3<sup>rd</sup> Edition, 2014.
3. Gavriiliuc A., Groppa S., Coropceanu D. Fenilcetonuria, Chișinău 2006.

4. Grosej, U.; Tansek, M.Z.; Grosej, U.; Tansek, M.Z.; Smon, A.; Angelkova, N.; Anton, D.; Baric, I.; Djordjevic, M.; Grimci, L.; Ivanova, M.; Kadam, A.; Kotori, V.M.; Maksic, H.; Marginean, O.; Margineanu, O.; Milijanovic, O.; Moldovanu, F.; Muresan, M.; Murko, S.; Nanu, M.; Lampret, B.R.; Samardzic, M.; Sarnavka, V.; Savov, A.; Stojiljkovic, M.; Suzic, B.; Tincheva, R.; Tahirovic, H.; Toromanovic, A.; **Usurelu, N.**; Battelino, T. Newborn screening in southeastern Europe. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014, **113**(1-2), 42-45. ISSN 1096-7192. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.020 (IF=2,8273).

5. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rieger T, Weinreich SS, Rupp K, Hoffmann GF, Vittozzi L. Newborn Screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 – From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 2012. 35: 603-611

6. Sarafoglou, K.; Hoffmann, G.; Roth, K. Pediatric endocrinology and Inborn Errors of Metabolism McGrawHill, 2009. ISBN 978-0-07-143915-2, MHID 0-07-143915-3. 950 p.

7. Vittozzi L, Burgard P, Cornel M, Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG, Rieger T, Rupp K, Tarsuscio D, Weinreich S. 2012 Executive Report to the European Commission on newborn screening in the European Union. <http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64>

8. Uşurelu Natalia., Țurea V., Sacară V., Gavriiliuc A. Fenilcetonuria: Consultul medico-genetic, dietoterapia, integrarea socială. Ghid practic. Chişinău, "Policolor", 2008. 88 p. ISBN 978-9975-9956-0-3.

9. Zschocke J., Hoffmann G.F. Vademecum Metabolicum, 3<sup>rd</sup> Edition, Milupa Metabolics, 2011. ISBN 978-3-7945-2816-5. 175 p.

10. <http://www.raredisease.org.uk/about-rare-diseases.htm> UK

11. <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/USA>

12. [http://www.ec.europa.eu/.../rare\\_diseases/national](http://www.ec.europa.eu/.../rare_diseases/national)

13. [www.eurordis.org/.../french-national](http://www.eurordis.org/.../french-national)

14. <http://www.eurordis.org/content/spain-s-go>

© Iurii Dondiuc, Dorina Darii, Zoreana Cazacu

Iurii Dondiuc, Dorina Darii, Zoreana Cazacu  
**NAȘTERILE ÎN REPUBLICA MOLDOVA:  
SITUAȚIA ACTUALĂ ȘI TENDINȚELE PENTRU URMĂTOARELE DECENII**  
*USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF  
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)*

**SUMMARY**

**BIRTHS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: CURRENT SITUATION AND TRENDS FOR THE NEXT FEW DECADES**

**Keywords:** Birth, deliveries, maternity, obstetrical assistance, medical perinatal assistance, birth, perinatal center

**Background:** *The article includes the presentation and analysis of births` statistics in the hospitals of the Republic of Moldova for the period 2005 – 2014, with the aim to evaluate the achieved results, identify the trends for the next few decades and the necessary activities, in order to improve the health indicators and increase the quality of medical perinatal assistance.*

**Materials and methods:** *The statistical data were collected and analyzed on the basis of the statistical surveys of the National Center for Management in Health of the Ministry of Health, and the National Bureau of Statistics for the period 2005-2014.*

**Results:** *In the Republic of Moldova the absolute majority of births – 98.4% - are taking place in the public institutions. The number of deliveries during the last ten years (2005–2014) has not changed significantly and varies between 38 000 – 40 000 deliveries annually. In the municipalities (Chisinau, Balti) the number of deliveries increased by 4069 births or with 29.2%. While in the districts of the country there is a decrease of deliveries with 10.9% (2418 births). In 26 perinatal centers of level I there is a number of deliveries less than 2 in 24 hours, the number of doctors obstetricians-gynecologists is small, with an average age of specialists quite advanced. According to the demographic forecasts, the number of births in Moldova by the year 2035, annual births` number could reach 26 000 (medium scenario).*

**Conclusions:** *The number of deliveries in the Republic of Moldova is small, being conditioned both by migration of the population and low fertility of women. In the perspective of the following decades there is an expected decrease of the birthrate. The present situation requires the reassessment of existing maternity network, relating to cost-effec-*

tiveness, the possibilities of quality assurance and low risk of mortality and maternal death severe proximity. Given the decreased number of deliveries in a substantial part of the maternity hospitals in Moldova, on the background of human resources crisis within the health care system, it is necessary to reorganize the network of maternities within the country, both in quantity and quality, by stopping the activity of maternity hospitals with a low delivery number and redirecting these births to other medical profile institutions, located in the neighboring districts.

## РЕЗЮМЕ

### РОДЫ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА: ТЕКУЩАЯ СИТУАЦИЯ И ТЕНДЕНЦИИ СЛЕДУЮЩИХ ДЕСЯТИЛЕТИЙ

**Ключевые слова:** роды, родильный дом, акушерская помощь, медицинская перинатальная помощь, перинатальный центр

**Введение.** Статья включает представление и анализ статистики родов в родильных домах Республики Молдова в течение периода 2005–2014 годов, с целью оценки полученных результатов, идентификации тенденций следующих десятилетий и необходимых действий для улучшения основных показателей, увеличения качества медицинского перинатального обслуживания.

**Материалы и методы.** Статистические данные были собраны и проанализированы на основе статистических обзоров Национального Центра Управления в секторе здравоохранения Министерства здравоохранения и Национального Бюро Статистики в течение периода 2005–2014.

**Результаты.** В Республике Молдова абсолютное большинство родов 98.4% происходят в общественных медицинских учреждениях. Число родов в течение последних десяти лет (2005–2014) значительно не изменилось и составляет 38 000 – 40 000 родов ежегодно. В муниципиях (Кишинев, Бельцы) количество родов увеличилось на 4069 или на 29,2%. В районах страны отмечается уменьшение количества родов на 2418 или на 10,9%. В 26 перинатальных центрах первого уровня суточное количество родов составляет менее 2, сократилось число акушеров-гинекологов, многие у которых с весьма пожилым средним возрастом специалистов. Согласно сделанным прогнозам количество родов в Молдове к 2035 году составит 26 тысяч в год (средний сценарий).

**Выводы.** В Республике Молдова количество родов небольшое, что обусловлено миграцией населения и низкой фертильностью женщин. В перспективе следующих десятилетий ожидается уменьшение рождаемости в стране. Учитывая уменьшение числа родов в существенной части родильных домов Молдовы, необходимо реструктурирование сети этих медучреждений, и в количестве и в качестве, путем остановки их деятельности с отправлением родов из отмеченных районов в другие профильные медицинские учреждения, расположенные в соседних районах.

**Introducere.** Protecția sănătății mamei și copilului a fost întotdeauna o politică socială prioritară a statului. În acest context, una dintre cele mai importante verigi din cadrul sistemului de asistență medicală a mamei și copilului o constituie maternitățile, care trebuie să ofere o asistență obstetricală și neonatală accesibilă și calificată, îndreptată spre reducerea pierderilor materne și perinatale, profilaxia morbidității și invalidității infantile. Îngrijirea calitativă a femeilor în maternitate este un factor determinant pentru perspectivele bune în ceea ce privește păstrarea sănătății mamei și copilului.

O problemă actuală în domeniul asistenței mamei și copilului este îmbunătățirea organizării serviciilor de maternitate din mediul rural. Necesitatea acestor acțiuni este dictată de o serie de dificultăți obiective cu care se confruntă instituțiile respective, de inconsecvența formelor și metodelor de organizare a activității serviciului [5,10,12].

În prezent, datorită mai multor procese și schimbări ce se atestă aproape în toate regiunile lumii, apare o necesitate stringentă de a perfecționa formele de organizare, managementul și structura instituțiilor ce prestează servicii de asistență perinatală [1,17,20].

Astăzi, în cadrul instituțiilor perinatale există mai multe probleme, atât în ceea ce privește organizarea procesului de selectare a pacienților pentru spitalizări, în funcție de prezența riscului obstetrical sau perinatal, cât și în ce privește asigurarea reanimării primare și terapiei intensive a femeilor gravide, parturientelor, lăuzelor și nou-născuților, trierii la timp a pacienților în staționare specializate, îngrijirii nou-născuților prematuri etc.[11,16].

Particularitățile infrastructurii spitalelor raionale în condițiile actuale, capacitatea redusă a maternităților din cadrul acestor instituții, care nu dispun de echipament necesar și cadre respective, prezența unui nivel înalt de complicații în sarcină și naștere, rata înaltă a patologiei extragenitale la femeile din mediul rural constituie factori ce dictează necesitatea reorganizării și optimizării serviciului de asistență a mamei și copilului, fapt ce ar permite utilizarea cost-efectivă a cadrelor și resurselor financiare limitate [9,18,19].

Pentru o reușită mai bună a acestui proces de reorganizare și structurare a serviciului este binevenită evaluarea potențialului instituțiilor existente, posibilităților lor de prestare a serviciilor de calitate, în funcție de nivelul asistenței medicale perinatale și necesităților teritoriilor administrative [13,14].

A acțiunile de reorganizare întreprinse trebuie să contribuie la atingerea rezultatelor scontate, fiind măsurate prin ameliorarea indicatorilor mortalității materne și perinatale.

În același timp, trebuie să luăm în considerare faptul că în maternitățile unde au loc mai puțin de 600 nașteri anual, conform studiilor științifice efectuate, mortalitatea maternă nu se reduce. Numărul redus de nașteri nu permite dezvoltarea profesională a medicilor specialiști, implementarea tehnologiilor contemporane, dezvoltarea sistemelor de calitate și atingerea unei rentabilități a instituției [15].

**Scopul studiului:** Prezentarea și analiza datelor statistice ale nașterilor în maternitățile din Republica Moldova pe perioada anilor 2005–2014, în scopul evaluării rezultatelor obținute, identificării tendințelor pentru următoarele decenii și activităților necesare de ameliorare a indicatorilor de bază, sporirii calității asistenței medicale perinatale.

**Materiale și metode.** Datele statistice au fost colectate și analizate în baza anuarelor statistice ale Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății, Biroului Național de Statistică și

a datelor colectate nemijlocit din instituțiile medico-sanitare publice din toate teritoriile administrative ale republicii pe parcursul anilor 2005–2014.

Arsenalul parametrilor statistici utilizați a inclus:

- Indicatorii relativi ai incidenței manifestării valorilor studiate (indicii intensivi)

$$P = m * 100/n$$

- Indicatorii extensivi de repartizare  $P1 = m1 * 100/n1$

- Erorile medii ale indicilor relativi  $\pm \Delta = \sqrt{P (100 - P) / n}$

- Coeficienții intensității relative  $T = f * 100/N$

- Mediile aritmetice și erorile lor  $X = \sum Xi / n$

- t – criteriul Student  $t = X1 - X2 / \sqrt{\Delta 12 + \Delta 22}$

Prelucrarea statistică a fost efectuată computerizat în programul Microsoft Excel 2000 la CP „Pentium – 4”.

**Rezultate și discuții.** În Republica Moldova, pe parcursul anului 2014, majoritatea absolută a nașterilor - 98,4%, a avut loc în instituțiile publice și 1,6% s-au petrecut în instituțiile private. Numărul de nașteri pe parcursul ultimilor 10 ani (2005-2014) nu s-a schimbat semnificativ și variază între 38 000–40 000 nașteri anual.

Tabelul 1.

Numărul de nașteri pe raioanele RM (anii 2005-2014)

Orașe	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mun. Chișinău	7169	7930	8496	9430	9 406	9 953	9 693	9 838	10122	10387
Mun. Bălți	2685	2788	3030	3432	3 591	3 542	3 473	3 666	3462	3536
Anenii Noi	620	615	649	613	643	597	551	580	525	514
Basarabeasca	232	239	238	153	154	143	150	167	120	125
Briceni	576	618	556	522	488	479	411	403	227	217
Cahul	1278	1282	1245	1277	1 190	1 341	1 189	1 263	1299	1269
Cantemir	683	621	602	596	622	615	598	663	589	631
Călărași	670	617	601	457	546	492	470	482	506	478
Căușeni	851	877	845	862	862	868	832	809	843	813
Ciadir-Lunga	917	917	827	950	1 086	1 086	1 028	1 042	977	1035
Cimișlia	449	436	423	375	383	370	363	369	357	355
Comrat	815	745	784	733	808	715	751	676	648	695
Criuleni	675	617	570	541	552	551	477	436	456	476
Dondușeni	299	333	300	295	323	282	328	315	357	326
Drochia	652	607	544	541	589	583	567	537	555	553
Edineț	756	702	714	508	478	697	620	651	682	788
Fălești	652	597	596	530	640	606	564	577	552	583
Florești	729	744	734	657	693	671	611	568	590	624
Glodeni	500	520	509	452	554	509	437	459	422	435
Hâncești	1112	1055	995	1000	1 021	1 092	979	899	922	958
Ialoveni	947	964	939	910	940	898	871	858	859	882
Leova	474	450	445	411	464	456	363	329	318	256
Nisporeni	689	638	607	585	578	550	480	496	476	516
Ocnîța	397	323	366	367	368	337	294	311	246	271
Orhei	1351	1315	1373	1394	1 378	1 386	1 379	1 386	1338	1299
Rezina	465	424	435	427	438	448	491	501	429	466
Râșcani	460	404	361	388	395	404	404	396	345	365
Sângerei	589	532	510	496	571	516	552	549	484	497

Șoldănești	363	340	330	302	330	294	269	279	234	258
Soroca	818	836	853	851	911	912	830	811	808	902
Ștefan-Vodă	700	650	699	687	664	607	616	578	553	567
Strășeni	682	706	623	642	639	613	629	610	569	601
Taraclia	294	247	232	233	140	147	176	160	161	139
Telenești	525	501	453	441	503	463	496	372	398	457
Ungheni	1209	1272	1245	1211	1 235	1 267	1 222	1 193	1172	1189
UTA-Găgăuzia	2023	1860	1891	1957	2 266	2 115	2 041	2 036	1889	1949
Vulcănești	291	290	280	274	372	314	262	318	264	219
<b>Total pe republică</b>	<b>37088</b>	<b>37069</b>	<b>37721</b>	<b>38432</b>	<b>40264</b>	<b>40234</b>	<b>38979</b>	<b>39879</b>	<b>39259</b>	<b>40936</b>

În mun. Chișinău se observă o creștere dinamică a numărului de nașteri cu 30%, de la 7169 nașteri în anul 2005 la 10387 nașteri în anul 2014 (tab. 2). Aceeași tendință se păstrează și în mun. Bălți, unde

creșterea este de 24% (de la 2685 nașteri în 2005 la 3536 nașteri în 2014). În total pe municipii numărul de nașteri s-a majorat cu 4069, sau cu 29,2%.

Tabelul 2.

Numărul de nașteri pe RDD ale Republicii Moldova (anii 2005-2014)

Orașe	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mun. Chișinău	7169	7930	8496	9430	9 406	9953	9693	9838	10122	10387
RDD Nord	9113	9004	9073	9039	9601	9538	8680	9296	8830	8880
RDD Centru	7507	9064	8820	8523	8803	8651	8314	8092	7884	8094
RDD Sud	4961	4802	4729	4594	4479	4547	4287	4338	4240	4155
UTA Găgăuzia	2023	1860	1891	1957	2266	2115	2041	2036	1889	1949
<b>Total pe republică</b>	<b>37088</b>	<b>37069</b>	<b>37721</b>	<b>38432</b>	<b>40264</b>	<b>40234</b>	<b>38979</b>	<b>39879</b>	<b>39259</b>	<b>40936</b>

În același timp, în două Regiuni de dezvoltare ale republicii se observă o tendință de reducere a numărului de nașteri: în RDD Centru - de la 9064 nașteri în anul 2006 la 8094 nașteri în anul 2014, RDD Sud - de la 4802 nașteri la 4155 nașteri. Se constată o stabilitate în RDD Nord și UTA Găgăuzia, unde numărul de

nașteri rămâne constant pe parcursul acestei perioade de timp (tab. 2).

Nivelul de efort la un medic obsterician-ginecolog din maternități nu diferă esențial în Regiunile de dezvoltare ale republicii, astfel în RDD Nord este de 92 nașteri; în RDD Centru - de 104 nașteri; în RDD

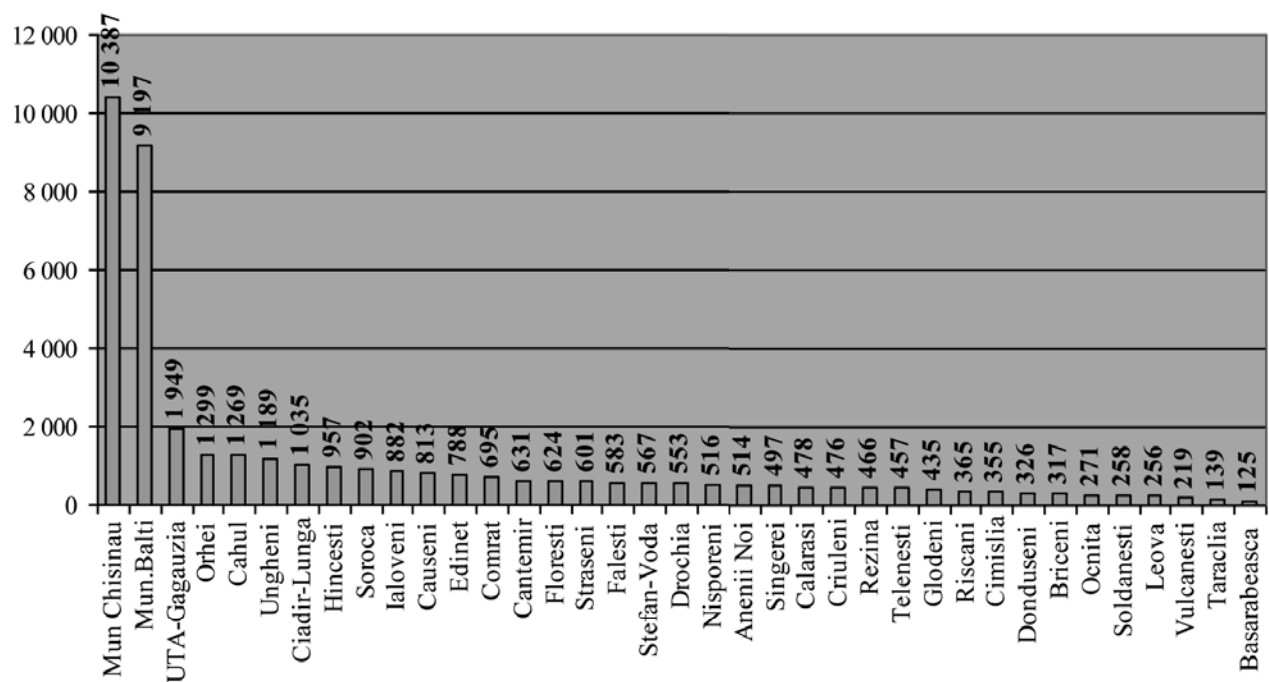


Fig. 1. Numărul de nașteri în teritoriile administrative din RM (anul 2014)

Sud – 104 nașteri; în RDD UTA Găgăuzia - 97 nașteri; toate raportate la un medic pe perioada unui an. Situația este diferită în mun. Chișinău, unde sunt concentrați mai mulți medici obstetricieni-ginecologi și unui medic îi revin 78 de nașteri anual (estimări efectuate pentru anul 2014).

În raioanele republicii se constată o scădere cu 10,9% a numărului de nașteri, de la 22 277 nașteri în anul 2005 pînă la 19 859 nașteri în anul 2014.

Cauzele acestui fenomen sunt multiple, dar principalele sunt migrația și natalitatea redusă a populației, care în 2014 a ajuns la 10,9‰, cu un spor natural al populației de minus 0,2, comparativ cu indicatorul natalității înregistrat în Republica Moldova de 17,7‰ în anul 1990 și de 11,4‰ în anul 2010. Rata natalității în țările europene variază, constituind: 14,4‰ în Irlanda, 13,5‰ în Georgia, 13,3‰ în Rusia, 12,0‰ în Regatul Unit, 10,8‰ în Ucraina, 9,9‰ în România, 9,4‰ în Serbia și 8,6‰ în Germania [21].

Conform Raportului cu referire la analiza fenomenului de migrație a populației din Republica Moldova,

procesul migrațional în anii 2000-2010 s-a intensificat vertiginos, numărul migranților crescând cu cca 50–60 mii anual, intensitatea migrației fiind destul de înaltă, cca 300 000 anual, ceea ce constituie ¼ din populația economic activă [22].

O situație dificilă se observă în zece centre de perinatologie de nivelul I (Briceni, Dondușeni, Ocnița, Râșcani, Șoldănești, Basarabeasca, Cimișlia, Leova, Taraclia, Vulcănești), unde numărul de nașteri este în scădere continuă și în anul 2014 au fost înregistrate mai puțin de 365 nașteri sau o naștere și mai puțin de una în 24 de ore. Tot în aceste centre de perinatologie numărul de medici obstetricieni-ginecologi este mic, cu o vârstă medie a specialiștilor destul de înaintată (tab. 3).

Această tendință este îngrijorătoare, deoarece o bună parte din cazurile soldate cu decese materne în instituțiile medicale mici, cu un potențial insuficient de cadre și resurse, care cu timpul nu pot garanta asistența de calitate în cazurile cu risc obstetrical sau al survenirii unor complicații imprevizibile [3,4,6,7,8].

*Tabelul 3.*

**Numărul de nașteri și vârstă medie a medicilor obstetricieni-ginecologi din centrele de perinatologie de nivelul I (anul 2014)**

Centrele de perinatologie de nivelul I	Numărul de nașteri	Numărul de nașteri în 24 de ore	Numărul de specialiști	Vârsta medie, ani
Râșcani	365	1	4	52,8±1,1
Cimișlia	355	1	3	59±1,6
Dondușeni	326	0,8	4	59,3±1,23
Briceni	317	0,8	4	59±1,2
Ocnița	271	0,7	5	59,1±1,2
Șoldănești	258	0,7	2	54,5
Leova	256	0,7	4	52±1,5
Vulcănești	219	0,6	2	46±1,0
Taraclia	139	0,3	2	53±1,6
Basarabeasca	125	0,3	2	55±1,6
Căușeni	813	2,2	6	51,3±1,5
Comrat	695	1,9	8	43,3±3,7
Cantemir	631	1,7	4	49,25±1,5
Florești	624	1,7	7	51,66±1,1
Strășeni	601	1,6	6	51,4±1,0
Fălești	583	1,5	6	57,87±1,2
Ștefan-Vodă	567	1,5	5	56,5±1,6
Drochia	553	1,5	5	52,33±1,1
Nisporeni	516	1,4	8	67,58±1,2
Anenii Noi	514	1,4	6	53,62±1,1
Sângerei	497	1,3	7	56,5±1,2
Călărași	478	1,3	3	52,87±1,1
Criuleni	476	1,3	5	43,3±1,0
Rezina	466	1,2	4	64,5±1,1
Telenești	457	1,2	6	56,4±1,1
Glodeni	435	1,1	6	58,66±1,2

În celelalte șaisprezece centre de perinatologie de nivelul I numărul de nașteri este mai mic de 2 în 24

de ore, dar și acolo se atestă un număr mic de medici, vârsta cărora este înaintată (tab. 3).

Numai în două centre de perinatologie de nivelul I (Ialoveni și Maternitatea Municipală nr. 2 din Chișinău) se constată o stabilitate relativă, deci numărul de nașteri depășește 2 în 24 de ore (882 nașteri în Ialoveni și 1942 nașteri în MM nr. 2, anul 2014).

Tot în această perioadă, în cadrul Institutului Mamei și Copilului s-a majorat considerabil numărul de nașteri – cu 37,7% (de la 4046 nașteri în 2005 la 6498 nașteri în 2014). Creșterea respectivă s-a produs din contul trierii mai intensive a gravidelor cu risc sporit în sistemul regionalizat de asistență medicală perinatală din teritoriile administrative, precum și datorită adresării sporite a femeilor pentru naștere conform principiului de liberă alegere a maternității în cadrul asigurărilor medicale.

Totodată, conform unor studii științifice recente care prognozează că numărul femeilor de vârstă reproductivă (15 – 45 ani) se va reduce de la 954 mii în anul 2013 la 670 mii (scenariul jos) sau 748 mii (scenariul înalt), numărul de nașteri în RM către anul 2035 poate fi de 26 mii (scenariul mediu) [2].

Situația actuală a natalității și perspectivele viitoare, conform prognozelor efectuate, impun necesitatea reevaluării rețelei existente de instituții obstetricale spitalicești (maternități) referitor la cost-eficacitatea lor, posibilitățile de asigurare a calității și evitării riscurilor de mortalitate și proximitate severă de deces matern.

Reieșind din situația actuală în domeniul nașterilor în cele zece teritorii administrative, unde acestea se înregistrează într-un număr mic (Briceni, Dondușeni, Ocnița, Râșcani, Șoldănești, Basarabeasca, Cimișlia, Leova, Taraclia, Vulcănești) și ținând cont de prognozele demografice, care indică scăderea în continuare a numărului de nașteri în Republica Moldova, denotă că funcționarea maternităților în aceste raioane nu este rațională din mai multe considerente. În primul rând, din cauza imposibilității prestării serviciilor la un nivel adecvat de calitate și existenței unor riscuri pentru pacienții internați, atât din cauza insuficienței de cadre, cât și a deprinderilor profesionale în scădere ale personalului acestor unități sanitare. Mai mult decât atât, funcționalitatea acestor unități nu este eficientă financiar, din cauza cheltuielilor pentru întreținere care, la rândul lor, se reflectă asupra posibilităților prestării unor servicii de calitate. Unica soluție pentru o asistență maternală adecvată care poate fi oferită populației din aceste teritorii este stoparea activității maternităților cu un număr redus de nașteri și redirectionarea nașterilor din raioanele menționate spre alte instituții medicale de profil, amplasate în raioanele din vecinătate.

Analiza efectuată, inclusiv evaluarea distanțelor între localități, ne demonstrează că pentru o țară mică, cum este Moldova, acest lucru este posibil prin transportarea parturientelor cu serviciul Asistență Medicală Urgentă din cele zece raioane în centre de perinatolo-

gie de nivel II, care dispun de posibilități și capacități necesare pentru asigurarea unui volum mai mare de nașteri, comparativ cu cel existent la moment ([www.gpsmoldova.com](http://www.gpsmoldova.com); [www.maplandia.com/moldova](http://www.maplandia.com/moldova)).

Așadar, analizând datele din 2014, nașterile din raioanele Briceni (317 nașteri), Ocnița (271 nașteri), Dondușeni (326 nașteri) ar putea fi redirectionate către centrul de perinatologie de nivel II, maternitatea Edineț (788 nașteri) care cu volumul majorat de activitate, ar deservi în total nu mai mult de 1600–1700 nașteri anual.

Estimând distanțele dintre aceste trei raioane și orașul Edineț, putem afirma următoarele: dintre cele 39 localități ale raionului Briceni, cea mai apropiată localitate de Edineț este satul Halahora de Jos (13,3 km), amplasată la o distanță ce poate fi parcursă în 18 minute, iar cea mai îndepărtată localitate este satul Criva (64,1 km) cu un timp de parcurgere de 57 minute. Astfel, distanța medie de la localitățile din raionul Briceni către or. Edineț este de  $33,4 \pm 1,9$  km, cu timpul mediu de parcurgere de  $32,5 \pm 1,4$  minute.

Dintre cele 32 localități ale raionului Ocnița cea mai apropiată localitate de or. Edineț este s. Paladea (18,9 km), timpul de parcurgere 21 minute, iar cea mai îndepărtată este s. Naslavcea (63,7 km), timpul de parcurgere 55 minute. Astfel, distanța medie a localităților din raionul Ocnița către or. Edineț este de  $48,4 \pm 1,3$  km, cu timpul mediu de parcurgere de  $46,1 \pm 1,1$  minute.

Dintre cele 29 localități ale raionului Dondușeni cea mai apropiată localitate amplasată de or. Edineț este s. Corbu (28 km), timpul necesar de parcurgere – 26 minute, cea mai îndepărtată localitate este s. Teleșeuca (72,7 km), timpul necesar de parcurgere – 76 minute. În ceea ce privește unele localități din raionul Dondușeni, care sunt situate la o distanță mai mare de or. Edineț, redirectionarea ar fi posibilă către alt centru de perinatologie de nivel II din RDD Nord – or. Soroca. Aici ar putea fi transportate femeile din localitățile: s. Teleșeuca – distanța 53,7 km, timpul de parcurgere – 53 minute (până la or. Edineț – 72,7 km, 74 minute); s. Teleșeuca Nouă – distanța 52,7 km, timpul de parcurgere – 52 minute (până la or. Edineț – 71,7 km, 74 minute); s. Sudarca – distanța 52,7 km, timpul de parcurgere – 51 minute (până la or. Edineț – 72,7 km, 74 minute); s. Pocrovca – distanța 45,2 km, timpul de parcurgere – 38 minute (până la or. Edineț – 63,1 km, 60 minute); s. Horodiște – distanța 60,9 km – timpul de parcurgere – 61 minute (până la or. Edineț – 73 km, 78 minute). Astfel, distanța medie de la localitățile raionului Dondușeni către or. Soroca este de  $53 \pm 0,9$  km, timpul mediu de parcurgere –  $51 \pm 1,2$  minute, iar distanța medie de la localitățile raionului Dondușeni către or. Edineț este de  $63,5 \pm 1,2$  km, timpul mediu de parcurgere –  $64,7 \pm 1,5$  minute.

În raionul Râșcani, cu o componentă de 53 localități, nașterile din 31 localități (Armanca, Avrămeni,

Boroșenii Noi, Braniște, Costești, Dămășcani, Drușa, Dumeni, Duruitoarea, Duruitoarea Nouă, Gălășeni, Hiliuți, Mălăești, Mihaileni, Mihailenii Noi, Moșeni, Păscăuți, Petrușeni, Pîrjota, Pocimbăuți, Pocimbeni, Proscureni, Rămăzan, Reteni, Reteni Vasileuți, Sverdiac, Șaptebani, Stublieni, Vasileuți, Văratice, Zăicani), pot fi orientate spre or. Edineț (distanța medie este de 39,4±1,2 km, timpul mediu de parcurgere – 40,6±1,6 minute. Nașterile din celelalte 22 de localități ale raionului Râșcani (Alexandrești, Alinuși, Bălanu Nou, Bulhac, Cepăria, Ciobanovca, Corlăteni, Cucueții Noi, Cucueții Vechi, Grinauți, Horodiște, Ivănești, Lupăria, Malinovscoe, Nihoreni, Răcăria, Recea, Râșcani, Singureni, Sturzeni, Sumna, Ușurei) pot fi redirecționate către Centrul de Perinatologie Bălți, distanța medie este de 40,3±1,9 km, timpul mediu de parcurgere – 45±1,1 minute.

În raionul Șoldănești, distanța de la cele 31 localități ale lui către Centrele de Perinatologie de nivel II Soroca și Orhei poate fi parcursă în mai mult de o oră. Din aceste considerente, o soluție relevantă ar fi repartizarea nașterilor din acest teritoriu spre maternitățile învecinate din or. Florești și or. Rezina. Ambele maternități dispun de posibilitățile necesare și cadre medicale suficiente.

În mod similar ar putea fi redistribuit fluxul de nașteri din raioanele Basarabeasca (125 nașteri, 10 localități), Cimișlia (355 nașteri, 39 localități) și Leova (256 nașteri, 39 localități) către Centrul de Perinatologie de nivel II Hâncești, care, în asemenea caz, ar ajunge la 1600–1700 nașteri anual. Distanțele de la localitățile raionului Leova până la Centrul de Perinatologie Hâncești variază între 38,8 km și 69,4 km ( în medie 40,9±1,4), iar timpul necesar de parcurgere este de 33–60 minute ( în medie 46,5±1,8). Distanțele de la localitățile din raionul Cimișlia pînă la or. Hîncești variază între 17,1 km – 64,8 km ( în medie 40,9±1,2) cu timpul necesar de parcurgere de 19–64 minute ( în medie 41,5±1,4). Distanța medie de la localitățile raionului Basarabeasca pînă la Centrul de Perinatologie Hâncești este de 46,1±1,2 km și timpul necesar de parcurgere - 42±1,1 minute.

Parturientele din teritoriile cu un număr foarte mic de nașteri, cum este Vulcănești (219 nașteri) și Taraclia (139 nașteri), pot fi transportate fie la Centrul de Perinatologie de nivel II Ciadâr–Lunga, fie la Cahul. Alegerea rămâne la discreția locuitorilor și administrației publice locale.

**Concluzii.** Numărul de nașteri în RM este mic, fiind condiționat de migrația populației și/sau de rata fertilității reduse în rândul femeilor. Prognoza pentru următoarele decenii, conform studiilor științifice recente, prezintă o tendință de scădere a natalității.

Ponderea nașterilor în instituțiile medicale private din Republica Moldova este foarte mică, sub 2% din numărul total de nașteri. Aceasta se explică prin mai mulți factori: capacitatea mică a acestor instituții, cos-

turile înalte pentru asemenea servicii, fapt ce reduce din accesibilitatea lor, încrederea populației în calitatea și posibilitățile instituțiilor publice care prestează servicii obstetricale.

Numărul de nașteri în mun. Chișinău este în continuă creștere. Această tendință se va păstra și pe viitor, atât din contul migrației interne a populației spre oraș, cât și din contul preferințelor cetățenilor din raioanele republicii pentru servicii de naștere în capitală, unde asistența medicală și condițiile sunt mai sigure.

Scăderea numărului de nașteri în multe maternități din Moldova și criza de cadre ce se resimte în localitățile rurale sunt factori care impun o restructurare a rețelei instituțiilor de maternitate din țară, atât cantitativă, cât și calitativă. Ea se va face în funcție de necesitățile teritoriilor administrative și va permite alocarea corectă a resurselor materiale și umane pentru asistența mamei și copilului, răspunzând eficient cerințelor populației.

Dezvoltarea în continuare a ”strategiei riscului perinatal”, ca un element fundamental al asistenței obstetricale, va avea ca efect direcționarea optimală a fluxului de pacienți, fiind o rezervă esențială pentru diminuarea mortalității și proximității de deces matern.

#### **Bibliografie:**

1. Fodren L. K., Ricketts T. C. *The North Carolina Obstetrics Access and Professional Liability Study: a rural-urban analysis*. J. Rural Health. 1993, Spring; 9 (2): 129 – 37. Review. PubMed PMID: 10126236.
2. Paladi Gh., Dondiu Iu., Penina O. *Caracteristica fenomenului demografic și prognoza numărului și structurii de vîrstă a populației RM, anii 2014–2035. Evoluția demografică a RM*. Chișinău, 2014, p. 175-196.
3. Аиартаева М. У. *Влияние медико-социальных факторов на показатель материнской смертности*. / М.У.Аиартаева // Вести, СПб. Гос. Мед. Академии им. И.Н. Мечникова. 2004, № 4(5), с. 211-212.
4. Ананьев В. А. *Кесарево сечение в снижение материнской и перинатальной патологии в современном акушерстве*: Автореф. дис., Д-ра мед, наук. М., 2004, с. 47.
5. Богданова Е. В., Павленко Т. Н., Семивеличенко Т. Н. и др. *Пути улучшения качества медицинской помощи в акушерском стационаре*. // Главная медицинская сестра, 2010, № 6, с. 41–45.
6. Гаджимурадова С. М. *Материнская смертность в Дагестане: клинические, медико-социальные и организационные аспекты*: Автореф. дис., канд. мед.наук/ М., 2002, с. 21
7. Гранатович Н. Н. *Системный анализ причин материнской смертности и мероприятия по ее снижению в Тульской области*: Автореф. дис., канд. мед. наук. Тула, 2002, с. 24.
8. Гранатович Н. Н. *Динамика материнской смертности в Тульском регионе*. /Н. Н. Гранатович/



Вестн. новых мед. технологий. 2001, Т. VII ft 2, с. 85-87.

9. Гусева Е. В., Филиппов О. С. *Эффективность современных организационных технологий в профилактике и снижении материнской смертности в Российской Федерации.* // Российский вестник акушера-гинеколога, 2009, N 3, с. 4-8.

10. Кузнецова Т. В., Суханова Л. П., Глущенкова. *Эволюция акушерской патологии в России.* // Здоровоохранение Российской Федерации, 2008, N 4, с. 27-32.

11. Левина Н. Н. *Проблемы, обусловленные современными тенденциями госпитализации беременных и рожениц в перинатальные центры разных уровней.* // Вопросы организации и информатизации здравоохранения Рец. Аналит. Информбюро. Минск, БЕЛЦМТ, 2005, N 2, с. 41-43.

12. Никифоров С. А. *Муниципальное Здоровоохранение пути повышения ресурсного потенциала.* // Здоровоохранение Российской Федерации, 2008, N 4, с. 19-21.

13. Никонов Е. Л. и др. *Оценка качества медицинской помощи в учреждениях родовспоможения.* // Кремлевская медицина, 2009, N 1, с. 128 - 131.

14. Новиков Б. Н., Карачевцева М. А., Гуринов П. В., Крачевская Ю. О. *Анализ качества медицинской помощи при родовспоможении.* // Зам. Глав. врача. 2008, N 11, с. 44 - 51.

15. Радзинский Б. Ф. *Акушерская агрессия.* Москва, 2011.

16. Старченко А. А. и др. *Менеджмент качества медицинской помощи, классификация дефектов оказания помощи в акушерстве и гинекологии.* // Клиническая анестезиология и реаниматология Научно-практический журнал. 2008, том 5, N 3, с. 66 - 72.

17. Стрючков В. В., Сапрыкина А. Г. *Повышение доступности медицинской помощи сельским жителям.* // Здоровоохранение, 2008, N 6, с. 47 - 50.

18. Суханова Л. П., Скляр М. С., Уткина Г. Ю. *Современные тенденции репродуктивного процесса и организации службы родовспоможения в России.* // Здоровоохранение Российской Федерации, 2008, N 5, с. 37 - 42.

19. Филиппов О. С., Гусева Е. В. *Многоуровневая система организации акушерской помощи и показатель материнской смертности.* // Здоровоохранение, 2009, N 7, с. 29 - 37.

20. Чумакова О. В., Филиппов О. С., Гусева Е. В. и др. *О совершенствовании оказания медицинской помощи матерям на современном этапе.* // Вопросы совр. Педиатрии, 2008, N 5, с. 16 - 19.

21. [www.wikipedia.org/wiki/natalitate](http://www.wikipedia.org/wiki/natalitate)

22. [old.msmd/-files/11536-Raport%2520cu%2520re-ferire52520la%2520migratie.pdf](http://old.msmd/-files/11536-Raport%2520cu%2520re-ferire52520la%2520migratie.pdf)

23. Biroul Național de Statistică <http://www.statistica.md/>

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

© Angela Marian - Pavlenco, Andrei Ostrofeț

Angela Marian - Pavlenco, Andrei Ostrofeț

## DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROMULUI OVARELOR POLICHISTICE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)

### SUMMARY

#### THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF THE POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

**Keyword: polycystic ovarian syndrome, laparoscopy, hormonal stimulation.**

**Materials and methods:** We conducted a retrospective study on 186 patients in the Municipal Clinical Hospital No. 1 and “The Center of Mother and Child”. The study includes the gynecopates, which were divided in two groups by the type of used treatment: the medication treatment (65 patients– 34,9%) and laparoscopic treatment (121 patients – 65,1%).

**Results:** The majority of the patients belong to urban population, 77,4%, (95% IC 56,74%-79,47%,  $p < 0,05$ ). The presented complaints were: the menstrual disorders–74,7%, (95% IC 66,02%-76,43%,  $p < 0,05$ ), the signs of hyperandrogenemic syndrome–52,7% (95% IC 48,14%-54,27%,  $p > 0,05$ ), added weight –12,4% (95% IC 10,11%-14,32%,  $p < 0,05$ ), the infertility in 65,0% (95% IC 64,21%-71,24%,  $p < 0,05$ ). Hormonal determinations: the decresase of FSH

in 69,4%, (95% IC 67,37%-75,54%,  $p < 0,05$ ); the increase of LH in 51,1%, (95% IC 49,28%-55,57%,  $p > 0,05$ ); the ratio LH/FSH  $> 2,5-3,0$  in 37,1%, (95% IC 36,49%-42,31%,  $p > 0,05$ ); the increase of prolactin in 25,8%, (95% IC 24,74%-29,12%,  $p > 0,05$ ); the increase of testosterone in 1/3 of cases; the DHEAS is normal in 100% of cases. The positive result consisted in occurrence of pregnancy in 84 of cases, 69,4%, (95% IC 68,33%-74,62%,  $p < 0,05$ ) after the 6-9 months of laparoscopy, independently in 58 of cases, 69,0%, (95% IC 66,32%-78,53%,  $p < 0,05$ ) and in 26 of cases-31,0%, (95% IC 30,25%-39,67%,  $p > 0,05$ ) after the ovulation stimulation.

**Conclusion.** This study denotes that laparoscopic treatment represents the priority in occurrence of pregnancy for the patients with SOP.

## РЕЗЮМЕ

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, лапароскопия, гормональная стимуляция.

**Материалы и методы:** Мы провели ретроспективное исследование 186 пациенток, которые находились в городской клинической больнице № 1 и в "Центре Матери и Ребенка". Исследование включило пациенток, которые были разделены на 2 группы в зависимости от полученного лечения: медикаментозного (65 пациенток – 34,9%) или лапароскопического. (121 пациенток – 65,1%).

**Результаты:** Большинство пациенток относилось к городскому населению, 77,4%, (95% IC 56,74%-79,47%,  $p < 0,05$ ). Были предъявлены следующие жалобы: нарушения менструального цикла – 74,7%, (95% IC 66,02%-76,43%,  $p < 0,05$ ), признаки гиперандрогении – 52,7% (95% IC 48,14%-54,27%,  $p > 0,05$ ), прибавка в весе – 12,4% (95% IC 10,11%-14,32%,  $p < 0,05$ ), инфертильность в 65,0% (95% IC 64,21%-71,24%,  $p < 0,05$ ). Гормональные сдвиги – понижение ФСГ в 69,4%, (95% IC 67,37%-75,54%,  $p < 0,05$ ); повышение ЛГ в 51,1%, (95% IC 49,28%-55,57%,  $p > 0,05$ ); отношение ЛГ/ФСГ  $> 2,5-3,0$  in 37,1%, (95% IC 36,49%-42,31%,  $p > 0,05$ ); повышение пролактина в 25,8%, (95% IC 24,74%-29,12%,  $p > 0,05$ ); повышение тестостерона в 1/3 случаев, ДГЭА-С без изменений в 100% случаев. Положительный результат заключался в том, что беременность наступила в 84 случаях, 69,4%, (95% IC 68,33%-74,62%,  $p < 0,05$ ) после лапароскопии по истечении 6-9 месяцев, независимо в 58 случаях, 69,0%, (95% IC 66,32%-78,53%,  $p < 0,05$ ) и в 26 случаях-31,0%, (95% IC 30,25%-39,67%,  $p > 0,05$ ) после стимуляции овуляции.

**Вывод:** Исследование показало, что приоритетом в наступлении беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников является лапароскопическое лечение.

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) prezintă o importanță majoră în practica ginecologică contemporană, ocupând un loc deosebit în structura morbidității ginecologice. Incidența acestei patologii rămâne la un nivel crescut, acest aspect conferindu-i actualitate până în prezent. Incidența SOP este estimată între 1,5-20% (în medie 6%), fiind în continuă creștere în ultimele decenii [4,6].

Laparoscopia constituie una dintre metodele importante de diagnostic și tratament în SOP. În cadrul acestei manopere, ovarele sunt apreciate cu aspect polichistic, fiind mărite bilateral, având formă ovoidă și o capsulă netedă, îngroșată, de culoare alb-sidefie sau gri-gălbuie, pe suprafața căreia se vizualizează vase ramificate. La periferie se atestă foliculi subcapsulari în diverse stadii de atrezie [3,5]. Datele literaturii științifice contemporane demonstrează că implementarea relativ vastă a laparoscopiei duce la diminuarea complicațiilor SOP și survenirea în scurt timp a sarcinii [1,2].

Cu toate acestea, până în prezent, nu există un criteriu unic pentru luarea deciziei despre momentul și modalitatea de efectuare a laparoscopiei în cazul SOP.

**Scopul studiului** constă în elucidarea aspectelor de diagnostic și tratament contemporan în SOP.

**Material și metode.** Studiul retrospectiv a fost efectuat pe un număr de 186 paciente, în Institutul Mamei și Copilului și Spitalul Clinic Municipal nr.1. Ginecopatele incluse în studiu au fost divizate în două loturi, în funcție de metodele de tratament utilizate: terapia medicamentoasă (65 paciente – 34,9%) sau laparoscopică (121 paciente – 65,1%).

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Veridicitatea rezultatelor a fost determinată prin calcularea pragului de semnificație p, cu ajutorul programului S test (valori relative).

**Rezultate și discuții.** Studiul nostru a relevat că incidența SOP în lotul pacientelor evaluate are o proporție maximă la vârste cuprinse între 25 și 35 ani. Vârsta medie a pacientelor analizate constituie  $27,3 \pm 3,4$  ani. Repartizarea pacientelor după vârstă este reprezentată în figura 1.

Analiza datelor demografice ne demonstrează că majoritatea pacientelor sunt din mediul urban, 77,4%, (95% IC 56,74%-79,47%,  $p < 0,05$ ).

Pacientele s-au adresat cu următoarele acuze: dereglări de ciclu menstrual – 74,7%, (95% IC 66,02%-76,43%,  $p < 0,05$ ), semne de hiperandrogenie – 52,7% (95% IC 48,14%-54,27%,  $p > 0,05$ ), adaos ponderal

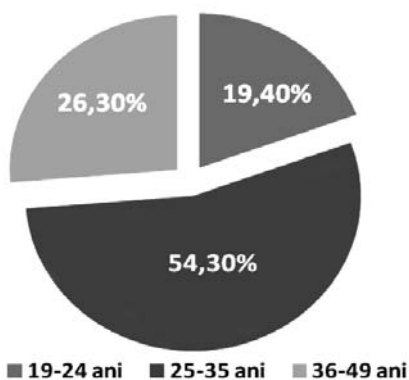


Fig. 1. Distribuția pacientelor incluse în studiu în funcție de vârstă

-12,4% (95% IC 10,11%-14,32%,  $p < 0,05$ ), infertilitatea a fost apreciată în 65,0% (95% IC 64,21%-71,24%,  $p < 0,05$ ), fig. 2.

Tulburări ginecologice în antecedente a prezentat practic fiecare a patra pacientă, acestea fiind caracterizate prin oligomenoree, amenoree secundară etc. În

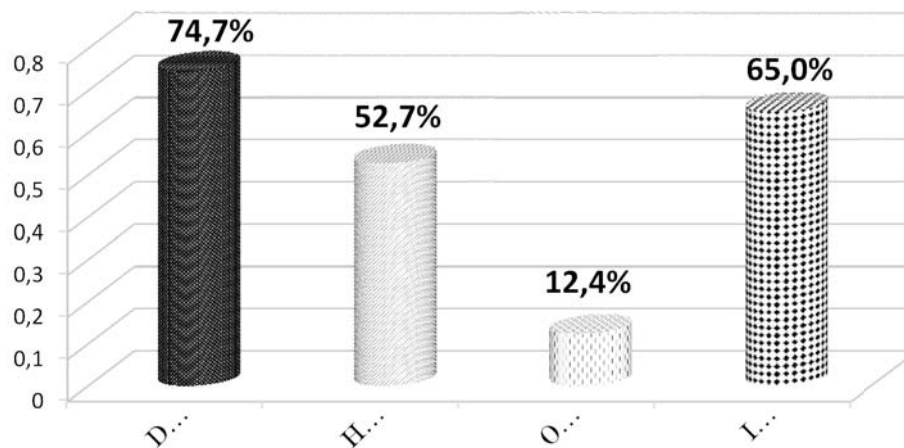


Fig. 2. Acuzele prezentate de către pacientele cu SOP

În urma cercetării efectuate, în baza acuzelor și anamneșticului relatat de către paciente, noi am apreciat profilul-tip al pacientei cu SOP: vârsta medie 25-35 ani; mediul de trai urban; tulburări endocrine (hirsutism), metabolice (obezitate), neurovegetative (cefalee); anamneștic complicat ginecologic (prin oligomenoree) și somatic (prin boli endocrine și cardiovasculare).

În cadrul studiului prezent, diagnosticul de SOP a fost apreciat în baza simptomatologiei la internare, fiind justificat ulterior în baza examinărilor paraclinice.

Diagnosticul clinic al SOP a constat în aprecierea: hirsutismului (prin scorul Ferriman- Gallway), indicelui de masă corporală; valorilor tensiunii arteriale; rezultatelor examenului clinic al glandei mamare și tiroide; examenului ginecologic.

Diagnosticul paraclinic a fost efectuat în baza examenului ecografic și a determinării valorilor hormo-

31 (16,6%) cazuri (95% IC 14,45%-20,27%,  $p > 0,05$ ) pacientele au relatat despre pusee repetate de hemoragii disfuncționale pe parcursul ultimilor doi ani și chiar din perioada de adolescență. În 22,0%, (95% IC 19,28%-27,14%,  $p > 0,05$ ), pacientele au prezentat hiperplazie endometrială, miom uterin, apreciate ecografic, în special în urma stimulării persistente a țesutului endometrial de estrogeni. Patologia tiroidiană a fost apreciată în 14,5% (95% IC 13,65%-19,29%,  $p > 0,05$ ). Dereglări cardiovasculare au prezentat 4,8% paciente (95% IC 2,35%-13,24%,  $p > 0,05$ ), ele fiind asociate cu obezitatea.

Din numărul total de paciente, factorul infecțios a fost depistat la 16,7% (95% IC 14,75%-20,24%,  $p > 0,05$ ), traumatism craniocerebral au suportat 7,5% (95% IC 5,45%-13,27%,  $p > 0,05$ ) în perioada copilăriei. Despre prezența stresului psiho-emoțional în activitatea de lucru și cea cotidiană au relatat 66,7% (95% IC 63,13%-73,77%,  $p < 0,05$ ). Cele menționate anterior constituie factori etiopatogenetici importanți în dezvoltarea și manifestarea SOP.

Examenul ecografic s-a efectuat tuturor paciențelor, fiind evidențiate următoarele modificări ovariene:

- Ovar micropolichistic, cu volumul ovarelor  $> 10 \text{ cm}^3$  și prezența a 12-14 foliculi mici, cu diametrul între 2-9 mm – în 166 (89,2%) cazuri (95% IC 86,18%-95,64%,  $p < 0,05$ ). Examenul ecografic în dinamică a depistat lipsa evoluției maturizării foliculare și endometriale, anovulație persistentă. Datele menționate au fost confirmate prin laparoscopie;

- Chisturi ovariene – în 8 cazuri 4,3%, (95% IC 3,78%-10,11%,  $p > 0,05$ ).

Determinările hormonale au arătat următoarele schimbări: scăderea nivelului FSH în 69,4% cazuri (95% IC 67,37%-75,54%,  $p < 0,05$ ); creșterea nivelului LH în 51,1% cazuri (95% IC 49,28%-55,57%,  $p > 0,05$ ); raportul LH /FSH  $> 2,5-3,0$  în 37,1%, (95% IC 36,49%-42,31%,  $p > 0,05$ ); creșterea prolactinei în 25,8%, (95% IC 24,74%-29,12%,  $p > 0,05$ ); majorarea

nivelului de testosteron în 1/3 cazuri; DHEAS normal în 100% cazuri.

Cercetarea a permis stabilirea SOP primar în 172 (92,5%) cazuri în baza simptomatologiei prezentate, a datelor anamnestice și clinico-paraclinice.

Tratamentul conservator a constat din două etape:

etapa I – normalizarea reglării sistemului reproductiv

- COC pentru normalizarea CM – câte 1 comp. /zi 21 zile, timp de 3-6 luni sau în regim continuu câte 1 comp. /zi timp de 63 zile cu pauză de 7 zile, per os.

- Regim alimentar echilibrat, dietă, exerciții fizice în caz de obezitate

- Bromcriptină câte ½ comp. (1,25 mg) sau 1 comp. (2,5 mg) o dată în zi; doza este individualizată, cu creștere pe parcursul următoarelor 10-14 zile, per os la pacientele diagnosticate cu hiperprolactinemie

etapa II – stimularea ovulației

- Clostilbeghit – câte 50-100 mg (1-2 comp.) între a 5-9-a zi de CM sub control ecografic, per os.

Terapia adjuvantă a constat în administrarea de:

- Spironolactonă câte 50-200 mg /zi între a 5-25-a zi de CM, 3-6 luni, per os.

- Ciproteronă (Androcur) câte ½-1 comp. (5-10 mg) /zi între a 5-14-a zi de CM, 3-6 luni per os., de sine stătător sau în asociere cu COC în hiperandrogenemie

Laparoscopia diagnostică și curativă s-au efectuat pentru confirmarea diagnosticului de SOP și pentru determinarea tratamentului SOP. În cadrul laparoscopiei diagnostice au fost apreciate următoarele modificări: ovarele cu aspect polichistic, mărite în dimensiuni, de formă ovoidă; cu o capsulă netedă, îngroșată, de culoare alb-sidefiu sau gri-gălbuie, pe suprafața căreia se vizualizau vase ramificate; foliculii subcapsulari în diverse stadii de atrezie la periferie.

Volumul intervenției efectuat în cadrul studiului a fost: „Drillingul ovarian” în 121 cazuri (65,1%); cromosalpingoscopie pentru aprecierea permeabilității trompelor uterine în 100% cazuri; lezarea aderențelor în 37 (30,6%) cazuri chistectomie unilaterală în 8 (6,6%) cazuri.

Mecanismul de acțiune al „drillingului ovarian” a constat în corectarea hiperandrogenismului și restabilirea unui feed-back normal între ovare și hipofiză. Astfel, după utilizarea acestei metode, s-a realizat: restabilirea ciclului menstrual normal, revenirea ovulației și survenirea sarcinii. Efectul pozitiv al „drillingului ovarian” a durat peste 6 luni. „Doza optimă” de electrocoagulare necesară a fost de 4-5 puncte per ovar, dimensiunile perforațiilor au depins de grosimea

capsulei ovariene. Avantajele considerabile ale procedurii față de tratamentul conservator s-au caracterizat prin rata mai mare a survenirii sarcinilor intrauterine și rata mai mică a survenirii riscului hiperstimulării.

Rezultatul pozitiv a constat în survenirea sarcinii în 84 (69,4%) cazuri (95% IC 68,33%-74,62%,  $p < 0,05$ ) după 6-9 luni de la efectuarea laparoscopiei, de sine stătător în 58 cazuri, 69,0%, (95% IC 66,32%-78,53%,  $p < 0,05$ ) și în 26 (31,0%) cazuri (95% IC 30,25%-39,67%,  $p > 0,05$ ) după stimularea ovulației. În 86,9% cazuri sarcina s-a instalat în utero, iar în 13,1% a survenit sarcina extrauterină, rezolvată laparoscopic.

#### Concluzii:

1. SOP constituie o patologie complexă plurifactorială, caracterizată prin modificări endocrine și metabolice, care se manifestă clinic prin anovulație, hiperandrogenism, infertilitate.

2. Diagnosticul SOP se stabilește în baza examenului ecografic (volumul ovarelor crescut, foliculii mici de 2-9 mm, anovulație persistentă) și a testelor hormonale (creșterea testosteronului, modificarea FSH/LH), ceea ce permite inițierea rapidă a unei metode de tratament.

3. Studiul de față denotă faptul că tratamentul laparoscopic este prioritar în survenirea sarcinii la pacientele cu SOP.

#### Bibliografie

1. **Dumachița-Șargu G.** Diagnostic și tratament în sindromul ovarian polichistic. Rezumat al tezei de doctorat. Iași, 2011, 48 p.

2. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. The Jean Hailes Foundation for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance. 2011, 132 p.

3. **Farquhar C. et al.** Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(3).

4. **Glintborg D., Andersen M.** An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology. 2010, nr. 26(4), p. 281-296.

5. **Harrison C. et al.** Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: A systematic review. Human Reproduction Update. 2011, nr. 17(2), p. 171-183.

6. **Vârtej P., Vîrtej I., Poiană C.** Anovulația. Sindromul ovarelor polichistice virilizante. În: Ginecologie endocrinologică. Ed. a IV-a, București, 2014, p. 103-110.

Tatiana Sinchin, Cristina Țaulean, A. Serbenco  
**INFECȚIILE PUERPERALE ÎN CENTRUL PERINATOLOGIC NIVELUL III**  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF  
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cerneșchi)

SUMMARY

PUERPERAL INFECTION IN PERINATAL CENTRUM OF III-RD LEVEL

**Key word:** postpartum infections, clinical manifestations, infectious agents , resistance and sensibility, treatment.

**Introduction:** Puerperal endometritis is the most common form of postpartum infections, being the third cause of maternal death in the world . Article is the retrospective evaluation study conducted on data from clinical observation sheets for patients, since 2012-2013, in the IMSP Mother and Child Center of polling confinement, with clinical and laboratory signs of puerperal infection and resistance to sensitivity data pathogens to antibiotics to patients with clinically suspected endometritis puerperium.

**Goal:** Highlighting the etiologic spectrum of septic-purulent infections during early motherhood and emphasize the method of conduct and treatment.

**Material and Methods:** The retrospective study used 109 patients year 2012-2013, with following signs: septic-purulent infection (except cases of lactostasis, pyelonephritis, etc.), patients with a prolonged PROM and signs of intra-uterine infection, patients with suspected placental debris, bad-smelling lochia or abnormal ultrasound exam, wound dehiscence and suppuration; It was studied each clinical record for patients , including laboratory results performed in Perinatal Perinatal Centrum of III-rd level Mother and Child.

**Results:** The data obtained allowed us to specify main symptoms of endometritis: hypogastrium pain, fever that begins within 48 hours, leukocytosis, wound dehiscence and suppuration. Among the most common solitary infectious agents were identified: Ent.Fecalis, E.Coli and Ent.faecium; the association of microorganisms were detected Ent.Fecalis + Corynebacterium, E. coli + Ent.Faecium.

Note that E. coli pathogens were sensitive to antibiotics: cephalosporins, phenicols, fluoroquinolone and resistance to antibiotics of the penicillin group; while bacteria Ent. Fecalis and Ent. Faecium showed sensitivity to penicillin group preparations and fluoroquinolone and resistance to cephalosporins I, II, III group.

Puerperal endometritis treatment beside antibacterial therapy includes detoxification therapy (sol Glucose 5%, sol NaCl 0.9%, reopoliglucina 10%), desensitization therapy, oxytocic preparations (oxytocin), nonsteroidal anti-inflammatory preparations (nimesil, mesulid ), uterine lavage with antiseptics and others. Duration of treatment the cure was 4-7 days, and in severe forms up to 10 days.

РЕЗЮМЕ

ПУЭРПЕРАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ III-ГО УРОВНЯ

**Ключевые слова:** послеродовая инфекция, клинические проявления, инфекционные агенты, резистентность и чувствительность, лечение.

**Введение:** Послеродовой эндометрит является наиболее распространенной формой послеродовой инфекции, будучи третьей причиной материнской смертности в мире. Статья представляет ретроспективное исследование по данным из клинических листов наблюдений за 2012-2013 в ЦММР, у женщин с клиническими и лабораторными признаками послеродовой инфекции. А также данные о чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам у пациентов с клиническим подозрением на эндометрит.

**Цель:** Выделение этиологического спектра гнойно-септических инфекций в раннем послеродовом периоде и методов их лечения.

**Материал и методы:** ретроспективное исследование было проведено за 2012-2013, который включал в себя группу 109 пациентов с : признаками гнойно-септических инфекций (за исключением пиелонефрита и т.д.), пациенты с продолжительным безводным периодом и признаками внутриутробной инфекции, пациенты с подозрением на остатки плацентарной ткани, дурно пахнущие лохии, лохиометра или увеличение полости матки при ультразвуковом исследовании, зияние или нагноение раны. Были изучены истории болезни а также жур-

налы из микробиологической лаборатории о чувствительности бактерии к антибиотикам, Перинатального Центра III-го Уровня Матери и Дитя.

**Результаты:** Полученные данные позволили выявить что основные симптомы эндометрита являются: боль в гипогастриуме, повышение температуры тела в первые 48 часов, лейкоцитоз, расхождение краев раны и нагноения. Среди наиболее распространенных инфекционных агентов были выявлены одиночные: *Ent.Fecalis*, *E.coli* и *Ent.faecium*; Ассоциация микроорганизмов были обнаружены *Ent.Fecalis* + *Corynebacterium*, *E.Coli* + *Ent.Faecium*.

Замечено что кишечная палочка была чувствительна к антибиотикам: цефалоспорины, фторхинолоны, фениколы и устойчива к антибиотикам группы пенициллина; в то время как у бактерий *Ent. Fecalis* и *Ent. Faecium* отмечена чувствительность к препаратам пенициллиновой группы и фторхинолонов и напротив резистентность к цефалоспорином I, II, III группы.

Лечение эндометрита кроме антибактериальной терапии включала в себя детоксикационную терапию (рас.Глюкоза 5%, NaCl 0,9%, реополиглюцин 10%), десенсибилизирующую терапию, сокращающие препараты (окситоцин), нестероидные противовоспалительные препараты (Нимесил, Месулид), промывание матки антисептиками и др. Продолжительность лечения была 4-7 дней, а при тяжелых формах до 10 дней.

**Introducere.** Procesele patologice apărute în urma infectării căilor de naștere de la expulzia placentei și în decurs de 6 săptămâni după naștere se referă la afecțiunile infecțioase puerperale [2].

Endometrita puerperală este cea mai frecventă formă a afecțiunilor infecțioase post-partum fiind a treia cauză a mortalității materne în lume, după hemoragiile post-partum și preeclampsia [20]. Deși se implementază diverse metode de profilaxie și tratament, patologia în cauză rămâne a fi una cu indicii letalității în creștere. Frecvența inflamației endometrului după nașteri fiziologice constituie 1-5%, după nașteri patologice 15-20% și peste 20% după cezariană [1,2,3,8,17].

Etiologia patologiei este polimicrobiană și provine de obicei din ascensiunea florei vaginale, poate fi găsit un amestec de germeni aerobi și anaerobi, *Escherichia Coli*(abreviată ca *E.Coli*) fiind cel mai comun agent patogen. Astfel, pe parcursul unui deceniu, evoluția florei anaerobe a ajuns să prevaleze asupra celei aerobe, precum și infecției fungice și virale. În 25-60% cazuri culturile lăuzelor cu endometrită post-partum conțin *Gardenerella vaginalis*. *Bacteroides fragilis* sunt înregistrate în aproape 1/3 din cazuri. Infecțiile cu *Clostridium* sunt rare [9,18]. Trebuie să luăm în considerare că toți microbii ce populează organismul sunt condiționat patogeni și în anumite condiții pot deveni agenții patogeni ai infecțiilor septicopurulente. În prezent, sunt cunoscute peste 400 de bacterii și 150 specii de viruși care pot fi identificate în organismul uman [11,12,20].

Factorii de risc care ar majora incidența infecției nerespectarea regulilor de aseptie-antiseptie, perioada alichidiană îndelungată, numeroase tacte vaginale, monitorizarea intrauterină, controlul manual, anemia pronunțată și carențele alimentare, menținerea țesuturilor devitalizezate în căile de naștere- cresc de la 6% la 13% rata infecției. Operația cezariană constituie un risc major de infecție uterină, atât din cauza traumatismului chirurgical cât și prin scăderea reacțiilor imunologice, în special în cazurile în care nu s-a realizat antibioprofilaxia [4,5,6,14].

Diagnosticul precoce al patologiei sunt manifestările clinice, cel mai important element fiind febra 37,5-38°C, durerile în regiunea hipogastrică, sensibilitatea uterină, care se manifestă în primele 24-72 ore. Starea generală este alterată: cefalee, tulburări gastrice, instalarea hipogalactiei. Semnul local principal este subinvoluția uterului și modificarea lohiilor, acestea devin tulburi, purulent-sangvinolente, în cantități reduse, cu miros fetid, conținând germeni ai infecției; poate fi dereglat refluxul lohiilor, survenind lohiometra [5,7].

Diagnosticul paraclinic se bazează pe examenul ultrasonografic al uterului – pot fi depistate rămășițe de membrane, resturi placentare și cheaguri sangvine. Examenul de sânge ne relevă o hiperleucocitoză. O deosebită importanță are examenul bacteriologic al conținutului vaginal și uter, care ar putea indica direcția de inițiere a tratamentului [2,15,18].

Tratamentul va începe cât mai precoce și va avea un caracter complex cu orientare asupra focarului de infecție, identificarea și determinarea sensibilității microflorei patogene la antibiotice, activarea funcțiilor de apărare a organismului și corecția hemostazei.

Tratamentul general va include: antibioterapie, uterotonice, dezintoxicante și desensibilizante, tratamentul local presupune: aspirația conținutului cavității uterine, irigarea cu antiseptice, pungă cu gheață pe abdomen, regim igienic-dietetic [11,16,20].

**Scopul studiului** a fost estimarea incidenței infecțiilor septico-purulente și a factorului etiopatogenetic la lăuze în perioada puerperală precoce și aprecierea metodelor de conduită și tratament.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu retrospectiv pentru anii 2012-2013, care a inclus un lot de 109 paciente cu semne de infecție septicopulentă – endometrită. Din studiu au fost excluse cazurile de altă etiologie (lactostază, pielonefrită ș.a.). Anfară de fișele de observație, au fost studiate și registrele cu înșămânțările microbiologice din Laboratorul bacteriologic pentru anii 2012-2013.

## Rezultate și discuții

Studiind fișele de observație ale pacientelor, am obținut următoarele date:

Repartizarea conform vârstei: între 18-24 ani- 50 (45, 87 ± 4,79%) paciente, între 25-31 ani- 39 (35,78±4,61%) paciente , mai mult de 32 ani- 20 (18,31±3,72%) paciente .

În lotul de studiu, prezența infecției genitale s-a înregistrat în 6 (5,5±2,19%) cazuri, infecției extragenitale- în 15(13,76±3,31%) cazuri, absența infecțiilor- în 88 (80,73±3,80%) cazuri.

Conform termenului sarcinii, au avut loc 14 (12,84±3,22%) cazuri de nașteri premature, 76 (69,72±4,42%) cazuri de nașteri la termen, sarcină prelungită 19 (17,43±3,65%) cazuri .

Întrucât operația cezariană reprezintă un risc major de dezvoltare a endometritei puerperale, în studiul nostru 49 (44,95±4,79%) nașteri s-au soldat cu operație cezariană, nașteri per vias naturalis au fost în 60 cazuri, dintre care spontane 51 (46,79±4,80%), asistate 9 cazuri (8,26±2,65%) cazuri.

Postoperatoriu au fost examinate plăgile, fiind înregistrate: în 17,43% cazuri supurația plăgii, în 13,76% dehiscența acestora și în 68,81% starea satisfăcătoare a plăgii. (fig. 1).

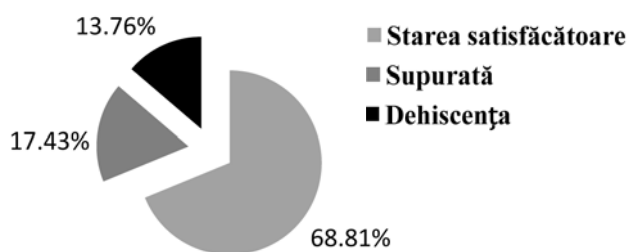


Fig.1. Starea plăgilor

Conform datelor despre cantitatea lichidului amniotic: indice normal 95 (87,16±3,22%) cazuri , oligoamnios 3 (2,75±1,57%) cazuri, polihidramnios 11 (10,09±2,90%) cazuri .

Repartizare conform duratei perioadei alichidiene: mai puțin de 12 ore 104 cazuri (95,41±2,01%), între 12-18 ore 3 cazuri (2,75±1,57%), mai mult de 18 ore 2 cazuri (1,83±1,29%).

Caracterul lichidului amniotic a fost în 97 (88,99±3,01%) cazuri curat, iar în 12 (11,01±3,01%) cazuri meconial.

Conform complicațiilor în timpul nașterilor: absente- 60 (55,05±4,79%) cazuri, ruptura colului uterin- 18 (16,51±3,57%) cazuri , ruptura vaginului- 8 (7,34±2,51%) cazuri , ruptura perineului- 16 (14,68±3,41%) cazuri, epiziotomie s-au realizat în 4 (3,67±1,81%) cazuri, control manual/instrumental- 3 (2,75±1,57%) cazuri cu evacuarea resturilor placentare.

În perioada post-partum au fost monitorizate valorile temperaturii corporale a lăuzelor (tab. 1)

Studiind datele despre debutul și durata febrei, am constatat că în marea majoritate a cazurilor 26,82±4,26%, febra a debutat din primele zile, având valorile 37.0-37.5C și în 19,27±3,80% termometru indica valori cuprinse între 37,6-42,0 C

Suspecție la resturi placentare, conform datelor clinice și ultrasonografice au fost înregistrate în 27 (24,77±4,15%) cazuri cu efectuarea chiuretajului uterin.

Leucocitele au fost cu dinamică de creștere și deviere în stânga la 95 paciente (87,16±3,22%), și valori normale sau crescute ușor s-au atestat în 14 (12,84±3,22%) cazuri.

Tabelul 1.

Evaluarea febrei la lăuzele implicate în studiu

Valorite T	Debut din 1-2 zi până la a 4-a zi post-partum	Debut după a 3-a zi cu durata până la 4 zile	Debut din 1-2 zi cu durata mai mult de 5 zile	Debut după a 3-a zi, cu durata mai mult de 5 zile
37,0-37,5 C	26,82±4,26%	9,18±2,78%	12,86±3,22%	2,75±1,57%
37,6- 42,0 C	19,27±3,80%	6,41±2,36%	15,32±3,47%	7,37±2,51%
t,p	t= 1,32 p> 0,05	t=0,75 p>0,05	t=0,52 p>0,05	t=1,56 p>0,05

Conform duratei spitalizării, marea majoritatea a lăuzelor s-au aflat în staționar între 4-7 zile- 79 paciente, ceea ce constituie 72,48±4,3%, mai mult de 8 zile au rămas internate 30 (27,52±4,3%) paciente.

În lucrare ne-am pus scopul de a studia rezultatele analizei registrelor la sensibilitatea agenților patogeni la antibiotice pentru anii 2012-2013, obținând următoarele date:

Pentru anul 2012 a fost apreciată sensibilitatea la 106 paciente cu suspecție la endometrită puerperală.

Rezultatul analizei efectuate a arătat că în 78 (73.58±4,3%) cazuri agentul patogen era solitar, în 28

(26.42±4,3%) cazuri au fost depistate asocieri din două și mai multe microorganisme.

Astfel, cele 78 cazuri cu un singur agent patogen au avut următoarea distribuție: Enterococcus Faecalis-22(în continuare Ent. Faecalis) (28,20±5,13%) cazuri, Enterococcus Faecium(în continuare Ent. Faecium)-12 (15,38±4,11%) cazuri, E.Coli 10 (12,82±3,81%) cazuri, Staphylococcus Epidermidis(în continuare S.Epidermidis) 8 (10,25±3,46%) cazuri, Streptococcus Viridans(în continuare Str. Viridans) 8 (10,25±3,46%) cazuri, Corinebacterium 6 cazuri (7,69±3,04%), Mycoplasma Pneumoniae(în continuare M.Pneumoniae)

4 (5,13±2,51%) cazuri, Streptococcus Agalactiae (în continuare Str. Agalactiae) 4 (5,13±2,51%) cazuri, Streptococcus Pyogenes (în continuare Str. Pyogenes) 2 (2,56±1,8%) cazuri, Staphylococcus Saprophyticus 2 (în continuare S. Saprophyticus) (2,56±1,8%) cazuri.

Asocierile microbiene au fost atestate în 28 cazuri, cu următoarea distribuție:

E. Coli + Ent. Faecium- 8 (28,57±8,69%) cazuri, E.Coli + Ent. Faecalis- 6 (21,43±7,9%) cazuri, Ent. Faecalis + Corinebacterium- 4 (14,28±6,73%) cazuri, E.Coli + S.Aureus- 4 (14,28±6,73%) cazuri, S.Epidermidis+ Str.Viridans- 2 (7,14±4,96%), S.Epidermidis+ Ent.Faecalis- 2 (7,14±4,96%), E. Coli+ Ent. Faecalis + Ent. Faecium- 2 (7,14±4,96%) cazuri.

Pentru anul 2013 a fost testată sensibilitatea la 117 paciente cu suspexie la endometrită puerperală. Analiza efectuată a arătat că în 57 (48,71±4,64%) cazuri, agentul patogen a fost solitar, în 55 (47±4,63%) cazuri au fost asocieri din două și mai multe microorganisme și în 5 cazuri (4,27±1,88%) rezultatul a fost negativ.

Astfel, cele 57 cazuri cu un singur agent patogen au avut următoarea distribuție: E. Coli- 15 (26,31±5,88%) cazuri, Ent. Faecalis-11 (19,29±5,27%) cazuri, Corinebacterium- 8 (14,03±4,64%) cazuri, S. Epidermidis- 6 (10,52±4,1%) cazuri, S. Saprophyticus- 4 (7,01±3,41%) cazuri, Ent. Faecium- 3 (5,26±2,98%) cazuri, Str. Viridans- 3 (5,26±2,98%) cazuri, M. Pneumoniae- 2 (3,5±2,46%) cazuri, Proteus Mirabilis- 1 (1,75±1,75%) caz, Acinetobacter Baumannii- 1 (1,75±1,75%) caz, Enterococcus Cloacae- 1 (1,75±1,75%) caz.

Asocierile microbiene au fost depistate în 55 cazuri, cu următoarea distribuție:

Ent. Faecalis + Corinebacterium- 8 (14,54±4,8%) cazuri, E. Coli + Corinebacterium- 6 (10,9±4,24%)

cazuri, E. Coli + Ent. Faecium- 3 (5,45±3,09%) cazuri, E.Coli + S. Epidermidis- 2 (3,63±2,55%) cazuri, E. Coli + S. Aureus- 2 (3,63±2,55%) cazuri, E.Coli + Proteus Mirabilis- 2 (3,63±2,55%) cazuri, Corinebacterium + S.Aureus- 2 (3,63±2,55%) cazuri;

Următoarele asocieri fiind câte un singur caz (1,81±1,81%), pentru fiecare din următoarele enumerări: Ent. Faecalis + Candida Albicans; S. Epidermidis + Corinebacterium; Str. Viridans + Corinebacterium; S. Epidermidis + E. Coli; Ent. Faecalis + Klebsiella Oxytoca; Ent.Faecalis + Ent. Faecium; E.coli + Ent. Faecalis; E. Coli + Proteus vulgaris; E.Coli + Hemophilus Influentzae; E. Coli + Str. Viridans; E.coli + Corinebacterium + M. Pneumoniae; E.Coli + Corinebacterium + Proteus Mirabilis; E. Coli + Corinebacterium + S. Aureus; Corinebacterium + Str. Viridans + S.Epidermidis; E.Coli + Ent.Faecalis + Corinebacterium; E.Coli + Corinebacterium + S.Aureus; E.Coli + M.Pneumoniae + Ent.fecalis + S.aureus; E.coli + Ent. Fecalis + Ent.faecium + Str. Beta-hemolitic; Corinebacter + Ent.Faecalis + M.Pneumoniae + Ent.Cloacae; E.Coli + Ent.Faecalis + S.Aureus + Corinebacterium; S.Aureus + E.Coli + Ent.Faecalis + Str. Agalactie; E.Coli + Ent.Faecalis + S.Aureus + M.Pneumoniae; M.Pneumoniae + S. Saprofiticus + Ent.Faecalis + Corinebacterium + Str.Viridans;

Astfel conform datelor obținute, am concis că dintre agenții patogeni solitari cel mai frecvent au fost izolați: E.Coli, Ent.Faecalis și Ent. Faecium ceea ce corespunde cu datele de specialitate [9,18 ].

Dintre asocierile de microorganisme, cel mai frecvent au fost izolate: E. Coli + Ent. Faecium; Ent. Faecalis + Corinebacterium; E.Coli + Ent. Faecalis.

Conform sensibilității la antibiotice, am obținut următoarele date (tab.2):

Tabelul 2.

**Sensibilitatea microorganismelor la antibiotice din gr. penicilinelor**

	Penicilină		Ampicilina		Amoxicilină	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
E.Coli	0,94±0,65	-	11,6±2,15	1,79±0,89	36,41±3,23	14,68±2,38
Ent.Faecium	3,77±1,28	-	-	-	8,39±1,86	8,34±1,86
Ent.Faecalis	-	-	0,89±0,63	8,04±1,82	15,09±2,4	43,11±3,32
Str.Viridans	-	-	-	-	7,45±1,76	8,23±1,84
M.Pneumoniae	-	-	-	-	9,13±1,93	1,88±0,91
S.Epidermis	-	0,89±0,63	0,89±0,63	0,89±0,63	11,96±2,18	4,51±1,39
Corinebacterium	-	-	3,57±1,25	3,57±1,25	12,58±2,23	17,08±2,53
St.Agalactiae	-	-	-	-	-	1,88±0,91
S.Aureus	-	-	2,68±1,08	0,89±0,63	8,19±1,84	-
S.Pyogenes	-	-	-	-	1,88±0,91	-
S.Saprophyticus	-	-	-	-	5,45±1,52	-

Din tablul 2 observăm că bacteriile gram negative ca: E.Coli și mycoplasmele au rezistență sporită față de tratamentul cu preparatele din grupa penicilinelor, în comparație cu bacteriile gram pozitive, anaerobe

care au prezentat o sensibilitate de 43,11±3,32% Ent. Faecalis - față de amoxicilină. Aerobii gram pozitivi au prezentat și ei un răspuns mai puțin pozitiv față de peniciline (tab. 2).



Tabelul 3.

## Sensibilitatea microorganismelor la antibiotice din gr. cefalosporinelor

	Cefazolin(gen I)		Cefuroxim (II)		Cefepim (IV)	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
E.Coli	18,25±2,59	51±3,36	14,48±2,36	33,73±3,17	-	-
Ent.Faecium	13,89±2,32	8,39±1,86	12,06±2,19	6,5±1,65	-	-
Ent.Faecalis	53,34±3,35	10,28±2,04	36,53±3,23	12,11±2,19	-	0,89±0,63
Str.Viridans	2,73±1,09	10,17±2,03	3,72±1,27	6,5±1,65	-	-
M.Pneumoniae	4,51±1,39	4,51±1,39	3,62±1,25	5,4±1,52	-	-
S.Epidermis	4,66±1,41	11,8±2,17	11,11±2,11	4,51±1,39	-	-
Corinebacterium	9,02±1,92	24,2±2,87	15,37±2,42	16,96±2,52	-	-
St.Agalactiae	-	4,66±1,41	-	4,66±1,41	-	-
S.Aureus	8,98±1,92	2,83±1,11	3,77±1,28	-	-	-
S.Pyogenis	-	1,88±0,91	1,88±0,91	-	-	-
S.Sapropyiticus	2,68±1,08	2,77±1,10	5,45±1,52	-	-	-

În sensibilitatea microorganismelor față de cefalosporinele din generația I și II, observăm date opuse celor din tabelul precedent. E.Coli cu o sensibilitate de 51±3,36% la cefazolin și 33,73±3,17% la cefuroxim. Un răspuns pozitiv la aceste antibiotice a manifestat și Corinebacterium.

Anaerobii gram pozitivi – Ent. Faecalis, Ent.Faecium au o rezistență sporită față de cefalosporinele din gen. I și II. Datele despre acțiunea cefalosporinelor din generația IV asupra microorganismelor nu sunt relevante (tab. 3).

Tabelul 4.

## Sensibilitatea microorganismelor la antibiotice din gr.cefalosporinelor gen. III

	Cefotaxim		Cefixim		Ceftazidim		Cefoperazon	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
E.Coli	4,56 ±1,4	24,32 ±2,88	7,24 ±1,74	27,78 ±3,01	7,34 ±1,75	44,23 ±3,33	20,73 ±2,72	40,68 ±3,3
Ent.Faecium	11,26 ±2,12	7,54 ±1,77	12,11 ±2,19	0,89 ±0,63	16,68 ±2,5	3,67 ±1,26	12,0 ±2,18	4,56 ±1,4
Ent.Faecalis	12,11 ±2,19	25,41 ±2,92	25,21 ±2,91	0,89 ±0,63	50,21 ±3,36	0,94 ±0,65	41,78 ±3,31	8,34 ±1,86
Str.Viridans	-	8,43 ±1,86	0,89 ±0,63	0,89 ±0,63	4,66 ±1,41	7,29 ±1,74	0,94 ±0,65	12,85 ±2,25
M.Pneumoniae	2,77 ±1,1	0,94 ±0,65	2,68 ±1,08	4,46 ±1,39	4,56 ±1,4	6,3 ±1,63	5,51 ±1,53	5,36 ±1,51
S.Epidermis	7,54 ±1,77	1,88 ±0,91	5,36 ±1,51	1,79 ±0,89	11,02 ±2,1	4,51 ±1,39	8,34 ±1,86	8,08 ±1,83
Corinebacterium	1,88 ±0,91	3,67 ±1,26	16,96 ±2,52	8,93 ±1,91	23,31 ±2,84	11,7 ±2,16	8,93 ±1,91	23,21 ±2,83
St.Agalactiae	-	2,83 ±1,11	-	0,89 ±0,63	1,88 ±0,91	4,66 ±1,41	-	2,83 ±1,11
S.Aureus	10,9 ±2,09	-	6,25 ±1,62	-	4,66 ±1,41	11,8 ±2,17	2,83 ±1,11	11,76 ±2,16
S.Pyogenis	0,94 ±0,65	0,94 ±0,65	-	-	1,88	-	1,88 ±0,91	-
S.Saprophyticus	0,94 ±0,65	0,94 ±0,65	2,68 ±1,08	-	5,45	-	4,56 ±1,4	0,89 ±0,63

Analizând datele din tabelul 4, observăm că, indiferent de generația antibioticelor din grupa cefalosporinelor, bacteriile E.Coli au o sensibilitate sporită : Ceftazidim 44,23±3,33%, Cefotaxim 24,32±2,88%, pe când Ent. Faecium și Ent. Faecalis au o rată a stabilității mai mare comparativ cu sensibilitatea la preparate. Nici S.Epidermidis nu răspunde cu o sensibilitate

sporită față de cefazolinele de generația a III-a.

Datele din tabelul 5 ne demonstrează că practic toate microorganismele izolate din culturile prelevate de la pacienți dau un răspuns pozitiv față de preparatele din grupa fluorochinolonei: E.Coli 41,14±3,3%; Ent. Faecalis 33,25±3,16%; Str.Viridans 11,91±2,17%; Corinebacterium 26,09±2,95%; S.Aureus 8,93±1,91%.

Tabelul 5.

**Sensibilitatea microorganismelor la antibiotice din gr. florchinolonelor**

	Ofloxacină		Levofloxacină	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
E.Coli	4,46±1,39	41,14±3,30	-	-
Ent.Faecium	3,57±1,25	-	-	-
Ent.Faecalis	24,56±2,89	33,25±3,16	-	0,89±0,63
Str.Viridans	1,88±0,91	11,91±2,17	-	-
M.Pneumoniae	1,79±0,89	10,02±2,02	-	-
S.Epidermis	3,67±1,26	11,8±2,17	-	-
Corinebacterium	9,82±2,0	26,09±2,95	-	-
St.Agalactiae	-	3,72±1,27	-	-
S.Aureus	1,88±0,91	8,93±1,91	-	-
S.Pyogenis	0,94±0,65	0,94±0,65	-	-
S.Saprophyticus	0,89±0,63	2,68±1,08	-	-

Tabelul 6.

**Sensibilitatea microorganismelor la antibiotice din gr. carbapenemelor**

	Imipenem		Meropenem	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
E.Coli	-	-	-	-
Ent.Faecium	-	-	-	1,88±0,91
Ent.Faecalis	1,79±0,89	1,79±0,89	0,89±0,63	0,89±0,63
Str.Viridans	-	-	-	0,94±0,65
M.Pneumoniae	-	-	-	-
S.Epidermis	-	0,89±0,63	0,89±0,63	0,89±0,63
Corinebacterium	-	1,79±0,89	0,89±0,63	1,79±0,89
St.Agalactiae	-	-	-	-
S.Aureus	-	-	-	-
S.Pyogenis	-	-	-	-
S.Saprophyticus	-	-	-	-

**Sensibilitatea microorganismelor la antibiotice din alte grupe**

	Glicopeptide vancomicină		Fenicoli cloramfenicol		Tetraciclinae doxiciclină		Monobactam piperacilină		Sulfamide cotrimaxazol	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
E.Coli	-	-	-	32,14 ±3,13	-	21,4 ±2,75	-	-	2,68	2,68
Ent.Faecium	-	-	3,57 ±1,25	1,88 ±0,91	5,36 ±1,5	0,89 ±0,63	-	-	-	-
Ent.Faecalis	-	1,79 ±0,89	16,07 ±2,46	15,34 ±2,42	-	1,79 ±0,89	-	-	1,79 ±0,89	0,89 ±0,63
Str.Viridans	-	-	10,17 ±2,03	4,66 ±1,41	-	-	0,89 ±0,63	0,89 ±0,63	-	-
M.Pneumoniae	-	-	6,3 ±1,63	-	3,57 ±1,25	1,79 ±0,89	-	-	-	-
S.Epidermis	-	1,83 ±0,90	2,68 ±1,08	3,57 ±1,25	1,79 ±0,89	2,68 ±1,08	-	-	0,89 ±0,63	0,89 ±0,63
Corinebacterium	-	1,79 ±0,89	20,53 ±2,71	8,93 ±1,91	8,03 ±1,82	16,1 ±2,47	-	-	2,68 ±1,08	-
St.Agalactiae	-	-	-	0,89 ±0,63	-	0,89 ±0,63	0,89 ±0,63	-	-	-
S.Aureus	-	-	3,57 ±1,25	5,36 ±1,51	0,89 ±0,63	7,14 ±1,73	-	-	-	-
S.Pyogenis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S.Saprophyticus	-	-	-	0,89 ±0,63	-	2,68 ±1,08	-	-	-	-

În tabelul 6 se observă că Ent.Faecalis este în egală măsură sensibil și rezistent atât față de imipenem cât și meropenem.

Tabelul 7.

**Sensibilitatea microorganismelor la antibiotice din gr. macrolidelor**

	Clindamicină		Azitromicină	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
E.Coli	-	1,79±0,89	-	-
Ent.Faecium	-	-	-	-
Ent.Faecalis	-	1,88±0,91	-	1,79±0,89
Str.Viridans	-	-	0,89±0,63	-
M.Pneumoniae	-	-	-	-
S.Epidermis	-	0,89±0,63	0,89±0,63	0,89±0,63
Corinebacterium	-	0,89±0,63	1,79±0,89	0,89±0,63
St.Agalactiae	-	-	-	-
S.Aureus	-	-	-	-
S.Pyogenis	-	-	-	-
S.Saprophyticus	-	-	-	-

În cazul preparatelor din gr.macrolidelor observăm că toate microorganismele studiate manifestă sensibilitate față de clindamicină, față de azitromicină sunt înregistrate și cazuri de rezistență la antibiotic.

În tabelul 8 sunt relevate date despre acțiunea cloramfenicolului. Ent.Faecalis are o sensibilitate de 15,34 ±2,42, pe când Str. Viridans și Corinebacterium manifestă o rezistență vădită față de același preparat -10,17±2,03% și 20,53±2,71%. Dar față de Doxiciclină din grupa tetraciclinelor Corinebacterium are o rată a sensibilității mai sporită 16,1±2,47%.

Tabelul 8.

### Concluzii:

1. Rezultatele studiului au relevat că simptomele principale de manifestare a endometritei puerperale la lăuze au fost: febra 37,0-37,5°C care a debutat în primele 48-72 ore, leucocitoza cu deviere spre stânga, resturi placentare depistate la examinarea ultrasonografică, supurarea și dehiscenta plăgilor postoperatorii sau pe perineu. Semnele clinice și paraclinice testate denotă prezența procesului inflamator (focar infecțios).

2. Studiul bacteriologic al materialului colectat din canalul cervical la lăuze în perioada post-partum a depistat că cel mai frecvent agent infecțios solitar a fost Ent. Faecalis- 23.74%±5.15; dintre asocierile de microorganisme a prevalat E. Coli + Ent. Faecalis-21.43% ± 8.69.

3. După izolarea microorganismelor, a fost studiată sensibilitatea acestora la un șir de antibiotice, cu următoarele date:

a) Ent. Faecalis a fost sensibil la antibioticele din grupa penicilinelor, fluorochinolone, pe când la cefalosporine a manifestat rezistență.

b) E.Coli a fost sensibil la antibioticele din grupa cefalosporinelor și rezistent la preparatele din grupa penicilinelor.

4. De menționat că tratament antiinflamator combinat: antibiotice, uterotonice (oxitocina), desensibilizante, antiinflamatoare nesteroidice, detoxicant etc. a fost administrat la 14 lăuze (12,84±3,22%), pe când terapia antibacteriană și uterotonice s-a administrat în cazul a 95 lăuze (87,16±3,22%).

5. Tratament chirurgical (abrazio cavi uteri, aspirația cavității uterine) îndreptat spre sanarea focarului infecțios (resturi placentare, lohiometra) în asociere cu cel antibacterian au urmat 27 lăuze (24,77±4,15%).

6. Durata spitalizării a fost de la 4 până la 7 zile, mai mult de 8 zile au rămas internate 27,52±4,3% lăuze, au fost transferate în secții specializate – ginecologia septică SCM nr.1- 2 lăuze.

### Bibliografie

1. D.Y.K.De Silva "SLCOG National Guidelines" Management of Puerperal Sepsis pag 64-68

2. Gladun E. și alții "Maladii septicopurulente în obstetrică" Chișinău 1998 pag. 23

3. Paladi Gh., Cernetchi O. și colaboratorii "Obstetrică Patologică" Chișinău 2007 pag. 612-614

4. Herson Luís León González, Médico Ginecólogo.\* Alberto Valderrama M, "IV.- Endometritis puerperal: diagnostico, manejo y prevencion" Julio 2007 pag 26-29

5. Julian Waldo Ross, Journal of the national medical association „Puerperal infection”

6. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA (2006) WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 367: 1066–74

7. Mason KL, Aronoff DM., Postpartum group a Streptococcus sepsis and maternal immunology, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Michigan Medical School USA, 2011

8. Monif G 1993. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 3rd ed

9. Muntean D., Semnificația infecției virale la lăuzele cu risc sporit pentru endometrită puerperală, Materialele congresului IV al medicilor obstetricieni-ginecologi, neonatologi și pediatri din Republica Moldova, Buletin de perinatologie, 2004, nr.2-3, p. 138

10. Pitt C, Sanchez-Ramos L, Kaunitz am. Adjunctive intravaginal metronidazole for the prevention of postcesarean endometritis: a randomized controlled trial.Obstetrics and gynecology 2001;98:745-750.

11. Sokol, E.R. Ultrasound examination of the uterus: what is normal? / E.R.Sokol, H. Casele, E.L. Haney // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2004. –Vol. 15, № 2. – P. 95-99.

12. Tissot-Guerraz, F. Hospital infection in maternity homes / F. TissotGuerraz, J.C. Ce-tre, C.C. Miellet [et al.] // J. Mikroboil. Epidemiol.Immunobiol. - 1995. - № 4. - P. 35-39.

13. Vincente Batalia- Araujo, Gloria Rojas de Roln "Endometritis puerperal: diagnostico, manejo y prevencion" pag 154-157

14. Young, S.C. Report from the conference on ultrasound assisted liposuction safety and effects / S.C. Young. M.W. Schorr // Clin. Plast.Surg.1999. – Vol. 26, № 3. - P. 481–524

15. Гребенкин, Б.Е. Группы риска послеродовых гнойно-септических заболеваний в условиях стационара высокой степени риска / Б.Е. Гребенкин, В.П. Черемискин // Материалы 9-го Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 55-56.

16. Кисина В.И., Забиров К.И., Урогенитальные инфекции у женщин. М., 2005, р. 228-276.

17. Медяникова И.В., Медико-социальные предикторы акушерских осложнений, г. Омск, Омская государственная медицинская академия// Материалы XIII Всероссийского научного форума Мать и дитя, Москва, 2012.

18. Сидорова И.С., Макаров И.О., Леваков С.А., Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания. МИА, Москва, 2006; р. 2-17

19. Ринжук Л.В., Ринжук В.С., Сравнительная характеристика видового состав представителей микробного пейзажа мочи и влагалища у беременных с бессимптомной бактериурией, г. Черновцы, Буковинский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии факультета последипломного образования// Материалы XIII Всероссийского научного форума Мать и дитя, Москва, 2012

20. <http://www.merckmanuals.com/>

Ninel Revenco<sup>1</sup>, Angela Cracea<sup>1</sup>, Silvia Foca<sup>2</sup>, Livia Bogonovschi<sup>2</sup>  
**PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII SISTEMULUI MUSCULOSCHELETAL ȘI  
INDICIJ PARACLINICI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

PECULIARITIES OF DAMAGE OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND PARACLINICAL PARAMETERS  
IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis (JIA), number of painful joints (NPJ), number of swollen joints (NSJ), disease activity score - DAS28, visual analogue painful scale (VAPS), the global evaluation of disease by the doctor (GEDD), the global evaluation of disease by the patient (GEDP), the sedimentation rate of the erythrocyte (SRE), C-reactive protein (CRP), circulating immune complexes (CIC), rheumatoid factor (RF).

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) as defined ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), is a persistent arthritis which begins before the age of 16 years and with duration 6 weeks without being able to determine a definite cause of disease. In this study we include 150 children with JIA. We appreciate the number of painful joints (NPJ), the number of swollen joints (NSJ), disease activity score (DAS28), visual analogue painful scale (VAPS), the global evaluation of disease by the doctor (GEDD) and by the patient (GEDP). Also, we determine paraclinical indices: general blood analyzes, C-reactive protein (CRP), circulating immune complexes (CIC), rheumatoid factor (RF), Antistreptolysin O (ASL-O). The results of the study show that systemic form is characterized by a severe activity: increase the number of painful joints, the number of swollen joints, visual analogue painful scale, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient. Polyarticular and oligoarticular forms had a more benign evolution: decrease the number of painful joints, the number of swollen joints, visual analogue painful scale, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient. Also, we determine that the indices of acute phase of inflammation, the sedimentation rate of the erythrocyte (SRE) decrease in polyarticular and oligoarticular forms during 24 months. Systemic form mentions clinical and paraclinical activity during 24 months.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ  
ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), количества болезненных суставов (КБС), количества опухших суставов (КОС), индекс активности заболевания - DAS28, визуальная аналоговая шкала боли (ВАШБ), глобальная оценка болезни врача (ГОВВ) и пациента (ГОВП), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), ревматоидный фактор (РФ), антистрептолизин О (АСЛ-О), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (С-РБ).

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), по определению ИЛАР (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001), является стойким артритом, который появляется в возрасте до 16 лет и длится не менее 6 недель, без определения причины заболевания. В данное исследование были включены 150 детей с ЮИА, у которых было определено количество болезненных суставов (КБС), количество припухших суставов (КПС), индекс активности заболевания (DAS28), визуальная аналоговая шкала боли (ВАШБ), глобальная оценка болезни врачом (ГОВВ) и пациентом (ГОВП). Все дети были обследованы и параклинически: общий анализ крови, С-реактивный белок (С-РБ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), ревматоидный фактор (РФ), антистрептолизин О (АСЛ-О). В результате исследования выявлено, что системная форма характеризуется тяжелой степенью активности: увеличены количество болезненных суставов, количество припухших суставов, визуальная аналоговая шкала боли, глобальная оценка болезни врачом и пациентом. Полиартикулярная и олигоартикулярная формы имели более доброкачественное течение с более низкими значениями количеством болезненных суставов, количеством припухших суставов, визуальной аналоговой шкале боли, глобальной оценки болезни врачом и пациентом. Также было установлено, что индексы острофазового воспаления, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) за период наблюдения более 24 месяцев имели тенденцию к снижению в полиартикулярной и олигоартикулярной формы. Системный вариант в динамике сохранял высокую клиническую и параклиническую активность.

## Introducere

Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), reprezintă o artrită persistentă ce debutează înaintea vârstei de 16 ani, durează de cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză certă a bolii [1]. AJI este cea mai frecventă boală reumatică la copii, poate afecta semnificativ funcția articulară, rezulta cu deformări articulare, insuficiența creșterii și persistența artritei active în viața de adult. AJI se caracterizează prin sinovită cronică, prin deteriorarea cartilajului și prin eroziuni osoase. S-a determinat că factorii genetici, de mediu și infecția joacă un rol important în patogenia AJI. La acțiunea unor factori, încă nedeterminați, are loc activarea aberantă a fagocitelor, monocitelor, a macrofagelor și neutrofilelor cu eliberarea citokinelor proinflamatorii IL-1, IL-6, IL-18 și a proteinelor proinflamatorii S100, care concură la dezvoltarea inflamației sistemice [2, 3]. AJI este o afecțiune autoinflamatorie, în care IL-1 este implicată ca o citokină-pivot, iar limfohistiocitele dețin un rol de bază. În articulațiile afectate de AJI s-au atestat nivele ridicate de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  și IL-6 [4]. AJI este o boală autoinflamatorie cu anomalie congenitală a sistemului imun. Interacțiunile dintre macrofage, celulele T, celulele B și fibroblaști sunt importante în patogenia AJI. Aceste interacțiuni sunt facilitate de efectele citokinelor care induc producția altor citokine proinflamatorii [5].

**Scopul studiului.** Determinarea dinamicii afectării sistemului musculoscheletic și a indicilor paraclinici în artrita juvenilă idiopatică în funcție de variantele evolutive ale maladii.

**Material și metode.** În studiul clinic prospectiv au fost incluși 150 copii cu AJI cărora li s-au apreciat numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, indicele de activitate al bolii – DAS28, scala vizuală analogă a durerii de 100 mm, evaluarea globală a bolii de către medic și pacient. La acești copii s-au analizat hemo-leucograma, indicii fazei acute a inflamației, complexe imune circulante (CIC), factorul reumatoid (FR), antistreptolizina O (ASL-O).

Pentru evaluarea deficitului funcțional au fost utilizate următoarele metode: chestionarul de evaluare a dizabilității funcționale (CHAQ), propus de ACR, aprecierea capacității funcționale după Steinbrocker.

Scorul CHAQ a inclus 13 întrebări. Totalul punctelor obținute la întrebările 1-10 se sumează, iar suma obținută se transformă conform anumitor coeficienți. Punctele obținute la întrebările 11-13 se sumează direct la totalul obținut în urma transformării rezultate-lor întrebărilor 1-10.

Capacitatea funcțională apreciată după Steinbrocker a determinat 4 clase funcționale: CF I – bolnavul poate efectua toate activitățile; CF II – durerea și reducerea mobilității articulare impune unele limitări în activitatea zilnică; CF III – activitatea este limitată exclusiv la activitatea casnică și la autoîngrijire; CF

IV – copil anchilozat la pat sau în scaunul cu rotile, nu se poate autoîngrijii.

Diagnosticul de AJI s-a emis în conformitate cu clasificarea ILAR [Durban, 1997; Edmonton, 2001]. În studiu au participat 98 băieți (65,3%) și 52 fete (34,7%) cu vârstele cuprinse între 18 și 221 luni (media de vârstă – 134,22 $\pm$ 4,71 luni). Durata maladii a constituit de la 1,0 lună până la 198,0 luni (în medie 36,19 $\pm$ 3,22 luni). Termenul adresării la reumatolog după debutul maladii a fost 1 – 72 luni (în medie după 6,01 $\pm$ 0,86 luni). Repartiția cazurilor conform variantei clinice a fost următoarea: forma oligoarticulară – 61 (40,7%) copii, forma poliarticulară – 59 (39,3%), forma sistemică – 18 (12,0%), artrită cu entezite – 9 (6,0%), artrită psoriazică – 2 (1,3%) copii și alte artrite – 1 (0,7%) copil.

## Rezultatele studiului

A fost efectuată analiza simptomelor clinice la copiii cu AJI. Examenul clinic al pacienților a relevat prezența febrei la 31 (20,7%) copii din întregul lot cu durata maximă până la 60,0 zile (media 2,58 $\pm$ 0,7 zile), cea mai mare durată fiind în forma sistemică (durata medie a febrei în forma sistemică a constituit 18,06 $\pm$ 0,7 zile). Febra prelungită, zilnică, mai înaltă de 39°C, apăsătoare după amiază, seara, dar uneori de 2 ori pe zi. La picul febril, la 18 copii (12,0%) cu forma sistemică s-a atestat rash tegumentar. Examenul obiectiv a depistat și alte modificări: hepatomegalie – la 67 (44,7%) copii, limfadenopatie generalizată – la 52 (34,7%) copii, splenomegalie – la 9 (6,0%) copii, hepatosplenomegalie – la 9 (6,0%) copii, cardită – la 4 (2,7%) copii, unghii punctate – la 4 (2,7%) copii.

Analizând indexul dizabilității la pacienții cu AJI, s-a determinat scorul CHAQ care în total pe grup a constituit maximum 13,99 (media 3,4 $\pm$ 0,22).

La toți pacienții cu AJI s-a determinat gradul de activitate al bolii și capacitatea funcțională după Steinbrocker. Astfel, s-a determinat predominarea gradului II de activitate al bolii – la 74 (49,3%) copii, urmat de gradul I de activitate al bolii – la 48 (32,0%) copii și gradul III de activitate al bolii – la 28 (18,7%) copii.

Studiind capacitatea funcțională după Steinbrocker, s-a observat predominarea clasei funcționale II – la 93 (62,0%) copii, urmată de clasa funcțională III – la 30 (20,0%) copii și clasa funcțională I – la 25 (16,7%) copii, iar clasa funcțională IV s-a depistat doar la 2 (1,3%) copii.

Analiza sistemului musculoscheletic a determinat în total pe grup o durată a redorii matinale de maximum 360,0 min (media 47,87 $\pm$ 4,93 min). Durerea articulară a fost prezentă la majoritatea copiilor – 149 (99,3%), iar tumefierea articulară – la 110 (73,3%) copii. De asemenea, pacienții au acuzat slăbiciune musculară – 32 (21,3%) copii și sensibilitate musculară – 34 (22,7%) copii.

Studiul articulațiilor afectate în ultimele 6 luni de boală pe tot grupul de pacienți a reflectat atingerea

regiunii cervicale în 16,7 % (25 copii) din cazuri, articulațiile mari și mici ale membrului superior fiind afectate practic în mod egal: articulația radiocarpiană – 39,3% (59 copii), cotul – 23,3% (35 copii), umărul – 9,3% (14 copii), MCF 1 – 29,3%, MCF 2 – 30,7%, MCF 3 – 31,3%, MCF 4 – 27,3%, MCF 5 – 26,7% din cazuri. Cercetarea atingerii articulațiilor membrului inferior a evidențiat predominarea afectării articulațiilor mari comparativ cu cele mici: genunchi – 87,3% (131 copii), articulația talocrurală – 52,0% (78 copii), articulația coxofemurală – 12,7% (19 copii), MTF 1 – 8,0%, MTF 2 și MTF 4 – 6,7%, MTF 3 și MTF 5 – 6,0% din cazuri. Pacienții au prezentat, de asemenea, durere inflamatorie a coloanei vertebrale – 11 copii (7,3%), durere sacro-iliacă – 6 copii (4,0%) și artrită cu psoriazis tegumentar – 2 copii (1,3%), figura 1.

În total pe grup NAD la pacienții cu AJI a constituit un punctaj maxim de până la 28,0 (media  $7,53 \pm 0,58$ ), iar NAT a fost de maximum 26,0 (media  $4,14 \pm 0,48$ ).

S-au stabilit NAD și NAT în diferite variante evolutive ale AJI. Astfel, NAD a avut valori mai înalte în forma poliarticulară ( $13,69 \pm 0,89$ ), urmată de forma sistemică ( $8,78 \pm 1,27$ ) și valori mult mai scăzute în forma oligoarticulară ( $2,1 \pm 0,14$ ;  $p < 0,01$ ). Aceeași tendință s-a remarcat și în cazul NAT. Așadar, NAT s-a dovedit a fi cu valori mai înalte în forma poliarticulară ( $7,58 \pm 0,96$ ), urmată de forma sistemică ( $5,23 \pm 1,28$ ) și valori mult mai scăzute în forma oligoarticulară ( $1,2 \pm 0,12$ ;  $p < 0,01$ ).

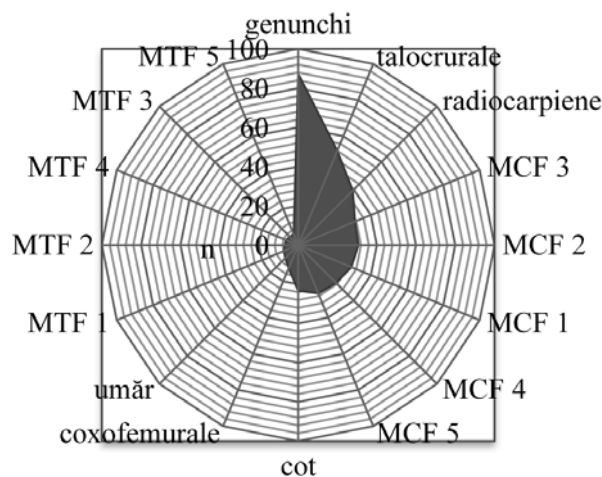


Fig. 1. Distribuția tipurilor de afectare a articulațiilor periferice la pacienții cu AJI.

Indicele de activitate al bolii – DAS28 a fost elaborat încă în anii 1990 și reprezintă criteriul obiectiv al controlului activității bolii [Heijde van der DMFM, Hof van't MA, Riel van PLCM, 1990]. DAS28 se consideră a fi un indice complex al activității bolii, care permite o interpretare amplă a activității AJI. În total pe grup DAS28 a avut valori înalte, încadrate în intervalul de la 2,03 până la 13,63 (media  $5,05 \pm 0,21$ ). În funcție de varianta evolutivă, DAS28 s-a determinat a fi cu valori mai înalte în forma sistemică ( $6,45 \pm 0,57$ ) și în forma poliarticulară ( $6,68 \pm 0,37$ ) comparativ cu forma oligoarticulară ( $3,39 \pm 0,11$ ;  $p < 0,01$ ), figura 2.

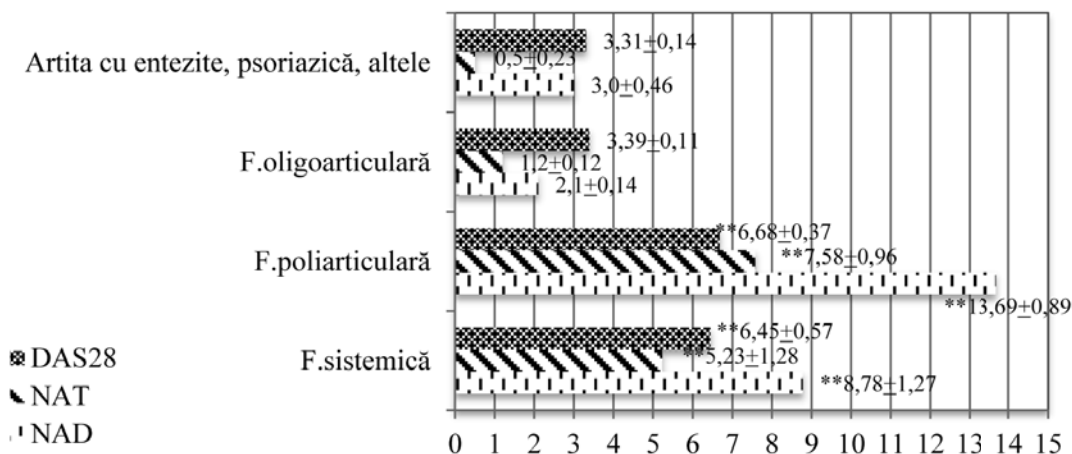


Fig. 2. Distribuția nivelului NAD, NAT și DAS28 în funcție de forma clinică a AJI, \*\* -  $p < 0,01$

Unul din markerii obiectivi ce caracterizează boala este SVAD. În total pe grup SVAD a variat de la 10 până la 95 mm (media  $59,5 \pm 1,73$  mm). În funcție de varianta evolutivă, SVAD s-a remarcat prin valori mai înalte în forma sistemică ( $75,83 \pm 3,88$  mm) comparativ cu celelalte variante evolutive ale AJI: în varianta poliarticulară SVAD a fost de  $66,27 \pm 2,7$  mm, iar în varianta oligoarticulară – de  $50,25 \pm 2,46$  mm ( $p < 0,01$ ).

Un alt parametru de bază recomandat de ACR este EGBM și EGBP după SVA de 100 mm. În total pe grup EGBM a fost determinată de la 10 până la 90 mm (media  $55,67 \pm 1,66$  mm) și EGBP a constituit de la 10 până la 90 mm (media  $55,93 \pm 1,64$  mm).

În funcție de varianta evolutivă, s-a înscris o creștere a valorilor EGBM în forma sistemică ( $74,17 \pm 3,51$  mm) și în forma poliarticulară ( $61,19 \pm 2,66$  mm) comparativ cu forma oligoarticulară ( $46,31 \pm 2,25$  mm;

$p < 0,01$ ). Aceleași tendințe s-au observat și în cazul determinării EGBP. Așadar, EGBP a avut valori mai înalte în forma sistemică ( $74,14 \pm 3,51$  mm) și în forma

poliarticulară ( $61,44 \pm 2,63$  mm) comparativ cu forma oligoarticulară ( $46,64 \pm 2,21$  mm;  $p < 0,01$ ), figura 3.

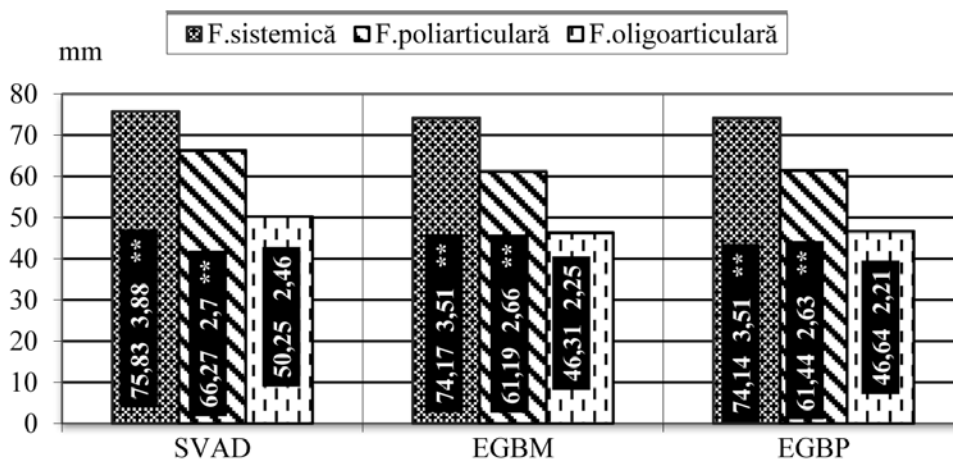


Fig. 3. Distribuția nivelului SVAD, EGBM și EGBP în funcție de forma clinică a AJI; \*\* -  $p < 0,01$

Un alt obiectiv al studiului a fost cercetarea sistemului musculoscheletal în funcție de durata bolii. Astfel, următorii parametri: NAD, NAT, DAS28, SVAD, EGBM, EGBP au fost examinați în funcție de durata bolii: până la 6 luni și mai mult de 24 luni.

Este important de a menționa că indicii: NAD, NAT, DAS28, în funcție de durata bolii, nu au determinat diferență semnificativă statistică ( $p > 0,05$ ). La copiii cu AJI cu procesele cu durata sub 6 luni NAD a fost  $6,93 \pm 1,04$ , iar la copiii cu AJI cu durata bolii mai mare de 24 luni NAD a constituit  $8,04 \pm 0,87$  ( $p > 0,05$ ). Aceleași tendințe s-au remarcat și în cazul studierii NAT. Așadar, NAT la copiii cu AJI cu procesele cu durata sub 6 luni a fost de  $5,05 \pm 0,91$ , iar la copiii cu AJI cu durata bolii mai mare de 24 luni el a constituit  $3,43 \pm 0,64$  ( $p > 0,05$ ).

DAS 28, fiind studiat în funcție de durata AJI, a avut valori de  $5,53 \pm 0,41$  la copiii cu AJI cu procesele cu durata sub 6 luni și valori de  $4,72 \pm 0,28$  la copiii cu AJI cu durata bolii mai mare de 24 luni ( $p > 0,05$ ).

Alți parametri analizați – SVAD, EGBM, EGBP, în funcție de durata AJI, au remarcat diferență semnificativă statistică ( $p < 0,01$ ). Astfel, copiii cu AJI au prezentat valori mai înalte ale SVAD în cazul duratei bolii până la 6 luni ( $66,36 \pm 2,72$  mm) și valori mai scăzute în cazul duratei de peste 24 luni ( $54,05 \pm 2,59$  mm;  $p < 0,01$ ).

De asemenea, și EGBM după SVA de 100 mm, s-a diminuat în cazul duratei de peste 24 luni ( $50,2 \pm 2,47$  mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni ( $62,27 \pm 2,56$  mm;  $p < 0,01$ ). Aceeași tendință s-a constatat și în cazul studiului EGBP după SVA de 100 mm. Astfel, EGBP a avut valori mai scăzute în cazul duratei de peste 24 luni ( $50,68 \pm 2,45$  mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni ( $62,5 \pm 2,46$  mm;  $p < 0,01$ ), tabelul 1.

Deci, deși în timp se mențin valori înalte ale NAD, NAT și DAS28 ( $p > 0,05$ ), markerii obiectivi care caracterizează boala SVAD, EGBM și EGBP în timp prezintă valori mult mai scăzute ( $p < 0,01$ ).

Tabelul 1.

**Parametrii de activitate ai bolii în funcție de durată.**

Parametrii	Durata bolii < 6 luni (n=44)	Durata bolii > 24 luni (n=74)	Variabilitatea P1,2
	1	2	
NAD	6,93±1,04	8,04±0,87	>0,05
NAT	5,05±0,91	3,43±0,64	>0,05
DAS28	5,53±0,41	4,72±0,28	>0,05
SVAD, mm	66,36±2,72	54,05±2,59	<0,01
EGBM, mm	62,27±2,56	50,20±2,47	<0,01
EGBP, mm	62,50±2,46	50,68±2,45	<0,01

A fost efectuat un studiu comparativ al NAD, NAT, DAS28, EGBM, EGBP și SVAD în funcție de durata bolii și varianta evolutivă a AJI.

NAD în forma sistemică, în cazul duratei de peste 24 luni, a fost în creștere ( $10,2 \pm 1,93$ ) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni ( $7,5 \pm 2,26$ ;  $p < 0,01$ ).

Aceeași tendință s-a evidențiat și în cazul NAT. Astfel, NAT în forma sistemică a avut valori mai înalte în cazul duratei bolii de peste 24 luni ( $5,9 \pm 2,0$ ) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni ( $5,5 \pm 2,2$ ;  $p < 0,01$ ).

SVAD în forma sistemică în cazul duratei de peste 24 luni a avut valori mai scăzute ( $74,5 \pm 4,91$  mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni ( $85,0 \pm 5,4$  mm;  $p < 0,01$ ).

Aceleași tendințe s-au observat și în cazul EGBM și EGBP. Astfel, valorile EGBM în forma sistemică în cazul duratei bolii de peste 24 luni au fost mai scăzu-

te (73,0±4,36 mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (83,75±4,73 mm; p<0,05). EGBP în forma sistemică în cazul duratei de peste 24 luni a regresat (73,0±4,36 mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (83,75±4,73 mm; p<0,01).

Așadar, DAS28 în forma sistemică în cazul duratei de peste 24 luni a avut valori mai scăzute (6,65±0,84) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (6,94±0,92; p>0,05).

Astfel, forma sistemică a AJI se caracterizează printr-o evoluție gravă, cu formarea în timp a eroziunilor articulare și îngustarea spațiilor intraarticulare. Deși SVAD în timp este în scădere, NAD și NAT sunt în creștere.

În forma poliarticulară, NAD în cazul duratei de peste 24 luni a regresat (12,94±1,30) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (15,21±1,53; p>0,05). Aceeași tendință s-a atestat și în cazul NAT. Astfel, NAT în forma poliarticulară în cazul duratei bolii de peste 24 luni a avut valori mult mai scăzute (5,15±1,16) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (11,71±1,64; p>0,05).

SVAD în forma poliarticulară a avut valori mult mai scăzute în cazul duratei de peste 24 luni (60,46±3,75 mm) comparativ cu procesele ce durează sub 6 luni (77,14±4,25 mm; p<0,01).

Tendențe asemănătoare s-au atestat și în cazul EGBM și EGBP. Astfel, valori mai scăzute ale EGBM în forma poliarticulară s-au înregistrat în cazul duratei de peste 24 luni (55,3±3,58 mm) față de procesele ce durează sub 6 luni (70,71±4,32 mm; p<0,05). EGBP în forma poliarticulară a regresat în cazul duratei de peste 24 luni (55,76±3,54 mm) comparativ cu cele de sub 6 luni (70,71±4,32 mm; p<0,01).

Astfel, valorile DAS28 în forma poliarticulară au diminuat în cazul duratei de peste 24 luni (5,71±0,43) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (8,39±0,70; p>0,05).

NAD în forma oligoarticulară a avut valori mai înalte în cazul vechimii de peste 24 luni (2,14±0,20) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (1,82±0,25; p>0,05), în timp ce NAT în forma oligoarticulară în cazul duratei de peste 24 luni a regresat (0,86±0,15) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (1,77±0,24; p>0,05).

SVAD în forma oligoarticulară în cazul duratei de peste 24 luni a regresat cu mult (40,52±3,16 mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (62,65±3,59 mm; p<0,01).

Aceleași tendințe s-au observat și în cazul EGBM și EGBP. Astfel, EGBM în forma oligoarticulară în cazul duratei de peste 24 luni a avut valori mai scăzute (37,24±2,87 mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (57,65±3,49 mm; p<0,05). De asemenea, și EGBP în forma oligoarticulară în cazul duratei de peste 24 luni a avut valori mult mai reduse (37,93±2,89 mm) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (57,94±3,12 mm; p<0,01).

De asemenea, DAS28 în forma oligoarticulară a regresat în cazul duratei de peste 24 luni (3,06±0,13) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (3,96±0,21; p<0,05), tabelul 3.2.

În concluzie: forma sistemică se caracterizează printr-o evoluție gravă și severă cu creșterea în timp a NAD și NAT, însă cu scăderea valorilor markerilor obiectivi SVAD, EGBM și EGBP în timp. Formele poliarticulară și oligoarticulară au o evoluție mai benignă, cu scăderea în timp a NAD, NAT și markerilor obiectivi SVAD, EGBM și EGBP.

Tabelul 2.

Parametrii de activitate ai bolii în funcție de durata bolii și varianta evolutivă a AJI.

Parametrii	Durata bolii < 6 luni (n=44) 1				Durata bolii > 24 luni (n=74) 2				Variabilitatea P1,2
	Sistemică n=4	Poliarticulară n=14	Oligoarticulară n=17	Artrita cu entezite, psoriazică, alte n=9	Sistemică n=10	Poliarticulară n=31	Oligoarticulară n=31	Artrita cu entezite, psoriazică, alte n=2	
NAD	7,5±2,26	15,21±1,53	1,82±0,25	3,44±0,5	10,2±1,93	12,94±1,3	2,14±0,2	2,0±1,0	>0,05
NAT	5,5±2,22	11,71±1,64	1,77±0,24	0,67±0,29	5,9±2,0	5,15±1,16	0,86±0,15	0	>0,05
DAS28	6,94±0,92	8,39±0,7	3,96±0,21	3,46±0,15	6,65±0,84	5,71±0,43	3,06±0,13	2,97±0,17	>0,05
SVAD, mm	85,0±5,4	77,14±4,25	62,65±3,59	48,33±3,01	74,5±4,91	60,46±3,75	40,52±3,16	42,5±2,5	<0,01
EGBM, mm	83,75±4,73	70,71±4,32	57,65±3,49	48,33±2,5	73,0±4,36	55,3±3,58	37,24±2,87	40,0±0	<0,05
EGBP, mm	83,75±4,73	70,71±4,32	57,94±3,12	48,89±2,32	73,0±4,36	55,76±3,54	37,93±2,89	40,0±0	<0,01



Deși istoricul minuțios al vieții și al bolii, precum și examenul clinic atent al pacienților cu AJI ne oferă destul de multe informații despre maladia dată, în ajutor ne vin și investigațiile de laborator. Astfel, la copiii cu AJI incluși în studiu s-au analizat hemoleucograma, indicii fazei acute a inflamației, complexe imune circulante (CIC), factorul reumatoid (FR), antistreptolizina O (ASL-O).

A fost efectuat un studiu comparativ al indicilor paraclinici în funcție de varianta evolutivă a AJI.

În total pe grup s-au evidențiat valori ale leucocitelor cuprinse de la  $4,0 \times 10^9/l$  până la  $15,4 \times 10^9/l$  (media  $7,42 \pm 0,14 \times 10^9/l$ ). Cercetarea leucocitelor în funcție de forma clinică a AJI a relevat valori mai înalte în forma sistemică (media  $9,44 \pm 0,6 \times 10^9/l$ ) comparativ cu forma poliarticulară (media  $7,27 \pm 0,19 \times 10^9/l$ ) și forma oligoarticulară (media  $7,12 \pm 0,17 \times 10^9/l$ ;  $p < 0,01$ ).

Indicii fazei acute a inflamației au corespuns în majoritatea cazurilor gradului înalt de activitate al bolii. Cercetând indicii fazei acute a inflamației, s-a observat prezența gradului înalt de activitate în forma sistemică și un grad de activitate mai mic în forma oligoarticulară.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) în total pe grup a avut valori cuprinse între  $2,0$  mm/h și  $71,0$  mm/h (media  $17,33 \pm 1,31$  mm/h). În forma sistemică VSH a avut valori mult mai înalte (media

$36,89 \pm 5,14$  mm/h), urmată de forma poliarticulară (media  $16,75 \pm 2,04$  mm/h) și valori mai scăzute în forma oligoarticulară (media  $13,51 \pm 1,44$  mm/h;  $p < 0,01$ ).

Aceeași tendință s-a observat și în cazul proteinei C-reactive (PCR). În total pe grup PCR a atins valoarea maximă de  $384,0$  g/l (media  $30,37 \pm 6,39$  g/l). Valori mult mai înalte ale PCR s-au înregistrat în forma sistemică (media  $127,0 \pm 36,12$  g/l), urmată de forma poliarticulară (media  $29,76 \pm 9,22$  g/l), iar în forma oligoarticulară valorile PCR au fost mult mai scăzute (media  $7,52 \pm 1,99$  g/l;  $p < 0,01$ ).

Cercetarea imunologică a înscris valori ale CIC, în total pe grup, de la  $15,0$  IU/ml până la  $269,0$  IU/ml (media  $89,60 \pm 3,49$  IU/ml). În funcție de varianta evolutivă a AJI, CIC nu a înscris o diferență statistică semnificativă ( $p > 0,05$ ). Astfel, în forma sistemică CIC a înscris valori de  $104,44 \pm 8,82$  IU/ml, în forma poliarticulară –  $90,02 \pm 5,46$  IU/ml, iar în forma oligoarticulară –  $86,54 \pm 5,99$  IU/ml.

FR în total pe grup a avut valoarea maximă până la  $512,0$  IU/ml (media  $11,63 \pm 4,66$  IU/ml). În funcție de forma clinică a AJI, FR s-a constatat a fi cu valori mult mai înalte în forma poliarticulară (media  $27,46 \pm 11,58$  IU/ml) comparativ cu celelalte variante evolutive ( $p < 0,05$ ): în forma sistemică –  $1,78 \pm 0,61$  IU/ml și în forma oligoarticulară –  $1,51 \pm 0,63$  IU/ml (tabelul 3).

Tabelul 3.

Indicii paraclinici în funcție de forma clinică a AJI.

Parametrii	Sistemică (n=18) 1	Poliarticulară (n=59) 2	Oligoarticulară (n=61) 3	Entezite, psoriazică, alte (n=12) 4	Variabilitatea					
					P1,2	P1,3	P1,4	P2,3	P2,4	P3,4
	M±m	M±m	M±m	M±m						
<b>L, <math>\times 10^9/l</math></b>	$9,44 \pm 0,60$	$7,27 \pm 0,19$	$7,12 \pm 0,17$	$6,62 \pm 0,21$	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
<b>Tr, <math>\times 10^9/l</math></b>	$257,19 \pm 7,42$	$256,76 \pm 3,55$	$258,11 \pm 4,84$	$259,59 \pm 7,23$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
<b>VSH, mm/h</b>	$36,89 \pm 5,14$	$16,75 \pm 2,04$	$13,51 \pm 1,44$	$10,33 \pm 1,44$	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05
<b>PCR, g/l</b>	$127,00 \pm 36,12$	$29,76 \pm 9,22$	$7,52 \pm 1,99$	$4,67 \pm 3,18$	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
<b>FR, IU/ml</b>	$1,78 \pm 0,61$	$27,46 \pm 11,58$	$1,51 \pm 0,63$	0	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
<b>CIC, IU/ml</b>	$104,44 \pm 8,82$	$90,02 \pm 5,46$	$86,54 \pm 5,99$	$80,83 \pm 8,76$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Infecția intercurrentă a avut o pondere mare în declanșarea AJI. Frecvența infecției streptococice s-a determinat prin studierea ASL-O. Astfel, s-a constatat că valoarea maximă a ASL-O, în total pe grup, a fost de  $800,0$  IU/ml (media  $158,67 \pm 16,20$  IU/ml), ceea ce denotă rolul important al infecției streptococice în perpetuarea bolii.

Un alt obiectiv al studiului a fost cercetarea indicilor paraclinici în funcție de durata AJI. Sub acest aspect, studiul comparativ al leucocitelor a înscris o scădere a valorilor în cazul duratei de peste 24 luni (media  $7,09 \pm 0,2 \times 10^9/l$ ), comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (media  $7,78 \pm 0,22 \times 10^9/l$ ;  $p < 0,05$ ).

Cercetând indicii fazei acute a inflamației, s-a observat că în cazul duratei de peste 24 luni valorile VSH și PCR scad comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni. Astfel, valorile VSH în cazul duratei de peste 24 luni au fost mai scăzute (media  $14,86 \pm 1,66$  mm/h) comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (media  $23,09 \pm 2,95$  mm/h;  $p < 0,01$ ). Aceeași tendință s-a observat și în cazul PCR. Așadar, PCR în cazul bolii ce durează de peste 24 luni a regresat (media  $16,54 \pm 6,03$  g/l), comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (media  $43,14 \pm 14,02$  g/l;  $p < 0,05$ ).

CIC, fiind studiat în funcție de durata bolii, nu au înscris diferențe semnificative statistic ( $p > 0,05$ ), dar

au avut tendință spre scădere în procesul cu durata de peste 24 luni (media 85,66±5,34 IU/ml), comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni (media 99,14±6,26 IU/ml). O tendință similară s-a determinat și în cazul FR, neastându-se diferențe statistice ( $p>0,05$ ) în funcție de durata bolii, dar cu tendință spre scădere în cazul vechimii maladiei de peste 24 luni (media 9,96±3,99 IU/ml), comparativ cu procesele sub 6 luni (media 13,05±11,62 IU/ml), tabelul 4.

Tabelul 4.

**Indicii paraclinici în funcție de durata AJI.**

Parametrii	Durata bolii <6 luni (n=44)	Durata bolii >24 luni (n=74)	Variabilitatea
	1	2	P1,2
	M±m	M±m	
L, x10 <sup>9</sup> /l	7,78±0,22	7,09±0,20	<0,05
VSH, mm/h	23,09±2,95	14,86±1,66	<0,01
PCR, g/l	43,14±14,02	16,54±6,03	>0,05
FR, IU/ml	13,05±11,62	9,96±3,99	>0,05
CIC, IU/ml	99,14±6,26	85,66±5,34	>0,05

Așadar, în evoluție s-a constatat că valorile indicilor fazei acute a inflamației, VSH și PCR, au scăzut în cazul duratei de peste 24 luni comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni. CIC și FR au manifestat o tendință spre scădere în cazul duratei de peste 24 luni comparativ cu procesele sub 6 luni.

**Discuții**

Artrita juvenilă idiopatică este una din afecțiunile severe, care compromit grav capacitatea funcțională, până la handicap fizic, prin leziuni osteoarticulare, determină mortalitate prematură prin afecțiuni sistemice și au un impact medical, social și economic major. Până în prezent, în AJI persistă mai multe aspecte patogenetice tenebre sau insuficient elucidate.

Магюнова А. Е. și colab. [6], care s-au preocupat de studierea particularităților clinico-evolutive ale formei sistemice de AJI, au constatat artrită cu debut sistemic la 42 (34,0%) copii, oligoartrită persistentă la 31 (21,0%) copii, artrită cu entezite – la 21 (17,0%) copii, poliartrită – la 14 (12,0%), oligoartrită extensivă – la 12 (10,0%), iar artrită psoriazică la numai 1 (1,0%) copil. S-a notat prezența următoarelor manifestări sistemice: febră – 85,7%, rash tegumentar – 45,2%, viscerite – 30,9%, accelerarea VSH – 93,0%, creșterea PCR – 53,0%, leucocitoză și trombocitoză – 53,0%, uveită – 9,5%. Pentru comparație, studiul nostru a demonstrat că durata medie a febrei a constituit 18,06±0,7 zile. Febra prelungită, zilnică, de peste 39°C apărea deseori după amiază, seara, uneori de 2 ori pe zi. La picul febril 18 copii (12,0%) au dezvoltat rash tegumentar. Examenul obiectiv a depistat hepatomegalie la 67 (44,7%) copii, limfadenopatie generalizată – la 52 (34,7%), splenomegalie – la 9 (6,0%), hepatosplenomegalie – la 9 (6,0%),

cardită – la 4 (2,7%), unghii punctate – la 4 (2,7%) copii.

Un alt studiu [7], care a cercetat un lot de 136 pacienți cu AJI, în funcție de forma clinică, a determinat, similar studiului nostru, predominarea formelor poliarticulare – 47,0% și oligoarticulare – 45,0%, dintre care în 8,0% din cazuri s-a depistat monoartrită, iar forma sistemică a fost prezentă la 30,0% din cei cercetați. În acest studiu s-au găsit afectate mai frecvent articulațiile genunchiului (68,0%) și radiocarpiană (68,0%), iar articulația talocrurală în 57,0% din cazuri. Analiza retrospectivă a 42 pacienți cu AJI forma oligoarticulare, efectuată în Centrul Medical de Imunologie Clinică Pediatrică „Regele Hussein” din Iordania, a raportat o prevalență a fetițelor (33 fetițe și 9 băieți), vârsta bolnavilor era cuprinsă de la 1,2 până la 15,2 ani, iar genunchiul a fost articulația cea mai frecvent afectată (71,0%). De menționat că studiul nostru prospectiv cu includerea a 61 pacienți cu AJI oligoarticulare a demonstrat rezultate similare cu predominarea sexului feminin (37 fetițe – 60,7% și 24 băieți – 39,3%), iar vârsta celor afectați a fost cuprinsă între 1,5 și 17,6 ani. La fel, am consemnat afectarea preferențială a genunchiului (o pondere majoră – 90,2%). De asemenea, am determinat destul de frecvent și afectarea articulației talocrurale – 29,5%.

**Concluzii**

1. Deși în timp se mențin valori înalte ale NAD, NAT și DAS28 ( $p>0,05$ ), markerii obiectivi care caracterizează boala SVAD, EGBM și EGBP în timp prezintă valori mult mai scăzute ( $p<0,01$ ).

2. Forma sistemică se caracterizează printr-o evoluție gravă și severă, cu creșterea în timp a NAD și NAT, însă cu scăderea valorilor markerilor obiectivi SVAD, EGBM și EGBP. Formele poliarticulare și oligoarticulare au o evoluție mai benignă cu scăderea în timp a NAD, NAT și a markerilor obiectivi SVAD, EGBM și EGBP.

3. În evoluție s-a constatat că valorile indicilor fazei acute a inflamației, VSH și PCR, au scăzut în cazul duratei de peste 24 luni, comparativ cu procesele cu durata sub 6 luni. CIC și FR au înscris tendință spre scădere în cazul duratei de peste 24 luni, comparativ cu procesele sub 6 luni.

**Bibliografie**

1. Thomson W., Barrett J. H., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*, 2002. vol. 41. p. 1183-1189.
2. Lin C. F., Lei H. I., Lin Y. S. Antibody-mediated endothelial cell damage via nitric oxide. *Curr. Pharm. Des.*, 2004. vol. 10. nr. 2. p. 213-221.
3. Lin C. F., Lei H. I., Shian A. L. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein-1 via production of nitric oxide. *J. Immunol.*, 2002. vol. 169. nr. 2. p. 657-664.

4. **Kenny T. P., Shu S. A., Moritoki Y.** Cocoa flavanols and procyanidins can modulate the lipopolysaccharide activation of polymorphonuclear cells in vitro. *J Med Food.*, 2009. vol. 12. nr. 1. p. 1-7.

5. **Hahn Y. S., Kim J. G.** Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr.*, 2010. vol. 53. nr. 11. p. 921-930.

6. **Матюнова А. Е., Брегель Л. В., Крупская Т. С.** Ювенильный идиопатический артрит с систем-

ным началом: клинические особенности течения. *Сибирский медицинский журнал*, 2005. н.7 . с. 60-63.

7. **Behrens E. M., Beukelman T., Gallo L.** Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.*, 2008. vol. 35. nr. 2. p. 343-348.

© Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Ala Holban

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Ala Holban  
**IMPACTUL VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC  
ÎN GENERAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPII**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)  
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

**SUMMARY**

**INFLUENCE OF HEART RATE VARIABILITY IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES RISK AT CHILDREN**

**Key words:** heart rate variability, arrhythmias, mitral valve prolapse, children.

**Background:** *studying of parameters heart rate variability in children with mitral valve prolapse and arrhythmias.*

**Material and methods:** *The carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2 %) children with mitral valve prolapse I and II degree, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79 %) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of spectral and statistics parameters of heart rate variability.*

**Results:** *Results of research have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse is accompanied with presence of arrhythmias: supraventricular and ventricular premature contraction.*

**Conclusions:** *Results of ECG Holter monitoring 24 hours have established: sinus tachycardia at 72,50 % of children ( $p < 0,01$ ), supraventricular premature contraction at 86,25 % ( $p < 0,001$ ) and ventricular premature contraction at 18,75% ( $p < 0,05$ ) of children with mitral valve prolapse. The analysis of spectral and statistics parameters of heart rate variability has defined prevalence of parameters that interpret activity of sympathetic nervous system at patients with mitral valve prolapse and arrhythmias.*

**РЕЗЮМЕ**

**ВЛИЯНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В РАЗВИТИИ РИСКА  
СЕРДЕЧНО СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ**

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, вариабельность сердечного ритма.

*Проведенное исследование включило 190 детей, в возрасте от 7 до 18 лет: I группа 160 (84,2%) детей с симптоматическим пролапсом митрального клапана (ПМК) I и II степени, средний возраст (13,32±0,23) лет и II группа 30 (15,79%) здоровых детей, средний возраст (12,2±0,72) лет, с обследованием спектральных и статистических показателей вариабельности сердечного ритма. В результате исследования выявлено наличие наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана. Данные ЭКГ Холтер мониторинга 24 часа установили: синусовую тахикардию у 72,50% детей ( $p < 0,01$ ), наджелудочковые экстрасистолы у 86,25% ( $p < 0,001$ ) и желудочковые экстрасистолы у 18,75% ( $p < 0,05$ ) детей. Анализ спектральных и статистических параметров вариабельности сердечного ритма определил преобладание параметров, что объясняет активность симпатической нервной системы у пациентов с ПМК и нарушениями ритма сердца.*

**Introducere.** Definiția variabilității ritmului cardiac reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, ce se estimează prin evaluarea complexelor QRS succesive pe traseele ECG obținute timp de 24 de ore prin monitorizare ambulatorie ECG sau pe traseele ECG înregistrate pentru perioade determinate de timp.

Obiectivele monitorizării ambulatorii ECG la pacienții pediatrici sunt reprezentate de evaluarea simptomelor ce pot fi corelate cu prezența unei aritmii, a riscului la pacienții cu afectare cardiacă cunoscută și de evaluarea ritmului cardiac după tratamentul farmacologic al unei aritmii [3, 4].

Există două metode de analiză a variabilității ritmului cardiac, și anume: analiza domeniului de timp (*time domain analysis*) și analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*), ambele metode având valoare diagnostică echivalentă [1, 3].

Analiza domeniului de timp are ca principiu detectarea fiecărui complex QRS cu măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive QRS normale, calculându-se apoi frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval NN, diferența dintre frecvența cardiacă nocturnă și diurnă.

Analiza domeniului de frecvență oferă informații asupra distribuției puterii funcției de frecvență. Aprecierea spectrală a variabilității intervalelor RR permite o evaluare cantitativă a influenței modulatorii vagale asupra frecvenței cardiace, furnizând totodată informații vizând activitatea sistemului simpatic [1, 3].

Recent, un număr mare de studii de cohortă au publicat rezultate care indică faptul că atât frecvența cardiacă, cât și variabilitatea ritmului cardiac reprezintă importanți factori prognostici la pacienții cu patologie cardiacă, precum și la subiecții aparent sănătoși. Mai mult decât atât, la momentul actual, frecvența cardiacă crescută și scăderea variabilității ritmului cardiac sunt recunoscute ca factori de prognostic negativ independent de alți parametri clinici [1, 5].

Analiza variabilității ritmului cardiac reprezintă o metodă noninvazivă pentru a evalua balanța autonomă la nivelul sistemului cardiovascular.

**Scopul studiului.** Evaluarea parametrilor spectrali și statistici ai variabilității ritmului cardiac la copiii cu prolaps de valvă mitrală (PVM) simptomatic și dereglări de ritm cardiac.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii, dintre care 160 (84,2%) cu PVM simptomatic gradul I, gradul II și 30 (15,79%) copii sănătoși. Vârsta medie a pacienților lotului de bază a fost de  $13,32 \pm 0,23$  ani; pentru copiii din lotul martor vârsta medie a fost  $12,2 \pm 0,72$  ani (limita de vârstă era cuprinsă între 7 și 18 ani), diferența statistică fiind statistic nesemnificativă ( $p > 0,05$ ). După apartenența de sex, lotul pacienților cu PVM a inclus 86 fetițe (53,75%) și 74 băieți (46,25%). Diagnosticul

de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului Practic al Asociației Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [2,4]. Copiii cu PVM au fost examinați în modul următor: anchetarea, examenul clinic standard, parametrii hemodinamici, ECG, ecocardiografia și monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore cu aprecierea variabilității ritmului cardiac.

Examenul clinic a constat din evaluarea clasică a pacientului, cu aprecierea

particularităților sistemelor cardiovascular, digestiv, pulmonar, endocrin și altor sisteme și organe, determinarea datelor antropometrice, indicilor hemodinamici (FCC, TAs și TAd).

*Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore* a inclus determinarea duratei monitorizării ECG medii; a frecvenței cardiace medii (FCC), maxime și minime; a ritmului cardiac; episoadelor de tahicardie și bradicardie sinuzală; prezenței pauzelor relative; evenimentelor supraventriculare și ventriculare; evaluarea segmentului S-T. Variabilitatea ritmului cardiac (VRC), ce reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, a fost măsurată prin evaluarea complexelor QRS succesive. S-a utilizat metoda de analiză a VRC: analiza domeniului de frecvență, sau spectral, și analiza statistică. [3].

**Discuții.** Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore s-a realizat la 190 copii: 160 (84,21%) pacienți cu PVM vs 30 (15,79%) copii sănătoși. Durata monitorizării în lotul de bază a alcătuit  $22,37 \pm 0,08$  ore vs  $22,60 \pm 0,18$  ore în lotul martor, cu FCC maximă  $155,07 \pm 1,52$  c/min la copiii cu PVM vs  $160,66 \pm 3,27$  c/min la copiii sănătoși, FCC minimă cu valori medii  $47,33 \pm 0,83$  c/min în lotul de bază vs  $50,73 \pm 1,58$  c/min în lotul martor ( $p > 0,05$ ).

Tahicardia sinuzală diurnă a fost determinată la 116 (72,50%) copii cu PVM vs 13 (43,33%) copii sănătoși ( $p < 0,01$ ). Tahicardii supraventriculare au fost stabilite în lotul pacienților cu PVM la 61 (44,38%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoși ( $p < 0,001$ ). Tahicardiile supraventriculare paroxismale s-au diagnosticat la 10 (6,25%) cu PVM, cu predominarea în orele diurne la 8 (5,0%) copii ( $p > 0,05$ ).

Bradycardia sinuzală nocturnă a predominat la pacienții lotului de bază - 30 (18,75%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoși, cu valorile medii cuprinse între 30-40 c/min. la 21 (13,13%) copii cu PVM vs 1 (3,33%) din lotul martor ( $p > 0,05$ ). Bradycardia sinuzală diurnă s-a atestat la copiii sănătoși în 4 (13,33%) cazuri vs 15 (9,38%) copii cu PVM, ceea ce explică prevalarea sportivilor examinați în lotul copiilor sănătoși.

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite la 142 copii din loturile de referință: 138 (86,25%) pacienți cu PVM vs 4 (13,33%) copii sănătoși ( $p < 0,001$ ). Caracteristica extrasistolelor supraventriculare este redată în tabelul 1.

Structura extrasistolelor supraventriculare

Structura	Lot I n=160	Lot II n=30	$\chi^2$	Veridicitatea p
Extrasistole supraventriculare	138 (86,25%)	4 (13,33%)	71,14	<0,001
Extrasistole supraventriculare 50-100/24 ore	18 (11,25%)	0	3,61	>0,05
Extrasistole supraventriculare 100-1000/24 ore	82 (51,25%)	1 (3,33%)	22,78	<0,001
Extrasistole supraventriculare >1000/24 ore	38 (23,75%)	3 (10,34%)	2,59	>0,05

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite predominant la pacienții cu PVM, în 138 (86,25%) cazuri vs 4 (13,33%) cazuri ( $p < 0,001$ ), atestându-se preponderent extrasistole supraventriculare de la 100-1000/24 ore – 82 (51,25%) copii vs 1 (3,33%) copil sănătos ( $p < 0,001$ ), fiind urmate ca frecvență de extrasistole supraventriculare >1000/24 ore - 38 (23,75%) copii vs 3 (10,34%) copii sănătoși ( $p > 0,05$ ). Structura extrasistolelor supraventriculare la pacienții lotului de bază a fost: extrasistole izolate – 101 (73,19%)

pacienți, în perechi – 27 (19,57%) pacienți, combinate – 10 (6,25%).

Extrasistolele ventriculare au fost depistate la monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore în 31 (16,32%) cazuri din loturile de referință: 30 (18,75%) copii cu PVM și 1 (3,33%) copil sănătos, cu diferențe statistice semnificative ( $p < 0,05$ ). Structura extrasistolelor ventriculare după gradul *Lown* este expusă în tabelul 2.

Tabelul 2

Structura extrasistolelor ventriculare

Structura	Lot I n=160	Lot II n=30	$\chi^2$	Veridicitatea p
Extrasistole ventriculare	30 (18,75%)	1 (3,33%)	4,39	<0,05
Extrasistole ventriculare gr. I <i>Lown</i> (<30/oră și <1/min.)	7 (4,37%)	1 (3,33%)	0,068	>0,05
Extrasistole ventriculare gr. II <i>Lown</i> (>30/oră)	14 (8,75%)	0	2,83	>0,05
Extrasistole ventriculare gr. III <i>Lown</i>	1 (0,63%)	0	0,19	>0,05
Extrasistole ventriculare IV A <i>Lown</i>	8 (5,0%)	0	1,56	>0,05
Extrasistole ventriculare IV B <i>Lown</i>	2 (1,25%)	0	0,38	>0,05

La pacienții lotului de bază au predominat extrasistolele ventriculare gradul II *Lown* (bătăi premature ventriculare frecvente >30/oră) la 14 (8,75%) copii, fiind urmate de aritmii ventriculare gradul IV A (dublete ventriculare) la 8 (5,0%) copii. Aritmii ventriculare gradul I *Lown* (bătăi premature ventriculare ocazionale <30/oră și <1/minut) s-au atestat în 7 (4,37%) cazuri vs 1 (3,33%) copil sănătos ( $p > 0,05$ ) și aritmii ventriculare gradul IV B *Lown* (paroxism de extrasistole ventriculare > 3 cicluri) la 2 (1,25%) copii cu PVM ( $p > 0,05$ ).

Variabilitatea ritmului cardiac a fost apreciată la subiecții cu ritm sinuzal. Variațiile intervalului RR în timp au fost analizate prin două metode: spectrală și metoda de analiză în domeniul timp. Metoda de analiză în domeniul timp s-a aplicat la toți cei 160 copii cu PVM și la 30 copii sănătoși. Parametrii statistici evaluați au fost cei ce urmează: SDNN – deviația standard a mediei tuturor intervalelor RR normale timp de 24 de ore: pNN50 – procentul de intervale RR adiacente care diferă cu > 50 ms, calculat pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării.

Valorile medii ale SDNN, care reprezintă estimatorul global al VRC, au fost calculate la pacienții din lotul I – 174,19±4,91 ms vs 153,13±7,27 ms – determinate la copiii din lotul martor (valorile de prag fiind

mai mici – 183,6±21,4 – 227,3±56,6 ms, iar diferența validă statistic –  $p < 0,05$ ). PNN50 a constituit în lotul de bază 26,16±1,28 vs 22,81±2,31 la copiii din lotul martor: valorile de prag de referință sunt superioare acestora - 39,9±6,8 – 42,7±6,8ms, dar între loturi diferențele statistice sunt nesemnificative ( $p > 0,05$ ).

Conform interpretării fiziologice a indicatorilor de analiză în domeniul timp, putem concluda că valorile medii ale parametrilor statistici calculați pe parcursul a 24 de ore sunt inferioare valorilor de prag, ceea ce indică activarea sistemului nervos vegetativ simpatic și scăderea activității sistemului nervos vegetativ parasimpatic în ambele loturi și astfel se pot recomanda în calitate de factori independenți de predicție aritmici și mortalitate în general la pacienții cu PVM și la sportivii din lotul martor.

Valorile medii ale parametrilor analizei spectrale a VRC au fost apreciate la 122 de copii: 97 copii cu PVM și 25 copii sănătoși (tab. 3).

Parametrii analizei spectrale a VRC au exprimat tendință spre predominarea valorilor medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) la pacienții cu PVM în raport cu valorile pragale conform vârstei și sexului, fapt ce denotă activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Diminuarea tonusului parasimpatic la copiii din lotul de

**Valorile parametrilor spectrali ai variabilității ritmului cardiac**

Valorile parametrilor spectrali	Copii cu PVM n=97	Copii sănătoși n=25	Veridicitatea p
VLF, ms <sup>2</sup>	125869,61±98225,25	8899,76±2003,20	>0,05
LF, ms <sup>2</sup>	6949,57±3803,18	1452,84±290,03	>0,05
HF, ms <sup>2</sup>	2158,36±755,13	1714,2±1046,54	>0,05
Total	132339,093±99428,30	11197,12±2196,18	>0,05
LF/HF	2,88±0,26	2,97±0,77	>0,05

bază a fost estimată cu valori medii reduse ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF). Copiii lotului martor au demonstrat valori medii mai mari ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF) față de valorile medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF), cu tendință spre predominarea activității sistemului nervos vegetativ parasimpatic printre copiii sănătoși, dar cu diferențe statistice ne semnificative. Raportul LF/HF, considerat drept parametru al echilibrului simpato-vagal, s-a prezentat de valori medii mai importante la copiii din lotul martor, dar cu diferență nesemnificativă față de lotul de bază: 2,97±0,77 vs 2,88±0,26 (p>0,05).

**Concluzii**

1. Variabilitatea ritmului cardiac se înscrie printre marcerii generali de risc al morții subite și se utilizează ca test diagnostic și de prognostic la copii sănătoși și în diverse patologii.

2. Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore a precizat predominarea la copiii cu PVM simptomatic a următoarelor dereglări de ritm: tahicardie sinuzală diurnă în 116 (72,50%) cazuri (p<0,01), extrasistole supraventriculare în 138 (86,25%) cazuri (p<0,001), preponderent extrasistole supraventriculare în număr de la 100-1000/24 ore la 82 (51,25%) copii (p<0,001).

3. Analiza spectrală a VRC a determinat predominarea parametrilor spectrali de frecvență joasă și foarte joasă, care explică activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții cu PVM simptomatic.

4. Parametrii statistici ai VRC au reflectat valori

medii scăzute față de valorile pragale, ceea ce indică activarea sistemului nervos vegetativ simpatic și scăderea activității sistemului nervos vegetativ parasimpatic în ambele loturi.

**Bibliografie**

1. **Mitu F.**, Roca I., Roca M. Progrese în cardiologie. 2012, p. 269

2. **Bonow R. et al.** ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. In: J Am Coll Cardiol. 2006, vol. 48, p. 1-148

3. **Camm J. et al.** Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: Eur. Heart J. 1996, vol. 17, p. 353-381.

4. **Poothirikovil V.** Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. In: Cardiology. 2008, vol. 8, p. 1-11.

5. **Priori S. et al.** Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. În: Eur Heart J, 2001, vol. 22, p. 1374- 1450.

Diana Clichici

## PECULIARITIES OF HISTOLOGICAL EXAMINATION BEFORE AND AFTER GLUTEN-FREE DIET IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

### РЕЗУМАТ

#### PARTICULARITĂȚILE EXAMENULUI HISTOLOGIC PÂNĂ ȘI DUPĂ REGIMUL FĂRĂ GLUTEN LA COPIII CU BOALĂ CELIACĂ

##### **Cuvinte - cheie: boala celiacă, aspect histologic, dietă fără gluten.**

**Introducere:** Boală celiacă constituie una din problemele majore ale gastroenterologiei moderne, datorită polimorfismului clinic și creșterii incidenței formelor atipice și silențioase. Pentru confirmarea diagnosticului de boală celiacă „standardul de aur” este examenul histologic, rolul anatomopatologului fiind esențial, deoarece în stadiile de debut depistarea leziunilor histomorfologice specifice este dificilă, și pot induce lacune în diagnostic.

**Material și metode:** Studiu retro- și prospectiv, lotul de cercetare a inclus 428 pacienții internați în secția gastroenterologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2012–2014, cu diagnosticul de malabsorbție intestinală. În baza datelor clinice, serologice și a examenului histologic diagnosticul de boală celiacă a fost stabilit la 29 copii. Ulterior, după respectarea dietei fără gluten, a fost efectuat examenul histologic repetat la interval de 1 an și respectiv 2 ani.

**Rezultate:** Conform clasificării Marsh, au fost înregistrate modificări histologice Marsh tip 1 – 3 copii (10,34%), Marsh 2 – 2 copii (6,89%), Marsh 3a – 18 copii (62,06%) și Marsh 3b – 8 copii (27,58%). Tabloul histologic după 1 an de dietă fără gluten a înregistrat o ameliorare cu scăderea numărului de limfocite intraepiteliale până la 20/100 enterocite la 23 copii (79,31%) și până la 30/100 enterocite la 4 copii (13,79%), la 2 copii (6,89%) a persistat numărul crescut până la 40/100 enterocite. Atrofia parțială s-a menținut la 7 copii (24,13%), după 1 an de regim fără gluten, și la 2 copii (6,89%), respectiv la 2 ani.

**Concluzii:** Diagnosticul de boală celiacă este posibil numai în cazul în care atrofia vilozitară este asociată cu o creștere patologică a numărului de limfocite intraepiteliale în asociere cu datele clinice și de laborator.

### РЕЗЮМЕ

#### ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА У ДЕТЕЙ С ГЛЮТЕНОВОЙ БОЛЕЗНЮ. ДО И ПОСЛЕ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

##### **Ключевые слова: глютенная болезнь, гистологический аспект, безглютенная диета.**

**Введение:** Глютенная болезнь является одной из главных проблем современной гастроэнтерологии, за счет наличия клинического полиморфизма и увеличения числа атипичных и скрытых форм. Для подтверждения диагноза глютенной болезни, «золотым стандартом» является гистологический анализ, роль анатомопатолога в осуществлении этого анализа является самой важной, так как обнаружение гистоморфологических специфических поражений на ранних этапах является очень трудным и может вызвать пробелы в диагностике.

**Материалы и методы:** Исследование ретро- и проспективное проводилось на группе из 428 больных, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ИМСП Институт Матери и Ребенка в период 2012-2014, с синдромом мальабсорбции. На основе клинических и серологических данных, а также гистологического обследования, диагноз глютенной болезни был обнаружен у 29 детей. Впоследствии, после соблюдения безглютенной диеты было осуществлено повторное гистологическое обследование в интервале в 1 год и соответственно – в 2 года.

**Результаты:** Согласно классификации Марша были зарегистрированы гистологические изменения Марша типа 1 у 3 детей (10,34%), Марша 2 у 2 детей (6,89%), и Марша 3а у 18 детей (62,06%), Марша 3б у 8 детей (27,58%). Гистологическая картина после одного года соблюдения диеты без глютена зарегистрировала снижение интраэпителиальных лимфоцитов до 20/100 энтероцитов у 23 детей (79,31%) и до 30/100 энтероцитов у 4 детей (13,79%), у 2 детей (6,79%) сохранился высокий уровень до 40/100 энтероцитов. Частичная атрофия сохранилась у 7 детей (24,13%) после одного года соблюдения безглютенной диеты и у 2 детей (6,79%) соответственно после двух лет соблюдения безглютенной диеты.

**Выводы:** Диагноз глютенной болезни возможен только в случае, когда ворсинчатая атрофия сочетается с патологическим увеличением числа интраэпителиальных лимфоцитов, в сочетании с клиническими и лабораторными данными.

**Introduction.** Celiac disease or gluten intolerance is an autoimmune disease triggered by the ingestion of gluten in genetically susceptible individuals. Currently celiac disease remains one of the major problems of modern gastroenterology, due to clinical polymorphism and increased incidence of atypical and silent types. Histological examination is the „gold standard” to confirm the diagnosis of celiac disease, the anatomopathologist’s role being essential, because it is difficult to detect specific histomorphological lesions at early stages, inducing some gaps in diagnosis. Normal intestinal mucosa presents a digitiform appearance, the ratio of villi and crypts is always in favor of villi (3:1 or more) [1]. According to individual variability, the number of intraepithelial lymphocytes ranges between 25 and 29 per 100 epithelial cells [1, 2, 3, 4].

In patients with celiac disease the increase of the number of intraepithelial lymphocytes has a fundamental importance, among less specific lesions being: enterocyte height decrease, enterocytes flattening, crypt hyperplasia, villous atrophy with villi height decrease, modification of the normal ratio of crypt/villi (3:1) until the complete disappearance of villi [5, 6]. The issues that raise doubts and require anatomopathologist’s caution in the diagnosis of celiac disease concern initial lesions (Marsh 1-2/Grade A).

The diagnosis of celiac disease is based on histological identification correlated with clinical and serological lesions. To simplify and standardize the activity of this condition, Marsh classification

was proposed, modified recently by Corazza and Villanacci [7, 8].

Subsequently children followed the gluten-free diet for a two-year period, the histological evaluation being repeated after 1 year and 2 years, respectively.

**Purpose of study:** To assess the histological peculiarities in patients with celiac disease and to estimate the histological response to gluten-free diet.

**Materials and methods:** The research was based on a retro- and prospective study that included 428 patients hospitalized in gastroenterology department of PMSI Institute of Mother and Child within 2012 - 2014 diagnosed with intestinal malabsorption. The study group comprised children aged between 2 and 17 years. Based on clinical and serological data as well as histological examination, the diagnosis of celiac disease was made in 29 children. The histological lesions were evaluated according to Modified Marsh Classification (Oberhuber), Corazza - Villanacci. All the patients included in the study complied with the gluten-free diet, being subjected to clinical, serological and histological assessment after 1 year and 2 years, respectively.

**Results:** The distribution of children by sex showed the prevalence of female patients - 19 girls (65,51%), mean age 6.4 years. The histological examination of patients with celiac disease in the study group showed an increase in intraepithelial lymphocytes over 35 per 100 enterocytes in 13 children (44,82%), over 45/100 enterocytes in 9 children (31,03%), and over 60/100 enterocytes in 7 patients (24,13%). Crypt hyperplasia

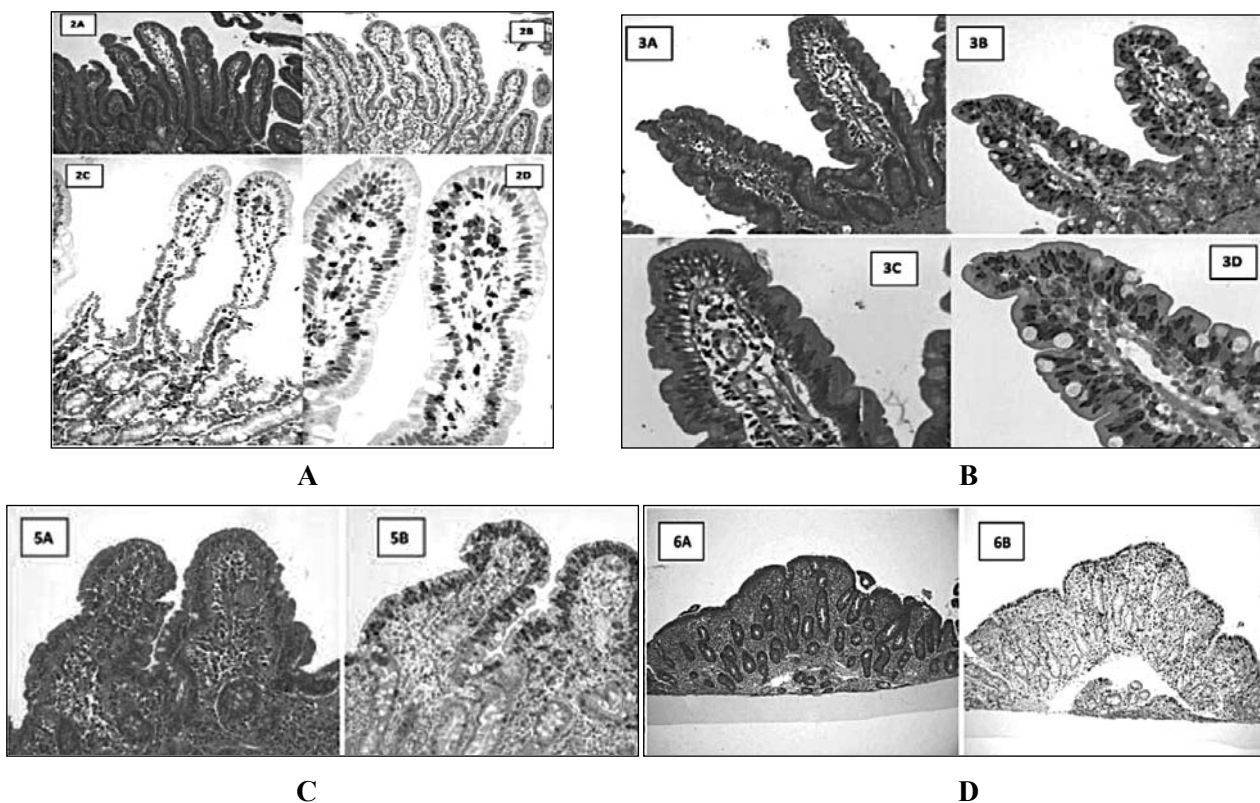


Figure 1. Normal duodenal mucosa, A, Marsh 1 - 2, B, Marsh 3a - 3b, C, Marsh 3c, D.



Table 1.

**Histological classification by Modified Marsh Classification (Oberhuber) Corazza - Villanacci [6, 7]**

modified Marsh (Oberhuber)	Histological criteria			Corazza - Villanacci
	Increased intraepithelial lymphocytes *	Crypt hyperplasia	Villous atrophy	
Type 0	absent	absent	absent	
Type 1	present	absent	absent	Grade A
Type 2	present	present	absent	
Type 3a	present	present	present (partial)	Grade B1
Type 3b	present	present	present (subtotal)	
Type 3c	present	present	present (total)	Grade B2
<b>Note:</b>	* > 40 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for modified Marsh (Oberhuber) > 25 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Corazza			

was revealed in 27 children (93,10%), its absence being recorded in 3 children (10,34%). Partial villous atrophy with villi height decrease was estimated in 19 children (65,51%), 4 children (13,7%) had subtotal villous atrophy, while 1 child (3,44%) had total atrophy. Based on Marsh classification, there were recorded histological changes of Marsh type 1, only the increase of intraepithelial lymphocytes in 3 children (10,34%), Marsh 2 - crypt hyperplasia in 2 children (6,89%) and Marsh 3a - partial villous atrophy being determined in 18 children (62,06%), and subtotal villous atrophy Marsh 3b in 8 children (27,58%). Later, after following the gluten-free diet, the histological examination was repeated after 1 year and 2 years, respectively. The clinical response to gluten-free diet was fast within some days or weeks. However, it was observed that histological recovery may take several months and is not complete. The improvement of histological picture was recorded after 1 year of gluten-free diet, with a decreased number of intraepithelial lymphocytes up to 20/100 enterocytes in 23 children (79,31%) and up to 30/100 enterocytes in 4 children (13,79%). The increased number up to 40/100 enterocytes persisted in 2 children (6,89%). Despite strict adherence to gluten free diet, partial atrophy remained in 7 children (24,13%) after 1 year, and persisted in 2 children (6,79%) after 2 years of diet.

**Conclusions:**

1. To establish the diagnosis of celiac disease, it is necessary to have a multidisciplinary collaboration and an adequate number of qualitative biopsies.

2. The diagnosis of celiac disease is only possible if villous atrophy is associated with a pathological increase in the number of intraepithelial lymphocytes in combination with clinical and laboratory data.

3. Histological recovery may take several months and is not complete, despite strict diet followed by each patient.

4. Both early diagnosis and initiation of gluten-free diet are necessary to improve the quality of life of these children and to avoid complications, which are sometimes irreversible, having a reserved prognosis.

**Bibliography**

1. V. Villanacci, Paola Ceppa, Enrico Tavani et al. The histology report. *Digestive and Liver Disease* 43S 2011. S385–S395.
2. Siriweera EH., Qi Z., Yong JLC. Validity of Intraepithelial Lymphocyte Count in the Diagnosis of Celiac Disease. *Internat J celiac Disease*. 2015; 3: 156-158.
3. Pellegrino S, Villanacci V, Sansotta N, et al. Redefining the intraepithelial lymphocytes threshold to diagnose gluten sensitivity in patients with architecturally normal duodenal histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:697-706.
4. Aaron Lerner, Torsten Matthias. Intraepithelial Lymphocyte Normal Cut-off Level in Celiac Disease: The Debate Continues.. *International Journal of Celiac Disease* Vol. 4, No. 1, 2016, pp 4-6. doi: 10.12691/ijcd-4-1-1.
5. Peter H. R. Green, MD; Govind Bhagat. *Histopathology and the Road Ahead*. Arch Pathol Lab Med—Vol 136, July 2012.
6. Alberto Rubio-Tapia, Ivor D. Hill, Ciarán P. Kelly et al. *Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease*. 16 April 2013.
7. Dharmesh H. Kaswala, Gopal Veeraraghavan, Ciaran P. Kelly and Daniel A. Leffler. *Celiac Disease: Diagnostic Standards and Dilemmas*. *Diseases* 2015, 3, 86-101; doi:10.3390/diseases3020086.

Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Liuba Neamțu, Iulia Rodoman, Aliona Cotoman  
**CARACTERISTICIILE FUNCȚIEI RESPIRATORII LA COPIII CU ALVEOLITĂ IDIOPATICĂ FIBROZANTĂ**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – academician al AȘM Ion Ababii)*  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

SUMMARY

RESPIRATORY FUNCTION FEATURES IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS

**Key words: idiopathic fibrosing alveolitis, children, lung disease**

*Idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) is a rare chronic progressive lung disease with severe functional impact on the child's health. This study presents an overview of 10 cases with idiopathic fibrosing alveolitis in children. IFA's typical features are cough, dyspnea, tachypnea, in some cases, cyanosis, disnutrition. Respiratory function in these children is marked by severe restrictive disorders (FVC – 53,92±7,66%, FEV<sub>1</sub> – 54,38±9,3%, IT – 85,5±4,71%) and obstructive disorders (FEF<sub>25-75</sub> – 40,78±10,8%, PEF – 49,47±8,9%). Respiratory failure, pulmonary hypertension, heart failure are major complications in these children that determine prognosis and evolution of IFA.*

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛВЕОЛИТОМ

**Ключевые слова: Фиброзирующий идиопатический алвеолит, дети, заболевание легких**

*Фиброзирующий идиопатический алвеолит (ФИА) представляет собой редкое хроническое прогрессирующее заболевание легких, но с тяжелыми функциональными изменениями у ребенка. Это исследование представляет анализ 10 случаев ИФА у детей. Типичные особенности ИФА включают кашель, одышку, тахипноэ, в некоторых случаях цианоз, нарушение питания. Дыхательная функция у этих детей характеризуется серьезными рестриктивными (FVC – 53,92±7,66%, FEV<sub>1</sub> – 54,38±9,3%, IT – 85,5±4,71%) и обструктивными расстройствами (FEF<sub>25-75</sub> – 40,78±10,8%, PEF – 49,47±8,9%). Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность являются серьезными осложнениями, которые определяют прогноз и течение ИФА у этих детей.*

**Actualitatea.** Boala pulmonară interstițială cronică (*Interstitial lung diseases – ILD*) este o maladie cu o incidență rară la copil, caracterizată prin tulburări respiratorii cu caracter cronic și asociată cu o morbiditate și mortalitate ridicată. Actualmente, literatura de specialitate relatează că sunt cunoscute peste 150-200 forme clinice de maladii pulmonare interstițiale, entități nosologice. Majoritatea ILD este reprezentată de grupul de boli a căror cauză rămâne neelucidată și care sunt diferențiate în funcție de caracteristicile lor histopatologice [1, 2].

Alveolita idiopatică fibrozantă (AFI) la copii face parte din grupul de maladii heterogene cu afectare progresivă pulmonară cu etiologie de obicei nedeterminată, iar substratul morfologic este prezentat prin îngroșarea pereților alveolelor, fibroză pulmonară. Tabloul clinic în AFI se caracterizează prin sindrom de tuse, dificultăți de respirație, oboseală și semne de hipoxie, confirmată prin nivel scăzut de oxigen din sânge. Fibroza pulmonară poate fi cauzată de o iritație identificabilă în țesuturile pulmonare, cum ar fi infecțiile, pneumoniile de iradiere, de hipersensibilizare, induse de citostatice, dar în multe situații clinice cauza este necunoscută [2].

Conceptul fiziopatologic clasic privind dezvoltarea

AIF la copii include predispoziția genetică/individuală și existența unui agent cauzal declanșator al fenomenelor inflamatorii pulmonare. Modificările histopatologice principale apărute la nivelul structurilor alveolare în AIP se caracterizează prin alveolită, remodelare tisulară și fibroză interstițială [3]. Remodelarea structurală a spațiilor aeriene pulmonare distale se consideră secundară unei inflamații persistente în pulmoni. Recent, această teorie a fost suplimentată cu ipoteza existenței unei leziuni pulmonare anterioare, care a evoluat spre procese de fibrozare, prin fenomene de cicatrizare aberantă. Fiziopatologic acest proces implică diferite tipuri de celule expuse fenomenelor de aderare, migrare, proliferare, apoptoză, la fel și diferite grupuri de mediatori proinflamatori și inflama-tori, molecule ale matricei extracelulare [6,7].

Literatura de specialitate relatează că în 80% cazuri de AIF au fost identificați autoanticorpi la proteina țesutului pulmonar, care sunt localizați pe celulele epiteliale alveolare, unde se realizează fenomenele autoimune. Ulterior, s-a demonstrat că acest autoantigen este identic moleculelor proteice prezente pe membrana alveolocitelor tipul II. Unele studii constată că la 81% pacienți cu AIF au fost identificați anticorpi la colage-

nul tip I, II, III, IV, care corelează direct cu durata bolii și nivelul de autoanticorpi la colagenul tipul I, III [3,4].

Manifestările clinice principale se prezintă prin simptome de tuse, respirație accelerată, eșecul creșterii ponderale, *wheezing* – un sindrom de importanță primordială, dar trebuie urmărită apariția și evoluția manifestărilor extrapulmonare. Condiția clinică este similară cu cea la adulți, dar este de obicei o boală mai acută, iar dacă nu se aplică tratamente, mai previzibil fatală.

Examenul fizic al copilului cu AIF pune în evidență o tahipnee persistentă, acrocianoză, tuse seacă, tirajul toracic și intercostal, *wheezing* - ul, junghiul toracic, dezvoltarea precoce a semnelor de hipertensiune pulmonară, hipocratism digital, deficit ponderal, sindrom febril persistent [5,8]. Datele stetoacustice pot fi puțin exprimate, se pot decela raluri crepitante cu localizare difuză. AIF trebuie suspectată când există simptomatologie respiratorie, infiltrat pulmonar difuz radiologic și/sau tulburări ventilatorii de tip restrictiv, dereglări ale schimburilor gazoase cu semne de hipoxie, care persistă mai mult de trei luni [10].

Criteriile concludente pentru includerea în grupul afecțiunilor pulmonare interstițiale sunt testele funcționale pulmonare, care pot evidenția tulburări restrictive și obstructive ale funcției respiratorii la copii. Capacitatea pulmonară vitală (CV) și volumul maxim expirator pe secundă (VEMS) sunt reduse în AFI și caracterizează caracterul restrictiv al afecțiunii, iar limitarea fluxului de aer, confirmată de reducerea raportului VEMS/CV, este constatată la jumătate dintre copiii cu ILD [9]. Confirmarea diagnosticului de AFI impune efectuarea explorărilor imagistice, computer tomografiei cu rezoluție înaltă (*High resolution computed tomography – HRCT*) revenindu-i un rol primordial cu semnificație concludentă prin identificarea aspectului de „sticlă mată”, caracteristice pentru alveolită și a opacităților reticulo-nodulare, „în fagure de miere” – prezente în etapele finale ale fibrozei pulmonare.

Prognosticul în ILD este deseori rezervat pentru vindecare și statusul funcțional respirator. Indicele de mortalitate pentru copii în toate tipurile de ILD este de 11%, iar pentru formele clinice cu etiologie necunoscută de 43% [12]. Alveolita idiopatică fibrozantă la copii este puțin studiată, fapt care argumentează cercetări și sistematizări ale cazurilor clinice pentru o cunoaștere mai profundă, pentru elaborări terapeutice eficiente.

**Scopul.** Evaluarea tulburărilor funcționale respiratorii la copiii cu alveolită idiopatică fibrozantă.

**Material și metode.** În studiu au fost incluse datele clinice a 10 copii (8 fete, 2 băieți, vârsta medie  $10,7 \pm 1,7$  ani) cu diagnosticul alveolită idiopatică fibrozantă. Diagnosticul a fost stabilit în baza semnelor clinice de tuse uscată, chinuitoare, dispnee progresivă, acrocianoză în asociere cu tabloul radiologic caracteristic pentru afectare interstițială difuză (aspect imagistic de „sticlă mată”, „lemn înmugurit”, „fagure de miere”), nivelul seric majorat al complexelor imunocirculante, leucocitoză, majorarea VSH. În programul explorativ al fiecărui copil a fost inclusă HRCT pulmonară, care a depistat modificări imagistice caracterizate prin prezența de anomalii reticulare bazale, bilaterale, opacități „în geam mat”, chisturi de tip „fagure de miere”, „sindrom de inel”, îngroșarea septului reticular preponderent bazal subpleural și posterior. Bronșectaziile de tracțiune se vizualizau în unele arii pulmonare, care erau o consecință a proceselor de fibroză.

Explorarea funcției pulmonare s-a efectuat prin cercetări spirometrice la 9 copii cu AFI cu ajutorul spirografului „Autospiro Minato”, Japonia, cu aprecierea parametrilor FVC, FEV<sub>1</sub>, IT, PEF, FEF<sub>25-75</sub>, MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>.

Confirmarea diagnosticului de AFI a impus și realizarea unui diagnostic diferențial cu mucoviscidoza, sindroame de imunodeficiență, tuberculoza miliara și astm bronșic prin efectuarea unor cercetări specifice: testul sudorii, test Manthoux, imunograma umorală (IgA, IgG, IgM, IgE), spirometrie cu test farmacodinamic.

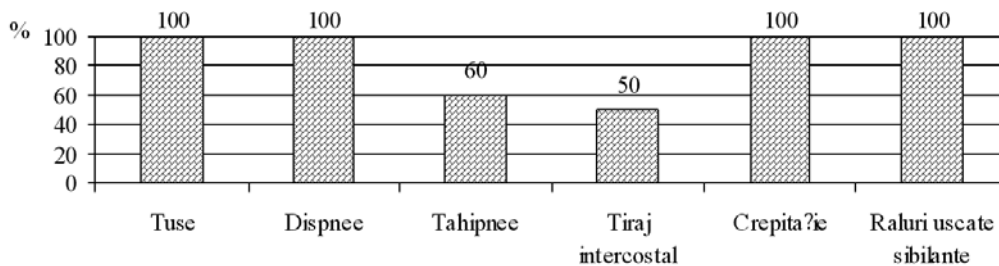


Figura 1. Caracteristica sindroamelor clinice respiratorii la copiii cu alveolită fibrozantă idiopatică

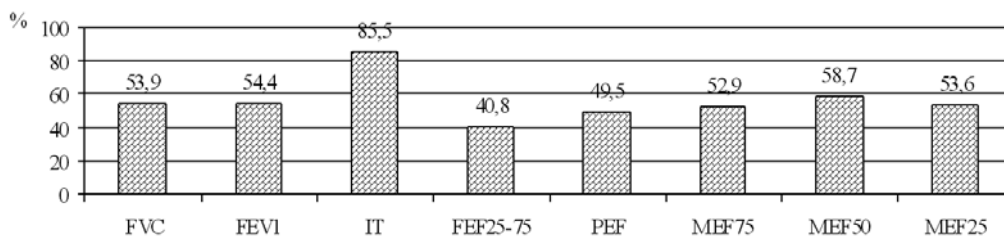


Figura 2. Datele spirometrice la copiii cu alveolită idiopatică fibrozantă

**Rezultate și discuții.** Prezentarea clinică a tuturor copiilor cu alveolită idiopatică fibrozantă a fost marcată de tuse și sindrom de dispnee. Tahipneea a fost apreciată în 60% cazuri de copii, iar respirația accelerată persista perioade importante de timp (1 lună-5 ani). Tirajul intercostal și tirajul toracic au fost prezente la fiecare al doilea copil cu formă progresivă, prin aceste semne se confirma insuficiența respiratorie severă. Examenul stetoacustic a semnalat auscultativ la toți copiii cu AFI crepitație difuză, raluri uscate sibilante difuze (fig. 1).

Semnele de hipoxie cronică se prezentau prin cianoză periorală la 40% copii și hipocratismul digital în 40% cazuri, prin care se confirma o stare de insuficiență respiratorie cu caracteristici cronice. Hipertensiunea pulmonară depistată prin cercetări ecografice ale cordului a fost confirmată în 1/2 cazuri copii cu AFI, la care valoarea presiunii în artera pulmonară atinge valori de  $49.5 \pm 9$  mmHg. Inflamația alveolară cronică și fenomenele de fibroză în țesutul pulmonar generează modificări progresive în sistemul vascular pulmonar, care determină creșterea presiunii în circuitul mic cu hipertensiune pulmonară [10,13].

Evaluarea antropometrică a copiilor cu AFI a constatat prezența frecventă a tulburărilor de creștere: deficit ponderal de gradul I s-a depistat la 50% copii, deficit ponderal de gradul II – în 20% cazuri și doar 1/3 copii aveau o stare de nutriție corespunzătoare vârstei.

Explorarea funcției pulmonare prin spirometrie s-a efectuat la copiii cu alveolită idiopatică în perioada internării în Clinica Pneumologie pe fundal de exacerbare a bolii. Tulburările funcționale respiratorii au fost marcate de o reducere importantă a FVC, cu valori de  $53,92 \pm 7,66\%$  și  $FEV_1 - 54,38 \pm 9,3\%$ , IT –  $85,5 \pm 4,71\%$  prin care se confirmă prezența unor dereglări restrictive severe la copiii cu AIF (fig. 2). Un component patofiziologic important în realizarea alveolitei idiopatice fibrozante este sindromul bronhoobstructiv. Indicele ce caracterizează obiectiv starea funcțională a sistemului bronșic este  $FEF_{25-75}$ , care este considerabil redus –  $40,78 \pm 10,8\%$ , și se atestă în dereglări pronunțate obstructive la copiii cu alveolită idiopatică fibrozantă. O caracteristică specifică a sindromului obstructiv este oferită de indicele spirometric PEF, care prezintă valori relative foarte reduse ( $49,47 \pm 8,9\%$ ), care corespund sindromului bronhoobstructiv sever. Fiecare copil a fost supus testului farmacodinamic cu salbutamol, care a confirmat ireversibilitatea parametrilor specifici sindromului obstructiv, astfel fiind exclus astmul bronșic în cadrul diagnosticului diferențial.

Pentru evaluarea sindromului bronhoobstructiv sunt relevanți și parametrii MEF, care oferă detalii despre tulburări de permeabilitate la diferite niveluri ale arborelui bronșic, indici sensibili pentru diagnosticul sindromului bronhoobstructiv discret ( $MEF_{25}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{75}$ ) care măsoară obstrucția la nivelul bronhiilor mici, medii, mari. Pentru copiii din studiu indicii spirometrici au prezentat valorile:  $MEF_{75} - 52,9 \pm 12,7\%$ ,  $MEF_{50} - 58,68 \pm 15,3\%$ ,  $MEF_{25} - 53,58 \pm 15,9\%$ , care indică o reducere marcantă a permeabilității bronșice

la diferite niveluri ale arborelui bronșic (fig. 2). Rezultatele cercetării funcționale respiratorii la copiii cu AFI au pus în evidență o implicare importantă și a tulburărilor de tip obstructiv în tabloul general al mecanismelor patofiziologice la acești pacienți.

**Concluzii.** Alveolita idiopatică fibrozantă este o afecțiune pulmonară severă, care evoluează cu semne clinice specifice, ca tusea uscată, insuficiența respiratorie severă progresivă, asociată cu tulburări de nutriție, hipocratism digital, hipertensiune pulmonară. Cercetările funcției pulmonare la copiii cu alveolită fibrozantă pulmonară demonstrează prezența dereglărilor restrictive severe asociate cu sindrom obstructiv, tulburări de conductibilitate a bronhiilor.

#### Bibliografie

1. **Allam S. J., Limper A.** Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12(5): 312-316.
2. **Khan Ali Nawaz, Klaus L. Irion:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Last Updated: Oct 04, 2015, p.1 <http://emedicine.medscape.com/article/363273>
3. **Hacking Doug, Smyth Rosalind, et all:** Idiopathic pulmonary fibrosis in infants: good prognosis with conservative management, *Pediatr Pulmonol.* 1997; 37-39
4. **Hagood J.** Children's interstitial lung disease (ChILD), April 26, 2006, p.1 <http://www.emedicine.com/ped/topic1950>
5. **Hewitt D., Hull D., Jean F.Keeleng** Fibrosing alveolitis in infancy and childhood. *Archives of disease in childhood*, 1977 (52): 22-37
6. **Highland K., Heffner J.** Pleural effusion in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10(5): 390-396
7. **Selman M., Pardo A., Barrera L. et al.** Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 188-198.
8. **Thomas A., Lane K., Phillips J. et al.** Heterozygosity for surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1322-1328.
9. **Zach M.** Interstitial lung disease in children. *ERS Interactive Course on Advanced Paediatric Respiratory Medicine*, Barcelona, Nov. 20-23, 2003 [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)
10. **Авдеева О. Е., Авдеев С. Н.** Идиопатический фиброзирующий альвеолит. *Пульмонология/Аллергология*, 2002, том 4, № 4, стр. 195
11. **Виноградова Д. Н., Амосов В. И., Илькович М. М.** Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса// *Пульмонология*. 2003, № 3, с. 54–58.
12. **Лев Н.С., Ружицкая Е.А** Клинические формы интерстициальных болезней лёгких у детей, принципы диагностики// *Трудный пациент* октябрь 2008 с. 16-22
13. **Фещенко Ю.И., Моногарова Н.Е.** Идиопатический фиброзирующий альвеолит: классификация, эпидемиология, диагностика и лечение, 2005, 115: 18-21.

Angela Ciuntu  
**PROTEINA-1 CHEMOATTRACTANTĂ MONOCITARĂ -1 LA COPII  
CU GLOMERULONEFRITĂ**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)*

**SUMMARY**

**MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS**

*The protein-1 chemoattractant monocyte (MCP-1) levels in urine in 65 children with primary glomerulonephritis (GN) at different clinical evolutionary stages of the disease was studied. MCP-1 concentrations in the urine of the patients with nephrotic syndrome (SN) steroid-sensitive and SN steroid-resistant during clinical manifestations and in remission period exceeded of 2.0 - 2.4 times the values of the control group. In chronic glomerulonephritis (CNG) nephrotic form and CNG mixed form during the clinical manifestations period the concentration of MCP-1 in urine exceeded 3.0 and, respectively, 8.5 times the level of this index compared with the control group and 1.8 to 3.5 times compared to the period of remission. Determination of urinary concentrations of MCP-1 may be useful as a predictive non-invasive method for predicting disease activity and monitoring of the evolution of different forms of GN and for the development of effective differentiated therapeutic strategies in these patients.*

**РЕЗЮМЕ**

**МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ БЕЛОК-1 У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

*Была изучена концентрация моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (МХБ-1) в моче у 65 детей с первичным гломерулонефритом (ГН) в различные клинические стадии эволюции заболевания. Концентрация МСР-1 в моче у больных с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (НС) и стероид-резистентным НС, как в периоде выраженных клинических проявлений, так и в периоде ремиссии превышала в 2,0 - 2,4 раза значения контрольной группы. При нефротической форме хронического гломерулонефрита (ХГН) и смешанной форме ХГН, в периоде выраженных клинических проявлений, концентрация МСР-1 в моче в 3,0 раза, и, соответственно, в 8,5 раза превышала уровень этого индекса в контрольной группе детей, и в 1,8 - 3,5 раза по сравнению с периодом ремиссии. Определение уровня МСР-1 в моче может быть использовано в качестве ценного прогностического неинвазивного метода для прогнозирования активности заболевания и мониторинга эволюции различных форм ГН, а также для разработки эффективных дифференцированных терапевтических стратегий у этих больных.*

**Introducere.** Printre diverși biomarkerii prezumtivi, o atenție deosebită merită chemokinele, deoarece acestea joacă roluri relevante în fiziopatologia bolilor renale pediatrice. Evaluarea acestor mediatori ar putea contribui la managementul eficient al diverselor boli renale la copii și la depistarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta boala cronică renală (BCR) [1]. Studii recente au demonstrat că celulele mezangiale umane cultivate produc proteina-1 chemoattractantă monocitară (MCP-1), ca răspuns la citokinele inflamatorii, frecvent întâlnite în glomeruli la pacienții cu glomerulonefrită (GN)[4]. MCP-1 reprezintă una dintre cele mai puternice chemoattractante de macrofage/monocite și limfocite T. MCP-1 este produsă la nivel local și induce o serie de evenimente inflamatorii, ceea ce duce la secreția altor citokine, activarea

transcripției și reglementarea factorilor de creștere, în special, celor profibrogenici și factorului de transformare a creșterii (TGF-β) [6, 10].

Până în prezent, există informații insuficiente cu privire la expresia MCP-1 în maladiile glomerulare renale la copii la diferite etape clinico-evolutive ale maladiei.

**Scopul** studiului constă în evaluarea concentrației proteinei-1 chemoattractante monocitare (MCP-1) în urină la copiii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale bolii.

**Material și metode:** Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de

Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Studiul a inclus 65 copii cu glomerulonefrită primară, inclusiv 25 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 15 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR), 10 copii cu glomerulonefrită cronică formă mixtă, 15 copii cu glomerulonefrită cronică formă nefrotică. Copii au fost repartizați în 2 grupuri în funcție de răspunsul la tratamentul cu glucocorticoizi: SNSS și SNSR. Pacienții cu SNSS și SNSR au fost divizați în 2 subgrupuri în raport de activitatea maladiei (SNSS recidivă, SNSS remisiune, SNSR recidivă, SNSR remisiune). Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși.

Diagnosticul GN a fost bazat pe criteriile clinico-paraclinice și explorări biochimice special selectate.

Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  sau raportul proteină/creatinină urinară  $> 2,0 \text{ mg/mg}$ ) și hipoalbuminемiei ( $<2,5 \text{ mg/dl}$ ).

Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) a fost dominat de normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete.

Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) a fost dominat în cazul menținerii proteinuriei până la nivelul  $< 3 \text{ g/dl}$  pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de  $2 \text{ mg/kg}/24\text{h}$  (nu mai mult de  $80 \text{ mg}/24\text{h}$ ) și efectuarea ulterioară a pulsterapiei cu prednisolon în doză  $20-30 \text{ mg/kg}/24\text{h}$  N 3 (dar nu mai mult de  $1 \text{ g}$  pe parcursul unei cure).

Remisiune completă s-a constatat în cazul rezoluției edemelor, normalizării albuminei serice până la  $3,5 \text{ g/dl}$  și reducerii proteinuriei cu  $<4 \text{ mg/m}^2/\text{oră}$  ( $100 \text{ mg}/\text{m}^2/24 \text{ h}$ ) în 3 analize de urină consecutive.

Recăderea (recidiva) a fost definită ca o recurență a proteinuriei masive ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  sau raportul proteină/creatinină urinară  $> 2,0 \text{ mg/mg}$  sau albuminurie  $\geq 2+$  pe parcursul a 3 zile consecutive; de regulă cu re-

curența edemelor. Rata de filtrație glomerulară a fost calculată după formula Schwartz.

Determinarea proteinei-1 chemoattractantă monocitară (MCP-1) în urină s-a efectuat cu ajutorul kitului de analize mini-ELISA sandwich al firmei PeproTech Company (SUA), conform instrucțiunilor anexate. Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate au fost utilizate metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii  $[X]$ , devierii medii pătrate, erorii medii a mărimii aritmetice medii  $[\pm m]$ . De asemenea, s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație  $p < 0,05$  (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

**Rezultate.** Vârsta medie a debutului SN a fost de  $6,4 \pm 0,50$  ani, pentru glomerulonefrita cronică forma mixtă vârsta medie a debutului a constituit  $9,1 \pm 0,99$  ani, iar durata bolii a fost de  $2,9 \pm 0,47$  ani. Copiii cu SN au fost repartizați după vârstă: 1-5 ani au constituit 45% cazuri, 6-10 ani - 20% cazuri,  $>10$  ani - 35% cazuri.

Manifestările clinice ale SN au fost determinate de edeme ( $92,5 \pm 2,9\%$ ), anasarcă ( $60,0 \pm 5,5\%$ ), micțiuni rare ( $48,83 \pm 5,6\%$ ), cefalee ( $22,5 \pm 4,7\%$ ), dispnee ( $1,3 \pm 0,8\%$ ), sindrom algic abdominal ( $8,8 \pm 3,2\%$ ). Examinările paraclinice efectuate au determinat o hipoproteinemie până la  $52,9 \pm 0,91 \text{ g/L}$ , albuminele serice -  $34,03 \pm 2,82 \text{ g/L}$ , majorarea indicilor metabolismului lipidic: lipidele totale sporite până la  $9,53 \pm 0,98 \text{ g/L}$ , colesterolul -  $8,48 \pm 0,35 \text{ mmol/L}$ ,  $\beta$ -lipoproteidele  $99,4 \pm 2,75$  unități convenționale, ureea serică -  $6,2 \pm 0,53 \text{ mmol/L}$ , creatinina -  $0,060 \pm 0,04 \text{ mmol/L}$ , proteinuria până la  $5,5 \pm 0,66 \text{ g/L}$  în sumarul urinei. Clearance-ul creatininei endogene a constituit  $>90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ .

Rezultatele de evaluare a concentrației MCP-1 în urină la copiii cu diferite forme de glomerulonefrită în fazele de acutizare și remisiune sunt reflectate în tabelul 1.

Tabelul 1

Concentrația MCP-1 în urină la copiii cu diferite forme de glomerulonefrită

n/o	Grupul de pacienți	MCP-1 (pg/ml)	
		acutizare	remisiune
1	Control n=25	50,93 $\pm$ 3,79	
2.	GNA sindrom nefrotic SS n=25	108,02 $\pm$ 8,78**	121,88 $\pm$ 7,26**
3.	GNA sindrom nefrotic SR n=15	96,99 $\pm$ 7,63**	112,13 $\pm$ 6,88**
4.	GNC forma nefrotică n=15	170,32 $\pm$ 12,01; ***	93,21 $\pm$ 8,43** $p_1 < 0,01$
5.	GNC forma mixtă n=10	430,76 $\pm$ 49,73***	122,49 $\pm$ 15,97* $p_1 < 0,01$

**Notă:** diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$ .  $P_1$ —autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare.  $P_2$ —autenticitatea la compararea sindromului nefrotic SS cu sindromul nefrotic SR.

Astfel, s-a stabilit o creștere statistic autentică a nivelului MCP-1 în urină în toate grupurile de pacienți comparativ cu grupul de control.

Concentrația MCP-1 în urină în grupurile de pacienți cu SNSS și SNSR, atât în perioada manifestărilor clinice, cât și în perioada de remisiune depășea

de 2,0 - 2,4 ori valorile grupului de control. Totodată, deosebirile valorilor medii ale MCP-1 în fazele de acutizare și remisiune nu au atins pragul semnificației statistice, cu toate că acestea păreau să fie mai înalte în faza de remisiune comparativ cu perioada manifestărilor clinice. De notat că grupul de pacienți cu SNSS a prezentat valori medii ale MCP-1 în urină mai mari, comparativ cu cei din grupul cu SNSR, dar fără a atinge pragul semnificației statistice.

În lotul de pacienți cu glomerulonefrită cronică (GNC) forma nefrotică și în GNC forma mixtă în perioada acutizării concentrația MCP-1 în urină s-a majorat de 3,3 ori și, respectiv, de 8,5 ori, comparativ cu grupul de control.

În perioada remisiunii în grupurile de pacienți cu GNC MCP-1 rămâne a fi sporită, ceea ce denotă persistența procesului cronic renal.

**Discuții.** Există puține studii în care să se facă evaluarea modificărilor concentrației urinare a MCP-1 la copiii cu diferite forme de GN la etapele clinico-evolutive ale bolii.

În acest studiu am obținut nivele semnificativ sporite ale concentrației MCP-1 în urină la copiii cu diferite forme de GN în fazele de acutizare și remisiune, cele mai înalte valori fiind înregistrate la copiii cu GNC forma nefrotică și în GNC forma mixtă. Rezultate similare au obținut un șir de cercetători. Astfel, Bobkova I.N., et al., a obținut, de asemenea, creșterea excreției urinare a MCP-1/CCL2 la pacienții cu glomerulonefrită cronică, comparativ cu grupul de control [4]. Nivele ridicate ale MCP-1 în urină au fost determinate în glomeruloscleroza focală segmentară, nefrita lipică și IgA nefropatia. Nivelul ridicat al MCP-1 în urină, probabil, indică prezența injuriei glomerulare la acești pacienți. Concentrația MCP-1 în urină a fost mai înaltă la pacienții cu forme proliferative ale glomerulonefritei, comparativ cu formele non-proliferative [3, 7, 12].

Creșterea importantă a MCP-1 determinată de noi la copiii cu GNC forma nefrotică și cea mixtă ar putea deține un rol important în dezvoltarea și progresarea nefrosclerozei la acești pacienți. Menționăm, în confirmarea celor constatate, datele unor autori ce au demonstrat că MCP-1 mediază depozitarea de colagen în GN experimentală prin expresarea TGF- $\beta$ . Însăși TGF- $\beta$  poate contribui la secreția tubulară de MCP-1 în sindromul nefrotic la copii [8, 11].

Asocierea dintre nivelele MCP-1/CCL2 și bolile glomerulare poate fi legată nu numai de leziunea glomerulară, dar și de bolile asociate. Astfel, unele studii demonstrează că nivelele urinare ale MCP-1/CCL2 corelează pozitiv cu nivelele serice ale colesterolului și trigliceridelor numai la pacienții cu boli glomerulare. Prin urmare, MCP-1/CCL2 poate fi produsă în țesutul adipos și/sau celulele inflamatorii, atingând nivele crescute la pacienții cu dislipidemie. MCP-1 contribuie la instalarea insulinorezistenței și promovează

absorbția de acizi grași liberi, aterogeneza și tromboogeneza, efecte care pot afecta direct sau indirect structura și funcția renală [5, 9]. Aceste date sugerează faptul că eliberarea de MCP-1/CCL2 în țesutul renal ar putea fi legată de dislipidemie în bolile glomerulare.

Astfel, dozarea MCP-1 urinare poate fi utilă ca o metoda non-invazivă pentru estimarea activității bolii la copiii cu diferite forme de GN.

#### **Concluzii.**

1. La copiii cu diferite forme de glomerulonefrită în fazele de acutizare au fost înregistrate nivele semnificativ sporite ale proteinei-1 chemoattractante monocitare (MCP-1) în urină.

2. În GNC forma nefrotică și în GNC forma mixtă în perioada acutizării concentrația MCP-1 în urină depășea de 3 și 8,5 ori nivelul acestui indice, comparativ cu grupul de control și de 1,8 și 3,5 ori, comparativ cu perioada remisiunii.

3. Determinarea concentrațiilor urinare ale MCP-1 pot fi utile ca o metodă non-invazivă predictivă pentru estimarea activității maladiei și monitorizarea evoluției bolii la copiii cu diferite forme de glomerulonefrită, precum și pentru elaborarea unor strategii terapeutice eficiente și, eventual, diferențiate la acești pacienți.

#### **Bibliografie**

1. **Aizawa T., T. Imaizumi, K. Tsuruga et al.** Urinary fractalkine and monocyte chemoattractant protein-1 as possible predictors of disease activity of childhood glomerulonephritis. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2013, vol. 231, no. 4, pp. 265–270.

2. **Ana Cristina Simões e Silva, André Barreto Pereira, Mauro Martins Teixeira.** Chemokines as Potential Markers in Pediatric Renal Diseases. Disease Markers, 2014, Article ID 278715, 9 pages.

3. **Barbado J., Martin D., Vega L., Almansa R., et al.** MCP-1 in urine as biomarker of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. Cytokine .2012, vol. 60, pp. 583–586.

4. **Bobkova I. N., Chebotareva N.V, Kozlovskaja L.V, et al.** Urine excretion of a monocytic chemotactic protein-1 and transforming growth factor beta1 as an indicator of chronic glomerulonephritis progression. Ter Arkh.2006, vol. 78, pp. 9–14.

5. **Kershaw E.E., Flier J.S.** Adipose tissue as an endocrine organ. J.Clin.Endocrinol.Metab.2004,89 pp.2548–2556.

6. **Kim M. J., Tam F.W.** Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. Clin.Chim.Acta. 2011, vol.412, pp. 2022–2030.

7. **Marks S.D., Shah V., Pilkington C., Tullus K.** Urinary monocyte chemoattractant protein-1 correlates with disease activity in lupus nephritis. Pediatric Nephrology. 2010, vol. 25, no. 11, pp. 2283–2288.

8. **Schneider, A, Panzer, U, Zahner, G, Wenzel, U, Wolf, G, Thaiss, F, Helmchen, U, Stahl, RAK:** Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposi-

tion in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor- $\beta$ . *Kidney Int.* 1999, vol. 56, pp.135–144.

9. **Vianna H. R., C. M. Soares, K. D. Silveira et al.** Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. *Pediatric Nephrology*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 463–469.

10. **Viedt C., Dechend R., Fei J., Hänsch G.M., Kreuzer J., Orth S.R.** MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor-kappaB and activating

protein-1. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1534-47.

11. **Wang, SN, Lapage, J, Hirschberg, R.** Glomerular ultrafiltration and apical tubular action of IGF-1, TGF-beta, and HGF in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999, vol. 56, pp.1247–1251.

12. **Wasilewska A., Zoch-Zwierz W., Taranta-Janusz K., Kolodziejczyk Z.** Urinary monocyte chemoattractant protein-1 excretion in children with glomerular proteinuria. *Scand..J.Urol.Nephrology.* 2011, Vol. 45, No. 1, pp. 52-59.

© Fl. Cenuşa, P. Martalog, A. Rotari

Fl. Cenuşa, P. Martalog, A. Rotari

## PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE EDEMULUI QUINCKE LA COPII

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)*

### SUMMARY

#### THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF QUINCKE'S EDEMA IN CHILDREN

*The study included 69 children with Quincke's edema (QE), who were admitted to the Allergy Department of the Research Institute for Maternal and Child Healthcare from January to December, 2010. The data of anamnesis, clinical examination, of laboratory and instrumental investigations, such as the levels of circulatory immune complexes (CIC), IgE, general blood analysis, biochemistry, USG of internal organs, for to elucidate the anamnesis, clinical and para-clinical peculiarities of QE and the dependence of clinical manifestations from age, sex and year season were studied. The preponderance of urban population affection in comparison to the rural, the preponderance of QE morbidity in the months of spring and summer, the maximal incidence of QE in the age of 0 – 2 years, the difference between clinical picture of isolated and associated with urticaria form of QE, the peculiarities of laboratory and instrumental examinations data, characteristic for this pathology, were demonstrated.*

### РЕЗЮМЕ

#### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТЕКА КВИНКЕ У ДЕТЕЙ

*В статье представлены результаты обследования и лечения 69 больных детей с отёком Квинке. В результате проведённого исследования установлены определённые особенности клинического течения отека Квинке в зависимости от возраста, пола и времени года. Чаще всего отек Квинке встречается у детей городской местности в весенне-летний период. Пик заболеваемости наблюдается у детей в возрасте до 2-х лет. Преобладало среднетяжелое течение заболевания, выявлено частое сочетание отёка Квинке с патологией со стороны желудочно - кишечного тракта. Кожные высыпания сопровождалась зудом выраженной интенсивности.*

**Actualitatea temei.** În ultimii ani, actualitatea, importanța și incidența bolilor alergice este în creștere. Potrivit datelor OMS, în ultimii 30 de ani s-a înregistrat o creștere a morbidității cauzată de boli alergice. În SUA, 20% de copii suferă de boli alergice, forme severe, și 40-50% de forme tranzitorii. Edemul angioneurotic (edemul Quinke) se întâlnește la copii

de diferită vârstă. EQ este o boală poli etiologică: pentru depistarea și combaterea cauzelor ei trebuie efectuat un complex de investigații clinice, paraclinice și instrumentale. Boala poate evolua într-o stare foarte gravă care pune viața în pericol. Indiferent de forma bolii și starea generală a pacientului, este necesară spitalizarea și supravegherea lui.



**Scopul lucrării.** Evaluarea particularităților anamnestice și clinico-paraclinice ale edemului Quincke la copii.

**Materiale și metode.** Studiul a fost realizat pe un lot de 69 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni – 17 ani, internați în secția Alergologie a IM și C pe durata anului 2010. Criteriul de includere în lotul de studiu a fost prezența în diagnosticul clinic de bază a EQ. Lotul general a fost divizat în două loturi de studiu: lotul I (de bază) - pacienții cu diagnosticul clinic EQ, și lotul II – pacienții cu diagnosticul clinic de bază urticaria din considerente că există anumite diferențe din punctul de vedere al etiologiei și fiziopatologiei EQ izolat și EQ asociat cu urticaria.

În studiu a fost utilizată analiza examenului clinic: acuzele la internare, examenul obiectiv, datele anamnestice (debutul bolii, evoluția bolii, factorii provocatori, este primul caz sau o recidivă, prezența de boli alergice concomitente, antecedentele eredocolaterale). Din datele examenului clinic au fost acătuite următoarele întrebări pentru ancheta pacientului: vârsta, sexul, proveniența (locuitor rural/urban), numărul zilelor de spitalizare, luna internării, diagnosticul de bază, diagnosticul concomitent, starea generală la internare, manifestările clinice, factorii trigger, boli alergice în anamneză, antecedente eredocolaterale. Toate datele informative au fost preluate din fișele pacienților, completate de medici-specialiști.

În studiu au fost analizate și datele paraclinice acumulate în timpul spitalizării. Dintre ele fac parte hemoleucograma, nivelul de eozinofile în sânge, nivelul seric de IgE, nivelul complexelor imunocirculante, ultrasonografia organelor interne, rezultatele consultațiilor la specialiști.

**Rezultate și discuții.** După cum s-a menționat mai sus, toți pacienții studiați au fost divizați în 2 loturi: lotul I - pacienți cu diagnostic clinic de EQ - 37 copii (54%) și lotul II - pacienți cu diagnostic clinic de urticarie și EQ - 32 copii (46%). Prevalența de sex în ambele loturi nu a fost înregistrată: în lotul I raportul fete:băieți - 1.17 : 1, iar în lotul II – 1 : 1. S-a observat prevalența pacienților din mediul urban în ambele loturi: în lotul I raportul urban:rural - 2,08 : 1 și în lotul II - 2,2:1. S-a efectuat analiza relației dintre anotimp și numărul maximal de pacienți spitalizați. S-a observat că pacienții cu EQ izolat (lotul I) au fost spitalizați preponderent în lunile iunie, iulie, august (din 37 bolnavi – 23 (62%)), iar printre bolnavii cu EQ asociat cu urticarie cota maximală a spitalizărilor a fost înregistrată în lunile februarie, martie, aprilie și mai – 19 (59,4%) cazuri. Analiza vârstei pacienților: în lotul I 22 pacienți au avut vârsta sub 5 ani, și prevalența limitei de vârstă a constituit 3-5 ani. În lotul II majoritatea pacienților – 18 cazuri (56,25%), au avut sub 5 ani, cu prevalența limitei de vârstă 3 luni - 2 ani. Nu s-a depistat vreo corelație între vârsta și sexul pacienților.

Durata spitalizării în lotul I a constituit în medie 5,5 zile, iar în lotul II pacienții au fost spitalizați în medie 8,7 zile. Analiza patologiei asociate a demonstrat că pacienții din ambele loturi în marea lor majoritate au suferit de maladii ale tractului gastro - intestinal (56,5% - lotul I și 80% - lotul II), urmate de anemie deficitară (43,4% - lotul I și 32% - lotul II) și maladii ale tractului respirator (8,1% - lotul I și 28% - lotul II). Analiza stării generale a relevat că la internare majoritatea pacienților cu EQ izolat prezentau stare de gravitate medie și un număr redus stare gravă, deși pe parcursul spitalizării 3 bolnavi au fost transferați în secția de terapie intensivă. În lotul II, 50% (16) dintre pacienți s-au internat în stare gravă. Manifestările clinice predominante la bolnavii cu EQ izolat au fost edemul feței (43,2%), edemul palpebral și pruritul local (câte 29,7%), hiperemie locală (18,91%). La pacienții cu EQ asociat cu urticarie în 100% cazuri au fost prezente erupții urticariene, iar din alte manifestări predominau pruritul și edemul palpebral (câte 62,5%). Analiza factorilor trigger a arătat că la pacienții lotului I factorul trigger predominant a fost înțepătura de insecte (62,1%), iar la 21,6% din cazuri triggerul nu a fost identificat. În lotul II, la 50% cazuri, drept trigger au fost suspectate diferite produse alimentare. În 18,75% cazuri triggerul nu a fost identificat.

Anamneza alergologică pozitivă (reacții și boli alergice la pacienți) a fost stabilită la 10 (27%) pacienți din lotul I și la 6 (18,74%) pacienți din lotul II. Antecedente alergice eredocolaterale (la rude de gradele I și II) au fost înregistrate la 2 (5,4%) bolnavi a lotului I și la 4 (12,5%) bolnavi a lotului II.

Analiza datelor anamnestice a determinat că la 5 (13,51%) pacienți din lotul I și la 6 (18,75%) pacienți din lotul II au fost înregistrate manifestări clinice similare în antecedente, cu predominarea în lotul I a băieților (raportul băieți:fete - 3:2). Acest raport a fost similar pentru toate categoriile de vârstă. În 2 cazuri a avut loc edemul scrotului, în 2 cazuri – edemul feței și la 1 copil – edemul scalpului și al pavilioanelor urechilor. În 4 (80%) cazuri triggerul nu a fost depistat. Manifestările clinice documentate în cartelele de ambulatoriu au evidențiat prezența următoarelor: 3 pacienți au avut edemul buzelor și al pleoapelor, 2 – edemul membrelor, 1 – edemul feței; triggerul nu era cunoscut la 3 din cei 6 bolnavi, la 1 – mierea de albine, la 1 – un antibiotic, la 1 - contactul cu iarba. Investigațiile paraclinice precedente efectuate la locul de trai au demonstrat nivele majorate ale CIC la 3 pacienți, iar IgE (2 pacienți) avea valori normale. În ambele loturi predominau băieții (4:2), repartizați în diferite categorii de vârstă. Suplimentar, analiza investigațiilor paraclinice la acești copii a demonstrat că la 1 pacient a fost depistată o eozinofilie neînsemnată, iar nivele majorate de CIC s-au remarcat la 2 pacienți.

Analiza rezultatelor investigațiilor paraclinice efectuate pe parcursul spitalizării actuale au determi-

nat următoarele modificări în hemoleucogramă: concentrația eozinofilelor la pacienții din lotul I a fost mai mare de 5% la 4 (10,81%), valoarea maximală fiind de 9%; la pacienții lotului II - nivel majorat s-a depistat la 2 (6,25%) bolnavi, valoarea maximală fiind de 6%. Din datele susmenționate conchidem că eozinofilia nu este un criteriu diagnostic comun pentru EQ.

În lotul I analiza complexelor imunocirculante (CIC) a fost efectuată la 27 (72,9%) pacienți, dintre care la 24 (88,8%) nivelul CIC era mai mare de 60 Un. În lotul II analiza CIC s-a efectuat la 23 (71,8%) pacienți, dintre care la 16 (69,5%) nivelul CIC era mai mare de 60 Un. Datele menționate demonstrează o tendință spre valori crescute de CIC în ambele loturi.

IgE totală s-a evaluat la 20 (43,5%) pacienți. Analiza IgE totale a fost efectuată la 13 (35,1%) pacienți din lotul I: la 7 (53,8%) nivelul de IgE totală a fost majorat. În lotul II analiza IgE totale s-a efectuată la 7 (22%) pacienți. La 3 (43%) pacienți nivelul IgE a fost mărit. De aici reiese că tendința spre majorarea nivelului IgE este un indice destul de concludent pentru pacienții suferinzi de EQ.

Tabelul 1

Indicii paraclinici	Lotul I - 37 copii	Lotul II - 32 copii
Eozinofile majorate	La 4 (10,81%) din 37 pacienți	La 2 (6,25%) din 32 pacienți
CIC majorate	La 24 (88,8%) din 27 pacienți	La 16 (69,5%) din 23 pacienți
IgE totală majorată	La 7 (53,8%) din 13 pacienți	La 3 (43%) din 7 pacienți

Testele cutanate la alergeni, din cauza fazei acute a maladiei, au fost efectuate numai la un pacient internat în stare gravă cu EQ recidivant. S-a depistat o reacție moderat-positivă la alergenii alimentari.

Analiza hemoleucogramei a demonstrat că la o parte din pacienți (mai puțin de jumătate) se observau semne de anemie fierodeficitară, leucocitoză și VSH accelerat (vezi tabelul 2).

Tabelul 2

Schimbări în analiza generală de sânge	Lotul I - 37 copii	Lotul II - 32 copii
Nivel de Hb și eritrocite scăzut	La 10 (27%) pacienți	La 10 (31%) pacienți
Leucocitoza	La 10 (27%) pacienți	La 11 (34%) pacienți
VSH accelerată	La 8 (22%) pacienți	La 9 (28%) pacienți

Analiza biochimică a sângelui s-a efectuat la 32 (86,4%) pacienți din lotul I: în 10 cazuri (31%) erau majorate valorile AsAT; în 10 cazuri (31%) erau sporite valorile AlAT; la 1 pacient era majorată creatinina, la 1 pacient – micșorat potasiul. În lotul II biochimia sânge-

lui a fost efectuată la toți copiii, la 9 (28,1%) pacienți era majorată AlAT, iar la 10 pacienți (31,2%) erau crescute valorile AsAT. Valorile crescute de AlAT și AsAT la aproximativ o treime din pacienții investigați din ambele loturi presupun prezența patologiei ficatului.

Ecografia organelor interne a fost efectuată la 22 (59,4%) pacienți din lotul I, dintre care la 14 (63,6%) s-a depistat patologia tractului gastrointestinal: hepatomegalie - 9 (64%) cazuri, semne de pancreatita acută - 7 (50%) cazuri, disfuncția căilor biliare - 2 (14%), semne de gastroduodenită - 2 (14%), de colecistită acalculoasă - 1 (7%), de anomalie a vizicii biliare - 2 (14%), de proces inflamator în ficat - 4 (29%).

În lotul II, ecografia s-a efectuat la 27 (84%) pacienți; la 21 (78%) dintre ei s-a depistat patologia tractului gastrointestinal: hepatomegalie la 11 (52%), semne de pancreatită reactivă la 9 (43%), de proces inflamator în ficat - 3 (14,2%), anomalie de dezvoltare a vezicii biliare - 2 (9,5%), dischinezia căilor biliare - 1 (4,7%), de gastroduodenită - 1 (4,7%), de colecistită acalculoasă - 1 (4,7%), de colestază - 1 (4,7%). Datele prezentate denotă faptul că patologia tractului gastrointestinal predomină la toți pacienții examinați.

### Concluzii

- În urma studiului s-a constatat că EQ poate afecta ambele sexe în măsură egală.

- Majoritatea pacienților o constituie populația urbană, fapt care poate fi argumentat de nivelul sporit de agenți potențial alergeni în mediul orășenesc, de modul de viață în oraș; pacienții urbani mai des se adresează la medic.

- Creșterea morbidității de EQ izolat este legată de anotimp – marea majoritate de pacienți se spitalizează vara, ceea ce se explică prin factorul etiologic principal depistat în studiul dat - înțepătura de insecte. S-a observat și creșterea morbidității de EQ asociat cu urticarie preponderent primăvara; presupunem că acest fapt este legat cu începutul înfloririi, apariția insectelor, introducerea în alimentație a fructelor și legumelor de sezon. Posibil, astfel se explică creșterea incidenței cazurilor de îmbolnăvire cu angioedem primăvara și vara.

- Incidența maximală a EQ corespunde vârstei de 0-2 ani – pentru forma asociată cu urticarie și 3-5 ani – pentru forma izolată.

- Nu s-a demonstrat creșterea incidenței patologiei date la vârsta de pubertate.

- Cazurile de EQ asociat cu urticarie necesită tratament spitalicesc mai îndelungat decât cazurile de EQ izolat.

- Forma asociată cu urticarie evoluează mai sever, decât cea izolată.

- S-a stabilit că maladiile aparatului gastrointestinal (mai ales ale sistemului pancreato-hepato-biliar) sunt caracteristice pentru bolnavii cu angioedem.

- EQ izolat și asociat se întâlnește mai des la copiii suferinzi de alte patologii concomitente.

- Angioedemul se manifestă mai frecvent prin edemul feței, al pleoapelor. În studiul de față s-a depistat destul de frecvent edemul membrelor, ceea ce nu corelează cu datele din literatura de specialitate, și prurit cu hiperemie locală în forma izolată (explicate prin prezența înțepăturii de insectă).

- Dezvoltarea formei asociate este provocată mai frecvent de factorul alimentar, iar a formei izolate – de înțepătură de insectă. Cazurile cu factor neidentificat (după cum s-a observat, ele ocupă o mare parte din lotul studiat) ar putea să aparțină angioedemului non-alergic.

- Starea de atopie este caracteristică numai pentru o parte din pacienți.

- Anamneza alergologică eredocolaterală este agravată la un procent mic de cazuri, ceea ce nu corelează cu datele din literatură.

- Eozinofilia nu s-a dovedit a fi un criteriu cert de diagnostic.

- În multe cazuri nivelul IgE era majorat.

- Pentru maladia dată este caracteristic un nivel crescut de CIC.

- În analiza de sânge poate fi observată o leucocitoză și o accelerare a VSH.

#### **Bibliografie**

1. Edem Quincke. Web: <http://www.dictionar.romedic.ro>

2. Botnaru V. Alergiile cutaneo - mucoase la copil și adult. Web:<http://www.medclub.in>

3. Баранов А. А., Балаболкин И. И. Детская аллергология. Отек Квинке. Москва, 2006, стр. 486–497.

4. Бенца Т. М., Национальная медицинская академия последипломного образования. Ангионевротический отек. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология, №1/2008, стр.17-20.

5. Викулова Г. Х., Феденко Е. С., Латышева Т. В. Дифференциальная диагностика и принципы терапии наследственного ангионевротического отека (анализ клинического исследования). Лечащий врач, №3 /2004, стр.25-31.

6. Денисов И. Н., Улумбеков Э. Г. Ангионевротический отек. Справочник –путеводитель практикующего врача: 2000 болезней от А до Я. Москва,1998, стр. 609-610.

7. Забродская Л. В. Наследственный ангионевротический отек. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. №2/2006, стр.7-15.

8. Маслова Л. В. Крапивница и Отек Квинке . Учебнометодическое пособие. Минск, 2006, стр.2-35.

9. Феденко Е. С. Крапивница - актуальная проблема клинической аллергологии. Аллергология, №4/2002, стр.15-18.

10. Sara Lear Bridget Heelary Longhust. Наследственный ангионевротический отек. Международный протокол. Аллергология, №1/2004, стр. 2-10.

Angela Ciuntu

### **PROTEINA MONOCITARĂ INFLAMATORIE 1α ÎN GLOMERULONEFRITĂ LA COPII**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)*

#### **SUMMARY**

#### **MONOCYTE INFLAMMATORY PROTEIN 1α IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS.**

*The monocyte inflammatory protein-1α (MIP-1α) in urine from 93 children with primary glomerulonephritis (GN) in the different clinical evolutionary stages of the disease was studied. In children with various forms of acute phases of GN the significantly increased levels of urinary MIP-1α was registered. During acute phase of clinical manifestations of the steroid-sensitive nephrotic syndrome (SNSS) urinary levels MIP-1 α exceeded 2.6 times the values of this parameter registered in the group of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome(SNSR) form. In acute phases of nephrotic form of chronic GN the concentration of the MIP-1α in urine exceeded 4.9 times the level of this index compared with the group of children with SNSS and 1.8 times compared to the group with SNSR. During remission significantly decreases of the level of MIP-1α in all patient groups, compared to the acute phases was registered. Urine MIP-1α determination can be used as a non-invasive method for predicting disease activity and monitoring of the evolution of different forms of GN and for the development of differentiated therapeutic strategies in these patients.*

МОНОЦИТАРНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ БЕЛОК-1  $\alpha$  У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Была изучена концентрация моноцитарного воспалительного белка-1альфа (MIP-1 $\alpha$ ) в моче у 93 детей с первичным гломерулонефритом (ГН) в различные клинические стадии развития заболевания. У детей с различными формами ГН в острой фазе заболевания зарегистрировано значительное повышение уровня MIP-1 $\alpha$  в моче. В острой фазе клинических проявлений у больных с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) уровень MIP-1 $\alpha$  в моче превысило в 2,6 раза значения такового у пациентов с стероид-резистентной формой нефротического синдрома (СРНС). В острой фазе клинических проявлений нефротической формы хронического гломерулонефрита (ХГН) концентрация MIP-1 $\alpha$  в моче превышала в 4,9 раза уровень такового в группе детей с СЧНС и в 1,8 раза по сравнению с группой с СРНС. В период ремиссии уровень MIP-1 $\alpha$  значительно снижается во всех группах больных, по сравнению с острой фазой заболевания. Определение MIP-1 $\alpha$  в моче может быть использовано в качестве неинвазивного метода для прогнозирования активности заболевания и мониторинга различных форм ГН, а также для разработки эффективных дифференцированных терапевтических стратегий у этих больных.

**Introducere.** Maladiile glomerulare și uropatiile obstructive sunt două dintre cele mai frecvente cauze ale bolii renale cronice (BRC) la copii. Actualmente în cercetările științifice biomarkeri au devenit o metodă de diagnostic eficientă în diagnosticul maladiilor renale la copii. Printre diverși biomarkeri prezumtivi, un rol important îl au citokinele chemotactice, denumite chemokine. Ultimele constituie o familie mare de citokine cu masa moleculară mică, a căror acțiune principală constă în recrutarea diferitor tipuri de leucocite în condiții homeostatice și inflamatorii; evaluarea acestor mediatorii inflamatori ar putea contribui la managementul diverselor boli renale la copii și la depistarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta BCR. Din marea familie de chemokine, un rol important se atribuie proteinelor monocitare inflamatorii. La om, există două forme majore, MIP-1 $\alpha$  și MIP-1 $\beta$  denumite CCL3 și, respectiv, CCL4. Aceste proteine sunt produse de multe celule, în special, de macrofage, de celulele dendritice și limfocite. Proteinele MIP-1 care acționează prin intermediul receptorilor celulari de suprafață cuplați cu proteina G (CCR1, 3, 5), exprasați pe limfocite și monocite/macrofage, sunt bine cunoscute pentru efectele lor chemotactice și proinflamatorii. MIP-1 $\alpha$  și MIP-1 $\beta$  sunt esențiale pentru răspunsurile imune față de infecții și inflamații. Ele, la rândul lor, activează granulocitele umane (neutrofile, eozinofile și bazofile), care pot induce reacția neutrofilică acută [7]. De asemenea, ele induc sinteza și eliberarea altor citokine proinflamatorii, cum ar fi interleukinele IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$ , de către fibroblaste și macrofage. Rezultatele încurajatoare ale studiilor preclinice în modele murine de inflamație, ca astmul bronșic, artrita, scleroza multiplă, au condus la dezvoltarea antagoniștilor potenți ai receptorilor CCR3 și 5, dintre care unii sunt în prezent supuși studiilor clinice [1, 3, 8, 10].

Astfel, dozarea nivelelor de chemokine, în special, MIP-1 $\alpha$ , prezintă un mare interes teoretic și practic.

**Scopul** studiului constă în evaluarea concentrației urinare a proteinei monocitare inflamatorii-1alfa

(MIP-1 $\alpha$ ) la copiii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale maladiei.

**Material și metode.** Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Studiul a inclus 93 copii cu glomerulonefrită primară, spitalizați în IMSP IM și C, secția nefrologie, inclusiv, 49 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 16 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR), 28 copii cu glomerulonefrită cronică forma nefrotică. Copiii au fost repartizați în 2 grupuri în funcție de răspunsul la tratamentul cu glucocorticoizi: SNSS și SNSR. Pacienții cu SNSS și SNSR au fost divizați în 2 subgrupuri în funcție de activitatea maladiei (SNSS recidivă, SNSS remisiune, SNSR recidivă, SNSR remisiune). Grupul de control a inclus 20 copii practic sănătoși.

Diagnosticul GN a fost bazat pe criteriile clinico-paraclinice și explorări biochimice special selectate [6].

Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m<sup>2</sup>/h sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg) și hipoalbuminemiei (<2,5 mg/dl).

Remisiunea completă s-a constatat în cazul rezoluției edemelor, normalizării albuminei serice până la 3,5 g/dl și reducerii proteinuriei cu <4 mg/m<sup>2</sup>/oră (100 mg/m<sup>2</sup>/24 h) în 3 analize de urină consecutive.

Recăderea (recidiva) a fost definită ca o recurență a proteinuriei masive (>40 mg/m<sup>2</sup>/h sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg sau albuminurie  $\geq$  2+ pe parcursul a 3 zile consecutive; de regulă cu recurența edemelor. Rata de filtrație glomerulară a fost calculată după formula Schvarts.

Excreția urinară a MIP-1 $\alpha$  a fost determinată prin metoda ELISA cu ajutorul kitului de analize mini-ELISA sandwich ale firmei PeproTech Company (SUA), conform instrucțiunilor anexate.

Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate au fost utilizate metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierii medii patrate, erorii medii a mărimii aritmetice medii [ $\pm m$ ]. De asemenea, s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație  $p < 0,05$  (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

**Rezultate.** Vârsta medie a debutului SN a fost de  $6,4 \pm 0,50$  ani, pentru glomerulonefrita cronică forma mixtă vârsta medie a debutului a constituit  $9,1 \pm 0,99$  ani, iar durata bolii a fost de  $2,9 \pm 0,47$  ani, pentru forma nefrotică vârsta debutului a constituit  $4,9 \pm 0,67$  ani, iar durata bolii a fost de  $2,8 \pm 0,56$  ani.

Manifestările clinice ale SN au fost determinate de edeme ( $92,5 \pm 2,9\%$ ), anasarcă ( $60,0 \pm 5,5\%$ ), micțiuni rare ( $48,83 \pm 5,6\%$ ), cefalee ( $22,5 \pm 4,7$ ), dispnee ( $1,3 \pm 0,8\%$ ), sindrom algic dolo ( $8,8 \pm 3,2\%$ ). Examinările paraclinice efectuate au determinat o hipoproteinemie până la  $52,9 \pm 0,91$  g/l, albuminele serice -  $34,03 \pm 2,82$  g/l, majorarea indicilor metabolismului lipidic - lipidele totale sporite până la  $9,53 \pm 0,98$  g/l, colesterolul -  $8,48 \pm 0,35$  mmol/l,  $\beta$ -lipoproteidele -  $99,4 \pm 2,75$  unități arbitrare, ureea serică -  $6,2 \pm 0,53$  mmol/l, creatinina -  $0,060 \pm 0,04$  mmol/l, proteinurie până la  $5,5 \pm 0,66$  g/l în sumarul urinei și  $4,05 \pm 0,66$  g/l în urina timp de 24 h. Clearance-ul creatininei endogene a constituit  $>90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Rezultatele studiului, în care s-a evaluat concentrația MIP-1 $\alpha$  în urină, sunt expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

**Concentrația chemokinei MIP-1 $\alpha$  în urină la copiii cu glomerulonefrită**

n/o	Grupul de pacienți	MIP-1 $\alpha$ , pg/ml	
		acutizare	remisie
1.	Control n=20	0,0	
2.	GNA sindrom nefrotic steroid-sensibil, n=49	$0,48 \pm 0,08$ $p_2 < 0,001$	$0,16 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$
3.	GNA sindrom nefrotic nefrotic steroid-rezistent, n=16	$1,28 \pm 0,09$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	$0,30 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$
4.	GNC forma nefrotică, n=28	$2,36 \pm 0,21$	$0,50 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$

**Notă:** P<sub>1</sub> - autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare.

P<sub>2</sub> - autenticitatea la compararea GNA SN SS cu GNA SN SR.

P<sub>3</sub> - autenticitatea la compararea GNC forma nefrotică cu SN SS și GNA SN SR.

Astfel, în lotul de pacienți evaluați s-a stabilit o creștere a nivelului MIP-1 $\alpha$  în urină în toate grupurile de pacienți în perioada acutizării, comparativ cu perioada remisiunii. Nivelul MIP-1 $\alpha$  în urină s-a majorat de 2,6 ori în grupul de pacienți cu GNA SNSR, comparativ cu GNA SNSS în perioada manifestărilor

clinice. În lotul de pacienți cu GNC forma nefrotică în perioada acutizării concentrația MIP-1 $\alpha$  în urină depășea nivelul acestui indice de 4,9 ori, comparativ cu grupul de copii cu GNA SNSS și de 1,8 ori, comparativ cu grupul cu GNA SNSR.

**Discuții.** În acest studiu am obținut nivele semnificativ sporite ale proteinei monocitare inflamatorii 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) în urină în toate grupurile de pacienți în perioada acutizării, comparativ cu perioada remisiunii. Există puține studii în care să se facă diferențierea variației MIP-1 $\alpha$  în urină în perioada manifestărilor clinice la pacienții cu GNA și sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS), comparativ cu valorile înregistrate la pacienții cu GNA forma steroid-rezistentă (SNSR). Rezultatele obținute se află în concordanță cu datele unor studii care au demonstrat că nivelele urinare de MIP-1 $\alpha$  și MIP-1 $\beta$  sunt crescute în glomerulonefrita cu semilune, comparativ cu pacienții cu alte boli renale sau cu subiecții sănătoși [11]. Totodată, Furuichi K., et al., au demonstrat că nivelele urinare ale MIP-1 $\alpha$  / CCL3/ la pacienții cu glomerulonefrita cu semilune corelează cu procentul de semilune celulare și numărul de celule de infiltrare CD68-pozitive și celule CCR1- și CCR5-pozitive în glomeruli. [5].

Expresia crescută a MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  și MCP-1 în glomerulii cu semilune celulare și fibrocelulare sugerează că aceste chemokine pot fi implicate în progresarea semilunelor adițional cu recrutarea macrofagelor. MIP-1 $\alpha$  pot promova în mod specific și genera infiltrarea glomerulară cu macrofage în procesul acut care duce la formarea de semilune celulare.

În concordanță cu rezultatele obținute de noi privind scăderea semnificativă a nivelului MIP-1 $\alpha$  în toate formele de GN în perioada remisiunii, comparativ cu perioada acutizării, Furuichi K. et al. evidențiază faptul că nivelele crescute ale MIP-1 $\alpha$  / CCL3 ale căilor urinare și numărul de celule CCR5-pozitive au scăzut dramatic în reconvalescența indusă de terapia cu glucocorticoizi [5].

MIP-1 $\alpha$  pot participa în mod special în fazele acute ale dezvoltării leziunii glomerulare în timpul formării semilunelor celulare, iar existența receptorilor de chemokine poate confirma rolul funcțional al MIP-1 $\alpha$  în medierea chemotaxisului CCR5-dependent în leziunile glomerulare la pacienții cu glomerulonefrită cu semilune [8, 9].

Studiile efectuate de un șir de cercetători au demonstrat că MIP-1 $\alpha$  induce eliberarea de enzime lizozomale și generează producerea de anioni superoxizi macrofagali, adițional funcției de chemoattractant pentru celulele macrofagale. Implicarea enzimelor lizozomale, oxidului nitric (NO) și speciilor reactive de oxigen (ROS) de către macrofage ar putea juca un rol esențial în inducerea injuriei renale [2, 4].

Astfel, MIP-1 $\alpha$  pot fi implicate în patogenia GN prin recrutarea celulelor macrofagale și activarea lor prin mecanismul dependent de chemokine, iar deter-

minarea nivelelor urinare ale MIP-1 $\alpha$  poate fi utilă pentru monitorizarea procesului patologic și pentru prognosticul maladiei.

#### **Concluzii.**

1. La copiii cu diferite forme de glomerulonefrită în fazele de acutizare au fost înregistrate nivele semnificativ sporite ale proteinei monocitare inflamatorii 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) în urină.

2. În perioada manifestărilor clinice la pacienții cu GNA și sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS) nivelul MIP-1  $\alpha$  în urină depășea de 2,6 ori valorile înregistrate la pacienții cu GNA forma steroid-rezistentă (SNSR).

3. În GNC forma nefrotică în perioada acutizării concentrația MIP-1 $\alpha$  în urină depășea nivelul acestui indice de 4,9 ori, comparativ cu grupul de copii cu GNA SNSS și de 1,8 ori, comparativ cu grupul cu GNA SNSR.

4. În perioada remisiunii, nivelul MIP-1 $\alpha$  scade semnificativ în toate grupurile de pacienți, comparativ cu perioada acutizării.

5. Determinarea MIP-1 $\alpha$  în urină poate fi folosită ca o metodă non-invazivă pentru estimarea activității maladiei și monitorizarea evoluției diferitelor forme de GN, precum și pentru elaborarea unor strategii terapeutice diferențiate la acești pacienți.

#### **Bibliografie**

1. **Arthur C. K., Chung, Lui Y. Lan.** Hemokines in Renal Injury. *JASN* May 1, 2011, vol. 22, pp.5802-5809.

2. **Baud L., Hagege J., Sraer L., Ronsdeau E., et al.** Reactive oxygen production by cultured rat glomerular mesangial cells during phagocytosis is associated with stimulation of lipoxygenase activity. *J Exp Med* 1983; 158: 1836–1842

3. **Charo I.F., Ransohoff R.M.** Mechanisms of disease: the many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2006, vol. 354, no. 6, pp. 610–621.

4. **Chen Shufen, Liu Yihong, Chen Huiping, et al.** Glomerular chemokine expression and the effect of steroid and cyclophosphamide pulse therapy in human crescentic glomerulonephritis. *Chinese Med.J.* 2002, vol.115. no 9, pp. 1301-1307.

5. **Furuichi K, Wada T, Sakai N, Iwata Y, et al.** Distinct expression of CCR1 and CCR5 in glomerular and interstitial lesions of human glomerular diseases. *Am. J.Nephrol.* 2000, vol.20, pp.291-299

6. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. *Kidney* .2012, Int.Suppl 2:139–274.

7. **Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S.** Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology*, 2007, vol. 7, no. 9, pp. 678–689.

8. **Maurer M., von Stebut E.** Molecules in focus. Macrophage inflammatory protein-1. *The Int. J. Biochem.Cell Biology.* 2004, vol. 36, pp.1882–1886.

9. **Ransohoff R. M.** Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 2009, vol. 31, no. 5, pp. 711–721.

10. **Segeer S, Nelson PJ, Schlondorff D.** Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol.* 2000, vol.11, pp.152–176,

11. **Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda C, Shimizu M., et al.** MIP-1 $\alpha$  and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999, vol.56, pp.995–1003.

Fl. Cenușa, Lucia Pîrțu, P. Martalog, A. Rotari  
**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE DERMATITEI TOXICO-ALERGICE LA COPII**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)*

**SUMMARY**

**THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF TOXICO-ALLERGIC DERMATITIS IN CHILDREN**

*We performed a retrospective study with the analysis of 230 case reports of patients with toxico-allergic dermatitis (TAD) who were admitted to the Allergology Department of the Research Institute for Maternal and Child Healthcare from January to December 2012. We have studied the data of anamnesis, clinical examination and paraclinical investigations such as hemoleucogram, blood biochemistry, total IgE, circulatory immune complexes, ultrasonography of internal organs, consulting of specialists having the goal to elucidate the anamnestic, clinical and paraclinical peculiarities of TAD and the dependence of clinical manifestations from age, sex, year season and environmental conditions. The preponderant affection of urban population comparatively to that rural, the approximately equal affection of both sexes, the predominance of TAD in all year seasons with a little increasing in winter-spring and autumn period, the more frequent affection of children in age interval 1 month – 7 years, the preponderant predominance of maculopapulous eruptions comparatively to another manifestations of TAD, the higher frequency of pure TAD comparatively to that associated with another pathologies, the preponderance of allergic associated pathology were demonstrated. The peculiarities of paraclinical examination, characteristic for this pathology, also were demonstrated.*

**РЕЗЮМЕ**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**

*В работе представлены результаты ретроспективного анализа 230 больных детей с первично диагностированным токсико-аллергическим дерматитом. У всех детей тщательно изучали анамнез, клиническое обследование, лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов с целью выявления особенностей течения токсико-аллергического дерматита в зависимости от возраста, пола, времени года и среды обитания. Установлена следующая характеристика детей с токсико-аллергическим дерматитом по демографическим и клиническим показателям: преобладание детей городской местности, чаще заболевают дети в возрасте 1 месяц - 7 лет, отсутствие различий по полу, увеличение заболеваемости весной и осенью, преобладание распространенной макулопапулезной сыпи. Также были представлены особенности лабораторных изменений, характерных для данной патологии.*

**Actualitatea temei.** Prevalența bolilor alergice este în continuă creștere, în prezent estimându-se că peste 20% din populația mondială și 25 % din populația europeană suferă de alergii. Persoanele afectate pot fi de orice vârstă, dar cu precădere sunt afectați copiii, adolescenții și adulții tineri. Deoarece factorii genetici acționează într-un interval de timp lung, se consideră că factorii de mediu sunt responsabili de modificările prevalenței bolilor alergice. Tendința modernă, deși păstrează tiparele descriptive ale bolilor și o bună parte din clasificările tradiționale, este de a considera alergia global, ca afecțiune sistemică și nu de organ. Astfel, se pune în practică principiul medical fundamental, enunțat din antichitate, de a urmări pacientul ca un întreg și nu un simptom sau sindrom izolat. Dermatitis toxico-alergică (DTA) se întâlnește la copii de diferită vârstă. DTA este o boală poli etiologică: penru

depistarea și combaterea cauzei trebuie efectuat un complex de investigații clinice, paraclinice și instrumentale. Boala poate evolua prin forme foarte grave care pun viața în pericol. Indiferent de forma bolii și starea generală a pacientului este necesară spitalizarea și supravegherea lui.

**Scopul lucrării.** Evaluarea particularităților anamnestic, clinico-paraclinice ale dermatitei toxico-alergice la copii în raport cu vârsta.

**Materiale și metode.** Studiul retrospectiv realizat pe un lot de 230 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună – 17 ani, spitalizați în secția Alergologie a IM și C pe perioada anului 2012. Criteriul de includere în lotul de studiu a fost prezența în diagnosticul clinic de bază a DTA.

În studiu a fost utilizată analiza examenului clinic: acuzele la internare, examenul obiectiv, datele anamne-

stice (debutul bolii, evoluția bolii, factorii provocatori, este primul caz sau o recidivă, prezența bolilor alergice concomitente, antecedentele eredocolaterale). Din datele examenului clinic au fost alcătuite următoarele întrebări pentru ancheta pacientului: vârsta, sexul, proveniența (locuitor rural/urban), numărul zilelor de spitalizare, luna internării, diagnosticul de bază, diagnosticul concomitent, starea generală la internare, manifestările clinice sugestive, factorii trigger, boli alergice în anamneză, antecedente eredocolaterale. Toate datele informative au fost preluate din fișele pacienților, completate de medici-specialiști.

În studiu au fost analizate și datele examenelor paraclinice efectuate pe durata spitalizării. Dintre ele fac parte hemoleucograma, nivelul de eozinofile în sânge, valorile serice ale IgE, nivelul complexelor imunocirculante, ecografia organelor interne, consultații la specialiști.

**Rezultate și discuții.** Distribuția pe grupe de vârstă, sex și mediu de proveniență evidențiază următoarele: la toate grupele de vârstă se remarcă ponderea mai crescută a subiecților de sex masculin și

din mediul urban (73,91%) față de cei din mediul rural (26,09%). Conform diagramei reprezentate în figura 1, se observă o răspândire a cazurilor de DTA în toate perioadele anului, mai accentuată fiind perioada iarnă – primăvară și toamnă. Valorile maxime se depistează în luna martie – 11,74% (27 pacienți) și luna mai cu aceleași valori, urmate de luna iunie – 10% (23 copii), februarie și iulie – câte 9,57% (22 copii).

Raportul băieți:feteți nu a demonstrat vreo prevalență a unui sex față de altul: sexul feminin a constituit 48,7%, iar cel masculin – 51,3%. Totuși, afectarea băieți vs fete diferă semnificativ în dependență de vârstă: în toate perioadele de vârstă predomină afectarea sexului masculin, excepție fiind perioada de adolescență când, în majoritatea cazurilor, pacienții sunt de gen feminin (fig. 2).

Din cei 230 de pacienți cu dermatită toxico-alergică, în 96,08 % cazuri (221copii) s-au depistat patologii concomitente sau care au fost suportate în ultimele 1-2 săptămâni, ele creând condiții favorabile pentru apariția toxidermiei, și doar în 3,91% cazuri (9 copii) nu s-au depistat alte patologii concomitente.

Au fost analizate patologii pe care le suporta copilul la momentul apariției dermatitei toxico-alergice sau care au fost suportate cu 1-2 săptămâni înainte de apariția acesteia, pentru care au fost administrate medicamente sau care ar fi cauzat dereglări metabolice în organism (factori favorizanți pentru apariția toxidermiei). Astfel, 52 cazuri de DTA au apărut în urma IRA (infecție respiratorie acută), bronșită/bronhopneumonie (28 cazuri), parazitoze (24 cazuri), faringită (22 cazuri), gastrită acută (3 cazuri) și cronică (16 cazuri), laringotraheită (2 cazuri), enterocolită (2 cazuri), infecția căilor genitale (2 cazuri), piodermie (2 cazuri), pielonefrită cronică (1 caz), furuncul (1 caz), panariciu (1 caz), convulsii febrile (1 caz).

Analizând datele celor 230 fișe de observație, din spusele părinților, în doar 8 cazuri (3,48%) s-a stabilit anamneză familială agravată și în toate aceste cazuri, doar din partea unui părinte. În restul 222 cazuri (96,52%) părinții neagă patologii alergice, ceea ce demonstrează o lipsă de informare în societate în legătură cu patologii alergice.

În figura 3 este arătat numărul cazurilor de dermatită toxico-alergică pură și a celor asociate cu comorbidități. Astfel, în lotul de studiu s-au depistat 81,74% (188 cazuri) dintre cazurile de toxidermie care decurge ca patologie pură și 18,26 % (42 cazuri) în cadrul cărora sunt prezente comorbidități (29 cazuri - edem Quinke, 4 cazuri - dermatită atopică, 2 cazuri - conjunctivită alergică, 2 cazuri - rinită alergică). Alte patologii - cardiopatie

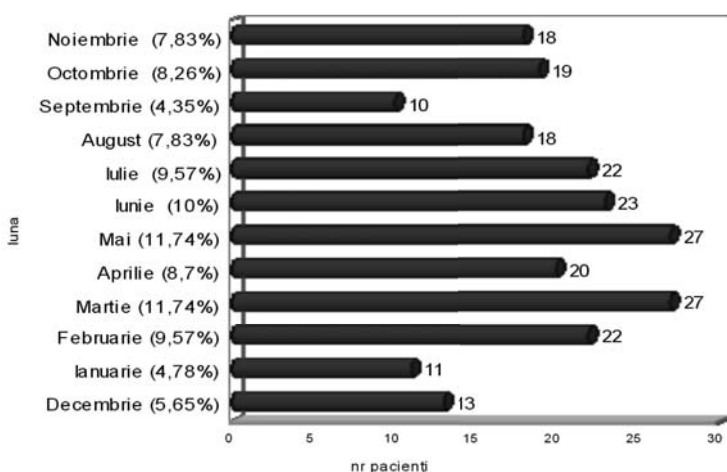


Fig. 1. Reprezentarea cazurilor de DTA conform perioadei anului

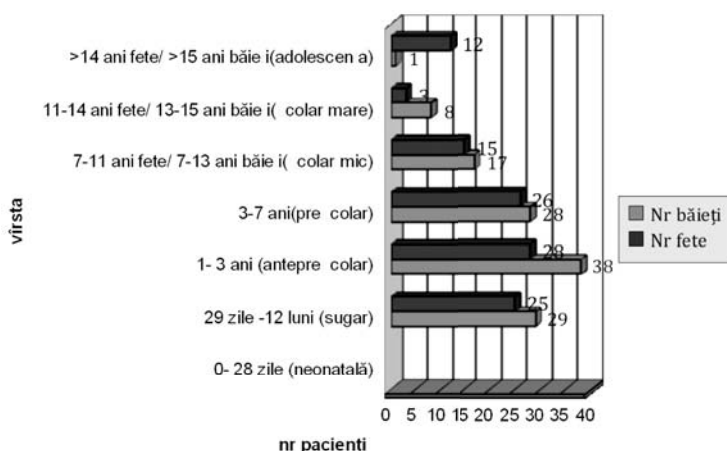


Fig. 2. Diagrama afectării cu DTA a pacienților de ambele sexe în funcție de vârstă



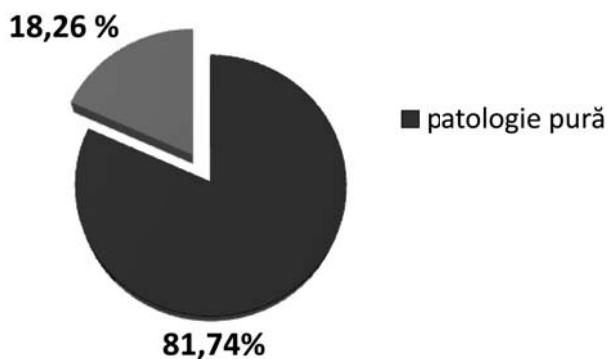


Fig. 3. Distribuția cazurilor de DTA pură și a celor asociate cu alte patologii alergice

toxico-alergică (1 caz), artrită reactivă nespecifică (1 caz), astm bronșic (1 caz), eritem exsudativ polimorf (1 caz), vasculită hemoragică alergică (1 caz).

Din cei 230 pacienți în 91,74% cazuri (211), etiologia DTA rămâne necunoscută. Din fișele de observație ea se poate stabili în doar 12 cazuri (5,2%) de toxidermie. Părinții au confirmat sigur că medicamentele sunt cauza apariției patologiei, din care fac parte cefalosporinele (3 cazuri), penicilinele (3), biseptolul (2), lidocaina (2), diazepamul (1), interferonul. La fel, în 3,04% cazuri (7 pacienți) DTA a fost cauzată de consumarea dulciurilor și a altor produse alimentare (ouă, miere, pește etc).

DTA a fost însoțită de edemul Quinke în numai 12,6% cazuri (29 copii), iar în 87,4% (221 copii) a decurs fără edem.

În 98,7% (227 pacienți), manifestările cutanate au apărut difuz pe tot corpul, cu afectarea membrelor superioare și inferioare (în 100% - 230 copii), pe zona trunchiului - 42,73% (97 copii), pe fese - 31,16% (73 copii), spate - 1,76% (4 copii), pe față - 25,11% (67 copii). În același timp, în 1,3% erupțiile cutanate aveau caracter local și erau situate doar pe membrele superioare (1 caz), pe membrele inferioare (1 caz) și pe trunchi (1 caz). În 91,74% cazuri (211 copii) manifestările cutanate au fost reprezentate de erupții maculo-papuloase, în 2,17% (5 cazuri) - de erupții maculoase, în 1,74% (4 cazuri) - de erupții papuloase și în 1,3% (3 cazuri) - de erupții urticariene.

Analiza generală a sângelui a demonstrat modificări de tipul leucocitozei în 66,09% (152 cazuri), dintre care creșterea ratei celulelor segmentate - 43,9% (101 cazuri) și a celor nesegmentate - 22,17% (51 cazuri), limfocitoză - 80,44% (185 cazuri), eozinofilie - 7,4% (17 cazuri), monocitoză - 14,8% (34 cazuri), VSH sporită - 21,3% (49 cazuri).

Modificările în analiza biochimică a sângelui au demonstrat următoarele: valori crescute de ALAT în 41,74% (96 cazuri), de ASAT - 59,13% (136 cazuri), valori crescute ale probei cu timol - 44,35% (102 cazuri).

Examenul imunologic a demonstrat creșterea semnificativă a valorilor IgE în 30,87% (71 cazuri), complexelor imune circulante în 46,96% (108 cazuri), a valorilor IgA - în 5,2% (12 cazuri), IgM - în 4,35% (10 cazuri), IgG - în 0,45% (1 caz).

Analiza generală a urinei în 90% (207 cazuri) a fost în limitele normei, și în doar 10% (23 cazuri) s-au observat așa schimbări, ca creșterea numărului de leucocite în sedimentul urinar (10 cazuri), mucus (5 cazuri), corpi cetonici (4 cazuri), cristale de acid uric (2 cazuri), proteinurie (1 caz), cristale de fosfați (1 caz).

În cadrul examenului ultrasonografic s-a depistat hepatomegalie în 50,87% (117 cazuri), semne ecografice de pancreatită reactivă - 49,13% (113 cazuri), modificări ale vezicii și ale căilor biliare - 23,04% (53 cazuri).

Conform studierii fișelor de observație, drept consecințe ale DTA pot fi considerate următoarele: hepatopatie reactivă - 48,26% (111 cazuri), anemie 40% (92 cazuri), pancreatită reactivă - 11,3% (26 cazuri), limfadenopatie - 0,87% (2 cazuri) și dismicrobism intestinal - 0,44% (1 caz).

Conform datelor analizate s-a observat că majoritatea pacienților cu DTA au fost internați în staționar circa 5 - 7 zile, ceea ce demonstrează un răspuns pozitiv la tratamentul efectuat. Astfel, 45 pacienți (19,5%) au fost internați 7 zile în staționar, 42 pacienți (18,26%) - 5 zile, 31 pacienți - 8 zile, 30 pacienți - 6 zile (fig. 4).

#### Concluzii.

- DTA este o patologie care apare în orice perioadă a anului, dar cu un număr mai mare de cazuri în perioade de toamnă, iarnă și primăvară.

- Se afectează practic egal atât genul masculin, cât și cel feminin în raport 1:1, dar cu mici diferențe în funcție de vârstă, astfel, în toate perioadele de vârstă este afectat cu preponderență sexul masculin, cu excepția perioadei de adolescență, când majoritatea cazurilor de DTA se depistează la sexul feminin.

- Cazurile de DTA se depistează mai frecvent la locuitorii mediului urban (circa ¾ din toate cazurile de DTA).

- DTA este însoțită cel mai frecvent de patologii non - alergice (circa 96% cazuri), care pot crea condiții favorabile pentru dezvoltarea acestei patologii.

- Datele extrase din fișele de observație ce țin de anamneza alergologică familială a copilului sunt irelevante, deoarece doar în 8 cazuri din 230 unul din părinți a confirmat prezența în familie a maladiilor alergice, iar în restul cazurilor părinții neagă prezența unor reacții alergice, ceea ce nu corespunde criteriilor de dezvoltare a DTA.

- În majoritatea cazurilor DTA decurge ca patologie pură (circa 4/5 din cazuri) și doar în 1/5 cazuri ea se asociază cu diferite patologii alergice.

- În mai mult de 90% cazuri etiologia DTA rămâne neidentificată.

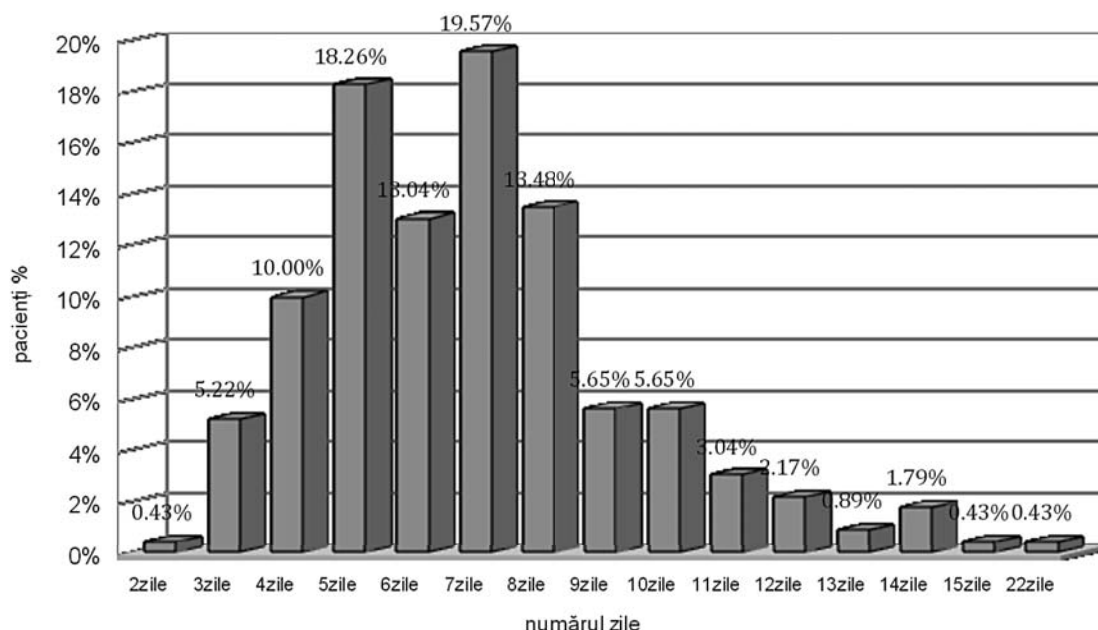


Fig. 4. Reprezentarea grafică a numărului de zile de tratament în staționar.

- Erupțiile cutanate apar de obicei difuz pe toată suprafața corpului (98,7%), fiind reprezentate cel mai des de erupții maculo-papuloase (91,74%).

- Examenul de laborator este nespecific, datele obținute fiind reprezentate de modificări care pot fi cauzate atât de DTA, cât și de patologiiile concomitente pe care le suportă pacientul. Frecvent se observă creșterea nivelului IgE totale (circa 30% cazuri) și CIC (circa 47% cazuri), acest fenomen este mai mult legat de patologia de bază, decât de DTA propriu-zisă.

#### Bibliografie

1. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2011 May;71(5):684-700.
2. Tennessee Department of Education and Tennessee Department of Health. Guidelines for Managing LifeThreatening Food Allergies in Tennessee Schools. Nashville, TN: Tennessee Department of Education; 2007.
3. Moraru D., Moraru E. Entități și manifestări digestive în alergía alimentară gastrointestinală la sugar și

copil. // Revista română de pediatrie. Vol. LVI, № 4. – 2007. – p. 302-312.

4. Alergia alimentară. Protocol clinic național. PCN – 204

5. Boyce J. A., Assa A., Jones S., Sampson H., Wood R., Arshad S., Bahna S., Beck L., Fauci A. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID - Sponsored Expert Panel. // Allergy Clin. Immunol. 2012 apr; 126 (6): 81-858.

6. Детская аллергия: рук. для врачей / под ред. А. А. Баранова, И. И.

Балаболкина. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 688 с.

7. Andrieș L., Barba D., Berezovscaia E. Diagnosticul maladiilor alergice: actualități și perspective. Recomandări metodice // Chișinău – 2010, 34 p.

8. Andrieș Lucia, Berezovscaia Elena, Carauș Marina, Gorelco Tatiana, Țaralungă Ludmila, Casapciuc Marina, Cazacu Galina, Golovatiuc Ludmila, Lungu Vera. Maladiile alergice: aspecte epidemiologice, patogenetice, clinice, de diagnostic, tratament și profilaxie. Chișinău 2010. p5-6.



Luminița Mihalcean, Elena Malic  
**COMPLICAȚIILE SOMATICE ȘI PSIHICE A LE AVORTULUI. (REVIU DE LITERATURĂ)**  
**PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL COMPLICATIONS OF ABORTION. REVIEW OF LITERATURE**

*Catedra Obstetrică și ginecologie, USMF "Nicolae Testemițanu"*  
*(Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)*

**1. Morbiditatea prin complicații post-avort.**

În pofida numeroaselor metode de contracepție, numărul întreruperilor de sarcină în ultimii 5 ani, în republică rămâne constant, ca și complicațiile post-avort, care pot influența semnificativ sănătatea femeii atât psiho-somatică cât și reproductivă, cu manifestări precoce sau tardive.

Avortul este definit prin întreruperea sarcinii până la 21 săptămâni și 6 zile de gestație. După caracterul declanșării, se deosebesc: avorturi induse și spontane. Avorturile induse pot fi: la cerere, după indicații medicale, avort criminal, avort neidentificat, avort artificial după indicații sociale [8,10].

Conform datelor statistice ale Centrului Național de Management în Sănătate din RM, întreruperea de sarcini continuă să fie principalul reglator al natalității, manifestându-se prin valori relativ înalte. Datele statistice arată că în ultimii 5 ani numărul ca-

zurilor de avort rămâne constant, în pofida faptului, că este promovată contracepția de către cabinetele de planificare a familiei (fig. 1). [5,12]

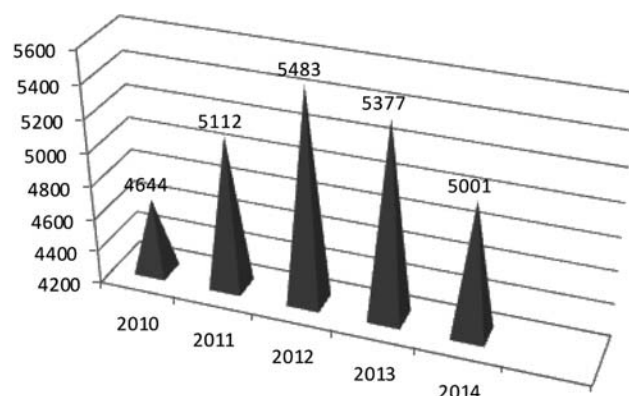


Fig. 1 Întreruperi de sarcină în mun. Chișinău, perioada anilor 2010-2014

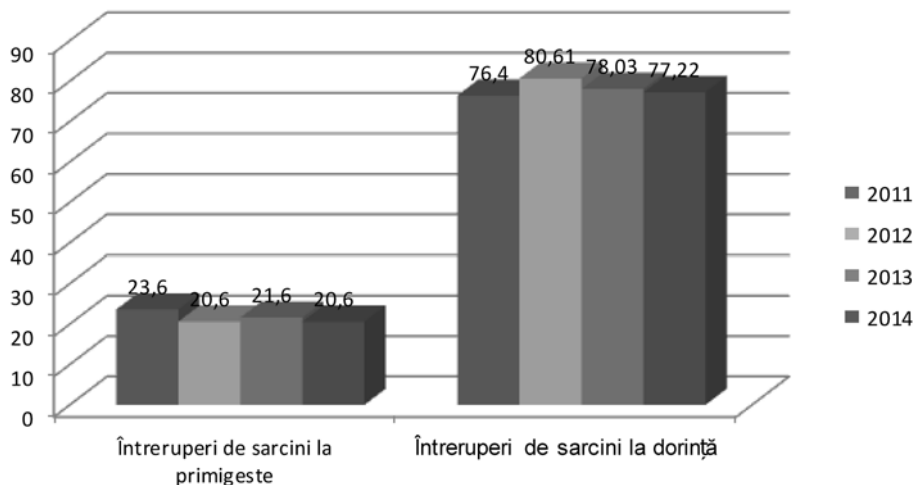


Fig. 2 Date statistice despre avort în mun. Chișinău, perioada anilor 2011-2014 (%)

Datele statistice indică o frecvență relativ înaltă și constantă a avortului la primigeste în mun. Chișinău (fig. 2). Conform unui studiu efectuat de Abramenco în Federația Rusă, din 150 de paciente studiate, 41,3% erau primigeste [14]. Datele medicinei bazate pe dovezi arată că mai puțin traumatizante

și cu mai puține complicații sunt întreruperile medicamentose ale sarcinii și vacuum-aspirația cavității uterine [7,9,11,13,14]. În municipiul Chișinău, dintre metodele de întrerupere a sarcinii s-au aplicat preponderent vacuum-aspirația și chiuretaj uterin (fig. 3) [6,12].

În Federația Rusă se aplică preponderent metoda vacuum la termene până la 12 săptămâni. Autorii ruși menționează frecvența crescută a complicațiilor post-avort în urma VAM, inclusiv: procese inflamatorii ale organelor pelviene asociate cu resturile de țesut-92,4% din 150 persoane incluse în studiu, restul pacientelor

prezentând doar retenția de țesut sau doar procesul inflamator [14]. Alegerea avortului medicamentos, preponderent de către persoanele tinere (20-29 ani), este argumentată de autori, prin atitudinea încrezătoare a generațiilor tinere față de inovațiile contemporane, excluzând situațiile cu contraindicații [14].

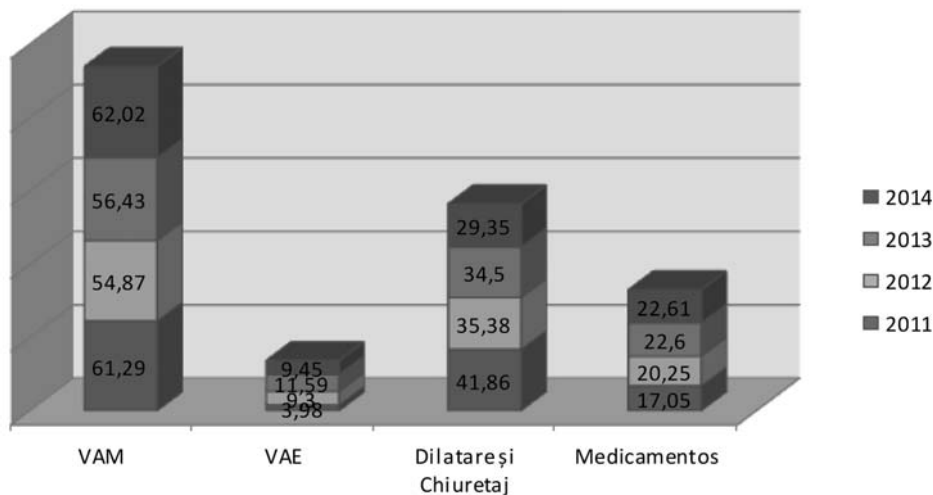


Fig. 3. Metodele de avort aplicate în mun. Chișinău în perioada anilor 2011-2014 (%)

Un reviu al al bibliotecii Cochrane a demonstrat că nu există diferențe între rata complicațiilor după un avort medicamentos și după unul chirurgical, deși unele studii randomizate și de cohortă dovedesc riscul crescut al complicațiilor după avortul medicamentos efectuat în trimestrul 2 [24].

Complicațiile majore, după OMS, sunt: infecția, hemoragia și traumatismul uterin. Un articol electronic menționează 4 mecanisme de bază ale complicațiilor post-avort: evacuarea incompletă a uterului (retenția de țesut al produsului de concepție), atonia uterină, infecția și prejudiciul adus de instrumentele utilizate în timpul procedurii [22,29].

Un studiu recent de cohortă efectuat, în Finlanda pe mai mult de 42 000 de femei, a comparat ratele de complicații (hemoragie, infecție, avort incomplet, prejudicii chirurgicale, boli tromboembolice, morbiditate psihiatrică și deces) în primele 6 săptămâni după un avort medicamentos și după unul chirurgical. Toate metodele erau efectuate în condiții de siguranță. Incidența hemoragiei și avortul incomplet s-au observat mai mult la femeile care efectuează avort medicamentos, în timp ce complicații care necesită tratament chirurgical, deși rar, au fost mai frecvente după avorturi efectuate prin metode chirurgicale. Ratele de infecție și de morbidități grave nu au fost diferite între grupuri [24].

Charles A. Ameh menționează că, la nivel mondial, 48% din toate avorturile induse sunt nesigure, dintre acestea 95% se atestă în America Latină și Africa. Anual, aproximativ 5 mln de femei sunt spitalizate pentru tratamentul complicațiilor post-avort [18]. Femeile cu avorturi nesigure cel mai des prezintă sta-

re de șoc rezultată din hemoragie severă sau sepsis [8,18].

Țările unde avortul este legal și se utilizează metode moderne, femeile pot fi asigurate că mortalitatea este rară la toate tipurile de avort aplicate [30].

Gh. Paladi clasifică complicațiile post-avort conform timpului de apariție: precoce (primele 24 ore după avort), amânate (24 ore -4 săptămâni) și tardive. Același autor enumeră următoarele complicații precoce ale întreruperii sarcinii: hemoragia din organele genitale, complicațiile anesteziei, sindromul CID, trombembolia, embolia cu lichid amniotic (1:10000-1:80000), făt viu la naștere. Dintre complicațiile amânate fac parte: hemoragia din organele genitale, infecția, hematometră (0,5-1%). Complicațiile tardive se înregistrează sub forma de: Rhesus-imunizare, amenoree post-avort, afectarea funcției reproductive la distanță, trauma psihologică [3,10].

Hemoragia precoce are o incidență de 0,1% [30] și ea poate fi cauzată de atonia uterului, lacerarea exocervixului, retenția produselor de concepție (0,29-1,26% în primul trimestru de sarcină), perforația uterină (1-3/1000 avorturi), coagulopatia (CID sindrom 0-0,08%). Hemoragia din organele genitale, ca o complicație amânată, poate fi cauzată de retenția țesutului produsului de concepție, endometrită post-avort, sarcină în evoluție (intrauterină sau ectopică - 1 la 500-1000 avorturi), boala trofoblastică, subinvoluția uterului [10,14,16].

Un reviu recent publicat (2014), notează următoarele date referitor la hemoragia după avort: în primul trimestru, după aplicarea VAM, sângerarea vaginală-0,007%, în timp ce în trimestrul 2, sângerări cu

cantități mai mari de 500 ml s-au înregistrat 0,9%, dintre care 0,2% au necesitat transfuzii de sânge [30].

Infecția, ca o complicație amânată, se manifestă cel mai des prin endometrită post-avort (0,1-4,7%), mai rar prin avort septic, parametrită, abces al bazinului mic, peritonită, sepsis ginecologic [10,16].

În ghidurile contemporane se indică o frecvență a infecției post-avort, de cca 1%, indiferent de metoda aplicată. Consecințele infecției sunt : durere pelviană cronică, infertilitate, sarcină ectopică ulterior [30]. Prezența Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, vaginozei bacteriene înainte de efectuarea avortului, va crește riscul de infecție după procedură [24,30]. Profilaxia infecției cu antibiotice în timpul avortului chirurgical a scăzut semnificativ probabilitatea infecției comparativ cu placebo, recomandată fiind doxyciclina [20,30].

Un studiu românesc, pe un interval de 6 ani, privind incidența avorturilor la cerere a identificat următoarele complicații imediate: perforație uterină (0,078%), resturi ovulare (0,39%) și endometrite hemoragice (6,15%). Același studiu prezintă, din complicații la distanță, sindromul depresiv post-avort la cerere (0,36%), cel mai frecvent fiind semnalat la adolescente, și infertilitate 0,67-0,69% [15,16,26].

Mortalitatea maternă după avort depinde de procedura utilizată, de vârsta sarcinii și experiența practicianului, remarcă un ghid australian [19,27]. Studii efectuate pe teritoriul Federației Ruse, evidențiază avortul la cerere ca fiind unul dintre factorii primordiali în incidența mortalității materne și a morbidității ginecologice ulterioare, a sterilității feminine și dereglării sănătății reproductive [14]. Cauzele de deces includ: embolie pulmonară, complicații anestezeice, infecție, hemoragie și embolism cu lichid amniotic [14,19,25]. Același ghid menționează că decesul matern post-avort în SUA este mai mic de 1 la 100.000.

Furnizorii de servicii trebuie să informeze femeile că riscurile de mortalitate asociate cu avortul indus sunt extrem de reduse. Într-o perioadă de trei ani (2006-2008), s-au atestat 107 decese materne directe în Marea Britanie și 154 decese materne indirecte, din 2,29 milioane de mame care au născut (rata generală a mortalității materne 11.39 / 100000 sarcini). Din cele 107 de decese directe, doar două au fost asociate cu avortul și ambele au fost consecința sepsisului tractului genital, dintr-un număr total de 628 342 de avorturi în același interval de timp (rata mortalității materne 0,32 / 100 000 sarcini) [24].

Unele surse contemporane cu referire la complicațiile post-avort argumentează mai ales consecințele avortului nesigur, clandestin, aprobând în schimb avortul în siguranță cu consecințe minime, cu risc de morbiditate și mortalitate maternă redus, iar complicațiile la distanță sunt considerate neconfirmate sau chiar neglijabile [1,7,8,19,21].

## **1.2 Rolul factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor post-avort.**

Conform datelor literaturii științifice, frecvența complicațiilor post-avort depinde de vârsta gestațională la momentul întreruperii sarcinii și de metoda aleasă [7,8,27]. Astfel, rata complicațiilor în funcție de vârsta gestațională la momentul avortului este următoarea: până la 8 săptămâni < 1%; 8-12 săptămâni – 1,5-2%; 12-13 săptămâni – 3-6%; în al doilea trimestru – până la 50% de cazuri [29].

Hemoragia în perioada precoce post-avort depinde de următorii factori de risc: termenele avansate de gestație, procedurile de chiuretaj, procedura îndelungată, anestezia generală, neadministrarea uterotoniceilor după dilatație și chiuretaj. Atonia uterului apare cel mai frecvent în caz de: multiparitate, subnutriție, naștere recentă, miom uterin, sarcini mai mari de 10 săptămâni de gestație. Perforația uterină (0,1-0,4% în avortul chirurgical) depinde de experiența medicului, de instrumentele folosite, de operațiile cezariene în antecedente (0,3%) [24,30]. Resturile produselor de concepție se atestă mai frecvent în caz de avort la termene tardive de gestație [30]. Riscul avortului incomplet sporește după întreruperea chirurgicală, în retroflexia uterului, anomaliilor congenitale și dobândite ale uterului. Riscul pentru CID sindrom crește odată cu vârsta sarcinii, cu durata aflării embrionului neviabil în uter, în caz de placenta praevia, placenta accreta, sepsis, hemoragie masivă.

Incidența infecției post-avort sporește după întreruperea chirurgicală a sarcinii [27]. Factorii de risc pentru endometrită post-avort sunt : vârsta de până la 20 ani, primiparitatea, BIP în anamneză, prezența agenților patogeni în vagin ori în colul uterin la momentul avortului (chlamidii, gonococi, micoplasme, vaginoza bacteriană) [10,14]. Complicațiile infecțioase după un avort medical se întâlnesc mai frecvent la așa-numitele "femei din grupul de risc": anamneza ginecologică agravată (boli inflamatorii pelviene, complicații la nașteri anterioare, avorturi medicale sau spontane în antecedente, patologii cervicale, dereglări menstruale  $\geq 17$  zile); patologii extragenitale (patologii cu caracter inflamator ale aparatului respirator sau sistemului urinar, boli infecțioase) [14].

## **1.3 Impactul complicațiilor post-avort asupra sănătății femeii.**

În opinia academicianului E. Gladun, avortul constituie un adevărat flagel social cu repercursiuni importante asupra capacității de muncă și a desfășurării funcțiilor genitale fiziologice de procreare [11]. L. Răilean, în teza sa de doctor, face următoarele mențiuni: „În pofida caracterului crușător și a securității relative a unor metode de întrerupere a sarcinii, avortul este întotdeauna un proces nefiresc, care presupune o intervenție brutală în organismul femeii gravide [11]. „ Avortul provocat în trimestrul I de sarcină induce

modificări psihologice și ale SN vegetativ, afectează capacitatea de adaptare a organismului și are ca efect agravarea simptomatologiei preexistente [11,15].

Conform literaturii de specialitate, circa 76% din femei, după un avort, au manifestări depresive, indispoziție, tristețe inexplicabilă, accese de strigăt spontan, coșmaruri nocturne, diminuarea încrederii în persoana proprie, stare de inhibiție, sindrom post-avort (stres posttraumatic) [2,3,29]. Alte consecințe sunt: anorexie nervoasă post-avort (23% cazuri), dereglări sexuale, relații proaste cu familia, copiii, prietenii, părinții. În 12% de cazuri se observă tentative de suicid, abuz de alcool, droguri, frica de a rămâne însărcinată, vina pentru supraviețuirea proprie [11]. Femeile suferă o serie de emoții în timpul și după avort, care includ: tristețe, furie, vinovăție și regret. Astfel de reacții sunt normale. Pentru unele femei, gânduri recurente pot apărea de asemenea mai târziu, fiind declanșate de alte evenimente, cum ar fi dificultăți cu sarcinile ulterioare, zile de naștere [17,24,30].

Dintre alte simptome grave, autorii remarcă dereglări tardive ale ciclului menstrual (oligomenoree, amenoree, meno- și metroragii), insuficiență a fazei II a ciclului menstrual, sarcină tubară succesivă unui avort recent, avort spontan, insuficiența istmico-cervicală, naștere complicată prin insuficiența forțelor de expulzie, sterilitate secundară, unele complicații rare care scapă atenției medicilor (sporirea secreției vaginale și cervicale, dereglarea funcției sexuale) [4,26]. Se atestă de asemeni prezența unor stări de nevroză (îndeosebi la femeile cu infantilism, insuficiență hipotalamo-hipofizară și labilitate neuropsihică), tulburări psihice. Aceste stări prezintă un risc crescut la adolescente și primipare.[15,26,29].

Un studiu efectuat pe un lot de 877181 participante, în perioada 1995-2009, publicat de Priscilla K. Coleman, remarcă riscul problemelor de sănătate mentală de diverse forme, legate de un avort în antecedente, în 81% cazuri, aproximativ 10% din astfel de probleme au fost atribuite direct avortului [28].

Un studiu de cohortă, efectuat în 2010, în Danemarca, a studiat ratele pentru primul contact cu un psihiatru (admitere sau vizite ambulatorii), pentru orice tip de tulburare psihică în termen de 12 luni după avort sau naștere, comparativ cu perioada de 9 luni care precede evenimentul. Au fost incluse în studiu 84620 de fete și femei care au făcut un avort și 280930 care au un copil între 1995 și 2008. Riscul relativ al unui contact psihiatric nu diferă în mod semnificativ după avort în comparație cu înainte de avort ( $P = 0,19$ ), dar indicii au crescut după naștere, comparativ cu înainte de naștere ( $P < 0,001$ ). Autorii studiului au ajuns la concluzia că nu există nici o dovadă a unui risc crescut de tulburări mentale după un avort indus în primul trimestru. O revizuire sistematică cu privire la impactul asupra sănătății mentale a avortului indus a fost realizată în 2010 în colaborare cu Centrul Na-

țional pentru Sănătate Mentală din Marea Britanie. Reexaminarea a arătat că, dacă o femeie cu o sarcină nedorită optează pentru un avort sau să continue sarcina, rezultatele privind sănătatea mentală sunt la fel. La rândul lor, femeile care au în antecedente probleme de sănătate mentală, prezintă o probabilitate mai mare de probleme psihice atât după un avort cât și după naștere [23,24,30].

### Concluzii :

1. În pofida numeroaselor metode de contracepție, numărul întreruperilor de sarcină în ultimii 5 ani rămâne constant ca și complicațiile post-avort, care pot influența semnificativ sănătatea femeii atât psihosomatică cât și reproductivă, cu manifestări precoce sau tardive.

2. În caz de sarcină nedorită femeile necesită informații despre consecințele avortului, iar în caz de avort ele au nevoie de supravegherea în dinamică a procesului de redresare a funcției menstruale, indicarea măsurilor de profilaxie a complicațiilor post-avort, promovarea unui comportament sexual și reproductiv sanogen.

3. Studiile despre complicațiile post-avort sunt într-un număr mai mic comparativ cu alte subiecte din obstetrică și ginecologie și necesită o analiză mai amplă în condițiile socio-economice actuale ale Republicii Moldova.

4. Un nivel înalt de moralitate și spiritualitate este o premisă pentru reducerea numărului de avorturi și a complicațiilor sale în rândul populației fertile.

### Bibliografie

1. **CIDSR**, Republica Moldova; Avortul în siguranță – Informații utile, Chișinău 2011, pag. 4-6

2. **Corlocova E.**, Stresul post-avort-manifestări psihemoționale și atenuarea lor prin aplicarea presopuncturii auriculare; Anale științifice, Ediția 6, Vol. IIIB, Chișinău 2005, pag. 292-295

3. **Corlocova E.**, Sindromul post-avort, Anale științifice 2005, Vol.5, pag. 121-124.

4. **Christa Todea Gross, Moldovan Ilie**, Îndrumar medical și creștin al Federației Organizațiilor Ortodoxe Pro-vita, Editura Renașterea, Cluj-Napoca, 2008, pag. 99-150

5. **Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; Centrul Național de Management în Sănătate**, Evaluarea sănătății mamei și copilului, Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Republica Moldova Anul 2012. Chișinău, 2013, pag. 4-8.

6. **Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; Centrul Național de Management în Sănătate**, Evoluția sistemului de sănătate din Republica Moldova, în perioada guvernării coaliției pro-europene, anii 2009-2013, Chișinău, 2014; pag. 234-255.

7. **Ministerul Sănătății al Republicii Moldova**; Ordinul Nr.482, din 14.06.2011, mun. Chișinău, „Privind

aprobarea Standardelor pentru efectuarea întreruperii sarcinii în condiții de siguranță”, pag. 3-12.

8. **OMS 2015**, Ediția II, Avort fără riscuri-Recomandări în probleme de strategie și practică pentru sistemele de ocrotire a sănătății, Geneva, 2003; pag. 19-31,32-51

9. **Paul Blumenthal, Shelley Clark, Kurus J. Co-yaji, Charlotte Ellertson, Christian Fiala, Thambi Mazibuko, Vu Quy Nhan, Andre-Ulmann, Beverly Winikoff**, Avortul medicamentos-ghid introductiv, Genuity Health projects, Centrul de studii și Conferințe din Bellagio, 2004, pag. 30-39.

10. **Paladi Gh., Cernetchi O.** Complicațiile avortului, Bazele obstetricii fiziologice, Manual, Vol.I, Chișinău, Centrul Editorial Poligrafic, Medicina, 2006, pag. 481-488.

11. **Răilean Ludmila.** Optimizarea eficacității implementării avortului medicamentos în Republica Moldova , Teză doctor în medicină, Chișinău, 2009, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, pag. 9-13, 21.

12. **Tăutu Ludmila, Roșu V.** Avortul de la a II-a jumătate a secolului XX încoace”, Științe medicale , 3(22), septembrie 2011; pag. 83-88.

13. **Ungureanu S., Comendan Rodica.** Misoprostol pentru tratamentul avortului incomplet, Anale științifice 2005, Vol. V, pag. 162-164.

14. **Абрамченко В.В., Гусува Е.Н.** Медикаментозный аборт, Санкт-Петербург, «ЭЛБИ-СПБ», 2005, стр. 5-12,35-43,50-55.

15. **Батурин И.В.** Особенности психовегетативного статуса у девочек-подростков после аборта; Российский вестник, №.6 2008, стр. 67,68

16. **Anastasiu Diana-Maria, Berar Adina, Cimpeanu Luminița**, The incidence of immediate and long term complications at requested abortions. Journal of Experimental Medical-Surgical Research, Year XIX. Nr. 1-2/2012. Pag. 27-30.

17. **Astbury- Ward E.** Emotional and psychological impact of abortion: a critique of the literature. J. Plann Reprod Health Care 2008; 34:181-4

18. **Charles A. Ameh**, Abortion, Gynecology for less-resourced locations, Chap.13, pag. 123-133

19. **Department of Western Australia, © Women and Newborn Health Service 2007.** Termination of pregnancy-Information and legal obligations for medical practitioners, pag. 16-26

20. **Low N., Mueller M, Van Vliet HA, Kapp N.** Perioperative antibiotics to prevent infection after first-trimester abortion. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD005217

21. **Mitchell D. Creinin, MD.** Abortion, Pregnancy and Public Health; Obstetrics& Gynecology, Vol. 119, No.2, Part1, February 2012, pag.212,213.

22. **National Abortion Federation.** Management of side Effects and complications in Medical Abortion-A Guide for Triage and On-Call Staff ; Early Options, Medical Education Series, Revised September 2008, pag.1-10

23. **National Collaborating Centre for Mental Health.** Induced abortion and mental health. A systematic review of the mental health outcomes of induced abortion, including their prevalence and associated factors. Academy of Medical Royal. Colleges,2011. www.nccmh.org.uk/reports/ABORTION\_REPORT\_WEB%20FINAL.pdf.

24. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Bringing to life the best in women' s health care);** The Care of Women Requesting Induced Abortion. Evidence-based Clinical Guideline Number. ; November 2011, pag.8-10, 37-45

25. [www.slideserve.com/shasta/rodica-comendant-conferen-ar-universitar-cidsr-director-expert-oms-avortul-n-siguran](http://www.slideserve.com/shasta/rodica-comendant-conferen-ar-universitar-cidsr-director-expert-oms-avortul-n-siguran)

26. [www.dspcovasna.ro/sites/default/files/download/avort/avort.pdf](http://www.dspcovasna.ro/sites/default/files/download/avort/avort.pdf)(complicațiile avortului asupra femeii

27. [www.emedicine.medscape.com/article/795001-overview#a5](http://www.emedicine.medscape.com/article/795001-overview#a5)

28. <http://bjp.rcpsych.org/content/199/3/180>

29. <http://Psychological Issues- The Context for the Development of Post-Abortion Syndrome>

30. <http://www.womancareglobal.org/wp-content/uploads/2014/01/BMJ-2014-Paper-Fjerstad-and-Lohr.pdf>

S. Babuci, N. Dogotari  
**ASPECTE BIOLOGICE ȘI CONSIDERAȚIUNI CLINICO-EVOLUTIVE  
ÎN CHISTUL HIDATIC PULMONAR**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
(rector – academician al AȘM Ion Ababii)*

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

Hidatidoza chistică reprezintă o ciclozoonoză endemică cauzată de stadiile larvare (metacestode) ale cestodului *Echinococcus granulosus*, caracterizată prin leziuni chistice, situate în orice organ, mai frecvent fiind implicate ficatul și plămânii [20]. Considerată o afecțiune a neglijenței, legată de un nivel scăzut de salubritate, hidatidoza umană este răspândită în multe regiuni geografice ale lumii [22, 95]. Printre țările europene cu prevalență sporită a hidatidozei se numără Turcia, Grecia, Italia, Spania, Franța, România [65, 74], inclusiv Republica Moldova [76, 77]. Afectând peste trei milioane de oameni din întreaga lume și cauzând creșterea semnificativă a indicilor morbidității și mortalității [16], hidatidoza a devenit și o problemă cu impact socioeconomic și de sănătate publică [96].

În zonele endemice, incidența anuală a hidatidozei chistice variază între 1-200:100000 de locuitori [15, 19, 68], afecțiunea dată fiind responsabilă pentru aproximativ 1 % din cazurile de internare în secțiile chirurgicale [2].

În Republica Moldova, incidența morbidității prin hidatidoză constituie 4,74:100000 de populație, mai afectată fiind populația din raioanele sudice ale republicii, unde acest indice depășește media pe țară de 3-4 ori [57].

Deși cele mai multe cazuri înregistrate de chist hidatic sunt la adulți, incidența bolii și necesitatea tratamentului chirurgical sunt mai mari în rândul populației tinere de la sate [12]. Incidența reală la nivel mondial a hidatidozei la copii nu este cunoscută, în unele țări (Turcia) acest indice fiind de 150 cazuri la 100000 de copii [67].

Conform unor studii contemporane, hidatidoza hepatică prevalează față de alte forme cu 50-80 % [49, 79], inclusiv la copii [32]. Raportul de implicare ficat/plămân poate varia de la 2:1 până la 7:1 [19]. Unii autori indică prevalența la copii a chistului hidatic pulmonar (64 %), față de forma hepatică (28 %) [24, 50], și o incidență mai mare decât la adulți a chisturilor pulmonare și hepatice combinate (34,8 %) [8, 82], incidența afectării multiorganice fiind în creștere [58]. La 15-35 % dintre bolnavii cu hidatidoză hepatică se înregistrează forme clinico-evolutive avansate, cu complicații, care determină prognosticul nefavorabil

al bolii. Indicele mortalității în această afecțiune parazitara constituie circa 2 % [89].

*Echinococcus granulosus* este o tenie mică (rareori depășește 7 mm în lungime), care trăiește fixată de mucoasa intestinului subțire al gazdei definitive, formele adulte ajungând la maturitate sexuală în 4-5 săptămâni [90]. Cestodul adult constă din cap (scolex) înarmat cu 30-36 de cârlige dispuse în două rânduri, urmat de 3 proglote. Organele sexuale mature și ouăle se găsesc în proglota distală [91].

În literatura de specialitate sunt descrise câteva specii ale acestui parazit responsabile de dezvoltarea patologiei la om, inclusiv: *E. granulosus* – provoacă echinococoza chistică sau hidatidoza; *E. multilocularis* – echinococoza alveolară și *E. vogeli* și *E. oligarthrus* – echinococoza polichistică. Recent au fost identificate două specii noi, *E. felidis* și *E. shiquicus* [63, 66].

Întrucât *E. granulosus* are mai multe gazde, acest fapt sugerează prezența unor variații fenotipice considerabile ale acestei specii din punct de vedere morfologic, sub aspectul creșterii larvare *in vivo* și *in vitro*, al infectivității diferitelor gazde și al caracteristicilor biochimice [80]. Variabilitatea genetică a speciei *E. granulosus* determină existența numeroaselor variante intraspecifice, care reflectă o heterogenitate considerabilă intra- și interspecifică a genului *Echinococcus* [61]. Această variabilitate intraspecifică poate influența ciclul vital al parazitului, specificitatea față de gazdă, viteza de dezvoltare, patogenitatea, capacitatea de a iniția răspunsul imun, sensibilitatea la agenții chimioterapici, dinamica răspândirii bolii, profilul epidemiologic și metodele de control al maladiei [5, 97]. Până în prezent, au fost identificate 10 tulpini genotipice (G1 - G10) de *E. granulosus* [18, 53, 54, 85]. Genotipurile sunt grupate în 4 specii care constituie complexul *E. granulosus*: *E. granulosus sensu strictu* (G1 - G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5) și *E. canadensis* (G6 - G10). Majoritatea viermilor *E. granulosus* izolați de la om fac parte din genotipul specific pentru oaie (G1) [35, 44, 61, 87, 92].

Statisticile epidemiologice aduc dovezi tot mai pregnante că anumite variante de *E. granulosus* au o capacitate de invazie joasă sau nulă pentru organismul uman. Ca exemplu poate servi tulpina de *E.*



*granulosus* specifică pentru cai [37]. Rezultatele unor studii moleculare și izoenzimatică au confirmat obiectiv ipoteza, bazată anterior pe date epidemiologice, referitor la capacitatea de invazie sporită pentru organismul omului a tulpinii *E. granulosus* specifice pentru oi [4]. Unii autori sunt de părere că în anumite circumstanțe tulpina de *E. granulosus* specifică pentru porcine posedă o rată de invazivitate joasă pentru om. Cercetătorii polonezi, prin analiza moleculară a hidatidozei chistice, au identificat o nouă tulpină de *E. granulosus*- G9, care genotipic, cu puține diferențe, este foarte apropiată de tulpina porcină [34]. Examenul post-mortem al animalelor domestice a pus în evidență o prevalență de cinci ori mai mare a hidatidozei chistice la porcine decât la oi, ceea ce justifică ipoteza că în Polonia rezervor natural pentru *E. granulosus* sunt porcinele. În mod similar a fost demonstrată invazivitatea pentru om a tulpinilor de *E. granulosus* specifice pentru cămile și capre în Argentina [33].

Rezultatele unui alt studiu epidemiologic molecular, efectuat în baza analizei polimorfismului genelor mitocondriale (366bp), nucleare (214bp) și al genei *EgAgB4* (281-283) a *E. granulosus sensu lato*, a demonstrat o variabilitate genetică totală de 79 % între grupurile haplotipice G1-G7, ceea ce confirmă cele două ipoteze de evoluție a speciei, care nu se exclud reciproc: (a) polimorfismul haplotipurilor de *E. granulosus* este de origine ancestrală și (b) izolarea reproductivă între paraziții cu haplotipuri diferite nu este completă, ceea ce face posibil fenomenul de introgresie a genelor. Impactul acestor rezultate științifice asupra delimitării taxonomice a genului *Echinococcus* și a măsurilor de prevenție, urmează să fie analizat de specialiștii în domeniu [3, 43].

Ciclul vital al *E. granulosus* implică câinii și alte canide, care adăpostesc formele adulte ale parazitului, și erbivorele (ocasional omul) ca gazdă intermediară, unde forma larvară, metacestodă, se dezvoltă în diferite organe, mai frecvent în ficat, până la 70 % din cazuri [59]. După ce sunt ingerate de gazda intermediară, ajung în stomac unde are loc eliberarea oncosferei de embrioforul cheratinizat. Penetrând peretele intestinului subțire cu ajutorul cârligelor, oncosfera pătrunde în fluxul portal care o transportă în ficat și în alte organe. Oamenii, o verigă de impas în ciclul vital al parazitului, se infectează după contactul cu masele fecale ale gazdelor definitive sau consumând alimente contaminate cu ouăle parazitului [9, 98]. Oncosferele închistate dezvoltă un strat monocelular germinativ. Celulele acestui strat secretă la exterior un complex de proteine și polizaharide PAS-pozitive, care formează stratul acelular laminar (cuticula laminară) care protejează stratul germinativ fragil, iar în interior lichid limpede, care atinge o presiune de până la 80 cm ai coloanei de apă. Prin îmugurirea membranei germinative iau naștere capsulele proligeră, iar în interiorul lor, tot prin îmugurire se formează proto-

scolexuri. Astfel se dezvoltă hidatidoza primară [55]. *Hidatidoza secundară* se produce prin deversarea de protoscolex sau chisturilor-vice din chistul inițial în urma ruperii acestuia sau în timpul intervențiilor chirurgicale [98].

Din cauza expresiei diferitor antigeni la diferite etape de dezvoltare, gazda inintermediară, în cazul dat omul, răspunde în mod diferit la stimulii antigenici ai invaziei cu oncosfere, la transformarea oncosferei în metacestod și în perioada de metacestod matur (larvă) [90]. Procesele imunologice în această afecțiune pot fi divizate în două faze principale: faza de „stabilire”, în cursul căreia parazitul este susceptibil față de efectorii gazdei, și faza „metacestodului format”, în care parazitul provoacă leziunea cronică. În stadiile incipiente ale dezvoltării agentului parazitărilor, răspunsurile celulare pot juca un rol crucial în protecția gazdei față de infecția parazitărilor [81].

*Metacestodul* (chistul hidatic) reprezintă un chist parazitărilor, unilocular, de dimensiuni variabile (de la 1mm până la 40 cm în diametru), crescând anual în diametru cu 1-5 cm. Această structură turgescență este constituită dintr-un strat germinativ intern (membrana proligeră), susținut de stratul laminar (cuticula laminară), acelular [10, 76], înconjurat de un strat perichistic, denumit de unii autori strat adventițial sau capsulă fibroasă, format în întregime de celulele gazdei ca reacție la agresiunea parazitărilor (capsula fibroasă) [40].

Cavitatea chistului este plină cu lichid, care este principalul factor responsabil pentru stimularea antigenică. Lichidul chistului hidatic este un amestec complex de glico- și lipoproteine, carbohidrați și săruri. În acest lichid au fost identificate trei proteine: beta-hemoglobina, albumina și transferina serică. Unele dintre componentele lichidului hidatic provin de la gazdă (albumina și imunoglobulinele) sau în urma activității metabolice a metacestodului. Unele proteine specifice din lichidul chistului, cum ar fi AG5 și AGB, îi conferă proprietăți antigenice. Concentrațiile de elemente anorganice în lichidul hidatic variază în funcție de gazdă. Astfel concentrația intrachistică a ionilor de Na este aproximativ în jumătate comparativ cu cea din serul omului sănătos, iar conținutul ionilor de K, Mg și Ca depășește nivelul seric [3, 90].

Pe membrana proligeră există o multitudine de capsule germinative, în care se dezvoltă scolexuri dotate cu ventuze și cârlige. Scolexurile mature plutesc liber în lichidul chistic, provocând fenomenul „nisipului hidatic”. Din scolexuri se dezvoltă veziculele-vice de ordinele I și II, cu o structură identică cu formațiunea parazitărilor maternă. Experiențele pe animale au demonstrat că primele protoscolexuri apar după 10 luni de la infestare [26, 28]. Din motive necunoscute, unele chisturi hidatice sunt infertile și nu produc elemente germinative (protoscolexuri), aceste forme mai frecvent sunt determinate la bovine [29]. Mecanismele

care determină gradul de fertilitate al larvochistului hidatic nu sunt cunoscute, deși în cazurile de chisturi infertile au fost constatate niveluri crescute ale apoptozei [73]. Chistul hidatic, care nu conține scolexuri și vezicule, este numit acefalochist [100]. Unele studii confirmă posibilitatea dezvoltării veziculelor-fiice din protoscolexuri [10], iar altele susțin ideea dezvoltării exogene a acestora [99]. Există studii morfopatologice complexe care indică la posibilitatea de migrare a scolexurilor prin capsula laminară, aceste elemente germinative fiind depistate în grosimea capsulei fibroase, atât în cazurile de chist hidatic pulmonar [10], cât și hepatic [76].

Perichistul reprezintă stratul exterior al chistului hidatic, cunoscut și sub numele de strat adventițial sau ectochist. Celulele endoteliale inițiale, cuprinzând agentul parazitar, provoacă dezvoltarea unei capsule fibroase, care delimitează chistul parazitar de organul-gazdă. Grosimea stratului perichistic diferă în funcție de organul-gazdă, dar nu depășește câțiva milimetri. Se presupune că funcția perichistului este de protecție și de nutriție [40].

Hidatidoza pulmonară poate fi uni- sau bilaterala, unică sau multiplă, de asemenea poate coexista cu hidatidoza hepatică sau cu implicarea oricărui alt organ al corpului uman [8, 45]. Chisturile hidatice pulmonare sunt de regulă solitare (79,2 %), chisturile multiple fiind constatate în 14-30 % din cazuri. Mai frecvent este implicat plămânul drept și lobii inferiori ai ambilor plămâni (68 % din cazuri) [48, 94]. Hidatidoza pulmonară bilaterală variază între 4 % și 26,7 % [41, 75].

Chisturile hidatice pulmonare cu un diametru mai mic de 5 cm au fost constatate la 25,5 % dintre pacienți, iar cele de 5-10 cm – la 45,5 %. Chisturile cu un diametru mai mare de 10 cm sunt clasificate ca gigantice și sunt observate la 29,1 % dintre pacienții adulți [2, 39], fiind mai frecvente la copii și adolescenți [62]. Hidatidoza cu chist hidatic gigantic trebuie tratată ca o entitate clinică diferită de hidatidoza simplă din cauza complicațiilor postoperatorii frecvente și necesității unei îngrijiri prelungite [47].

Chistul hidatic pulmonar poate apărea și la copii cu malformații congenitale bronhopulmonare, inclusiv la cei cu malformație chistică adenomatoidă, caracteristicile imagistice ale malformației umbrind prezența acestuia [83].

În literatura de specialitate sunt publicate cazuri sporadice de dezvoltare concomitentă a chistului hidatic pulmonar și a tuberculozei [1], inclusiv la copii [14].

Sunt raportate cazuri de coexistență a chistului hidatic pulmonar cu infecția fungică cu *Aspergillus* [72], inclusiv în chistul hidatic complicat la copii [10], cu invazia activă și proliferarea fungilor în membrana laminară a ectochistului [38]. Această infecție fungică poate fi fatală la copiii imunocompromiși [71]. Este

descriș aspergilomul cavităților reziduale după îndepărtarea chistului hidatic pulmonar [36].

Chisturile hidatice pulmonare pot fi inițial asimptomatice, fiind diagnosticate întâmplător în timpul unei evaluări radiologice pentru alte motive [86]. Caracterul compresibil al țesutului pulmonar la copii permite chistului să atingă dimensiuni mari înainte de apariția simptomelor [47, 62]. În același timp, 90 % dintre pacienții adulți cu chisturi hidatice pulmonare au forme simptomatice ale maladiei [93], unii autori indicând că doar 1 % din pacienții adulți cu hidatidoză pulmonară sunt asimptomatici [11].

Spectrul simptomelor este determinat de dimensiunile chistului și de localizarea acestuia, de interacțiunea dintre expansiunea lui și structurile anatomice adiacente, de caracterul complicațiilor și dezvoltarea reacțiilor imunologice (astm, anafilaxie, nefropatie membranoasă secundară [13, 15]. Majoritatea chisturilor hidatice pulmonare simptomatice depășesc 5 cm în diametru. Unii pacienți adulți cu chisturi hidatice pulmonare intacte pot prezenta dureri toracice (50 %), tuse (27 %), dispnee (18 %) și febră (12 %) [52]. La copii simptome mai frecvente sunt tusea (83%), durerile toracice (37%), hemoptizia (19-26 %), febra (15 %) și fatigabilitatea [7, 25, 62]. În unele cazuri, copiii pot prezenta dureri abdominale (29 %) și erupții cutanate (17 %) [21]. Sunt descrise cazuri când pacienții cu hidatidoză pulmonară prezintă hemoptizie masivă, cauzată de eroziuni prin presiune ale unei bronhii, sau în urma efectului obstructiv al infecției bronșice sau rupturii chistului hidatic [64]. Chisturile hidatice pot determina erodarea vaselor mari, de exemplu a aortei, cauzând hemoptizie masivă [42].

Evoluția chistului hidatic pulmonar poate fi agravată de asocierea unor complicații, care pot determina rezultate clinice grave [82, 84]. Extinderea progresivă a chistului hidatic poate eroda bronhiile adiacente, care inițial nu funcționează în calitate de fistulă din cauza presiunii intrachistice și obliterării comunicării bronșice, provocând ruptura endobronșică a chistului sau intrapleurale, cu dezvoltarea pneumotoraxului sau hidropneumotoraxului [27, 78]. La copii, incidența chistului hidatic pulmonar complicat prin ruptură este mică în comparație cu adulții, rata chisturilor intacte fiind de 42,7-71 %, comparativ cu 35-52,6 % la adulți, raportul chisturilor intacte fiind 3:1 [11, 15, 31, 48]. Chistul hidatic pulmonar complicat prin ruptură endobronhială sau intrapleurale (spontană sau posttraumatică) reprezintă un eveniment grav, dezvoltând un șir de complicații parenchimotoase și pleurale, iar infecția – simptome septice, de multe ori acestea fiind principalele simptome clinice care indică deteriorarea stării pacientului [17, 82]. Ruptura chistului poate duce la eliberarea de material antigenic, provocând reacții imunologice cu dezvoltarea unei simptomatologii generalizate cum ar fi febra și reacții de hipersensibilitate acută [60], inclusiv șoc anafilactic și detresă respi-

ratorie [69]. Mai frecvent se constată ruptura chisturilor hidatice pulmonare în arborele bronșic (56,8 % din numărul total de cazuri complicate) comparativ cu cele rupte în cavitatea pleurală (43,2 %) [4]. Pacienții cu chist hidatic pulmonar complicat, în afară de tuse, dispnee și durere în piept, pot prezenta expectorație cu membrane parazitare și lichid hidatic, hemoptizie persistente, spută productivă și febră [88], iar infecția ulterioară a chistului poate duce la distrugerea purulentă totală a parazitului [78].

Ruperea în cavitatea pleurală a chistului hidatic pulmonar provoacă dezvoltarea pneumotoraxului, pleureziilor extinse sau empiemului cu declanșarea unor reacții alergice și anafilactice fatale [52]. Ruperea intrapleurală a chistului hidatic este numită și hidatidotorax [46].

Implicarea pleurală a chistului hidatic poate fi sub forma de infestare primară (chist hidatic toracic extrapulmonar) sau secundară, dezvoltată la un pacient care a avut anterior o intervenție chirurgicală pentru hidatidoze pulmonare [6, 70].

Coexistența chistului hidatic pulmonar cu cel hepatic (chist hidatic hepatopulmonar) se întâlnește în 7-18 % din cazuri și constituie o entitate distinctă față de localizările separate ale hidatidozei, ridicând unele probleme de terapeutică chirurgicală [30, 51].

Chistul hidatic hepatopulmonar cumulează particularitățile evolutive ale chistului hidatic pulmonar și ale celui hepatic, evoluând mulți ani asimptomatic sau cu manifestări nespecifice, fiind diagnosticat întâmplător sau cu ocazia unei complicații [30]. Manifestările clinice ale chistului hidatic hepatopulmonar pot fi polimorfe și depind în principal de faza de dezvoltare a parazitului, de caracterul răspunsului nespecific al organismului la oncosfera inoculată, precum și de viteza de creștere, numărul, dimensiunile și localizarea larvochisturilor, de complicațiile asociate. După cum afirmă mai mulți autori, boala poate evolua asimptomatic sau cu o simptomatologie gravă, potențial fatală [80].

Așadar, analiza literaturii de specialitate ne permite de a conchide că pentru echinococoză pulmonară și în formele coexistente hepatice, îndeosebi în cazurile însoțite de complicații, sunt caracteristice un șir de modificări funcționale care au la bază mai mulți factori, inclusiv: comprimarea mecanică a structurilor tisulare și anatomice, leziunile degenerativ-distructive parenchimotoase, asocierea modificărilor toxice și imunologice etc., care determină aspectele clinico-evolutive ale maladiei.

## Bibliografie

**1. Abraham V.J., Mathur R.M., Sisodia A. et al.** Coexistent pulmonary hydatid disease and tuberculosis in an adult male. *Egyptian J. Chest Dis. Tuberc.* 2013. 62:651-3.

**2. Ahmadi N.A., Badi F.** Human hydatidosis in Tehran, Iran: a retrospective epidemiological study of surgi-

cal cases between 1999 and 2009 at two university medical centers. *Trop. Biomed.* 2011. 28:450-6.

**3. Ammann R.W., Eckert J.** Cestodes: Echinococcus. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 1996. 25:655-89.

**4. Amri M., Aissa S.A., Belguendouz H. et al.** *In vitro* antihydatic action of gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) is dependent on nitric oxide (NO) pathway. *J. Int. Cytokine Res.* 2007. 27(9):781-7.

**5. Andresiuk M.V., Ponce Gordo F., Cuesta Bandera C. et al.** Echinococcus granulosus: biological comparison of cattle isolates from endemic regions of Argentina and Spain. *Rev. Argent. Microbiol.* 2009. 41:218-25.

**6. Aribas OK, Kanat F, Turk E, Kalayci M.U.** Comparison between pulmonary and hepatopulmonary hydatidosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. 21(3):489-96.

**7. Arroud M., Afifi M.A., El Ghazi K. et al.** Lung hydatid cysts in children: comparison study between giant and non-giant cysts. *Pediatr. Surg. Int.* 2009. 25:37-40.

**8. Aslanabadi S., Zarrintan S., Abdoli-Oskouei S. et al.** Hydatid cyst in children: A 10-year experience from Iran. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2013. 10:140-4.

**9. Aziz A., Zhang W., Li J. et al.** Proteomic characterisation of Echinococcus granulosus hydatid cyst fluid from sheep, cattle and humans. *J. Proteom.* 2011. 74:1560-72.

**10. Babuci S.** Argumentarea patogenetică și clinicomorfologică a tratamentului medico-chirurgical în hidatidoză pulmonară la copil. Teza Dr. Hab. Med. Chișinău. 2005.

**11. Bagheri R., Haghi S.Z., Amini M. et al.** Pulmonary Hydatid cyst: analysis of 1024 case. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. 59(2):105-9.

**12. Bakal A., Kazez A., Akyol M. et al.** A portable ultrasound based creening study on the prevalence and risk factors of cystic echinococcosis in primary school children in East Turkey. *Acta Tropica.* 2012. 123:91-5.

**13. Basavana G.H., Siddesh G., Jayaraj B.S., Jrishnan M.G.** Ruptured hydatid cyst of lung. *JAPI.* 2007. 55:141-5.

**14. Begum T., Afroza S., Ahmed F. et al.** Pulmonary hydatid cysts and tuberculosis in a child – a case report. *J. Bangl. Coll. Phys. Surg.* 2011. 29:102-5.

**15. Bekci T.T.** Diagnosis and treatment of human hydatid disease. *Eur. J. Gen. Med.* 2012. 9:15-20.

**16. Belhassen-Garcia M., Romero-Alegria A., Velasco-Tirado V. et al.** Study of hydatidosis-attributed mortality in endemic area. *PLoS ONE.* 2014. 9(3):e91342. Doi:10.1371/journal.pone.0091342.

**17. Bouchikh M., Achir A., Maida M. et al.** Intrapleural rupture of pulmonary hydatid cysts. *Rev. Pneumol. Chir.* 2014. 70(4):203-7.

**18. Bowles J., Blair D., MacManus D.P.** Genetic variants within the genus Echinococcus identified by mitochondrial sequencing. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1992. 54:165-74.

- 19. Brunetti E., Kern P., Vuiton D. A.** Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*. 2010. 114:1/16.
- 20. Budke C.M., Carabin H., Ndimubanzi P.C. et al.** A systemic review of the literature on cystic echinococcosis frequency worldwide and its associated clinical manifestations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013. 88(6):100-27.
- 21. Çakır D., Çelebi S., Gürpınar A. et al.** Evaluation of cases with hydatid diseases. *J. Pediatr. Inf.* 2009. 3:104-8.
- 22. Cappello E., Cacopardo B., Caltabiano E. et al.** Epidemiology and clinical features of cyclic hydatidosis in Western Sicily: a ten-year review. *World J. Gastroenterol.* 2013. 19(48):9351-8.
- 23. Carmena D., Benito A., Eraso E.** Antigens for the immunodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection: An update. *Acta Tropica*. 2006. 98:74-86.
- 24. Cevik M., Boleken M.E., Kurcuoglu C. et al.** Pulmonary hydatid disease is difficult recognized in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2014. 30(7):737-41.
- 25. Ciubotaru M.D., Luca M., Cobzaru R.G.** Surgical management of pulmonary hydatidosis in children. *Rev. Med. Chir. Sco. Med. Nat. Iasi.* 2014. 118(3):753-8.
- 26. Cumino A., Elissondo M., Denegri G.** Flubendazole interferes with wide spectrum of cell homeostatic mechanisms in *Echinococcus granulosus* protoscolexes. *Parasitol. Intern.* 2009. 58: 270-7.
- 27. Dagfous H., Zendah I., Kahloul O., Tritar-Cherif F.** Pleural complications of pulmonary hydatid disease. *Tunis Med.* 2014. 92(1):6-11.
- 28. Dar F.K., Alkarmi T.** Public health aspects of cystic echinococcosis in Arab countries. *Acta Trop.* 1997. 67:125-32.
- 29. Daryani A., Sharif M., Amouei A., Nasrolahei M.** Fertility and viability rates of hydatid cysts in slaughtered animals in the Mazandaran Province, Northern Iran. *Trop. Anim. Health Prod.* 2009. 41:1701-5.
- 30. Diaconescu S., Barbuță O., Vasca B. et al.** Coexistența chistului hidatic pulmonary cu cel hepatic. *J. Chir. Iași.* 2011. 7(2):274-8.
- 31. Dincer S.I., Demir A., Sayar A. et al.** Surgical treatment of pulmonary hydatid disease: a comparison of children and adults. *J. Pediatrurg.* 2006. 41:1230-6.
- 32. Djuricic S.M., Grebeldinger S., Kafka D.I. et al.** Cystic echinococcosis in children - The seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia. *Parasitol. Int.* 2010. 59:257-61.
- 33. Dorny P., Praet N., Deckers N., Gabriel S.** Emerging food-borne parasites. *Vet. Parasitol.* 2009. 163:196-206.
- 34. Durakbasa C.U., Sander S., Sehiralti V. et al.** Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. *Pediatr. Surg. Int.* 2006. 22(2):173-8.
- 35. Eckert J., Deplazes P.** Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. 17:107-35.
- 36. El Hammoumi M., Traibi A., El Oueriachi F. et al.** Surgical treatment of aspergilloma grafted in hydatid cyst cavity. *Rev. Poer. Pneumol.* 2013. 19(6):281-3.
- 37. Elissondo M.C., Albani C.M., Gende L. et al.** Efficacy of thymol against *Echinococcus granulosus* protoscolexes. *Parasitol. Int.* 2008. 57:185-90.
- 38. Garcia M.B., Lledias J.P., Perez I.G. et al.** Primary superinfection of hydatid cyst – clinical setting and microbiology in 37 cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010. 82:376-8.
- 39. Ghallab N.H., Alsabahi A.A.** Giant viable hydatid cyst of the lung: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2008. 2:239. Doi:10.1186/1752-1947-2-359.
- 40. Golzari S.E.J., Sokouti M.** Pericyst: the outermost layer of hydatid cyst. *World J. Gastroenterol.* 2014. 20(5):1377-8.
- 41. Gupta R.K., Gupta R.** Bilateral pulmonary cyst in a child. *JK Sci.* 2008. 10(2):91-3.
- 42. Harris D.G., Van Vuuren W.M., Augustyn J., Rossouw G.J.** Hydatid cyst fistula into the aorta presenting with massive hemoptysis: case report and literature review. *J. Cardiovasc. Surg. (Toronto)*. 2001. 42:565-7.
- 43. Hosseinzadeh S., Fazeli M., Hosseini A., Shekarforoush S.S.** Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in South of Iran. *Open J. Vet. Med.* 2012. 2:201-6.
- 44. Huttner M., Nakao M., Wassermann T. et al.** Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* Orllepp, 1937 (Cestoda: Taeniidae) from the African Lion. *Int. J. Parasitol.* 2008. 38:861-8.
- 45. Iorga C., Strâmbu V., Pușcu C. et al.** Chist hidatic pulmonar – prezentare de caz. *Pneumologia*. 2011. 60:51-3.
- 46. Joshi J.M.** Hydatidotorax. *Lung India.* 2011. 28(4):315-6.
- 47. Karaoglanoglu N., Kurkcuoğlu I.C., Gorguner M. et al.** Giant hydatid lung cysts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. 19(6):914-7.
- 48. Karavdic K., Gusca S.** Surgical treatment of pulmonary hydatid disease in children – a retrospective study. *Med. Arh.* 2011. 65(1):16-9.
- 49. Kayal A., Hussain A.** A comprehensive prospective clinical study of hydatid disease. *ISRN Gastroenterol.* 2014. Art. ID 5147757. 5 pag. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/514757>.
- 50. Khan M.Y., Khan M.J., Maroof S.A. et al.** Surgical management of hepatic hydatid cyst in children. *JPMI.* 2008. 22(2):144-7.
- 51. Khurana M.S., Narang G.S., Ded K.S., Kaur L.** Ruptured Hydatid cyst of lung. *Curr. Pediatr. Res.* 2012. 16(2):156-8.
- 52. Kuzucu A., Soysal O., Ozgel M, Yologlu S.** Complicated hydatid cysts of the lung: clinical and therapeutic issues. *Ann. Thorac. Surg.* 2004. 77(4):1200-4.

- 53. Latif A.A., Tanveer A., Maqbool A. et al.** Morphological and molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in livestock and humans in Punjab, Pakistan. *Vet. Parasitol.* 2010. 170:44-9.
- 54. Lavikainen A., Lehtinen M.J., Meri T. et al.** Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology.* 2003. 172 (Pt3):207-15.
- 55. Lewal D.B.** Hydatid disease: biology, pathology, imaging and classification. *Clin. Radiol.* 1998. 53:863-74.
- 56. Li J., Ju Y., Wang X. et al.** Analysis of the chemical components of hydatid fluid from *Echinococcus granulosus*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2013. 46(5):605-10.
- 57. Lungu V.** Aspecte legate de Hydatidosis humanis în Republica Moldova. *Sc. Parasit.* 2009. 1-2:21-5.
- 58. Mahmoudi S., Elikae S., Keshavarz H. et al.** Pediatric hydatidosis in Iranian Referral Pediatrics Center. *Iran. J. Parasitol.* 2012. 7(2):87-91.
- 59. Mandal S., Mandal M.D.** Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Asian Pacif. J. Trop. Med.* 2011. Pp. 253-60.
- 60. Michas G., Varytimiadi E., Varytimiadi A. et al.** Pulmonary echinococcosis presenting as a pulmonary mass with chest pain, fever and non-productive cough. *Arch. Hellenic Med.* 2013. 30(2):225-8.
- 61. M'irad S., Oudni-M'irad M., Filisetti D. et al.** Molecular identification of *Echinococcus granulosus* in Tunisia: first record of the Buffalo Strain (G3) in human and bovine in the country. *Open Vet. Sci. J.* 2010. 4:27-30.
- 62. Montazeri V., Sokouti M., Rashidi M.R.** Comparison of pulmonary hydatid disease between children and adults. *Tanaffos.* 2007. 6(1):13-8.
- 63. Moro P., Schantz P.M.** Echinococcosis: a review. *Int. J. Inf. Dis.* 2009. 13:125-33.
- 64. Narayanappa D., Rajani H.S., Anilkumar M.G., Mamatha S.** Massive hemoptysis in a child: an unusual presentation of hydatid cyst. *Int. J. Med. Public Health.* 2014. 4:304-6.
- 65. Neghina R., Neghina A.M., Marincu I., Iacobiciu I.** Epidemiology and history of human parasitic diseases in Romania. *Parasitol. Res.* 2011. 108:1333-46.
- 66. Nunnari G., Pinzone M.R., Gruttadauria S.** Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J. Gastroenterol.* 2012. 18(13):1448-58.
- 67. Ok U.Z., Ozkol M., Kilimcioglu A.A. et al.** A province-based study using sampling method to investigate the prevalence of cystic echinococcosis among primary school children in Manisa, Turkey. *Acta Trop.* 2007. 103:116-22.
- 68. Oral A., Yigiter M., Yildiz A. et al.** Diagnosis and management of hydatid liver disease in children: a report of 136 patients with hydatid disease. *J. Pediatr. Surg.* 2012. 47:528-34.
- 69. Ozdemir A., Bozdemir Ş.E., Akbiyik D. et al.** Anaphylaxis due to ruptured pulmonary hydatid cyst in a 13-year-old boy. *Asia Pac. Allergy.* 2015. 5:128-31.
- 70. Ozyurtkan M.O., Kocyiğit S., Cakmak M. et al.** Case report: secondary pleural hydatidosis. *Turk. Parazitol. Der.* 2009. 33(2):177-8.
- 71. Pacharn P., Pacharn Punchama, Rongviriyapanich C., Bryce T.J.** Pediatric pulmonary and thoracic aspergillosis. *Siriraj Med. J.* 2011. 63:34-8.
- 72. Pandey P., Dixit A.K., Tanwar A., Manajan N.C.** Pulmonary echinococcal cyst a filamentous fungus co-infection. *Ghana Med. J.* 2013. 47(3):148-52.
- 73. Paredes R., Jiménez V., Cabrera G. et al.** Apoptosis as a possible mechanism of infertility in *Echinococcus granulosus* hydatid cysts. *J. Cell Biochem.* 2007. 100:1200-9.
- 74. Petrone L., Cuzzi G., Colace et al.** Cystic echinococcosis in a single tertiary care center in Rome, Italy. *HPC. BioMed. Res. Int.* 2013. Art. ID 978146. 9. Pag. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/978146>.
- 75. Petrov D.B., Terzinacheva P.P., Djambazov V.I. et al.** Surgical treatment of bilateral hydatid disease of the lung. *Eur. J. Cardiorac. Surg.* 2001. 19:918-23.
- 76. Petrovici V.** Particularități clinico-morfologice ale hidatidozei hepatice la copil. *Tez. Doc. Med. Chișinău-* 2012. 170 p.
- 77. Prisacari V., Pânteă V., Lungu V., Iarvoiu P.** Echinococoză (hidatidoză): etiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament, epidemiologie și profilaxie. *Ind. metod. Chișinău.* 2012. 29 p.
- 78. Puri D., Mandal A.K., Kaur H.P., Mahant T.S.** Ruptured hydatid cyst with an unusual presentation. *Case rep. Surg.* 2011. Art. ID 730604. 4 pag. [Doi:10.1155/2011/730604](https://doi.org/10.1155/2011/730604).
- 79. Ranjan R., Chowdhary P., Pandey A. et al.** Recurrent hydatid cyst of liver with asymptomatic concomitant hydatid cyst of lung: an unusual presentation – case report. *Iran. J. Parasitol.* 2015. 10(1):136-40.
- 80. Rinaldi F., Brunetti E., Neumayr A. et al.** Cystic echinococcosis of the liver: a primer for hepatologists. *World J. Hepatol.* 2014. 6(5):293-305.
- 81. Rogan M.T., Craig P.S., Zehly E. et al.** In vitro killing of taeniid oncospheres, mediated by human sera from hydatid endemic areas. *Acta Tropica.* 1992. 51(3-4):291-6.
- 82. Santivaner S., Garcia H.H.** Pulmonary cystic echinococcosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. 16(3):257-61.
- 83. Sarin Y.K., Sinha S., Bhalotra A.R. et al.** Giant hydatid cyst within a congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *APSP J. Case Rep.* 2013. 4(2):14.
- 84. Sayir F., Cobanoglu U., Sehitogullari A.** Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts, which perforated to the pleura. *Eurasian J. Med.* 2012. 44:79-83.
- 85. Scott J.C., Stefaniak J., Pawlowski Z.S. et al.** Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a genotypic group

(G9) of *Echinococcus granulosus*. Parasitology. 1997. 114:37-43.

**86. Shameem M., Akhtar J., Bhargava R. et al.** Ruptured pulmonary hydatid cyst with anaphylactic shock and pneumothorax. Respir. Care. 2011. 56(6):863-5.

**87. Sharma M., Sehgal R., Fomda B.A. et al.** Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* cysts in North Indian patients identification of G1, G3, G5 and G6 genotypes. Plos. Negl. Trop. Dis. 2013. 7(6):e2262. doi:10.1371/journal.pntd.0002262.

**88. Showkat H.I., Sarmast A.H., Amin A. et al.** Hydatid lung cyst in a 5-year-old boy presenting with prolonged fever. SAJCH. 2012. 6(1):23-5.

**89. Silva M.A., Mirza D.F., Bramhall S.R. et al.** Treatment of hydatid disease of the liver. Dig. Surg. 2004. 21:227-34.

**90. Siracusano A., Delunardo F., Teggi A., Ortona E.** Host-parasite relationship in cystic echinococcosis: an evolving story. Clin. Develop. Immunol. 2012. Art. ID639362, 12 pag. doi:10.1155/2012/639362

**91. Tagliacozzo S., Miccini M., Bonapasta S.A. et al.** Surgical treatment of hydatid disease of the liver: 25 years of experience. Am. J. Surg. 2011. 201:797-804.

**92. Thompson R.C.** The taxonomy, phylogeny and transmission of *Echinococcus*. Exp. Parasitol. 2008. 119:439-46.

**93. Tor M., Ozvaran K., Ersoy Y. et al.** Pitfalls in the diagnosis of complicated pulmonary hydatid disease. Resp. Med. 2001. 95(3):237-9.

**94. Usluer O., Ceylan K.C., Kaya S. et al.** Surgical management of pulmonary hydatid cysts. Tex. Heart Inst. J. 2010. 37(4):429-34.

**95. Wang Q., Huang Y., Huang L. et al.** Review of risk factors for human echinococcosis prevalence on the Qinghai-Tibet Plateau; China: a prospective for control options. Infect. Dis. of poverty. 2014. 3:3. <http://www.idpjournals.com/content/3/1/3>.

**96. Yildiz A., Oral A., Akin M. et al.** A cystic mass does not always mean hydatid cyst in endemic areas. Eurasian J. Med. 2014. 46:64-6.

**97. Yildiz K., Gurcan S.** The detection of *Echinococcus granulosus* strains using larval rostellar hook morphometry. Turk. Parasitol. Der. 2009. 33(2):199-202.

**98. Zhang W., Wen H., Li J. et al.** Immunology and immunodiagnosis of cystic echinococcosis: an update. Clin. Develop. Immunol. Vol. 2012. Art. ID 101895, 10 pag. doi:10.1155/2012/101895.

**99. Дейнека И.Я.** Эхинококкоз человека. М. 1968.

**100. Поляков В.Е., Лысенко А.Я., Константинова Т.Н., Авдюхина Т.И.** Однокамерный эхинококкоз у детей и подростков. Детская хир. 2002. №5. С.34 - 39.



Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu, Rodica Certan-Bejan, V. Moșin jr., I. Bologan  
**METODE DE SCREENING GENETIC PRENATAL. TESTELE DUBLU, TRIPLU ȘI CVADRUPLU**  
*Centrul Medical „Repromed”*

## SUMMARY

### PRENATAL GENETIC SCREENING METHODS. DOUBLE, TRIPLE AND QUADRUPLE TESTS

**Keywords:** antenatal screening, double test, triple test, ecography, pregnancy, fetal malformations, Down syndrome

*Antenatal screening of the hereditary diseases and congenital malformations during the first and second trimester of pregnancy is an important tool for evaluation of intrauterine fetal condition. Special attention is paid to the principles of antenatal screening organization, echographic markers and biochemical methods of fetal development assessment. Antenatal genetic screening includes fetal ultrasound and biochemical screening (estimation of certain plasmatic markers, which fluctuate in cases of certain fetal diseases).*

*There are several types of screening (depending on number of performed biochemical tests): double test (combined test), triple test and quadruple test. Screening tests are not pretending to be the source of the final diagnosis. They rather give a possibility to identify the group of pregnant with an increased risk of certain fetal pathologies, which require specific diagnostic methods.*

*The current recommendations are presented for general practitioners, gynaecologists, specialist in genetics and for patients.*

## РЕЗЮМЕ

### МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА. ДВОЙНОЙ, ТРОЙНОЙ И ЧЕТВЕРНОЙ ТЕСТЫ

**Ключевые слова:** пренатальный скрининг, двойной тест, тройной тест, УЗИ, беременность, аномалии плода, синдром Дауна

*Пренатальный скрининг наследственных и врожденных заболеваний в первом и втором триместре беременности, способствует получению дополнительной информации относительно здоровья плода. Особое внимание уделено принципам организации пренатального скрининга, ультразвуковых маркеров и биохимических методов диагностики развития плода. Пренатальный генетический скрининг включает в себя ультразвуковой и биохимический скрининг, то есть определение серологических маркеров, изменяющихся при некоторых патологиях.*

*Есть несколько типов скрининга: двойной тест (комбинированный тест), тройной тест и четверной тест – в зависимости от количества биохимических показателей.*

*Скрининговые тесты не предназначены для обеспечения окончательного диагноза, а для выявления беременных женщин, имеющих высокий риск при некоторых патологиях плода, которым рекомендуется диагностические исследования.*

*Статья содержит рекомендации как для семейных врачей, гинекологов и генетиков, так и для пациентов.*

**Introducere.** Detectia prenatală a defectelor fetale congenitale rămâne una din cele mai importante probleme ale asistenței perinatale. În prezent, pentru identificarea anomaliilor cromozomiale fetale se utilizează o gamă variată de metode de screening și diagnostic prenatal.

**Screeningul prenatal** constă în selectarea femeilor gravide cu un risc crescut pentru apariția unor patologii ale fătului, și cărora li se vor recomanda anumite

investigații mai complexe sau analize de diagnostic. Testele de screening pentru identificarea sarcinilor cu anumite anomalii fetale de origine cromozomială și a altor patologii congenitale, cum ar fi trisomiile 13, 18 și 21 sau defectele de tub neural, sunt recomandate tuturor gravidelor. Investigația respectivă include în sine câteva examinări ecografice și analiza biochimică a sângelui [1, 2].

**Utilitatea metodei:** este neinvazivă, inofensivă

pentru mamă și făt, nu necesită proceduri sofisticate și costisitoare, este accesibilă majorității femeilor și permite obținerea unor informații suplimentare privitor la starea de sănătate a fătului.

### Evoluția screeningului prenatal

Screeningul prenatal a debutat odată cu descoperirea de către cercetătorii britanici, la începutul anului 1970, a faptului că defectele de tub neural (anencefalia, spina bifida și encefalocelul) sunt asociate cu creșterea concentrației de alfa-fetoproteină (AFP) în lichidul amniotic și serul matern. Ulterior, un nivel

crescut de AFP a fost observat și în alte defecte, ca cele ale tractului urinar și ale peretelui abdominal anterior. În 1984, un nivel redus al AFP seric matern a fost utilizat drept test de screening pentru sindromul Down. Creșterea sensibilității detecției trisomiilor s-a produs odată cu determinarea în paralel a estriolului matern și a gonadotropinei corionice umane (HCG).

Mai târziu, s-a constatat prezența dismorfiiilor ce pot fi depistate ecografic, motiv pentru care markerilor serici li s-au adăugat markeri ecografici. Ultrasonografia a devenit rapid o modalitate foarte utilă și cu răspândire extrem de largă în screeningul prenatal [3, 4].

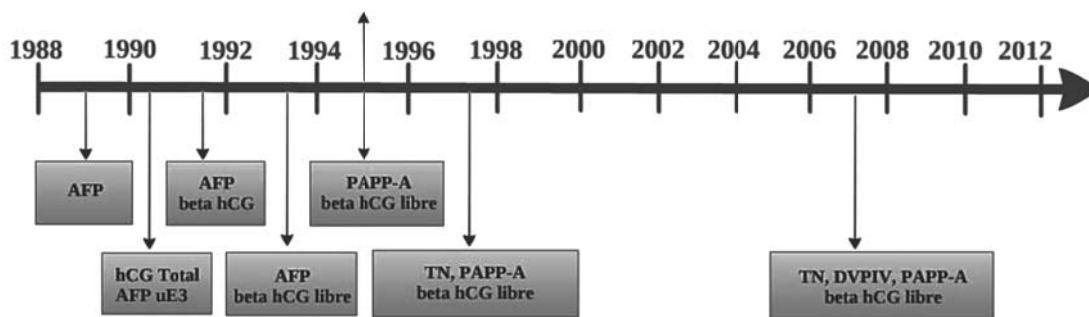


Fig. 1. Evoluția screeningului prenatal

### Indicații pentru screeningul prenatal

Principalele situații în care se recomandă efectuarea testelor de screening prenatal pentru depistarea malformațiilor congenitale sunt:

- istoric familial de copii născuți cu anomalii cromozomiale;
- istoric familial de mutații genetice specifice;
- cosangvinitatea parentală;
- unul dintre părinți este purtător al unei patologii cromozomiale (translație, inversie);
- vârsta maternă avansată (> 35 ani);

- anamneza avortului spontan habitual ( $\geq 2$  avorturi spontane);
- femeia gravidă a fost expusă la teratogeni (medicamente, infecții, radiație și factori de mediu) în primul trimestru de sarcină;
- femeia gravidă este expusă la infecții virale, ca rubeola sau citomegalovirusul;
- femeia gravidă e afectată de diabet zaharat tip 1, epilepsie sau distrofie miotonică;
- date anormale ale ecografiei fetale (sugestive pentru malformații congenitale);
- vârsta tatălui avansată (> 55 ani).

Tabelul 1.

### Performanța diferitelor metode de screening pentru trisomia 21 (Kypros H. Nicolaides)

Metoda de screening	Rata de detecție (%)	Rata rezultatelor fals pozitive (%)
VM (vârsta mamei)	30	5
<b>Primul trimestru</b>		
VM + NT fetală	75–80	5
VM + free $\beta$ -hCG și PAPP-A	60–70	5
VM + NT + free $\beta$ -hCG și PAPP-A (testul combinat)	85–95	5
Testul combinat + oasele nazale + flux tricuspidian sau flux duct venos	93–96	2,5
<b>Trimestrul al doilea</b>		
VM + AFP, hCG, uE3 (triplul test)	60–65	5
VM + AFP, hCG, uE3, inhibina A (cvadruplul test)	65–70	5
VM + NT + PAPP-A (11-13 săptămâni) + cvadruplul test	90–94	5

Notă: VM – vârsta mamei; NT – transluțența nucală.



### Screeningul după vârsta maternă

Riscul pentru mai multe aneuploidii crește cu avansarea în vârstă. Însă acest risc scade cu creșterea vârstei gestaționale, deoarece 30% din feții cu trisomie 21 (sindromul Down) și 80% din cei cu trisomia 18 (sindromul Edwards) și trisomia 13 (sindromul Patau) decedează *in utero*, între 12 săptămâni de gestație până la naștere. În cazul feților euploizi acest risc este de 1-2% și scade cu vârsta gestațională.

Riscul estimativ pentru trisomiile 21, 18 și 13 pentru femeile de vârstă de 20 ani la 12 săptămâni de gestație este de 1/1000, 1/2500 și 1/8000 respectiv, iar la naștere este de 1/1500, 1/18000 și 1/42000 respectiv. Riscul aneuploidiilor pentru femeile cu vârsta de 35 ani la 12 săptămâni de gestație este de 1/250, 1/600 și 1/1800, iar la naștere este de 1/350, 1/4000 și 1/10000. Incidența sindromului Turner nu prezintă asocieri cu vârsta maternă și are o prevalență de 1/1500 la 12 săptămâni și 1/4000 la 40 săptămâni [2, 6, 11, 12].

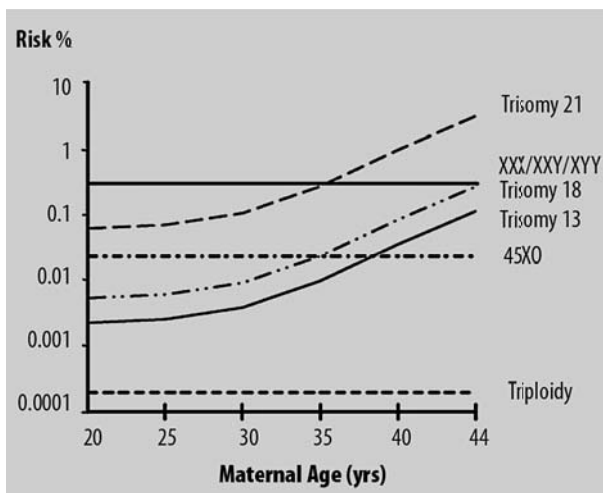


Fig. 2. Frecvența anomaliilor fetale cromozomiale, în funcție de vârsta mamei

### Markeri de trimestrul I

Perioada optimă pentru **dublul test** sau **testul combinat**, în primul trimestru de sarcină, este între 11 - 13 săptămâni + 6 zile. Astfel, termenul sarcinii trebuie calculat cât mai exact posibil, deoarece perioada de efectuare a testelor este limitată.

### SCREENINGUL DUPĂ MARKERII ECOGRAFICI

#### Transluența nucală.

Screeningul transluenței nucleale (NT) este un marker ecografic de diagnostic prenatal, care măsoară spațiul „transluent” al regiunii cefei fătului (regiune anatomică cuprinsă între tegument și coloana vertebrală cervicală). Acest marker este util în diagnosticul sindromului Down sau al altor anomalii congenitale, așa cum sunt cardiopatiile congenitale.

### Incidența trisomiei în raport cu vârsta maternă

Vârsta maternă	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
15-19	1:1600	1:17000	1:33000
20-24	1:1400	1:14000	1:25000
25-29	1:1100	1:11000	1:20000
30-34	1:700	1:7100	1:14000
35-39	1:240	1:2400	1:4800
40-44	1:70	1:700	1:1600
45-49	1:20	1:650	1:1500

Pentru anomaliile cromozomilor sexuali (47,XXX, 47,XXY și 47,XYY) nu au fost demonstrații de creștere a incidenței cu creșterea vârstei materne. Așadar, rata de detecție a anomaliilor congenitale bazate pe vârsta maternă avansată (peste 35 ani) este de 30%, cu o rată de rezultate fals pozitive de 5%.

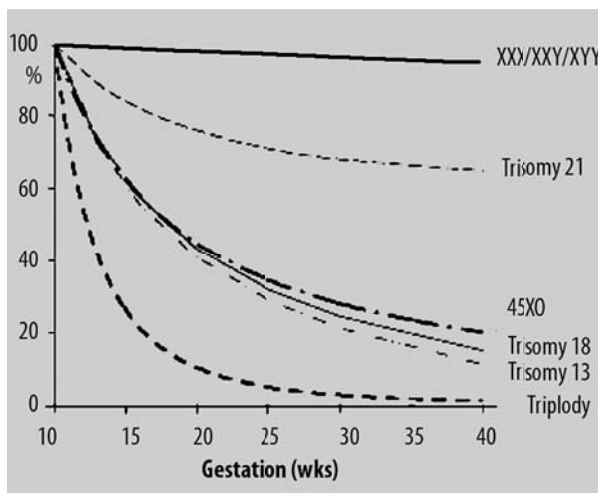


Fig. 3. Frecvența anomaliilor fetale cromozomiale, în funcție de vârsta gestațională. Liniile reprezintă riscul relativ comparativ cu riscul anomaliilor fetale cromozomiale la 10 săptămâni de sarcină

Pentru prima dată fenomenul sonografic al transluenței nucleale a fost descris de Benacerraf în 1980 la fetușii cu trisomia 21 în trimestrul II de sarcină. În 1989, Bronshtein et al. au descris asocierea creșterii transluenței nucleale din trimestrul I de sarcină cu aneuploidia fetală. Cele mai intensive studii în acest domeniu au fost începute de Nicolaides în anii 1990.

Până în prezent au fost efectuate un șir de cercetări îndreptate spre elucidarea patofiziologiei creșterii transluenței nucleale, studierea asocierii transluenței nucleale mărite cu anomaliile cromozomiale, rolul acestui marker în diagnosticul genetic prenatal. Transluența nucală poate crește în urma mai multor mecanisme: anomalii structurale cardiovasculare și/sau anomalii de activitate miocardică, anomalii de compoziție a țesutului conjunctiv, anomalii sau întârziere în formarea țesutului limfatic, creșterea presiunii intratoraxice.

cice, scăderea mișcărilor fetale, hipoproteinemie fetală, anemie fetală, infecție fetală. Aceste mecanisme pot acționa separat sau în grup. Spre exemplu, în cazul sindromului Down, anomalii ale țesutului conjunctiv și ale sistemului limfatic sunt determinate în pereche cu defectele cardiovasculare.

Majoritatea cercetătorilor recomandă scanarea translučenței nucale în perioada dintre 11 și 13+6 săptămâni de gestație, corespunzând lungimii craniocaudale (CRL) cuprinse între 45 și 84 mm. Valorile anormale sunt acelea care depășesc 2,5-3 mm. Creșterea grosimii translučenței nucale este în directă proporționalitate cu riscul de anomalie cromozomială. Dar, o parte din feții cu translučența nucală crescută pot fi absolut normali. Astfel, translučența nucală nu poate servi drept diagnostic definitiv, ci doar drept marker pentru posibile anomalii fetale. Translučența nucală se consideră a fi cel mai puternic marker unic pentru anomalii cromozomiale. Folosind doar măsurarea translučenței nucale, se poate atinge o rată de detecție a trisomiei 21 de 75%. Acuratețea de detecție a sindromului Down, prin evaluarea translučenței nucale împreună cu markerii serici materni free beta-hCG și PAPP-A, este de 85-90% [5, 7, 8, 11].

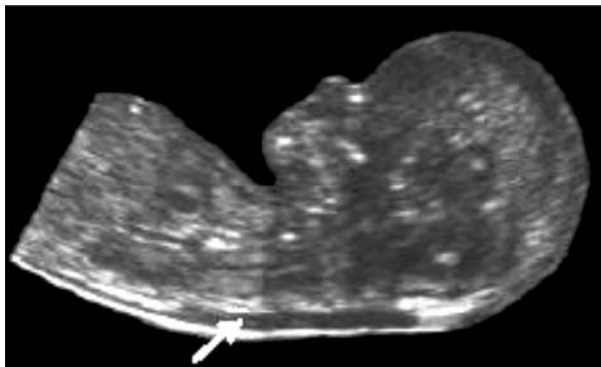


Fig. 4. Translučența nucală (NT)

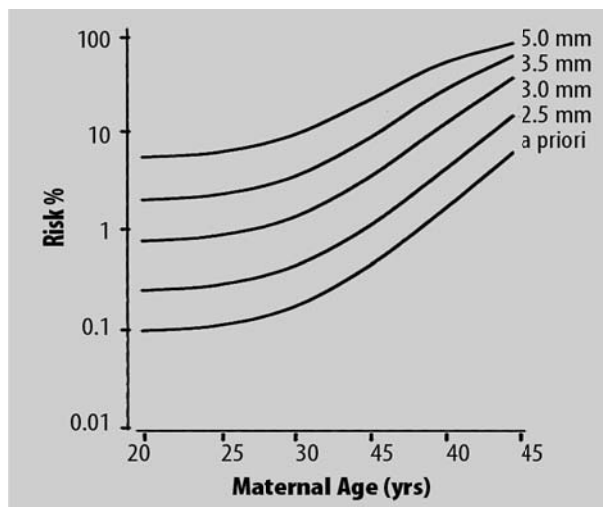


Fig. 5. Riscul trisomiei 21 la făt, la 12 săptămâni de sarcină, în funcție de vârsta pacientei și diverse mărimi ale translučenței nucale

### Osul nazal.

Osul nazal fetal poate fi vizualizat în intervalul 11-13+6 săptămâni de sarcină. Lipsa sau dimensiunile mici ale osului nazal au fost descrise la 60-70% din feții cu sindrom Down, la 50% din feții cu trisomie 18 și la 30% din cazurile de trisomie 13.

Nu se cunoaște mecanismul exact din sindromul Down care ar duce la anomalii ale osului nazal. Totuși, studiile privind semnificația absenței osului nazal au fost făcute până în prezent doar în populații preselecate, cu risc crescut pentru malformații congenitale și rezultatele lor trebuie verificate în studii pe populația generală. În plus, examinarea osului nazal este dificilă din punct de vedere tehnic chiar și pentru specialiști cu experiență [7, 9, 11].

### Velocimetria ductului venos.

Ductul venos este un vas de sânge ce funcționează numai în viața intrauterină, în interiorul ficatului, permițând trecerea sângelui oxigenat care vine de la placentă direct către inimă și, de aici, către creierul fătului. Peretele acestui vas este extrem de reactiv la diferiți stimuli, îngustând sau lărgind dimensiunile vasului și reglând cantitatea de sânge ce îl traversează, în funcție de necesitățile organismului fetal. Acest flux de sânge depinde de starea de oxigenare a fătului (deci de starea de bine a acestuia), de funcția inimii, de hemodinamica sângelui în ficat.

Alterarea profilului de curgere pe ductul venos poate fi unul dintre markerii cei mai specifici pentru sindromul Down. Absența sau inversarea fluxului pe ductul venos în timpul contracției atriale este considerată anormală și a fost sugerată utilizarea ei drept marker pentru aneuploidie. Această patologie a fost identificată la aproximativ 90% dintre feții cu sindrom Down și la numai 3% dintre feții euploizi. Astfel, în primul trimestru s-a constatat că aproximativ 80% dintre feții cu sindrom Down au un flux modificat prin ductul venos. Același tip de modificare mai poate fi întâlnit și în caz de malformații cardiace [7, 13].

### Fluxul prin valva tricuspida.

Aceasta este valva care permite trecerea sângelui din atriul drept în ventriculul drept al inimii. O valvă similară există și în partea stângă, aceasta purtând numele de valvă mitrală. La aproximativ 70% dintre feții cu sindrom Down se constată că această valvă nu se închide perfect, permițând trecerea unui flux rezidual, care poartă numele de regurgitare tricuspidiană. Această modificare poate fi asociată și cu malformații cardiace [5, 13].

### MARKERI SEROLOGICI DE TRIMESTRUL I

#### Free beta-hCG.

Este o fracție liberă a hCG (gonadotropina corionică umană), care reprezintă o glicoproteină produsă de

embrion și sincițiotrofoblastul placentei. Subunitatea beta este compusă din 145 de aminoacizi. Pe lângă subunitatea beta, mai există și alfa, care este formată din 92 de aminoacizi. Spre deosebire de subunitatea alfa, care are o structură similară hormonilor luteinizant, foliculostimulant și tiroidostimulant, subunitatea beta este relativ specifică pentru hCG.

Determinarea subunității beta se face din sânge (începând cu a 11-a zi de la concepere) și urină (începând cu 12-14 zile de la concepere). În plan diagnostic, importanța gonadotropinei corionice este:

- marker al sarcinii: valori scăzute sugerează deficiența funcției placentare, iar valori crescute se pot determina în sarcina multiplă sau în neoplazie trofoblastică (mola hidatiformă, coriocarcinom);
- în pereche cu proteina plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A), face parte din dublul test, utilizat în screeningul prenatal din primul trimestru pentru a detecta anomalii cromozomiale (sindromul Down, Edwards, Patau etc.);
- în combinație cu alfa-fetoproteina și estriolul neconjugal, face parte din triplul test, servind la screeningul prenatal din al doilea trimestru (15-20 săptămâni) pentru determinarea sindromului Down, Edwards, defectelor de tub neural ș.a.

În mod normal, nivelul seric matern de hCG crește până în săptămâna a 10-a de gestație, după care scade până la sfârșitul sarcinii. Dacă nivelul nu scade, acest lucru poate sugera prezența unei anomalii cromozomiale. În cazul screeningului prenatal din primul trimestru (10-13 săptămâni) și al doilea trimestru (15-20 săptămâni), deosebim următoarele titre:

- crescut: în trisomia 21 (sindromul Down);
- normal: în defecte de tub neural, sindrom Turner;
- scăzut: în trisomia 18 (sindrom Edwards) și trisomia 13 (sindrom Patau). [1, 6, 9].

### Proteina plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A).

PAPP-A este o glicoproteină derivată din trofoblastul placentei. Rolul acesteia este reglarea creșterii fetale și a invaziei trofoblastului în membrana deciduală. Se apreciază din săptămâna a 6-a de viață gestațională.

Pe parcursul sarcinii, nivelul seric crește odată cu vârsta gestațională și masa placentară, dublându-se la fiecare 6 zile. Platoul este atins la a 14-a săptămână. Valorile scăzute sunt asociate cu anomalii cromozomiale ale fătului (trisomie 21, 18, 13, sindrom Turner), retard de creștere intrauterină, preeclampsie, ruptură de placentă, naștere prematură [1, 6, 12].

### Screeningul combinat de prim trimestru

În condițiile actuale cea mai efectivă metodă de screening al aneuploidiilor în trimestrul I de sarcină constă în combinarea următorilor markeri: vârsta maternă, transluțența nucală și markerii serici free  $\beta$ -hCG și PAPP-A.

Evaluarea combinată a vârstei materne și a transluțenței nucleare oferă o rată de detecție a aneuploidiilor de 75-80%. Vârsta maternă împreună cu testele serologice (free  $\beta$ -hCG și PAPP-A) permite detectarea a 60-70% din aneuploidii. Mai informativă este folosirea combinată a vârstei materne împreună cu transluțența nucală și testele serologice cu o rată de detecție a trisomiei 21 de 85-95%.

Testul combinat complex (vârsta maternă + transluțența nucală + testele serologice), suplimentat de evaluarea osului nazal și fluxului prin valva tricuspida, oferă o rată de detecție foarte înaltă – de 93-96% [6, 8, 11].

Cu cât este mai mare concentrația de free  $\beta$ -hCG și mai mică concentrația de PAPP-A, cu atât este mai mare riscul de trisomie 21 (fig. 6).

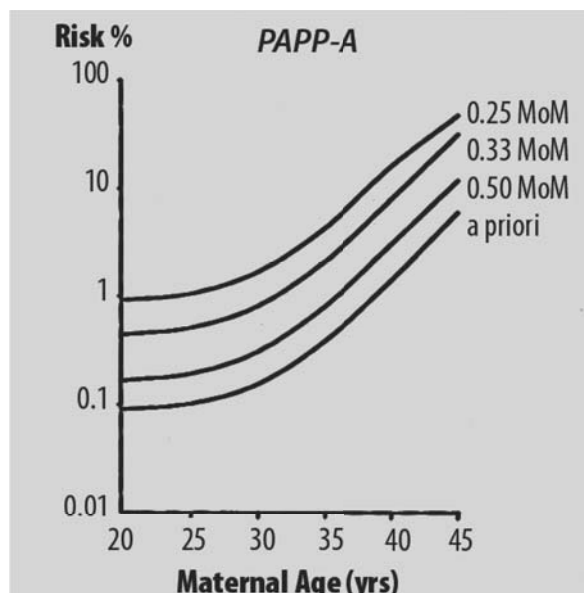
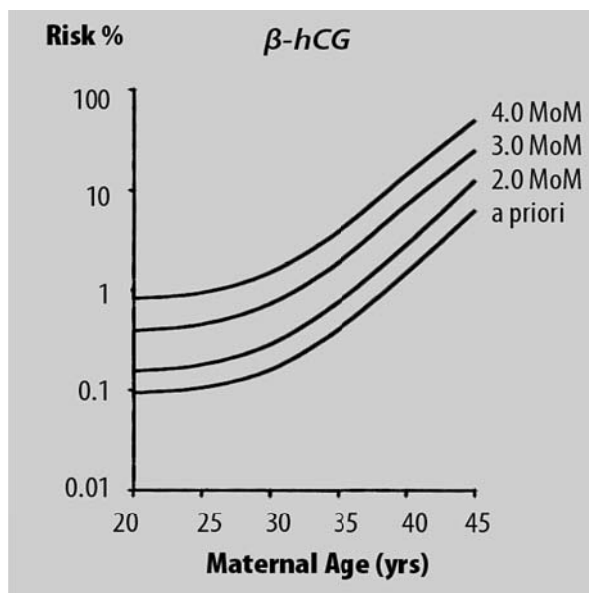


Fig. 6. Riscul de referință pentru trisomia 21 la 12 săptămâni de sarcină, în funcție de vârsta mamei și impactul asupra valorilor sale determinate de concentrația free  $\beta$ -hCG și PAPP-A din ser

Tabelul 3.

### Interpretarea rezultatelor dublului test

Anomalii cromozomiale	Markeri		
	NT	free $\beta$ -hCG	PAPP-A
Trisomia 21	↑	↑	↓
Trisomia 18	↑	↓	↓
Trisomia 13	↑	↓	↓

### MARKERI DE TRIMESTRUL II

#### Ecografia de trimestrul II

În momentul realizării ecografiei morfologice, orice anomalie structurală fetală majoră (defect cardiac, omfalocel, hernie diafragmatică, atrezie esofagiană sau duodenală, meningomielocel) reprezintă o indicație promptă pentru consultul unui specialist genetician, întrucât aceste anomalii sunt asociate deseori trisomiilor. Diagnosticul invaziv prenatal ar trebui indicat în toate aceste situații. În plus față de aceste anomalii structurale majore, ecografia de trimestrul II poate detecta markeri minori pentru aneuploidie.

### MARKERI SERICI DE TRIMESTRUL II

#### Alfa-fetoproteina (AFP).

Alfa-fetoproteina este principala proteină produsă de ficat în primele stadii ale dezvoltării fetale; ea este înlocuită, în mod gradat, cu albumina. În serul matern, concentrația alfa-fetoproteinei crește din a 10-a și până în a 32-a săptămână de gestație.

Cauzele posibile ale nivelului avansat de AFP pot fi următoarele:

- defectul tubului neural (anencefalie, spina bifida);
- supraestimarea vârstei gestaționale;
- sarcinile gemelare;
- moartea fetală intrauterină;
- defecte ale peretelui abdominal (omfalocel, gastroschizis);
- aneuploidia;
- patologia renală, ca nefroză congenitală, polichistoză, agenezie renală;
- higroma chistică;
- patologia hepatică maternă sau tumori ovariene;
- sindromul nefrotic congenital;
- atrezia intestinală;
- hemoragia placentară.

Dozarea alfa-fetoproteinei în serul gravidei, efectuată de obicei între săptămânile 15-19 de gestație, în cadrul triplului test, permite depistarea unor anomalii fetale.

Concentrații reduse ale alfa-fetoproteinei în serul matern se înregistrează în cazul fetușilor cu trisomie 21 sau monosomie X. Capacitatea discriminativă a testului în cazul feților cu sindrom Down este semnificativ crescută când se decelează nivele înalte ale gonadotropinei corionice umane (HCG) și scăderea estriolului neconjugat în serul matern [1, 5, 11].

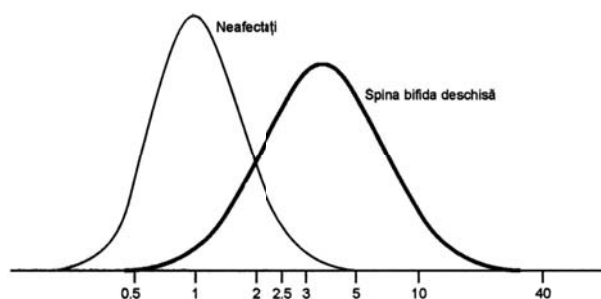


Fig. 7. Nivelurile alfa-fetoproteinei serice materne, la 16 săptămâni de gestație, la gravidele cu fetus normal și la gravidele cu fetus care are un defect de tub neural deschis, exprimate în MoM

**Estriolul neconjugat (uE3).** Este un hormon estrogen produs de sistemul fetoplacentar, rezultând dintr-un precursor (16-alfa-hidroxidehidroepiandrosteron) sintetizat în suprarenalele fătului și transformat în estriol de către ficatul fetal, dar și de placentă. Nivelul uE3 este scăzut în caz de anencefalie, sindromul Down, trisomie 18, sindromul Turner, sindromul Smith-Lemli-Opitz, moarte antenatală a fătului.

**Gonadotropina corionică (HCG).** Evaluarea gonadotropinei corionice poate servi drept marker informativ al malformațiilor congenitale fetale. Un nivel crescut de hCG reprezintă cel mai sensibil marker în detecția trisomiei 21. Un nivel redus de hCG este asociat cu trisomia 18.

Nivelul hCG este normal în defectele de tub neural. Evaluarea hCG este o parte componentă a triplului test de screening prenatal de trimestrul II.

**Inhibina A.** Inhibina A este o glicoproteină dimerică sintetizată de celulele granuloase ale ovarelor și țesutul placentar. Sunt descrise două subunități  $\alpha$  și  $\beta$ . S-a demonstrat că inhibina A poate servi drept un marker adițional pentru screeningul sindromului Down. În cazul sindromului Down s-au găsit nivele suprafiologice ale secreției inhibinei A, care corelează cu niveluri înalte ale gonadotropinei corionice [5, 12].

### Triplul test

Triplul test pentru detecția anomaliilor congenitale se recomandă a fi efectuat între săptămânile 16 și 18 de gestație (perioada optimă), însă el poate fi realizat din săptămâna 14 până în săptămâna 22. Triplul test nu ar trebui să înlocuiască amniocenteza sau biopsia vilozităților coriale la pacientele cu risc crescut pentru trisomia 21. Metodele diagnostice care urmează unui rezultat pozitiv obținut la triplul test sunt indicate în funcție de nivelele serice analitice obținute.

Dacă nivelul de AFP este crescut, este indicată examinarea ecografică (dacă aceasta nu a fost deja realizată), pentru confirmarea vârstei gestaționale sau pen-

tru descoperirea eventualelor anomalii fetale. Această examinare, în funcție de rezultate, poate fi urmată de amniocenteză. Întrucât nivelul de AFP este crescut timp îndelungat în defectele tubului neural, repetarea măsurătorii AFP seric matern este uneori realizată înaintea amniocentezei. Dacă riscul pentru trisomii este crescut, amniocenteza cu analiza cromozomială reprezintă următorul pas de diagnostic prenatal. Triplul test asigură detecția a 60-70% din cazurile cu trisomie 21, cu o rată a rezultatelor fals pozitive de 5% [2, 4, 9, 11].

Tabelul 4.

#### Valoarea triplului test în screeningul prenatal

Anomalii	Markeri		
	AFP	HCG	Estriol uE3
Trisomia 21	↓	↑	↓
Trisomia 18	↓	↓	↓
Trisomia 13	-	↓	↓
Spina bifida	↑	N	N
Anencefalie	↑	N	↓
Naștere prematură	↑	.	.
Gestație multiplă	↑	↑	↑
Sarcina molară	↓	↑	↓
Moarte fetală	↓	↓	↓

#### Cvadruplul test

Cvadruplul test este screeningul prenatal din trimestrul II care presupune efectuarea analizei biochimice pentru determinarea a patru markeri: gonadotropina corionică, alfa-fetoproteina, estriolul neconjugat și inhibina A. Acesta are o valoare diagnostică importantă pentru screeningul sindromului Down și al trisomiei 18.

În mod normal, în trimestrul II de sarcină nivelul alfa-fetoproteinei și al estriolului sunt în creștere, iar nivelul gonadotropinei corionice și al inhibinei A se micșorează.

În cazul sindromului Down, nivelele de AFP și uE3 sunt scăzute, iar cele de HCG și inhibină A sunt mărite aproximativ de două ori [5, 12].

#### Screeningul integrat de trimestrele I și II

Pentru îmbunătățirea preciziei screeningului prenatal au fost propuse metodele: screeningul integrat serologic și screeningul integrat complet.

Screeningul integrat serologic constă în determinarea PAPP-A (în trimestrul I) și a AFP, hCG, inhibinei A dimerice și estriolului liber (în trimestrul II).

Screeningul integrat complet constă în determinarea translucenței nucale și PAPP-A (în trimestrul I) și a AFP, hCG, inhibinei A dimerice și estriolului liber (în trimestrul II) [5, 11, 12].

**Soluții tehnice.** Printre programele / *softurile* cele mai utilizate în screeningul prenatal, pentru calculul riscului genetic individual, sunt: PRISCA, Life Cycle, Astraia, Fast screen și SsdwLab.

*Analizoarele* cele mai utilizate în evaluarea indicilor biochimici pentru screeningul prenatal sunt: Immulite (Siemens), Kryptor (Brahms), Delfia (Wallac), Perkin Elmer, DRG și altele.

**Calculul MoM (multiplu de mediană) pentru fiecare marker.** Pentru a obține o standardizare atât pentru vârsta gestațională, cât și pentru diferențele sistematice între populații, laboratoare și metode de lucru, valorile obținute ale markerilor serici sunt exprimate în MoMs (multipli de mediană). MoM pentru un marker se obține prin împărțirea valorii măsurate la mediana corespunzătoare vârstei gestaționale la care s-a efectuat determinarea – mediana ce este specifică populației din care face parte persoana testată și metodei de lucru utilizată în laborator. În programele de screening prenatal are loc corectarea MoM în funcție de covariabilele materne.

Datorită faptului că markerii serici exprimați în MoM au o distribuție logaritmică normală, valoarea lor este considerată scăzută când este sub 0,5 MoM și crescută când este peste 2,5 MoM, între aceste cifre valoarea lor fiind considerată normală [5, 12].

Tabelul 5.

#### Mediane pentru dublul test

Nr. de săptămâni	free $\beta$ -hCG ng/ml	PAPP-A mcg/ml
9	77.9	4.8
10	66.3	6.5
11	56.5	8.6
12	48.2	11.5
13	41.0	15.4
14	35.0	20.6

Tabelul 6.

#### Mediane pentru triplul test

Nr. de săptămâni	AFP UI/ml	HCG UI/ml	uE3 ng/ml
14	22.1	40.8	1.02
15	25.6	33.8	1.22
16	29.6	28.1	1.45
17	34.3	23.3	1.73
18	39.7	19.3	2.05
19	46.0	16.0	2.44
20	53.3	13.3	2.91
21	61.7	11.0	3.46

#### Interpretarea rezultatului screeningului prenatal.

Interpretarea rezultatului testului este exprimată printr-un nivel de risc.

Există un prag de risc (*cut-off*) de 1:250, ceea ce înseamnă că probabilitatea statistică de a avea un copil cu o anomalie cromozomială constituie un caz din 250. Compararea rezultatului obținut cu pragul de risc (limitele de risc) permite selectarea femeilor

cu risc crescut, care trebuie să efectueze investigații suplimentare, efectuarea unei puncții amniotice (amniocenteze) sau a unui alt test de diagnostic prenatal pentru stabilirea cariotipului fetal.

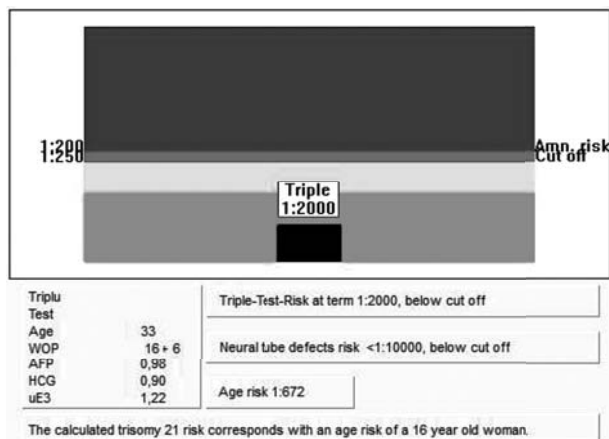


Fig. 8. Acest rezultat indică un risc scăzut de anomalii fetale la naștere

**Pregătirea pacientei.** Recoltarea sângelui se realizează *à jeun* (pe nemâncate) sau postprandial.

**Anamneza** colectată pentru screeningul prenatal include:

- ✓ Vârsta maternă. Riscul inițial („prior risk”) pentru o anomalie fetală se referă la prevalența la naștere a defectului respectiv, specifică unei anumite vârste materne;
- ✓ Sarcini anterioare afectate de aneuploidii fetale;
- ✓ Greutatea maternă. Femeile cu greutate mai mare au un volum sangvin crescut, care diluează concentrația markerilor serici;
- ✓ Diabetul zaharat insulino-dependent influen-

tează valorile markerilor serici;

- ✓ Fumatul sau expunerea constantă la fum de țigară;
- ✓ Originea etnică (rasa);
- ✓ Reproducerea asistată (FIV): va fi precizată data extracției și data embriotransferului;
- ✓ Tipul sarcinii actuale: monofetală sau gemelară. Screeningul bazat pe parametri serici poate fi dificil de interpretat în sarcinile gemelare deoarece nivelul biomarkerilor la un făt normal poate masca rezultatele anormale la un făt afectat;
- ✓ Data ultimei menstruații;
- ✓ Ciclul menstrual: regulat / neregulat și durata medie.

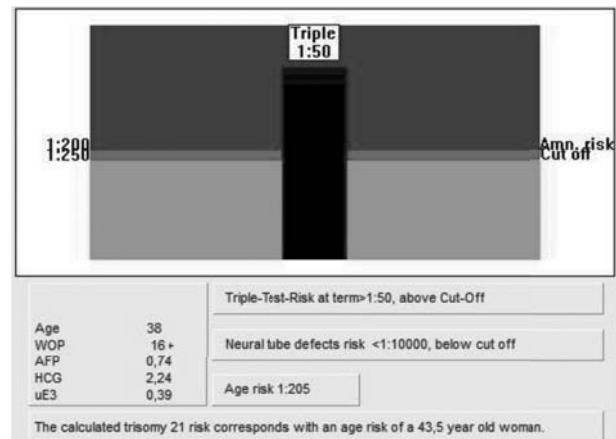


Fig. 9. Acest rezultat indică un risc crescut de anomalii fetale. Screeningul pentru trisomia 21 (sindrom Down) este mai mare decât valoarea prag, ceea ce reprezintă un risc crescut (1:50).

Tabelul 7.

**Opțiunile de screening și diagnostic genetic antenatal**

Test	Vârsta gestațională, săptămâni	Timp de răspuns	Invaziv sau neinvaziv	Rata de detecție, %	Rata rezultatelor fals pozitive, %
<b>Trimestrul I</b>					
Screening serologic de trimestrul I: free $\beta$ -hCG și PAPP-A	10-13	1-2 zile	neinvaziv	60-70	5
Markeri ecografici în trimestrul I: transluența nucală + oasele nazale	11-13+6	1 zi	neinvaziv	75-80	5
Screening combinat de trimestrul I: free $\beta$ -hCG, PAPP-A + transluența nucală + oasele nazale	11-13+6	1-2 zile	neinvaziv	85-90	3-5
Biopsia de vilozități coriale (CVS)	10-12	14-21 zile	invaziv	98	1-2
<b>Trimestrul II</b>					
Triplul test (hCG, AFP, estriolul neconjugat)	15-20	1-2 zile	neinvaziv	60-65	5

Cvadruplul test (hCG, inhibina A, AFP și uE3)	15-20	1-2 zile	neinvaziv	65-70	3-5
Ecografie de morfologie fetală	20-22	1 zi	neinvaziv	70-80	5-7
Amniocenteză + cariotipul fetal	15-21	14-21 zile	invaziv	>99	0,1
Cordocenteza. Proba percutanată de sânge ombilical	18-23	4-5 zile	invaziv	99	0,1
FISH	14-24	2-3 zile	invaziv	99	0,1
QF-PCR	14-24	1-2 zile	invaziv	99	0,1
NIFTY	10-24	14-21 zile	neinvaziv	99	0,1
<b>Trimestrul I și II</b>					
Screeningul seric integrat (dublul test + triplul test)	11-14 săptămâni și 15-20 săptămâni			85-88	3-5
Translucența nucală + screeningul seric integrat (dublul test + triplul test)	11-14 săptămâni și 15-20 săptămâni			93-96	3-5

### Beneficiile screeningului prenatal.

Screeningul prenatal ajută la:

- Evaluarea evoluției sarcinii;
- Depistarea patologiei genetice în sarcină;
- Prevenirea nașterii copiilor cu malformații congenitale;
- Managementul eficient al sarcinii.

### Concluzii.

Testele dublu, triplu și cvadruplu rămân relevante, deoarece sunt temelia pe care sunt înrădăcinate actualele teste de screening prenatal pentru sindromul Down. Dilemele etice pe care le creează sunt importante și nu trebuie să fie ignorate. Totuși acceptabilitatea pentru screeningul genetic prenatal este mult mai mare decât cea pentru diagnosticul genetic prenatal invaziv, deoarece nu există riscuri pentru gravidă și nici pentru făt.

Cele mai multe țări permit cetățenilor lor de a avea autonomie de reproducere, screeningul genetic prenatal fiind susținut prin programe naționale. Pentru a mări accesul la screeningul prenatal, amenințat de factori economici, ar fi necesar ca și la noi în țară să fie create condiții favorabile pentru gravide, astfel încât aceste teste să fie decontate din bugetul de stat, prin intermediul asigurării medicale.

Alternative neinvazive de diagnostic genetic prenatal au fost deja identificate și implementate, dar acestea încă nu au fost adoptate la o scară largă, din cauza costurilor ridicate. Prin urmare, dublul și triplul test (sau variante ale acestora) vor continua să fie utilizate ca screening prenatal de rutină și în viitorul apropiat.

### Bibliografie

1. Covic Mircea, Ștefănescu Dragoș, Sandovici Ionel. *Genetică medicală*. Ediția a II-a, Ed. Polirom, 2011
2. Nicolaides KH. *Screening for chromosomal defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21: 313–321.
3. Driscoll DA, Morgan MA, Schulkin J. *Screening for Down syndrome: changing practice of obstetricians*. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200: 459.e1–e9.

4. Roșca C. *Posibilități și limite în diagnosticul patologiei malformative embrio-fetale*. *Rezumatul tezei de doctorat*. București, 2007.

5. Neagoș Daniela, Bohîlțea Laurențiu, Crețu Roxanda. *Anomalii cromozomiale umane: aspecte genetice în diagnosticul prenatal*. Editura ALL, 2013.

6. Nicolaides KH. *Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks*. *Prenat Diagn*, 2011; 31(1):7–15.

7. Nicolaides KH. *Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 45–67.

8. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. *A screening programme for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal NT, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999; 13:231–237.

9. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. *Nasal bone in first trimester screening for trisomy 21*. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195: 109–114.

10. Reynolds T. *The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance*. *Int J Womens Health*. 2010 Aug 9;2:83–88.

11. Веропотвелян Н. П. *Выбор оптимальной модели и стратегии пренатального скрининга хромосомных анеуплоидий. 1. Биохимические и ультразвуковые маркеры*. *Пренатальная диагностика*, 2011. Том 10, № 4.-С.282-291.

12. Веропотвелян Н. П. *Выбор оптимальной модели и стратегии пренатального скрининга хромосомных анеуплоидий. 2. Альтернативная политика*. *Пренатальная диагностика*, 2012. Том 11, № 1.-С.12-22.

13. ISUOG Practice use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 41:233.

14. Hotărîrea Guvernului RM nr. 988. Chișinău, 6 decembrie 2013,

<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=350701>.

Eva Gudumac<sup>1</sup>, B. Curajos<sup>1</sup>, V. Petrovici<sup>2</sup>, Jana Bernic<sup>1</sup>, Lidia Dolghier<sup>1</sup>,  
I. Zaharia<sup>2</sup>, Ecaterina Nedbailo<sup>2</sup>

### TRAUMATISMUL RENAL LA COPIL

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică

Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”

(șef catedră – dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. AȘM, Om Emerit Eva Gudumac)

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

#### SUMMARY

#### KIDNEY TRAUMA TO CHILD

**Keywords:** children, kidney lesioned.

**Objective of the study.** Renal traumas are a permanent challenge for physicians, obliging them to find new diagnostic and therapeutic solutions, that lead to continuing improvement of life quality. This challenge led to an application of advanced technics of imaging investigation for an accurate determination of renal trauma, before exploring it clinically. In some patient a nonpecific and variable clinical picture of renal trauma impedes its diagnostics. A case of renal trauma diagnosed and treated surgically with a positive outcome in our clinic is described below.

**Materials and methods:** Here is a case history of a 14 year-old patient without any previous history, who had not been treated medicinally until he suffered a renal trauma. The patient with risk factor - haemorrhage was transferred from the Regional Hospital to Academician Natalia Gheorghiu National Scientific and Practical Centre of Pediatric Surgery, PHI Institute of Mother and Child's, for the treatment. The patient underwent surgical intervention. As the kidney was crushed with an affected renal pedicle, nephrectomy was performed. The patient's decapsulated kidney, removed during the surgery, was sampled for macroscopic morphopathological study using the method of morphometry (organometry and macrometry). The morphometry data were compared with the average norm for adolescents aged 14.

Tissue samples taken from lesions of the renal parenchyma and adjacent tissues were examined histomorphologically and later processed using automated histological processing and hematoxylin staining method.

**Results:** The results of the study revealed that the kidney lesioned severely revealed that the trauma developed in the kidney that was anatomically and morphologically compliant with the patient's age, and in the absence of any previous pathology. The lesion was attested to be of a severe degree. It was revealed that in children in lesions produced by closed injuries the kidney undergoes not only severe lesions due to combined ruptures with involvement of the caliceal system, but also of a renal parenchyma major contusion supplemented with diverse intensity and spread of hemorrhagic changes localized both at the level of rupture and in adjacent tissues. These lesions are commonly associated with aseptic ischemic and necrotic changes that within 52 hours cause the evolution of both necrotic and thrombotic changes and the development of inflammatory process attested by a discreet focal lymphocytic and leucocytic infiltration.

Traumatismele renale reprezintă o permanentă provocare pentru medic, obligat să găsească noi soluții diagnostice și terapeutice care să conducă la o îmbunătățire continuă a calității vieții. Acest deziderat a condus la utilizarea tehnicilor avansate de investigare imagistică pentru determinarea cu acuratețe a extinderii traumatismului renal, înainte de explorarea sa clinică. Tabloul clinic, la unii pacienți, nespecific și variabil al traumatismului renal îi conferă dificultăți de diagnostic. În cele ce urmează prezentăm un caz clinic de traumatism renal care a fost diagnosticat și tratat cu succes în clinica noastră prin intervenție chirurgicală.

**Actualitate.** Traumatismul aparatului urinar definește toate leziunile traumatice locale și generale cauzate de un agent traumatic și determinate de acțiunea

violentă asupra organismului a unor forțe externe (agenți vulneranți) care acționează asupra diverselor segmente ale aparatului urinar (rinichi, pedicul renal, ureter, vezică urinară, uretră), precum și leziunea iatrogenă în chirurgia pelviană sau abdominală. Traumatismele închise ale aparatului urinar la copii se întâlnesc mai frecvent decât la adulți și constituie 33,3 % din totalitatea pacienților cu traumatism abdominal și al spațiului retroperitoneal [6]. Indicațiile care impun intervenție chirurgicală în traumatismele nepenetrante la nivelul rinichiului sunt hemoragia continuă sau în caz de asociere a traumatismului renal cu cel al organelor cavității abdominale.

**Scopul** actualei publicații vizează managementul clinic-diagnostic și medico-chirurgical intervențio-



nal în rezolvarea chirurgicală a unui caz de traumatism renal grav la un copil cu vârsta de 14 ani.

**Material și metode.** Întru elucidarea particularităților managementului clinico-diagnostic și medico-chirurgical în traumatismul închis renal s-au evaluat datele clinico-paraclinice, imagistice, principiile tacticii chirurgicale intervenționale și morfopatologice expuse în Fișa medicală № 1889 din 20.01.2016 a pacientului M, în vârstă de 14 ani, Buletinul explorărilor morfopatologice № 220/1070, bazate pe observațiile proprii în cadrul tacticii medico-chirurgicale și explorărilor morfopatologice ale materialului postoperator. Material pentru explorările histomorfologice au servit probele tisulare prelevate din rinichiul extirpat intraoperator. Probele s-au fixat în prealabil în sol. Formol de 10 % timp de 6 ore, ulterior fiind procesate conform protocolului standard de histomorfologie. La etapa de colorație s-a utilizat metoda clasică *hematoxilină-eozină (H&E)*.

#### **Prezentare de caz.**

**Istoricul clinic al debutului maladiei.** Pe data de 20.01.2016, ora 11<sup>30</sup>, pacientul M, în vârstă de 14 ani domiciliat în mediul rural, elev, clasa a IX-a, a căzut în stradă într-o groapă de canalizare și a primit un traumatism abdominal închis și de sine stătător a plecat acasă. Copilul a prezentat dureri moderate în abdomen. Ulterior a devenit neliniștit. Starea generală s-a agravat, s-au asociat dureri violente în regiunea hipocondrului și lombară pe dreapta. Bunica a solicitat serviciul asistenței medicale de urgență, copilul fiind transportat la Spitalul raional. Pacientul a fost internat în unitatea de Chirurgie pe data de 20.01.2016, la ora 20<sup>15</sup>, deci la 9 ore de la debutul traumatismului.

De urgență s-au evaluat paraclinic: hemoleucograma care a indicat o hemoconcentrație: (hemoglobina – 138 g/l, eritrocite –  $4,6 \times 10^{12}/l$ , leucocitoză –  $11,2 \times 10^9/l$ ), sumarul de urină – leucocite 25 în câmpul de vedere. La ecografia abdominală s-a decelat o hepatomegalie moderată și un hematom în regiunea rinichiului pe dreapta cu volumul de 137 mm. Pacientul a fost reechilibrat în unitatea de terapie intensivă, dar pe data de 21.01.2016 la ora 20<sup>00</sup> starea generală a pacientului în progresie de agravare. Leucocitele sângelui s-au majorat, până la  $16 \times 10^9/l$ . Valoarea hematocritului – 26 %. Au crescut moderat probele hepatice. Pe 21.01.2016, la orele 13<sup>40</sup> pacientul prezenta o stare generală extrem de gravă. Biomoral: anemie (hemoglobina – 92 g/l, eritrocite –  $3,2 \times 10^{12}/g/l$ ), leucocitoză –  $14,8 \times 10^9/l$ , Ht – 24 %, trombocite -  $336 \times 10^9/l$ , ureea – 5,8 mmol/l fără semne de hematurie. Ecografia abdominală repetată a decelat o creștere în volum a hematomului retroperitoneal la 538 mm.

În legătură cu agravarea stării generale a fost solicitată consultația chirurgului pediatru pe linia AVIA SAN. Odată cu scăderea valorii hematocritului, a numărului de eritrocite, copilul a urmat transfuzie de concentrat eritrocitar, plasmă proaspăt congelată și

crioprecipitat. Pacientul fără tare medicale asociate, cu factor de risc – hemoragie moderată, a fost transportat pe linia AVIA SAN la data de 21.01.2016, la ora 16<sup>15</sup> în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. "Natalia Gheorghiu".

**Decursul examinărilor clinico-paraclinice.** La internare în Clinica Chirurgie Pediatrică IMSP IMȘIC pacientul era conștient, fiind prezente dureri și o distensie abdominală moderată. Hemodinamic, s-a precizat o hipertensiune arterială crescută 140/85, cu tahicardie 132 b/min. Tegumentele și mucoasele palide. În plămâni, respirația aspră. Zgomotele cordului ritmice. Explorarea abdomenului a relevat durere la palpație în hipocondrul drept și regiunea lombară pe dreapta. Semnele peritoneale negative. În vezica urinară era prezent cateterul Foley nr. 14. Prin cateter se elimina urină transparentă.

S-a montat un cateter venos și a fost inițiată antibioterapia cu spectru larg și reechilibrarea hemodinamică prin administrarea de plasmă proaspăt congelată. S-au recoltat multiple probe bioumorale: sânge (coagulograma, probele hepatice, ureea, creatinina, K, Na, Ca), sumarul urinei etc.

Pe 22.01.2016, la ora 12<sup>15</sup> copilul a fost evaluat de anesteziolog, care a continuat aplicarea tuturor măsurilor de terapie intensivă vizând ameliorarea hemodinamicii, a șocului hipovolemic, corectarea anemiei prin administrarea produselor de sânge (concentrat eritrocitar, plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat). S-au evaluat repetat, de urgență, markerii hemodinamicii (hemoglobina, trombocite). S-a conversat cu mama în ceea ce privește complicațiile și necesitatea nefrectomiei rinichiului lezat, gradul de risc anestezic și cel chirurgical. A fost obținut acordul pentru intervenția chirurgicală. Preoperatoriu indicii hemoleucogramei atestau o anemie de gradul II (hemoglobina 83 g/l, er.  $2,4 \times 10^{12}/l$ , Ht – 25 %), tahicardie (pulsul 132 b/min.), la un pacient hipertensiv (TA 140/85). Oxigenarea 97 %. La pacientul dat, preoperatoriu nu s-a reușit cuparea completă a hipovolemiei.

La ecografia abdominală s-a diagnosticat un uromat major în spațiul retroperitoneal pe dreapta cu ștergerea conturului rinichiului pe dreapta (fig. 1).

A fost efectuată urografia intravenoasă care a decelat funcția rinichiului pe stânga normală, pe dreapta axa rinichiului deviată medial, calicele superioare, medii și inferioare pe dreapta deplasate una față de alta sub formă de „seceră”. Extravazarea substanței de contrast în afara sistemului calice – basinet – ureter al rinichiului lezat pe dreapta nu s-a determinat (fig. 2.).

**Decursul tacticii medico-chirurgicale.** În contextul agravării condiției clinice a pacientului s-a luat decizia intervenției chirurgicale de maximă urgență cu scopul efectuării hemostazei, întrucât preoperatoriu nu a fost timp pentru aplicarea unor strategii terapeutice protective, prioritară fiind rezolvarea leziunii renale retroperitoneale. Pacientul a fost evaluat repetat sub

aspectul riscului intraoperatoriu prin faptul prezenței translocației lichidiene importante și al necesității intervenției chirurgicale de urgență ceea ce creștea semnificativ gradul de risc. Singurul predictor favorabil prognosticului a fost capacitatea funcțională bună a pacientului, anterior o persoană clinic sănătoasă. În urgență pacientul a fost dus în sala de operație.

La 52 ore de la debut și la 23 ore de la admisia din unitatea de reanimare chirurgicală s-a optat pentru intervenție chirurgicală printr-o anestezie și o tehnică anestezică balansată, combinată, cu intubație endotraheală, folosind preparatele Propofol și Fentanyl la inducție, iar menținerea numai cu Ketamină, care are proprietatea de a menține TA în hemoragii. S-a efectuat monitorizarea indicilor hemodinamicii (TA, funcției respiratorii, diurezei, a saturației venoasecentrale în O<sub>2</sub>, a presiunii arterale continue, a electrocardiogramei). Sala de operație a fost utilată cu echipamente și medicație de urgență, în caz de necesitate (defibrilator, seringi autonome cu inotrop, antiaritmice etc.). S-a practicat lombotomia pe dreapta, s-a decelat un urohematom masiv (cheaguri de sânge cu imbibitia peritoneului, a spațiului retroperitoneal, a rinichiului și a hilului renal pe dreapta, precum și un rinichi fără capsulă). Leziunea fiind majoră, a implicat regiunea hilului renal, a parenchimului renal pe partea anterioară, cât și pe cea posterioară și pediculul renal. Intraoperatoriu s-a asociat o hemoragie importantă.

Pe pediculul renal s-au aplicat 2 pense Fiodorov și s-a înlăturat rinichiul lezat. Vasele sângerânde ale pediculului renal nu s-au suturat separate, dar în bloc, din cauza modificărilor tisulare ce nu permiteau ligaturarea lor. Măsurile de terapie intensivă intraoperatorii au vizat optimizarea balanței aportului de consum de O<sub>2</sub>, asigurarea unei bune perfuzii și oxigenări tisulare. Obiectivele principale au fost atinse prin asigurarea normovolemiei, a normotermiei, a analgeziei, prin corecția anemiei, ventilație mecanică adecvată, prin evitarea hipotensiunii, a tahicardiei, urmărindu-se și corecția tulburărilor hidroelectrolitice și acido-bazice prezente. Prăbușirea hemodinamicii a fost corectată cu transfuzie de concentrate eritrocitar 800 ml, plasmă proaspăt congelată, Refortan, crioprecipitat. Volumul infuzat a constituit 4 litri 125 ml. Pacientul a fost stabilizat, fiind transportat în unitatea de reanimație chirurgicală (Ps 103, TA 130/80, oxigenarea 100 %, cu diureza pe parcursul operației 360 ml).

Examinările morfologice de macroscopie ale rinichiului înlăturat au atestat un rinichi de dimensiuni și greutate corespunzătoare vârstei, înregistrând dimensiunile la limita normei 9,5 x 5,0 x 3,5 cm (norma 10,3 x 5,3 x 3,2 cm, volumul și greutatea 120 g (norma 113 - 128 g), decapsulat. Pe suprafața posterioară era prezentă o leziune liniară prin ruptură profundă, pornită de la nivelul hilului renal pe traiectul pelvio-caliceal cu o adâncime de circa 1,9 cm. Leziunea profundă a fost asociată concomi-

tent cu leziuni mai superficiale în număr de 5, având adâncimi în profunzime de 0,2 – 0,3 cm localizate la diverse distanțe de la ruptura principală și care aveau aspect pseudoarborescent și/sau liniar (fig.3). Pe suprafața anterioară sa atestat 2 rupturi liniare cu profunzimea între 0,5 și 0,7 cm prezentând o continuitate a rupturii posterioare (fig.4). Între rupturi era prezent un infarct ischemic. Parenchimul la distanță cu aspect color anemic.

**Rezultate și discuții.** Așadar, putem remarca faptul că în cadrul managementului medico-chirurgical aplicat asistența anestezică, intervenția chirurgicală au fost efectuate în condiții dificile și pe o durată de 3 ore. În echipă s-a discutat strategia terapeutică postoperatorie care presupunea ca element central analgezia, susținerea indicilor hemodinamicii, echilibrului acido-bazic. Pacientul a înregistrat o evoluție postoperatorie favorabilă, fără asocierea unor complicații, în special din punct de vedere chirurgical. Copilul s-a aflat la tratament în continuare în unitatea de urologie pediatrică cu recuperarea funcțiilor, în particular renale, a indicilor coagulării etc. până la 04.02.2016. Particularitatea cazului prezentat rezidă în durata evaluării preoperatorii pe o perioadă de 52 ore de la debut, desul de mare și cu risc crescut pentru viață, chiar de la debutul traumatismului și la etape.

Rezultatele examinărilor histomorfologice retrospective la nivelul rupturilor au evidențiat disjuncțiunea structurilor, parțial circumscrise de un burelet slab diferențiat marcat prin aspecte de țesut tasat și fibrinoleucocitar, precum și modificări ischemico-necrotice ale nefronului tubular și hemoragii intratubulare, peritubulare și intraglomerulare (fig. 5). Spre zona corticală s-a atestat predominarea conținutului proteic în lumenul nefronului, asociat cu divers grad distrofic și ischemic al nefroteliului care în aspect focal era prezent și în zona corticală la distanță (fig.6).

Perifocal nefronul marca hemoragii în lumenul capsulei având aspect de tamponare a glomerului (fig.7). Pe unele arii ischemice glomerului aveau aspect de umbre (fig. 8). Reacția leucocitară și/sau limfo-leucocitară a fost observată având aspect discret în zonele ischemice perifocale la distanță de bureletul perifocal al hemoragiei sau rupturii.

La distanțe semnificative de la ruptură se atesta o structură mai mult sau mai puțin diferențiată, caracterizată printr-o ratatinare de la moderat la semnificativă a glomerulilor, prezența hiperemiei sau a trombilor eritrocitari în corpusculul vascular glomerular asociate cu aspecte dilatative ale capsulei și nefronului contort cu prezența congestiei moderate a vaselor interstițiale (fig. 9).

În zonele cu particularități morfologice diminueate morfologic în lumenul capsulei glomerulare și al unor tuburi contorți s-a atestat prezența conținutului proteic și al eritrocitelor acidofile, ceea ce reflectă prezența unei surse de hematurie (fig. 10).



Fig. 1. Urohematom major în spațiul retroperitoneal pe dreapta cu ștergerea conturului rinichiului drept. Imagine ecografică.



Fig. 2. Deplasare a calicelor superioare, medii și inferioare pe dreapta una față de alta sub formă de „seceră”.

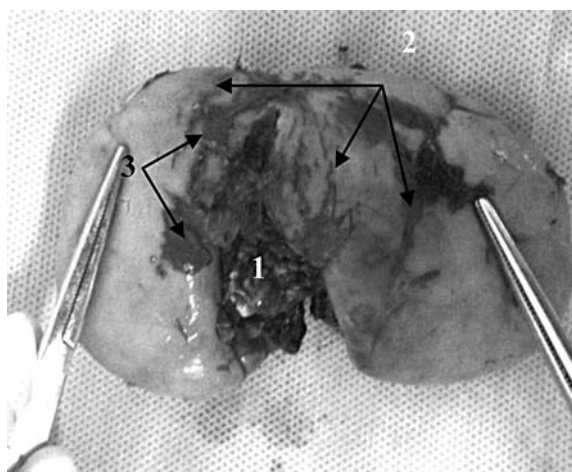


Fig.3. Rinichi în politraumatism:  
1) leziune renală profundă cu implicarea hilului și 2) segmentelor caliceale; 3) rupturi superficiale concomitente multiple. Macropreparat

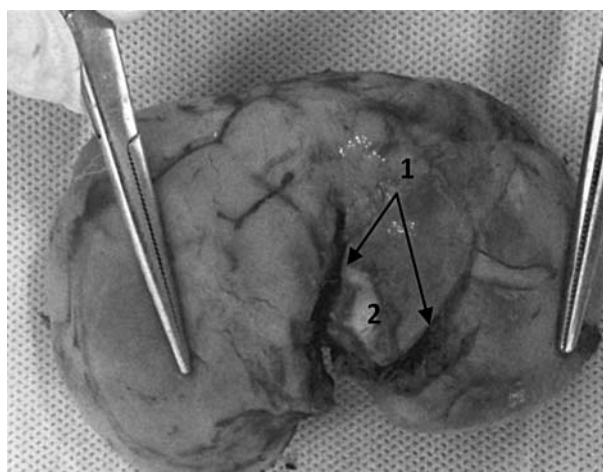


Fig.4. Suprafața anterioară renală:  
1) Rupturi duble cu implicarea hilului renal și a parenchimului;  
2) Infarct ischemic recent

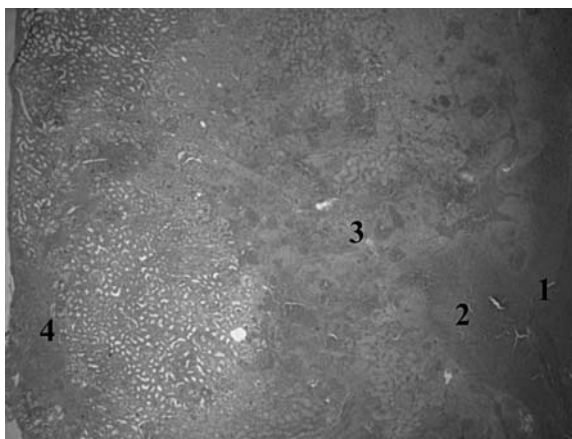


Fig.5. Aspect histologic:  
1) hemoragie în hemoliză la nivelul rupturii;  
2) burelet din țesut tasat și ischemico-leucocitar; 3) zona ischemico-hemoragică perifocală; 4) Infarcte ischemico-hemoragice în zona corticală. x 25. Colorație H-E

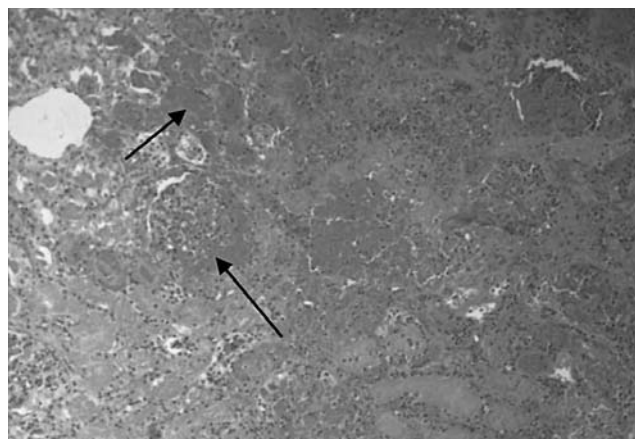


Fig.6. Hemoragii masive → intratubulare și intraglomerulare cu agregatii eritrocitare x 100. Colorație H-E

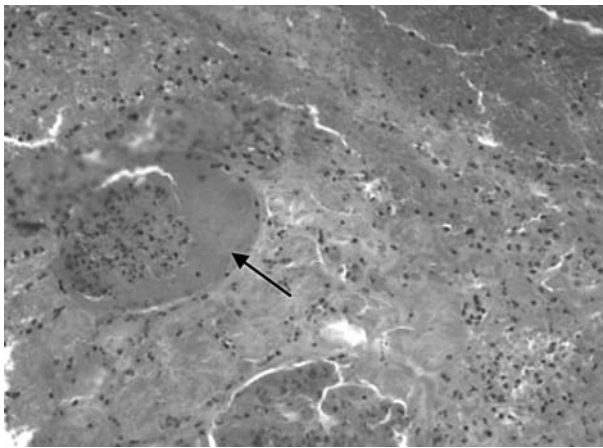


Fig.7. Hemoragie în capsula periglomerulară cu fenomen de tamponare a glomerulilor x 100. Colorație H-E

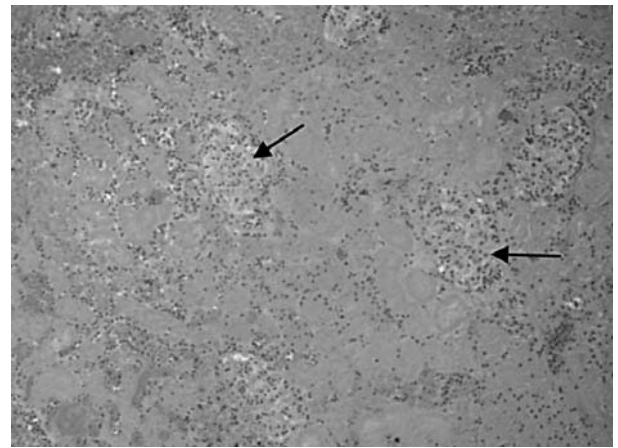


Fig.8. Modificări ischemico-necrotice ale nefronului glomerular și tubular cu persistare a glomerulilor în aspect de umbre → la distanțe semnificative x 100. Colorație H-E

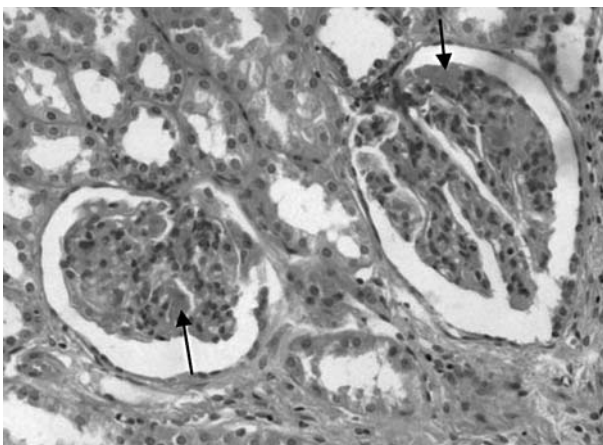


Fig.12. Trombi eritrocitari în glomerulul vascular renal x 100. Colorație H-E

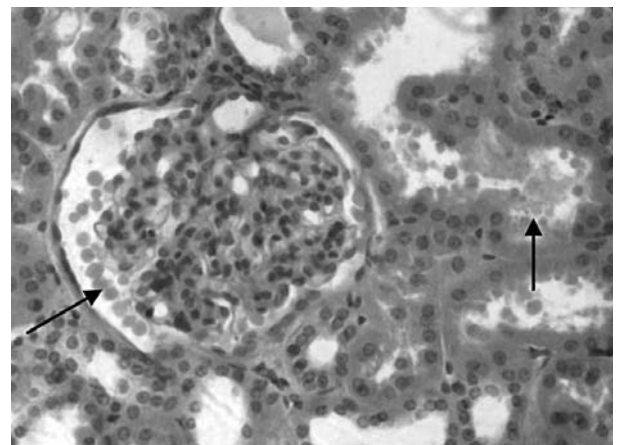


Fig.13. Eritrocite acidofile în lumenul capsulei și nefronului tubular x 150. Colorație H-E

Ca rezultat al examinărilor histomorfologice s-a constatat că rinichiul a fost supus unei traume de grad major ce a evaluat în cazul dat pe fundalul unui rinichi corespunzător anatomic și morfologic normei de vârstă, în lipsa unei patologii preexistente, fapt ce a contribuit la diminuarea manifestărilor clinice din start. Leziunea traumatică atestată era de grad major cu particularități afecțiunilor renale ce au evaluat în urma traumatismului abdominal nepenetrant.

Conform datelor literaturii de specialitate, traumatismele nepenetrante ale abdomenului, sau cele retroperitoneale sunt, cel mai des, datorate strivirilor severe, cum ar fi cele secundare trecerii unui vehicul greu peste abdomen. Un alt tip de violență este lovitura bruscă, puternică, pe picior, de pumn, de orice corp contodont, în urma căderii de la înălțime sau după o piedică bruscă, ce induce o violență răsturnare înainte a corpului. Dacă pacientul este lovit prin surprindere, fiind relaxat, leziunile vor fi cu mult mai severe decât atunci când mușchii sunt deja contractați, rigizi. Orice

leziune a peretelui abdominal sau a regiunii lombare, chiar dacă este ușoară, poate fi însoțită de serioase lovituri interne, ale viscerelor. Viscerele solide – ficat, splină, pancreas, rinichi – chiar dacă sunt protejate de grilajul costal, sunt mai frecvent expuse traumatismelor decât cele cavitate, cu excepția vezicii urinare. Viscerele solide se rup mai frecvent decât cele cavitate, deoarece fiind mai fixate și lipsite de compresibilitate vor fi mai ușor lovite de structurile oaselor costale sau se vor smulge de la legăturile lor. Lezarea viscerelor solide duce la hemoragie, iar lezarea celor cavitate la peritonită. Lezarea ambelor viscere poate determina și stare de șoc. Conform unor date de literatură, traumatismul abdominal superior provoacă un șoc mult mai sever decât cele legate de regiunea hipogastrică. Concluziile renale provoacă un șoc sever [2,4]. În această ordine de idei unii autori afirmă că medicul observator trebuie să-și amintească faptul că, la un pacient foarte șocat, reflexele sunt diminuate deoarece hemodiluția completă posthemoragică necesită cel puțin 10-18 ore

pentru a se produce, iar reumplerea capilarelor din circulație necesită 4 sau 5 ore pentru a cauza o scădere semnificativă a hematocritului și a concentrației de hemoglobină din sânge. Se poate înțelege de ce un hematocrit normal, în primele ore de șoc, nu ar trebui să fie interpretat greșit ca un indicator al absenței hemoragiei intraabdominale sau retroperitoneale. În cele câteva ore de la accident, este adesea imposibil de a avea o opinie precisă privind diagnosticul de șoc, hemoragie sau peritonită – cele trei elemente majore ale traumatismului [1,3].

Șocul inițial, de obicei, se remite în 2 sau 3 ore de la debutul traumatismului, după care semnele de hemoragie sau de peritonită devin din ce în ce mai evidente. Dacă după 3 ore șocul încă este prezent, acesta semnifică aproape întotdeauna o leziune viscerală gravă.

Contuzia sau ruptura rinichiului în mod frecvent este acompaniată de un șoc foarte sever, după una sau două ore de la traumatism. Simptomele ulterioare depind de extinderea leziunii și de starea capsulei renale. Atunci când capsula renală a rămas intactă, vor apărea: hematurie, sensibilitate locală. Fisurarea capsulei renale va duce la formarea unui hematom retroperitoneal, la o sensibilitate dureroasă și rezistență musculară. Dacă învelișul peritoneal al rinichiului a fost lezat, vor apărea și simptome de hemoragie intraperitoneală. Mărirea frecvenței pulsului, starea generală alterată, creșterea dimensiunilor hematomului retroperitoneal sunt elementele care impun o intervenție chirurgicală urgentă. De menționat că în urohematoame imense se pot asocia simptome de iritare a peritoneului și pareza intestinală.

În leziunea completă a ureterului și ruperea rinichiului de la pediculul vascular lipsește simptomul principal – hematuria. Hematuria lipsește și în tamponarea sistemului cavitărilor renal cu cheaguri de sânge [1]. În asemenea leziuni predomină simptomatologia hemoragiei interne majore. Urografia intravenoasă este deosebit de utilă și importantă.

Cazuistica noastră se rezumă la doar 1 caz pe care îl prezentăm și pe marginea căruia ne permitem unele comentarii. În studiul nostru s-a stabilit că în leziunile induse prin traumatism închis la vârsta copilului rinichiul poate fi supus nu doar unei leziuni grave prin rupturi combinate cu implicarea și a sistemului caliceal, dar și a unei contuzii majore a parenchimului renal secundată cu o diversă intensitate și răspândire a modificărilor hemoragice, localizate la nivelul atât al rupturilor cât și la distanță. Acestea frecvent fiind asociate cu modificări ischemico-necrotice aseptice care deja, într-o perioadă de 52 ore evoluează în modificări necrotice și trombotice precum și induc evoluția procesului inflamator, manifestat printr-o infiltrație discretă focală limfo-leucocitară.

Cazul raportat de noi, s-a caracterizat de asemenea printr-o sângerare importantă la nivelul retroperito-

neal, leziune renală intabilă, intervenția chirurgicală fiind curisc vital mare (efectuată în sfera hilului renal, cu sângerare importantă). Caracterul de urgență al intervenției chirurgicale din cauza hemoragiei continue a făcut dificilă pregătirea preoperatorie precum și intraoperatorie sporind riscul asistenței anesteziologice. În condițiile aplicării unei anestezii bine controlate, a măsurilor terapiei intensive adecvate, evoluția clinică intra- și postoperatorie a fost favorabilă cu un pronostic vital adecvat. Astfel, măsurile terapeutice instituite la etapele de monitorizare a pacientului ilustrează că pacientul în cauză, având un grad de risc înalt în ceea ce privește hemoragia, a fost salvat printr-o operație de urgență, dar puțin întârziată, realizată la 52 ore de la debutul traumatismului, ce permanent a pus în pericol viața pacientului.

Pentru viitor considerăm de importanță vitală pentru prognosticul oricărui pacient cu traumatism renal diagnosticul precoce, dar și reevaluarea adecvată clinico-paraclinică, consultul specialistului urolog, examinarea într-o clinică specializată imediat după debutul traumatismului, cu consultul medicului anesteziolog, urmărirea markerilor hemodinamicii, imagisticii, cât și intervenția chirurgicală de maximă urgență. În toate cazurile de traumatism renal este necesar de aplicat și de evaluat un protocol standard de investigații de urgență ce ar include:

- Examen clinic general și local
- Analize uzuale de sânge
- Sumar de urină
- Ecografie abdominală, renală
- Urografie intravenoasă
- TC cu vasografie
- Angiografia permite nu numai diagnosticul unui traumatism al tractului urinar, dar și de a selecta tehnicile de tratament conservator sau chirurgical.

Acuratețea tehnicilor diagnostice în traumatismele renale poate conduce la un prognostic bun pentru pacient. Cunoscând particularitățile anatomice ale rinichiului, ale vascularizării arteriale și venoase, putem evita complicațiile intra- și postoperatorii. Tendința actuală în traumatismele renale este mai degrabă spre non - invazive, decât spre minim invazive. În acest context, atenția cercetătorilor este axată pe tehnici de embolizare a vaselor renale, dar nu și în cazul raportat de noi.

**Concluzie.** Am prezentat acest caz clinic pentru a pune în evidență complexitatea leziunilor renale precum și severitatea lor. Datele din literatura de specialitate arată că în traumatismul rinichiului simptomele cele mai constante sunt hematuria apărută posttraumatic, durerea localizată în jumătatea respectivă a regiunii lombare. Intensitatea semnelor clinice depinde de tipul și caracterul leziunii, iar metodele speciale în diagnosticul traumatismului renal includ urografia intravenoasă care este deosebit de utilă și permite determinarea stării rinichiului afectat și celui sănătos.

Arteriografia este o metodă obiectivă și informativă de diagnostic al lezării vaselor intraperitoneale și organelor parenchimatose. O însemnătate deosebită capătă această metodă în diagnosticul diferențial al leziunilor viscerelor intra- și retroperitoneale. Semnologia angiografică permite aprecierea stării și permeabilității magistrale și intraviscerale (diagnosticarea precoce a dereglărilor vasculare trofice ale parenchimatului organelor, formarea hematomului intravisceral, ruptura sub- sau transcapsulară). Ecografia descoperă pierderea funcționalității viscerelor. Avantajele metodei: este minim invazivă, complet nenocivă pentru bolnavi și personal, posibilitatea examinărilor repetate, multiple.

#### Bibliografie

1. **Bahaa Malaeb, Brad Figler, Hunter Wessels.** Shoul blunt segmental vascular renal injuries be considered an AAST grade 4 renal injury? J. Trauma Acute Care Surg. NIH Public Access. 2014, 76 (2): 484-487.

2. **Christofer Mc Clung, James M. Hotalling, Hunter Wessells, Bryan B., Voelzke.** Contemporary Trends in the Immediate Surgical Management of Renal Trauma Using a National Detabase. J. Trauma Acute Care Surg. 2013, October; 75(4), p. 1-10.

3. **Jalli Reza, Kamalzadeh Nazafarin, Lotfi Mehrzad, Farahangiz Siamak, Salehipour Mahdi.** Accuracy of sonography in detection of renal injuries caused by blunt abdominal trauma: a prospective study. Turkish Journal of Trauma & emergency Surgery. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2009; 15 (1): 23-27. p. 23-27.

4. **Wojciech Szmigielski, Rajendra Kumar, Shatha Al Hilli et al.** Renal trauma imaging. Diagnosis and management. Polish Journal of Radiology. 2013, 78 (4): 27-35.

5. **Довбыш М.А., Волошин М.А., Довбыш И.М. и др.** Патоморфологические изменения в почках у погибших в результате политравмы. Журнал Урология, 2015, № 3, стр. 11-13.

6. **Пулатов А.Т.** Закрытые разрывы почек у детей. Детская хирургия. № 2, 2007, стр. 26-29.

© Oxana Turcu, Ala Jivalcovschi, Ana Guragata, Tatiana Macaleț

Oxana Turcu<sup>1</sup>, Ala Jivalcovschi<sup>2</sup>, Ana Guragata<sup>1</sup>, Tatiana Macaleț<sup>2</sup>  
**EVALUAREA SEVERITĂȚII FIBROZEI CHISTICE  
PRIN SCORUL SHWACHMAN-KULCZYCKI**

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „Em. Coțaga”  
(Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

#### SUMMARY

#### CYSTIC FIBROSIS EVOLUTION ASSESSMENT USING SHWACHMAN-KULCZYCKI SCORE

*Our study was conducted on 60 patients with cystic fibrosis (mean age 9,08±1,01 years) who had a score of 53,0±2,44 points, reflecting a moderate evolution of the disease. Shwachman-Kulczycki score includes simple parameters using clinical and imaging examination. It is easy to measure and demonstrates a high informativity in determining the severe evolution in patients with cystic fibrosis.*

#### РЕЗЮМЕ

#### ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ МУКОВИСЦИДОЗА ПРИ ПОМОЩИ ШКАЛЫ ШВАХМАНА-КУЛЬЧИЦКОГО

*Наше исследование включило 60 пациентов с муковисцидозом (средний возраст 9,08 ± 1,01 год), которые согласно которым шкале Швахмана-Кульчицкого имели 53,0 ± 2,44 баллов, что отражает эволюцию средней тяжести заболевания. Шкала Швахмана-Кульчицкого включает простые клинические параметры и данные рентгенологического обследования, демонстрируя высокую информативность при определении тяжести эволюции пациентов с муковисцидозом.*

**Actualitatea.** Fibroza chistică este cea mai frecventă patologie ereditară poliorganică, caracterizată prin heterogenitate genetică marcată și polimorfism clinic cu patologii pulmonară cronică, insuficiență pancreatică exocrină și tulburări de nutriție [3].

Necesitatea gradării severității fibrozei chistice a rezultat în crearea unui scor care utilizează ca repere datele examenului clinic și celui imagistic. Este cunoscut faptul că afectarea pulmonară în fibroza chistică reflectă severitatea maladiei, constituind cauza majoră de deces prin insuficiență pulmonară. În acest mod, criteriile majore utilizate în evaluarea severității fibrozei chistice se bazează pe evaluarea funcției pulmonare sau complicațiilor sistemului respirator.

**Scopul** lucrării constă în aprecierea evoluției pacienților cu fibroză chistică prin utilizarea unui scor simplu, dar eficient.

**Material și metode.** Studiul nostru a inclus 60 pacienți la care, prin examen clinic și date de laborator, a fost confirmat diagnosticul de fibroză chistică. Grupul de pacienți evaluați în cadrul studiului a prezentat variații ale vârstei de la 3 luni până la 18 ani (vârsta medie  $9,08 \pm 1,01$  ani), dintre care în 11,67% cazuri au fost sugari, 51,67% copii cu vârsta de 1-10 ani, iar 36,66% cazuri – pacienți mai mari de 10 ani. Raportul gender a constituit 1:1 (30 băieți și 30 fete).

Examenul bacteriologic al expectorațiilor bronșice a identificat prezența infecției pulmonare cronice cu *Ps.aeruginosa* la 51,60% copii incluși în cercetare. Tomografia computerizată a pulmonilor a fost realizată la 41 copii mai mari de 4 ani, în cazul cărora la clișeu radiologic au fost suspectate dilatații bronșice. Ultimele au fost confirmate la 31 copii (75,60%) cu fibroză chistică examinați.

În anul 1958, H. Shwachman și L. Kulczycki [4] au prezentat un sistem de evaluare clinică pentru pacienții cu fibroză chistică care se baza pe următoarele criterii:

activitatea generală a pacientului, rezultatele la examenul fizic, starea de nutriție, și datele examenului radiologic al cutiei toracice. Acest scor este utilizat până la momentul actual pentru evaluarea comparativă a pacienților cu fibroză chistică care prezintă manifestări foarte variate ale maladiei [5].

Fiecărei categorii i se atribuie de la 1 la 25 puncte pe scala până la 5 puncte. Scorul total variază de la 4 până la 100 puncte maximum, valorile mici reflectând un statut clinic precar (sever  $\leq 40$  puncte; moderat = 40-55 puncte; ușor = 56-70 puncte; bun = 71-85 puncte; excelent = 86-100 puncte) [4].

**Rezultate și discuții.** Determinarea valorii sumare a punctelor scorului Shwachman-Kulczycki a identificat un punctaj mediu de  $53,0 \pm 2,44$ , ceea ce reflectă o evoluție moderată a fibrozei chistice. Evoluția severă a maladiei a fost determinată la 46,81% copii, care au prezentat un scor Shwachman-Kulczycki de doar  $25,46 \pm 2,09$  puncte. Un punctaj redus al scorului a fost caracteristic pentru copiii mici cu malnutriție severă, dar și pentru pacienții mai mari care au prezentat o patologie pulmonară asociată cu diferit grad de deficit ponderal. O stare clinică moderat și ușor modificată a fost determinată la copiii cu modificări mai puțin evidente ale stării de nutriție și ale examenului radiologic pulmonar. În acest mod, pentru 25,92% copii valoarea parametrilor scorului a constituit  $53,57 \pm 0,63$  puncte, încadrându-se într-o evoluție moderată a fibrozei chistice. Pentru 15,6% pacienți scorul Shwachman-Kulczycki a prezentat o evoluție clinică mai favorabilă cu un punctaj de  $62,12 \pm 0,98$ . Doar la 12,77% copii evoluția fibrozei chistice a fost mai lejeră cu un scor bun de  $78,0 \pm 1,30$  puncte. La examen nu au fost identificați copii cu o stare clinică excelentă, fapt condiționat de prezența modificărilor exprimate în statutul clinic și explorativ (fig. 1).

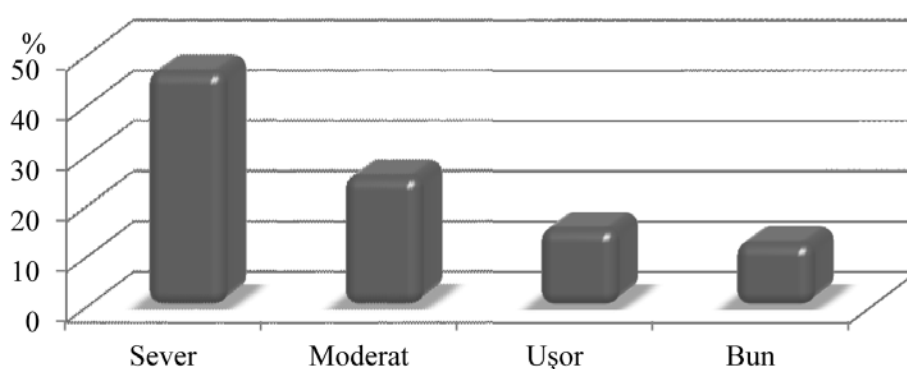


Fig. 1. Distribuția gradelor de severitate ale fibrozei chistice conform scorului Shwachman-Kulczycki

Pentru studierea evoluției fibrozei chistice în relație de vârstă, indicii scorului Shwachman-Kulczycki au fost apreciați la copiii din diferite grupe de vârstă. Rezultatele sumării punctajului scorului au relevat valori similare ( $p > 0,05$ ) pentru toate categoriile de vârstă, deși la copiii mai mici de 2 ani ( $48,88 \pm 2,96$  puncte) și pentru cei care

au depășit vârsta de 10 ani ( $45,93 \pm 4,87$  puncte) parametrii reduși ai indicelui masei corporale au determinat o stare clinică moderat modificată a maladiei, comparativ cu pacienții de 2-5 ani ( $52,22 \pm 6,59$ ) și de 5-10 ani ( $66,25 \pm 3,31$  puncte) cu un statut nutrițional mai puțin afectat și deci o stare clinică ușor modificată (fig. 3.12).

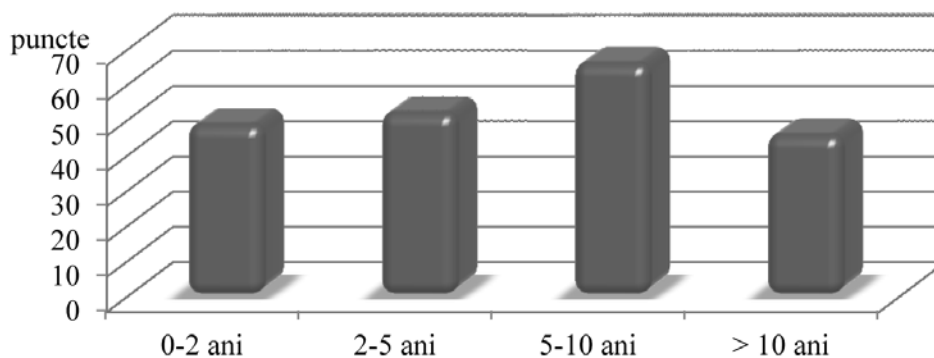


Fig.2. Valorile scorului Shwachman-Kulczycki în relație cu vârsta copiilor cu fibroză chistică

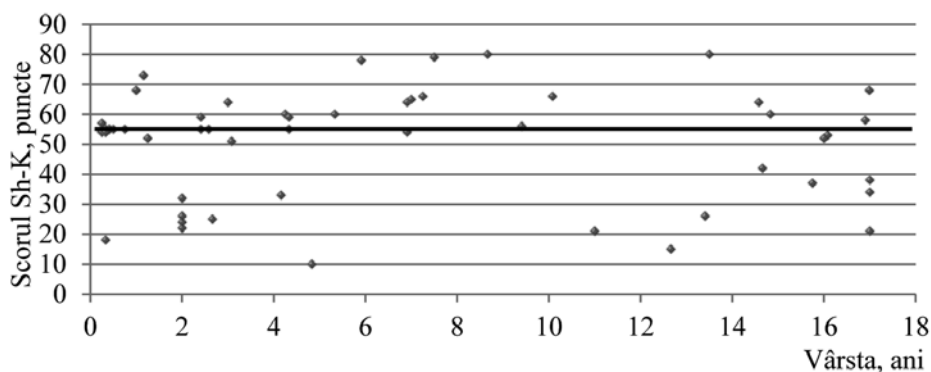


Fig.3. Parametrii individuali ai scorului Shwachman-Kulczycki la copiii cu fibroză chistică

Parametrii individuali ai scorului Shwachman-Kulczycki la copiii cu fibroză chistică determinate au prezentat o tendință de reducere a acestora la copiii mai mari. În acest mod, pentru copiii mai mici de 10 ani punctajul scorului se plasa preponderent superior limitei de 56 puncte, care denotă o evoluție ușoară a fibrozei chistice. Constatările au fost diferite în cazul pacienților mai mari de 10 ani, pentru care indicii individuali erau predominant inferiori limitei de 56 puncte, și doar în cazuri solitare, prezentau o evoluție mai favorabilă a fibrozei chistice (fig.3).

Valorile mici ale scorului Shwachman-Kulczycki și deci o evoluție nefavorabilă a fibrozei chistice au fost determinate de frecvența înaltă și gradul exprimat al malnutriției depistat la pacienții cu fibroză chistică. Impactul negativ al malnutriției asupra evoluției maladiei a fost certificat și de alți cercetători din domeniu [1, 2].

**Concluzie.** Scorul clinico-imagistic Shwachman-Kulczycki, care include parametri simpli, ușor de evaluat, a demonstrat o informativitate înaltă în determinarea statutului clinic al pacienților cu fibroză

chistică, care au prezentat un punctaj de  $53,0 \pm 2,44$ , ceea ce reflectă o evoluție clinică moderat modificată.

#### Bibliografie

1. *D'Alessandro V., Rentería F., Fernández A., et al.* Comparing the clinical-functional state in children with cystic fibrosis detected by neonatal screening or by clinical symptoms. *Archives of Argentinian Pediatrics* 2009, 107(5):430-5.
2. *Farrell P., Kosorok M., Rock M., et al.* Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001; 107:1-13.
3. *Rowe S., Miller S., Sorscher E.* Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005; 352(19):1992-2001.
4. *Shwachman H., Kulczycki L.* Long-term study of one hundred and five patients with cystic fibrosis. *American Journal of Diseases of Children* 1958; 96:6-15.
5. *Stollar F., Adde F., Cunha M., et al.* Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics* 2011; 66(6):979-983.





Ana Mișina<sup>1</sup>, I. Mișin<sup>2</sup>, S. Zaharia<sup>2</sup>, Inga Chemencedji<sup>3</sup>  
**ENDOMETRIOZA CICATRICEI POSTOPERATORII DUPĂ MIOMECTOMIE**

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția ginecologie chirurgicală,

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Laboratorul de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică,  
 IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

<sup>3</sup>IMSP Institutul Oncologic, Secția patomorfologie,

**SUMMARY**

**SCAR ENDOMETRISIS AFTER MYOMECTOMY**

**Key words:** Endometrioma, abdominal wall, myomectomy

**Introduction:** Abdominal wall endometriosis (AWE) is a rare condition, which usually develops in a surgical scar after Caesarean section. AWE following abdominal myomectomy for uterine myomas is extremely rare.

**Case presentation:** A 27-year-old woman was referred to our clinic for atypical cyclic pain and mass at the left edge of a Pfannenstiel incision scar four years after abdominal myomectomy. Computerized tomographic (CT) scanning of the pelvis with contrast revealed an enhancing mass in the abdominal wall extending from the skin to the muscle layer. The mass was removed completely (R0 resection) and histopathology (with immunohistochemical analysis) of the surgical specimen revealed endometriosis.

**Conclusion:** AWE needs to be considered in the differential diagnosis of any woman of reproductive age presenting with a painful abdominal wall mass and a history of uterine surgery via an abdominal incision.

**РЕЗЮМЕ**

**ЭНДОМЕТРИОЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ**

**Ключевые слова:** эндометриома, передняя брюшная стенка, миомэктомия

**Введение:** Эндометриоз передней брюшной стенки (ЭПБС) достаточно редкая патология и обычно наблюдается после кесарева сечения. ЭПБС после абдоминальной миомэктомии чрезвычайно редкая ситуация.

**Клиническое наблюдение:** Пациентка 27 лет направлена с циклическими болями и наличием объемного образования в левом углу разреза по Пфannenштилю после трансабдоминальной миомэктомии. Компьютерная томография с контрастированием выявила образование в передней брюшной стенке от подкожной клетчатки до прямой мышцы живота. Образование иссечено радикально (R0 резекция) и гистологическое исследование с иммуногистохимией подтвердило наличие эндометриоза.

**Вывод:** ЭПБС должен рассматриваться в дифференциальном диагнозе у женщин репродуктивного возраста при наличии болезненного опухолевидного образования в области послеоперационного рубца после оперативных вмешательств на матке.

**Introducere.** Endometrioza cicatricii postoperatorii (ECP) cauzat de intervențiile obstetricale și ginecologice este o nosologie extrem de rară. Endometrioza cicatricii postoperatorii reprezintă 1-2% din totalitatea leziunilor endometriale, care de obicei se dezvoltă după operația cezariană [1, 17, 18]. ECP după intervenții ginecologice (histerectomie transabdominală, miomectomie) este un fenomen extrem de rar întâlnit și până în prezent în literatura de specialitate anglosaxonă au fost raportate doar cazuri sporadice [1, 8, 10, 12]. Cunoașterea unor particularități ale tabloului clinic și imagistic al acestei patologii ne favorizează

în stabilirea diagnosticului și tratamentului corect [2, 3]. Prezentăm un caz clinic de ECP înregistrat la o pacientă la patru ani după operația de miomectomie.

**Caz clinic**

Pacienta, în vârstă de 27 ani, a fost internată programat în secția de ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului cu diagnosticul: Endometrioza cicatricii postoperatorii. Din antecedentele personale : pacienta a suportat, în urmă cu 4 ani o intervenție ginecologică pentru miomectomie. Din relatările ei afecțiunea a debutat la aproximativ trei ani după intervenție cu apariția unei formațiuni în

proiecția cicatricei postoperatorii, caracterizată prin dureri ce se manifestau în perioada ciclului menstrual. Examenul obiectiv local: în regiunea cicatricei postoperatorii pe stânga se determină o tumoră de 2x1 cm,



Fig.1. Tomografia computerizată (proiecție axială): endometrioza peretelui abdominal (®).

Tomografia computerizată abdominală ne relevă o formațiune de volum (22x20x10 mm) la nivelul lojei postoperatorii localizată subcutan până la stratul muscular (Fig.1, 2). Suspectând un endometriom al plăgii postoperatorii, s-a intervenit chirurgical cu anestezie epidurală și s-a înlăturat cicatricea veche, cu excizia



Fig.3. Macropreparat în secțiune – formațiune solidă cu incluziuni chistice ce conțin lichid de culoare cafenie închisă.

La examenul imunohistochimic au fost stabilite următoarele particularități. La utilizarea anticorpilor monoclonali la CD10 (clone 56C6, DAKO®, Denmark) a fost remarcată colorație difuză a membranei stromei citogene în jurul glandei (m+++) **(Fig.5)** . În

fără o delimitare netă, dureroasă la palpare. Ecografia abdominală a evidențiat în regiunea unghiului stâng al cicatricei i o formațiune subcutană neomogenă, heterogenă, hipocogenă de dimensiuni 20x10mm.



Fig.2. Tomografia computerizată (proiecție sagitală): endometrioza peretelui abdominal până la nivelul stratului aponeurotic al mușchiului rect abdominal.

în bloc a formațiunii endometriale subcutane 2x2x1 cm. Aponevroza restabilită cu 5 fire separate de polipropilene 2-0. Examenul histopatologic al piesei a determinat prezența țesutului muscular striat, țesutului fibros și adipos cu focare funcționale de endometrioză **(Fig.3, 4)**.

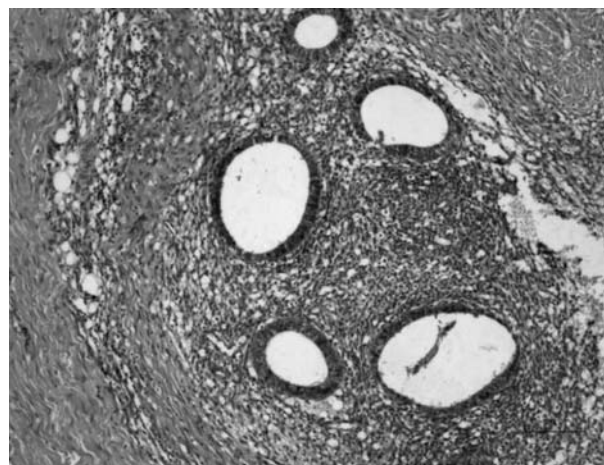


Fig.4. Macropreparat: tabloul clasic al endometriozei (hematoxilinel-eozină, x 20).

plus, s-a determinat colorație intensă a stromei citogene la utilizarea anticorpilor la desmin (Clone D33, Dako®, Denmark).

La utilizarea anticorpilor monoclonali la CK7 (clone OV-TL 12/30, DAKO®, Denmark) – colorație



Fig.5. Examenul imunohistochimic (CD10): colorație difuză a membranei (m +++) stromei citogene în jurul glandei.



Fig.6. CK7- colorație intensă a membranei și citoplasmei (m +++ , cy +++ ) celulelor epiteliale.

intensă a glandelor endometriale (Fig.6). De asemenea, utilizarea anticorpilor monoclonali la receptorii de progesteron PrR (clone PgR636, DAKO®, Denmark) – colorație nucleară intensă a nucleului glandei endometriale și a celulelor stromale. Determinarea expresiei la receptorii de estrogen ER $\alpha$  (clone 1D5, DAKO®, Denmark) – colorație difuză pozitivă a celulelor stromale și a celulelor glandelor endometriale. Diagnosticul patomorfologic definitiv: endometrioza peretelui abdominal anterior. Evoluție postoperatorie favorabilă, pacienta externată în stare satisfăcătoare la a 4-a zi postoperator. Supravegherea pe parcursul a șase ani postoperator - recidiva ECP nu a fost constatată, pacienta este asimptomatică.

**Discuții.** Endometrioza peretelui abdominal este o afecțiune cauzată de apariția focarelor ectopice de țesut endometrial în afara uterului la nivelul peretelui abdominal extraperitoneal, îndeosebi în zona cicatricei postoperatorii după operația cezariană, chirurgia uterină și a trompei uterine [4]. Incidența endometriozei cicatricei postoperatorii a peretelui abdominal la femei cu antecedente de intervenții obstetrico-ginecologice constituie 0.03-1.8% [5]. Patogeneza endometriozei cutanate nu este încă clară și mai multe teorii au fost invocate pentru a explica dezvoltarea acesteia: implantarea mecanică, transplantare metaplastică prin celule celomice, răspândire exogenă, genetică și imunologică [6]. În cazul ECP, majoritatea autorilor susțin teoria prin implantare, descrisă de J. F. Sampson în 1921 [7]. Simptomul cel mai caracteristic este durerea, care în majoritatea cazurilor, poartă un caracter ciclic, fiind asociată de prezența unei formațiuni tumorale în proiecția cicatricei postoperatorii [8-11]. Prezența formațiunii tumorale palpabile adiacente sau la nivelul cicatricei postoperatorii facilitează stabilirea unui diagnostic corect preoperator. Multe rapoarte din literatura de specialitate descriu absența diagnosticului clinic preoperator, chiar și la prezența datelor

imagistice [8]. Prezentând un diagnostic dificil, ECP se diferențiază cu orice formațiune de volum palpabilă localizată în zona cicatricei postoperatorii: serom, hematom, granulom, abces, fasciită nodulară, hernie ventrală ireductibilă, tumori benigne și maligne [9]. Actualmente, un rol important în stabilirea diagnosticului preoperator le revine metodelor imagistice: ultrasonografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, în funcție de disponibilitate a acestora [10]. Tabloul ecografic al endometriomului cicatricei postoperatorii reprezintă o formațiune rotundă sau ovoidă hipoecogenă, cu contur neregulat hiperecogen, cu incluziuni chistice și o vascularizare avansată [11,12]. Caracteristicile descrise pot fi patognomonice în stabilirea diagnosticului, având o semnificație sporită în endometrioamele de dimensiuni mari. Superioritatea tomografiei computerizate și a rezonanței magnetico-nucleare constă în sensibilitatea majoră în depistarea tumorilor de dimensiuni mici, stabilirea gradului de extindere al procesului în țesuturi [13]. Un rol esențial în confirmarea diagnosticului de ECP revine examenului imunohistochimic cu determinarea expresiei CD10, receptorilor de progesteron (PrR), receptorilor de estrogen (ER $\alpha$ ) și cytokeratin 7 [8, 14, 15]. La examenul imunohistochimic se determină o expresie difuză a membranei stromei citogene în jurul glandei endometriale la CD 10, colorație nucleară intensă a nucleului glandei endometriale și a celulelor stromale ale receptorilor de progesteron (PrR), expresie nucleară a celulelor glandelor epiteliale și a celulelor stromale a receptorilor de estrogen (ER $\alpha$ ) și colorație intensă a membranei și citoplasmei celulelor epiteliale în cazul determinării cytokeratin 7 (CK7) [15]. Diagnosticul definitiv de ECP este confirmat prin examen histologic [7, 11, 14]. În endometrioza peretelui abdominal este recomandat tratamentul chirurgical, care constă în excizia *en bloc* depășind 5-10 mm în limitele țesuturilor sănătoase, cu păstra-

rea integrității tumorii [16]. Cu toate că ECP este o patologie benignă, există riscul malignizării [1, 4]. Transformarea malignă a endometriomului cicatricei postoperatorii în literatura de specialitate e descrisă în 0,3-1% cazuri. În aproximativ 20% cazuri ea apare în regiunile extrapelviene [1, 9].

### Concluzii

Evaluarea clinică în combinație cu prezența în anamneză a intervenției cezariene, durerilor ciclice și formațiunii în regiunea cicatricei postoperatorii stau la baza corectitudinii stabilirii diagnosticului. Tratatamentul chirurgical prin excizia *en bloc* cu 5-10 mm în limitele țesutului sănătos (rezeecția R0) se consideră metoda optimă în tratamentul ECP și prevenirea recidivei.

### Bibliografie

- 1. Achach T, Rammeh S, Trabelsi A, Ltaief R, Ben Abdelkrim S, Mokni M, Korbi S.** Clear cell adenocarcinoma arising from abdominal wall endometriosis. *J Oncol.* 2008;2008:478325.
- 2. Aydin O.** Scar endometriosis - a gynaecologic pathology often presented to the general surgeon rather than the gynaecologist: report of two cases. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392(1):105-9.
- 3. Bektaş H, Bilsel Y, Sari YS, Ersöz F, Koç O, Deniz M, Boran B, Huq GE.** Abdominal wall endometrioma; a 10-year experience and brief review of the literature. *J Surg Res.* 2010;164(1):e77-81.
- 4. Erkan N, Hacıyanli M, Sayhan H.** Abdominal wall endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89(1):59-60.
- 5. Goel P, Devi L, Tandon R, Saha PK, Dalal A.** Scar endometriosis - a series of six patients. *Int J Surg.* 2011;9(1):39-40.
- 6. Gunes M, Kayikcioglu F, Ozturkoglu E, Haberal A.** Incisional endometriosis after cesarean section, episiotomy and other gynecologic procedures. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(5):471-5.
- 7. Horton JD, Dezee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M.** Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg.* 2008;196(2):207-12.
- 8. Medeiros FC, Cavalcante DI, Medeiros MA, Eleutério J Jr.** Fine-needle aspiration cytology of scar endometriosis: study of seven cases and literature review. *Diagn Cytopathol.* 2011;39(1):18-21.
- 9. Matsuo K, Alonozana EL, Eno ML, Rosenshein NB, Im DD.** Primary peritoneal clear cell adenocarcinoma arising in previous abdominal scar for endometriosis surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):637-41.
- 10. McKenna P, Wade-Evans T.** Anterior abdominal wall endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 1985; 6:114-6.
- 11. Nominato NS, Prates LF, Lauar I, Morais J, Maia L, Geber S.** Caesarean section greatly increases risk of scar endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):83-5.
- 12. Ostrzenski A.** Extensive iatrogenic adenomyosis after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril.* 1998;69(1):143-5.
- 13. Teng CC, Yang HM, Chen KF, Yang CJ, Chen LS, Kuo CL.** Abdominal wall endometriosis: an overlooked but possibly preventable complication. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008;47(1):42-8.
- 14. Wicherek L, Klimek M, Skret-Magierlo J, Czekerowski A, Banas T, Popiela TJ, Kraczkowski J, Sikora J, Oplawski M, Nowak A, Skret A, Basta A.** The obstetrical history in patients with Pfannenstiel scar endometriomas-an analysis of 81 patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(2):107-13.
- 15. Kim JY, Kwon JE, Kim HJ, Park K.** Fine-needle aspiration cytology of abdominal wall endometriosis: a study of 10 cases. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(2):115-9.
- 16. Zhu Z, Al-Beiti MA, Tang L, Liu X, Lu X.** Clinical characteristic analysis of 32 patients with abdominal incision endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(7):742-5.
- 17. Mișina A., Zaharia S., Mișin I., Fuior L., Petrovici V.** Endometrioza cicatricei postoperatorii după operație cezariană. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale).* 2014, no.3(44), p.122-126.
- 18. Мишина А.Е., Гладун С.Е., Заставницкий Г.М., Мишин И.В.** Эндометриоз послеоперационного рубца. *Новости хирургии.* 2013. №3, с.116-119.

Olga Popușoi, Elena Vataman, Cristina Grib

## TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ - CAUZĂ A FEBREI INEXPLICABILE ÎN PERIOADA POSTPARTUM

*Catedra Obstetrică și ginecologie, USMF "Nicolae Testemițanu"*

*(Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)*

**Introducere.** Tuberculoza constituie, până în prezent, o problemă medico-socială actuală nu numai pentru Republica Moldova, dar și pentru alte țări din lume. Aproximativ o treime din populația planetei noastre este infectată cu *M.tuberculosis*. Conform datelor statisticii mondiale, tuberculoza omoară zilnic circa 2 - 3 mil persoane, iar 8-10 mil sunt infectate. [1]

Amploarea răspândirii infecției diferă de la o țară la alta, atenția asupra bolii fiind peste tot în creștere datorită faptului că în ultimele decenii s-a remarcat o recrudescență a acesteia.

Evoluția tuberculozei în Republica Moldova a căpătat un caracter epidemic în anii '90 ai secolului trecut. Dintre țările Europei, Republica Moldova face parte din grupul cu incidență sporită a tuberculozei alături de Rusia, România, Kazahstan. [1]

Organizația Mondială a Sănătății a prognozat că, în cazul lipsei controlului asupra acestei epidemii, în perioada anilor 2000-2020, aproximativ 1 mlrd de oameni vor fi infectați, 200 mln bolnavi și 35 mln vor deceda. [2]

Tuberculoza este o boală infecțioasă de durată medie cauzată de bacilul Koch, care, în cazul unui bolnav eliminator de bacili, nedepistat și netratat la timp, are o evoluție progresivă, nefavorabilă, cu dezvoltarea diferitelor complicații și deces pe parcursul a 1,5-2 ani.

Cea mai mare incidență 85-90% - îi revine tuberculozei pulmonare, care ocupă rolul principal în răspândirea pe cale secundară a agentului patogen *M.tuberculosis*. Deci, numai o singură persoană bolnavă de tuberculoză, forma distructivă, elimină în zi cu sputa de la 15 mln la 7 mlrd de *M.tuberculosis*, concomitent infectează în jur de 10-15 persoane, dintre care aproximativ 10% se vor îmbolnăvi de tuberculoză. [2]

În rândul populației feminine, tuberculoza reprezintă una din cele mai frecvente cauze ale mortalității prin patologii infecțioase. În lume, zilnic, mor de tuberculoză un milion de femei, majoritatea fiind de vârstă reproductivă. [2]

Asocierea tuberculozei în sarcină pune în fața medicului o serie de probleme în tactica de conduită, iar riscurile și complicațiile posibile ulterioare sunt semnificative (avortul spontan, moartea ante- și intranatală a fătului, gestozele precoce și tradive, preeclampsia, hemoragiile hipotone, anomalii ale forțelor de

contractie), atât pentru făt cât și pentru mamă. Pe de o parte, evoluția sarcinii, nașterii, perioadei post-partum și lactației pe fond de tuberculoză, iar pe de altă parte influența acestei patologii în sarcină, naștere, perioada post-partum și lactație.

La etapa actuală, precum și pe parcursul ultimilor ani a sporit incidența asocierii sarcinii cu tuberculoza, iar asocierea febrei inexplicabile, cauză a tuberculozei extrapulmonare în perioada post-partum este întâlnită extrem de rar. De aceea noi vom descrie un caz clinic, în baza căruia a fost elaborat acest articol.

### Prezentare de caz clinic.

Pacienta A în vârstă de 31 ani, lăuză, se internează în secția ginecologie septică din cadrul IMSP SCM nr.1, în mod urgent, cu diagnosticul: *Endometrită după operație cezariană pe fond de hematometră*.

Istoricul actualei boli: Se consideră bolnavă la a 10-a zi după naștere, când a apărut febra până la 39°C, concomitent fiind în staționar cu nou-născutul diagnosticat cu Infecție intrauterină a fătului și Pneumonie. De sine stătător a administrat tratament antibacterian timp de 10 zile Tab.Amoxicilini de 2 ori/zi, ulterior Sol.Lincomomicini 80 mg de 2 ori/zi intramuscular, încă 10 zile, dar febra se menține, alte acuze nu prezintă.

Din anamneză: sarcina a III-a, nașterea a II-a, AOC (un avort medical și operație cezariană pe 11.12.2015).

Sarcina a decurs fără particularități. Stare generală era satisfăcătoare, iar examinările paraclinice complexe în limitele normei, cu excepția menținerii febrei pe parcursul a 31 zile după naștere.

Examenul obiectiv fără particularități. La examenul ginecologic: Organele genitale externe normal conformate, vaginul liber. Colul uterin curat, întredeschis. Uterul mărit la 6-7 săptămâni, mobil, dolor la palpate, la nivelul cicatricei postcezariene se apreciază un infiltrat. Anexele bilateral intacte. Fornexele libere. Eliminări purulente.

Având în vedere menținerea febrei și datele ultrasonografice (hematometră) cu scop curativ s-a efectuat chiuretajul cavității uterine, în urma căruia s-a obținut raclaj moderat, ce reprezintă detrit și un fragment al cicatricei necrotizate, expedit la examenul histologic.

A fost stabilit diagnosticul postoperator: *Endometrită după operație cezariană pe fond de necroză a cicatricei parțiale*.

Postoperatoriu a urmat tratament antibacterian combinat din clasa cefalosporinelor generația a IV-a+clasa fluorochinolonei, uterotonic, desenzibilizant și dezintoxicant, dar tratamentul s-a dovedit a fi ineficient deoarece în următoarele patru zile, febra se menține până la 38,5°C, alte acuze pacienta nu prezenta.

Concomitent i s-au repetat investigațiile paraclinice complexe necesare ginecologiei, fără devieri patologice, inclusiv investigația sângelui la virusul HIV, rezultatele fiind negative, cu excepția examenului radiologic al cutiei toracice: Bronhopneumonie pe stânga (trenantă) cu tendința de formare a fibrozei. A fost consultată de medicul internist, care a stabilit diagnosticul: Pneumonie comunitară pe stânga, evoluție medie, tratamentul antibacterian anterior fiind înlocuit cu clasa Carbapenemii. Peste 5 zile a fost repetată radiografia pulmonară - dinamică pozitivă. Pe stânga, subdiafragmal - fibroză liniară și aderențe pleurodiafragmale. Cordul în limitele normei.

Datele ultrasonografiei somatice la internare nu reprezentau semne ecografice patologice, comparativ cu cea de peste 12 zile de la spitalizare: Deformarea vezicii biliare, schimbări moderate difuze în pancreas. Lichid liber în spațiul parahepatic și fosele iliace în cantitate mică. Datele ultrasonografiei pelviene nu prezintă semne ecografice patologice.

În consiliu a fost stabilită următoarea concluzie: luând în considerare menținerea febrei până la 38,5°C, pe fond de tratament antibacterian cu preparate din grupa Carbapenemilor, luând în calcul eliminările purulente abundente din căile genitale, rezultatul investigației histopatologice a raclatului obținut prin chiuretajul cavității uterine: pacienta suferă de endometrită tuberculoasă, cu diseminare miliară tip necrocazeos și productiv. S-a luat decizia de a efectua tratament chirurgical în volum de histerectomie totală.

A fost efectuată operația: ”Laparotomie mediană inferioară. Histerectomie totală. Tubectomie bilaterală. Adezioliză. LDCA”

A fost stabilit diagnosticul postoperator: Endometrită postcezariană pe fond de necroză cicatricei postoperatorii pe uter. Proces aderențial pronunțat postprocedural. Tuberculoza uterului. Tuberculoza cavității abdominale.

Postoperatoriu, timp de 2 zile, pacienta s-a aflat în secția Reanimare somatică, apoi a fost transferată în secția ginecologie septică, unde a fost invitat medicul fiziopneumolog, care a stabilit diagnosticul: Tuberculoză extrapulmonară, urogenitală și a indicat tratament specific antituberculos conform categoriei I DOTS: Isoniazid 0,6 (2tab), Rifalin 0,6 (2tab), Pirazinamid 1,5 (3tab), Etambutol 1,2 (3tab) și examinarea sputei la BAAR, Gxpert, BATEC, cultură toate fiind negative.

Rezultatul investigației histopatologice postoperației: trompele uterine bilateral cu infiltrație severă limfo-leucocitară, necroze, prezente celulele Langhans.

Colul și corpul uterin cu infiltrat inflamator limfocitar, multiple focare de necroză, granuloame și celule Langhans.

Concluzie: Tuberculoză miliară a colului, corpului uterin și a trompelor uterine.

Pe parcursul următoarelor 7 zile postoperatoriu, pe fond de tratament antituberculos specific, antibacterian și antiinflamator, febra a scăzut, temperatura periodic fiind între 36,8-37,7°C.

După stabilizarea pacientei, s-a efectuat transferul interspitalicesc cu profil specific, pentru monitorizare și administrarea tratamentului antituberculos specific.

**Discuții.** Deși preparatele antituberculoase eficiente sunt cunoscute lumii timp de 50 de ani, tuberculoza continuă să fie una din problemele majore atât în Republica Moldova cât și în alte țări ale lumii.

Perioada post-partum constituie un factor de risc major în asocierea tuberculozei extrapulmonare.

Incidența tuberculozei în perioada post-partum a crescut semnificativ, de aceea includerea femeilor cu risc sporit în grupul de screening ar fi o prioritate pentru mamă și nou-născut.

Este esențial de a evidenția factorii de risc: vârsta înaintată, malnutriția, perioada de lăuzie, sarcina, abuzul de alcool, boli maligne, utilizarea de steroizi, infecții cronice, diabetul zaharat, HIV. Combinarea acestor factori de risc a fost demonstrată substanțial, ceea ce sporește riscul asocierii tuberculozei în sarcină, naștere și perioada post-partum.

Perioada post-partum la femeile bolnave de tuberculoză este una din cele mai periculoase, deoarece este posibilă răspândirea pe cale hematogenă a *M.tuberculosis*, cu nimerirea maselor cazeoase în sectoarele sănătoase ale plămânilor, dezvoltând modificări la nivelul arborelui bronșic, cu complicații severe ulterioare, ca: hemoragie pulmonară și pneumotorax spontan. Pe fondul scăderii imunității și rezistenței organismului, favorizate de infecții cronice, stres, malnutriție, pe cale limfohematogenă, *M.tuberculosis* prin diseminare secundară, se răspândește la nivelul organelor genitale interne.

Afectarea organelor urogenitale ocupă primul loc în structura tuberculozei extrapulmonare, afectând 0,8-2,2% din ginecopate. [3]

În structura tuberculozei genitale primul loc după frecvență: revine TB trompelor uterine (90-100%); locul II - TB de endometru (25-30%); locul III - TB ovarelor (6-10%) și TB colului uterin (1-6%) și foarte rar TB vaginului și organelor genitale externe. [3]

Primul caz de tuberculoză genitală a fost descris de Morgagni în 1744, fiind depistat post-mortem la o pacientă de 20 ani, care a decedat de tuberculoza uterului și a trompelor uterine, la nivelul cărora au fost depistate multiple mase cazeoase. Cuvântul tuberculoză a fost utilizat pentru prima dată în 1834, iar bacilul Koch a fost descoperit în 1882, de către Robert Koch.

Tuberculoza miliară reprezintă 1-3% din toate

formele de tuberculoză și face parte din tipul de tuberculoză necontrolabil, transmis de la focarul primar sau iatrogen, iar în 8-14% tuberculoza miliară apare în perioada post-partum, datorită factorilor de risc enumerați anterior. [4,7]

Manifestarea tuberculozei miliare post-partum, în special a uterului și anexelor uterine numai prin febră, rezistență la tratamentul antibacterian se întâlnește extrem de rar.

Incidența febrei în perioada post-partum se atestă în aproximativ 5-7% nașteri, și în majoritatea cazurilor, apare la 2 zile postpartum. [5]

Febra post-partum este definită ca hipertermie până la 38° C sau mai mare, de la 2 la 10 zile și mai multe zile post-partum, măsurată în 24 h, după tehnica standard cel puțin de 4 ori/zi, excluzându-se infecțiile extragenitale ca pielonefrita și pneumonia, iar cele genitale vor fi reprezentate prin: perioadă alichidiană  $\geq 18$  h, examene vaginale multiple, revizia cavității uterine post-partum, endometrită, parametrită, abces tuboovarian și tromboflebită. [6,8]

Diagnosticul de tuberculoză genitală post-partum se va stabili în baza:

- Anamnezei: lipsa semnelor patognomonice, tabloul clinic șters, contact cu bolnavi de tuberculoză, pneumonii frecvente în antecedente, prezența focarelor extragenitale de tuberculoză. Datele anamnestice recente, ca: proces inflamator al anexelor uterine la pacientele tinere, infertilitate, amenoree, subfebrilitate îndelungată permite stabilirea diagnosticului;

- Datele obiective: prezența procesului infecțios inflamator cu semne acute sau cronice ale anexelor uterine, mai accentuate în faza proliferativă sau cazeoase și proces aderențial în bazinul mic;

- Date de laborator: examinarea sputei la BAAR, Gxpert, BACTEC, analiza eliminărilor din căile genitale, raclatului de endometru prin metoda specifică PCR cu sensibilitate înaltă în depistarea ADN, al M.tuberculosis.

Metoda de bază în depistarea modificărilor specifice ale organelor din bazinul mic (proces aderențial, diseminări miliare cu proces inflamator la nivelul anexelor) este laparoscopia, care permite totodată colectarea materialului pentru examenul bacteriologic și histopatologic. Alte metode de diagnostic sunt: chiu-retajul cavității uterine (depistarea masei cazeoase, necrotice și a celulelor Langherhans), histeroscopia și roengenografia pelviană (prezența calcinatelor în trompe, ovare, ganglioni limfatici, focare de mase cazeoase) și radiografia cutiei toracice .

- Consultația medicului fiziopneumolog cu confirmarea diagnosticului și stabilirea tratamentului.

Tratamentul se va efectua numai în staționar, dispensar sau sanatoriu, scopul tratamentului fiind eliminarea agentului patogen M.tuberculosis.

Se va administra tratamentul specific antituberculos conform categoriei DOTS cu regim alimentar bogat în proteine și vitamine, dacă este posibil, se va efectua fonoforeza cu hidrocortizon, amplipulstera-pia.

Cazul clinic expus indică faptul că este necesar un nivel înalt de suspiciune pentru diagnosticul precoce și elaborarea la timp a tacticii de conduită referitor la tuberculoza extrapulmonară - cauză a febrei inexplicabile în perioada post-partum. Cu toate acestea, lipsa manifestărilor clinice nespecifice și absența tabloului radiologic tipic, duce la stabilirea întârziată a diagnosticului și instituirea tratamentului specific.

Asigurarea diagnosticului precoce și tratamentul oportun al tuberculozei, sunt căile de obținere a succesului medical pentru reducerea mortalității și morbidității materne și neonatale, precum și pentru ameliorarea calității vieții pacientelor.

#### Referințe bibliografice

1. Sințov R., Bivol S. Tuberculoza în Moldova: cunoștințe, atitudini și practici ale populației generale. Scurt raport al sondajului sociologic. Chișinău, 2013; 1-26.
2. Zaicov S.V. Tuberculosis and pregnancy. J. Medical aspects of women's health, 2010; 3 (30): 5-11.
3. Kulakova V.I., Manuhina I.B., Savelevoi G.M. Gynecology national leadership, Extragenital tuberculosis 2007; 20: 679.
4. Chuar J., Pasha S., Zeeda F. Millitary Tuberculosis presenting as postpartum fever and back pain, Journal of Hospital Medicine, 2008 (suppl.1) 1- 3
5. Yokoe D.S, Christiansen C.L., Johnson R. Epidemiology of and Surveillance for postpartum infectious, Emerg.Infect. Dis. Sep - Oct 2001; 7 (5): 837-841.
6. Adair F.L. The American Committee of Maternal Welfare, Inc: The chairman's Address. Am. J. Obstet. Gynecol. 1935; 30: 868
7. Rieder H. L., Snider D. E. Jr., and Cauthen G. M., Extrapulmonary tuberculosis in the United States, American Review of Respiratory Disease, 1990 vol. 141, no. 2, p. 347-351.
8. Hamadeh G., Dedmon C., Mozley P.D. Postpartum fever. Am Fam Physician 1995; 52 (2) 531.

Oxana Turcu<sup>1</sup>, Ala Jivalcovschi<sup>2</sup>, Tatiana Macaleş<sup>2</sup>, Ana Guragata<sup>1</sup>

### DEBUT ATIPIC AL FIBROZEI CHISTICE LA SUGARI

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica "Em. Coșaga"  
(Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

#### SUMMARY

#### ATYPICAL ONSET OF CYSTIC FIBROSIS IN INFANTS

**Keywords: cystic fibrosis, electrolyte balance disorders, atypical onset**

*The diagnosis of cystic fibrosis should be considered in young infants with nutritional deficiencies associated with electrolyte balance disorders. Increased vigilance of physicians in recognizing uncommon signs of cystic fibrosis onset allowed an early diagnosis and correct treatment according to the needs of ill child.*

#### РЕЗЮМЕ

#### АТИПИЧНОЕ НАЧАЛО МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Ключевые слова: муковисцидоз, кислотно-щелочной баланс, атипичное начало**

*Диагноз муковисцидоза следует рассматривать у детей раннего возраста с дефицитом питания и с нарушениями кислотно-щелочного баланса. Повышенная бдительность врачей в распознавании нетипичных признаков начала муковисцидоза позволит улучшить диагностику на ранних стадиях и правильно определить оперативное лечение согласно потребностям больного ребенка.*

**Caz clinic.** Copilul S. F. internat în secția reanimare și terapie intensivă a IM și C, Clinica „E. Coșaga” la vârsta de 2 luni 3 săptămâni cu acuze la refuz de alimentație timp de două zile, vome și regurgitații periodice, inactiv, somnolent. Din spusele mamei, copilul este sărat la sărut.

Copilul de la a II-a sarcină, care a decurs pe fond de anemie la mamă, născut la termen cu greutatea 3420 g și talia 51 cm. Sugarul a fost alimentat natural până la vârsta de 1,5 luni. Adaosul ponderal în primele două luni de viață a constituit doar câte 600 g. Din cauza lipsei adaosului ponderal copilul a fost trecut la alimentație cu amestec adaptat câte 90 ml la fiecare 3 ore, dar alimentat cu dificultate până la refuz complet de hrană. Drept rezultat, copilul pe parcursul a 3 săptămâni a pierdut în greutate 300 g.

Anamnestical familial nu este agravat: părinții sunt tineri, sănătoși și au un fiu de 7 ani sănătos.

Starea generală a copilului la momentul internării gravă. Copilul cu malnutriție marcată, cu o greutate de 4300 g. (P3-10), talia – 59,5 cm (P25-75), perimetrul capului – 39 cm (P25-75), perimetrul toracelui – 37 cm (P25-75). Indicele de nutriție a constituit 0,79, care denotă un grad moderat de malnutriție.

Țesutul adipos subcutanat micșorat uniform.

Copilul adinamic, inactiv, periodic agitat, semne de deshidratare pozitive – copilul tras la față, turgorul

și elasticitatea tegumentelor diminuate, timpul de reumplere capilară mai mult de 3 sec.

Examenul clinic al sistemului pulmonar a identificat o respirație aspră, fără raluri și o frecvență a respirației de 48/min. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate, suflu sistolic apexian, FCC – 136/min. Abdomenul moale, suplu, indolor la palpare. Ficatul se palpează la 3 cm sub rebordul costal drept, splina la rebordul costal stâng. Scaunul o dată pe zi, galben, păstos, grăsos.

Examenul explorativ la momentul internării a inclus analize de laborator și imagistice. Hemoleucograma a decelat o anemie ușoară (Hb – 98 g/l, Er –  $3,5 \cdot 10^{12}/l$ ), fără semne de proces infecțios bacterian sau viral.

Echilibrul acido-bazic în repetate rânduri, prelevat în primele trei zile de la internare, a identificat un pH alcalin (7,76; 7,63; 7,59; 7,44) și un surplus semnificativ de baze SBE (17 mmol/l; 25 mmol/l, 12 mmol/l, 5 mmol/l).

Cantitatea mare de grăsimi neutre din coprocitogramă a necesitat prelevarea materiilor fecale pentru aprecierea nivelului elastazei-1, care a fost important redusă <15 mcg/g (valori de referință >500 mcg/g). În acest mod a fost identificată o insuficiență pancreatică severă, la această vârstă caracteristică pentru afectarea pancreasului din fibroza chistică.

Din acest motiv s-a solicitat realizarea testului sudorii, rezultatele căruia au fost pozitive: 93, 83, 122,



80 mmol/l și au confirmat diagnosticul de fibroză chistică.

Pentru corecția insuficienței pancreatice exocrine și a malnutriției rezultate din ea, copilului i-a fost indicat tratament de substituție cu enzime pancreatice, conform Protocolului Clinic Național "Fibroza chistică". Suplimentar a fost inițiată alimentația parenterală parțială (Infesol) și crescută porția de amestec adaptat antireflux conform necesităților calculate.

Copilul externat după 16 zile de tratament cu greutatea de 5250 g (adaos de 950 g) în stare satisfăcătoare, cu apetit bun.

**Discuții.** Debutul fibrozei chistice la pacient a fost mai puțin specific cu vomă și alcaloză rezistentă la tratamentul perfuzional. Sindromul pseudobarter ca debut al fibrozei chistice este identificat la 4-6% sugari cu această maladie, însă în acest caz alcaloza metabolică este asociată cu hipoelectrolitemie (hiponatriemie, hipocloremie și hipocalemie), care nu a fost determinată în cazul pacientului prezentat.

Cerințele nutriționale în fibroza chistică diferă în funcție de: vârstă, sex, statutul pancreatic și pulmonar, dar și de nivelul activității.

Ameliorarea statutului nutrițional determină beneficii majore prin puterea musculară respiratorie

suficientă și starea imunologică. Un statut nutrițional normal și o rată de creștere adecvată vârstei sunt obiective realizabile pentru majoritatea pacienților. Intervenția nutrițională ar trebui să înceapă imediat ce diagnosticul se face în scopul de a preveni sau de a rezolva malnutriția.

**Concluzie.** Diagnosticul de fibroză chistică trebuie luat în considerare la sugarii mici cu deficiențe nutriționale asociate cu dereglări ale echilibrului acido-bazic. Vigilența crescută a medicilor în recunoașterea semnelor mai puțin frecvente de debut al fibrozei chistice a permis un diagnostic precoce și tratament prompt corect, adaptat necesităților copilului.

#### **Bibliografie**

1. *Assadi F.* Diagnosis of hypokalemia: a problem-solving approach to clinical cases. *Iran Journal of Kidney Diseases.* 2008, 2(3):115-22.
2. *Lin S., Yang S., Chau T.* A practical approach to genetic hypokalemia. *Electrolyte Blood Press.* 2010, 8(1):38-50.
3. *Amirlak I., Dawson K.* Barter syndrome: an overview. *QJ Med* 2000, 93: 207-215.

Ana Mișina<sup>1</sup>, Olga Cernetchi<sup>2</sup>**ANOMALIE CONGENITALĂ MULLERIANĂ UNICĂ: UTERUL ROBERT**<sup>1</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Ginecologie Chirurgicală,<sup>2</sup> USMF "Nicolae Testemitsanu", Catedra de Obstetrică și Ginecologie a FECMF, Chișinău, R. Moldova**Cuvinte-cheie: Anomalie Mülleriană, uter Robert, uter septat**

**Introducere:** Uterul Robert, sau uter septat asimetric este o anomalie foarte și foarte rară. Ea este prezentată prin două cavități, dintre care una este închisă. Până în prezent, în literatura de specialitate sunt publicate circa douăzeci de cazuri ale acestei anomalii. Prezentăm două cazuri reprezentative al acestei anomalii Mülleriene atipice și discutăm managementul ei.

**Material și metode:** S-a efectuat o analiză retrospectivă a 311 cazuri consecutive de malformații congenitale ale organelor genitale feminine (anomalii Mülleriene), selectându-se toate pacientele cu uterul Robert.

**Rezultate:** Au fost depistate două (0.6%) paciente cu uter septat asimetric (uterul Robert).

Cazul #1. Pacientă de 26 ani (G1, P1), s-a prezentat la termenul de 40/41 săptămâni cu ruperea prematură de membrane. La examenul vaginal s-a depistat sept vaginal longitudinal complet și prezență pelvină. S-a efectuat operație cezariană urgentă cu extragerea unei fetețe sănătoase cu masa de 2.880 g, scorul după Apgar 7/8 puncte la 1 și 5 min de viață). La revizia cavității uterine s-a depistat sept asimetric, cu formarea unei cavități închise. S-a efectuat excizia totală a septului, fără complicații.

Cazul #2. Pacientă de 14 ani, s-a adresat cu dureri ciclice severe în regiunea inferioară a abdomenului pe parcursul ultimelor 6 luni. Menstruații de la 13 ani, regulate, moderate, câte 3-4 zile. Anomalia uterină a fost diagnosticată la ultrasonografie și rezonanța magnetică nucleară (RMN), care au stabilit uter septat asimetric cu o cavitate închisă, cauzată de retenția de menstruație. Pacientei I s-a executat laparotomie cu evacuarea hematometrei și excizia totală a septului. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații, pacienta fiind asimptomatică timp de 5 ani.

**Concluzii:** Ginecologii și chirurgii-pediatri trebuie să fie familiarizați cu anomaliile obstructive Mulleriene și cu managementul unor astfel de anomalii în scopul evitării complicațiilor posibile. După datele literaturii de specialitate, uterul Robert în combinație cu sept vaginal longitudinal complet se raportează pentru prima dată și se referă la anomaliile "neclasificate".

Mishina Anna<sup>1</sup>, Cernetchi Olga<sup>2</sup>**A UNIQUE CONGENITAL MULLERIAN ANOMALY: ROBERT'S UTERUS**<sup>1</sup>Institute of Mother and Child, Department of Gynecological Surgery,<sup>2</sup>State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitsanu",  
Department of Obstetrics & Gynecology, Kishinev, Moldova

*Keywords: Müllerian anomaly, Robert's uterus, septate uterus*

**Introduction:** Robert's uterus or asymmetric septate uterus is a rare malformation. It presents with two cavities, one of which is blind. Up to date, only twenty such cases have been reported in literature. We present herein a representative two cases of this atypical Müllerian malformation and discuss its management.

**Materials & Methods:** We retrospectively reviewed medical records of 311 consecutive cases with female genital anomalies (Müllerian anomalies) and all pts with Robert's uterus were selected from database.

**Results:** Two (0.6%) pts with asymmetric septate uterus (Robert's uterus) were detected.

*Case #1.* A 26-year-old female (G1, P1), presented at 40/41 weeks of gestation with premature rupture of membranes. Vaginal examination reveals the complete longitudinal vaginal septa and breech presentation. Urgent cesarean section was performed and delivered a healthy baby girl (birth weight 2,880 g, Apgar score 7/8 at 1 and 5 min). During revision the asymmetric uterine septa with formation of blind cavity was detected. Complete excision of the uterine septum was performed without complication.

*Case #2.* A 14-year-old girl presented with severe cyclical lower abdominal pain during menstruation, since 6 months. Her menstrual cycles were regular, moderate, beginning from 13 years. The uterus anomaly was di-

agnosed on combined ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI), which showed an asymmetric septate uterus with one blind cavity, causing menstrual retention. The patient underwent laparotomy with evacuation of haematometra and complete excision of the uterine septum. The postoperative course was uneventful, and patient remained asymptomatic for 5 years.

**Conclusion:** Gynecologists and pediatric surgeons should be aware of this atypical obstructive Müllerian malformation and its management in order to avoid inappropriate management of these patients. To best of our knowledge, Robert's uterus with complete longitudinal vaginal septa is first report in literature of Müllerian anomalies "without a classification".

© Ana Mișina

Ana Mișina

### REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ ÎN EVALUAREA PREOPERATORIE A SINDROMULUI MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Ginecologie Chirurgicală, Chișinău, Republica Moldova*

#### **Cuvinte-cheie: sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, rezonanță magnetică nucleară**

**Introducere:** Scopul acestui studiu a fost de a stabili rolul rezonanței magnetice nucleare (RMN) în diagnosticarea pacientelor cu sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH).

**Material și metode:** Douăzeci și opt paciente cu sindromul MRKH, vârsta medie de  $21.8 \pm 0.6$  ani (95% CI: 20.59–22.99) au fost examinate cu RMN pentru stabilirea spectrului anomaliilor genitale și asociate. Fiecare malformație a organelor a fost clasificată conform clasificării VCUAM (Oppelt P., și colab., 2005).

**Rezultate:** *Rudimentele Mulleriene:* În 27(96.4%) cazuri se vizualizau rudimentele uterine (U4a sau U4b) și numai într-un singur caz (3.6%) agenezie uterină completă ( $p < 0.0001$ ). Rudimente uterine bilaterale (U4a) se întâlneau mai des decât cele unilaterale (U4b), respectiv 23(85.2%) vs. 4(14.8%). În majoritatea cazurilor rudimentele uterine au fost necavitate - 25(92.6%) vs. 2(7.4%) – cu cavitate endometrială ( $p < 0.0001$ ). În varianta clasică a sindromului MRKH, rudimentele uterine erau unite de structuri fibroase ( $n=25$ , 92.6%), aveau localizare mediană sau paramediană – 19 (76%) vs. 6(24%) ( $p=0.0005$ ). *Ovarele:* În toate cazurile ovarele se aflau bilateral (A0), structura normală sau micropolichistice - 23(82.1%) vs. 5(17.9%) ( $p < 0.0001$ ). În toate cazurile ovarele erau situate în cavitatea pelviană - 24(85.7%) și numai în 4(14.3%) erau ectopice (extrapelviene)  $p < 0.0001$ . *Vaginul:* 2/3 superioare ale vaginului au lipsit în toate cazurile, iar treimea inferioară a fost prezentă în două variante: segment foarte scurt ( $< 1$  cm) și scurt – 9(32.1%) vs. 19(67.9%) ( $p=0.0154$ ). *Malformații asociate:* Aceste anomalii s-au întâlnit în 5(17.9%) cazuri, anomalii renale – agenezie unilaterală ( $n=5$ , MR) și în asociere cu anomalii vertebrale ( $n=2$ , MS). Sindromul MRKH de tip I vs. tip II (MURCS) –  $p < 0.0001$ . Corelația dintre RMN și datele intraoperatorii au demonstrat o tangență perfectă (Cohen's kappa index 1.0).

**Concluzii:** RMN este o metodă utilă, noninvazivă de diagnostic și evaluare a pacientelor cu sindromul MRKH.

Mishina Anna

### MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PREOPERATIVE ASSESSMENT OF MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER SYNDROME.

*Institute of Mother and Child, Department of Gynecological Surgery, Kishinev, Moldova*

#### **Keywords: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, magnetic resonance imaging**

**Introduction:** The aim of this study was to establish the role of magnetic resonance imaging (MRI) in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKHS).

**Materials & Methods:** Twenty eight women, mean age  $21.8 \pm 0.6$  years (95% CI: 20.59–22.99) with MRKHS were studied with MRI for determination of the spectrum of genital and associated malformations. Each malformation of the organs was classified in accordance with the VCUAM classification (Oppelt P. et al., 2005).

**Results:** *Müllerian remnants:* In 27(96.4%) showed uterine rudiments (U4a or U4b) and only in one (3.6%) - complete uterine agenesis ( $p < 0.0001$ ). Bilateral uterine buds (U4a) were more often than unilateral (U4b), respec-

tively 23(85.2%) vs. 4(14.8%). In most cases, the predominant uterine rudiments without cavitation – 25(92.6%) vs. 2(7.4%) - the existence of the endometrium ( $p<0.0001$ ). In classic variant of MRKHS, bilateral buds were connected with fibrous band-like structures ( $n=25$ , 92.6%), located medline or paramedian – 19(76%) vs. 6(24%) ( $p=0.0005$ ). *Ovaries*: All cases had bilateral ovaries (A0), normal structure or micropolycystic – 23(82.1%) vs. 5(17.9%) ( $p<0.0001$ ). In most cases, ovaries located in the pelvic cavity – 24(85.7%) and only 4(14.3%) were ectopic (extra-pelvic) ( $p<0.0001$ ). *Vagina*: The upper 2/3 of the was absent in all cases, whereas the lower 1/3 was present in two variants: ultra-short segment ( $<1$  cm) and short segment ( $>1$  cm) – 9(32.1%) vs. 19(67.9%) ( $p=0.0154$ ). *Associated findings*: Associated malformations were found in 5(17.9%) cases, renal anomalies – unilateral agenesis ( $n=5$ , MR) and association with vertebral ( $n=2$ , MS). MRKHS type I vs. type II (MURCS) –  $p<0.0001$ . Correlation of MRI and surgery demonstrated perfect agreement (Cohen's kappa index 1.0).

**Conclusion:** MRI is a useful and noninvasive imaging method in the diagnosis and evaluation of patients with MRKHS.

© Ana Mișina

Ana Mișina

## VAGINOPLASTIA PERITONEALĂ LA PACIENTELE CU SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER: REZULTATELE ANATOMICE ȘI FUNCȚIONALE

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Ginecologie Chirurgicală, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte-cheie:** sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, vaginoplastie peritoneală, sănătate sexuală

**Introducere:** Scopul acestui studiu a fost de a evalua rezultatele anatomice și funcționale la distanță ale vaginoplastiei cu folosirea flapei peritoneale (tehnica Davâdov) la pacientele cu sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH).

**Material și metode:** S-a efectuat un studiu retrospectiv al propriei experiențe de 36 paciente cu agenezie vaginală (sindromul MRKH), care au suportat reconstrucția vaginului cu utilizarea flapei peritoneale (tehnica Davâdov). Rezultatele funcționale (calitatea vieții sexuale) au fost evaluate folosind Indexul Sexualității Funcționale Feminine (Female Sexual Function Index, FSFI) și Scala Distresei Sexuale Feminine revizuită (revised Female Sexual Distress Scale, FSDS-R).

**Rezultate:** Durata medie de supraveghere a fost de  $9.3\pm 0.5$  luni (95% CI:8.31–10.35). Adâncimea medie a neovaginului (rezultatul anatomic) a fost de  $10.4\pm 0.9$  mm (95% CI:8.50–12.22) înaintea tratamentului chirurgical și de  $99.4\pm 1.1$  mm (95% CI:97.28–101.6) după vaginoplastie. Creșterea medie a adâncimii vaginului a fost de  $+89.1\pm 1.3$  mm (95% CI:86.45–91.66) și a variat de la +74 până la +107 mm. Epitelizarea neovaginului a fost confirmată ca fiind completă (apreciată prin testul Schiller) în 25 (69.4%) cazuri, testul negativ în  $\approx 10$ –30% din suprafață ( $n=11$ , 30.6%). Peste 12 luni după tratamentul chirurgical, epitelizarea completă a fost la toate pacientele. pH-ul a fost  $6.5\pm 0.02$  (de la 6.2 până la 6.8) și bacilele Döderlein au fost prezente în 97.2% cazuri. Calitatea vieții sexuale după vaginoplastie s-a schimbat semnificativ: FSFI –  $13.7\pm 0.6$  (95% CI:12.43–15.05) vs.  $27.9\pm 0.5$  (95% CI:26.83–28.97) și FSDS-R –  $36.8\pm 0.9$  (95% CI:34.86–38.79) vs.  $6.9\pm 0.6$  (95% CI:5.63–8.29), un punctaj statistic predominant pentru ambele scoruri ( $p<0.0001$ ).

**Concluzii:** Vaginoplastia cu utilizarea flapei peritoneale (tehnica Davâdov) este o metodă eficientă pentru pacientele cu sindromul MRKH. Această procedură are un rezultat anatomic (100%) și funcțional (96.6%) satisfăcător pe un termen lung.

Mishina Anna

## PERITONEAL VAGINOPLASTY IN PATIENTS WITH MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER SYNDROME: ANATOMIC AND FUNCTIONAL RESULTS

*Institute of Mother and Child, Department of Gynecological Surgery, Kishinev, Moldova*

**Keywords:** Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, peritoneal vaginoplasty, sexual health

**Introduction:** The aim of this study was to evaluate long-term anatomical and functional outcomes of vagi-

noplasty using peritoneal flap (Davydov's technique) in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome.

**Materials & Methods:** We retrospectively reviewed our experiences with 36 patients with vaginal agenesis (MRKH syndrome), who underwent vaginal reconstruction with peritoneal flap (Davydov's technique). Functional result (quality of sexual life) was assessed using the Female Sexual Function Index (FSFI) and revised Female Sexual Distress Scale (FSDS-R).

**Results:** The mean follow-up was  $9.3 \pm 0.5$  months (95% CI: 8.31–10.35). The mean depth of the neovagina (anatomical results) was  $10.4 \pm 0.9$  mm (95% CI: 8.50–12.22) before surgery and  $99.4 \pm 1.1$  mm (95% CI: 97.28–101.6) after vaginoplasty. The average increase in the length of the vagina was  $+89.1 \pm 1.3$  mm (95% CI: 86.45–91.66), range from +74 to +107 mm. The neovagina was confirmed to be completely epithelialized (assessed by Schiller's test) in 25 (69.4%), negative test on » 10–30% surface (n=11, 30.6%). At 12 months after surgery complete epithelialization in all patients. The pH was  $6.5 \pm 0.02$  (from 6.2 to 6.8) and Döderlein bacilli were present in 97.2%. Quality of sexual life after vaginoplasty improved significantly: FSFI –  $13.7 \pm 0.6$  (95% CI: 12.43–15.05) vs.  $27.9 \pm 0.5$  (95% CI: 26.83–28.97) and FSDS-R –  $36.8 \pm 0.9$  (95% CI: 34.86–38.79) vs.  $6.9 \pm 0.6$  (95% CI: 5.63–8.29), statistical significance for both score ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Vaginoplasty using peritoneal flap (Davydov's technique) is an effective and feasible approach for patients with MRKH syndrome. The procedure has satisfactory long-term anatomical (100%) and functional (96.6%) results.



© Ana Mișina

Ana Mișina

### SEPT VAGINAL TRANSVERSAL COMPLET: RAPORT A ȘAPTE CAZURI

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Ginecologie Chirurgicală, Chișinău, Republica Moldova*

#### **Cuvinte-cheie: sept vaginal transversal, amenoree primară, hematocolpos**

**Introducere:** Septul vaginal transversal complet este o anomalie destul de rară a ductului Müllerian. Incidența lui nu este cunoscută precis, dar poate fi între 1/2100 și 1/72000. Scopul acestei lucrări a fost de a evalua manifestările clinice, particularitățile diagnosticului și tratamentului septurilor vaginale transversale complete complicate cu hematocolpos.

**Material și metode:** A fost efectuat revizul medical retrospectiv a 49 cazuri consecutive de hematocolpos, selectându-se cele cu septuri vaginale transversale complete.

**Rezultate:** Un număr total de șapte paciente cu vârsta medie de  $17.3 \pm 0.7$  ani (95% CI: 15.54–19.03) au fost internate în secție cu acuze la dureri ciclice progresive în regiunea inferioară a abdomenului (vaginului) (7/7, 100%), amenoree primară (7/7, 100%), retenție de urină (n=1, 14.3%) și constipații (n=2, 28.6%). Valorile BMI (Body Mass Index, Indicele Masei Corporale) a fost de  $23.8 \pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup> (95% CI: 20.12–27.62) și maturitatea sexuală după scara Tanner JM corespundea la etapa V. În toate cazurile la examenul ginecologic s-a depistat o formațiune chistică, dureroasă, iar în 2/7 (28.6%) – formațiune palpabilă transabdominal. Examinările preoperatorii au inclus USG și/sau RMN, la care s-a depistat hematometocolpos sau hematocolpos (85.7% vs. 14.3%,  $p < 0.05$ ) cu dimensiunile maxime -  $142.6 \pm 10.9$  mm (95% CI: 116.0–169.2), min. –  $88.1 \pm 3.1$  mm (95% CI: 80.64–95.47). Șase paciente au avut sept vaginal transversal complet jos (<3 cm) și într-un caz sept mediu (3-6 cm) (85.7% vs. 14.3%,  $p = 0.0291$ ). Septuri vaginale transversale subțiri (<1 cm) s-au observat statistic veridic mai des decât septuri groase ( $p < 0.05$ ). Numai o singură pacientă a avut o anomalie concomitentă (uter didelf, conform clasificării ESHRE/ESGE, 2013). S-a efectuat excizia chirurgicală subtotală a septului și drenarea hematocolposului ( $\approx 1057.1 \pm 163.1$  ml). Supravegherea pacientelor la distanță a demonstrat rezoluția totală a simptomelor fără recurența hematocolposului (hematometocolposului).

**Concluzie:** Septurile vaginale transversale trebuie incluse în diagnosticul diferențial al hematocolposului asociat cu dureri abdominale și amenoree primară la pacientele tinere. Diagnosticul precoce ar putea conduce la evitarea complicațiilor posibile cum ar fi endometrioza (dismenoreea sau infertilitatea). Rezecția septului transversal complet are rezultate bune pe un termen îndelungat.

**TRANSVERSE SEPTA OF THE VAGINA: A REPORT OF SEVEN CASES***Institute of Mother and Child, Department of Gynecological Surgery, Kishinev, Moldova*

**Keywords: transverse vaginal septum, primary amenorrhoea, hematocolpos** **Introduction:** Transverse vaginal septae are a rare type of Müllerian anomaly. The exact incidence is unknown, but may be between 1/2100 and 1/72 000. The aim of study was to evaluate clinical presentation, particularity of diagnosis and treatment of transverse vaginal septa with hematocolpos.

**Materials & Methods:** We retrospectively reviewed medical records of 49 consecutive cases with hematocolpos and all pts with transverse vaginal septa were selected from database.

**Results:** A total of seven patients, mean age  $17.3 \pm 0.7$  years (95%CI:15.54–19.03) were admitted to our department complaining progressive cyclic abdominal (vaginal) pain (7/7, 100%), primary amenorrhea (7/7, 100%), urinary retention (n=1, 14.3%) and constipation (n=2, 28.6%). The average value of BMI (Body Mass Index) was  $23.8 \pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup> (95% CI: 20.12–27.62), and sexual maturity on the scale corresponded to Tanner JM stage V. Pelvic examination in all cases revealed cystic and painful mass, and 2/7 (28.6%) – abdominal mass. Pre-operative evaluation included (USG or/and MRI) which revealed hematometrocolpos or hematocolpos (85.7% vs. 14.3%, p<0.05) with max. size –  $142.6 \pm 10.9$  mm (95% CI:116.0–169.2), min.–  $88.1 \pm 3.1$  mm (95% CI:80.64–95.47). Six of the patients had a low (<3 cm) transverse vaginal septum while one had a middle (3-6 cm) transverse vaginal septum (85.7% vs. 14.3%, p=0.0291). Thin (<1cm) vaginal septum observed statistically more frequently than thick (p <0.05). Only one patient had a concomitant anomaly (*uterine didelphys*, U3bC2V3, according ESHRE/ESGE classification, 2013). Surgical subtotal excision of the septum and drainage of the hematocolpos ( $>1057.1 \pm 163.1$  ml) were performed. During follow up the complete resolution of symptoms and no recurrence of hematocolpos (hematometrocolpos).

**Conclusion:** Transverse vaginal septum must be included in the differential diagnosis of hematocolpos with abdominal pain and primary amenorrhea in the early adolescent years. Early diagnosis could lead to correct management in order to avoid the complications of endometriosis (dysmenorrhea or infertility). Transverse vaginal septa resected vaginally have good long-term outcomes.

**UTER UNICORN CU CORN RUDIMENTAR CAVITAR: RAPORTUL A TREI CAZURI***IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția ginecologie chirurgicală, Chișinău, Republica Moldova***Cuvinte - cheie: uter unicorn, corn rudimentar, diagnostic, chirurgie**

**Introducere:** Uterul unicorn cu corn rudimentar cavităar este o anomalie congenitală extrem de rară a tractului genital feminin. Până în prezent, în literatura de specialitate sunt publicate doar câteva cazuri și două serii mici de paciente. Scopul acestui studiu a fost de a analiza caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul pacientelor cu corn rudimentar cavităar.

**Material și metode:** A fost efectuată o analiză retrospectivă a 311 cazuri consecutive de anomalii congenitale ale tractului genital feminin (anomalii Mülleriene), selectându-se toate pacientele cu uter unicorn (clasa U4, conform clasificării ESHRE/ESGE, 2013).

**Rezultate:** Au fost selectate 11 (3.5%) paciente cu uter unicorn, depistându-se numai trei cazuri de corn rudimentar cavităar (din dreapta -2, din stânga-1). Vârsta medie a pacientelor era de  $23.7 \pm 4.1$  ani (95% CI:6.043-41.29). Manifestările clinice au fost: dismenoree severă (n=2) și graviditate în cornul rudimentar, cu decesul fătului (n=1). Diagnosticul anomaliei a fost bazat pe ultrasonografia 2D și 3D, rezonanța magnetică nucleară (RMN). Conform clasificării Khati NJ și colab. (2012), se determină două variante ale cornului uterin rudimentar cavităar: necomunicant – tipul A1b (n=2) și comunicant – tipul A1a (n=1). Agenezie renală ipsilaterală a fost observată într-un singur caz. Toate pacientele au suportat laparotomii cu excizia cornului rudimentar. Examenul microscopic a stabilit arii tipice de adenomioză uterină difuză constituită din glande endometriale și stromale.

Examenul imunohistochimic al CK7+, CD10+, ERα+ și PR+, (Dako®, Danemarca) a confirmat datele examenului microscopic de adenomioză.

**Concluzii:** Cornul uterin rudimentar trebuie să fie considerat în diagnosticul diferențial al durerilor pelviene și maselor palpabile la pacientele tinere. RMN și ultrasonografia 3D sunt metodele de elecție de diagnostic al cornului rudimentar. Diagnosticul precoce al cornului rudimentar cavitat și rezecția lui previne sarcina ectopică și ameliorează sindromul dolo (adenomioza).

Mishina Anna

## UNICORNUATE UTERUS WITH CAVITATED RUDIMENTARY HORN: A REPORT OF THREE CASES

*Institute of Mother and Child, Department of Gynecological Surgery, Kishinev, Moldova*

**Keywords:** Unicornuate uterus, rudimentary horn, diagnosis, surgery

**Introduction:** Unicornuate uterus with a rudimentary horn is the rarest congenital anomaly of the female genital system. Up to date there are few cases published and just two short case series. The aim of study: to analyze the clinical characteristics, diagnosis and treatment of patients with cavitated rudimentary horn.

**Materials & Methods:** We retrospectively reviewed medical records of 311 consecutive cases with female genital anomalies (Müllerian anomalies) and all pts with unicornuate uterus (class U4 according ESHRE/ESGE classification, 2013) were selected from database.

**Results:** A total eleven (3.5%) pts with unicornuate uterus were founded and only three cases - cavitated rudimentary horn (right side-2, left-1). Mean age 23.7±4.1 years (95% CI:6.043-41.29). Clinical manifestation: severe dysmenorrhea (n=2) and rudimentary horn pregnancy with fetal demise (n=1). The diagnosis of the anomaly was based on 2D, 3D ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI). According Khati NJ et al. (2012) classification two variants of cavitated rudimentary horn were detected: non-communicating – type A1b (n=2) and communicated – type A1a (n=1). Ipsilateral renal agenesis was observed in one case. All pts underwent a laparotomy with rudimentary horn excision. Microscopically, a typical area of diffuse uterine adenomyosis consisting of endometrial-type glands and stroma was seen. Additional immunohistological stains were performed (CK7+, CD10+, ERα+, and PR+, Dako®, Denmark) to support the histological finding of adenomyosis.

**Conclusion:** Rudimentary horn should be considered in differentiation of pelvic pain and mass in young females. MRI and 3D ultrasonography are more useful tools in diagnosis of functional rudimentary uterine horn. Early diagnosis and horn resection prevents rudimentary horn ectopic pregnancy and reliefs pain (adenomyosis).



© V. Petrovici, Lilia Sinițina, Șt. Samciuc, Svetlana Cecoltan, Ecaterina Nedbailo, V. Rusu

V. Petrovici, Lilia Sinițina, Șt. Samciuc, Svetlana Cecoltan, Ecaterina Nedbailo, V. Rusu

## STRUCTURA ȘI CARACTERISTICA PROCESELOR PATOLOGICE ÎN MORBIDITATE CONFORM DIAGNOSTICULUI HISTOMORFOLOGIC INTRAVITAL

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

**Scopul studiului** vizează aportul diagnosticului morfopatologic și frecvența proceselor patologice atestate în morbiditate conform datelor Serviciului de Morfopatologie și Citopatologie clinică a IMSP IMȘIC în perioada anului 2015.

**Material și metode.** Material de studiu au servit rezultatele examinărilor histo - și citomorfologice ale 8995 pacienți cu vârsta 0-58 ani în material biopsic, postoperatoriu, obstetrical – 8147 pacienți și citologic al colului uterin – 848 paciente prin aplicarea standardului minim de metode histologice (*hematoxilină-eozină* și selectiv: *van Gieson, orceina, alcian blu, Mason*) și citologice: *colorația după Romanovski și după Papa Nicolau (pap – test)*.

**Rezultate.** În funcție de complexitatea materialului examinat în 60,2% examinările au avut o importanță de diagnostic primar al patologiilor, în 12,6% de precizare și în 24,2% cazuri de confirmare. În structura diagnosticului histomorfologic frecvența majoră a înregistrat procesele tumorale cu 38,6% (3143), din care în 1,9% (157) tumori maligne. Cu o frecvență de 30,8% s-au înregistrat patologia inflamatorie specifică și nespecifică, urmate

de ce-a vicio-displazică cu 8,9% cazuri și în 21,7% cazuri alte patologii. În structura tumorilor maligne, conform perioadelor de vârstă, ponderea majoră – 64,3% (101) s-a înregistrat în perioada adultului, la vârsta 20 - 62 ani și 35,7% (56) din cazuri în perioada copilului, la vârsta de 1 lună -18 ani. În perioada copilului a predominat limfomul – 25,0%, predilecție non Hodjkin, urmat de neuroblastom – 14,3%, sarcom – 8,9% și carcinom – 3,6%, alte tipuri tumorale constituind 48,2% din cazuri. În perioada adultă, în 61,3% cazuri au predominat carcinoamele, cu predilecție adenocarcinomul endometrial și intestinal, urmate de mola hidatiformă, varianta sincițio-trofoblastică proliferativă – 9,7%, tumorile carcinomatoase – 6,5% și alte tipuri de tumori – 22,5% din cazuri. În citopatologie a colului: opțional 41,3%, inflamații/organisme – 28,1%, anormalități epiteliale: AS-CUS, ASC-H, LSIL (HPV,CIN1), HSIL (CIS/CIN2,CIN3) – 9,8%, inclusiv un caz de carcinom pavimentos.

**Concluzie.** Diagnosticul morfopatologic intravital este de o importanță deosebită, cu aport major în diagnosticul primar privind originea, caracterul și activitatea proceselor patologice celular-tisulare în morbiditate la vârsta copilului și a adultului, în special în depistarea proceselor precanceroase și canceroase.



© V. Petrovici, Șt. Samciuc, Ecaterina Nedbailo, Lilia Sinișina, V David, V. Rusu

---

V. Petrovici, Șt. Samciuc, Ecaterina Nedbailo, Lilia Sinișina, V David, V. Rusu.

## NIVELUL DIVERGENȚELOR DINTRE DIAGNOSTICUL CLINIC ȘI MORFOPATOLOGIC CONFORM DATELOR CERVICIULUI DE MORFOPATOLOGIE A IMSP IMȘIC

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

**Scopul studiului** vizează caracteristica diagnosticului, nivelul și cauzele divergenței în mortalitatea survenită intrauterin și postnatal.

**Material și metode.** Material de studiu au servit dările de seamă pe ultimii 5 ani (2011-2015) și 372 fișe morfopatologice ale autopsiilor în mortalitatea survenită *in utero* – 190 cazuri și postnatal la vârsta de 0-18 ani – 182 cazuri, din anul 2015.

**Rezultate.** În plan cronologic, dinamismul divergenței generale a înregistrat o creștere de la 14,3% (2011) până la 27,4% (2015), cu un maximum de 27,9% în 2014. Analiza mortalității investigate morfopatologic în Serviciul de Morfopatologie clinică a IMSP IMȘIC în perioada anului 2015 a stabilit în mortalitatea copiilor ponderea majoră a diagnosticului bicausal – 68,0% și a polipatiei în 12,1% din cazuri. În 52,4% cazuri examinarea morfopatologică post-mortem a completat nozologia și etiologia afecțiunilor ce au cauzat mortalitatea, stabilind după principiul nozologic un nivel de divergență de 27,4% din cazuri, cu predilecție în mortalitatea intrauterină – 15,3%. Evaluarea divergențelor în funcție de cauze a relevat frecvența cauzelor obiective în 65,3%. În funcție de categorii, a predominat divergența de categoria I cu 54,5%, iar cele de categoria II și III au constituit 43,9% și 1,5%, respectiv. Coraportul cauzelor subiective la obiective a înregistrat un indice a calității de 0,53, fiind < 1, ceea ce reflectă o calitate satisfăcătoare a managementului clinico-diagnostic.

Conform datelor de literatură, Зайратьянц О.В (2005), J Roulson, et. al. (2005), E Gleizer (2008), divergența în perioada copilului oscilează între 15% și 65% din cazurile examinate post-mortem, media mondială constituie circa 30-35%.

**Concluzii.** Nivelul de divergență în IMSP IMȘIC este un indice numerar constituind 27,4%, care reflectă eficiența măsurilor organizatorice și nivelul tehnologic al procesului clinico-diagnostic înregistrând în perioada anului 2015 un indice de 0,53, ceea ce relevă o calitate satisfăcătoare a procesului clinico-diagnostic.



I. Negru

## ESTIMAREA MODIFICĂRILOR MORFOPATOLOGICE ALE COMPLEXELOR PLACENTARE ÎN CAZURILE DE NOU-NĂSCUȚI CU GASTROSCHISIS

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,  
IMSP Institutul Mamei și Copilului*

**Scopul** acestui studiu a fost evaluarea modificărilor morfopatologice ale complexelor placentare în caz de gastroschisis.

**Material și metode.** Lucrarea include analiza retrospectivă a modificărilor morfopatologice ale complexelor placentare înregistrate în 10 cazuri de gastroschisis.

**Rezultate și discuții.** La examenul macroscopic al complexelor placentare a fost constatată prezența malformațiilor de formă (2 cazuri), reprezentate de placenta bilobată și placenta cu lob suplimentar, și a anomaliilor de inserție a cordonului ombilical (7 cazuri), inclusiv: inserție marginală (3 cazuri), inserție velamentoasă (2 cazuri), inserție periferică (2 cazuri).

Investigațiile histomorfologice au relevat în 4 cazuri o amnionită subacută meconiofagică corioamnională și parietală, inclusiv în zona deciduală parietală, acest fapt confirmând hipoxemia intrauterină cronică a fătului. În 2 cazuri a fost constatată implicarea în procesul infecțios a vaselor ombilicale afectate de endoflebită și endoarterită, ultima elucidând prezența infecției intrauterine la făt. În unele zone ale placentei, au fost atestate leziuni reziduale ale rețelei vasculare, precum calcificări focale la nivelul venelor ombilicale, prezența trombilor calcificați în rețeaua vasculară a vilozităților coriale cu o vilozitate productivă cu focare moderate. La examinarea corionului velar (9 cazuri) au fost observate grupuri de vilozități afuncționale cu particularități morfologice corespunzătoare perioadelor precoce de gestație - 6-12 săptămâni.

**Concluzie.** Rezultatele prealabile ale studiului ne permit să conchidem că gastroschisisul este consecința unor perturbări survenite în ontogeneză la etapa fetală, inclusiv a malformațiilor complexului placentar dezvoltate ca rezultat al unor condiții nefavorabile de implantare și diferențiere fetoplacentară și embrionară. Astfel, în opinia noastră, gastroschisisul reprezintă o blastopatie cu un efect clinic întârziat.

I. Negru

## ASSESSMENT OF MORPHOPATHOLOGICAL CHANGES OF PLACENTAL COMPLEXES IN NEWBORNS WITH GASTROSCHISIS

*State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu,  
PMSI Institute of Mother and Child*

The purpose of this study was to evaluate morphopathological changes of placental complexes in gastroschisis.

**Materials and methods.** The paper includes a retrospective analysis of morphopathological changes of placental complex recorded in 10 cases of gastroschisis.

**Results and discussions.** The microscopic examination of placental complexes found the presence of malformations of shape (2 cases), represented by bilobed placenta and accessory placental lobe, as well as abnormalities of the umbilical cord insertion (7 cases), including marginal insertion (3 cases) velamentous insertion (2 cases), and peripheral insertion (2 cases).

The histomorphological investigations revealed 4 cases of subacute meconial-phagic chorioamniotic and parietal amnionitis, including the decidual parietal area, it confirming chronic intrauterine fetal hypoxemia. The infectious involvement of umbilical vessels was detected in 2 cases. They were affected by endophlebitis and endoarteritis, the latter revealing the presence of intrauterine infection in the fetus. Some residual lesions of the vascular network were found in certain areas of the placenta, such as focal calcification at the level of the umbilical veins, the presence of calcified thrombi in the vascular network of chorionic villi with productive villitis with moderate foci. The examination of the velar chorion (9 cases) revealed groups of nonfunctional villi with morphological features corresponding to early gestation periods 6 -12 weeks.

**Conclusion.** The preliminary results of the study allow us to conclude that gastroschisis is the consequence of some disturbances occurring in the ontogenesis at the fetal stage, including the malformations of the placental complex developed as a result of some unfavorable conditions of embryonic and fetal-placental implantation and differentiation. Thus, in our opinion, gastroschisis is a blastopathy with a delayed clinical effect.



ACADEMICIAN EUGEN GLADUN

Pe 27 aprilie academicianul Eugen Gladun ar fi împlinit vârsta de 80 de ani. Memorabilă este erudiția, care a fost pentru toate seriile de studenți și doctoranzi pe care i-a format, un adevărat model de profesor universitar de înaltă ținută academică, de autoexigență, de rafinament și elocvență, dar și de o viață trăită cu moderație, discreție și înțelepciune.

Distinsul academician Eugen Gladun a lăsat în urma sa un adevărat tezaur științific, ridicând medicina moldovenească la cele mai înalte culmi ale profesionalismului.

Și-a trăit viața într-o zbatere continuă în lupta pentru adevărul științific, ce exprima și idealurile poporului său. A fost și rămâne un reper profesional și moral al comunității științifice și universitare din domeniul obstetricii și ginecologiei.

Promovarea adevărului științific a fost sfânta sfințelor regretatului academician. De la catedra universitară, dar și bazându-se experiența personală și participarea la numeroase evenimente, consacrate unor probleme ale medicinei noastre, savantul comenta cu răbdare și competență probleme de mare actualitate.

Profesor de vocație, savant, patriot înflăcărat – astfel s-a afirmat Eugen Gladun pe parcursul a mai bine de cinci decenii.

Om de o deosebită curățenie morală, care ne-a fost aproape sufletului prin temeinica și înalta sa cultură, personalitate care a muncit cu abnegație fiind exigent față de sine și față de colegi, totdeauna a dat dovadă de competență profesională, erudiție, capacități manageriale. Domnul Eugen Gladun a contribuit în mod direct la crearea sistemului de asistență în obstetrică și ginecologie, aflându-se în diferite funcții pe care le-a deținut demonstrând devotament profesional și alese calități omenești, atenție față de pacienți, exigență față de subalterni și stimă față de discipoli.

Eugen Gladun s-a născut la 27 aprilie 1936 în s. Nesfoia, reg. Cernăuți într-o familie de pedagogi. După absolvirea școlii medii, devine student al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (în prezent Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”). Absolvește cu succes facultatea de medicină generală. Activitatea de medic și-a început-o în calitate de medic obstetrician-ginecolog la spitalul raional din orașelul Briceni. În a. 1961, a fost reco-



mandat pentru a fi înscris în doctorantură pe specialitate. În calitate de doctorand al catedrei de Obstetrică și Ginecologie, devenind, discipol al profesorului A.Z. Cocerghinschi. Teza de doctorat în medicină și-o susține în 1964. Ulterior a fost angajat în calitate de asistent, apoi conferențiar la catedră.

În anul 1984, a susținut teza de doctor habilitat în medicină, avându-l în calitate de consultant pe cunoscutul savant rus din St. Petersburg, profesorul A.S. Slepâh, și el discipol al profesorului A.Z. Cocerghinschi.

Intelectul și mintea ageră înnăscute, studiile excelente, pregătirea științifico-practică fundamentală i-au permis prof.

E. Gladun să discearnă direcțiile principale ale activității sale pedagogice, științifice și profesionale. Teza D-lui E. Gladun a fost un studiu cu caracter de pionierat și, de fapt, a pus baza metodologică a operațiilor ginecologice cu aparate de suturat țesuturile în practica medicală. Aceasta realizare a deschis o pagină nouă în tehnica operatorie ginecologică pe care el o folosește pe scară largă în muncă sa cotidiană și în diferite clinici din arealul fostei Uniuni Sovietice, unde a demonstrat în repetate rânduri strălucita sa tehnică chirurgicală.

Devenind șef al catedrei, profesorul E. Gladun a desfășurat o muncă pedagogică și științifică de mare amploare și, pe bună dreptate, s-a aflat în fruntea unei școli noi de obstetricieni-ginecologi, în care se îmbină cu succes tradițiile marilor săi înaintași cu noile tendințe și direcții ale cercetărilor științifice.

Profesorul Gladun, prelegerile adresate studenților, sublinia faptul că: „medicul nu lucrează de unul singur. Cei care vor să studieze medicina trebuie să știe că „drumul” medicului nu e presărat cu flori. Medicul este acea persoană care trebuie să se dezică de multe lucruri în viață, să jertfească din timpul său personal, toată viața să fie în căutare de ceva nou, să învețe și să facă știință. Medicul nu are zile de odihnă, nu are concediu, nu poate prognoza când poate apărea vreo urgență... Urgența în obstetrică este foarte importantă. Dacă în alte domenii ale medicinei pe cântar este pusă o singură viață, obstetricianul răspunde de două sau chiar de mai multe vieți. Nu întotdeauna profesia de ginecolog îți aduce numai bucurii. Obstetricianul asistă nu numai la nașteri, dar, din păcate, uneori și la decesul pacientei. De aceea medicul obstetrician trebuie să fie gata și pentru momente mai puțin plăcute în viață”.

Domnul E. Gladun a condus cu succes 26 teze de doctor și 8 teze de doctor habilitat în medicină, a publicat 7 monografii vizând cele mai importante direcții ale specialității.

A pregătit adevărați profesioniști, care au avut succese enorme. În opinia sa atunci când depui efort să pregătești un profesionist bun, ai și rezultate pe măsură. A crește un profesionist în medicină este cu mult mai greu decât atunci când pregătești un doctor în știință. Cu primul ai nevoie de multă răbdare și cunoștințe în domeniu, trebuie să-l selectezi pe cel care crezi tu că va deveni un adevărat profesionist. Un medic adevărat, un medic chirurg trebuie să aibă, pe lângă prigătirea științifică, și îndemânarea unui pictor sau a un sculptor iscusit, pentru a face incizia corect.

Interesele științifice ale prof. E Gladun și ale discipolilor săi se extind în diverse domenii ale obstetricii și ginecologiei, cum ar fi hemoragiile obstetricale și șocul hemoragic, complicațiile septico-purulente, gestozele, etc. O pagină remarcabilă în realizările științifice ale profesorului E. Gladun o constituie operația cezariană – problema căreia i-au fost dedicate mai multe teze de doctorat și doctor habilitat și o monografie, ca un bilanț al acestei probleme științifico-practice. Profesorului E. Gladun îi aparțin mai bine de 200 de publicații științifice, 70 de invenții și raționalizări. Dumnealui a organizat congrese și conferințe științifice, a participat la rândul său la multe congrese și simpozioane internaționale. Profesorul Eugen Gladun a fost redactorul șef al revistei „Buletin de Perinatologie”.

Era adeptul și promotorul activ al utilizării intervențiilor chirurgicale reconstructive în fibromiomul uterin și în anomalii de poziție și dezvoltare a organelor genitale interne, metode ce au permis dobândirea și redobândirea funcțiilor genitale specifice pentru câteva mii de pacienți. Aplicarea metodelor terapeutice noi pe bazele științifice ale fiziopatologiei reproducerii umane a dus la ameliorarea fertilității în rândurile populației, ceea ce a făcut posibilă apariția zămbetului luminos de copil și în familiile declarate până atunci sterile.

Lucrările științifice ale profesorului E. Gladun, precum și ale discipolilor săi sunt cunoscute în lumea științifică moldovenească și de peste hotarele țării. Aceasta a făcut ca D-I E. Gladun să fie ales membru al FIGO și AEGO.

E. Gladun a desfășurat și un lucru organizatoric de amploare. Cu fermitate și fără compromis, a ctitorit Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (în prezent Institutul Mamei și Copilului), pe care l-a condus cu mare pricepere timp de 15 ani. Fiind consecvent în formarea propriei școli științifice, a selectat și a educat un colectiv de cercetători științifici în obstetrică, ginecologie, pediatrie și alte specialități medicale.

Ținând cont de avantajele aplicării instalațiilor laser, optat pentru crearea Centrului Republican de laser-chirurgie și laser-terapie pe lângă Institutul de Cercetări Științifice. Pe baza studierii fiziologiei și fiziopatologiei peritoneului, profesorul Eugen Gladun a introdus în practica obstetricală și ginecologică metoda abdomenului deschis în caz de peritonită acută generalizată, ceea ce a permis lichidarea în Republica Moldova a mortalității materne condiționată de acest fapt.

Calitatea de lider i-a fost dată de Dumnezeu, părinți și soartă. Excepțional organizator, posedând un simț rafinat

al vieții, forța și capacitatea de conducător priceput au fost binevenite societății. În urma alegerilor legislative din anul 1998, Eugen Gladun a fost ales deputat în Parlamentul Republicii Moldova, iar mai apoi a fost desemnat în funcția de Ministru al Sănătății. În această funcție a dat dovadă de îndrăzneală civică și talent organizatoric de rang superior. Anume în acest răstimp s-au început reformele sistemului de ocrotire a sănătății, care s-au dovedit a fi oportune și care au prevenit a criză iminentă. În anul 2000, E. Gladun a fost ales membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei.

Despre succesele obținute de domnul doctor s-a dus vestea în lumea științifică din cele mai dezvoltate țări. Nu o dată i s-au făcut propuneri ademenitoare pe care alții nu le-ar fi neglijat: i s-au propus posturi și salarii mari peste hotare. Dar n-a acceptat, fiindcă domnia sa mai presus de bani și de posturi i-a considerat pe cei dragi, pe care mereu voit să-i știe aproape, a fost mereu cu gândul și la miile de copii, care au venit pe lume și care s-ar fi putut să nu mai vină, dacă nu le-ar fi fost alături într-un moment de maximă criză.

În cei 55 de ani de activitate, s-a dovedit a fi un savant de vocație prin studiile realizate, un cercetător cu o intuiție fenomenală, prin lucrările elaborate demonstrând un model excelent pentru urmașii din domeniu.

Pentru merite deosebite în activitatea medicală și cea didactică i s-a conferit titlul de Om emerit, fiind desemnat apoi ca laureat al Premiului de Stat. A fost decorat cu cea mai înaltă distincție de Stat a Republicii Moldova, “Ordinul Republicii”, și cu medalia “Meritul civic”.

Adevărat militant pentru reformarea și perfecționarea serviciului obstetrical-ginecologic al Republicii Moldova, Eugen Gladun va rămâne în inimile colegilor, prietenilor, discipolilor și pacienților ca o personalitate ilustră a medicinei autohtone, un realizator al ideilor noi în practica medicală și un lider al mediului științific. A fost o prezență luminoasă și irepetabilă pe acest pamânt, făcând mult ca semenii din preajma lui să înțeleagă mai bine rolul cunoașterii și creativității în evoluția unei societăți și a civilizației, în ansamblu.

El a fost un promotor al abordării științifice a diverselor situații, ducând lumina adevărului. A stat pavăză întru apărarea adevăratelor talente și a trăit o viață cu verticalitate și demnitate.

Dar, mai presus de toate, domnul E.Gladun a îndrumat zeci de generații de specialiști, care activează cu succes în domeniul obstetricii și ginecologiei.

Nu vom da uitării recomandările savantului privind abordarea sistemică a problemelor, examinarea lor și în profunzime, acordarea atenției tuturor aspectelor care sunt importante pentru găsirea unei soluții optime. Avea verticalitate și poziție civică în tot ce realiza, oferea suport și încredere subalternilor săi, tratându-i ca un părinte, care își iubește la fel toți copiii.

Profesorul E. Gladun a fost și va fi admirat de discipolii, colaboratorii și colegii săi.

Prin talentul său organizatoric, prin capacitatea sa proverbială de muncă, el rămâne a fi un etalon al profesionalismului și un exemplu demn de urmat pentru generațiile de medici care vin.

Colegiul de redacție