

INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI

ASOCIAȚIA DE MEDICINĂ
PERINATALĂ
DIN REPUBLICA MOLDOVA

SOCIETATEA ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ
A MEDICILOR PEDIATRI DIN
REPUBLICA MOLDOVA

2 (70) ■ 2016

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂȚ FRUMOS
ȘI SĂNĂȚOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289



**"ASFIXIA NOU-NĂSCUTULUI"
INFECȚIA NOSOCOMIALĂ LA NOU-NĂSCUT.
EDIȚIA A 9-A, 23 – 25 IUNIE 2016**

ARTICOLE ORIGINALE

- Stamatin Maria, Zonda G., Păduraru L., Avasiloaiei A.**
ANTIBIOREZISTENȚA ÎN SECȚIILE
DE TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ. 5
- Maria Stamatin, Andreea Avasiloaiei.**
HIPOTERMIA CEREBRALĂ PENTRU TRATAMENTUL
ENCEFALOPATIEI HIPOXIC-ISCHEMICE. 9
- Andreea Avasiloaiei, Maria Stamatin.**
IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN ASFIXIA
PERINATALĂ. 12
- Manuela Cucerea, Laura Suci, Elena Moldovan,
Raluca Marian, Simon Marta.**
ASFIXIA PERINATALĂ: PUTEM ANTICIPĂ ȘI
AMELORIA EFECTELE? 18
- Curteanu Ala, Jitarciuc Ala, Bojadji Veaceslav, Bunduchi Andrei.**
SECHELELE NEUROLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII LA TERMEN
CARE AU SUFERIT DE ENCEFALOPATIE NEONATALĂ. 25
- Mariana Sprincean, Ludmila Ețco, Elena Paladi.**
STUDIUL MORBIDITĂȚII NEUROLOGICE ȘI GENETICE
ÎN RAOANELE REPUBLICII MOLDOVA: CĂLĂRAȘI,
TELENEȘTI ȘI COMRAT. 30
- Curteanu Ala.**
DEZVOLTAREA NEUROLOGICĂ ÎN PERIOADA INFANTILĂ
A NOU-NĂSCUȚILOR LA TERMEN DUPĂ UN EVENIMENT
ACUT LA NAȘTERE. 39
- Dorina Rotaru, Elena Braila, Ludmila Pinzari, Victoria Antoci,
Galina Baleanu, Aliona Condorachi, Zinaida Balea, A. Caraman.**
PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ȘI
PARACLINICE A MENINGITEI NEONATALE
DE ORIGINE BACTERIANĂ. 48
- Chiper Natalia.**
ESTIMAREA DEPENDENȚEI DIZABILITĂȚII DE
SEVERITATEA BOLII LA COPII CU ASTM BRŔNȘIC 59
- Aramă Marina, Horodișteanu-Banuh Adela,
Savoschin Dorina, Chiper Natalia.**
GRADUL DE RESPECTARE A STANDARDELOR DE
SUPRAVEGHERE MEDICALĂ ÎN CONDIȚII DE AMBULATOR
LA COPII DECEDAȚI DE PNEUMONIE ÎN RM. 62
- Перижняк А.И., Годованец Ю.Д.**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У
НОВОРОЖДЕННЫХ: МАРКЕРЫ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ. 66
- Călugăreanu Carolina.**
INFECȚIA CU STREPTOCOC GRUP B, FACTOR DE RISC
PENTRU INFECȚIA PERINATALĂ. 73
- Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Mihaela Manea, Vera
Oleinic, Stela Kulcițkaia, Elvira Iavorschi.**
TUBERCULOZA ȘI OCROTIREA SĂNĂTĂȚII COPIILOR
ÎN PERIOADA NEO-NATALĂ DE VIAȚĂ. 78

ORIGINAL PAPAERS

- Stamatin Maria, Zonda G., Paduraru L., Avasiloaiei A.**
ANTIBIORESISTANCE IN NEONATAL
INTENSIVE CARE UNITS. 5
- Maria Stamatin, Andreea Avasiloaiei.**
CEREBRAL HYPOTHERMIA FOR THE TREATMENT
OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY. 9
- Andreea Avasiloaiei, Maria Stamatin.**
THE INVOLVEMENT OF OXIDATIVE STRESS
IN PERINATAL ASPHYXIA. 12
- Manuela Cucerea, Laura Suci, Elena Moldovan,
Raluca Marian, Simon Marta.**
PERINATAL ASPHYXIA: WE CAN ANTICIPATE AND
AMELIORATE THE EFFECTS? 18
- Curteanu Ala, Jitarciuc Ala, Bojadji Veaceslav, Bunduchi Andrei.**
NEUROLOGICAL SEQUELA IN TERM INFANTS WHO
SUFFERED FROM NEONATAL ENCEPHALOPATHY. 25
- Mariana Sprincean, Ludmila Etsco, Elena Paladi.**
THE STUDY OF NEUROLOGICAL AND GENETIC
MORBIDITY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA'S
DISTRICTS: CALARASI, TELENESTI AND COMRAT. 30
- Curteanu Ala.**
NEUROLOGICAL DEVELOPMENT DURING INFANCY
OF NEWBORNS WHO SUFFERED FROM ACUTE
ASPHYXIA AT BIRTH. 39
- Dorina Rotaru, Elena Braila, Ludmila Pinzari, Victoria Antoci,
Galina Baleanu, Aliona Condorachi, Zinaida Balea, A. Caraman.**
PARTICULARITIES OF CLINICAL COURSE
AND LABORATORY DATA OF NEONATAL
BACTERIAL MENINGITIS. 48
- Chiper Natalia.**
DISABILITY ESTABLISHMENT ACCORDING TO
BRONCHIAL ASTHMA EVOLUTION. 59
- Arama Marina, Horodishteanu-Banuh Adela,
Savoschin Dorina, Chiper Natalia.**
LEVEL OF COMPLIANCE WITH STANDARDS OF MEDICAL
SUPERVISION IN AN OUTPATIENT SETTING IN CHILDREN
WHO DIED OF PNEUMONIA IN MOLDOVA. 62
- Perizhnyak A.I, Hodovanets Y.D.**
CARDIO VASCULAR DISEASE IN THE NEWBORN:
POSTHYPOXIC MARKERS OF
METABOLIC CHANGES. 66
- Calugareanu Carolina.**
GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTION,
THE RISK FACTOR FOR PERINATAL INFECTION. 73
- Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Mihaela Manea,
Vera Oleinic, Stela Kulcițkaia, Elvira Iavorschi.**
TUBERCULOSIS AND CHILDREN'S HEALTHCARE
IN THE NEONATAL PERIOD. 78

Larisa Crivceanchi, Ludmila Oclanschi, Irina Pinte, L. Pinte. SINDROMUL ASPIRAȚIEI DE MECONIU LA NOU-NĂSCUȚI – AUDIT CLINIC.	82	Larisa Crivceanchi, Ludmila Oclanschi, Irina Pinte, L. Pinte. MECONIAL ASPIRATION - RISK FACTORS AND RESUSCITATION EFFECTIVENESS.
Boboc A., Caraman A., Ecaterina Boboc, Ala Jitarciuc. CONSECINȚELE ASFIXIEI ȘI TRAUMTISMULUI OBSTETRICAL LA NOU-NĂSCUȚI.	89	Boboc A., Caraman A., Ecaterina Boboc, Ala Jitarciuc. CONSEQUENCES OF THE ASPHYXIA AND OBSTETRICAL TRAUMA AT NEW-BORN.
G. Boian, V. Boian, Lilia Sinitina. HIPOXIA PERINATALĂ ÎN GENEZA LEZIUNILOR NEURONALE INTESTINALE LA COPII	94	G. Boian, V. Boian, Lilia Sinitina. PERINATAL HYPOXIA IN THE ETIOLOGY OF INTESTINAL NEURONAL DYSPLASIAS IN CHILDREN.
Țurcan Cristina, Mariana Sprincean. MANIFESTĂRI CLINICE ÎN OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ.	98	Țurcan Cristina, Mariana Sprincean. CLINICAL FEATURES OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA.
Marcela Șoitu, Liudmila Pinte, Anatol Caraman. PULSOXIMETRIA CA METODĂ DE DIAGNOSTIC PRECOCE AL MCC LA NOU-NĂSCUȚI.	102	Marcela Șoitu, Liudmila Pinte, Anatol Caraman. PULSE OXIMETRY SCREENING TEST FOR EARLY DETECTION OF HCD.
Marcela Șoitu, Larisa Crivceanchi, Eugenia Mocrii, Ana Fiodorov. ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ȘI TERAPEUTICE ALE HIPERTENSIUNII PULMONARE PERSISTENTE PRIMARE VERSUS SECUNDARE.	105	Marcela Șoitu, Larisa Crivceanchi, Eugenia Mocrii, Ana Fiodorov. CLINICAL-PARACLINICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS BETWEEN PRIMARY AND SECONDARY PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION.
Geta Mître, Mihaela Patriciu, Genoveva Vasilcan. ASFIXIA PERINATALĂ.	113	Geta Mître, Mihaela Patriciu, Genoveva Vasilcan. PERINATAL ASPHYXIA.
Bursacovschi Natalia, Petrov V., Ețco C. DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN: FACTORII DE INFLUENȚĂ	118	Bursacovschi Natalia, Petrov V., Etsco C. INTRAUTERIN DEATH OF MATURE FETUS: FACTORS THAT CAN INFLUENCE IT
CAZ CLINIC		CLINICAL LECTURES
Marcela Șoitu, Eugenia Mocrii, Caraman A. INSUFICIENȚA CARDIACĂ LA NOU-NĂSCUȚI – PREZENTARE DE CAZ CLINIC.	123	Marcela Șoitu, Eugenia Mocrii, Caraman A. HEART FAILURE OF NEWBORN - CASE REPORT.
Crivceansaia Larisa, Brunchi Ludmila, Rusu Liuba, Șirghe Inna, Ghenciu Silvia. ASFIXIE NEONATALĂ. CAZ CLINIC.	126	Crivceansaia Larisa, Brunchi Ludmila, Rusu Liuba, Șirghe Inna, Ghenciu Silvia. NEONATAL ASPHYXIA. CLINICAL CASE.
Marcela Șoitu, Larisa Crivceanchi. ENDOCARDITA NOSOCOMIALĂ CANDIDOZICĂ LA NOU- NĂSCUȚI – PREZENTARE DE CAZ CLINIC.	127	Marcela Șoitu, Larisa Crivceanchi. CANDIDOZO-NOSOCOMIAL ENDOCARDITIS OF NEWBORN – CASE REPORT.
Crivceansaia Larisa, Rusu Liuba, Șirghe Inna, Negru Marina. PNEUMONIA ASOCIATĂ VAP-ULUI. CAZ CLINIC.	131	Crivceansaia Larisa, Rusu Liuba, Șirghe Inna, Negru Marina. AVL'S ASSOCIATED PNEUMONIA. CLINICAL CASE.
Ana Mișina, Diana Madan. CHIST DERMOID OVARIAN PARAZITAR.	132	Ana Mishina, Diana Madan. PARASITAR OVARIAN DERMOID CYST.
TEZE		TEZE
Silvia-Maria Stoicescu, Doina Broscăuncianu, Valentina Craveț, Mihai C. INFECȚII NOZOCOMIALE -AGENȚI ETIOLOGICI LA PREMATURE CU VÂRSTA DE GESTAȚIE < 32 SĂPTĂMÂNI.	138	Silvia-Maria Stoicescu, Doina Broscăuncianu, Valentina Cravets, Mihai C. ETIOLOGICAL AGENTS OF HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS IN PREMATURE BABIES WITH GESTATIONAL AGE LESS THAN 32 WEEKS.
Paladi Elena, Mariana Sprincean. MANIFESTĂRILE CLINICE DE POLIMORFISM ÎN SCLEROZA TUBEROASĂ.	139	Paladi Elena, Mariana Sprincean. THE CLINICAL POLYMORPHISM MANIFESTATION IN TUBEROUS SCLEROSIS.

Popovici Anca Raluca, Dr. Cobuz Maricela.
INFECTIE NOSOCOMIALA
LA NOU NASCUT PREMATUR.

139

Popovici Anca Raluca, Dr. Cobuz Maricela.
HOSPITAL-AQUIRED INFECTION IN A PREMATURE
NEWBORN.

**Camelia Husac, Luminita Apostu, Bettina Ionita,
Pusa Radu, Melania Zavatchi.**
MANIFESTARI NEOROLOGICE CLINICE SI PARACLINICE
PENTRU ASFIXIA PERINATALA.

140

**Camelia Husac, Luminita Apostu, Bettina Ionita,
Pusa Radu, Melania Zavatchi.**
CLINICAL AND PARACLINICAL NEUROLOGICAL
MANIFESTATIONS FOR PERINATAL ASPHYXIA.

Stamatin M., Zonda G., Moscalu M., Păduraru L.
ESTE COLONIZAREA CU KLEBSIELLA PRODUCĂTOARE DE
BLSE UN MOTIV DE ÎNGRIJORARE PENTRU SECȚIILE DE
TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ?

141

Stamatin M., Zonda G., Moscalu M., Paduraru L.
IS COLONISATION WITH ESBP PRODUCING KLEBSIELLA
A REASON FOR CONCERN FOR NEONATAL INTENSIVE
CARE UNITS?

Anca Bivoleanu, Maria Stamatin.
RISCUL DE A DEZVOLTA SECHELE NEUROLOGICE POST
ASFIXIE NEONATALĂ SEVERĂ LA NOU-NASCUTUL
PREMATUR VERSUS NOU-NASCUTUL LA TERMEN.

142

Anca Bivoleanu, Maria Stamatin.
THE RISK OF DEVELOPING NEUROLOGICAL SEQUELAE
POST NEONATAL SEVERE ASPHYXIA IN PREMATURE
NEWBORN VERSUS TERM NEWBORN.

DIVERSE

DIVERSE

Iurie Dondiu.
MORTALITATEA MATERNĂ LA DOMICILIU –
UN ACCIDENT GRAV PENTRU SERVICIUL MEDICAL
ȘI COMUNITATE.

145

Iurie Dondiu.
MATERNAL MORTALITY OUT OF THE MEDICAL
INSTITUTION – A SERIOUS CHALLENGE
TO THE HEALTH SERVICE AND SOCIETY.

Ana Mișina.
CORECȚIA CHIRURGICALĂ UNIMOMENTANĂ A STENOZEI
TOALE A CANALULUI CERVICAL ÎN COMBINAȚIE CU
UTER SEPTAT.

149

Ana Mishina.
SINGLE-STAGE SURGICAL CORRECTION OF COMPLETE
CERVICAL STENOSIS IN THE COMBINATION WITH
SEPTATE UTERUS.

Ana Mișina, Natalia Rotaru.
CARACTERISTICELE RADIOLOGICE A SINDROMULUI
MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER.

154

Ana Mishina, Natalia Rotaru.
RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MAYER-
ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER SYNDROME.

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. Testemișanu"
Responsible Secretary - **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cemetchi 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, Dondiu Iurie, Sinișna Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suhil Ghenadie (Russia); Stamatin Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Zaporozhan Vladimir (Ukraine); Uvarova Elena (Russia); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Onofriescu Mircea (Romania); Iliev Gheorghe (Romania); Szabo Bela (Romania); Cernea Nicolae (Romania); S.Gabriel (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Șunico Elizaveta (Ukraine); Godovaneț Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Jan Carlo di Renzo (Italy); Caganov Boris (Russia); Ivanov Oleg (Russia); Aprodu Șifman Efim (Russia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstadis 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.

Stamatina M., Zonda G. I., Păduraru L., Avasiloaiei A. L.
ANTIBIOREZISTENȚA ÎN SECȚIILE DE TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, Departamentul Medicină Mamei și a Copilului

SUMMARY

ANTIBIORESISTANCE IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS

As the ability to support the survival of premature neonates, especially VLBW infants progressed, the spectrum of microorganisms with the potential to cause infection expanded to include opportunistic infecting organisms such as the coagulase-negative staphylococci (CONS). CONS are now the most prevalent infecting organism in the neonatal period, with the highest rate of late-onset infection in neonatal intensive care units. Joining these organisms are E. coli and multidrug-resistant Gram-negative organisms including Pseudomonas, Klebsiella and the fungi. Medical procedures and extensive use of broadspectrum antibiotics have contributed to the selection of antimicrobial-resistant pathogens. Judicious use of antibiotics is increasingly being promoted as a means to limit antimicrobial resistance, to improve quality of care and to prevent infectious complications.

REZUMAT

Pe măsură ce s-au dezvoltat posibilitățile de îngrijire a nou-născuților prematuri și în special a celor cu greutate sub 1500 g la naștere, spectrul microorganismelor cu potențial de a determina infecții neonatale s-a extins, incluzând organisme infectante oportuniste, precum stafilococii coagulazo-negativi (CONS). CONS reprezintă astăzi cel mai prevalent organism infecțios în perioada neonatală, cu cea mai mare rată de infecții cu debut tardiv în unitățile de terapie intensivă neonatală. Alături de acesta se numără E. coli și organisme Gram-negative multirezistente incluzând Pseudomonas, Klebsiella și fungi. Practicile medicale curente și utilizarea extensivă a antibioticelor cu spectru larg au contribuit la selectarea de tulpini multirezistente. Utilizarea restrânsă a antibioticelor este tot mai mult promovată ca o metodă de limitare a antibioerezistenței multiple, de îmbunătățire a calității îngrijirilor și de evitare a complicațiilor infecțioase.

Pe măsură ce s-au dezvoltat posibilitățile de îngrijire a nou-născuților prematuri și în special a celor cu greutate sub 1500 g la naștere, spectrul microorganismelor cu potențial de a determina infecții neonatale s-a extins, incluzând organisme infectante oportuniste precum stafilococii coagulazo-negativi (CONS). CONS reprezintă astăzi cel mai prevalent organism infecțios în perioada neonatală, cu cea mai mare rată de infecții cu debut tardiv în unitățile de terapie intensivă neonatală. Alături de acesta se numără *E. coli* și organisme Gram-negative multirezistente incluzând *Pseudomonas*, *Klebsiella* și fungi. Imaturitatea imunologică a nou-născutului și utilizarea dispozitivelor invazive fac nou-născuții admiși în TINN susceptibili la infecții nosocomiale. Întrucât infecția în perioada neonatală reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, inițierea antibioterapiei empirice în cazul suspiciunii de infecție poate fi salvatoare. Pe de altă parte, utilizarea prelungită și nejustificată a anti-

bioticelor cu spectru larg selectează bacterii rezistente și crește riscul infecțiilor fungice severe (Stronati și colab., 2007).

Antibioticele reprezintă în prezent cele mai utilizate medicamente în TINN. În țările dezvoltate aproximativ 1% din nou-născuți primesc cel puțin un ciclu de antibioterapie. Studiile epidemiologice arată că utilizarea empirică și prelungită a antibioticelor este în prezent o practică des întâlnită în secțiile de TINN. Agenții folosiți cel mai frecvent sunt gentamicina, ampicilina, vancomicina, cefotaximul și tobramicina, iar în ceea ce privește asocierile terapeutice, cele mai frecvente sunt ampicilină plus gentamicină, urmată de vancomicină plus gentamicină și ampicilină plus cefotaxim. Utilizarea excesivă a antibioticelor este întâlnită mai cu seamă în rândul prematurilor (Stronati și colab., 2007). Colonizarea cu microorganisme rezistente are implicații pentru nou-născutul colonizat, care poate dezvolta infecții,

dar pe de altă parte poate servi drept rezervor de microorganisme rezistente și pentru ceilalți nou-născuți din secție (Mammaia și colab., 2007).

În TINN CONS reprezintă cel mai frecvent patogen implicat în infecțiile cu debut tardiv. Majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi (CONS) dobândiți în spital sunt rezistenți la oxacilină, gentamicină, rifampicină, eritromicină și clindamicină, astfel că opțiunile de tratament sinergic pentru acest patogen sunt limitate (Patel & Saiman, 2010). Rezistența CONS la penicilină, peniciline de semisinteză și gentamicină a devenit o problemă, astfel că infecția cu CONS meticulozo-rezistent necesită utilizarea antibioticelor din grupa glicopeptidelor. Pe de altă parte, utilizarea excesivă a vancomicinei este un factor de risc important pentru apariția tulpinilor rezistente (*Enterococcus* și *S. aureus*), astfel că CDC (Center for Disease Control and Prevention - Centrul pentru controlul și prevenția bolilor) recomandă evitarea administrării empirice și restricționarea utilizării sale la pacienții cu infecții dovedite cauzate de microorganisme rezistente la peniciline.

S. aureus meticulozo-rezistent (MRSA) este un patogen de importanță critică în secțiile de TINN, fiind asociat cu infecții endemice și epidemice. În plus, epidemiologia MRSA s-a modificat, acesta devenind de la un patogen exclusiv dobândit în spital, un patogen cu distribuție largă în comunitate, capabil de a cauza infecții la indivizi imunocompetenți. În mod similar, clonele de MRSA dominante în secțiile de TINN sunt în schimbare, de la clone asociate cu mediul de spital, la clone dobândite în comunitate (Carey și colab., 2010). Sursele de MRSA sunt reprezentate de nou-născuții colonizați din secțiile de TINN, membrii personalului medical, suprafețele și materialele contaminate și membrii familiei, incluzând transmiterea verticală consecutivă colonizării ano-vaginale materne în cursul sarcinii (Chen și colab., 2006). Deși tulpinile de MRSA dobândite în spital sunt frecvent multidrog-rezistente în alte populații de pacienți, tulpinile din TINN tind să fie mai susceptibile, însă această susceptibilitate variază în funcție de contextul epidemiologic local (Patel & Saiman, 2010). Până în prezent nu au fost descrise tulpini de CONS sau *S. aureus* rezistente la vancomicină sau cu sensibilitate intermediară la aceasta, în populațiile din TINN (Singh și colab., 2005).

Tipic, infecțiile cu MRSA în secțiile de TINN se manifestă ca și infecții tegumentare, conjunctivite și infecții de cateter venos/arterial, dar pot apărea și alte infecții cu caracter invaziv. Tulpinile de MRSA comunitare au devenit o cauză semnificativă de infecție în unitățile de TINN. Ca și tulpinile MRSA de spital, acestea determină tipic infecții tegumentare și ale țesuturilor moi, dar pot cauza și bacteriemie, pneumonie sau meningită (Healy și colab., 2004). Infecțiile cu MRSA comunitar au determinat pusee epidemice

în secții de nou-născuți normali, incluzând infecții tegumentare la nou-născuți la termen sănătoși și mastită și infecții post-partum la mame (Fortunov și colab., 2006).

Enterococii sunt patogeni mai puțin frecvenți decât stafilococii în secțiile de terapie intensivă neonatală, însă recent au fost descrise tulpini rezistente la ampicilină și chiar la vancomicină. Manifestări ale infecției cu specii de enterococ rezistent la vancomicină (ERV) includ bacteriemia, meningita și endocardita (Patel & Saiman, 2010).

Creșterea antibioretistenței bacililor gram-negativi (BGN) este un motiv particular de îngrijorare, deoarece multe instituții au raportat o proporție crescută a infecțiilor de cateter cauzate de aceștia BGN devin tot mai rezistenți la antibiotice, putând fi uneori pan-rezistenți (rezistenți la toate antibioticele convenționale). Datele provenite din bilanțurile epidemiologice efectuate în spitale arată rate alarmante ale rezistenței la ampicilină și gentamicină printre patogenii frecvent implicați în sepsisul neonatal. Astfel, s-a raportat o rezistență la gentamicină în proporție de 71% pentru *Klebsiella* și de 50% pentru *E. coli*, ceea ce sugerează că asocierea ampicilină plus gentamicină recomandată de OMS pentru tratamentul sepsisului neonatal nu mai este eficientă în majoritatea cazurilor (Thaver și colab., 2009).

De asemenea, este îngrijorătoare apariția unor patogeni producători de β-lactamaze cu spectru extins (BLSE), care a dus la rezistența la cefalosporine de generația a III-a, inclusiv cefotaxim, ceftriaxonă și ceftazidim, precum și la aztreonam (Patel & Saiman, 2010). *Klebsiella pneumoniae* și *E. coli* sunt cele mai predispușe de a dezvolta tulpini producătoare de BLSE, dar aceste enzime au fost notate de asemenea și la alte specii. Rezistența crescută la cefalosporine de generația a III-a a speciilor de *Klebsiella* și *E. coli* este dobândită prin producție de BLSE mediată de plasmide. Întrucât aceste plasmide transferabile mai prezintă și alte gene care conferă rezistență, aceste tulpini sunt frecvent rezistente și la alți agenți antimicrobieni, precum aminoglicozidele (Alipourfard & Nili, 2010). Utilizarea excesivă a antibioticelor, în special a cefalosporinelor de generația a III-a reprezintă un factor de risc major în selectarea tulpinilor BLSE. Și mai amenințătoare sunt carbapenemazele produse de *K. pneumoniae* (CKP), deși încă neprevalente în populația pediatrică, ce hidrolizează agenții carbapenemici, precum meropenem și imipenem, care reprezintă tratamentul de elecție în cazul patogenilor producători de BLSE.

Unii BGN au devenit rezistenți la toate antibioticele de primă linie, fiind susceptibili doar la polimixină B și/sau tigeciclină, un derivat de tetraciclină. Rezistența la quinolone și tetraciline este rară la patogenii izolați de la pacienții din unitățile de TINN, probabil pentru că acești agenți sunt rareori utilizați la această populație (Patel & Saiman, 2010).

Rezistența la antibiotice a bacteriilor este caracterizată prin trei mecanisme majore:

☞ Achiziția unei enzime care alterează structura unui antibiotic, astfel făcând agentul incapabil de a se lega de situsul țintă de acțiune.

☞ Mutațiile apărute la nivelul situsului țintă al bacteriei, care împiedică legarea antibioticului (ex.: mutații ale proteinei de legare a penicilinei, ADN giraza, sau a proteinelor implicate în biosinteza ergosterolului).

☞ Modificările influxului pe calea pompelor de eflux multidrog, care îndepărtează antibioticul de pe microorganism, sau modificări ale porinelor, care împiedică intrarea antibioticului în celulele bacteriene.

Microorganismele suferă mereu mutații, unele silențioase, unele letale, iar unele conferind un avantaj selectiv. Bacteriile sunt de asemenea averse de a achiziționa ADN de la alte bacterii, care poate fi localizat pe plasmide ce poartă frecvent gene pentru rezistență multiplă. Astfel, mutațiile care determină rezistență la antibiotic sunt extrem de dorite din punctul de vedere al bacteriilor (Patel & Saiman, 2010).

Utilizarea restrânsă a antibioticelor este tot mai mult promovată ca o metodă de prevenire a antibiotic-resistenței multiple și de îmbunătățire a calității îngrijirilor. Centrul pentru Controlul și Prevenția Bolilor din SUA (CDC) a inițiat în 2010 un program menit să combată amenințarea rezistenței la antibiotice în unitățile de TI (Arjun Srinivasan, Atlanta, comunicat personal, martie 2010). Această campanie are 4 concepte majore:

- ☞ management antibiotic la timpul potrivit,
- ☞ selecția, administrarea și restrângerea adecvată a antibioticelor,
- ☞ accesul la expertiză în utilizarea antibioticelor
- ☞ îmbunătățirea monitorizării datelor și a transparenței.

Studierea biomarkerilor a demonstrat că aceste principii sunt relevante: interleukina-8 și CRP au fost utilizate cu succes pentru ghidarea inițierii antibioticoterapiei, iar procalcitonina a fost utilizată pentru ghidarea duratei tratamentului (Patel & Saiman, 2010).

Achiziția antibiotic-resistenței poate fi consecința presiunii selective datorată fie antibioticelor, fie unui rezorv de patogeni rezistenți. Potențialele rezervoare de patogeni rezistenți au fost descrise atât pentru germeni gram-negativi, cât și pentru MRSA, și includ nou-născuții infectați sau colonizați din TINN, ai căror patogeni sunt transmiși prin intermediul mâinilor personalului medical, membrii ai personalului medical colonizați, transmitere verticală sau postnatală de la mamă, transmitere postnatală de la alți membri ai familiei, mediul spitalicesc contaminat, soluții infuzabile contaminate intrinsec (în cursul producerii) sau extrinsec (în timpul preparării) sau nutriția parenterală (Patel & Saiman, 2010).

Factorii de risc pentru infecții cauzate de MRSA includ greutatea mică la naștere, secreția oculară și colonizarea individuală a nou-născutului cu MRSA, dar și rata globală a colonizării cu MRSA în secția de TINN (Huang și colab., 2006; Sakaki și colab., 2009).

Factorii de risc pentru infecția cu *K. pneumoniae* producătoare de BLSE includ ventilația mecanică, greutate < 1500 g, nutriția parenterală și tratament anterior cu cefalosporine de generația a treia (Huang și colab., 2007).

Utilizarea judicioasă și dezvoltarea de strategii adecvate de intervenție și protocoale pentru reducerea folosirii antibioticelor trebuie să devină obiectivul principal în toate secțiile de TINN. Alegerea celui mai bun regim antibiotic trebuie să fie orientată în funcție de vârsta nou-născutului, de semnele clinice și de farmacocinetica medicamentului, optându-se pentru agentul cu spectrul cel mai restrâns.

Este acceptat faptul că o penicilină sau o penicilină de semisinteză (ampicilină) împreună cu un aminoglicozid acoperă microorganismele implicate în sepsisul precoce (SGB, enterococi, Enterobacteriaceae, *Listeria monocytogenes*), fiind considerat regimul empiric cel mai bun (Cotten, 2015).

Pentru tratamentul sepsisului neonatal tardiv sus-picionat (cauzat în principal de CONS, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* și fungi) majoritatea autorilor sunt de acord că cel mai bun regim empiric este o penicilină antistafilococică (oxacilină, flucloxacilină, cloxacilină) asociată cu un aminoglicozid, vancomicina fiind restricționată doar la cazurile demonstrate microbiologic a fi determinate de CONS sau MRSA (Sivanandan et al, 2011).

Nu este recomandată inițierea terapiei empirice cu un antibiotic cu spectru larg precum o cefalosporină de generația a III-a sau un carbapenem, acestea fiind restricționate doar la cazuri particulare. Cefalosporinele de generația a III-a sunt eficiente împotriva majorității patogenilor gram-negativi, concentrațiile terapeutice în LCR sunt atinse rapid și sunt de 50-100 de ori mai mari decât concentrația minimă inhibitorie (CMI) (aminoglicozidele ating concentrații în LCR doar 2,5xCMI). Pentru tratamentul meningitei neonatale, înainte de a avea rezultatul culturilor, o combinație de 3 antibiotice (ampicilină/aminoglicozid/cefalosporină de generația a III-a) poate fi o opțiune.

Carbapenemele (imipenem, meropenem și ertapenem) nu trebuie folosite empiric, administrarea lor recomandându-se a fi limitată la infecțiile severe dovedite microbiologic a fi cauzate de organisme rezistente la alte antibiotice. Linezolid, o oxazolidindionă, la fel de eficient ca și vancomicina împotriva organismelor rezistente la β -lactamine, pare a fi bine tolerată de nou-născuți, utilizarea sa în TINN fiind în curs de investigare în studii clinice.

Utilizarea profilactică a vancomicinei în doze mici pentru prevenția infecțiilor nosocomiale de cateter

venos central s-a demonstrat că reduce incidența sepsisului nosocomial, dar întrucât puține beneficii clinice au fost demonstrate pentru nou-născuții VLBW și având în vedere că există date insuficiente care să stabilească riscul dezvoltării organismelor rezistente, autorii nu recomandă în prezent profilaxia de rutină cu vancomicină. O abordare alternativă a profilaxiei infecțiilor nosocomiale de CVC este „flush-ul antibiotic” sau „blocajul antibiotic”, care presupune blocarea CVC de 2-3 ori pe zi timp de 20 sau 60 de minute cu ser fiziologic sau ser heparinat care conține vancomicină. În ciuda dovezilor inițiale privind eficiența acestei tehnici în reducerea infecțiilor de cateter venos central, există câteva chestiuni care trebuie clarificate până la validarea acestei metode prin trialuri clinice mari, și anume: 1) timpul ideal de așteptare și concentrațiile optime de medicament, 2) posibile incompatibilități între anumite antibiotice și heparină, 3) posibilitatea ca o parte din antibiotic să ajungă în torentul circulator sau să precipite în lumenul cateterului, 4) riscul apariției bacteriilor rezistente și 5) toxicitatea medicamentelor administrate.

În concluzie, prevenirea apariției tulpinilor multi-rezistente implică implementarea de protocoale adecvate de utilizare a antibioticelor în toate secțiile de TINN și restricționarea administrării antibioticelor cu spectru larg doar la cazurile de strictă necesitate.

Bibliografie:

1. Alipourfard I, Nili NY. Antibigram of Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Hospital Samples Bangladesh. *J Med Microbiol* 2010; 04(01): 32-36.
2. Carey A.J., Della-Latta P., Huard R., et al. Changes in the molecular epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(6):613–9.
3. Chen K.T., Huard R.C., Della-Latta P., et al. Prevalence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3 Pt 1):482–7.
4. Cotten CM. Antibiotic Stewardship. Reassessment of Guidelines for Management of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol* 2015; 42(1): 195–206.
5. Fortunov R.M., Hulten K.G., Hammerman W.A., et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118(3):874–81.
6. Healy C.M., Hulten K.G., Palazzi D.L., et al. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2004; 39(10):1460–6.
7. Huang Y., Zhuang S., Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; 35(5):339–45.
8. Huang Y.C., Chou Y.H., Su L.H., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2006; 118(2):469–74.
9. Mammina C., Di Carlo P., Cipolla D., et al. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infect Control* 2007; 35(4):222–30.
10. Patel S.J., Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. *Clin Perinatol* 2010; 37:547–563.
11. Sakaki H., Nishioka M., Kanda K., et al. An investigation of the risk factors for infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2009; 37(7):580–6.
12. Singh N., Leger M.M., Campbell J., et al. Control of vancomycin-resistant enterococci in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(7):646–9.
13. Sivanandan S, Soraisham AS and Swarnam K. Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. *International Journal of Pediatrics* 2011; 2011: 1-9; doi:10.1155/2011/712150.
14. Stronati M, Borghesi A, Decembrino L, Bollani L. Antibiotics in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). *Journal of Chemotherapy* 2007; 19(2 Suppl): S52-S55.
15. Thaver D, Ali SA, Zaidi AK. Antimicrobial resistance among neonatal pathogens in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(1 Suppl): S19-21.

Maria Stamatina, Andreea Avasiloiu
HIPOTERMIA CEREBRALĂ PENTRU TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI HIPOXIC-ISHEMICE

*Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T.Popa", Iași,
Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Disciplina de Neonatologie*

Actualmente, există din ce în ce mai multe dovezi că hipotermia, fie ea sistemică sau cerebrală, aplicată precoce nou-născuților care au suferit la naștere din cauza deprinderii de oxigen, reduce mortalitatea, precum și riscul de producere a sechelelor neurologice la supraviețuitori.

Studiile clinice și experimentale recente au demonstrat că, în urma unei leziuni globale hipoxic-ischemice reversibile, moartea neuronală are loc în două faze. În cazul în care această leziune este severă, poate avea loc rapid «moartea neuronală primară», legată de hipoxia celulară, cu epuizarea rezervelor energetice celulare (insuficiența energetică primară). După o perioadă de latență de minim șase ore, debutează faza secundară a morții neuronale tardive. Mecanismele implicate în această etapă sunt reprezentate de hiperemie, edemul citotoxic, insuficiența mitocondrială, acumularea de excitotoxine, moartea celulară activă (similară apoptozei din cursul dezvoltării), sinteza de oxid nitric, distrucția determinată de radicalii liberi și acțiunea citotoxică a microgliei activate. Faza de latență este asociată cu encefalopatie și activitate convulsivă accentuată și este responsabilă pentru o proporție semnificativă a pierderii celulare finale.

În cazul nou-născuților la termen cu dovezi de hipoxie intrapartum și encefalopatie moderată până la severă, studiile de spectroscopie prin rezonanță magnetică demonstrează inițial un metabolism normal oxidativ cerebral la scurt timp după naștere, etapă urmată de o «insuficiență energetică secundară», a cărei grad are valoare prognostică (exprimat prin mortalitate și evoluția dezvoltării neurologice la unu și patru ani). Prin urmare, o «fereastră de oportunitate» terapeutică există în intervalul care urmează resuscitării nou-născuților cu asfixie, înainte de instalarea fazei secundare de depreciere a metabolismului energetic și lezare celulară ireversibilă.

Există o serie de mecanisme postulate prin care hipotermia poate fi neuroprotectoare. Hipotermia poate modifica celulele programate pentru apoptoză, ceea ce duce la supraviețuirea acestora; reduce numărul de celule apoptotice (prin inhibarea activării caspazelor), dar nu și numărul de celule necrozate. Hipotermia protejează neuronii prin reducerea ratei metabolice cerebrale, atenuând eliberarea de aminoacizi excita-

tori (glutamat, dopamină), ameliorând captarea glutamatului, afectată de ischemie și scăderea producției de oxid nitric toxic și radicali liberi.

Hipotermia terapeutică vizează reducerea temperaturii structurilor cerebrale profunde vulnerabile, ganglionii bazali, la 32 - 34 de grade Celsius. Două metode sunt evaluate la nou-născuți cu EHI: hipotermia sistemică și hipotermia cerebrală, însoțită de hipotermia sistemică ușoară. Raționamentul pentru hipotermia selectivă cerebrală este că creierul nou-născutului produce 70% din energia calorică totală a organismului și că hipotermia sistemică poate fi dăunătoare pentru nou-născutul cu patologie. Prin urmare, efectele adverse ale hipotermiei sistemice pot fi minimizate prin răcirea selectivă a creierului. Cu toate acestea, un model teoretic de răcire care a investigat distribuția temperaturii la nivelul extremității cefalice a constatat că singura situație care a dus la o reducere semnificativă a temperaturii structurilor cerebrale profunde a fost atunci când temperatura bazală a organismului a fost menținută la 34 de grade Celsius.

Mai multe studii randomizate, bine controlate, cu design solid au dovedit multiple beneficii ale hipotermiei, cum ar fi creșterea supraviețuirii pe termen lung sau îmbunătățirea prognosticului neurologic la supraviețuitori.

Meta-analiza Cochrane elaborată în 2007 care abordează această temă a concluzionat că hipotermia scade mortalitatea, fără a crește incidența sechelelor majore de neurodezvoltare la supraviețuitori. În cazul nou-născuților tratați, există o reducere semnificativă a mortalității cu o tendință nesemnificativă statistic în ceea ce privește prezența sechelelor majore. În timp ce există, de asemenea, unele dovezi de efecte secundare cauzate de hipotermia terapeutică (hipotensiune arterială, trombocitopenie), beneficiile acesteia asupra supraviețuirii și neurodezvoltării sunt mai mari decât aceste efecte adverse prezente pe termen scurt. Acest rezultat este semnificativ statistic și important punct de vedere clinic, cu o reducere a riscului relativ de 24% , reducerea riscului absolut de 15% și un număr necesar de tratat de 7 – pentru a preveni un deces sau prezența sechelelor majore, ar trebui să primească tratament între 4 și 14 nou-născuți.

Actualizarea metaanalizei, publicată în 2013, a suplimentat datele deja publicate prin analiza a 11

studii randomizate care includ peste 1500 nou-născuți la termen sau prematuri târziu care au primit hipotermie terapeutică și care au fost urmăriți în dinamică până la vârsta de 18 luni. Concluziile majore sunt că hipotermia reduce mortalitatea, fără a crește dizabilitățile majore în cazul supraviețuitorilor. Beneficiile acestei proceduri depășesc efectele secundare, de tipul bradicardiei sinusale sau trombocitopeniei, posibil prezente pe durata hipotermiei. Hipotermia trebuie instituită tuturor nou-născuților cu VG > 34 săptămâni cu encefalopatie hipoxic-ischemică moderată până la severă, dacă aceasta este identificată înainte de 6 ore de viață.

Un studiu pilot asupra prognosticului dezvoltării neurologice la 2 ani de viață a concluzionat că rezultatele evaluării cognitive și motorii depind de valoarea tensiunii arteriale din timpul hipotermiei și perioadei de reîncălzire, accentuându-se astfel importanța monitorizării complexe a nou-născuților pe durata efectuării hipotermiei.

Beneficiile hipotermiei sunt atât de evidente, încât este un demers lipsit de etică medicală elaborarea unui studiu randomizat în care hipotermia să fie sau nu administrată în cazul în care aceasta este disponibilă. Din acest motiv, actualmente se încearcă asocierea altor modalități terapeutice hipotermiei, în scopul îmbunătățirii rezultatelor oferite de aceasta. Cea mai promițătoare moleculă studiată este eritropoietina, care și separat a dovedit rezultate bune în scăderea mortalității și sechelelor neurologice provocate de asfizia perinatală.

Experiența clinică

Am efectuat în cadrul Centrului Regional de Terapie Intensivă Neonatală un studiu retro-prospectiv asupra cazurilor de asfizie perinatală severă care au fost supuse tratamentului cu hipotermie cerebrală. Studiul s-a desfășurat în perioada 01.03.2015-30.04.2016 și a inclus un număr de 9 nou-născuți cu asfizie perinatală severă, la care s-a utilizat sistemul Olympic CoolCap® (Natus Medical Incorporated, San Carlos CA, USA).

Nou-născuții au avut o vârstă de gestație medie de 39 săptămâni, cu o valoare minimă de 36 săptămâni și o valoare maximă de 41 săptămâni. Greutatea la naștere medie a fost de 2990 grame (2100-3700g). 4 nou-născuți au provenit din Maternitatea "Cuza-Vodă", restul fiind internați prin transfer din maternitățile din județele Iași, Neamț, Vaslui. Valorile mediane ale scorului Apgar au fost: 1 la 1 minut, 2 la 5 minute și 3 la 10 minute, iar valoarea medie a pH-ului din sângele cordonului ombilical a fost de 6,89.

Nou-născuții au fost instalați pe sistemul de hipotermie la o perioadă medie de 4 ore și 50 de minute după naștere, cel mai devreme la 50 minute și cel mai târziu la 8 ore, în cazul nou-născuților care au necesitat transport din alt centru. Durata hipotermiei a fost de 72 ore în 7 cazuri, într-unul din cazuri temperatu-

ra centrală a scăzut sub 34 grade Celsius, neputând fi ridicată în siguranță și într-un caz nou-născutul a decedat în cursul hipotermiei.

Pe durata hipotermiei, toți nou-născuții au necesitat tratament inotrop, diuretic și alimentație parenterală totală. În plus, 6 nou-născuți au necesitat ventilație mecanică. La finalul perioadei de hipotermie, pH-ul sanguin a prezentat o valoare medie de 7,44. Manifestările clinice și electroencefalografice au încadrat nou-născuții în encefalopatie hipoxic-ischemică st. II în 6 cazuri și st. III în 3 cazuri.

La debutul hipotermiei, toți nou-născuții au fost monitorizați aEEG, având trasee anormale, de tipul: microvoltaj cerebral, traseu hipervoltat, complexe vârf-undă, traseu izoelectric. După încheierea hipotermiei, aspectul traseului aEEG a fost de microvoltaj la nivelul ambelor emisfere cerebrale, fără alte modificări. Echografia transfontanelară efectuată înaintea instalării hipotermiei a demonstrat aspecte de edem cerebral de diferite grade, vasoconstricție cerebrală și hemoragie talamică post-traumatism obstetrical. În urma hipotermiei, s-a constatat diminuarea gradului edemului cerebral. Doar în cazul a doi nou-născuți s-a monitorizat saturația cerebrală prin spectroscopie în infraroșu, rezultatele nefiind concludente.

Din punctul de vedere al analizelor de laborator s-a putut constata o scădere a glicemiei, de la o valoare medie de 115 mg/dl la 75 mg/dl, o ușoară scădere a CK, de la 2233 UI/l la 1962 UI/l și o creștere a LDH, de la 2346 UI/l la debutul hipotermiei la 2764 UI/l. Parametrii inflamatori (CRP, fibrinogen, procalcitonină) nu au înregistrat modificări semnificative între cele două momente evaluate.

Evoluția cazurilor a fost următoarea: deces precoce – 1 caz, externare la domiciliu în 7 cazuri, transfer pentru îngrijiri paliative la Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria" și deces ulterior – 1 caz. Toți nou-născuții au avut deficit neurologic sever consemnat la externare prin examenul neurologic Amiel-Tison. Dintre aceștia, trei s-au prezentat la evaluările ulterioare în cadrul programului de urmărire a nou-născutului cu risc la domiciliu, prezentând grade diferite de deficit neurologic (sever, moderat, respectiv ușor) după Bayley Infant Neurodevelopmental Screener.

În concluzie, numărul pacienților studiați, deși îmbucurător, fiind o dovadă a excelenței conduite la naștere în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza-Vodă", este extrem de mic pentru a permite tragerea unor concluzii pertinente în privința utilității hipotermiei în centrul nostru. În plus, procedura fiind introdusă relativ recent în Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală, nu există deocamdată date în privința evoluției neurologice pe termen lung a nou-născuților tratați. Rezultatele publicate ale altor centre, însumând un număr important de nou-născuți

reprezintă o dovadă suficientă că hipotermia cerebrală controlată reprezintă o procedură obligatoriu de inclus în arsenalul terapeutic abordat în cazul nou-născuților cu asfizie perinatală severă.

Bibliografie

1. Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1010–4.;
2. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards D, et al. Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;36:699–706.;
3. Penrice J, Cady EB, Lorek A, Wylezinska M, Amess PN, Aldridge RF, et al. Proton magnetic spectroscopy of the brain in the normal preterm and term infants, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatric Research* 1996;40:6–14
4. Williams CE, Gunn A, Gluckman PD. Time course of intracellular edema and epileptiform activity following prenatal cerebral ischemia in sheep. *Stroke* 1991;22:516–21
5. Inder TE, Volpe J. Mechanisms of perinatal brain injury. *Seminars in Neonatology* 2000;5:3–16
6. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997;39:718–25
7. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxic-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995;217:1193–9
8. Zhu C, Wang X, Cheng X, Qiu L, Xu F, Simbruner G, Blomgren K. Post-ischemic hypothermia-induced tissue protection and diminished apoptosis after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2004;996(1):67–75
9. Zhu C, Wang X, Xu F, Qiu L, Cheng X, Simbruner G, Blomgren K. Intraischemic mild hypothermia prevents neuronal cell death and tissue loss after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Eur J Neurosci* 2006;23(2):387–93
10. Globus M, Alonso O, Dietrich W, Busto R, Ginsberg M. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *Journal of Neurochemistry* 1995;65:1704–11
11. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia. *Journal of Clinical Investigation* 1997;99:248–56
12. Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JW, Azzopardi DV, Edwards AD. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatric Research* 2000;48:351–6
13. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349–58
14. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311
15. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 1. Art. No.: CD003311.
16. Burton VJ, Gerner G, Cristofalo E, Chung S, Jennings JM, Parkinson C, Koehler RC, Chavez-Valdez R, Johnston MV, Northington FJ, Lee JK. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurology* 2015;15:209
17. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock DE, Durand DJ, Song D, Barkovich AJ, Ballard RA, Wu YW. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2014 November ; 51(5): 657–62
18. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, Van Meurs KP, Rogers EE, Gonzalez FF, Comstock BA, Juul SE, Msall ME, Bonifacio SL, Glass HC, Massaro AN, Dong L, Tan KW, Heagerty PJ, Ballard RA. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: A phase II trial. *Pediatrics* 2016;137(6):e20160191

Andreea Avasiloaiei, Maria Stamatina
IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN ASFIXIA PERINATALĂ
*Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T.Popa", Iași,
Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Disciplina de Neonatologie*

SUMMARY

THE INVOLVEMENT OF OXIDATIVE STRESS IN PERINATAL ASPHYXIA

Key words: perinatal asphyxia, neuronal injury, biochemical markers.

Perinatal asphyxia complicated with multiorganic hypoxic-ischaemic injuries represents, despite current advances in neonatal medicine, the leading cause of morbidity and mortality in both term and premature newborns. The mechanisms of neuronal damage are heterogeneous and include the participation of circulatory, metabolic and biochemical factors. Various biochemical markers have been studied in order to determine the origin and the extension of neuronal injury, as well as the involvement of oxidative stress in its' pathogenesis. Up to this moment, there is no unique molecule to offer information on all studied parameters, but when used together, the markers we studied can provide useful data regarding the moment, extension and outcome of the neuronal injury, thus orienting therapy.

REZUMAT

Cuvinte cheie: asfixie perinatală, leziune neuronală, markeri biochimici.

Asfixia perinatală complicată cu leziuni hipoxic-ischemice multiorganice reprezintă, în pofida progreselor actuale din medicina neonatală, cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate perinatală la nou-născutul la termen și prematur. Mecanismele lezionale sunt heterogene și au loc cu participarea factorilor etiologici circulatori, metabolici și biochimici. Variații markeri biochimici sunt studiați pentru a determina originea și extensia leziunilor neuronale, precum și implicarea stresului oxidativ în dezvoltarea acestora. Până în momentul actual, nu există o singură moleculă care să ofere informații asupra tuturor parametrilor studiați, dar, utilizați împreună, markerii expuși pot oferi date valoroase privind momentul, extensia și evoluția leziunilor, orientând astfel demersul terapeutic.

Asfixia perinatală reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de leziuni cerebrale la nou-născutul la termen și prematur și este responsabilă de aproape un sfert din decesele survenite în perioada neonatală. Alți 25% dintre nou-născuții afectați prezintă sechele neurologice permanente, inclusiv paralizie cerebrală, întâzieri de dezvoltare neurologică, tulburări de învățare, tulburări vizuale și auditive, precum și tulburări din spectrul autist.

Mecanismul leziunilor cerebrale post-hipoxice este extrem de heterogen și include o varietate de factori:

- circulatori – dereglarea fluxului sanguin cerebral;
- biochimici: creșterea aminoacizilor excitatori, depolarizări membranare, scăderea metabolismului energetic neuronal, supraproducția de radicali liberi, activarea sintezei oxidului nitric, eliberarea de citokine, acumularea în exces a fierului, etc.

- metabolici celulari: intensificarea metabolismului anaerob, scăderea ATP-ului, hipoglicemia, hiperlactacidemia, etc.

Acești factori acționează și interacționează printr-o varietate de mecanisme:

Hipoxia

În timpul hipoxiei, modificările receptorului NMDA duc la creșterea influxului intracelular și intranuclear de Ca⁺⁺ prin activarea IP₃, IP₄ și ATP-azei cu afinitate mare pentru Ca⁺⁺. Acest influx este proporțional cu gradul hipoxiei. Ca⁺⁺ activează proteazele, fosfolipazele și NO sintaza, care ajută la eliberarea radicalilor liberi de oxigen, peroxidarea lipidelor membranei nucleare și activarea endonucleazelor, care la rândul lor determină fragmentarea ADN-ului nuclear. Oxidul nitric afectează neuronii reacționând cu superoxidul pentru a forma peroxinitrit, un radical liber toxic, cunoscut pentru lezarea membranei celulare prin activarea Ca⁺⁺ ATP-azei și introducerea suplimentară a Ca⁺⁺ în celulă, printr-un mecanism de feed-back pozitiv.

Ischemia

Dacă leziunea ischemică survine devreme în cursul gestației și nou-născutul se naște prematur, unele oligodendrocite în curs de dezvoltare se pierd. Preoligodendrocitele și celulele progenitoare de oligodendrocite par să fie mai vulnerabile la injuria ischemică decât oligodendrocitele mature. În cazul nou-născu-

tului la termen cu leziuni ischemice, neuronii de la nivelul nucleilor profunzi și din cortexul perirolandic sunt mai predispuși la lezare, în timp ce neuronii care produc NO-sintetază sunt mai rezistenți. În ganglionii bazali, neuronii producători de NO-sintetază participă la procesele de stres oxidativ și excitotoxicitate, ceea ce determină moartea celulelor învecinate.

Stresul oxidativ

Stresul oxidativ este generat de un dezechilibru între generarea excesivă de compuși de oxigen și insuficiența mecanismelor antioxidante de apărare. S-a demonstrat că în cursul dezvoltării fetale și neonatale, creierul nu beneficiază de suficiente sisteme antioxidante, iar răspunsul acestora la stresul oxidativ este mai slab comparativ cu componentele antioxidante din creierul adult.

Radicalii liberi de oxigen sunt generați printr-o varietate de mecanisme: hipoxie, ischemie, reperfuzie, hiperoxie. Asfixia este caracterizată prin perioade prelungite de ischemie și hipoxie, care conduc la modificări celulare specifice care afectează activitatea enzimatică, funcțiile mitocondriale, structura citoscheletului, transportul transmembranar și apărarea antioxidantă. Toate aceste modificări predispun țesuturile la leziuni de reoxigenare. În timpul hipoxiei, disponibilitatea limitată a oxigenului scade fosforilarea oxidativă, ceea ce determină incapacitatea de sinteză a fosfaților, inclusiv ATP și fosfocreatină. Pompa membranară Na^+/K^+ ATP-dependență este alterată, favorizând influxul de Na^+ , Ca^{++} și apă în celulă, producând edem citotoxic, în plus față de alte numeroase căi metabolice care lezează componentele structurale ale celulei. Mai mult, catabolismul adenin-nucleotidelor în timpul ischemiei determină acumularea intracelulară de hipoxantină, care este mai apoi convertită în specii reactive de oxigen.

În endoteliu, ischemia determină expresia anumitor produși inflamatori (molecule de adeziune leucocitară, citokine) și agenți bioactivi (endoteline, TxA_2) și inhibă expresia altor produși protectori (prostaciclina, oxid nitric). Deci ischemia induce un status proinflamator care crește vulnerabilitatea tisulară la leziunile prin reperfuzie.

Reperfuzia/reoxigenarea țesuturilor ischemiate determină formarea speciilor reactive de oxigen. În mod normal, hipoxantina acumulată în timpul fazei ischemice este oxidată de xantin-dehidrogenază în xantină în acele celule care conțin această enzimă. Totuși, în timpul ischemiei, xantin-dehidrogenaza este convertită în xantin-oxidază. Xantin-oxidaza folosește oxigen, deci în timpul ischemiei nu poate cataliza transformarea hipoxantinei, ceea ce rezultă în acumularea tisulară de hipoxantină. Când oxigenul este reintrodus în timpul reperfuziei, hipoxantina se transformă sub acțiunea xantin-oxidazei în specii reactive de oxigen și în prezența oxidului nitric în specii reactive de azot.

Speciile reactive de oxigen și azot sunt agenți puternici reducători și oxidanți, cu acțiune lezională directă asupra structurilor celulare, de peroxidare a membranelor, proteinelor și enzimelor structurale și acizilor nucleici. În plus, sunt regulatori importanți ai căilor de semnalizare intracelulară care modulează sinteza de ADN și ARN, proteine, activarea enzimatică și influențează direct ciclul celular. În condiții de hipoxie, radicalul superoxid intră în spațiul extracelular cerebral unde se transformă în peroxid de hidrogen prin conversia de către superoxid dismutază (SOD). În condiții normale, când sistemele antioxidante funcționează, peroxidul de hidrogen este redus la apă sub acțiunea glutatation peroxidazei sau catalazei. Deoarece sistemele antioxidante ale nou-născutului sunt imature și lichidul cefalo-rahidian conține concentrații micromolare de fier liber, peroxidul de hidrogen reacționează în cadrul unei reacții catalizate de fier (Fenton) cu radicalul superoxid pentru a produce radicali hidroxil.

Excitotoxicitatea

Observațiile clinice asupra nou-născuților cu EHI au demonstrat că hipoxia și ischemia determină scăderi ale nivelurilor de ATP și creșteri ale lactatului din cauza metabolismului anaerob al glucozei, ceea ce determină modificări ale ionilor, depolarizări membranare și eliberarea glutamatului. Leziunile celulare și modificările energetice induc o creștere dramatică a glutamatului, care se acumulează la nivelul sinapsei, în momentul în care astrocitele devin incapabile să realizeze un clearing adecvat. În cazul nou-născuților cu asfixie perinatală, concentrația de glutamat la nivelul lichidului cefalo-rahidian este semnificativ crescută în primele 16 ore postnatal. Efectele toxice ale acestor niveluri mari de glutamat asupra țesuturilor cerebrale sunt cunoscute ca excitotoxicitate și dăunează mult creierului în curs de dezvoltare, precedând moartea celulară prin necroză și apoptoză. Activarea excesivă a neurotransmisiei glutamatergice duce la moarte celulară. Factorul declanșator inițial poate fi un defect de preluare a glutamatului de către celulele gliale, ceea ce are ca rezultat supraactivarea receptorilor. Celulele precursorale ale oligodendrocitelor conțin receptori glutamatergici și receptori pentru acid kainic. Datele experimentale indică faptul că blocada acestor receptori protejează împotriva leziunilor hipoxic-ischemice ale substanței albe.

Producția de NO de către neuronii rezistenți la leziunile hipoxic-ischemice depinde de cuplarea și activarea receptorilor pentru NMDA și de intrarea calciului în celulele de la nivelul talamusului și ganglionilor bazali. Când oxidul nitric este produs în exces în aceste regiuni în timpul unei perioade de stres oxidativ, aceasta contribuie la producția de radicali liberi. Totuși, neuronii imaturi producători de oxid nitric sunt ei înșiși rezistenți atât la leziunea hipoxic-ischemică, cât și la excitotoxicitatea mediată de NMDA. Aceste celule devin vulnerabile pe măsură ce se maturizează. În

regiunile unde există receptori NMDA imaturi, cum ar fi ganglionii bazali, neuronii care produc NO-sintetază sunt abundenți. Eliminarea acestor neuroni și întreruperea complexului postsinaptic care leagă NMDA la aceștia determină reducerea leziunii ischemice.

Inflamația

Infecția maternă se asociază cu leziuni ale substanței albe în cazul creierului imatur. Un studiu populațional care a folosit paralizia cerebrală ca măsură a lezării cerebrale neonatale sugerează corioamniotita ca fiind un factor de risc independent pentru paralizia cerebrală în cazul nou-născuților la termen, din cauza creșterii antenatale a expresiei citokinelor pro-inflamatorii (IL-1 β , IL-6, IL-9) în lichidul amniotic, în circulația fetală și în lichidul cefalo-rahidian. Acumularea neutrofilelor la nivelul vaselor sanguine cerebrale și activarea acestora par să fie verigi de legătură între expunerea la infecție în utero și leziunea cerebrală ischemică. Markerii inflamatori din lichidul amniotic al femeilor aflate în travaliu prematur sau din sângele cordonului ombilical au fost asociați cu defecte ale mielinizării, leucomalacia periventriculară și paralizia cerebrală ulterioare. Originea celulară a mediatorilor inflamației care par să exacerbeze leziunile hipoxic-ischemice este încă neclară. Mediatorii care sunt produși la nivel sistemic (de către mamă sau făt) afectează sistemul nervos central fie prin mecanisme vasculare, fie prin traversarea barierei hemato-encefalice și acțiune directă asupra parenchimului cerebral. Modelele animale au arătat că administrarea de lipopolizaharid în doze mici înaintea injuriei hipoxic-ischemice crește această afectare, demonstrând faptul că inflamația acționează ca un factor predispozant, făcând creierul mai susceptibil la un al doilea factor stresant – leziunea hipoxic-ischemică (proces de sensibilizare). Mecanismele sensibilizării nu sunt în întregime cunoscute, dar ar putea include modificări ale transcripției unor gene și modificarea activității receptorilor pentru glutamat.

Inflamația este, pe de altă parte, provocată de necroza neuronală, un proces pasiv de edemație celulară, distrugere a organitelor celulare și pierdere a integrității membranare. Inflamația duce la creșterea nivelului de glutamat, care la rândul său induce apoptoză.

Apoptoza

Mulți dintre efectorii morții celulare programate care intervine în dezvoltarea normală sunt bine reprezentate la nivelul creierului, făcându-l susceptibil la activarea accidentală a apoptozei. În momentul expunerii celulelor la diferiți factori stresanți, sunt posibile declanșarea și supraactivarea căilor metabolice care conduc la moartea celulară. Stresul oxidativ este unul din mecanismele care pot declanșa apoptoza la nivelul creierului imatur.

Moartea celulară programată este un proces activ, care implică activarea cascadei caspazelor (3, 8, 9), un pas cheie în fragmentarea ADN-ului. Caspaza 3 acti-

vată fragmentează numeroase proteine intracelulare, cum ar fi actina, fodrina și lamininele, care mențin structura celulară. De asemenea, inactivează numeroase enzime cum ar fi PARP, enzimă de reparare a ADN-ului, și ICAD, ceea ce duce la încetarea reparării ADN și activarea ADN-azei dependente de caspaze, care determină fragmentarea ADN-ului cromosomal. Această secvență duce la modificările celulare și nucleare caracteristice apoptozei. Cascada caspazelor poate fi activată pe cale intrinsecă sau extrinsecă. Mecanismul intrinsec sau calea dependentă de mitocondrii activează caspazele 3 și 9, este declanșat de eliberarea de citocrom C din mitocondrie și este controlat de familia de receptori Bcl-2, iar mecanismul extrinsec care activează caspaza 8 este declanșat de activarea receptorilor apoptotici, un subgrup al superfamiliei receptorilor factorilor de necroză tumorală. Apoptoza joacă un rol important în evoluția leziunilor hipoxic-ischemice cerebrale la nou-născut și poate fi chiar mai importantă decât necroza în faza postleziunală. Semnalele receptorilor citokinici apoptotici determină necroză mediată de oxid nitric când inhibitorii endogeni ai apoptozei sunt abundenți și determină apoptoză când inhibitorii sunt deficitari.

Precursorii oligodendroglii proliferază și mor prin apoptoză controlată de factori trofici, cum ar fi factorul de creștere derivat din plachete și factorul de creștere insulin-like. Activarea receptorilor citokinici pe suprafața oligodendrocitelor poate duce la moartea acestor celule. Oligodendrocitele sunt vulnerabile și la stresul oxidativ din cauza depleției de glutatation. Inflamația duce la creșterea nivelului de glutamat, care la rândul său induce apoptoză. Toxicitatea glutamatului depinde de stadiul maturării oligodendrocitelor și este mediată de receptorul AMPA.

Markeri biochimici ai stresului oxidativ în afectarea neurologică perinatală

Capacitatea antioxidantă totală a serului (TAS) măsoară acțiunea cumulativă a tuturor antioxidantilor prezenți în plasmă, furnizând un parametru integrat, spre deosebire de simpla sumă a antioxidantilor măsurabili. Se evaluează capacitatea antioxidantilor cunoscuți și necunoscuți și interacțiunea lor sinergică, oferind o privire de ansamblu asupra echilibrului fragil in vivo între oxidanți și antioxidanți. Măsurarea TAS poate ajuta în evaluarea factorilor fiziologici, nutriționali și de mediu care influențează statusul redox al organismului și în identificarea condițiilor care pot afecta acest status (expunerea la ROS, suplimentarea cu antioxidanți, precum și absorbția și biodisponibilitatea acestora).

Malon dialdehida (MDA), metabolitul înalt reactiv rezultat în urma peroxidării acizilor grași cu trei sau mai multe duble legături și care este un indiciu al peroxidării lipidice, persistând un timp îndelungat în plasmă, este cauza formării legăturilor "cross-linking", a polimerizării componentelor membranari și ai reacțiilor cu bazele azotate din structura ADN. Concentrațiile

plasmatice ale MDA cresc de până la 4 ori în 12-24 ore de la leziunile determinate de asfixia perinatală. Nivelurile crescute ale MDA pot fi asociate cu deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, deoarece aceasta are un rol important în menținerea nivelului de glutatation, important în combaterea peroxidării lipidice.

Superoxid dismutaza (SOD) este prezentă în organism sub trei forme: SOD1 (Cu/Zn-SOD), SOD2 (Mn-SOD) and SOD3 (EC-SOD). SOD1 este cea mai abundentă fracție intracelulară și se găsește mai ales la nivelul citosolului și fracțiilor lizozomale, dar și în spațiul intermembranar mitocondrial, în timp ce SOD2 este localizată în matricea mitocondrială. Disfuncția acestor fracții se asociază cu patologii mediate de speciile reactive de oxigen. Evoluția neurologică a șoarecilor adulți cu deficit de SOD2 a fost nefavorabilă în caz de ischemie tranzitorie sau permanentă. Activitatea excesivă a SOD2 a prevenit apoptoza și a redus leziunile tisulare după ischemie focală. În mod similar, activitatea excesivă a SOD1 a redus înjurarea după ischemie focală tranzitorie la șoarecii adulți, dar a agravat leziunile tisulare în cazul creierului imatur. În 1982, o a treia izoenzimă a fost descoperită de Marklund care a denumit-o SOD extracelulară, deoarece s-a dovedit a fi fracția predominantă în lichidele extracelulare (limfă, lichid sinovial, plasmă). SOD catalizează dismutarea anionului radical superoxid la peroxid de hidrogen și oxigen, contribuind la difuzia limitată a acestui anion radical. De asemenea, enzima minimizează formarea peroxinitritului prin degradarea anionului radical superoxid, iar peroxidul format va fi transformat în apă în prezența peroxidazei. SOD poate juca un rol important în extensia necrozei neuronale la nivelul hipocampului. După 24 ore de reperfuzie, neuronii corticali exprimă SOD, sugerând faptul că abilitatea anumitor populații celulare de a-și crește nivelurile de antioxidanți poate determina protecția neuronală. Deși se presupune că creierul este slab protejat împotriva oxidanților, ~0,5% din totalul proteinelor solubile de la acest nivel sunt reprezentate de SOD1.

Glutacion peroxidaza (GPx) mitocondrială este un antioxidant cu rol detoxifiant, care se găsește sub forma a patru izoenzime: GPx1 (GPx clasică), GPx2, GPx3 (GPx plasmatică) și PHGPx (fosfolipid-hidroperoxid GPx). Toate aceste forme catalizează oxidarea glutationului redus la glutatation oxidat în prezența peroxizilor organici sau anorganici. GPx este o enzimă cu potențial antioxidant mai mare decât SOD și catalază, datorită specificității largi de substrat și inductibilității în plămâni și hematiile adulte.

Catalaza (CAT) de la nivelul peroxizomilor intervine în detoxifierea peroxidului de hidrogen produs prin reacția catalizată de SOD, dar se găsește în cantitate scăzută în creierul imatur, care are astfel o capacitate limitată de a converti peroxidul de hidrogen la apă și oxigen. CAT este mai abundentă în astrocite, față de neuroni și în substanța albă, față de cea cenușie,

dar poate fi indusă în neuroni cu ajutorul neurotrofinelor. CAT este inactivată ireversibil prin oxidare și are activitate scăzută în urma leziunilor de ischemie-reperfuzie.

Enolaza neuron-specifică (NSE) este enzima glicolică intracitoplasmatică de la nivelul neuronilor. Enolaza are cinci izoenzime, iar cele care conțin subunitatea γ , cu localizare preponderentă la nivelul sistemului nervos, atât central, cât și periferic, se numesc NSE.

Caracteristica majoră a NSE, comparativ cu celelalte enolaze este gradul său înalt de stabilitate. În urma leziunilor celulare ireversibile, neuronii mor prin necroză și apoptoză, ceea ce determină eliberarea enzimelor citoplasmatică, așa cum este NSE. Un nivel crescut al NSE în lichidul cefalo-rahidian este considerat a fi rezultatul leziunilor neuronale și poate reprezenta un bun biomarker al disfuncției SNC. S-a demonstrat o corelație puternică între concentrația NSE în LCR și severitatea EHI, extensia leziunilor cerebrale și evoluția ulterioară a nou-născutului. Nivelurile NSE în LCR au o valoare predictivă pozitivă mai bună decât cele serice în ceea ce privește evoluția pe termen lung.

Citokinele (IL-1b, IL-6) determinate în ser și LCR. Recent, citokinele au suscitat un interes deosebit ca și cale finală comună în patogeniza leziunilor cerebrale. Măsurarea nivelului expresiei proteinelor codate de IL-1b și IL-6 în cursul perioadei de reperfuzie după leziunea hipoxic-ischemică a demonstrat la șobolani creșteri semnificative. IL-1b rămâne crescută la 3, 6 și 10 ore după ischemie. Rolul IL-1b este susținut și de studiile efectuate pe șoareci transgenici deficitari în activarea IL-1b care nu au prezentat leziuni cerebrale semnificative în urma episoadelor de hipoxie-ischemie. Studiile pe subiecți umani care au utilizat spectroscopia prin rezonanță magnetică au demonstrat că nivelurile serice crescute ale IL-1b și IL-6 se corelează cu un raport crescut lactat/colină în nucleii cerebrali profunzi, sugerând asocierea nivelurilor citokinelor cu leziunile cerebrale.

Isoprostanii reprezintă o serie unică de compuși asemănători prostaglandinelor, formați in vivo printr-un mecanism neenzimatic care implică peroxidarea acidului arahidonic. Isoprostanii sunt recunoscuți de peste 10 ani ca markeri ai stresului oxidativ, atât în studiile pe animale, cât și în cele pe subiecți umani. **Neuroprostanii** provin din peroxidarea acidului docosahexaenoic (DHA) mediată de radicalii liberi. DHA este prezent la nivelul sistemului nervos central sub formă de fosfolipide esterificate, fiind astfel extrem de predispus la oxidare. Nivelurile neuroprostaniilor provenite în urma leziunilor cerebrale post-hipoxice sunt de 3-4 ori mai mari decât cele ale isoprostaniilor, fiind astfel markeri puternici de stres oxidativ la nivel cerebral, dar cu aplicabilitate limitată in vivo.

Bibliografie

1. Modabbernia A, Mollon J, Boffetta P, Reichenberg A. Impaired gas exchange at birth and risk of intellectual disability and autism: a meta-analysis. *J Autism Dev Dis* 2016;46(5):1847-59
2. Zanelli S, Numagami Y, McGowan J, et al. NMDA receptor mediated calcium influx in cerebral cortical synaptosomes of the hypoxic guinea pig fetus. *Neurochem Res*. 1999;24:437-46
3. Halliwell B. Antioxidant defense mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res*. 1999;31:261-72
4. Mishra O, Delivoria-Papadopoulos M. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res Bull*. 1999;48:233-8
5. Maulik D, Qayyum I, Powell S, et al. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain. *Brain Res*. 2001;890:130-6
6. Numagami Y, Zubrow A, Mishra O, et al. Lipid free radical generation and brain cell membrane alteration following nitric oxide synthase inhibition during cerebral hypoxia in the newborn piglet. *J Neurochem*. 1997;69:1542-7
7. Gavini G, Zanelli S, Ashraf Q, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on high affinity Ca²⁺-ATPase during hypoxia in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets. *Brain Res*. 2000;887(2):385-90
8. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med*. 2004;351:1985-95
9. Haynes RL, Folkerth RD, Keefe RJ, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:441-50
10. Ferriero DM, Arcavi LJ, Sagar SM, McIntosh TK, Simon RP. Selective sparing of NADPH-diaphorase neurons in neonatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol*. 1988;24:670-6
11. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*. 1992;59:1609-23
12. Ferriero DM, Holtzman DM, Black SM, Sheldon RA. Neonatal mice lacking neuronal nitric oxide synthase are less vulnerable to hypoxic-ischemic injury. *Neurobiol Dis*. 1996;3:64-71
13. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol* 2000;2:649-71,
14. Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J. Peroxide detoxification by brain cells. *J Neurosci Res* 2005;79:157-65,
15. McQuillen PS, Ferreiro DM. Selective vulnerability in the developing central system. *Pediatr Neurol* 2004;30:227-35
16. Madan A, Hamrick SEG, Ferriero DM. Hypoxic-ischemic reperfusion injury in the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Publisher; 2005. p.969-77
17. Vento M, Saugstad OD. Oxidative stress – Pathophysiological background in Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine, 8th edition, Mosby-Elsevier, 2006
18. Gonzales EF, Ferriero DM. Therapeutics for neonatal brain injury. *Pharmacol Therap*. 2008;120:43-53
19. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876-82
20. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982;32:1239-46
21. Prins ML, Fujima LS, and Hovda DA. Age-dependent reduction of cortical contusion volume by ketones after traumatic brain injury. *J Neurosci Res* 2005;82:413-20
22. Olney JW. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3:101-9
23. McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory aminoacids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990; 15:41-70
24. Deng W, Wang H, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Role of metabotropic glutamate receptors in oligodendrocyte excitotoxicity and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:7751-6
25. Ferriero DM, Ashwal S. Effects of nitric oxide on neuronal and cerebrovascular function. In: Donn SM, Sinha SK, Chiswick ML, eds. *Birth asphyxia and the brain: basic science and clinical implications*. Armonk, N.Y.: Futura Publishing, 2002: 153-88
26. Beckman JS, Viera L, Estevez AG, Teng R. Nitric oxide and peroxynitrite in the perinatal period. *Semin Perinatol*. 2000;24:37-41
27. Ferriero DM, Arcavi LJ, Simon RP. Ontogeny of excitotoxic injury to nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase reactive neurons in the neonatal rat striatum. *Neuroscience* 1990;36:417-24
28. Black SM, Bedolli MA, Martinez S, Bristow JD, Ferriero DM, Soifer SJ. Expression of neuronal nitric oxide synthase corresponds to regions of selective vulnerability to hypoxia-ischaemia in the developing rat brain. *Neurobiol Dis*. 1995;2:145-55
29. Aarts MM, Tymianski M. Novel treatment of excitotoxicity: targeted disruption of intracellular signalling from glutamate receptors. *Biochem Pharmacol*. 2003;66:877-86
30. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and nearterm infants. *J Am Med Assoc*. 2003;290:2677-84
31. McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol*. 2004;28:425-32
32. Edwards AD, Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:119-24
33. Degos V, Favrais G, Kaindl AM, Peineau S, Guerrot AM, Verney C, Gressens P. Inflammation processes in perinatal brain damage. *J Neural Transm*. 2010;117:1009-17
34. Perlman JM. Summary Proceedings from the Neu-

rology Group on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2006; 117: S28-S33

35. Ikonomidou C, Kaindl AM. Neuronal death and oxidative stress in the developing brain. *Antioxidants & Redox Signaling* 2011;14(8):1535-50

36. Khurana P, Ashraf Q, Mishra O, et al. Effect of hypoxia on caspase-3,-8 and -9 activity and expression in the cerebral cortex of newborn piglets. *Neurochem Res*. 2002;27:931-8

37. Nicholson D, Thornberry N. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 229-306, Mukae N, Enari M, Shahira H, et al. Molecular cloning and characterization of human caspase-activated Dnase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9123-8

38. Raoul C, Estevez AG. Nishimune H et al. Motoneuron death triggered by a specific pathway downstream of Fas: potentiation by ALS-linked SOD1 mutations. *Neuron* 2002;35:1067-83

39. Graham EM, Sheldon RA, Flock DL et al. Neonatal mice lacking functional Fas death receptors are resistant to hypoxic-ischemic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2004;17:89-98

40. Koskiniemi M, Kyykka T, Nybo T, and Jarho L. Long-term outcome after severe brain injury in preschoolers is worse than expected. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:249-54

41. Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62

42. Robinson BH. The role of manganese superoxide dismutase in health and disease. *J. Inherit. Metab Dis*. 1998;21:598-603

43. Kim GW, Kondo T, Noshita N, Chan PH. Manganese superoxide dismutase deficiency exacerbates cerebral infarction after focal cerebral ischemia-reperfusion in mice: implications for the production and role of superoxide radicals. *Stroke* 2002;33:809-15

44. Murakami K, Kondo T, Kawase M, Li Y, Sato S, Chen SF, Chan PH. Mitochondrial susceptibility to oxidative stress exacerbates cerebral infarction that follows permanent focal cerebral ischemia in mutant mice with manganese superoxide dismutase deficiency. *J Neurosci* 1998;18:205-213

45. Keller JN, Kindy MS, Holtsberg FW, et al. Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neuronal apoptosis and reduces ischemic brain injury: suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *J Neurosci* 1998;18:687-97

46. Ditelberg JS, Sheldon RA, Epstein CJ, Ferriero DM. Brain injury after perinatal hypoxia-ischemia is exacerbated in copper/zinc superoxide dismutase transgenic mice. *Pediatr Res*. 1996;39:204-8

47. Marklund SL, Holme E, Hellner L. Superoxide dismutase in extracellular fluids. *Clin Chim Acta* 1982;126:41-51

48. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 1995;64:97-112

49. Sheng H, Kudo M, Mackensen GB, Pearlstein RD, Crapo JD, Warner DS. Mice overexpressing extracellular superoxide dismutase have increased resistance to global cerebral ischemia. *Exp Neurol* 2000;163:392-8

50. Fukui S, Ookawara T, Nawashiro H, Suzuki K, Shima K. Postischemic transcriptional and translational responses of ECSOD in mouse brain and serum. *Free Radic Biol Med* 2002;32:289-98

51. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Rad Biol Med* 2003;35(3):236-66

52. Dugan LL, Behrens MM, Ali SS. Oxidative stress in hypoxic-ischemic brain injury. In Haddad GG, Yu SP (eds.). *Brain hypoxia and ischemia with special emphasis on development*, Humana Press, New York, 2009, 239-54

53. Fullerton HJ, Ditelberg JS, Chen SF, Sarco DP, Chan PH, Epstein CJ, and Ferriero DM. Copper/zinc superoxide dismutase transgenic brain accumulates hydrogen peroxide after perinatal hypoxia ischemia. *Ann Neurol* 1998;44:357-64

54. Moore BW, McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem*. 1965; 240:1647-53

55. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;28:1956-60

56. Vasiljević B, Maglajlić-Djukić S, Gojnić M, Stanković S. The role of oxidative stress in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(1-2):35-41

57. Vasiljevic B, Gojnic M, Antonovic A, Lutovac D, Ignjatovic S, Maglajlic Djukic S. The prediction of adverse neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia using neuron specific enolase, cerebral function monitor and color Doppler ultrasonography. *Acta Paediatrica*. 2009; 98(Suppl 460):258-9

58. Tekgul H, Yalaz M, Kutukculer N, Ozbek S, Kose T, Akisu M, Kultursay N, Gokben S. Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia. *Pediatr Neurol*. 2004;31:326-32

59. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, et al. Neonatal encephalopathy: Association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res* 2004;56:960-6

60. Foster-Barber A, Dickens B, Ferriero DM. Human perinatal asphyxia: Correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. *Dev Neurosci* 2001;23:213-8

61. Hagberg H, Gilland E, Bona E, et al. Enhanced expression of interleukin (IL)-1 and IL-6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 1996;40:603-9

62. Liu XH, Kwon D, Schielke GP, Yang GY, Silverstein FS, Barks JD. Mice deficient in interleukin-1 converting enzyme are resistant to neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1099-108

63. Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009;40:215-26

Manuela Cucerea¹, Laura Suci¹, Elena Moldovan², Raluca Marian¹, Simon Marta¹
ASFIXIA PERINATALĂ: PUTEM ANTICIPA ȘI AMELIORA EFECTELE?

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

² Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Tîrgu-Mureș

SUMMARY

PERINATAL ASPHYXIA: WE CAN ANTICIPATE AND AMELIORATE THE EFFECTS?

Key words: perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, term newborn.

Introduction: *Despite the progress in monitoring the fetus in utero and broadening knowledge of the pathophysiology, asphyxia at birth remains a very topical issue due to the impact on the immediate and late outcome prognosis. Posthypoxic impairment of the brain is the most serious consequence of perinatal asphyxia, causing the clinical outline of hypoxic-ischemic encephalopathy, resulting in cerebral palsy.*

Case presentation: *authors expose the cases of two term newborns who presented birth asphyxia, who have received a similar treatment, but had a different short term outcome. The first case was a newborn of diabetic and hypertensive mother which subsequently developed multicystic encephalomalacia. The second case, which suffered an acute asphyxia due to maternal intrapartum hypotension had a favorable outcome, with normal neurological examination at discharge.*

Conclusion: *anticipating the effects of perinatal asphyxia is difficult, but the presence of seizures, early and persistent pathological changes on electroencephalogram, cerebral edema detected by ultrasounds and abnormal neurological examination at discharge can be considered poor prognostic factors.*

REZUMAT

Cuvinte cheie: asfixie perinatală, encefalopatie hipoxic-ischemică, nou-născut matur.

Introducere: *În ciuda progreselor făcute în monitorizarea fătului in utero și a lărgirii orizontului cunoașterii fiziopatologiei, asfixia la naștere continuă să rămână o problemă de mare actualitate datorită răsunetului asupra prognosticului imediat și îndepărtat. Afectarea posthipoxică a creierului este consecința cea mai gravă a asfixiei perinatale, determinând conturarea tabloului clinic de encefalopatie hipoxic-ischemică, având ca urmare paralizia cerebrală.*

Prezentări de caz: *autorii expun cazurile a doi nou-născuți la termen care au prezentat asfixie la naștere, care au beneficiat de o atitudine terapeutică similară, dar care au avut o evoluție precoce diferită. Primul caz este al unui nou-născut din mamă diabetică și hipertensivă care a dezvoltat ulterior encefalomalacie multichistică. Al doilea caz, care a suferit o asfixie acută pe fondul hipotensiunii materne postanestezie a avut o evoluție favorabilă, examenul neurologic fiind normal la externare.*

Concluzii: *anticiparea efectelor asfixiei perinatale este dificilă, dar prezența convulsiilor, a modificărilor EEG precoce și persistente, a edemului cerebral detectat prin ETF, precum și examenul neurologic anormal la externare pot fi considerați factori de prognostic nefavorabil.*

Introducere. Tranziția la viața extrauterină este un proces complex și stresant prin care se realizează trecerea de la dependența placentară a schimburilor gazoase fetale la autonomia respiratorie neonatală, respectiv de la hipoxemia relativă intrauterină la hiperoxemia relativă postnatală. Oxigenul este vital pentru procesele metabolice ale organismelor vii, iar întreruperea temporară disponibilității acestuia implică trecerea bruscă de la metabolismul aerob eficient la cel anaerob ineficient, cu repercursiuni variabile asupra evoluției neonatale, până la deces.^[1]

Privarea de oxigen (hipoxia) și/sau diminuarea perfuziei (ischemia) la nivelul diferitelor organe, apărute

simultan sau succesiv vor contura tabloul asfixiei perinatale. Nu există un consens unanim acceptat în ceea ce privește definiția asfixiei perinatale. Scorul Apgar de sine stătător și acidoza metabolică izolată, s-au dovedit a avea o valoare predictivă slabă pentru leziunile cerebrale perinatale semnificative, sugerându-se asocierea acestora cu acidoza metabolică, mai degrabă decât cu acidoza respiratorie.^[2,3,4] Conform Academiei Americane de Pediatrie (AAP) și a Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (AOGC) vorbim despre asfixie atunci când următoarele criterii sunt îndeplinite: acidoză metabolică sau mixtă reflectată prin pH < 7 și EB > -12 mmol/L în sângele recoltat din cordonul ombilical, scor Apgar < 3

la 5 minute, simptomatologie neurologică (convulsii, comă, hipotonie), disfuncție multiorganică.^[5,6] Tendința actuală este de a defini asfizia la naștere doar când nou-născutul dezvoltă encefalopatie hipoxic-ischemică (EHI), respectiv handicap pe termen lung, această abordare fiind considerată mai fiabilă decât raportarea la alți markeri perinatați ai asfiziei.^[7] De fapt, creierul neonatal este organul cu rata metabolică cea mai crescută, fiind deosebit de vulnerabil la hipoxie-ischemie, care poate determina perturbarea până la anulare a autoreglării fluxului sanguin cerebral, cu risc ischemic/hemoragic consecutiv. Dezvoltarea leziunilor cerebrale după insulta hipoxic-ischemică are un aspect bifazic. Mecanismul patogenic care stă la baza leziunilor hipoxic-ischemice acute este privarea de glucoză și oxigen care provoacă un deficit energetic urmat de inițierea unei cascade de procese biochimice având ca rezultat moartea celulară imediată (necroza). Reoxigenarea - condiție esențială pentru supraviețuire - poate duce la recuperare parțială dar și la continuarea alterării metabolismului cerebral prin utilizarea căilor metabolice alternative, prelungind deficitul energetic (rată scăzută de formare a ATP), acumularea lactatului (scăderea pH-ului) și/sau generarea stresului oxidativ prin producerea de specii reactive de oxigen (ROS) care în final vor determina moartea celulară tardivă (apoptoza).^[1,8]

Asfizia perinatală poate surveni in utero, în timpul travaliului și al nașterii, sau în perioada postnatală imediată. Incidența este variabilă, între 2-6/1.000 născuți la

termen.^[9,10] La nivel mondial, asfizia perinatală este o cauză majoră de deces neonatal și de leziuni cerebrale, care depind de gradul insultei, de perioada de timp în care respirația normală este restabilă și de maturitatea sistemului nervos central. Astfel, 15%-20% dintre nou-născuții afectați decedează postnatal, iar 25% vor dezvolta sechele neuropsihice severe și permanente.^[8,10,11] În funcție de clasificarea clinică a encefalopatiei hipoxic-ischemice după Sarnat&Sarnat, complicațiile ulterioare sunt variabile: asfizia severă este asociată cu paralizie cerebrală, retard mintal, și epilepsie, în timp ce asfizia ușoară/moderată este asociată cu modificări cognitive și comportamentale (hiperactivitate, autism, deficite de atenție, coeficient de inteligență scăzut).^[5,12] Astfel, repercursiunile hipoxiei/ischemiei perinatale pot fi devastatoare și permanente, ridicând probleme majore pentru pacient, familie și societate, inclusiv costuri financiare importante. Se impun măsuri eficiente și fiabile pentru identificarea categoriilor de nou-născuți cu risc pentru sechele pe termen lung și intervenții terapeutice care pot ameliora prognosticul și calitatea vieții acestor pacienți. Pentru aceasta, se impune o bună urmărire a sarcinii, asistarea corectă a nașterii, resuscitarea adecvată și măsuri de neuroprotecție în primele ore postinsultă.^[5,13]

Prezentări de caz:

Prezentăm cazurile a doi nou-născuți cu asfizie perinatală, care deși au beneficiat de o atitudine terapeutică asemănătoare, au avut o evoluție imediată diferită.

Tabel 1.

Date perinatale

	Caz 1	Caz 2
VG	37 săptămâni	40 săptămâni
GN	3680 g (LGA)	3800 (AGA)
Mama	29 ani, GI PI, diabet zaharat tip I și HTA indusă de sarcină	28 ani, GI PI, fără patologie
Sarcină	corect dispensarizată, membrane rupte cu 10 ore înaintea nașterii	corect dispensarizată, membrane rupte cu 5 ore înaintea nașterii
Suferință fetală	Bradycardie fetală	Nu
Naștere	cezariană pentru debut de suferință fetală, extragere dificilă a nou-născutului	cezariană pentru lipsă de progresie a prezentației
Anestezie maternă	peridurală	inițial peridurală, apoi anestezie generală pentru hipotensiune maternă
Scor Apgar	1/1, 3/5, 6/10, 8/15	1/1, 5/5, 5/10, 7/15, 9/20
Resuscitare	DCRS, stimulare tactilă, IOT, VPP timp de 5 minute cu FiO ₂ 40-100%, MCE timp de 2 minute	DCRS, stimulare tactilă, IOT, VPP timp de 10 minute cu FiO ₂ 40-100%
Prima respirație spontană eficientă	după 2 minute de VPP combinată cu MCE	după 10 minute de VPP
Gaze sanguine din cordonul ombilical	pH 6,84, pCO ₂ 83 mmHg, pO ₂ 19 mmHg, HCO ₃ ⁻ 5,1 mEq/L, EB -19,7 mmol/L	pH 6,86, pCO ₂ 98 mmHg, pO ₂ 16 mmHg, HCO ₃ ⁻ 6,9 mEq/L, EB -18,9 mmol/L
SaO ₂ la 5 minute	80%	85%
Detubare	după 10 minute de la naștere	după 10 minute de la naștere
Adaptare postnatală	detresă respiratorie scor Silverman 4, SaO ₂ 90%	detresă respiratorie scor Silverman 4, SaO ₂ 92%
Transfer în terapia intensivă	după 15 minute de la naștere	după 20 minute de la naștere

DCRS – dezobstrucție căi respiratorii superioare
IOT – intubație orotraheală

VPP – ventilație cu presiune pozitivă
MCE – masaj cardiac extern

Este vorba despre doi nou-născuți la termen, cazul 1- early term cu aspect de copil din mamă diabetică, cazul 2 cu VG 40 săptămâni, proveniți din sarcini urmărite. Nașterea s-a produs prin secțiune cezariană în ambele cazuri, dar indicația a fost diferită. La primul caz s-a intervenit pentru suferință fetală (bradicardie fetală), iar la al doilea caz s-a intervenit pentru lipsa de progresie a travaliului, dar după anestezie a intervenit un episod acut de hipotensiune maternă marcată. Scorul Apgar a fost mic la ambele cazuri. Resuscitarea s-a realizat conform protocolului, ambii nou-născuți necesitând IOT și VPP, primul necesitând și MCE. Res-

pirațiile spontane s-au instalat la 2 minute, respectiv la 10 minute după inițierea VPP, putând fi detubați la 10 minute după naștere. La ambii nou-născuți s-a decelat acidoză mixtă severă (pH<7) în sângele recoltat din cordonul ombilical. Postnatal au prezentat detresă respiratorie formă medie, fiind transferați în compartimentul de terapie intensivă neonatală.

Postnatal, cazul 1 a prezentat polipnee, bradicardie, hipotensiune arterială, hipoglicemie, oligo-anurie și tablou neurologic corespunzător stadiului Sarnat II de EHI. Cazul 2 a prezentat polipnee și un tablou neurologic minor, corespunzător stadiului Sarnat I.

Tabel 2.

Aspecte clinice și monitorizare în primele 24 de ore

		Caz 1	Caz 2
Examen clinic/ monitorizare	stare generală	alterată	mediocră
	tegumente	acrocianoză, echimoze diseminate, vernix abundent	palide
	detresă respiratorie	scor Silverman 4 (polipnee, geamăt discret, tiraj intercostal)	scor Silverman 4 (polipnee, geamăt discret, tiraj intercostal)
	ficat	în limite fiziologice	în limite fiziologice
	FR	66/minut	67/minut
	AV	100/minut	140/minut
	TAM	35 mmHg	48 mmHg
	SaO ₂	90%	94%
	FA	1/1 cm, normotensivă	2/2 cm, normotensivă
	glicemie	hipoglicemie	normală
diureză	< 1 ml/h	1,5 ml/h	
Examen neurologic inițial		Hipotonie marcată, generalizată, iritabilitate, plâns ascuțit, Moro incomplet (Sarnat II)	Hipotonie axială, hiperexcitabilitate (Sarnat I)
Examen cardiologic		Cardiomiopatie hipertrofică, FOP, CAP mic	FOP, CAP mic

Tabel 3-4.

Gazele sanguine în primele 24 de ore la cele două cazuri

Caz 1	la naștere	30 min	2 ore	4 ore	12 ore	24 ore
pH	6,84	7,04	7,21	7,35	7,37	7,37
pCO₂, mmHg	83	52	49	46	43	38
pO₂, mmHg	19	41	46	91	51	58
HCO₃, mEq/L	5,1	14,1	21,2	25,4	24,2	22,5
EB mmol/L	-22	-16,5	-6,7	-0,2	-0,4	-2,9
Lactat mmol/L	13,8	7,2	4,8	3,6	2,6	3,2
Caz 2	la naștere	30 min	2 ore	4 ore	12 ore	24 ore
pH	6,86	7,09	7,41		7,43	7,46
pCO₂, mmHg	98	58	22		45	41
pO₂, mmHg	16	49	59		52	62
HCO₃, mEq/L	6,9	15,9	18,7		21,2	22,9
EB mmol/L	-18,9	-12,6	-7,6		-3,1	-2,7
Lactat mmol/L	10	6,9	3,9		3,6	0,8

Deși analiza gazelor sanguine din cordonul ombilical au arătat o acidoză severă, în primele 24 ore, s-a reușit corectarea acidozei prin administrare de bicarbonat, la ambele cazuri.

Între 24-72 ore, la primul caz a persistat detresa respi-

ratorie, bradicardia, hipoglicemia și tabloul neurologic. La 72 de ore de viață, prezentat echivalențe convulsive pentru care a necesitat tratament anticonvulsivant asociat, reflexul de supt a fost absent, la fel și toleranța digestivă. La cazul 2 a persistat doar hiperexcitabilitatea.

Aspecte clinice și monitorizare între 24 -72 ore

		Caz 1	Caz 2
Examen clinic/ monitorizare	stare generală	mediocră	relativ bună
	detresă respiratorie	minimă	nu
	FR	60/minut	40/minut
	AV	80-100/minut	140/minut
	TAM	40 mmHg	50 mmHg
	SaO ₂	94%(oxigen 30%)	96%
	FA	normotensivă	normotensivă
	glicemie diureză	hipoglicemie 2 ml/h	normală 3 ml/h
Examen neurologic	Hipotonie marcată, generalizată, iritabilitate, plâns ascuțit, Moro incomplet (Sarnat II)	hiperexcitabilitate (Sarnat I)	
Convulsii	Echivalențe convulsive (mioclonii, devierea globilor oculari, pedalare, apnee, desaturări)	nu	
Apnee	da	nu	
Reflex de supt	nu	da	
Toleranță digestivă	nu	da	

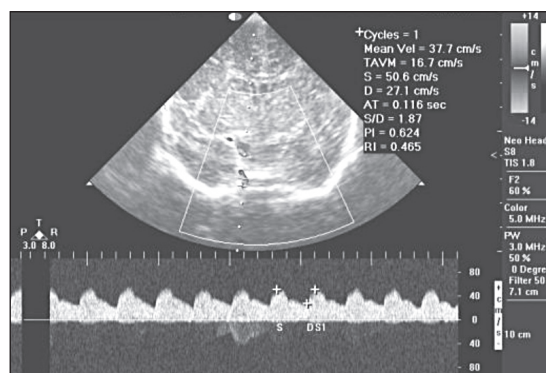
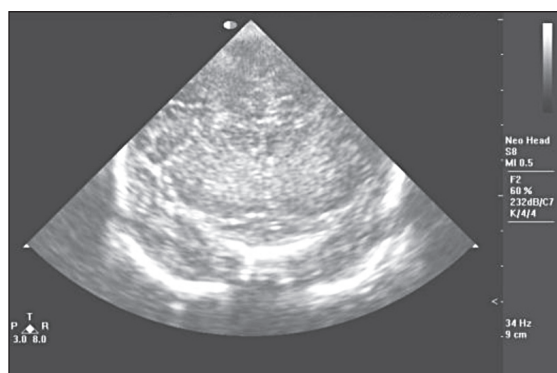


Fig.1-2. Ecografie transfontanelară (ETF) caz 1: edem cerebral, IR 0,47

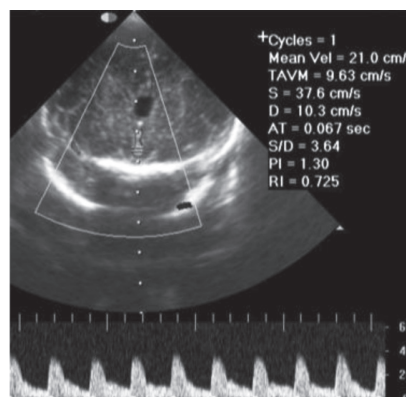
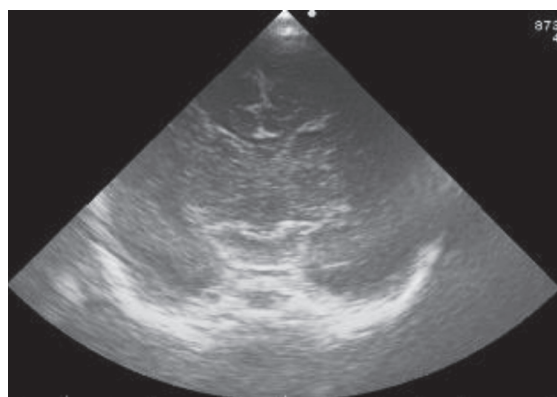


Fig.3-4. ETF caz 2: ventricoli laterali pensați, IR 0,72

La cazul 1 probele hepatice, ureea, creatinina, LDH au fost alterate peste 7 zile; înregistrarea EEG a relevat un traseu hipovoltat, iar ecografia transfontanelară a evidențiat edem cerebral și flux cerebral luxuros cu indice de rezistivitate (IR) scăzut în faza de reperfuzie. La cazul 2 examinările paraclinice au fost în limite normale.

Atitudinea terapeutică a fost asemănătoare în am-

bele cazuri, aceasta constând în restricție de lichide, alimentație parenterală, oxigenoterapie, stimulare minimă, corecția acidozei cu bicarbonat, tratament neuroprotector disponibil (sulfat de magneziu i.v. și Fenobarbital i.m.) Primul caz a necesitat tratament diuretic și anticonvulsivant asociat, precum și corticoterapie pentru scăderea edemului cerebral.

Tabel 5.

Examinări paraclinice		
	Caz 1	Caz 2
Modificări hematologice	nu	nu
Uree	↑ 7 zile (max 112 mg/dl)	normal
Creatinină	↑ 5 zile (max 1,3mg/dl)	normal
AST (GOT)	↑ 16 zile (max 180 U/L)	normal
ALT(GPT)	normal	normal
ALP (fosfataza alcalină)	307 U/L	normal
LDH	↑ 7 zile (max 1544 U/L)	normal
LCR	Pandy pozitiv, hematii ratatinate 5%, proteinorahie 980 mg/dl	-
EEG	traseu hipovoltat, fără semne de focar edem cerebral, hiperecogenitate difuză, IR 0,46 (5 zile)	fără anomalii de focar
ETF primele 72 h		ventricoli laterali pensați, IR 0,72

Tabel 6.

Atitudine terapeutică		
	Caz 1	Caz 2
Confort termic	da	da
Restricție de lichide	40ml/kg/zi + diureza zilei precedente	nu
Alimentație parenterală	totală 24 ore, parțială 10 zile	parțială 48 ore
Oxygenoterapie	cort cefalic 6l/minut 72 ore	cort cefalic 6l/minut 24 ore
Corecția acidozei (bicarbonat)	da	da
Corecția hipoglicemiei	da - 72 ore	nu
Diuretice	Furosemid - 72 ore	nu
Dexametazonă	da - 72 ore	nu
Vitamina B1 B6	da	da
Neuroprotecție	MgSO ₄ 250 mg/kg/zi 3 zile	da
	Fenobarbital 40 mg/kg/zi	
Tratament anticonvulsivant	Fenobarbital atac 20 mg/kg, apoi 5 mg/kg/zi 30 zile Fenitoin i.v.atac 15 mg/kg, apoi 5 mg/kg/zi 7 zile	nu
Alimentație enterală	Repaus digestiv 24 ore, gavaj 15 zile, gavaj/sân 5 zile, sân 15 zile	gavaj 2 zile, sân 8 zile

Tabel 7.

Externare		
	Caz 1	Caz 2
Durata spitalizării	36 zile	10 zile
Transfer în rooming-in	Ziua 21	Ziua 4-a
Alimentație exclusivă la sân	Ziua 21	Ziua 4-a
Examen neurologic externare	PC staționar de la naștere, hipotonie generalizată, ROT vii, police acoperit, reflex automat de mers absent	normal
ETF	ventriculomegalie, encefalomalacie multichistică, IR 0,68	normală, IR 0,71

Din cauza complicațiilor postasfixice, primul caz a necesitat o spitalizare prelungită, examenul neurologic la externare fiind modificat, iar ETF a evidențiat o encefalomalacie multichistică. Al doilea caz a avut o perioadă de internare mai scurtă, examenul neurologic și ETF la externare fiind normale.

Discuții

Deși ambii nou-născuți au avut la naștere scoruri Apgar mici iar măsurile de resuscitare și atitudinea

terapeutică ulterioară au fost similare, cei doi nou-născuți au avut o evoluție imediată diferită. Care au fost cauzele? Primul caz, provenit din mamă diabetică cu hipertensiune de sarcină a fost un nou-născut cu risc, care a prezentat și complicațiile acestei categorii cu risc (hipoglicemie, cardiomiopatie hipertrofică) pe lângă suferința fetală decelată antepartum. Al doilea caz a suferit un accident hipoxic acut cauzat de hipotensiunea maternă, dar care nu explică însă acidoza severă de la naștere, ridicând suspiciunea debutului



Fig. 5, 6, 7. ETF la externare Caz 1: Encefalomalacie multichistică

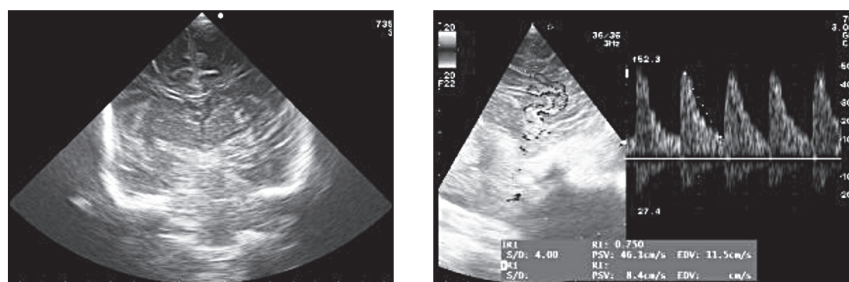


Fig. 8, 9. ETF la externare Caz 2: aspect normal, IR 0,75

suferinței fetale în timpul travaliului. În ambele cazuri resuscitarea a fost eficientă, răspunsul fiind rapid.

Se știe că *scorul Apgar* are o sensibilitate și specificitate scăzută în predicția paraliziei cerebrale, astfel încât 80% dintre cei cu un scor Apgar ≤ 7 la 5 minute au o evoluție fără invaliditate moderată sau severă ulterior.^[3] Unele studii au demonstrat că majoritatea nou-născuților care au nevoie de resuscitare semnificativă la naștere și nu prezintă semne de encefalopatie, recuperează rapid având o evoluție favorabilă. În schimb, nou-născuții cu encefalopatie moderată/severă intervenția neuroprotectoare trebuie să se instituie imediat.^[14] Alte studii au sugerat că evoluția ulterioară a nou-născuților cu asfixie perinatală fără encefalopatie clinică au totuși un risc crescut de a avea un IQ scăzut la vârsta de 8 ani.^[15,16]

În schimb, *scorul Apgar mic la 5 minute* combinat cu *acidoza metabolică* și cu *nivelul lactatului* poate îmbunătăți predicția EHI - fără însă a specifica gradul de severitate, fiind utilă monitorizarea pH-ului din scalpul fetal în timpul travaliului, pentru a interveni în timp util.^[17] La cazurile prezentate s-a asociat acidoza mixtă severă, pH-ul fiind ≤ 7 , EB > -12 mmol/L, fără a exista însă diferențe semnificative între cele două cazuri.

Din punct de vedere clinic, au existat diferențe semnificative între cele două cazuri. Primul a prezentat tabloul clinic al unei EHI moderate (Sarnat II), fiind prezente episoadele convulsive, în comparație cu cazul 2 unde acestea au lipsit. În cazul nostru, *prezența convulsiilor* a înrăutățit prognosticul, cu atât mai mult cu cât a fost nevoie de asocierea a două anticonvulsivante. În general, o treime din nou-născuții cu EHI moderată dezvoltă convulsii clinice, ameliorarea apărând treptat după cuparea acestora. Există studii care au arătat că prognosticul și evoluția copiilor cu asfixie perinatală depinde tocmai de prezența convulsiilor și

timpul necesar pentru a obține alimentația orală completă.^[18,19] Astfel, dacă la al doilea caz s-a ajuns la alimentație exclusivă la sân în 4 zile - putând fi îngrijit în rooming-in, la primul caz a fost nevoie de alimentație prin gavaj timp de 15 zile, ajungându-se la alimentație exclusivă la sân la 21 zile de viață.

Am constatat diferențe în ceea ce privește *aspectul traseului EEG* și al *ETF* în primele zile de viață între cele două cazuri. La primul caz, traseul EEG a fost persistent hipovoltat și asimetric comparativ cu al doilea caz, unde a fost normal. Un traseu EEG normal înregistrat în primele zile după naștere este asociat cu o dezvoltare normală la vârsta de 2 ani. În schimb, un EEG anormal la scurt timp după naștere care rămâne anormal, are probabil un prognostic prost.^[20] ETF a evidențiat modificări cerebrale la primul caz, respectiv hiperecogenitate difuză, pensarea ventriculilor laterali și IR foarte mic (0,48), aspect care s-a menținut 5 zile. După 14 zile de viață s-au decelat ventriculomegalie moderată și chisturi - inițial periventricular, apoi diseminate în masa cerebrală, de la lobul frontal la cel occipital - precum și mărirea spațiului interemisferic. La cazul 2, ETF din prima zi de viață a evidențiat doar pensarea ventriculilor laterali, dar cu IR normal. Edemul cerebral este prezent în primele 48 de ore după asfixie și poate fi evidențiat prin ETF, atât prin observarea în dinamică a ventriculilor laterali, cât mai ales prin măsurarea IR (doppler color), a velocităților sistolice (VS) și diastolice (VD) la nivelul arterelor cerebrale anterioară și mijlocie. Aceste măsurători pot sugera diagnosticul precoce al severității EHI. IR poate fi utilizat ca un indicator important al hemodinamicii cerebrale postasfixice.^[21]

În ceea ce privește atitudinea terapeutică, aceasta a fost asemănătoare. În lipsa echipamentului pentru hipotermie controlată, s-a recurs la alte modalități de

neuroprotecție respectiv la administrarea de sulfat de magneziu i.v. și fenobarbital i.m.

Unele studii au demonstrat că cea mai buna predicție a EHI la nou-născuții maturi se realizează prin examenul neurologic la externare, examenul clinic în prima zi după naștere, nefiind un bun predictor pentru evoluția ulterioară datorită unor factori care pot influența această evaluare (medicație sedativă, anticonvulsivantă, hipotermie).^[22] La primul caz, examenul neurologic la externare a fost modificat – persistând hipotonia, exacerbară reflexelor osteo-tendinoase și diminuarea reflexelor arhaice, în timp ce la al doilea caz, examenul neurologic la externare a fost normal.

Concluzii:

- factorii de risc asociați pot agrava prognosticul în evoluția nou-născutului afectat de hipoxie-ischemie perinatală
- scorul Apgar - datorită caracterului subiectiv, dar chiar și acidoza metabolică au o sensibilitate și specificitate scăzută în predicția EHI
- prezența convulsiilor, a modificărilor EEG precoce și persistente, a edemului cerebral detectat prin ETF, precum și examenul neurologic anormal la externare pot fi considerați factori de prognostic nefavorabil

Bibliografie

1. Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L, et al. Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotoxicity Research*. 2011;19(4):603-627.

2. Hermansen MC. The acidosis paradox: asphyxial brain injury without coincident academia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:353–356.

3. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ* 1988;297:24–27.

4. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c1471. doi:10.1136/bmj.c1471.

5. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *The EPMA Journal*. 2011;2(2):211-230.

6. American College of Obstetrics and Gynecology., Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy., American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Edited by Washington, DC, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003.

7. G , Sikarwar S , Gupta S . The Correlation Of Clinical Perinatal Asphyxia With Counts Of NrbC/100 Wbc In Cord Blood . WebmedCentral OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY 2011;2(1):WMC001511

8. Ming-Chi Lai and San-Nan Yang, “Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy,” *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2011, Article ID 609813, 6 pages, 2011.

9. de Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci*. 2006;9:350–358.

10. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86:329–338.

11. R. C. Vannucci and J. M. Perlman, “Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy,” *Pediatrics*, 1997, vol. 100, no. 6:1004–1014.

12. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr*. 2007;166:645–654.

13. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 2016 Feb 8 ;5(1):67-74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67. eCollection 2016.

14. Odd DE, Whitelaw A, Gunnell D, Lewis G. The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: a cohort study. *Arch Dis Child* 2011; 96: 30-37.

15. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet* 2009; 373:1615-1622.

16. Natarajan G, Shankaran S, Lptook AR, Pappas A, Bann CM, McDonald SA, Das A, Higgins RD, Hintz SR, Vohr BR. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F473-F479.

17. Rorbye C, Perslev A, Nickelsen C. Lactate versus pH levels in fetal scalp blood during labor - using the Lactate Scout System. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015: 1-5.

18. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferrero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr* 2009; 155: 318-323.

19. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, Inder T, Mathur AM. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015; 136: e1302-e1309.

20. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics* 2009; 124: e459-e467.

21. Shen W, Pan J-H, Chen W-D. Comparison of transcranial ultrasound and cranial MRI in evaluations of brain injuries from neonatal asphyxia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(10):18319-18326.

22. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e55-e59.

Ala Curteanu, Ala Jitarciuc, Tatiana Carauș, V. Bojadji, A. Bunduchi
**SECHELELE NEUROLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII LA TERMEN
CARE AU SUFERIT DE ENCEFALOPATIE NEONATALĂ**
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

NEUROLOGICAL SEQUELA IN TERM INFANTS WHO SUFFERED FROM NEONATAL ENCEPHALOPATHY

Key words: asphyxia, neonatal encephalopathy, sequelae, neurological pathology.

Sequelae after intrapartum complications are associated with severe and of average severity neurological outcomes.

Aim of the work: assessment of neurological pathology and its severity at 2 years of life in newborns who suffered neonatal encephalopathy.

Materials and methods. It was conducted a case-control study that included 104 term newborns who suffered from hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). The children were examined by a child neurologist at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months of life. Of 104 newborns investigated, 29 (group I) have suffered from HIE at birth and 75 were conditionally healthy (group II, of control).

Results. HIE was diagnosed in all newborns from group I, 86,21% (25) cases in moderate form and 13,79% (4) cases in severe form. During the neonatal period HIE has advanced also due to other neurological comorbidities: bulbar syndrome (41,38%), posttraumatic neurological complications (37,93%). At 2 years the children from group I of the study were established the following sequelae: cerebral palsy (34,48%), secondary microcephaly (20,69%) symptomatic epilepsy (13,79%) and sensorineural deafness (3,45%) cases.

Conclusions. The share of asphyxia in neonatal morbidity and mortality in the country has decreased by 5 and 3,7 times respectively. The prevalence of severe neurological sequelae at 2 years of life in children who suffered from HIE was 34,48%.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ,
ПЕРЕНЕСШИХ НЕОНАТАЛЬНУЮ ЭНЦЕФАЛОПАТИЮ

Ключевые слова: асфиксия, неонатальная энцефалопатия, инвалидность, неврологическая патология.

Последствия осложненного течения родов приводят к тяжелой и среднетяжелой неврологической патологии.

Цель работы заключалась в оценке неврологической патологии и степени ее тяжести, а также роста окружности головы в возрасте 2-ух лет у новорожденных, перенесших неонатальную энцефалопатию.

Материалы и методы. Проведено исследование случай-контроль 104-х доношенных новорожденных, из них 29 перенесли ГИЭ (1-ая группа) и 75 – условно здоровые новорожденные (2-ая группа). Оценка проводилась невропатологом с использованием структурированного неврологического осмотра в 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца жизни.

Результаты: Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) была диагностирована у всех новорожденных из 1-ой группы: в 13,79% случаях тяжелая форма и в 86,21% случаях - среднетяжелая форма. В раннем неонатальном периоде она протекала с бульбарным синдромом и сочеталась с посттравматическими неврологическими осложнениями. В 2 года жизни у детей из 1-ой группы диагностировали ДЦП в 34,48% случаях, вторичную микроцефалию - в 20,69% случаях, симптоматическую эпилепсию - в 13,79% случаях и нейросенсорную глухоту - в 3,45% случаях.

Выводы. Удельный вес асфиксии уменьшился в 5 и 3,7 раза соответственно в структуре неонатальной смертности и заболеваемости в республике. Распространенность тяжелых форм инвалидности после ГИЭ составляет 34,48%.

Introducere. Complicațiile nașterii reprezintă o povară globală pentru sănătatea publică. În pofida avantajelor tehnologiilor de monitoring și recu-

noaștere a patologiei fetale și neonatale, asfixia perinatală, mai precis encefalopatia hipoxic-ischemică (EHI), rămâne o problemă serioasă, cauzând o mor-

talitate semnificativă și morbiditate pe termen lung.

Figura 1 arată o descreștere de 4,6 ori a incidenței hipoxiei intrauterine și asfexiei obstetricale printre nou-născuți în perioada 2007-2015 în Republica Moldova, conform datelor statisticii oficiale a Ministerului Sănătății. De asemenea, observăm și o descreștere de 1,8 ori a frecvenței nașterii copiilor cu v.g. peste 31 săptăm. cu scorul Apgar < 6 puncte la minutul 5 de viață. Creșterea acestui indicator în 2008 are loc după trecerea la criteriile de viabilitate recomandate de OMS,

ulterior el descrește. Datele anului 2015 indică o descreștere stabilă a lui, cauzată, probabil, de un monitoring mai bun al nașterii prin Partogramă și CTG.

Grupată pe perioade de 5 ani asfexia, ca o cauză a decesului neonatal precoce, a avut o dinamică impresionantă de descreștere în ultimii 25 de ani. Astfel, după un peak al acestui indicator în anii 1995-1999 (1,64/1000), începând cu anul 2000 se atestă o reducere constantă a lui: 0,7/1000 (2000-2004), 0,57/1000 (2005-2009) și 0,30/1000 (2010-2014) (figura 2).

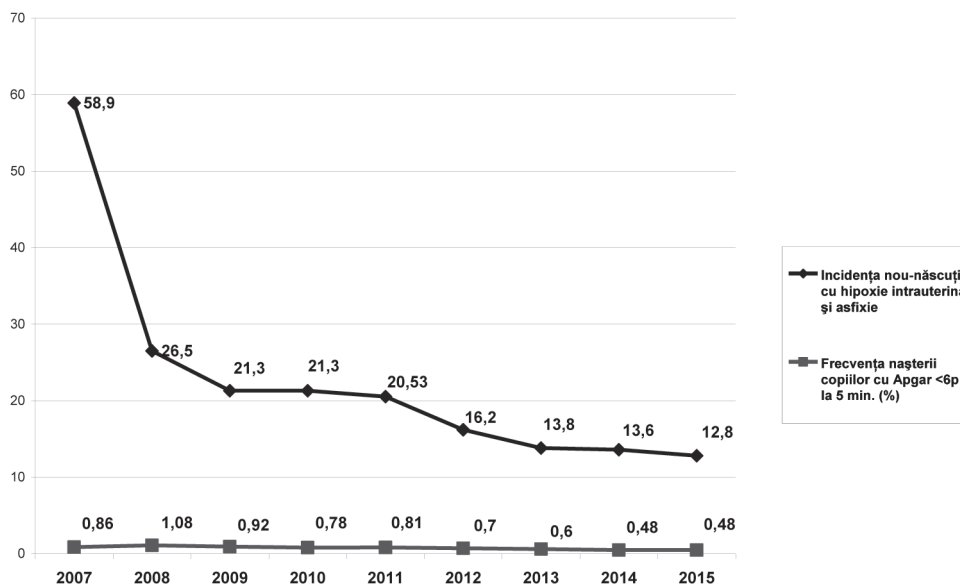


Fig. 1. Incidența nou-născuților cu hipoxie intrauterină și asfizie obstetricală (la 1000 nou-născuți) și frecvența nașterii copiilor cu Apgar < 6 puncte la 5 minute de viață (%), 2007-2015

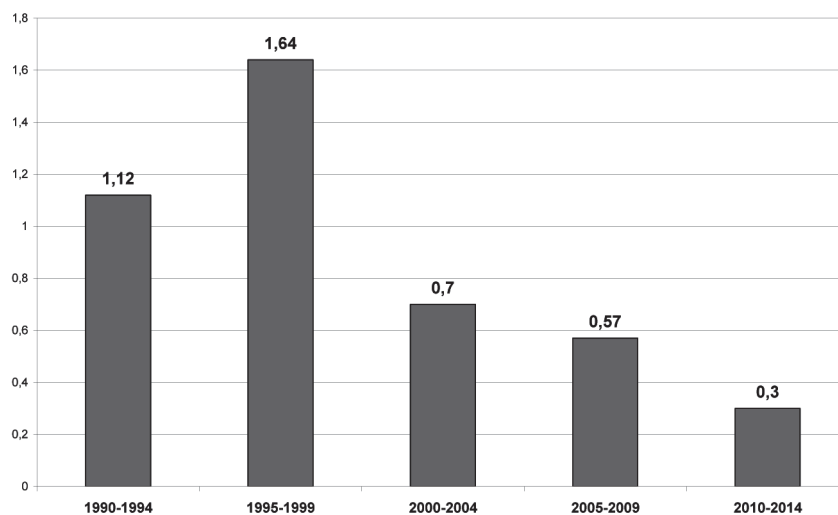


Fig. 2. Ponderea asfexiei în structura decesului neonatal precoce (la 1000), 1990-2014

La nivel global, în 2010, evenimentele hipoxice din perioada intrapartum au rezultat în 510,000-717,000 decese neonatale, 1,15 milioane de cazuri noi de encefalopatie neonatală (EN) și 413,000 de supraviețuitori cu handicap [1,2].

Conform estimărilor efectuate în anul 2013, sechele după complicațiile intrapartum se atestă la 233,000 copii cu rezultate neurodevelopmentale severe, adesea paralizie cerebrală (PC) și nu mai puțin importante sechele de severitate medie care afectează potențialul

cognitiv al 21% de supraviețuitori ai encefalopatiei neonatale (EN). Mai mult de 95% din decese și dizabilități au loc în țările cu venit mediu și jos, deprivând și mai mult potențialul de dezvoltare al acestor țări. Băieții sunt la un risc mai mare, comparativ cu fetele [3].

Sunt descrise scenariile ale nașterii copiilor în asfixie în trei lumi diferite [3]. Primul scenariu se referă la țările dezvoltate, unde rata mortalității intrapartum este 0,1/1000, iar rata EN este 1,6/1000 născuți vii, dizabilitățile la supraviețuitori fiind în aceste țări o problemă socială. Al doilea scenariu se referă la țările cu venituri joase, unde o mare parte din nașteri au loc la domiciliu, rata mortalității intrapartum este de 20-50 ori mai înaltă ca în prima categorie de țări, majoritatea (60%) deceselor intrapartum asociate cu asfixia au loc la scurt timp după naștere, fără a dezvolta EN, rata dizabilităților fiind și ea joasă. O a treia categorie de țări reprezintă cele cu venituri medii, așa cum este Republica Moldova, unde incidența EN este cuprinsă între 4-6,2/1000 născuți vii. Aceste țări se caracterizează printr-o povară ascunsă a sechelelor pe seama utilizării nu întotdeauna adecvate a intervențiilor din travaliu și naștere (inducerea nașterii fără un monitoring adecvat intrapartum, hipotermia indusă) care rezultă într-o rată înaltă de supraviețuitori handicapați.

Dinamica de reducere a evoluției asfixiei obstetricale în republică și în același timp parte morbiditatea și sechelele de lungă durată ale encefalopatiei ne-au determinat să întreprindem acest studiu.

Scopul lucrării: evaluarea patologiei neurologice și severității ei și analiza creșterii perimetrului cranian la 2 ani de viață la nou-născuții care au suferit de encefalopatie neonatală.

Material și metode. A fost realizat un studiu caz-control pe un eșantion de 104 nou-născuți la termen care au suferit de EN în perioada neonatală, acesta fiind criteriul de includere a lor în Programul de supraveghere neonatală. Examenul neurologic clasic a fost efectuat de către medicul neuropediatru prin teh-

nici de evaluare standardizată. Examenul ecografic al creierului a fost realizat cu Doppler la aparatul Esaote Mylab 50. Din cei 104 nou-născuți investigați, 29 nou-născuți (lotul I) au suportat EHI la naștere și 75 nou-născuți au fost condițional sănătoși (lotul II, de control). Eșantioanele de studiu prezintă grupuri comparabile. Toți subiecții au fost supravegheați în cadrul Programului de supraveghere la intervale identice de timp până la încheierea studiului (3, 6, 9, 12 și 24 luni de viață). În afară de studiul patologiei neurologice per nosologii separate, pentru analiza noastră am grupat patologia neurologică în trei grade de severitate în felul următor: grad ușor (deregări de tonus muscular, disfuncții cerebrale minimale); grad mediu de severitate (retard global mediu, ventriculomegalie, stările menționate în gradul ușor combinate cu retardul mediu) și grad sever (paralizie cerebrală, retard mental, epilepsie, deregări severe de auz și văz).

Pentru analiza statistică s-a folosit pachetul de aplicații SPSS, au fost utilizate ratele (P), erorile standard (ESp); veridicitatea rezultatelor obținute a fost determinată prin testul de semnificație (t-student) și pragul de semnificație (p).

Rezultate. Encefalopatia hipoxiischemică a fost diagnosticată la toți nou-născuții din lotul I, în 86,21% (25) cazuri în forma moderată și în 13,79% (4) cazuri în forma severă. Deoarece numai trei nou-născuți din lotul I s-au născut la IMSP Institutul Mamei și Copilului, la ei a fost prelevat echilibrul acido-bazic (EAB) din sângele arterial al cordonului ombilical. Din cei 3 copii cu EAB examinat numai 2 (6,9%) au avut semne certe de acidoză metabolică. Scorul Apgar s-a menținut 0-3 puncte timp de 5 minute și mai mult în 13,79% (4) cazuri în lotul de studiu. Modificările neurologice s-au manifestat prin sindrom convulsiv 82,76% (24) cazuri, hipotonie și comă, conform Sarnat II și III. Modificările poliorganice s-au manifestat prin hipertensiune pulmonară persistentă (HPP) în 27,59% (9) cazuri și hipoglicemie în 17,24% (5) cazuri.

Tabelul 1.

Criteriile de diagnostic al asfixiei la naștere în loturile de studiu conform criteriilor Academiei Americane de Pediatrie și Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (1996)

Criterii	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Acidoză metabolică	2* (6,9%)	0 (0%)	0,022
Scor Apgar 0-3 puncte la 5 minute de viață	4* (13,79%)	0 (0%)	0,001
Modificări neurologice: sindrom convulsiv, hipotonie, comă (Sarnat II și III)	24* (82,76%)	0 (0%)	0,000
Insuficiență poliorganică în primele 72 ore după naștere	13* (44,83%)	0 (0%)	0,000

În ambele loturi de copii sarcina și nașterea au evoluat cu complicații, mai frecvent în lotul I de copii. În 2/3 din cazuri nașterea copiilor din lotul I s-a complicat cu anomalii ale forțelor de contracție și hipoxie

progresantă în naștere în câte 65,52% cazuri. Patologia cordonului ombilical s-a înregistrat în 44,88% cazuri, nașterea obstructivă - în 3,45% cazuri (tabelul 2).

Complicațiile sarcinii și nașterii în loturile de studiu

Complicațiile sarcinii și nașterii	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Patologia cordonului ombilical	13* (44,83%)	8 (10,67%)	0,000
Hipoxie acută progresantă în naștere	19* (65,52%)	4 (5,33%)	0,000
Anomaliile forțelor de contracții	19* (65,52%)	20 (26,67%)	0,000
Naștere obstructivă	1* (3,45%)	1 (1,33%)	0,000
Hipertensiune arterială indusă de sarcină	5 (17,24%)	4 (5,33%)	0,053
Patologie somatică maternă	4 (13,79%)	8 (10,67%)	0,65

Am constatat, în 34,48% (10) cazuri sau la 1/3 din copiii lotului I, o asfixie severă manifestată printr-un scor Apgar 0-3 puncte la naștere, care s-a menținut în 4 (13,79%) cazuri la 5 minute de viață. 50 la sută din

copiii lotului de studiu au manifestat asfixie moderată la naștere și după 5 minute și mai mult de viață, conform scorului Apgar (tabelul 3).

Tabelul 3.

Scorul Apgar la 1 și 5 min de viață la nou-născuții din loturile de studiu

Puncte		0-3 puncte	4-6 puncte	≥7 puncte
Loturi	Nr.	La 1 minut de viață:		
I	29	10** (34,48%)	15** (51,72%)	4 (13,79%)
II	75	0 (0%)	12 (16%)	63 (84%)
		La 5 minute de viață:		
I	29	4** (13,79%)	16** (55,17%)	9 (31,03%)
II	75	0 (0%)	0 (0%)	75 (100%)

Notă: ** - semnificația statistică: $p < 0,001$

Copiilor din lotul I de studiu li s-au aplicat mai frecvent următorii pași de resuscitare: pasul B în 68,97% cazuri, comparativ cu 36% cazuri în lotul de control ($p < 0,001$), pasul C în 34,48% cazuri și pasul D în 27,59% cazuri ($p < 0,001$), comparativ cu nici un caz în lotul de control – indici cu semnificație statistică.

În perioada neonatală EHI la copiii din lotul I a evoluat pe fundalul și altor comorbidități neurologice (fig. 3), inclusiv: sindromul bulbar (41,38%), complicații neurologice posttraumatice, manifestate prin

fracturi de oase, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie intracerebrală (37,93%), comparativ cu lotul de control, unde nici un caz de asemenea patologie nu s-a înregistrat.

Patologia neurologică per nosologii în loturile de studiu este prezentată în tabelul 4. Conform datelor obținute, 81,33% (61) din lotul copiilor condițional sănătoși erau sănătoși la vârsta de 2 ani, comparativ cu 34,48% (10) copii din lotul de studiu. Chiar și copiii condițional sănătoși au manifestat la vârsta de 2

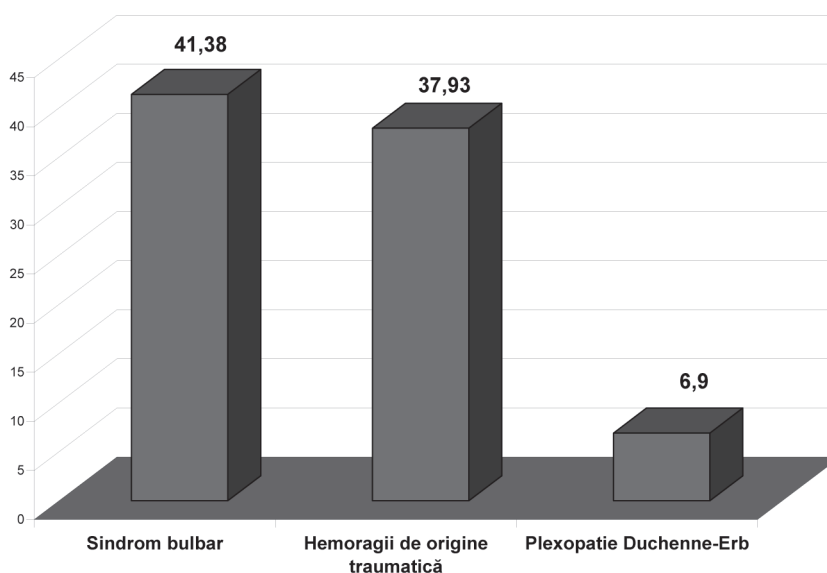


Fig. 3. Comorbiditățile neurologice asociate EHI în loturile de studiu

ani disfuncții cerebrale minime în 10,67% (8) cazuri și dereglări de tonus muscular în 6,67% (5) cazuri. Printre sechelele severe la copiii din lotul I de studiu au fost stabilite: paralizia cerebrală infantilă în 34,48% (10) cazuri, microcefalia secundară în 20,69% (6)

cazuri, epilepsia simptomatică în 13,79% (4) cazuri și surditatea neurosenzorială în 3,45% (1) cazuri. La examenul neurosonografic la trei (10,34%) copii din lotul de studiu s-a detectat porencefalie.

Tabelul 4.

Patologia neurologică la copiii din loturile de studiu la vârsta de 2 ani

Criteria	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	p
Sănătos	10 (34,48%)	61* (81,33%)	<0,05
Disfuncții cerebrale minime	8 (27,59%)	8 (10,67%)	
Dereglări de tonus muscular	0 (0%)	5* (6,67%)	<0,05
Neuropatia nervului peroneu stâng	1 (3,45%)	1 (1,33%)	
Paralizie cerebrală infantilă	10* (34,48%)	0 (0%)	<0,05
Microcefalie secundară	6* (20,69%)	0 (0%)	<0,05
Epilepsie simptomatică	4* (13,79%)	0 (0%)	
Surditate neurosenzorială	1 (3,45%)	0 (0%)	

Notă: * - semnificația statistică: p<0,05

Tabelul 5 arată patologia neurologică din tabelul 4 grupată conform gradelor de severitate. Cum s-a menționat și mai sus, 80 la sută din copiii lotului de control au fost sănătoși din punctul de vedere al statutului neurologic. Patologia neurologică severă s-a întâlnit în

34,48% cazuri, comparativ cu nici un caz în lotul de control (<0,05). Nu am stabilit nici o diferență statistic concludentă între loturile de studiu privitor la patologia neurologică ușoară și de severitate medie (tab. 5).

Tabelul 5.

Patologia neurologică grupată conform severității la vârsta de 2 ani

Criteria	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	p
Sănătoși	10 (34,48%)	60* (80%)	<0,05
Patologie neurologică de gr. 1	8 (27,59%)	14 (18,66%)	
Patologie neurologică de gr. 2	1 (3,45%)	1 (1,33%)	
Patologie neurologică de gr. 3	10* (34,48%)	0 (0%)	<0,05

Notă: * - semnificația statistică: p<0,05

Discuții. În ultimii ani, prevalența asfixiei a scăzut datorită ameliorării asistenței la naștere, în lume și în Republica Moldova. În perioada 1990-2010 incidența EN s-a redus anual la nivel global cu 0,9%, fapt explicat prin ameliorarea accesului la servicii intrapartum [3]. Dacă în anul 1990 encefalopatia neonatală (EN) ocupa locul 9 între ratele standardizate pe vârste ale Anilor de Viață Ajustați Dizabilității în republică, atunci în anul 2010 ea s-a coborât pe locul 27, conform datelor Studiului Povara Globală a Maladiilor [2]. Aceeași dinamică se observă la indicatorii incidenței nou-născuților cu hipoxie intrauterină și asfixie obstetricală privind frecvența nașterii copiilor cu scor Apgar <6 puncte la 5 minute de viață.

Riscul sechelelor neurologice după encefalopatia hipoxiischemică a fost de 32%, manifestat prin tipurile: retard cognitiv, general de dezvoltare sau dificultăți de învățare (60%), paralizie cerebrală (29%), surditate (29%), cecitate (9%), retard motor grosier și de coordonare (17%), epilepsie (1%) și probleme comporta-

mentale (1%). În caz de EHI în 44,2% cazuri există cel puțin un risc de sechele în orice domeniu. Dacă e să divizăm riscurile pe severitate în caz de EHI cel puțin într-un domeniu, atunci riscul pentru sechele severe este de 27,2% cazuri, sechele mediu-grave în 2,9% cazuri și minore în 8,5% cazuri. Afectarea multiplă în caz de EHI a fost de 20,5% [4].

Printre copiii care supraviețuiesc EHI grav medii, 30-50% au complicații serioase pe termen lung și 10 - 20% au complicații minore. În studiul nostru 25 (86,21%) copii au fost diagnosticați cu asfixie medie gravă, comparativ cu numai 4 (13,79%) cazuri de EHI severă, fapt care explică prezența sechelelor severe la copiii din lotul I de studiu (paralizia cerebrală infantilă (34,48%), microcefalia secundară (20,69%), epilepsia simptomatică (13,79%) și surditatea neurosenzorială (3,45%).

Leziunile SNC determină în mare măsură dezvoltarea viitoare și formarea sănătății copilului. EHI este asociată cu morbiditate crescută și dereglări funcțio-

nale. Patologia din perioada perinatală atât a creierului cât și a altor sisteme funcționale ale organismului copilului se caracterizează prin severitatea, diversitatea și complexitatea dereglărilor [5].

Concluzii

1. Ponderea asfexiei în structura morbidității și mortalității neonatale din republică a scăzut de 5 și 3,7 ori respectiv.

2. Prevalența sechelelor neurologice severe la vârsta de 2 ani la copiii care au suferit EHI a fost de 34,48% pe seama paraliziei cerebrale infantile, microcefaliei secundare, epilepsiei simptomatice și surdității neurosenzoriale.

Bibliografie

1. 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

2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128.

3. Anne CC Lee, Naoko Kozuki, Hannan Blencowe, Theo Vos, Adil Bahalim et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric Research*. Volume 74, number s1. December 2013, pages 50-72

4. Michael K. Mwaniki, Maurine Atiena, Joy E Lawn, Charles RJC Newton. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; 379: 445-52

5. Robertson Charlene MT, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health* 2006;11(5):278-282.

© Mariana Sprincean, Ludmila Ețco, Elena Paladi

Mariana Sprincean^{1, 2}, Ludmila Ețco^{1, 2}, Elena Paladi¹
**STUDIUL MORBIDITĂȚII NEUROLOGICE ȘI GENETICE ÎN RAIONELE REPUBLICII MOLDOVA:
CĂLĂRAȘI, TELENEȘTI ȘI COMRAT**

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

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

SUMMARY

**THE STUDY OF NEUROLOGICAL AND GENETIC MORBIDITY IN THE REPUBLIC OF
MOLDOVA'S DISTRICTS: CALARASI, TELENESTI AND COMRAT**

Key words: morbidity, neuropsychological development, neurological diseases, genetic diseases, congenital malformations.

The research provides the study of genetic and neurological morbidity by neurological examination of children up to 4 years, 11 months and 29 days from districts of Republic of Moldova: Calarasi, Telenesti and Comrat for the period 2009-2013. The results of the study have found a uniform increase of the incidence of neurological and genetic pathologies. In Moldova the incidence of neurological pathologies, hereditary diseases and congenital malformations is high. The distribution of neurological pathologies in these three districts show that most affected is Telenesti - 54% of children with neurological pathology reported to healthy children, while in Comrat and Calarasi districts are 47% children with neurological pathology and genetic diseases.

РЕЗЮМЕ

**ИССЛЕДОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА:
КАЛАРАШ, ТЕЛЕНЕШТЫ И КОМРАТ**

Ключевые слова: заболеваемость, нервно-психическое развитие, неврологические заболевания, генетические заболевания, врожденные пороки развития.

Исследование предусматривает изучение неврологической и генетической заболеваемости путём неврологического обследования детей в возрасте до 4 лет, 11 месяцев и 29 дней из районов Республики Молдова: Ка-

лараи, Теленешты и Комрат за период 2009-2013 гг. Результаты исследования показали равномерный рост частоты неврологических и генетических патологий. В Молдове высокая частота неврологических патологий, наследственных заболеваний и врожденных пороков развития. Распределение неврологических патологий в данных трёх районах указывает, что больше всего детей с неврологической патологией по сравнению со здоровыми детьми, в районе Теленешты - 54%, в то время как в Комрате и Калараи зарегистрировано 47% детей с неврологической и генетической патологией.

Introducere. Pe parcursul ultimelor decenii atât în lume, cât și în Republica Moldova se constată o situație alarmantă în ceea ce privește starea de sănătate neuropsihică a copiilor. Morbiditatea, mortalitatea copiilor, precum și invalidizarea lor neuropsihică este înaltă [4]. Incidența patologiilor ereditare și a malformațiilor congenitale, care în marea majoritate a cazurilor sunt însoțite de dereglări în dezvoltarea psihoneurologică, de asemenea, rămâne a fi una înaltă. În structura morbidității copiilor de vârstă mică (0-3 ani) în RM, patologiei neurologice îi revin 65-70% [3]. 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 2010-2015 de 17,49%. Vom menționa că în anii 2007-2008 malformațiile congenitale s-au plasat pe al doilea loc în structura mortalității infantile, constituind 25,2 % în anul 2007 și 32,1 % în anul 2008 din numărul total al copiilor cu vârsta sub un an, iar în anul 2012 - pe primul loc [1, 5]. 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 copii [2].

Situația demografică precară, precum și a sănătății reproductive amenință prin micșorarea nivelului potențialului fizic și intelectual al țării. Procesele negative enumerate se constată, în mod paradoxal, pe fundalul progresului tehnico-științific în domeniul medical [6]. Această discordanță se datorează multiplelor probleme de ordin social-economic și ecologic care se răsfrâng negativ asupra sănătății copiilor, dar și faptului că populația efectuează selectiv mă-

surile medico-profilactice, de screening și diagnostic prenatal.

Dinamica creșterii morbidității neurologice la copii în vârstă de până la 5 ani o putem urmări din datele statistice obținute ca rezultat al studiului morbidității neurologice și genetice în raioanele Călărași, Telenești și Comrat pe perioada anilor 2009-2013 care, fiind 3 raioane din Centul, Sudul și Nordul țării, reflectă situația morbidității neurologice și genetice pe republică.

Pornind de la aspectele sus-menționate, **scopul lucrării** de față constă în studiul morbidității neurologice și genetice prin examenul neurologic al copiilor cu vârsta sub 4 ani 11 luni și 29 zile în raioanele Republicii Moldova: Călărași, Telenești și Comrat pe perioada anilor 2009-2013.

Material și metode. În cercetare au participat în total 193 de copii din raioanele: Telenești, Călărași și Comrat evaluați neurologic și consultați medico-genetic. Ei au fost repartizați în 2 loturi:

lotul I de bază - 95 copii cu patologie neurologică și genetică,

lotul II control - 98 copii sănătoși.

Studiul s-a bazat pe informația din fișa de evaluare a copilului cu patologie neurologică complexă și multidirecțională din care au fost selectate datele generale ale copilului, datele anamnestice, datele generale ale părinților, vârsta, ocupația și locul de muncă, date cu privire la naștere, evoluția sarcinii, complicațiile nașterii, anamneza eredo-colaterală, patologiile mamei, statusul neurologic etc.

Rezultate. Vârsta copiilor incluși în lotul de bază era sub 4 ani 11 luni și 29 zile, ei reprezentând patologii neurologice, malformații congenitale cerebrale, având anamneza obstetricală complicată, hipoxie la naștere, prematuritate etc.

Tabelul 1

Repartizarea copiilor din loturile de studiu pe raioane

Eșantioanele de cercetare	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)		TOTAL
	băieți	fete	băieți	fete	băieți	Fete	
Sănătoși / fără patologie neurologică	24	14	18	16	16	10	98
Copii cu patologie neurologică	20	13	19	20	13	10	95
TOTAL	44	27	37	36	29	20	193

În urma evaluării neurologice a copiilor incluși în cele 2 loturi de studiu, au fost obținute următoarele rezultate (tab.2): Se atestă o distribuție omogenă a patologiilor neurologice în diverse categorii de vârstă. Copiii de sex masculin din toate categoriile de vârstă sunt mai

afecțați de patologii neurologice decât copiii de sex feminin. În raionul Telenești se înregistrează cele mai mici diferențe de distribuție a patologiilor neurologice între băieți și fete, iar în raionul Călărași se atestă cele mai mari diferențe între grupurile băieți și fete.

**Distribuția copiilor din loturile de studiu după gen și categoria de vârstă
(r. Călărași, Telenești și Comrat)**

Vârsta	Călărași (n=71)							
	Fără patologie neurologică (n=38)				Cu patologie neurologică (n=33)			
	Băieți (n=24)		Fete (n=14)		Băieți (n=20)		Fete (n=13)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
0-6 luni	6	25	1	7,1	7	35	2	15,4
6 luni-1 an	1	4,1	4	28,5	1	5	3	23
1 – 1,6 ani	3	12,5	3	21,4	3	15	2	15,4
1,6 -2 ani	2	8,3	1	7,1	1	5	2	15,4
2 - 2,6 ani	3	12,5	1	7,1	2	10	1	7,7
3 ani	5	20,8	1	7,1	3	15	0	0
4 ani	3	12,5	3	21,4	2	10	2	15,4
5 ani	1	4,1	0	0	1	5	1	7,7
Vârsta	Telenești (n=73)							
	Fără patologie neurologică (n=34)				Cu patologie neurologică (n=39)			
	Băieți (n=18)		Fete (n=16)		Băieți (n=19)		Fete (n=20)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
0-6 luni	3	16,6	3	18,7	3	15,8	3	15
6 luni-1 an	3	16,6	1	6,2	4	21	2	10
1 – 1,6 ani	2	11,1	1	6,2	3	15,8	2	10
1,6 -2 ani	2	11,1	2	12,5	2	10,5	1	5
2 - 2,6 ani	1	5,5	3	18,7	4	21	2	10
3 ani	3	16,6	1	6,2	3	15,8	3	15
4 ani	2	11,1	3	18,7	1	5,2	5	25
5 ani	2	11,1	2	12,5	1	5,2	2	10
Vârsta	Comrat (n=49)							
	Fără patologie neurologică (n=26)				Cu patologie neurologică (n=23)			
	Băieți (n=16)		Fete (n=10)		Băieți (n=13)		Fete (n=10)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
0-6 luni	3	18,7	1	10	3	23	1	10
6 luni-1 an	2	12,5	2	20	2	15,4	2	20
1 – 1,6 ani	2	12,5	2	20	2	15,4	2	20
1,6 -2 ani	2	12,5	0	0	1	7,7	1	10
2 - 2,6 ani	2	12,5	2	20	2	15,4	2	20
3 ani	2	12,5	1	0	1	7,7	1	10
4 ani	2	12,5	2	20	1	7,7	1	10
5 ani	1	6,2	0	0	1	7,7	0	0

Tabelul 3

Ocupația părinților

Ocupația părinților	Călărași (n=71)				Telenești (n=73)				Comrat (n=49)			
	Mama		Tata		Mama		Tata		Mama		Tata	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Lucrează	19	26,7	31	46,9	18	24,6	30	41	15	30,6	20	40,8
Nu lucrează	52	73,2	35	53,0	55	75,3	43	59	31	63,3	23	46,9
Peste hotare	16	22,5	12	16,9	26	35,6	14	19,2	17	34,6	12	24,5
Invalizi	5	7,0	4	5,6	4	5,4	6	8,2	4	8,2	3	6,1

Distribuția patologiilor neurologice în cele trei raioane demonstrează că cel mai afectat este raionul Telenești cu 54% de copii bolnavi raportați la cei sănătoși, pe când în raioanele Comrat și Călărași se înregistrează 47% copii de ambele sexe cu patologii (tab. 2).

Din tabelul 3 reiese că majoritatea părinților copiilor examinați nu sunt angajați în câmpul muncii. Cifrele date fiind mai mici în raionul Comrat, iar cea mai mare rată de părinți neangajați în raionul Telenești.

Tabelul 4

Vârsta părinților

Vârsta	Călărași (n=71)				Telenești (n=73)				Comrat (n=49)			
	Mama		Tata		Mama		Tata		Mama		Tata	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
15–20 ani	3	4,2	0	0	3	4,1	0	0	2	4,1	1	2,3
20–25 ani	19	26,7	8	13,1	24	32,8	10	13,6	10	20,4	7	14,3
25–30 ani	25	35,2	26	42,6	29	39,7	34	46,5	19	38,8	14	28,6
30–35 ani	14	19,7	13	21,3	9	12,3	19	26	11	22,4	12	27,9
35–40 ani	3	4,2	6	9,8	6	8,2	8	10,9	3	6,1	6	13,9
40–45 ani	5	7,04	6	9,8	1	1,36	1	1,36	2	4,1	2	4,6
45–50 ani	2	2,8	2	3,2	1	1,36	1	1,36	2	4,1	1	2,3

După criteriul vârstei mai mult de o treime dintre toți părinții copiilor examinați fac parte din categoria de vârstă 25-30 ani (tab. 4). Totodată se atestă o dife-

rență pe raioane privind vârsta părinților peste 45 ani, în raionul Călărași această rata lor atinge 10%, iar în raionul Telenești această cifră este de 3 ori mai mică.

Tabelul 5

Sursa de apă potabilă

Sursa de apă potabilă	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	abs	%	Abs	%	abs	%
Fântână	40	56,3	19	26	21	42,8
Robinet	23	32,3	54	74	27	55,1
Apă plată	13	18,3	0	0	1	2,1

După criteriul sursei de apă potabilă deducem că există diferențe semnificative dintre raioane, astfel că pentru raionul Călărași este caracteristică alimentarea cu apă potabilă din fântână, iar pentru raionul Tele-

nești și Comrat de la robinet. Apa plată nu este folosită de loc ca sursă de apă potabilă în raionul Telenești și aproape de loc în raionul Comrat (tab. 5).

Tabelul 6

Antecedente eredocolaterale

Antecedente eredocolaterale	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	abs	%	Abs	%	abs	%
Anamneză neagravată	69	97,1	66	90,4	46	93,9
Anamneză agravată	2	2,8	7	9,5	3	6,1

Pentru toate raioanele este caracteristică anamneza eredocolaterală neagravată în proporție de peste 90%.

Tabelul 7

Măsuri de profilaxie în sarcină

Măsuri de profilaxie	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Acidul folic	52	73,2	46	63	21	42,8
Nu a administrat acid folic	19	26,7	27	37	28	57,2
Sorbifer	23	32,3	24	32,8	6	12,2

În raionul Călărași se constată utilizarea ca măsură de profilaxie administrarea acidului folic, în proporție de 73%, pe când în raionul Comrat majoritatea gravidelor nu au primit acid folic în primul trimestru de sarcină. Această rată foarte joasă a administrării

acidului folic se referă la perioada preconcepțională, marea majoritate a femeilor au început să primească acid folic începând cu săptămâna a 7-8-a de sarcină sau mai târziu în proporție de 65%.

Distribuția copiilor după evoluția sarcinii

Sarcina	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	abs	%	abs	%	abs	%
S I	29	40,8	37	50,6	21	42,8
S II	25	35,2	22	30,1	16	32,6
S III	8	11,2	9	12,3	5	10,2
S IV	6	8,4	3	4,1	4	8,2
S V	3	4,2	2	2,7	3	6,1
Normală	34	47,8	44	60,2	23	46,9
Iminență de naștere prematură	17	23,9	23	31,5	20	20
Infecție urogenitală	15	21,1	7	9,6	4	8,2
Anemie	10	14,0	1	1,3	8	16,3
Infecție respiratorie virală acută	2	2,8	2	2,7	3	6,1
Preeclamsie	2	2,8	0	0	0	0
Sifilis	0	0	0	0	1	2,04
HIV infecție	0	0	1	1,3	0	0

În raionul Telenești sau înregistrat peste 60% de sarcini cu evoluție normală, spre deosebire de alte raioane examinate unde majoritatea sarcinilor au decurs cu diverse abateri de la evoluția normală. Dintre patologii înregistrate rata cea mai mare revine iminenței de naștere prematură. Un procent foarte scăzut se înregistrează în raionul Telenești la evoluția sarcinii cu anemie, spre deosebire de alte raioane. Cel mai mare procent de sarcini cu infecție urogenitală s-a înregistrat în r. Călărași peste - 21%, ceea ce este mai mult de două decât în alte raioane.

Majoritatea mamelor copiilor examinați nu au primit o medicație în timpul sarcinii. Cea mai mare rată se înregistrează în raionul Călărași unde peste 90% din mamele celor examinați fac parte din această categorie.

Majoritatea nașterilor a fost la termen, cea mai mare cotă - peste 94% - se înregistrează în Călărași, iar cele mai multe nașteri premature în raionul Comrat - aproximativ un sfert din cazurile examinate.

Tabelul 9

Administrarea de medicamente în timpul sarcinii

Medicamente în timpul sarcinii	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Da	7	9,8	19	26	10	20,4
Nu	64	90,1	54	74	39	79,6

Tabelul 10

Distribuția copiilor după termenul nașterii

Nașterea	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	abs	%	abs	%	abs	%
La termen	67	94,3	60	82	38	76,6
Prematură	4	5,6	13	18	11	22,4

Tabelul 11

Distribuția copiilor după greutatea la naștere

Greutatea la naștere (g)	Călărași (n=71)				Telenești (n=73)				Comrat (n=49)			
	Băieți		Fete		Băieți		Fete		Băieți		Fete	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1000 – 1500	0	0	0	0	1	2,7	0	0	2	6,9	0	0
1500 – 2000	1	2,2	0	0	1	2,7	0	0	3	10	1	5
2000 – 2500	2	4,5	3	11	1	2,7	5	14	2	6,9	2	10
2500 – 3000	4	9,0	4	15	8	22	9	25	3	10	4	20
3000 – 3500	22	50	8	30	18	49	15	42	11	38	10	50
3500 – 4000	13	30	10	37	6	16	3	8,3	5	17	4	20
4500 – 4500	2	4,5	2	7,4	2	5,4	4	11	0	0	2	10
TOTAL	44		27		37		36		29		20	

Majoritatea copiilor s-au născut cu greutatea la naștere cuprinsă între 3000-4000 g. Totodată se atestă faptul că băieții au o greutate mai mare decât fetele.

În primul minut de viață, scorul Apgar de 7 și 8 a fost atribuit mării majorității de nou-născuți, inclusiv celor din lotul I cu patologie neurologică.

Tabelul 12

Distribuția copiilor după scorul Apgar în 1 minut de viață

Scor Apgar	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	Băieți (n=44)		Băieți (n=37)		Băieți (n=18)	
	I lot (n=20)	II lot (n=24)	I lot (n=19)	II lot (n=18)	I lot (n=13)	II lot (n=16)
2 puncte	1 (5%)	0	0	0	1 (7,7%)	0
3	0	0	1 (5,2%)	0	0	0
5	1 (5%)	0	1 (5,2%)	0	1 (7,7%)	1 (6,2%)
6	0	0	3 (15,8%)	0	3 (23,1%)	1 (6,2%)
7	7 (35%)	7 (29,2%)	6 (31,6%)	4 (22,2%)	5 (38,5%)	2 (31,2%)
8	11 (55%)	17(40,9%)	8 (42,1%)	14(77,7%)	3 (23,1%)	12 (75%)
Scor Apgar	Fete (n=27)		Fete (n=26)		Fete (n=20)	
	I lot (n=13)	II lot (n=14)	I lot (n=20)	II lot (n=16)	I lot (n=10)	II lot (n=10)
	2 puncte	0	0	1 (5%)	0	0
5	0	0	2 (10%)	0	2 (20%)	0
6	3 (23,1%)	0	1 (5%)	0	4 (40%)	1 (10%)
7	3 (23,1%)	4 (28,6%)	7 (35%)	2(12,5%)	1 (10%)	0
8	7(53,8%)	10(71,4%)	9 (45%)	14(87,5%)	3(30%)	9(60%)

La 5 minute de viață, cea mai mare rată a scorului Apgar de 8 și 9 puncte a copiilor din lotul I cu patologie neurologică a fost înregistrată în raionul Călărași, peste 85% la băieți și 75% la fete. În raionul Comrat această rată a fost de 40% la băieți și 90% la fete, iar în Telenești, 68% la băieți și 80% la fete. În cazul copiilor din lotul I cu patologie neurologică scorul Apgar

scăzut la 5 minute a fost cel mai des de 7 puncte atât pentru băieți, cât și pentru fete.

În raionul Călărași majoritatea copiilor din lotul I cu patologie neurologică nu au suportat complicații la naștere, spre deosebire de alte raioane, unde acești copii au constituit în jur de 40%.

Tabelul 13

Distribuția copiilor după scorul Apgar în 5 minute de viață

Scor Apgar	Călărași (n=71)		Telenești (n=73)		Comrat (n=49)	
	Băieți (n=44)		Băieți (n=37)		Băieți (n=18)	
	I lot (n=20)	II lot (n=24)	I lot (n=19)	II lot (n=18)	I lot (n=13)	II lot (n=16)
2 puncte	1 (5%)	0	0	0	1 (7,7%)	0
4	1 (5%)	0	1 (5,2%)	0	1 (7,7%)	0
6	0	0	1 (5,2%)	0	0	0
7	1 (5%)	0	4 (21%)	0	4 (30,8%)	3 (18,7%)
8	15 (75%)	17(70,8%)	11(57,9%)	12(66,6%)	6 (46,1%)	9 (56,2%)
9	2 (10%)	7 (29,2%)	2 (10,5%)	6 (33,3%)	1 (7,7%)	4 (25%)
Scor Apgar	Fete (n=27)		Fete (n=26)		Fete (n=20)	
	I lot (n=13)	II lot (n=14)	I lot (n=20)	II lot (n=16)	I lot (n=10)	II lot (n=10)
	4	0	0	2 (10%)	1(10%)	0
6	0	0	2 (10%)	0	1(10%)	0
7	3 (23,1%)	0	0	0	4 (40%)	1 (10%)
8	9(69,2%)	13(45,4%)	12(60%)	10(62,5%)	3 (30%)	6 (60%)
9	1(7,7%)	1(7,1%)	4(20%)	6(37,5%)	1(10%)	3(30%)

Distribuția copiilor după complicații la naștere

Complicații la naștere	Călărași (n=71)				Telenești (n=73)				Comrat (n=49)			
	Lotul I (n=33)		Lotul II (n=38)		Lotul I (n=39)		Lotul II (n=34)		Lotul I (n=23)		Lotul II (n=26)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Fără complicații	17	52	32	84	17	44	30	88	9	39	21	81
Hipoxie	16	48	6	11	22	56	4	12	14	60	5	19
Edem cerebral	0	0	0	0	1	2,6	0	0	2	8,7	0	0
Sindr. convulsiv	0	0	0	0	2	5,1	0	0	2	8,7	0	0
SDR	3	9,1	1	2,6	5	13	2	5,9	3	13	1	3,8
Circulară de cordon ombilical	5	15	3	7,9	3	7,7	1	2,9	2	8,7	2	7,7
RPPA	3	9,1	1	2,6	4	10	2	5,9	3	13	4	15
Vacum extracție	3	9,1	2	5,3	2	5,1	2	5,9	0	0	2	7,7

Dintre cele mai frecvente complicații la naștere a făcut parte hipoxia înregistrată într-un număr mare de la copiii din lotul I cu patologie neurologică, ce a atins

60% în raionul Comrat. Celelalte cauze reprezentate în tabelul 14 sunt repartizate relativ uniform și nu depășesc 15% din totalul complicațiilor la naștere.

Tabelul 15

Distribuția copiilor după diagnosticul neurologic

Diagnosticul neurologic	Călărași (n=71)				Telenești (n=73)				Comrat (n=49)			
	Lotul I (n=33)				Lotul I (n=39)				Lotul I (n=23)			
	Băieți (n=20)		Fete (n=13)		Băieți (n=19)		Fete (n=20)		Băieți (n=13)		Fete (n=10)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Corespunzător vârstei (1 an de viață)	7	35	5	38	6	32	6	30	3	23	4	40
Retard psihomotor și verbal (1 an)	13	65	8	62	13	68	14	70	10	77	6	60
Deregări de tonus muscular	9	45	2	15	6	32	4	20	1	7,7	2	20
Sindromul Down	6	30	4	31	0	0	1	5	2	15	1	10
Epilepsie simptomatică	3	15	1	7,8	0	0	0	0	0	0	1	10
Retard psihomotor și verbal	4	20	5	38	7	37	6	30	3	23	2	20
Tumoră intracerebrală	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aber. cromozomială Sindr. Turner	0	0	1	7,8	1	5,3	1	5	0	0	0	0
Paralizie cerebrală infantilă	1	5	1	7,8	3	16	5	25	3	23	1	10
Hidrocefalie internă	1	5	0	0	0	0	1	5	0	0	1	10
Neuropatie facială	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10
MC cerebrală	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	1	10
ADHD	2	10	0	0	1	5,3	0	0	1	7,7	0	0
Sindr. Neurotic	0	0	0	0	1	5,3	0	0	1	7,7	0	0
Infecție congenitală cu CMV	0	0	0	0	0	0	1	5	2	15	0	0

Majoritatea copiilor (60-77%) din lotul I cu patologie neurologică au înregistrat un retard psihomotor și verbal în primul an de viață (tab. 15). Totodată, 23-40% dintre acești copii nu au înregistrat abateri de la dezvoltarea normală corespunzător vârstei de 1 an. La fel, o bună parte dintre acești copii (20-39%) au înregistrat un retard psihomotor și verbal după vârsta de un an de viață. Rata cea mai mare de paralizie cerebrală infantilă s-a înregistrat

în raioanele Telenești și Comrat, până la 25%. În raionul Călărași peste 30% dintre copii s-au născut cu sindromul Down, spre deosebire de alte raioane. Trezește interes rata înaltă de peste 15% a infecțiilor congenitale cu CMV la băieți în raionul Comrat, comparativ cu alte raioane, unde acest indice este neglijabil. Dereglările de tonus muscular se înregistrează cel mai des la băieți - până la 40%, în comparație cu până la 20% la fete.

Morbiditatea neurologică și genetică în raioanele Călărași, Telenești și Comrat

Pe teritoriul Republicii Moldova în anii 2009-2013 s-au născut 199 253 de copii, dintre care 2449 de copii în raionul Călărași, 2181 de copii în raionul Telenești și 3591 de copii în raionul Comrat. Incidența generală a patologiilor neurologice pe perioada investigată a constituit 15,42‰ la 1 000 de nou-născuți, incidența nașterii copiilor cu malformații congenitale cerebrale fiind de 7,84‰ la 1 000 de nou-născuți vii.

Analiza dinamicii incidenței patologiilor neurologice în Republica Moldova pe perioada cercetării a arătat că incidența maximă a patologiilor neurologice s-a înregistrat în anul 2013, cea mai mare incidență a fost pentru retardul psihoverbal și motor 8,26 la 1 000 de nou-născuți, micșorarea acesteia până la 6,95 la 1 000 de nou-născuți a fost înregistrată în anul 2009, iar în anii 2010-2012 s-au constatat variații anuale minore, în medie 8,09 la 1 000 de nou-născuți (fig. 1).

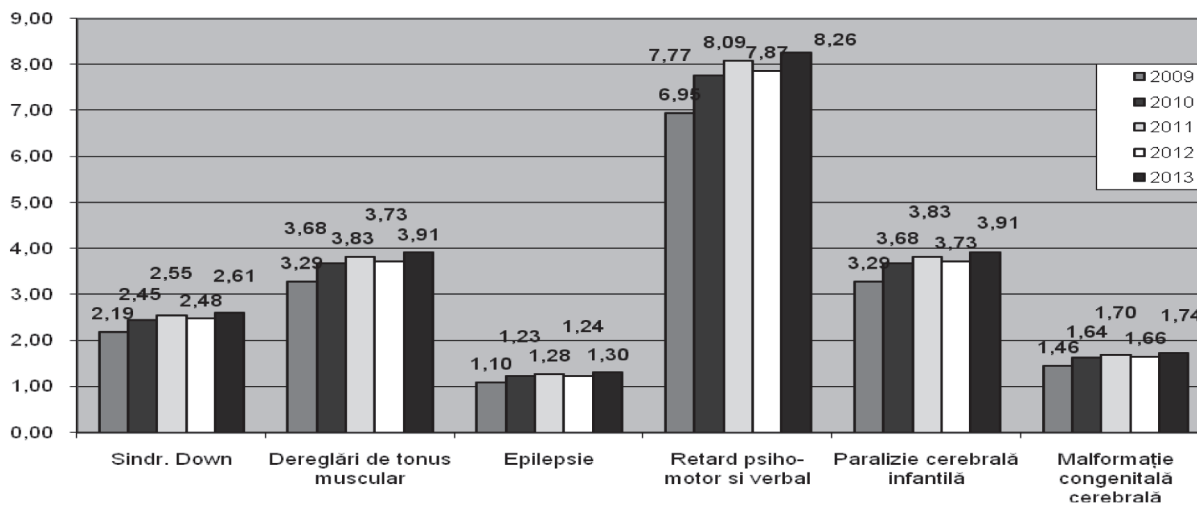


Fig. 1. Incidența patologiilor neurologice și malformațiilor congenitale cerebrale în raionul Călărași

Analizând incidența patologiilor neurologice și malformațiilor cerebrale în raionul Călărași, constatăm că cea mai des întâlnită patologie la copii este retardul psihomotor și verbal, cu o valoare medie a incidenței acestei patologii de 7,87, reieșind din statistica pe 5 ani (2009-2013). Retardul psihomotor și verbal înregistrează o incidență de aproape 2 ori mai mare decât oricare altă patologie dintre cele 6 cercetate, ca de exemplu paralizia cerebrală infantilă, cu o incidență medie pe 5 ani de 3,69 sau decât dereglările de tonus muscular, cu o incidență medie de 3,69, totodată incidența retardului psihomotor și verbal s-a dovedit a fi în raionul Călărași de aproape 7 ori mai mare decât incidența epilepsiei în perioada cercetată, cu un indice de 1,23 la 1000 de copii. Trezește îngrijorare incidența sindromului Down care ocupă locul patru din cele 6 patologii cercetate cu un indice mediu al acesteia de 2,46 la 1000 de copii, iar malformațiile congenitale cerebrale s-au situat pe penultimul loc din cele 6 patologii cu un indice mediu pe 5 ani de 1,64 la 1000 de copii. Vom remarca, de asemenea, faptul că în cazul tuturor celor 6 patologii monitorizate, fără excepții, pe parcursul a 5 ani de investigații incidența acestora a crescut gradual, cea mai mare incidență anuală fiind înregistrată de retardul psihomotor și verbal - de la 6,95 la 1000 de copii în 2009, la 8,26 la 1000 de copii în 2013. Doar în anul 2012 s-a atestat o scădere rela-

vă a incidenței în cazul tuturor celor 6 patologii neurologice și malformații congenitale în raionul Călărași.

Comparativ cu raionul Călărași, în raionul Telenești se păstrează aceeași consecutivitate a incidenței patologiilor neurologice cu remarcă că retardul psihomotor și verbal la copiii din raionul Telenești, care este cea mai răspândită patologie, a înregistrat o creștere semnificativă pe parcursul monitorizării timp de 5 ani, ca și celelalte 6 patologii cercetate, de altfel (fog. 2). Astfel că incidența retardului psihomotor și verbal al copiilor din raionul Telenești în anul 2009 a constituit 7,95, iar către anul 2013 a crescut până la valoarea de 11,63. A doilea loc după răspândire îl ocupă paralizia cerebrală infantilă, cu o medie a incidenței pe 5 ani de 4,64 la 1000 de copii, urmată de dereglările de tonus muscular cu o valoare medie a incidenței pe 5 ani de 4,23. Pe locul 4, ca și în raionul Călărași se situează sindromul Down cu o valoare a incidenței medii pe 5 ani de 2,82. Malformațiile congenitale cerebrale au o incidență medie pe 5 ani de 1,88 la 1000 de copii, iar epilepsiile o incidență medie pe 5 ani de 1,41, ceea ce este de aproape 9 ori mai puțin în comparație cu retardul psihomotor și verbal. Ca și în raionul Călărași, și în raionul Telenești incidența celor 6 patologii neurologice a crescut în perioada de monitorizare, doar că, spre deosebire de raionul Călărași unde în anul 2012 s-a înregistrat o scădere relativă a incidenței tuturor

Incidența patologiilor neurologice în raionul Telenești

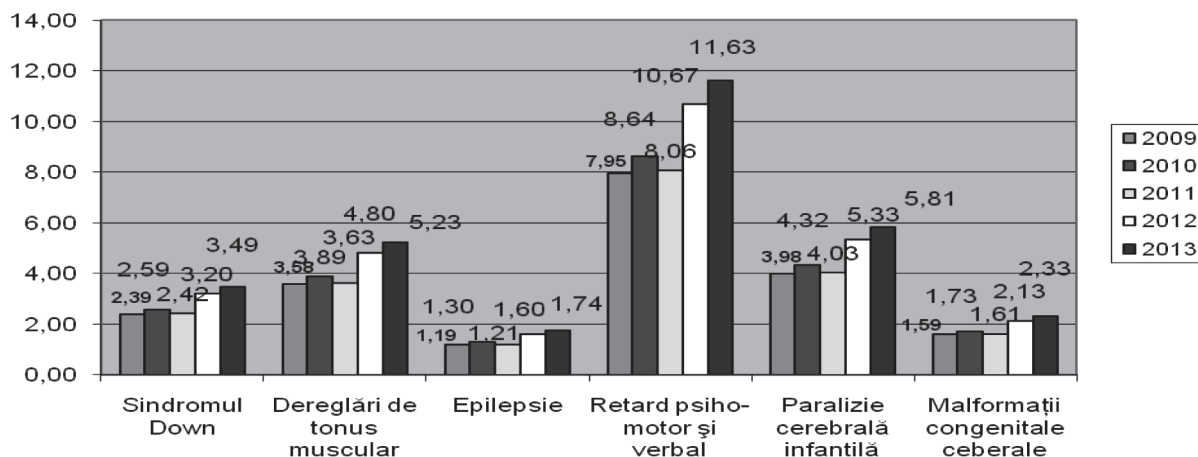


Fig. 2. Incidența patologiilor neurologice și malformațiilor congenitale cerebrale în raionul Telenești

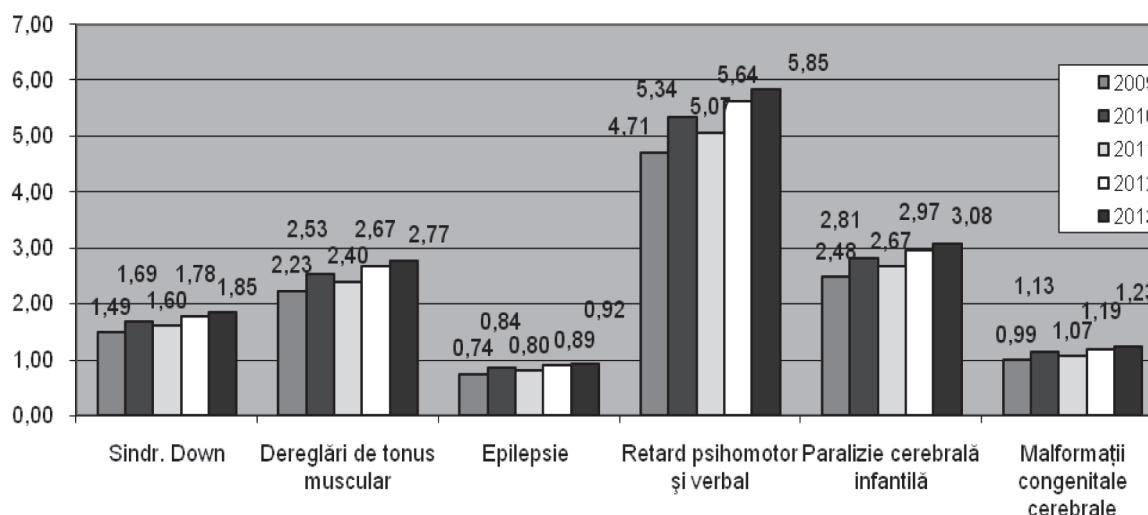


Fig. 3. Incidența patologiilor neurologice și malformațiilor congenitale cerebrale în raionul Comrat

patologiilor, în raionul Telenești o astfel de stabilizare a creșterii tuturor celor 6 patologii neurologice s-a produs în anul 2011, după care creșterea incidenței patologiilor a continuat în anii următori.

Analizând diagrama incidenței patologiilor neurologice și malformațiilor congenitale (fig. 3), constatăm că, spre deosebire de raioanele Călărași și Telenești, aici se înregistrează valori semnificativ mai mici la toate patologiile neurologice. De asemenea, creșterea caracteristică a incidenței patologiilor neurologice la cele 6 patologii, care se păstrează ca tendință, înregistrează o diferență semnificativ mai mică comparativ cu alte raioane. Cea mai răspândită patologie neurologică rămâne a fi retardul psihomotor și verbal 5,32 (incidența medie pe 5 ani), care e de aproximativ 6 ori mai mare ca epilepsia, care ocupă ultimul loc din cele 6 patologii cu o valoare medie a incidenței de 0,84 la 1000 de copii. A doua ca răspândire rămâne a fi paralizia cerebrală infantilă, cu o incidență medie pe 5 ani de 2,8, urmată de dereglările de tonus muscular,

cu o incidență medie de 2,52 la 1000 de copii. Tradițional al patrulea loc este ocupat de sindromul Down cu o valoare medie a incidenței pe 5 ani de 1,68. Malformațiile congenitale cerebrale au o incidență medie pe 5 ani de 1,12, urmate de epilepsie. Ca și în cazul raionului Telenești, o relativă stabilizare a creșterii incidenței patologiilor neurologice s-a produs în anul 2011, pe fundalul creșterii generale a incidenței patologiilor neurologice pe perioada de 5 ani în care au avut loc investigațiile.

Concluzii:

1. Studiului morbidității neurologice și genetice efectuat cu ajutorul examenului neurologic al copiilor cu vârsta sub 4 ani 11 luni și 29 zile în raioanele Telenești, Călărași și Comrat a arătat că constat că cea mai mare incidență în raioanele studiate o are retardul psihomotor și verbal – calculată la 1 000 de nou-născuți le constituie 8,26 pentru r. Călărași, 11,63 pentru r.Telenești și 5,85 pentru r.Comrat, iar cea mai mică incidență o are epilepsia, până la 1,30

pentru r.Călărași, 1,74 pentru r.Telenești și 0,92 pentru r.Comrat în anul 2013.

2. Paralizia cerebrală infantilă a înregistrat o incidență aproximativ identică cu cea a dereglărilor de tonus muscular – de circa 3,91 pentru r. Călărași, 5,81 pentru r. Telenești și 3,08 pentru r. Comrat în anul 2013.

3. Incidența malformațiilor congenitale cerebrale este de până la 1,74 pentru r. Călărași, 2,33 pentru r. Telenești și 1,23 r. Comrat, iar a sindromului Down de până la 2,61 – r. Călărași, 3,49 – r. Telenești și 1,85 r. Comrat în anul 2013 cu cea mai înaltă incidență înregistrată în anii 2009-2013.

4. Se constată o creștere uniformă a incidenței patologiilor neurologice pe parcursul anilor 2009-2013 ceea ce se datorează micșorării natalității în Republica Moldova și îmbunătățirii înregistrării cazurilor de patologie neurologică pe parcursul ultimilor ani.

5. Copiii de sex masculin din toate categoriile de vârstă sunt mai afectați de patologii neurologice decât copiii de sex feminin. În raionul Telenești se înregistrează cele mai mici diferențe de distribuție a patologiilor neurologice între băieți și fete, iar în raionul Călărași se atestă cele mai mari diferențe între grupurile băieți și fete.

6. Distribuția patologiilor neurologice în cele trei raioane demonstrează că cel mai afectat este raionul

Telenești cu 54% copii bolnavi raportați la cei sănătoși, pe când pentru raioanele Comrat și Călărași acest indice constituie 47% copii.

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.

2. Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F. et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*; 2003, pp. 361:736.

3. Iliciuc I. Neuropediatrie. Manual. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina al USMF "N.Testemițanu", Chișinău, 2007, p.16-18;

4. Popescu V. Neurologie pediatrică. București, 2004, pp. 318-366.

5. 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.

6. Volpe M. D. Neurology of the Newborn. Second edition; W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, MexicoCity, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, HongKong, 1987, V.22, pp.159-236.

Ala Curteanu

DEZVOLTAREA NEUROLOGICĂ ÎN PERIOADA INFANTILĂ A NOU-NĂSCUȚILOR LA TERMEN DUPĂ UN EVENIMENT ACUT LA NAȘTERE

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

SUMMARY

NEUROLOGICAL DEVELOPMENT DURING INFANCY OF NEWBORNS WHO SUFFERED FROM ACUTE ASPHYXIA AT BIRTH

Key words: birth asphyxia, newborn, neonatal encephalopathy, neurodevelopment, disability, cranial perimeter.

Globally asphyxia at birth is considered a major cause of morbidity and mortality.

Aim of the work: *assessment of neurological development by domains of development as well as the analysis of cranial perimeter growth at 2 years of life in newborns who suffered from neonatal encephalopathy.*

Material and methods. *It was conducted a case-control study that included 104 term newborns who suffered from HIE. The children were examined according to the Bayley Scales of Infant and Toddler Development test – the 3rd edition (2004), cranial perimeter growth was as well examined at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months of life. Of 104 newborns investigated, 29 (group I) suffered from HIE at birth and 75 were conditionally healthy (group II, of control).*

Results. *Of the 9 criteria proposed by ACOG (2002) to define asphyxia at birth, we found: HIE in all cases, of which 13,79% cases with severe evolution and 86,21% of cases with average severe evolution; metabolic acidosis in 6,9% of cases; cerebral palsy (CP) in 34,48% of cases; fetal heart rhythm disorders recorded at CTG in 65,52% of cases; Apgar score 0-3 points at 5 minutes of life in 13,79% cases and characteristic imaging signs in 31,3% of cases,*

evidence of polyorganic dysfunction in 44,83% of cases. Neurodevelopmental retardation in them was found in 62,07% of cases for expressive domain, in 48,27% of cases for cognitive domain and only in 34,48% of cases for motor domain. To note that severe retardation in all the domains mentioned constituted around 30% of cases, with minor differences. At the age of 1 year we observe a decrease of cranial perimeter in children from group I compared to the conditionally healthy children ($p < 0,05$).

Conclusions: The prevalence of severe disability in children who suffered from hypoxic event at birth constituted 34,48% of cases, mainly manifested by cerebral palsy or combined with other neurological comorbidities. Neurological development in these children is compromised, mainly on account of expressive and cognitive domains and less of motor domain. Monitoring of cranial perimeter growth in the case of neonatal encephalopathy helps to early detect the downturn of its growth, which is associated with the severity of the neurological pathology.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ В ПЕРИОДЕ МЛАДЕНЧЕСТВА НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ В РОДАХ ОСТРУЮ АСФИКСИЮ

Ключевые слова: асфиксия в родах, неонатальная энцефалопатия, неврологическое развитие, инвалидность, окружность головы.

В мире асфиксия в родах является основной причиной смертности и заболеваемости.

Цель работы состояла в оценке неврологического развития по функциям развития, а также роста окружности головы в 2 года жизни новорожденных, которые перенесли неонатальную энцефалопатию.

Материалы и методы. Проведено исследование случай-контроль 104 доношенных новорожденных, из них 29 перенесли ГИЭ (1-ая группа) и 75 условно здоровых новорожденных (2-ая группа). Оценка проводилась с помощью теста *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* – третье издание, 2004, а также с измерением окружности головы в 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца жизни.

Результаты: Из 9 критериев, предложенных АКАГ (2002) для определения асфиксии в родах, было выявлено, что: все новорожденные перенесли ГИЭ, из них тяжелую форму в 13,79% случаях и среднетяжелую - в 86,21% случаях; метаболический ацидоз в 6,9% случаях; ДЦП в 34,48% случаях; нарушения сердечного ритма плода, зарегистрированных на КТГ в 65,52% случаях; оценку *Argar* 0-3 балла на 5 минуте жизни в 13,79% случаях, характерные признаки на УЗИ головного мозга в 31,3% случаях, признаки полиорганной недостаточности в 44,83% случаях. В 1 год жизни у детей из 1-ой группы наблюдалось уменьшение окружности головы по сравнению с условно здоровыми новорожденными ($p < 0,05$).

Выводы: Распространенность тяжелой инвалидности после асфиксии в родах отмечалась в 34,48% случаях, в основном в виде ДЦП в сочетании с другой неврологической патологией. Неврологическое развитие было нарушено за счет выразительной, познавательной и моторной функций. Мониторинг роста окружности головы позволяет выявить задержку ее роста и тяжесть сопутствующей неврологической патологии.

Introducere. Asfixia la naștere este considerată drept o cauză majoră de mortalitate și morbiditate la nivel global. În total, anual, au loc 2 milioane de decese maternel, fetale și neonatale asociate cu complicații intrapartum, majoritatea din ele având loc în țările cu venituri medii și joase [1,2]. Conform OMS, decesele neonatale datorate asfixiei variază în lume de la 691.000 la 1,16 milioane decese, bazându-se primar pe definiția «nu respiră la naștere» [3].

Estimarea deceselor neonatale asociate cu evenimentele intrapartum în 192 țări prezintă 0,90 (0,65-1,17) milioane decese de o singură cauză [4]. Estimările unui alt studiu - Povara Globală a Maladiilor [5,6] relevă cea mai înaltă valoare a indicatorului Ani de Viață Ajustați Dizabilității ca fiind atribuită evenimentelor acute în naștere. Nu există un consens privitor la terminologia «asfixia la naștere» între țările cu venituri înalte și joase și există dificultăți de a măsura dizabilitățile la copiii de vârstă fragedă pe seama complexității atribuirii cauzei dizabilității.

Începând cu anul 1996, trei declarații de consens internațional privitor la terminologia și diagnosticul «asfixiei la naștere» au fost făcute, recomandând ca termenii «asfixia la naștere», «asfixia perinatală», «detresa fetală», «encefalopatia hipoxico-ischemică» și «encefalopatia post-asfictică» să fie folosit numai în cazurile existenței unor dovezi specifice pentru evenimentul acut intrapartum. Aceste declarații aparțin Academiei Americane de Pediatrie (AAP) și Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (CAOG) (1996), Grupului Operațional Internațional în Paralizia Cerebrală (1999) și CAOG (2002) și ele divizează criteriile de diagnostic al asfixiei la naștere în două categorii: esențiale și sugestive [7,8,9]. Recomandările rămân aceleași în cele 3 declarații, dar devin mult mai restrictive în timp.

Nu toate cazurile de encefalopatie neonatală sunt pe contul anoxiilor sau al traumelor hipoxico-ischemice [10]. Encefalopatia neonatală (EN) reprezintă un sindrom clinic definit al funcției neurologice perturbate în primele zile de viață ale nou-născutului la termen,

manifestată prin dificultatea de inițiere a respirației, depresiunea tonusului și reflexelor, nivelul anormal al conștiinței și, frecvent, convulsii. EN este o stare clinică care se dezvoltă în primele zile de viață și constituie factorul de bază al invalidizării neurosenzoriale [11].

Un reviu sistematic recent despre rolul hipoxiei-ischemiei intrapartum în dezvoltarea EN a conchis că 3,7/1000 copii la termen au prezentat la naștere simptome de hipoxie intrapartum, la 23,1% dintre atestându-se morbiditate neurologică sau mortalitate. Incidența encefalopatiei hipoxico-ischemice (EHI) neonatale a fost 2,5/1000 nașteri cu copii vii și 14,5% de cazuri de paralizie cerebrală (PC) au fost asociate cu hipoxia intrapartum. EHI se dezvoltă la 1-6 cazuri la 1000 de nașteri vii. Mortalitatea constituie 15-20%, iar deficiențele neurologice permanente se dezvoltă în 25% cazuri.

Studiile epidemiologice confirmă asocierea riscului apariției encefalopatiei neonatale cu factorii de risc ai sarcinii și nașterii.

Scopul lucrării: estimarea dezvoltării neurologice pe domeniile de dezvoltare și analiza creșterii perimetrului cranian la 2 ani de viață a copiilor care au suferit de encefalopatie neonatală.

Material și metode. A fost realizat un studiu caz-control care a cuprins 104 nou-năsuți la termen care au suferit de EHI, fiind incluși ulterior în Programul de supraveghere neonatală. Copiii au fost examinați conform testului BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – ediția a III-a, 2004) [12] la 3, 6, 9, 12, 18 și 24 luni de viață pe parcursul anilor 2013-2014, în plus a fost examinată creșterea perimetrului cranian. Din cei 104 nou-năsuți investigați, 29 (lotul I) au suportat EHI la naștere și 75 au fost condițional sănătoși (lotul II, de control). Eșantioanele de studiu prezintă grupuri comparabile. Toți subiecții au fost supravegheați în același mod, la intervale identice de timp până la încheierea studiului. Scorul me-

diu Bayley este 100; evaluarea s-a efectuat conform coeficientului de dezvoltare: <70 – retard sever, 70-85 – retard sau arie ce necesită supraveghere intensă și > 85 – dezvoltare normală. În paralel am studiat dezvoltarea fizică și patologia somatică la acești copii. Veridicitatea ratelor și valorilor medii a fost determinată după testul de semnificație (t Student) și pragul de semnificație (p) conform tabelului t Student.

Rezultate. Conform ultimei declarații de consens a CAOG (2002), diagnosticul asfexiei la naștere se sprijină pe 9 criterii: 4 esențiale și 5 sugestive.

Tabelul 1 reflectă corespunderea criteriilor CAOG pentru asfexia la naștere cu datele copiilor investigați. Toți nou-născuții din lotul I au fost diagnosticați cu EHI la naștere, dintre ei 25 (86,21%) prezentau forma moderată și 4 (13,79%) forma severă. Doar 3 copii din lotul de studiu au fost născuți la nivelul terțiar de asistență perinatală, fiindu-le prelevate probe de pH și, stabilindu-se un deficit de baze (BE). Valorile echilibrului acido-bazic (EAB) au variat pentru pH de la 7,13 la 6,9, iar pentru BE de la -9,3 mmol/l la -21,5 mmol/l, respectiv. Din cei 3 copii cu EAB examinat, numai 2 (6,9%) au avut semne certe de acidoză metabolică. Imposibilitatea aprecierii echilibrului acido-bazic în naștere în centrele perinatologice de nivelele 1 și 2 implică dificultăți în stabilirea diagnosticului elementului anoxic și impune evaluarea continuă a acestor copii. În 10 (34,48%) cazuri copiii din lotul I au prezentat paralizie cerebrală infantilă la vârsta de 2 ani, comparativ cu lipsa acestei patologii în lotul de control, p<0,005. Dereglările de ritm cardiac fetal au fost semnalate în 19 (65,52%) cazuri, scorul Apgar de 0-3 puncte la 5 minute de viață - în 4 (13,79%) cazuri în lotul de studiu. În 9 (31,03%) cazuri în lotul I au fost înregistrate constatări imagistice de afectare cerebrală non-focală, p<0,001.

Tabelul 1.

Evidențe pentru diagnosticul de asfexie la naștere în loturile de studiu conform criteriilor Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (2002)

Criterii	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Encefalopatie hipoxico-ischemică:	29* (100%)	1 (1,33%)	0,000
- moderată	25* (86,21%)	1 (1,33%)	0,000
- severă	4* (13,79%)	0 (0%)	0,001
Acidoză metabolică	2* (6,9%)	0 (0%)	0,022
Paralizie cerebrală infantilă (PCI): cvadriplegia spastică sau tipul dischinetic	10* (34,48%)	0 (0%)	0,000
Eveniment hipoxic acut imediat înainte sau în timpul travaliului (ruptură de uter, dezlipire de placentă, prolabare de cordon, embolie cu lichid amniotic, exsangvinotransfuzie fetală prin vasa previa sau transfuzie fetomaternală)	0 (0%)	0 (0%)	
Dereglarea ritmului cardiac fetal	19* (65,52%)	0 (0%)	0,000
Scor Apgar 0-3 puncte la 5 minute de viață	4* (13,79%)	0 (0%)	0,001
Insuficiență poliorganică în primele 72 ore după naștere	13* (44,83%)	0 (0%)	0,000
Semne de afectare cerebrală nonfocală la examenul imagistic precoce	9* (31,03%)	0 (0%)	0,001

Prezența evenimentelor santinelă sugestive pentru diagnosticul de asfixie la naștere conform Grupului Operațional Internațional în Paralizia Cerebrală (1999) și CAOG (2002) listate în tabelul 1 nu a fost semnalată. Analiza efectuată de noi scoate în evidență următoarele complicații ale sarcinii și nașterii cu semnificație statistică pentru realizarea EHI: anomaliile forțelor de

contractie (65,52%), patologia cordonului ombilical (44,88%), complicațiile infecțioase în sarcină (27,59%) și nașterea obstructivă (3,45%). De remarcat că mai mult de o jumătate (19 - 65,52%) din nou-născuții lotului de studiu au manifestat hipoxie progresantă în naștere, înregistrată pe cardiocitograf, și anomalii ale forțelor de contractie, $p < 0,001$ (tabelul 2).

Tabelul 2.

Complicațiile sarcinii și nașterii în loturile de studiu

Complicațiile sarcinii și nașterii	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Patologia cordonului ombilical	13* (44,83%)	8 (10,67%)	0,000
Complicații infecțioase în sarcină	8* (27,59%)	8 (10,67%)	0,032
Hipoxie acută progresantă în naștere	19* (65,52%)	4 (5,33%)	0,000
Anomaliu ale forțelor de contractie	19* (65,52%)	20 (26,67%)	0,000
Naștere obstructivă	1* (3,45%)	1 (1,33%)	0,000
Hipertensiune arterială indusă de sarcină	5 (17,24%)	4 (5,33%)	0,053
Patologie somatică maternă	4 (13,79%)	8 (10,67%)	0,65
RCIU	0 (0%)	0 (0%)	
Hemoragie în naștere	0 (0%)	0 (0%)	
Patologia placentei	0 (0%)	0 (0%)	

Scorul Apgar, din criteriu esențial al asfixiei la naștere (≤ 3 puncte după 5 minute de viață), conform AAP și CAOG (1996), trece în categoria criteriilor sugestive pentru timpul evenimentului intrapartum, conform Grupului Operațional Internațional în Paralizia Cerebrală (1999) și CAOG (2002). Astfel, am constatat că

în 10 (34,48%) cazuri sau 1/3 din copiii lotului I au fost diagnosticați cu asfixie severă manifestată printr-un scor Apgar 0-3 puncte la naștere, care s-a menținut în 4 (13,79%) cazuri și la 5 minute de viață. 50 la sută din copiii lotului de studiu au prezentat asfixie moderată la naștere, conform aceluiași scor (tabelul 3).

Tabelul 3.

Scorul Apgar la 1 și 5 min de viață la nou-născuții din loturile de studiu

Scor Apgar (puncte)	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
La 1 minut de viață			
0-3	10* (34,48%)	0 (0%)	0,000
4-6	15* (51,72%)	12 (16%)	0,000
7 și mai mult	4 (13,79%)	63 (84%)	0,07
La 5 minute de viață			
0-3	4* (13,79%)	0 (0%)	0,000
4-6	16* (55,17%)	0 (0%)	0,000
7 și mai mult	9 (31,03%)	75 (100%)	0,06

Tabelul 4.

Pașii de resuscitare efectuați în sala de naștere la copiii din loturile de studiu

Pașii de resuscitare	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
A	24 (82,76%)	48 (64%)	0,08
B	20* (68,97%)	27 (36%)	0,001
C	10* (34,48%)	0 (0%)	0,001
D	8* (27,59%)	0 (0%)	0,001

Indicii scăzuți ai scorului Apgar la copiii lotului de studiu au necesitat efectuarea manevrelor de re-

suscitare. Conform tabelului 4 se observă, o frecvență mai înaltă de efectuare a pașilor B, C, D de resuscitare în lotul de studiu, comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$).

Printre semnele EHI sindromul convulsiv s-a înregistrat în 82,76% cazuri. În perioada neonatală EHI a evoluat pe fundalul manifestărilor insuficienței polioorganice: hipertensiune pulmonară persistentă (HPP) în 27,59% (9) cazuri și hipoglicemie în 17,24% (5) cazuri, dar și altor comorbidități (tabelul 5). Printre comorbiditățile neurologice și pulmonare întâlnite la copiii din lotul I s-au constatat: sindromul bulbar (41,38%), complicațiile neurologice posttraumatice

(37,93%), sindromul aspirației de meconiu (31,03%) și pneumonia postaspirațională (55,17%). Toți copiii care au suferit de HPP s-au aflat la suport respirator

după naștere. În 48,28% cazuri copiii au fost diagnosticați cu duct arterial patent (tabelul 5).

Tabelul 5.

Manifestările EHI, simptomele insuficienței poliorganice și comorbiditățile asociate EHI în loturile de studiu

Stări nosologice	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Sindrom convulsiv	24* (82,76%)	0 (0%)	0,000
Pneumonie postaspiratorie	16* (55,17%)	1 (1,33%)	0,000
Duct arterial patent	14* (48,28%)	4 (5,33%)	0,000
Sindrom bulbar	12* (41,38%)	0 (0%)	0,000
Complicații neurologice postraumatice (fracturi de oase, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie intracerebrală)	11* (37,93%)	0 (0%)	0,000
Hipertensiune pulmonară persistentă	8* (27,59%)	0 (0%)	0,000
Sindromul aspirației de meconiu (SAM)	9* (31,03%)	0 (0%)	0,000
Hipoglicemie	5* (17,24%)	0 (0%)	0,000
Plexopatie Dushen Erb	2* (6,9%)	0 (0%)	0,022

La doi ani de viață, copiii din lotul I de studiu au dezvoltat paralizie cerebrală infantilă în 34,48% cazuri (10), microcefalie secundară în 20,69% cazuri (6), epilepsie simptomatică în 13,79% cazuri (4) și surditate neurosenzorială în 3,45% cazuri (1). În 82,76% cazuri (24) la copiii incluși în studiu s-a stabilit sindromul convulsiv.

La 1/3 din nou-născuții lotului I, la evaluarea riscului de dezvoltare a sechelelor neurologice, au fost stabilite riscuri înalte, comparativ cu copiii din lotul de control ($p < 0,001$), ceea ce demonstrează vulnerabilitatea înaltă a creierului către episoadele de hipoxie-ischemie (tabelul 6). Nu au fost depistate diferențe statistice semnificative între loturile de studiu privind la riscurile medii și joase.

Datele din tabelul 7 reflectă funcțiile de dezvoltare neurologică pe domeniile cognitiv, expresiv și motor la copiii studiați la un an de viață. Domeniul expresiv s-a dovedit a fi cel mai afectat, în 34,48% cazuri fiind semnalat retard sever. Retardul sever cognitiv și mo-

tor s-a întâlnit la a treia parte (31,03%) din copiii care au suferit asfixie la naștere. Aceeași dinamică se observă și pentru retardul moderat pentru toate domeniile de dezvoltare neurologică în lotul I de copii, comparativ cu semenii lor condițional sănătoși. Astfel, retardul moderat (70-84) s-a întâlnit în lotul I de copii cu următoarea frecvență pe domeniile dezvoltării neurologice: cognitiv (17,24%), expresiv (37,93%) și motor (3,45%), $p < 0,001$.

Tabelul 6.

Rezultatele screeningului riscului dezvoltării dereglărilor neurologice în loturile de studiu

Risc	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Jos	15 (51,72%)	68 (90,67%)	
Moderat	4 (13,79%)	7 (9,33%)	
Înalt	10* (34,48%)	0 (0%)	0,001

Tabelul 7.

Funcțiile de dezvoltare neurologică la copiii incluși în studiu la 1 an de viață

Scorul compus pe domeniile dezvoltării neurologice	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Cognitiv, >85	15 (51,72%)	74* (98,67%)	0,001
Cognitiv, 70-84	5* (17,24%)	0 (0%)	0,001
Cognitiv, < 69	9* (31,03%)	0 (0%)	0,001
Expresiv, >85	11 (37,93%)	75* (100%)	0,001
Expresiv, 70-84	8* (27,59%)	0 (0%)	0,001
Expresiv, < 69	10* (34,48%)	0 (0%)	0,001
Motor, >85	19 (65,52%)	73* (97,33%)	0,001
Motor, 70-84	1* (3,45%)	2 (2,67%)	0,001
Motor, < 69	9* (31,03%)	0 (0%)	0,001

Am calculat valorile medii ale scorului compus pe cele trei domenii de dezvoltare neurologică studiate care s-au dovedit a fi semnificativ mai joase, comparativ cu copiii care nu au suferit de asfixie la naștere. Cea mai joasă valoare medie a fost înregistrată pentru domeniul expresiv (74,41%), comparativ cu domeniul cognitiv (78,28%) și motor (81,59%).

Tabelul 8.

Valorile medii ale funcțiilor de dezvoltare neurologică, conform scorului compus, la copiii incluși în studiu la 1 an de viață

Valoarea medie a scorului Compus	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Cognitiv	78,28	99,60	<0,05
Expresiv	74,41	99,64	<0,05
Motor	81,59	101,63	<0,05

Pe parcursul supravegherii copiilor a fost examinată și patologia somatică. Am stabilit că în 34,48% (10) cazuri copiii care au suferit asfixie la naștere au fost diagnosticați cu anemie (8 - 10,67% cazuri), comparativ cu copiii condițional sănătoși la naștere. Nu

am stabilit diferențe statistic semnificative între loturi pentru patologia respiratorie, inclusiv IRVA, dermatitele alergice, patologia tegumentelor și altă patologie somatică.

Am evaluat dezvoltarea fizică a copiilor din loturile de studiu la naștere și la 1 an de viață. Astfel, valorile medii ale greutateii corpului, taliei și perimetrului cranian la naștere la nou-născuții din loturile de studiu au fost comparabile. Nu au fost stabilite diferențe statistic concludente între valorile greutății (3776,03±463,69 g), taliei (52,28±1,51 cm) și perimetrului cranian (35,36±1,27 cm) în lotul I de copii la naștere, comparativ cu aceiași parametri în lotul II de copii (3680,72±427,10 g, 51,99±1,87 și 34,69±1,70 cm).

Tabelul 9 prezintă valorile medii ale indicilor antropometrici la vârsta copiilor de 1 an. Constatăm la această vârstă o micșorare a perimetrului cranian la copiii din lotul I, comparativ cu copiii condițional sănătoși (p<0,05), fapt ce reflectă timpul mai redus de creștere a creierului la nou-născuții care au suferit de EHI în perioada neonatală.

Tabelul 9.

Indicii medii antropometrici la 1 an de viață în loturile de studiu

Indici antropometrici	Lotul I, (g, DS) (n=29)	Lotul II, (g, DS) (n=75)	p
Masa, g	10 027,78±1 667,10	10 084,00±1 038,23	
Talia, cm	74,83±2,60	76,25±2,93	
Perimetrul cranian, cm	44,69±1,86	45,73±1,50	<0.05

Pe fig. 1 este prezentată curba creșterii perimetrului cranian la copiii din lotul I de studiu în baza valorilor medii ale acestui indicator obținute în cadrul vizitelor de

supraveghere până la vârsta de 2 ani. Astfel, observăm că perimetrul cranian începe a stagna în creștere de la vârsta de 6 luni, fără restabilirea creșterii lui către vârsta de 2 ani.

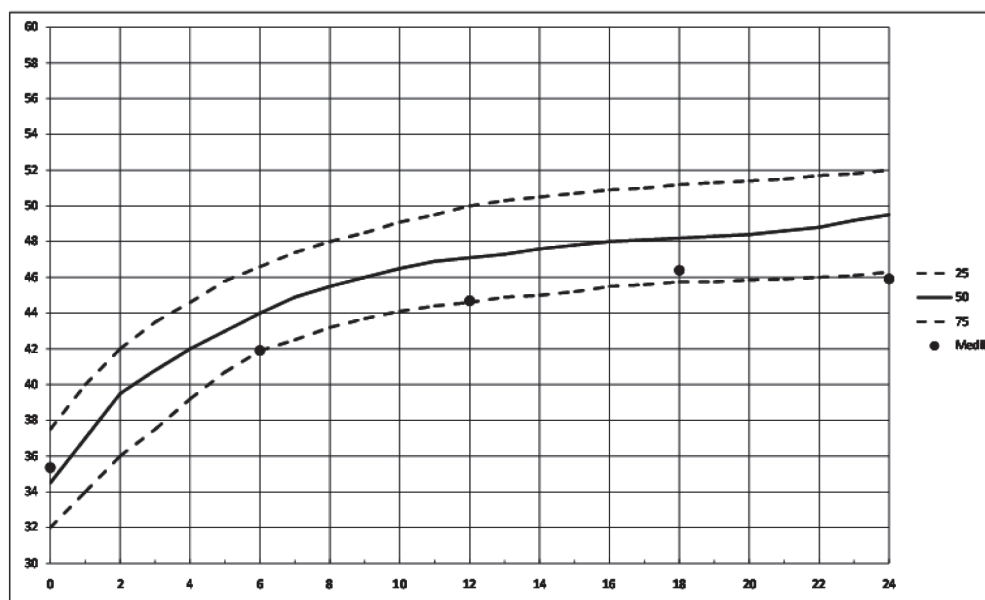


Fig. 1. Curba creșterii perimetrului cranian la nou-născuții care au suferit EHI în perioada primilor 2 ani de viață

Discuții. Accidentele neurologice la nou-născuții la termen includ: asfiziile perinatale, accidentele vasculare cerebrale (AVC), meningitele și meningoencefalitele și hemoragiile intracraniene spontane sau traumatice, primele două fiind mai actuale cu un prognostic bine definit la ziua de azi. Encefalopatiile neonatale includ cele postanoxice și AVC [13].

Patogenia, susceptibilitatea și severitatea injuriei creierului în EHI depind de vârsta gestațională (v.g.), reglarea fluxului sangvin, metabolismul energetic, prezența inflamației, mecanismele injuriei intracelulare și moartea neuronilor. Patternul injuriei asociat cu HIE sau alte insulturi (reperfuzie) variază în raport cu severitatea și durata insultului, precum și cu v.g. a copilului în timpul insultului. Diferite structuri ale creierului sunt mai vulnerabile decât altele la diferitele tipuri de insulturi hipoxiischemice la copilul la termen și cel postmatur: de exemplu cele parțial prelungite (injurii cortical-subcorticală, ulegiria, encefalomalacia chistică); profunde (injurii talamică și a ganglionilor bazali, a trunchiului cerebral, vermisul cerebral, hipocampului, substanței albe, injuria paracentrală și cea globală) și combinate (pattern al asfiei totale, inclusiv encefalomalacia chistică) [14].

Criteriile de consensus internațional privitor la asfizia la naștere au fost elaborate pentru a perfecționa definirea cazurilor de patologie neurologică în travaliu și naștere [15], contribuind la recunoașterea cazurilor severe de hipoxie acută intrapartum. Criteriile esențiale au o corelare înaltă (94-100%), dar nu individuală la nou-născuții acut asfizați. Cele cinci criterii sugestive nespecifice au fost individual mai puțin predictive, dar evaluate împreună ajută în înțelegerea timpului neuropatologiei.

Nou-născuții la termen pot necesita terapie intensivă pe seama asfiei la naștere, dar și a altor stări așa cum: infecțiile, retardul de creștere intrauterină, anomalii congenitale. Atenția sporită la dificultățile de recunoaștere și definire a asfiei accentuează importanța aprecierii complexității cauzelor determinante, efectelor și rezultatelor. Deoarece extinderea și adesea natura leziunii asfictice nu poate fi determinată, asfizia la naștere se reflectă în scorul Apgar, valoarea pH-ului și severitatea EHI [16].

În 2010, evenimentele hipoxice din perioada intrapartum au rezultat în 510000-717000 decese neonatale, 1,15 milioane de cazuri noi de encefalopatie neonatală și 413000 de supraviețuitori cu handicap [17].

Encefalopatia neonatală precede PC în aproximativ 20% cazuri la copiii prematuri și la termen [18]. Dizabilitățile majore se dezvoltă de la 11% la 25% din supraviețuitorii asfiei perinatale și au tendința de a evolua sever, cu retard mental sever, PC, manifestată prin cvadriplegia spastică și forma mixtă, microcefalie, stare convulsivă, cecitate de geneză corticală, dereglări de auz. Severitatea EHI este cel mai bun predictor al rezultatelor neurodevelopmentale [19]. Nu-

mai 13% din copiii la termen care au suferit de encefalopatie neonatală au fost diagnosticați mai târziu cu PC [20]. Copiii cu EHI severă decedază sau dezvoltă dizabilitate severă, iar copiii cu EHI medie gravă au o incidență crescută (21%) de dizabilitate majoră [21]. Chiar și copiii fără dizabilitate majoră au scoruri joase la testele de inteligență, integrare vizual-motorie, citire, vocabular, matematică comparativ cu semenii sănătoși sau copiii cu EHI ușoară.

Studiul nostru se bazează pe un eșantion mic de copii născuți la termen și urmăriți în Programul de supraveghere în perioada anilor 2013-2014, în majoritatea cazurilor aceștia au fost născuți în centrele perinatologice din republică (în 68,97% (20) cazuri în centre de nivelul I și 20,69% (6) cazuri de nivelul II) și numai în 10,34% (3) cazuri la IMSP IMC, unde există posibilități mai largi de diagnostic al suferinței acute la naștere. Din cele 9 criterii propuse de CAOG (2002) pentru a defini asfizia la naștere, am depistat următoarele corespunderi la copiii incluși în studiu: EHI în toate cazurile, dintre care 13,79% cazuri cu evoluție severă și 86,21% cazuri cu evoluție grav medie; acidoză metabolică în 6,9% cazuri; PC în 34,48% cazuri; dereglări ale ritmului cardiac fetal înregistrate la CTG în 65,52% cazuri; scor Apgar 0-3 puncte la 5 minute de viață în 13,79% cazuri și semne imagistice caracteristice în 31,3% cazuri, semne de afectare poliorganică în 44,83% cazuri, manifestată prin HPP (27,59%) și hipoglicemie (17,24%) (vezi tabelul 1). Complicațiile nașterii cu risc pentru un eveniment acut în naștere au fost diagnosticate de la 44,83% cazuri pe contul patologiei de cordon la 65,52% pe seama anomaliilor forțelor de contracție, cu toate că nu am înregistrat nici un eveniment santinelă, conform criteriilor sugestive ale CAOG pentru asfizia la naștere. În țările dezvoltate hipoxia-ischemia acută reprezintă cea mai frecventă etiologie a encefalopatiei (50-80%) și este stabilită în baza criteriilor clinice, EEG și RMN [10].

În studiul nostru, 25 (86,21%) copii au fost diagnosticați cu asfizie medie gravă, comparativ cu numai 4 (13,79%) cazuri de EHI severă, fapt care explică că retardul de dezvoltare neurologică la ei s-a stabilit de la 62,07% cazuri pentru domeniul expresiv, 48,27% cazuri pentru domeniul cognitiv și numai 34,48% cazuri pentru domeniul motor. De remarcat că retardul sever pe toate domeniile menționate a alcătuit în jur de 30% de cazuri, cu mici diferențe. Datele noastre demonstrează, că comparativ cu injuriile cerebrale asociate prematurității: de geneză hemoragică cu afectarea matricei germinative și a plexului coroid (manifestate prin hemoragie intraventriculară) și de geneză ischemică cu afectarea substanței albe a creierului (manifestate prin leucomalacie periventriculară) care lezează tracturile piramidale din ventriculele laterale cu repercusiuni asupra funcției motorii [22], leziunea cerebrală hipoxi-ischemică la copilul la termen este nonfocală și generalizată cu afectarea mai multor

structuri cerebrale, descrise mai sus. Afectarea cerebrală a țesuturilor cu cerințe metabolice înalte, mature sau în maturaj activă, și țesuturilor cu concentrații înalte de aminoacizi neuroexcitatori este extrem de vulnerabilă la hipoxie-ischemie, dar și în cazurile altor injurii [23]. Printre aceste injurii se numără convulsiile (prezente în studiul nostru în 82,76% cazuri), traumele (prezente în 37,93% cazuri), infecțiile și hipoglicemia (17,24% cazuri).

A treia parte din copiii lotului I au suferit de hipertensiune pulmonară persistentă (HPP). Conform datelor literaturii de specialitate, copiii cu HPP au un risc mai înalt de dizabilitate majoră (13-24%) și medie (disfuncții neuromotorii minore, inteligență, probleme de atenție) în 30% cazuri [24]. Copiii cu HPP au o incidență înaltă de pierderi de auz (20-53%), îndeosebi în cazurile asociate cu alcaloză și durată mare a ventilației.

Conform studiului nostru, în 82,76% cazuri s-a semnalat sindromul convulsiv, mai frecvent comparativ cu datele descrise în literatura de specialitate, care indică o incidență a convulsiilor cuprinsă între 29-35% la copiii cu EHI de la moderată la severă [25], explicația fiind numărul mic de cazuri și includerea cazurilor fără dovezi specifice evenimentului acut intrapartum.

EHI crește riscul deficitului auditiv, acesta fiind stabilit în limitele 10-15% [26]. Conform datelor literaturii deficitul cognitiv tinde să predomine la nou-născuții la termen cu deficit de fier [27], ceea ce corespunde cu datele noastre privitor la frecvența mai mare a anemiilor asociată cu retard cognitiv și expresiv.

Autorii [28] au atras atenția la frecvența înaltă de naștere a copiilor în asfixie severă în cazul evoluției nefavorabile a sarcinii și nașterii care ulterior se află frecvent la alimentație artificială, au tempouri reduse de dezvoltare fizică și leziuni ale SNC.

Perimetrul cranian, similar altor indici antropometrici, este un indiciu al maturității funcționale a organismului și depinde de acțiunea postnatală a diferitor factori exogeni și endogeni. Perimetrul cranian la naștere la un copil sănătos la termen este 33-37 cm, fiind la băieți cu 0,5 cm mai mare decât la fete [29]. Măsurarea perimetrului cranian oferă medicului pediatru posibilitatea de a aprecia severitatea afecției prin dinamica creșterii creierului și reprezintă o măsură de dezvoltare a creierului și un indicator de prognostic al unor rezultate de dezvoltare. Perimetrul cranian corelează strâns cu volumul creierului, fapt care explică obligativitatea măsurării periodice a lui în vârsta copilăriei. Deoarece numai 4 copii din lotul I au avut o asfixie severă la naștere, am construit curba creșterii perimetrului craniului pentru întreg lotul de studiu. Rezultatele noastre vin în concordanță cu cele descrise de Amiel-Tison [29] și arată lipsa restabilirii creșterii perimetrului cranian la vârsta de 2 ani.

Valorile inferioare procentiei 3 pot indica reducerea volumului creierului [30,31] și riscuri pentru morbiditate neurologică și probleme cognitive [32]. Mi-

crocefalia este asociată cu indici scăzuți de inteligență (IQ) [33], totuși fenomenul în sine nu indică în mod necesar o dizabilitate intelectuală.

În caz de asfixie medie gravă perimetrul cranian normal la naștere, începe a stagna în creștere de la vârsta de 4 luni, cu restabilirea creșterii la vârsta de 9 luni. În caz de asfixie gravă perimetrul cranian normal la naștere are valori sub normale începând cu vârsta de 6 luni și continuând până la vârsta de 2 ani. Leziunea creierului poate avea loc și în perioada intrauterină, la acești copii în antecedente se va diagnostica o insuficiență placentară tolerată până la sfârșitul sarcinii, cu retard de creștere intrauterină. Nou-născutul se poate naște deja cu cicatrice în urma necrozei neuronale, îndeosebi dacă leziunea a avut loc cu 2 - 3 săptămâni până la naștere. În acest caz perimetrul cranian este mic, comparativ cu alți indici antropometrici. În formele severe microcefalia (-2 DS) este prezentă. În caz de asfixie antenatală perimetrul cranian este mai mic decât indicii normali la naștere, la vârsta de 18 luni perimetrul cranian atinge limita inferioară a lui 2 δ [29].

Creșterea încetinită a perimetrului cranian cu mărirea adesea subnormală a capului sunt asociate cu funcția cognitivă săracă către vârsta de 8 ani.

Concluzii

1. Diagnosticul EHI nu întotdeauna se sprijină pe criteriile internaționale, îndeosebi în majoritatea centrelor perinatologice de nivelul II și I.

2. Prevalența dizabilității severe la copiii care au suferit un eveniment hipoxic la naștere a alcătuit 34,48% cazuri, manifestată preponderent prin paralizie cerebrală infantilă sau combinată cu alte comorbidități neurologice.

3. Dezvoltarea neurologică la acești copii este compromisă, preponderent pe seama domeniului expresiv (62,07%), cognitiv (48,27%) și mai puțin motor (34,48%), retardul sever a fost întâlnit în jur de 30% de cazuri pentru fiecare din domeniile menționate.

4. Monitoringul creșterii perimetrului cranian în caz de encefalopatie neonatală ajută de a detecta precoce încetinirea creșterii lui care este asociată cu severitatea patologiei neurologice.

Bibliografie

1. Lawn JE, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ* 2005;83:409-17. 2.
2. Lawn JE, Lee AC, Kinney M, et al. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107:Suppl 1:S5-18, S19
3. Lawn JE. 4 million neonatal deaths: an analysis of available cause-of-death data and systematic country estimates with a focus on birth asphyxia. Thesis submitted toward the degree of Doctor of Philosophy. University College London, Volume I of II, 187 pages
4. Lee Anne CC, Kozuki Naoko, Blencowe Hannan, Vos Theo, Bahalim Adil et al. Intrapartum-related neonatal

tal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric Research*. Volume 74, number s1. December 2013, pages 50-72

5. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–42.

6. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.

7. ACOG Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. *Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology*. Washington, DC: ACOG, 2003.

8. Task Force American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Pediatrics. *Neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Defining the pathogenesis and pathophysiology*. American College of Obstetrics and Gynecology 2003.

9. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319:1054–9.

10. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:156–66

11. Robertson Charlene, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health* 2006;11(5):278-282.

12. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006

13. *Deficiences ou handicap d'origine perinatale. Depistage et prise en charge*. INSERM (Institut National de la Sante et de la recherche medicale). Expertise collective. Chapitre 4. Impact des événements périnataux à court et moyen termes. 245 pages.

14. Barnes Patrick D. Neuroimaging in the evaluation of pattern and timing of fetal and neonatal brain abnormalities. Chapter 18 in *Fetal and neonatal brain injury* 4th edition, ed. David K. Stevenson, William E. Benitz, Philip Sunshine et al. Published by Cambridge University Press. 2009. P. 209-232

15. MacLennan AH, Stanley E., Blair F. The origins of cerebral palsy – a consensus statements. *Med J Aust*. 1995;162:85-90

16. Allen Marilee C. *Avery Neonatal diseases*. Chapter 38. Outcome and Follow up of High-Risk Infants. P. 413-430.

17. 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

18. McIntyre S, Blair E, Badawi N, Keogh J, Nelson KB. Antecedents of cerebral palsy and perinatal death in term and late preterm singletons. *Obstet Gynecol* 2013;122:869-77

19. Ishikawa T., Ogawa Y., Kanayama M. et al. Long term prognosis of asphyxiated full term newborns with CNS complications. *Brain Dev* 9:48, 1987

20. Badawi N, Felix JE, Kurinczuk JJ, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:293-8.

21. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Outcome at 3,5 years. *Dev Med Child Neurol*. 27:473.1985

22. De Vries Linda S. Hemorrhagic lesions of the central nervous system. Chapter 24 in *Fetal and Neonatal Brain Injury*. 4th edition, ed. David K. Stevenson, William E. Benitz, Philip Sunshine et al. Published by Cambridge University Press. 2009. P. 285-297

23. Vexler S. Zinaida, Ferreiro Donna M., and Shimotake Janet. Chapter 3. Cellular and molecular biology of hypoxic-ischemic encephalopathy in Fetal and Neonatal Brain Injury. 4th edition, ed. David K. Stevenson, William E. Benitz, Philip Sunshine et al. Published by Cambridge University Press. 2009. P. 38-47

24. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics* 81:657,1988

25. Hannah C., Glass. Neonatal seizures Advances in mechanism and management; *ClinPerinatol* 41 (2014) 177-190

26. Mencher LS, Mencher GT. Neonatal asphyxia, definitive markers and hearing loss. *Audiology* 1999, 38 : 291-295

27. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* Feb; 2002 140(2):165-170

28. Дрожжина О.А., Ипполитова Л.И., Якунинская А.М. и др. Анализ физического развития и структура заболеваемости детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах [Электронный ресурс]. *Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко*. <http://www.airspb.ru>

29. Claudine Amiel-Tison, Julie Gosselin, Claire Infante-Rivard. Head growth and cranial assessment at neurological examination in infancy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Volume 44, Issue 9, pages 643–648, September 2002

30. Barbier A, Boivin A, Yoon W, Vallerand D, Platt RW, Audibert F et al. 2013. New reference curves for head circumference at birth, by gestational age. *Pediatrics* 131:1158–67.

31. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioğlu MM, Akın MA, Coban D, Gokoglu S et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 4:132–9. 2012.

32. Chung S. Small head size. *Neurology Now* 5(5):15. 2009.

33. Ashwal S, Michelson D, Plawner L & Dobyns W. Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). *Neurology* 73:887–97, 2009.

Dorina Rotaru¹, Elena Braila¹, Ludmila Pînzari¹, Victoria Antoci², Galina Baleanu², Aliona Condorachi²,
Zinaida Balea², A. Caraman¹

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ȘI PARACLINICE A MENINGITEI NEONATALE DE ORIGINE BACTERIANĂ

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

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

SUMMARY

PARTICULARITIES OF CLINICAL COURSE AND LABORATORY DATA OF NEONATAL BACTERIAL MENINGITIS

Background. Neonatal meningitis is the inflammation of meninges which usually occurs in the first 30 days of life. However, in neonatal intensive care units and increased availability of antibacterial drugs and supportive care, neonatal meningitis is still a serious disease with high morbidity and mortality rates.

Objective: determine the structure of causative pathogens of meningitis in neonates.

Goal: determination of the incidence, of clinical and laboratory evolution of neonates meningitis with determination of the causative pathogens structure and susceptibility to the antibiotic.

Materials and methods: the study case has been done on 72 children with IMSP IMC with suspects of diagnostic on neonatal meningitis, being divided in two groups: 1st group - 22 children with confirmed diagnosis of meningitis, confirmed by LP and 2d group- 51 children with suspects of meningitis, the diagnosis of meningitis was ruled out based on the results LP.

Obtained results: In group I and group II children and determined statistical differences in mean birth weight category 1675,45 g (+/-609,187) vs 1808,08 g. (+/-779,048) ($p=0,382$), the average gestation period (31,68 gestational age (+/-3,61) vs 32,73 gestational age (+/-4,73) ($p=0,43$) and the day of onset of clinical signs 16,91(+/-13,51) vs 16,16(+/-11,82) ($p=0,812$). Clinical signs that was prevailing was 72,7% of respiratory insufficiency, 54,5% of seizures, 50% of fever, 27,3% fontanelle bulging ($p<0,05$).. Following the laboratory investigations was determined a tendency to leukocytosis, the average rate of leukocytes being $19,395 \times 10^9$ (+/- 12,603SD) ($p<0,05$) and the hypothermia determined in 31,8% of cases ($p<0,00$). In 25% cases it was found the same pathogen in blood culture and CSF.

Conclusion: Neonatal bacterial meningitis is a common pathology premature babies in particular ELBW, as clinical and laboratory signs are common to other diseases in the neonatal period. LP remains the gold standard for the diagnosis and treatment of bacterial meningitis. The causative agents of neonatal meningitis were gram negative bacteria that showed a higher sensibility than aminoglycosides, carbapenems and fluoroquinolones, which allows their empirical therapy use.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГИТА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Неонатальный менингит это воспаление мозговых оболочек, что обычно происходит в течение первых 30 дней жизни. Несмотря на успехи в неонатальных отделениях интенсивной терапии и повышенной доступности к антибактериальным препаратам и поддерживающей терапии, неонатальный менингит по-прежнему является серьезной патологией с высокими показателям заболеваемости и смертности.

Цель исследования: определение структуры патогенных агентов, вызывающих менингит у новорожденных. Определение частоты, эволюции клиники и параклинических исследований при неонатальном менингите с определением структуры патологических агентов и их чувствительность к антибиотикую.

Материалы и методы : исследование было проведено на 72 детей из НИИЗМиР разделенных на 2 группы : I группа 22 ребенка с подтвержденным диагнозом менингита, подтверждено при люмбальной пункции и II группа из 51 ребенка, у которых диагноз : Менингит- был исключен на основании результатов поясничной пункции.

Полученные результаты: В I и II группе детей были определены статистические различия в средней весовой категории при рождении 1675,45 г (+/-609,187) vs 1808,08 г. (+/-779,048) ($p=0,382$), средний гестационный возраст (31,68 г.в (+/-3,61) vs 32,73 г.в.(+/-4,73) ($p=0,43$) и день появления клинических признаков 16,91(+/-

13,51) vs 16,16(+/-11,82) ($p=0,812$). Превалировали клинические признаки дыхательной недостаточности в 72,7% случаев, болезнь гиалиновых мембран 77,2%, судороги 54,5%, температура 50%, выбухание родничка 23,3% ($p<0,05$). В результате лабораторных исследований была определена тенденция к лейкоцитозу со средним количеством лейкоцитов $19,395 \times 10^3$ (+/- 12,603) ($p 0,05$) и гипонатриемии в 31,8% случаев ($p 0,00$). В 25% случаев тот же возбудитель был обнаружен в культуре крови и спинномозговой жидкости. Бактериологические результаты - в 100% случаев была обнаружена грамотрицательные флора.

Выводы: Бактериальный менингит - это распространенная патология недоношенных, в частности встречается у детей с ОНМТ, клинические и лабораторные признаки являются общими для других заболеваний в неонатальном периоде. Поясничная пункция остается золотым стандартом в диагностике и специфическом лечении. Патогенные возбудители были грамотрицательные бактерии, которые показали повышенную чувствительность к аминогликозидам, карбапенемам и фторхинолонам, что позволяет использовать их в эмпирической терапии.

Introducere. Meningita neonatală este inflamarea meningelui care apare de obicei în primele 30 de zile de viață [1]. În ciuda progreselor terapiei intensive neonatale și disponibilității crescute a medicamentelor antibacteriene, meningita neonatală este încă o boală gravă, cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate. Infecțiile nosocomiale rezistente la antibiotice prezintă un risc semnificativ pentru nou-născuții prematuri. [2-8]. Incidența globală a meningitei bacteriene neonatale nu s-a schimbat în ultimii 20 de ani: 0,22 cazuri la 1000 născuți-vii în anii 1985- 1987, față de 0,21 cazuri la 1000 născuți-vii în 1996-1997 [9]. Greutatea mică la naștere (GMN) și prematuritatea s-au dovedit a fi asociate cu o incidență de zece ori mai mare (2,5/1000 născuți-vii). Nou-născuții cu GMN prezintă un risc de 3 ori mai mare de a se îmbolnăvi de meningită comparativ cu cei a căror greutate la naștere este ≥ 2500 g. [10]

Etiologia. În 35% cazuri meningita este provocată de bacterii gram negative (*E. Coli*, *Klebsiela*, *Ps. aeruginosa*) și 65% de bacterii gram pozitive (streptococul grupului B). În țările industrializate în timp a avut loc o schimbare a organismelor ce cauzează meningita. *E. coli* a fost cauza principală de meningită, infectarea cu stafilococi coagulazo-negativi este mai frecvent observată la nou-născuții prematuri care necesită spitalizare prelungită (tab.1) [11,12,13].

Focarul primar poate fi localizat în sânge sau pulmon, diseminarea procesului are loc hematogen, astfel infecția pătrunde în măduva spinării. În cele din urmă, se răspândește până la creier, unde aceasta devine fatală. Evoluția meningitei bacteriene la nou-născut are anumite particularități față de meningita la copilul mare sau adult. Însă, patogenia meningitei neonatale este similară, și include: prezența exsudatului purulent în meninge și pe suprafețele ependimale ale ventriculelor, inflamației perivascularare și edemului cerebral. La sugari conținutul purulent se poate acumula în cantități semnificative în spațiul subarahnoidian și cisternele bazale. Deoarece fontanelele sunt deschise, exsudatul purulent se acumulează la baza creierului, fără a provoca o creștere semnificativă a presiunii intracraniene. Conținutul purulent împiedică fluxul LCR, prin apeduct sau orificiul ventriculului IV, rezultatul fiind dezvoltarea hidrocefalei.

Tabel 1
Cauzele bacterine a meningitelor neonatale în Dallas, Texas anii 1969-1989

Organisms	Isolation rate, %
Gram-negative bacteria	35
<i>Escheria coli</i>	19
<i>Klebsiella species</i>	8
Other gram-negative rods	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	1
Gram-positive bacteria	65
Group B <i>Streptococcus</i>	53
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	less than 1
<i>S. aureus</i>	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	7
Enterococci	2
<i>S. pneumoniae</i>	1

Adapted from Saez-Llorens and McCracken [7].

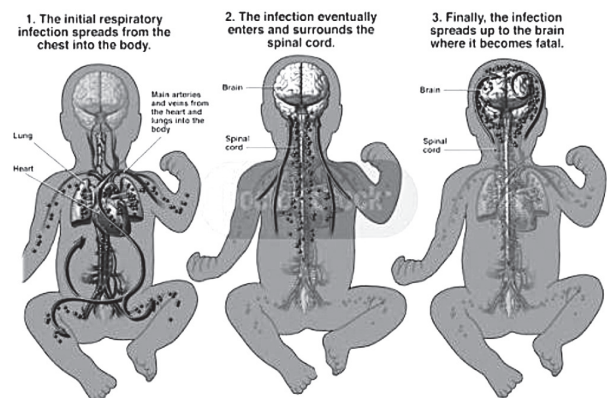


Figura 1. Fiziopatologia meningitei la nou născuți.

Evoluția clinică. La copiii născuți la termen cele mai frecvente caracteristici clinice au fost febra (39%), statut clinic sărac (25%), dereglări de alimentare (16%), în timp ce la copiii prematuri cu meningită se atestă mai frecvent, statut clinic sărac (74%), hipotonie (11%) și cianoză (7%). [10]. Alte semne clinice de meningită au fost apneea, convulsiile, hipoglicemia, greața, diareea și icterul [14].

Datele de laborator: Având în vedere că semnele clinice și cele de laborator sunt nespecifice și similare cu cele observate în sepsis, este necesar un test de diagnosticare specific. Examinarea lichidului cefalorahi-

dian prin puncție lombară (LP) este în prezent testul standard de aur pentru a face un diagnostic definitiv de meningită bacteriană. Valorile LCR variază în funcție de vârsta gestațională a nou-născutului. În general, valorile leucocitelor sunt aceleași atât la copilul la termen cât și la prematur, însă la prematuri bariera hemato-encefalică este mult mai permeabilă și concentrațiile de proteine și glucoză pot fi mai crescute. Scăderea nivelului de glucoză, creșterea proteinei și pleiocitoza sunt specifice mai mult pentru meningita cauzată de bacterii gram negative și virusuri (HSV), decât pentru bacterii gram pozitive. Doar dacă toți 3 parametri au valori normale putem exclude meningita, un singur parametru nu ne confirmă absența infecției.

La 50% din copiii cu meningită bacteriană se pot atesta culturi de sânge negative. În ultimele decenii în țările dezvoltate rata mortalității prin meningită bacteriană printre nou-născuți a scăzut de la \approx 50% la mai puțin de 10%, ca urmare a progreselor în domeniul îngrijirilor perinatale. Sugarii cu cultură LCR pozitivă, au avut un prognostic mai rezervat. Printre nou-născuții cu o cultură LCR pozitivă, rata mortalității a fost de 20,5%, față de doar 5,6% dintre cei cu o cultură LCR negativă [13,15]. Un studiu de supraveghere efectuat în 2000 și 2001 a arătat o rată de mortalitate de 12,4% pentru meningita cu *Streptococcus B* în Anglia și Irlanda, precum și de 8% în USA.

Complicațiile meningitei bacteriene la nou-născuți continuă să fie o cauză importantă de handicap. Principala complicație observată au fost convulsiile. Nou-născuții cu greutatea la naștere <1500 g au prezentat o frecvență semnificativ mai mare de hemoragie intracraniană. Ventriculita este o complicație frecventă a meningitei neonatale și este raportată în 40-90% din cazuri, mai ales la copiii cu bacterii persistente în LCR. Hidrocefalia este adesea asociată cu ventriculita sau hemoragia intraventriculară. Dizabilitățile depistate pe termen lung – 5 ani au inclus: hidrocefalia, retard în dezvoltare, paralizie cerebrală, convulsii care necesită terapie anticonvulsivantă, scăderea acuității vizuale și, cel mai frecvent, surditate neurosenzorială.

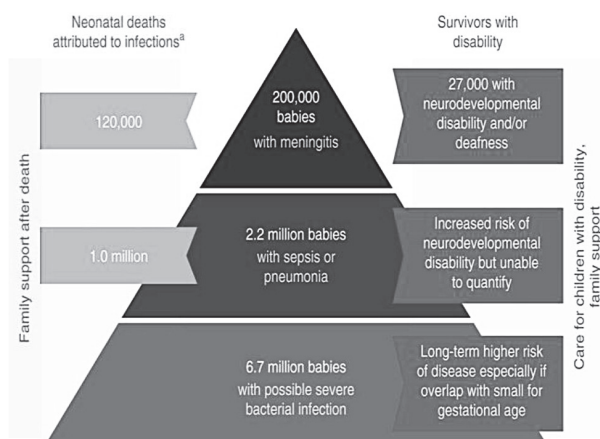


Fig. 2. Piramida infecțiilor în perioada neonatală.

Obiectivul studiului: determinarea structurii agenților patogeni cauzali ai meningitei la nou-născuți.

Scopul studiului: determinarea incidenței, evoluției clinice și paraclinice a meningitei neonatale. Elaborarea terapiei antibacteriene empirice în caz de meningită bacteriană în baza identificării structurii bacteriologice a agenților patogeni cu studiul sensibilității și rezistenței lor la antibiotice

Material și metode: s-a efectuat un studiu clinic retrospectiv caz-control în care au fost incluși 72 de copii din secția de Prematuri a clinicii IMSP IMC cu diagnosticul de suspexie la meningită neonatală, perioada de studiu - anii 2014-2016. Copiii au fost divizați în 2 loturi: lotul I de studiu a inclus 22 copii cu diagnosticul confirmat de meningită neonatală și lotul II de control care a inclus 51 copii la care diagnosticul de suspexie la meningită neonatală, a fost infirmat în baza rezultatelor puncției lombare. Pentru studiu au fost analizați atât parametrii clinici, precum antropometria (greutatea corporală, perimetrul cranian, lungimea), termenul de gestație (TG), semnele clinice, cât și parametrii paraclinici, cum ar fi hemoleucograma completă, proteina C-reactivă, echilibrul acido-bazic, lichidul cefalorahidian (LCR) (examinarea fizică, biochimică și citologică) și hemocultura. Pentru analiza statistică a datelor a fost utilizată metoda statistică Pearson Chi-Square Test și T Test.

Rezultatele obținute: În lotul I de copii greutatea medie la naștere a fost de 1675,45 g (+/-609,187 SD), care în 50% cazuri a fost pe contul copiilor cu GFMN, în lotul de control greutatea medie la naștere a fost de 1808,08 g (+/-779,048 SD), fără diferență statistică în ambele loturi. În categoria termenul de gestație mediu la fel nu s-au determinat diferențe statistice, pentru lotul I media TG a fost de 31,68 s.g. (+/-3,61 SD) vs lotul II - 32,73 s.g. (+/-4,73 SD) ($t=0,709$, $p=0,43$). Ziua de debut a simptomelor de meningită pentru ambele loturi practic a fost similară 16,91 (+/-13,51 SD) vs 16,16 (+/-11,82 SD) ($t=-0,239$, $p=0,812$). Nici o diferență statistică nu s-a determinat nici la categoria zile spitalizare: media în I lot a fost de 45 de zile (+/-28,362 SD) față de lotul II unde a constituit 39,41 zile (+/-25,527 SD) ($t=-0,830$, $p=0,409$). Letalitatea în lotul I a fost mai mare, reprezentând 22,7% (5 copii) față de 5,8% (3 copii) în lotul II, cu diferență statistică ($\chi^2=6,233$, $p<0,05$) (tab.2).

Patologiile asociate. Analizând datele comorbidițiilor, am determinat că în lotul I prevalează pneumonia în 86,4 % cazuri, comparativ cu 66,7% în lotul II, fără diferență statistică ($p=0,08$). Pe locul doi între patologiile asociate s-a aflat sindromul detresei respiratorii -77,2% cazuri (17 copii) în lotul I și 50,9 % cazuri (26 copii) în lotul II ($p<0,05$). Sepsisul precoce s-a plasat pe locul III printre patologiile asociate meningitei- 45,5% cazuri (10 copii) în lotul I și 15,7% cazuri (8 copii) în lotul II ($p<0,01$). Pe locul patru în structura patologiilor asociate au fost hemo-

ragiile intraventriculare (HIV), care au fost identificate în 40,9% cazuri (9 copii) la copiii cu diagnosticul de meningită, comparativ cu 25,5% (13 copii) în lotul II de control ($p < 0,01$). Semnele clinice caracteristice pentru HIV sunt similare cu cele ale diagnosticului de

meningită care au și impus efectuarea puncției lombare pentru excluderea diagnosticului de meningită. Sepsisul tardiv a avut o incidență de 36,4% cazuri (8 copii) în lotul I vs 21,6% cazuri (11 copii) în lotul II fără diferență statistică ($p = 0,186$) (tab. 3).

Tabelul 2

Caracteristica generală a loturilor de studiu

Indicii		Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)	
		nr	%	nr	%
Greutatea la naștere $x^2=3,062$, $p=0,382$	<999 g	1	4.5	4	7.8
	1000-1499 g	11	50	16	31.4
	1500-2499 g	8	36.4	20	39.2
	>2500 g	2	9.1	11	21.6
Greutatea medie la naștere: $t=0,709$, $p=0,43$		1675,45 (+/-609,187SD)		1808,08 (+/-779,048SD)	
TG $x^2=5,219$, $p=0,159$	<28 s.g.	2	9.1	6	11.8
	28-31 s.g.	12	54.5	14	27.5
	32-36 s.g.	5	22.7	16	31.4
	>37 s.g.	3	13.6	15	29.4
TG mediu $t=0,983$, $p=0,329$		31,68(+/-3,61SD)		32,73(+/-4,73SD)	
Modul de naștere $x^2=0,034$, $p=0,855$	o/c	10	45.5	22	43.1
	natural	12	54.5	29	56.9
Media zilei de debut a meningitei $t=-0,239$ $p=0,812$		16,91(+/-13,51SD)		16,16(+/-11,82SD)	
Zi/patt=-0,830, $p=0,409$		45(+/-28,362SD)		39,41(+/-25,527SD)	
Letalitatea $x^2=6,233$ $p < 0,05$		5 (22,7%)		3 (5,8%)	

Tabelul 3

Patologiile asociate meningitei neonatale

Diagnosticul	Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		P
	Nr	%	Nr	%	
Pneumonie	19	86,4	34	66,7	$x^2=2.998$, $p=0,08$
SDR	17	77,2	26	50,9	$x^2=4.389$, $p < 0,05$
Sepsis precoce	10	45,5	8	15,7	$x^2=7.331$, $p < 0,01$
Sepsis tardiv	8	36,4	11	21,6	$x^2=1.747$, $p=0,186$
EUN	5	22,7	5	9,8	$x^2=2.171$, $p=0.141$
HIV gr 1-2	6	27,2	13	25,5	$x^2=15.417$, $p < 0,01$
HIV gr 3-4	3	13,6	0	0	
Anomalia SNC	2	9,1	3	5,9	$x^2=0.248$, $p=0.618$

Evoluția semnelor clinice. În urma analizei datelor clinice s-a determinat o diferență statistică între loturi la următoarele semne clinice: febra (prezentă în 50% cazuri în lotul I, vs 21,6% în lotul II), insuficiența respiratorie (în 72,7% cazuri în lotul I vs 47,1% lotul II), convulsii (54,5% în lotul de studiu, comparativ cu 27,5% lotul de control), bombarea fontanelei (în 27,3% cazuri în lotul I vs 7,8% lotul II) ($p < 0,05$). (tab.4)

Investigațiile clinice. În urma studiului efectuat asupra hemoleucogramei complete s-a determinat o tendință spre leucocitoză în lotul de studiu, media

leucocitelor fiind $19,395 \times 10^9$ (+/-12,603SD), comparativ cu lotul de control $13,920 \times 10^9$ (+/-8,170 SD), prezentând diferență statistică ($p < 0,05$). Raportul neutrofilelor imature/ mature I/T $> 0,2$ a fost aproximativ identic în ambele loturi 40,9% pentru lotul I și 41,2% pentru lotul II. Diferențe statistice nu s-au înregistrat nici la media hemoglobinei, ce a constituit în lotul de studiu $135,36$ (+/-34,667 SD) vs $135,36$ (+/-34,667 SD) în lotul de control, nici la media de trombociti: $266,21$ (+/-146,996 SD) pentru lotul I vs $255,75$ (+/-117,284 SD) pentru lotul II.

Evoluția semnelor clinice

	Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		P
	Nr	%	Nr	%	
Febră	11	50	11	21.6	$\chi^2=5,901, p<0,05$
Detresă respiratorie	16	72.7	24	47.1	$\chi^2=4,088, p<0.05$
Convulsii	12	54.5	14	27.5	$\chi^2=4.920, p<0.05$
Bombarea fontanelii	6	27.3	4	7.8	$\chi^2=4.908, p<0.05$
Vomă	6	27.3	5	9.8	$\chi^2=3.665, p=0.056$
Apnee	9	40.9	12	24	$\chi^2=2,114, p=0,146$
Desaturații	15	68.2	23	45.1	$\chi^2=3,282, p=0,07$
Sindrom hemoragic	8	36.4	10	19.6	$\chi^2=2.323, p=0.127$
Somnolență	7	31.8	10	19.6	$\chi^2=1.283, p=0.130$
Intoleranță alimentară	11	50	16	31.4	$\chi^2=2.288, p=0.130$
Icter	9	40.9	21	41.2	$\chi^2=0.000, p=0,983$
Iritabilitate	5	22.7	11	21.6	$\chi^2=0.012, p=0.913$
Hepatosplenomegalie	11	50	14	27.5	$\chi^2=3.47, p=0.062$
Necesitate în suport respirator	13	59.1	21	41.2	$\chi^2=1.982, p=0.159$

Datele investigațiilor de laborator

Indicii	Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		p
	Nr	%	Nr	%	
Leucopenie	1	4,5	4	7,8	$\chi^2=2.994, p=0.229$
Nr normal de leucocite	12	54,5	36	70,6	
Leucocitoză	9	40,9	11	21,6	
Media Nr. de leucocite x 10 ⁹	19,395(+/-12,603SD)		13,920(+/-8,170 SD)		$t=2.214, p<0.05$
Numărul absolut de neutrofile (ANC)	11503,45 (+/-8851,475 SD)		8821 (+/-6926,618 SD)		$t=1.393, p=0.168$
Raportul neutrofile imature/ mature I/T < 0.2	9	40.9	21	41.2	$\chi^2=0.00, p=0.983$
Raportul I/T >0.2	13	59.1	30	58.8	
Raportul I/T	0,2423(+/-0,1224 SD)		0,221(+/-0,1176 SD)		$t=0.701, p=0.494$
Hemoglobina gr/l	135,36(+/-34,667 SD)		135,36(+/-34,667 SD)		$t=1.350, p=0.181$
Trombocitele <150 x 10 ⁹	4	18.2	4	7.8	$\chi^2=1.684, p0.194$
Media Nr Trombocite x 10 ⁹	266,21(+/-146,996 SD)		255,75(+/-117,284 SD)		$t=0.296, p=0.769,$
Timpul de coagulare >6'	2	9.1	4	7.8	$\chi^2=0.032, p=0.859$
Proteina C-reactivă >12 mg/l	9	40.9	12	23.5	$\chi^2=2.266, p=0.132$
Glicemia (mmol/l)	4,43(+/-2,077 SD)		4,46(+/-2,140 SD)		$t=0.069, p=0.945$
• Hipoglicemia	2	9.1	8	15.7	$\chi^2=0.916, p=0.632$
• Normoglicemia	15	68.2	35	68.6	
• Hiperglicemia	5	22.7	8	15.7	
Hiponatriemia	7	31.8	1	2	$\chi^2=15.509, p<0.00$
Na seric normal	13	59.1	48	94.1	
Hiponatriemia	2	9.1	2	3.9	
Na ⁺ seric (mmol/l)	135,54(+/-12,028 SD)		140,18(+/-5,019 SD)		$t=1.743, p=0.094,$
Acidoză metabolică	12	54.5	17	33.3	$\chi^2=2.888, p=0.089$

Proteina C-reactivă pozitivă (>12 mg/l) s-a determinat în 40,9 % cazuri (9 copii) în lotul de studiu față de 23,5% (12 copiii) în lotul de control, fără diferență statistică (p=0,132). În ambele loturi copiii au menținut nivele normale ale glicemiei în 68,2% cazuri

în lotul I și 68,6% în lotul de control, fără diferență statistică (p=0,632). Analiza echilibrului acido-bazic (EAB) a evidențiat acidoză metabolică în 54,5% cazuri în lotul de studiu, comparativ cu 33,3% în lotul de control, fără diferență statistică (p=0,089). Hipona-

triemia a fost înregistrată în 31,8 % cazuri (7 copii) în lotul copiilor cu meningită, comparativ cu 2 % cazuri (1copil) în lotul de control, prezentând diferență statistică ($p<0,00$) (tab. 5).

Rezultatele analizei LCR la compartimentul biochimic și citologic au arătat că la copiii cu meningită media citozei în LCR inițial a fost de 1117.50 cel/ml (± 306.811 SD) ($p<0.001$) cu o creștere maximă medie până la 2113,55 cel/ml ($\pm 2367,630$ SD) și menținerea citozei crescute în LCR final în 27,8% vs de lotul de control unde media citozei a constituit 35,69 cel/ml ($\pm 74,268$ SD), prezentând diferență statistică

pentru toate loturile de studiu. Media glucozei în lotul de studiu a constituit 1,523 mmol/l (± 0.664 SD) în LCR inițial, fără oscilații evidente în LCR maximal și final, iar în lotul de control a fost de 2,553 mmol/l ($\pm 1,260$ SD), prezentînd deviere statistică. Media nivelului de proteină în LCR din lotul de studiu a constituit în LCR inițial 1.554g/l (± 2.878 SD) ($p<0,05$), cu menținerea acestui nivel ridicat în LCR maximal 1,186 g/l ($\pm 0,986$ SD) $p<0,00$ precum și în cel final - 1,360 g/l ($\pm 1,750$ SD) ($p<0,06$), fiind prezentă diferența statistică față de lotul de control unde media a fost de 0,271g/l($\pm 0,264$ SD) (vezi fig. 3 și 4).

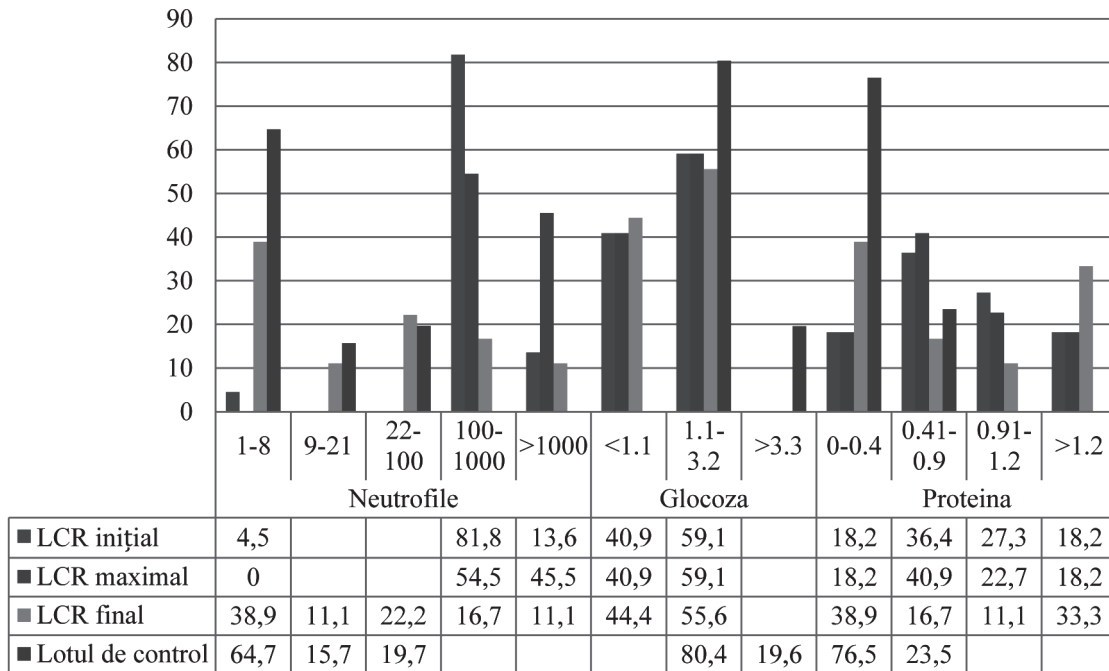


Fig. 3. Evoluția parametrilor LCR în loturile de studiu

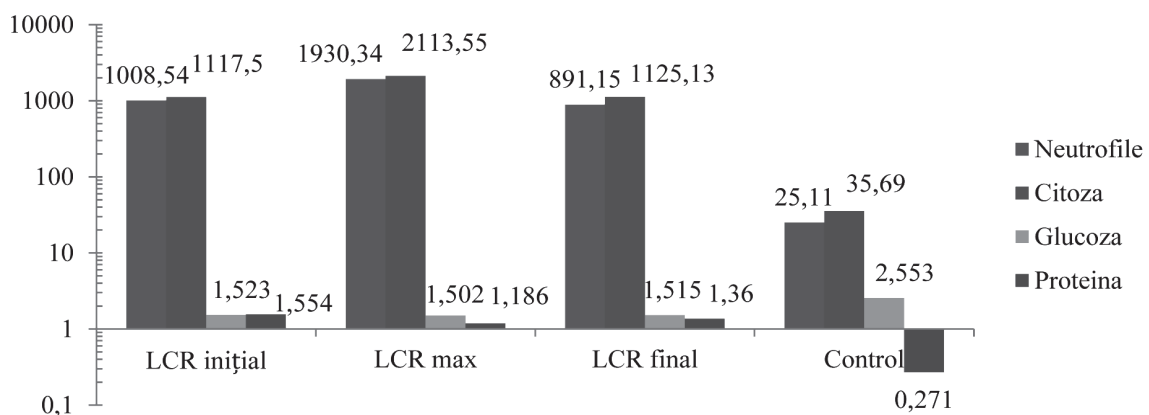


Fig. 4. Evoluția parametrilor LCR în lotul de studiu vs lotul de control

Rezultatele hemoculturii colectate în momentul suspexției diagnosticului de meningită a evidențiat că în 59,1% cazuri (13 copii) în lotul I și 94,1% cazuri (48 de copii) în lotul II hemocultura a fost sterilă și

doar în 40,9% cazuri (9 copii) în lotul I de studiu vs 5,9% (3 copii) cazuri în lotul de control au fost determinate hemoculturi pozitive cu o diferență statistică ($p<0,00$).

Rezultatele culturilor sângelui și a lcr în loturile de studiu

Indicii		Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		P
		nr	%	nr	%	
Hemocultura	sterilă	13	59,1	48	94,1	p<0,00
	pozitivă	9	40,9	3	5,9	
LCR inițial	sterilă	10	45,5	51	100	p<0,00
	pozitivă	12	54,5	0	0	
LCR final	sterilă	13	72,2	51	100	p<0,00
	pozitivă	5	27,8	0	0	

Tabelul 7

Structura bacteriologică a hemoculturii și lcr în lotul i de studiu

Agenții patogeni	Hemocultura		LCR inițial		LCR final	
	Nr	%	Nr	%	Nr	%
<i>Ac. baumannii</i>	4	44,4	7	58,3	2	40
<i>S.epidermitis</i>	2	22,2				
<i>S. saprofiticus</i>	3	33,3				
<i>E. cloaca</i>			2	16,6	2	40
<i>Ps. aeruginosa</i>			1	8,3		
<i>E. coli</i>			1	8,3		
<i>Kl. pneumoniae</i>			1	8,3	1	20
Total	9	100	12	100	5	100

Studiul bacteriologic al LCR a determinat că în lotul I de studiu în 54,5% cazuri (12 copii) culturile au fost pozitive, dintre care în 25% cazuri (4 copii) au avut agent etiologic similar cu cel determinat în he-

mocultură (tab. 7). Examinarea bacteriologică a LCR final în lotul I de studiu a determinat că în 27,8% cazuri (5 copii) cultura pozitivă a persistat, 4 totodată din acești copii (80% cazuri) au decedat.

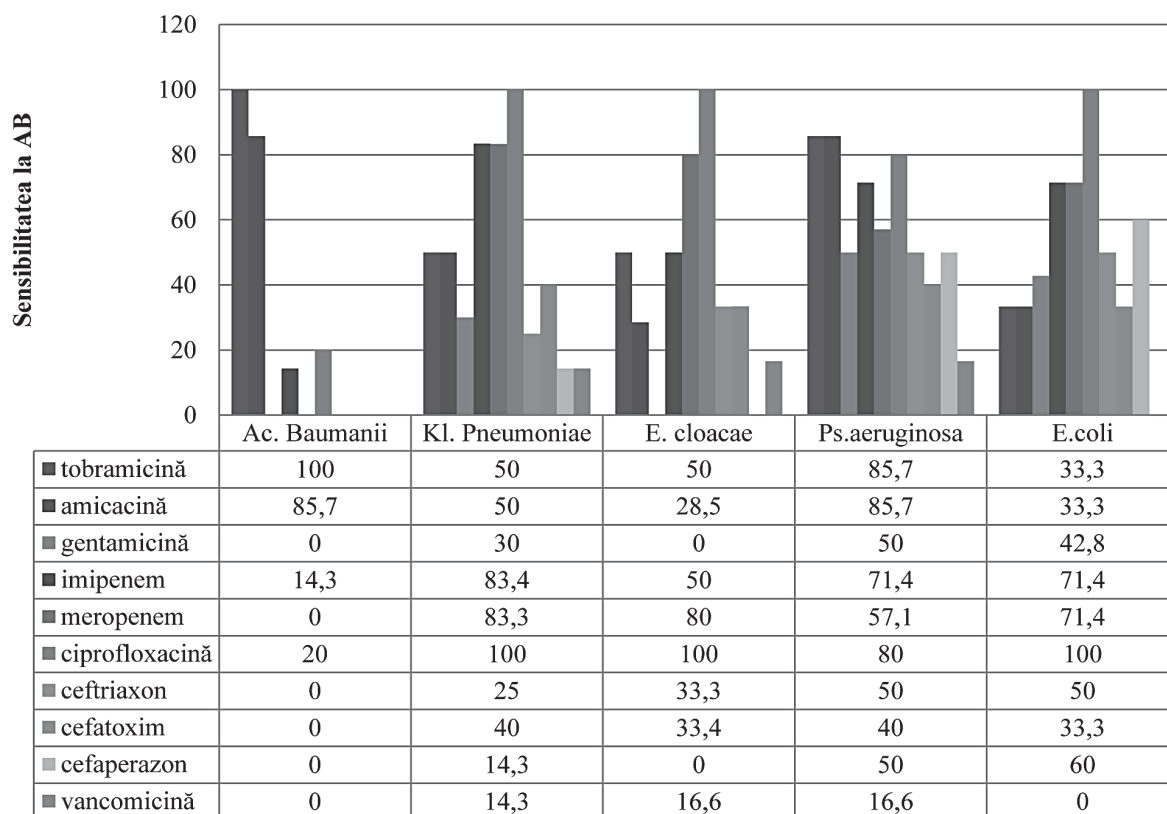


Fig. 5. Reprezentarea grafică a sensibilității la antibiotice în funcție de agentul patogen depistat în LCR

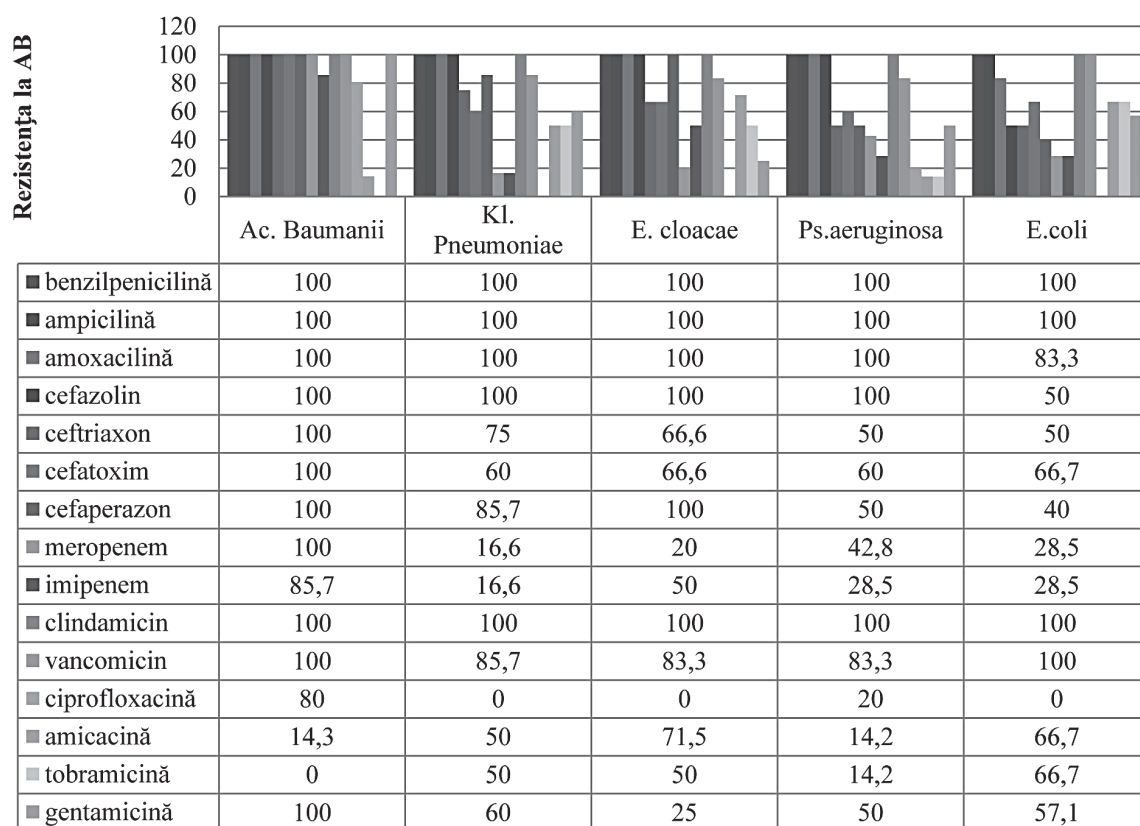


Fig. 6. Reprezentarea grafică a rezistenței la antibiotice în funcție de agentul patogen depistat în LCR

Structura bacteriologică a LCR a evidențiat că primul loc ca frecvență a revenit agentului etiologic al meningitelor *Ac. baumannii* – 58,3% cazuri (7 copii), care în 4 cazuri (57,1%), a fost determinat în hemocultură și a persistat în 28,5% cazuri (2 copii) în proba de LCR final (ambii copii au decedat -100%). Pe locul doi printre agenții cauzali ai meningitelor s-a situat *E. Cloacae* cu o incidență de 16,6% cazuri (2 copii), care a persistat în 100% cazuri (2 copii) în LCR final (ambii copii au decedat -100%). Pe locul trei în proporții similare câte 8,3% cazuri (câte1 copil) au fost depistați *Ps. aeruginosa*, *E. coli* și *Kl. pneumoniae*. Agentul patogen *Kl. pneumoniae* la fel a persistat în LCR final în 100% cazuri (1 copil) care în final s-a soldat cu decesul copilului.

Ac. baumannii prezintă o sensibilitate în 100% cazuri la tobramicină și în 85,7% cazuri la amikacină și o rezistență de 100 % la peniciline, cefalosporine, aminoglicozide anume gentamicină, carbapeneme și glicopeptide (vancomicină).

Kl. pneumoniae prezintă o sensibilitate de 100% cazuri la ciprofloxacină, de 83,4% la meropenem și imipenem și o rezistență de 60-100% la cefalosporine și în 85,7% cazuri la glicopeptide, rezistența la aminoglicozide (tobramicină și amikacină) prezintă 50%.

E. cloacă are o sensibilitate de 100% cazuri la ciprofloxacină, în 80% cazuri la meropenem cu o rezistență de 100% la peniciline, licozamide, de la 66,6% la 100% la cefalosporine. *Ps.aeruginosa* a prezentat

o sensibilitate de 85,7% la amikacină și tobramicină, în 80% la ciprofloxacină și de 71,4 % la imipenem cu o rezistență de 100% la peniciline, clindamicină, în 50-100% la cefalosporine și în 83,3% la vancomicină. *E.coli* a prezentat o sensibilitate de 100% la ciprofloxacină, de 71,4% la imipenem și meropenem și o rezistență de 100% la vancomicină și clindamicină, de 83,3% spre 100% la peniciline, în 50% - 66,7% cazuri la cefalosporine (fig. 5, 6).

Durata medie a terapiei antibacteriene în lotul de studiu a fost mai lungă comparativ cu lotul de control - 36,18 zile (+/-22,075 SD) comparativ cu 24,88 zile (+/-21,099 SD) ($p<0,05$), de asemenea și numărul de scheme de terapii antibacteriene utilizate în lotul de studiu a fost mai mare comparativ cu lotul de control 3,45(+/-1,299 SD) vs 2,49(+/-1,580 SD) ($p<0,05$).

La copiii decedați la care agentul patogen a persistat în LCR final (5 copii) antibioterapia indicată a coincis în 40% (2 copii) cazuri cu rezultatele sensibilității, în celelalte 60% cazuri (3 copii) agenții patogeni depistați *Ac. baumani* și *Kl. pneumoniae* au fost sensibili doar la tobramicină și amikacină, dar decesul la acești copii a survenit până la aflarea rezultatului antibiogrammei. Luând în considerare faptul că în culturile bacteriologice din lotul de studiu au fost depistate bacterii gram negative, terapia antibacteriană a avut o durată și un număr de scheme de tratament antibacterian mai mare în lotul de studiu comparativ cu lotul de control ($p<0,05$) (tab. 8).

Terapia antibacteriană utilizată în loturile de studiu

	Lotul I de studiu (22 de copii)	Lotul II de control (51 de copii)	p
Durata medie de tratament (zile)	36,18(+/-22,075 SD)	24,88(+/-21,099 SD)	X ² =-2,071, p<0,05
Nr de scheme de antibiotice	3,45(+/-1,299 SD)	2,49(+/-1,580 SD)	X ² =2,517, p<0,05

Tabelul 9

Complicațiile neurologice și tratamentele specifice

	Lotul I de studiu (22 de copii)	
	Nr .	%
Convulsii	11	50
Hidrocefalie	10	45,4
Ventriculomegalie	1	4,5
Ventriculită	11	50
•Drenaj extern	5	22,7
•Șunt ventriculoperitoneal	1	4,5
Fără complicații	8	36,3

În lotul copiilor care au realizat meningită bacteriană doar 8 copii (36,3%) nu au dezvoltat complicații neurologice specifice, ceilalți 14 copii (63,4%) au dezvoltat așa complicații cum sunt: convulsiile - 11 copii (50%), ventriculita – 11 copii (50%), hidrocefalia – 10 copii (45,4%). Din totalul de 10 copii care au realizat hidrocefalie, 5 copii au necesitat drenaj extern (50%) și 1 copil (10%) a necesitat șunt ventriculoperitoneal.

Discuții.

Diagnosticul de meningită este cel mai frecvent stabilit în timpul primei luni de viață, comparativ cu orice altă perioadă ulterioară, și este asociat cu o morbiditate și mortalitate ridicată [18]. Nou-născuții cu GMN prezintă un risc de 3 ori mai mare de a suporta meningită comparativ cu cei a caror greutate la naștere este mai mare de 2500 g. La nou-născuții cu GFMN riscul de a realiza meningită este între 10 și 17 ori mai mare [2-4]. Datele studiului nostru au evidențiat că incidența meningitei în rândul copiilor cu masa <2500 g a fost de 90% (20 de copii), dintre care în 50% cazuri (11 copii) în rândul copiilor cu GFMN, rezultat ce corespunde datelor literaturii de specialitate. Prematuritatea precum și masa mică la naștere sunt factori de risc pentru a realiza meningită, termenul de gestație mediu fiind de 31,68 s.g.(+/-3,61SD), fără diferență statistică cu lotul de control (p=0,329). [1] Durata de spitalizare în ambele loturi a fost practic identică – 45 zile (+/-28,362) în lotul I vs 39,41 zile (+/-25,527) în lotul II (p=4), deoarece patologiiile asociate meningitei, cum sunt prematuritatea, sepsisul, SDR, HIV, EUN sunt patologii care determină o durată lungă de spitalizare. Letalitatea a fost mai mare în rândul copiilor cu meningită, ea reprezentând 22,7% (p<0,05).

Semnele și simptomele precoce ale meningitei neonatale sunt foarte nespecifice și nu pot fi distinse de cele ale septicemiei și ale altor cauze noninfecțioase, cum ar fi asfizia la naștere, sindromul de detresă

respiratorie și hipoglicemie [5, 17, 19]. Rezultatele studiului nostru au determinat că cele mai specifice și precoce semne în meningita bacteriană a fost detresa respiratorie, întâlnită în 72,7% cazuri (16 copii), urmată de febră- în 50% (11copii) și bombarea fontanelei - 27,3% (6 copii) (p<0,05) [2]. Celelalte simptome depistate, la fel întâlnite în meningită, nu au fost reprezentative, deoarece ele sunt caracteristice și altor patologii comune prematurilor, cum sunt pneumonia (86,4% lotul I vs 66,7% cazuri în lotul II), SDR (77,2% lotul I vs 50,9% în lotul II) (p<0.05), sepsisul precoce (45,5 % în lotul I vs 15,7% cazuri în lotul II) (p<0.01), sepsisul tardiv (36,4 % în lotul I vs 21,6% cazuri în lotul II), HIV (40,9% cazuri vs 25,5% lotul II) (p<0,01), EUN (22,7% în lotul I vs 9,8% cazuri în lotul II).

Pentru a stabili/confirma diagnosticul de meningită este necesar un indice ridicat de suspiciune de a realiza meningita, care la rândul său este susținut de investigațiile de laborator. Din datele de laborator reprezentative pentru meningită, s-a determinat o tendință spre leucocitoză, numărul mediu de leucocite în lotul de studiu a fost 19,395(+/-12,603SD), comparativ cu lotul de control 13,920(+/-8,170 SD) (p < 0,05), ceilalți parametri caracteristici pentru infecție, cum este PCR > 12mg/l determinată în 40,9 % cazuri în lotul I vs 23,5% cazuri în lotul II (p=0,132); raportul I/T > 0,2 au fost aproximativ identici în ambele loturi-40,9% pentru lotul I vs 41,2% în lotul II (p=0.983); trombocitopenia înregistrată în 18,2% cazuri (4 copii) în lotul I vs 7,8% cazuri (4 copii) în lotul II (p=0.194) au avut o deviere neînsemnată, deoarece acești indici sunt comuni și altor patologii infecțioase (sepsis, pneumonie, EUN). În 68,6 % cazuri copii au menținut nivele normale ale glicemiei (p=0.632). Hiponatremia, semn caracteristic SIADH (secreției inadecvate a hormonului antidiuretic), a fost statistic diferită, în lotul de studiu s-a constatat în 31,8% cazuri (7copii) p<0,00, datele fiind similare cu cele din literatură.[3].

Caracteristicile de laborator ale LCR în cadrul meningitei bacteriene neonatale includ numărul crescut de leucocite, cu o predominanță a leucocitelor polimorfonucleare, concentrația crescută a proteinelor, scăderea nivelului de glucoză și izolarea unui agent patogen de origine bacteriană [20]. Investigațiile citologice ale LCR erau similar altor studii [26] și au evidențiat o medie crescută a citozei, maxima fiind de 2113,55 cel/ml (+/-2367,630 SD) (p<0,00), pe contul neutrofilelor 1930,34 cel/ml (+/-2272,587 SD) (p<0,01), iar investigația biochimică a determinat:

un nivel jos al glucozei, media fiind de 1,502 mmol/l (+/-0,632 SD) în lotul I, comparativ cu lotul II unde nivelul glucozei a fost de 2,553 mmol/l (+/-1,260 SD) ($p < 0,00$), în 40,9% cazuri (9 copii) nivelul glucozei în LCR a fost sub 1,1 mmol/L. Concentrația medie maximă a proteinei în lotul de studiu a fost de 1.554 g/l (+/-2.878 SD) față de 0,271 g/l (+/-0,264 SD) în lotul de control ($p < 0,00$).

Suspiciunea de infecție bacteriană este de obicei confirmată de rezultatele pozitive ale culturilor de LCR sau sânge. Identificarea bacteriilor în LCR este considerată cea mai bună metodă pentru diagnosticarea meningitei bacteriene. Din moment ce culturile din sânge au fost raportate negativ de până la 50% din cazurile de meningită neonatală, examinarea bacteriologică a LCR este singura metodă de confirmare a unui diagnostic [21]. În studiul de față cultura LCR a fost pozitivă în 54,5% cazuri (12 copii) și hemocultura a fost pozitivă în 40,9% (9 copii), dintre care în doar 25% cazuri (4 copii) s-a depistat agent etiologic identic cu cel determinat în hemocultură. Aceste rezultate corespund datelor altor studii efectuate [9], care raportează un număr considerabil de nou-născuți care prezintă o cultură pozitivă a LCR și o hemocultură negativă [2]. Bacteriile identificate în culturile LCR au fost gram negative în 100% cazuri, similar studiilor raportate [7-9] cu o structură bacteriologică aproximativă datelor literaturii identificând incidența *Ac. baumannii* în 58,3% cazuri (7 copii), *E. cloacae* 16,6% cazuri (2 copii), *K. pneumoniae*, *E. coli* și *Ps. aeruginosa* câte 8,3% cazuri (câte 1 copil). Spectrul bacteriilor enumerate indică originea intraspitalicească a meningitei [22]. Persistența agentului bacterian în LCR prezintă un prognostic nefavorabil în ceea ce privește rata de supraviețuire.

Structura sensibilității și rezistenței la antibiotic a agenților patogeni depistați în LCR a indicat o sensibilitate diferită de 85,5-100% pentru antibioticele din grupa aminoglicozidelor (tobramicină, amikacină) și o rezistență de 100% la antibioticele din grupa penicilinelor, cefalosporinelor pentru *Ac. baumannii*, *E. cloacae* care a persistat în 100% cazuri în LCR final, a prezentat o sensibilitate de 100% față de antibioticele din grupa fluorochinolonelelor, de 50-80% la carbapeneme, având o rezistență de 100% la peniciline, lincosamide și la cefalosporine de 50-100%. *Kl. pneumoniae* a prezentat o sensibilitate de 83% la carbapeneme și de 50% la aminoglicozide, fiind rezistentă în 100% cazuri la peniciline și variabil de la 50 la 100% la cefalosporine. *Ps. aeruginosa* a demonstrat o sensibilitate de 85,7% la aminoglicozide (amicacină și tobramicină), de 57,1-71,4% la carbapeneme, fiind rezistentă 100% la peniciline și variabil 50-100% la antibioticele din grupa cefalosporinelor. *E. coli* a manifestat o sensibilitate variată față de antibiotice, cea mai mare fiind de 100% pentru grupa fluorochinolonelelor și de 71,4 % pentru carbapeneme. Aceste date confirmă

faptul că infecțiile nosocomiale prezintă o rezistență sporită față de antibiotice și, respectiv, un risc semnificativ pentru nou-născuții prematuri (9-11). Luând în considerare persistența de lungă durată a agentului patogen în LCR și rezistența înaltă la antibiotice, durata medie de tratament în lotul de studiu a fost mai mare, constituind 36,18 zile (+/-22,075 SD) vs 24,88 zile (+/-21,099 SD) în lotul de control ($p < 0,05$), la fel și numărul de scheme de terapie antibacteriene în lotul de studiu a fost mai mare - 3,45 (+/-1,299 SD) în lotul I vs 2,49 (+/-1,580 SD) în lotul II ($p < 0,05$).

Meningita bacteriană a dezvoltat complicații în 63,4% cazuri, dintre care convulsii și ventriculite în 50% cazuri (11 copii) și hidrocefalia în 45,4% cazuri (10 copii), în 50% cazuri acești copii au necesitat drenaj extern.

Concluzii: meningita bacteriană neonatală rămâne a fi o patologie foarte gravă cu o incidență mai mare în rândul copiilor cu GFMN și cu un statut clinic și paraclinic sărac, comun și altor infecții bacteriene. Agenții cauzali ai meningitei au fost bacteriile gram negative, demonstrând originea intraspitalicească a lor. Agenții patogeni depistați inclusiv: *Ac. Baumannii*, *E. cloacae*, *Kl. pneumoniae* au prezentat o rezistență de 100 % la antibioticele din grupa penicilinelor (naturale și semisintetice) și o rezistență de 50-100% la cefalosporine și lincosamide. Bacteriile gram negative au prezentat o sensibilitate față de antibioticele din grupa aminoglicozidelor și fluorochinolonelelor față de carbapeneme, ceea ce permite utilizarea acestora în terapia empirică. Meningita bacteriană la nou-născuți în 63,4% cazuri a dezvoltat complicații neurologice, acestea fiind cauza handicapului la copii.

Bibliografie:

1. Da Silva LP, Cavalheiro LG, Queirós F, Nova CV, Lucena R (2007) Prevalence of newborn bacterial meningitis and sepsis during the pregnancy period for public health care system participants in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* 11:272-276.
2. Nel E. (2000) Neonatal meningitis: mortality, cerebrospinal fluid and microbiological findings. *J Trop Ped* 46: 237-238.
3. Gotoff SP (2000) Infections of the neonatal infant. In Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edition. Philadelphia: WB Saunders. 538-552.
4. Greenberg D, Shinwell ES, Yagupsky P, Greenberg S, Leibovitz E, Mazor M, Dagan R (1997) A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 16: 768-773.
5. Klein JO, Marcy MS (1995) Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus, Newborn, and Infant*, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders. 835-879.
6. Vergano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansombo C, Heath PT (2005) Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: 220-224.

7. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Chang HS, Huang CC (1997) Klebsiella meningitis in Taiwan: an overview. *Epidemiol Infect* 119: 135-142.
8. Jacobs R (1988) Cefotaxime treatment of gram negative enteric meningitis in infants and children. *Drugs* 3:185-189.
9. Heath PT, NikYusoff NK, Baker CY (2003) Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88: 173-178.
10. Krebs Vera Lúcia Jornada, Gleise Aparecida Moraes Costa; Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight 2007;65(4-B):1149-1153
11. Mangi RJ, Quintiliani R, Andriole VT. Gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1975; 59: 829–836.
12. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken Jr GH, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* 1993;122: 15–21.
13. Sarman G, Moise AA, Edwards MS. Meningeal inflammation in neonatal Gram-negative bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 701–704
14. Sultan Kavuncuoğlu1, Semra Gürsoy1, Özden Türel1, Esin Yıldız Aldemir1, Emine Hoşaf2 Turkey Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis Original Articles Departments of Pediatrics1 and Microbiology, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Istanbul,
15. Krebs VLJ, Okay TS, Okay Y, Vaz FAC. Tumor necrosis factor-, interleukin-1 and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with bacterial meningitis. *Neonatal Intensive Care* 2005;18:51-55.
16. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98:357-361.
17. Haque, K.H. Infection and immunity in the newborn. In, Campbell A.G.M., McIntosh N., eds. *Forfar and Arneils' Textbook of Pediatrics*, 5th edn. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1998: 273-282
18. Robertson N.R.C. Infection in the newborn. In: Robertson NRC, ed. *Textbook of Neonatology*, 2nd edn. Singapore, Churchill Livingstone, 1992: 943-1005
19. Klein, J.O. and Marcy, S.M. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J.S, Iglein J.O, eds: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th edn. Philadelphia: WB Saunders Company. 1995: 835-878
20. Feigin, R.D., McCracken, G.H. Jr, and Klein, J.O. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatric Infect. Dis. J.* 1992; 11:785-814.)
21. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ(2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39: 12671284
22. Airede, A.I. Neonatal bacterial meningitis in the middle belt of Nigeria. *Develop. Med. and Child Neurology.* 1993; 35:424-430.10. Shattuck, K.E., and Chonmaitree. T. The changing spectrum of neonatal meningitis over a 15 year period. *Clin. Pediatr.* 1992; 31:130-136.
23. Aletayeb MH, Ahmad FS, Masood D. Eleven-year study of causes of neonatal bacterial meningitis in Ahvaz, Iran. *Pediatr Int.* 2010; 52 (3):463-6.)
24. Krebs Vera Lúcia Jornada, Gleise Aparecida Moraes Costa. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(4-B):1149-11531149
25. Reina J, Benedí VJ. Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin Infect Dis* 1993;16:719-724
26. Feferbaum R, Vaz FAC, Krebs VLJ, Diniz EMA, Ramos SRTS, Manissadjian A. Meningite bacteriana no período neonatal: Evolução clínica e complicações em 109 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51:72-79.
27. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK Jr (2008) Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol* 25: 421-426.
28. Mulholland K., Margolis P., Mason K. et al., Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study, *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 18, no. 10, pp. S17–S22, 1999
29. "Report of the National Neonatal Perinatal Database (National Neonatology Forum)," 2002-2003

Natalia Chiper

ESTIMAREA DEPENDENȚEI DIZABILITĂȚII DE SEVERITATEA BOLII LA COPII CU ASTM BRONȘIC

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

SUMMARY

DISABILITY ESTABLISHMENT ACCORDING TO BRONCHIAL ASTHMA EVOLUTION

Key word: disability, child, asthma.

Objective: To establish disability level according to the asthma evolution according to international protocol GINA.

Material and method: A case-control study has been undergone, including 300 children 5 to 18 years old: 150 children with asthma and disability established and 150 children without disability established. The patients have been managed by primary doctors working in the field of asthma and re-evaluated by GINA-2009. The following criteria have been evaluated – day and night episodes, long function testing (FVC, FEV₁, PEF).

Results: There appeared different results while estimating the patients by primary specialists and during our study. According to our results in 22,0% patients with severe persistent asthma ($p=0,0001$) the diagnosed was exaggerated. Also in 10,7% patients with intermittent asthma and in 8,0% patients with light asthma the disability level has been exaggerated. That is why the study groups have been re-organized including children with severe and medium asthma. While the evaluation of the spirometry indices (FEV₁, PEF, FVC) did not show truthful statistical differences between study groups, ($p > 0.05$).

Conclusions: while re-evaluating disability criteria establishment allows us to improve the management of children with asthma.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ ИНВАЛИДНОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ключевые слова: инвалидность, ребенок, астма.

Цель изучения. Оценка тяжести заболевания в соответствии с критериями GINA у детей с бронхиальной астмой, имеющих инвалидность и те которые не имеют инвалидности.

Материалы и методы. Для достижения данной цели было проведено исследование «случай-контроль», в которое вошли 300 детей 5-18 лет, страдающих бронхиальной астмой: 150 детей с инвалидностью по данному заболеванию и 150 – без инвалидности. Была проведена оценка степени тяжести астмы в соответствии с критериями GINA-2009, затем полученные результаты были сопоставлены с диагнозом, установленными специалистами первичного звена медико-санитарной помощи. Анализируемые симптомы – дневные и ночные приступы, показатели функции внешнего дыхания (FVC, FEV₁, PEF).

Результаты. В нашем исследовании были выявлены существенные различия между оценкой специалистов и результатами переоценки. Наибольшее несоответствие наблюдалось у детей, которые имели инвалидность – специалисты преувеличили тяжесть болезни (тяжелая персистирующая БА) у 22,0% детей этой группы ($p = 0,0001$). Отметим, что после переоценки 8,0% детей получили инвалидность, несмотря на легкое течение астмы. В то же время появились дети с интермиттирующей астмой в обеих группах: 10,7% случаев, среди детей с инвалидностью и 13,3% – без. Затем группы были реорганизованы – все случаи тяжелой и средней тяжести БА были объединены в одну группу, как потенциальные случаи инвалидности. Но и тогда не было установлено статистических различий между средними показателями функции внешнего дыхания у детей в группах.

Выводы. Переоценка степени тяжести у детей с бронхиальной астмой в строгом соответствии с критериями GINA подтверждает, что инвалидность не коррелирует с тяжестью заболевания, то есть, процесс присвоения инвалидности в настоящее время недостаточно объективен.

Introducere: În ultimele deceniii, grație implementării unor strategii clare și eficiente de tratament și control al astmului bronșic (Programul de Inițiativă Globală pentru Astm), numărul copiilor cu dizabilitate cauzată de astm bronșic (AB) în țările dezvoltate a scăzut drastic sau chiar s-a redus până la zero [1].

O situație diferită se constată în Republica Moldova. Conform datelor statistice oficiale, din cei 1743 de copii diagnosticați cu astm bronșic (conform Anuarului Statistic al Republicii Moldova, 2015), fiecare al 6-lea este clasat drept copil cu dizabilitate cauzată de astm bronșic [2,3]. Este evident că această discrepanță se

datorează faptului că procesul de stabilire a dizabilității, actualmente, poartă un caracter mai puțin obiectiv și ce duce la stabilirea în multe cazuri neargumentat și haotic a gradului de dizabilitate.

Scopul: Reevaluarea severității bolii la copiii cu și fără grad de dizabilitate cauzată de astmul bronșic în conformitate cu criteriile GINA.

Material și metode: Pentru realizarea scopului preconizat s-a efectuat un studiu de tip caz-control, ce a inclus 300 copii de 5-18 ani, provenin din mediile de trai rural și urban. Ei au fost repartizați în două loturi.

- lotul de cercetare (L_1) – 150 copii cu astm bronșic cu grad de dizabilitate.

- lotul de control (L_0) – 150 copii cu astm bronșic fără grad de dizabilitate.

A fost studiată severitatea astmului bronșic la copiii apreciată de către specialiști din cadrul sistemului medical primar, apoi s-a efectuat reevaluarea cazurilor conform Programului de Inițiativă Globală pentru astm GINA din 2009 (în vigoare pe perioada realizării cercetărilor). Aprecierea severității bolii s-a efectuat în baza simptomatologiei AB analizând accesele diurne, nocturne și indicatorii funcției respirației externe (FVC, FEV₁, PEF).

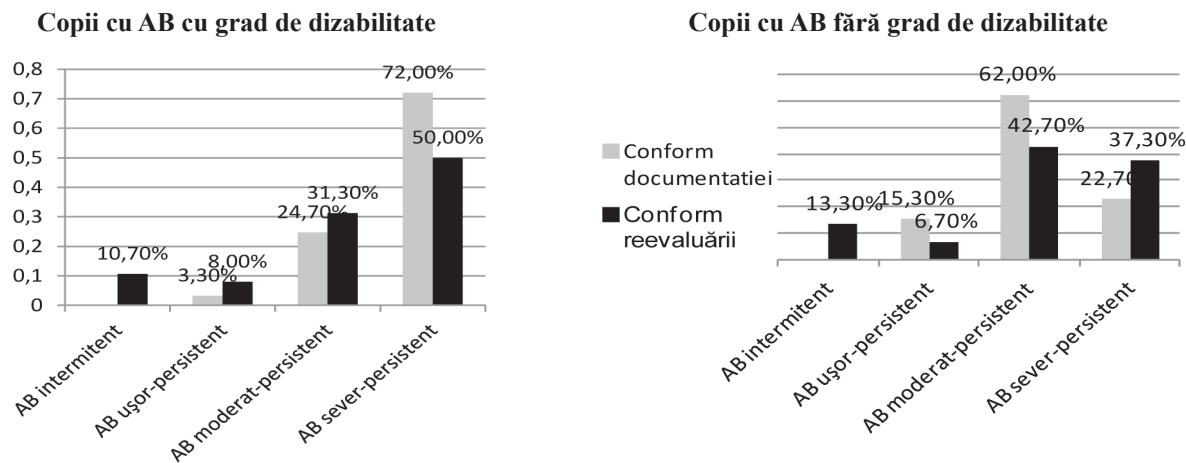


Fig. 1. Rezultatele comparative conform documentației medicale primare și ale reevaluării severității astmului bronșic la copiii cercetați (%)

Rezultate și discuții: Noi am studiat documentația medicală primară la copiii cu AB apoi am reevaluat datele ținând cont de recomandările GINA-2009. Drept urmare am constatat diferențe între aprecierea severității AB și stabilirea gradului de dizabilitate (fig.1).

Analiza severității bolii pe loturile de studiu a arătat că, după aprecierile specialiștilor din cadrul sistemului medical primar, în lotul copiilor cu grad de dizabilitate 2/3 din copii au fost diagnosticați cu AB sever-persistent (72,0%), ¼ copii cu AB moderat-persistent (24,7%) și 3,3% copii au fost atribuiți cu grad de dizabilitate, chiar dacă sufereau de AB ușor-persistent.

În urma reevaluării rezultatele s-au modificat astfel: s-a observat o reducere cu 22,0% a copiilor diagnosticați cu AB sever-persistent, o sporire cu 6,6% a celor cu AB moderat-persistent, iar numărul de copii cu AB ușor-persistent s-a dublat (devenind 8,0% comparativ cu 3,3% apreciate de specialiști, $p=0,1$). Așadar, după cum vedem, s-a modificat distribuția pacienților spre o evoluție mai ușoară a astmului, ceea ce ne sugerează că specialiștii sistemului primar au exagerat severitatea bolii la copiii cu grad de dizabilitate.

În lotul copiilor fără grad de dizabilitate, la fel, au fost observate diferențe între concluziile specialiștilor din sectorul medical și reevaluările efectuate în cadrul prezentului studiu, însă tendința a fost contrară opusă.

Astfel, în lotul de control, conform specialiștilor au predominat copiii cu AB moderat-persistent, ei constituind 62,0%. Numărul relativ mare de copii cu AB sever-persistent (22,7%) ne induce ideea că unii din ei au necesitat grad de dizabilitate, pe care nu l-au primit. Totodată, copiii diagnosticați cu AB ușor-persistent au constituit numai 15,3%.

În cadrul reevaluării datelor lotului de control copiilor cu AB sever-persistent, care a necesit grad de dizabilitate, a crescut până la o treime (37,3% contra 22,7%, conform documentației medicale, $p=0,003$), ceea ce ne sugerează gândul că specialiștii din sistemul primar au subevaluat severitatea bolii la acest contingent de copii. Cât privește copiii cu AB moderat-persistent, cota lor a scăzut cu 19,3%, constituind 42,7% copii, $p=0,0001$. Aceste constatări au fost o premisă pentru a evalua gradul de dizabilitate la acești copii.

Totodată, în lotul copiilor fără grad de dizabilitate numărul copiilor se sufereau de AB ușor-persistent în urma reevaluării: conform documentației medicale s-a redus de aproximativ 2 ori au constituit 6,7% copii, contra 15,3%, ($p=0,02$).

Conform inscripțiilor din documentația medicală a copiilor nu a fost înregistrat nici un caz de AB intermitent. Însă, reevaluarea efectuată în cadrul studiului nostru, cu utilizarea strictă a criteriilor GINA-2009, a

demonstrat că 12,0% copii aveau AB intermitent (din lotul total de studiu), din ei aproape jumătate au fost atribuiți cu grad de dizabilitate.

Așadar, în structura dizabilității cauzată de astmul bronșic evoluția intermitență sau ușoară a bolii a fost înregistrată la fiecare al cincilea copil (10,7% și 8,0% respectiv). Contrar așteptărilor, în lotul copiilor fără grad, după reevaluare cazurilor, AB intermitent sau AB ușor-persistent s-au înregistrat în aceleași proporții – 13,7% și 6,7% respectiv, cu toate că acești copii ar trebui să predomină în acest lot.

Conform datelor cercetate de noi, cele mai multe neconcordanțe s-au observat la copiii ce aveau grad de dizabilitate, unde specialiștii din sectorul medical au exagerat gradul de severitate al maladiei (AB sever-persistent) în 22,0% ($p=0,0001$). În urma reevaluării am stabilit că 8,0% copii chiar dacă sufereau de AB ușor-persistent, au fost atribuiți cu grad de dizabilitate. Totodată, la reevaluare au fost identificați copii cu AB intermitent: 10,7% care au și primit grad de dizabilitate și 13,3% ce nu au fost atribuiți cu grad.

Ținând cont de faptul că analiza cazurilor divizate în cele două loturi (copii cu și fără grad de dizabilitate) nu a demonstrat o legătură coerentă dintre gradul de severitate al maladiei și conferirea unui grad de dizabilitate la copiii cu AB, noi am ajuns la concluzia de a reorganiza loturile de studiu, astfel ca toate cazurile de AB sever și moderat-persistent să fie considerate drept cazuri cu risc potențial pentru dizabilitate (242 copii din lotul sumar de 300 cazuri cercetate).

Vom menționa faptul, că evoluția bolii este variabilă în timp și depinde nu numai de severitatea bolii de bază, dar și de tratamentul necesar pentru menținerea controlului simptomelor și prevenirea exacerbărilor. De exemplu, AB ușor este astmul care este bine controlat numai cu β_2 -agoniști cu acțiune scurtă la necesitate și cu doze mici de corticosteroizi inhalatori (CSI) sau antagoniști ai receptorilor de leucotrienă (Treapta I sau II de tratament); AB moderat este bine controlat aplicând Treapta III a tratamentului de control; iar AB sever ne-

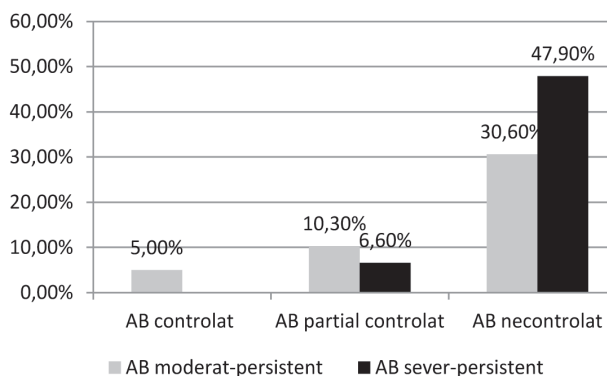


Fig. 2. Nivelul de control al copiilor cu astm bronșic moderat și sever-persistent cu risc potențial de dizabilitate (abs., %)

cesită Treapta IV sau V de tratament (vezi Protocolul clinic național „Astmul bronșic la copii, www.ms.md).

La următoarea etapă a studiului nostru am triat copiii lotului nou-format, în număr de 242 copii, sub aspectul a nivelului de control (fig.2).

Analiza nivelului de control al copiilor triați a relevat proporția copiilor cu AB necontrolat, ea constituind 78,5% sau 190 copii, despre care putem presupune că au risc potențial pentru dizabilitate, dat fiind faptul că restul copiilor aveau astm bronșic parțial-controlat și AB controlat – 16,5% și 5,0%, respectiv (fig. 2).

De aceea, luând în considerare faptul că, actualmente, în RM dizabilitatea prin astm bronșic la copii se stabilește în baza datelor clinico-anamnestică, dar și a indicilor funcției respirației externe, am efectuat o analiză a spiogramelor la cei 190 copii cu risc potențial de dizabilitate, având AB necontrolat.

La rândul lor, ei au fost divizați în cele două loturi de studiu (copii cu și fără grad de dizabilitate) și analizate valorile medii ale indicatorilor funcției respirației externe (FVC, FEV₁, PEF). Totuși, nici în urma acestei reorganizări nu am observat diferențe statistice ale indicilor funcționali între loturile de studiu (tab.1).

Tabelul 1

Valorile medii ale indicilor funcționali la copiii cercetați

Indicii	Copii cu grad de dizabilitate n=99		Copii fără grad de dizabilitate n=91		p
	M±m	min-max	M±m	min-max	
FEV ₁ , %	71,5±13,7	39-100	70,5±15,5	59-100	p>0,05
PEF, %	56,3±13,5	32-104	57,7±15,0	30-99	
FVC, %	73,2±12,9	43-104	71,1±15,1	35-100	

Astfel, putem concluziona că reevaluarea copiilor cu astm bronșic în conformitate strictă cu criteriile GINA ne confirmă acel fapt că atribuirea dizabilității nu corelează cu severitatea bolii, ceea ce ne sugerează că, actualmente, procesul de stabilire a dizabilității poartă un caracter mai puțin obiectiv.

În acest context, menționăm că atribuirea gradului de dizabilitate la copii cu astm bronșic necesită o abordare comprehensivă de apreciere, ținând cont atât de funcțio-

narea și structura organismului, cât și de factorii de mediu, limitările în activitate și participarea copilului etc.

Bibliografie:

1. The Global Asthma Report 2014; www.globalasthmanetwork.org; ISBN: 978-0-473-29125-9
2. Anuar statistic 2015
3. Raport statistic (anual) nr. 46-săn., Privind descrierea medicală a copiilor cu dizabilități, 2015

Marina Aramă, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Natalia Chiper
**RESPECTAREA STANDARDELOR DE SUPRAVEGHEREA MEDICALĂ
ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU LA COPIII DECEDAȚI DE PNEUMONIA ÎN MOLDOVA**
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

COMPLIANCE WITH STANDARDS OF MEDICAL SUPERVISION IN AN OUTPATIENT SETTING HAVE CHILDREN WHO DIED OF PNEUMONIA IN MOLDOVA

Key words: children, pneumonia, mortality, surveillance standards

Background. Reducing infant and child mortality is a priority for Moldova. Significant reserves of its solutions lie in improving the effectiveness of primary health care services.

Aim. Retrospective assessment of compliance with “Standards of medical supervision of the children of 0-18 years” in the children who died from pneumonia.

Materials and Methods: In a retrospective cohort study was carried out confidentiality audit of 44 death cases of children from 29 days to 5 years of pneumonia. The findings were compared with the results of the study “Monitoring the implementation... Standards of supervision of children 0-18 years on an outpatient basis” (2014) conducted in the Republic of Moldova with the participation of 500 children. Statistical analysis was performed using the program EpiInfo 7.1.5.2.

Results: The level with compliance of the standard of preventive medical supervision (home visiting, regular visits to the family doctor, the mandatory consultation of specialists and laboratory tests) in children with fatal pneumonia was statistically lower than in the general pediatric population ($p < 0.05$)

Conclusions: Children who die from pneumonia were under inadequate medical supervision. Strict compliance with the applicable “Standards observation of children 0-18 years on an outpatient basis” will contribute to reduce of infant and child mortality.

РЕЗЮМЕ

СОБЛЮДЕНИЕ СТАНДАРТОВ МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У ДЕТЕЙ, УМЕРШИХ ОТ ПНЕВМОНИИ В МОЛДОВЕ

Ключевые слова: дети, пневмония, смертность, стандарты наблюдения

Введение. Снижение детской и младенческой смертности является приоритетной проблемой для Молдовы. Значительные резервы её решения кроются в повышении эффективности работы первичного звена медицинской службы.

Цель. Ретроспективная оценка соблюдения «Стандартов наблюдения детей 0-18 лет в амбулаторных условиях» у детей, умерших от пневмонии.

Материалы и методы: В рамках ретроспективного когортного исследования был проведен конфиденциальный аудит 44-х случаев смерти детей в возрасте от 29 дней до 5 лет от пневмонии. Полученные данные были сопоставлены с результатами исследования «Мониторинг процесса внедрения... Стандартов наблюдения детей 0-18 лет в амбулаторных условиях» (2014), проведенного в РМ с участием 500 детей. Статистический анализ проводился с использованием программы EpiInfo 7.1.5.2.

Результаты: Уровень соблюдения стандартов профилактического медицинского наблюдения (визиты медицинского персонала на дом, регулярное посещение семейного врача, обязательные консультации специалистов и лабораторные исследования) у детей с фатальным исходом пневмонии был статистически ниже, чем в общей педиатрической популяции ($p < 0,05$)

Выводы: Дети, умершие от пневмонии находились под недостаточным медицинским наблюдением. Строгое соблюдение действующих «Стандартов наблюдения детей 0-18 лет в амбулаторных условиях» будет способствовать снижению младенческой и детской смертности.

Actualitatea temei. Mortalitatea infantilă este considerată unul dintre cei mai sensibili indicatori ai nivelului de trai, stării de sănătate a populației, pre-

cum și al eficienței asistenței medicale. În acest context, în secolul XXI, OMS, UNICEF și alte organisme internaționale luptă pentru globalizarea eforturilor în

vederea elaborării unor mecanisme de scădere a mortalității copiilor.

Reducerea mortalității infantile rămâne o problemă prioritară și pentru Republica Moldova, luând în considerare indicii înalți înregistrați, comparativ cu majoritatea țărilor înalt dezvoltate. Locul trei în structura cauzală a mortalității infantile și a copiilor sub 5 ani în republică revine bolilor aparatului respirator (în 2013 – 9,5% și 10,9% respectiv) [3].

Una din rezervele de bază în reducerea morbidității și mortalității copiilor în republică o constituie în fortificarea segmentului medicinei primare în contextul depistării precoce a problemelor de sănătate și prevenirea formelor grave ale maladiilor.

Eforturile întreprinse în acest domeniu au inclus și actualizarea standardelor de supraveghere a copilului în condiții de ambulatoriu în anul 2013 [1, 4]. Aceste standarde ar trebui să contribuie la implementarea activă a actelor normative cu pondere semnificativă în asistența medicală acordată mamei și copilului, să consolideze mecanismul de colaborare intersectorială și parteneriatul durabil și eficient în domeniul medico-social în vederea prevenirii și reducerii ratei mortalității infantile și a copiilor cu vârsta sub 5 ani la domiciliu.

Scopul. Estimarea barierelor în reducerea mortalității copiilor mici prin patologie respiratorie acută.

Obiectivul studiului. Evaluarea retrospectivă a gradului de respectare al “Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu” la copiii decedați prin pneumonie.

Material și metode. În cadrul studiului de cohortă retrospectiv (PARC) a fost realizat auditul confidențial al mortalității prin patologie respiratorie la copiii sub 5 ani în RM.

Studiului este bazat pe documentația medicală statistică a celor 44 de copii cu vârsta de 29 zile la 5 ani decedați din cauza pneumoniei (conform diagnosticului clinic și/sau morfopatologic) în anii 2013-2014 în raioanele republicii, inclusiv:

- Fișa personală a gravidei și lauzei (formularul 111/e);
- Carnetul de dezvoltare a copilului (formularul 112/e);

– Carnetul de dezvoltare a copilului (agenda pentru familie) (formular 112/1/e);

– Fișa medicală a bolnavului de staționar (formularul 003/e-212);

– Procesul verbal de discuție a cazurilor de mortalitate infantilă și a copiilor sub 5 ani.

Colectarea datelor a fost realizată de echipa de cercetători științifici ai Laboratorului Științific Pediatrie în regiunea de dezvoltare (RDD) „Nord” (r-nele Fălești, Florești, Sângerei, Soroca, Edineț), în RDD „Centru” (r-nele Orhei, Șoldănești, Rezina, Strașeni) și în RDD „Sud” (r-nele Cantemir, Ștefan-Voda).

Pentru fiecare copil inclus în studiu s-a completat un chestionar special elaborat, aprobat de către Consiliul științific al IMSP IMC. Datele obținute au fost contrapuse rezultatelor studiului „Monitorizarea procesului de implementare a *Carnetului de dezvoltare a copilului (agenda pentru familie)* și *Standardelor de supraveghere a copilului de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu optimizate*” (2014), studiu de cohortă care a avut ca obiectiv evaluarea implementării cadrului normativ optimizat, iar volumul eșantionului a constituit circa 500 de copii [2].

Procesarea statistică s-a efectuat prin metode de statistică descriptivă cu aplicarea programului statistic *EpiInfo 7.1.5.2*. Diferența se consideră veridică la un coeficient de semnificație statistică $p < 0,05$.

Rezultatele și discuții. Datele despre *prima consultație a nou-născutului la domiciliu* efectuată de către medicul de familie în primele 3 zile după externarea din maternitate au fost înregistrate în 86,2% cazuri (comparativ cu în medie 99,3% în populația pediatrică generală în anul 2014, $p < 0,001$).

Datele despre *vizită la a 14-15-a zi de viață*, preconizată conform Standardelor în vigoare, s-au înregistrat în 72,4% de formulare 112/e cercetate, comparativ cu 80,4% în a. 2014 ($p > 0,05$) (fig. 1).

Înregistrările care confirmă efectuarea *primei vizite a asistentului medicului de familie la domiciliu în primele zile după venirea de la maternitate* a nou-născutului și efectuarea celei de *a II-a vizite obligatorii la domiciliu în perioada primelor 14-15 zile de viață ale nou-născutului* au fost mai frecvente fiind prezente respectiv în 90% și 93,3% din formularele

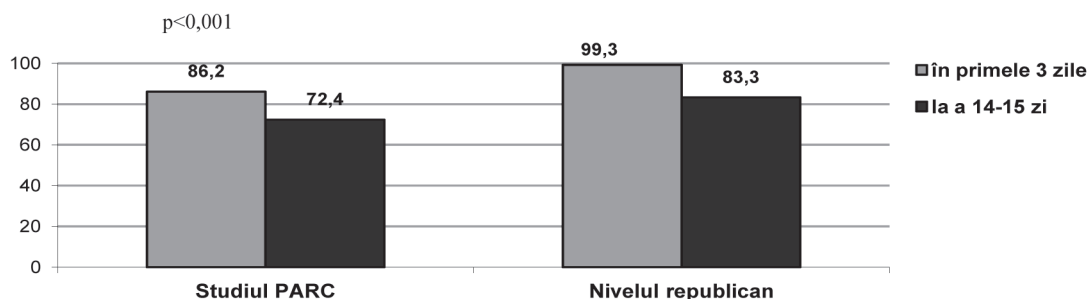


Fig. 1. Gradul de respectare al Standardelor privind vizitele profilactice la domiciliul copilului sănătos în primele săptămâni de viață de către medicul de familie (%)

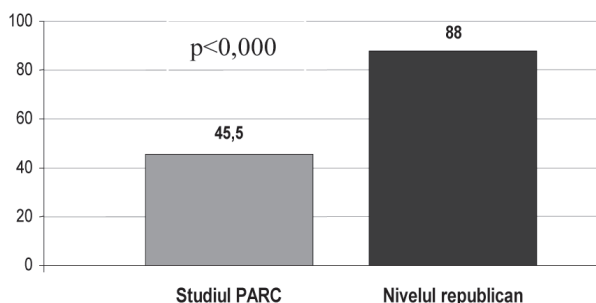


Fig. 2. Gradul de respectare al Standardelor privind examenele profilactice ale copiilor, efectuate de către medicul de familie în instituția medicală (%)

examine. Aceste date nu diferă semnificativ de cele obținute în 2014, care constituiau respectiv 95,2% și 91%. Totuși constatăm că în cazul copiilor decedați de patologii respiratorii indicele privind prima vizită a asistentului medicului de familie la domiciliu în primele 3 zile după externarea din maternitate a fost cu 5,2% mai mic.

Prezența inscripțiilor despre cele 11 **examene profilactice obligatorii efectuate de către medicul de familie în instituția medicală** (fig. 2) s-a atestat la 45,5% de copii în vârstă de până la un an, comparativ cu în medie 88% pe republica ($p<0,0001$).

Conform inscripțiilor din F 112/ mai mult de 1/2 din familii cu copii sub un an care au decedat în urma afectării aparatului respirator nu frecventează sistematic instituția medicală. Deci copiii decedați de pneumonie ajung mult mai rar în instituția medicală primară pentru examen profilactic (părinții acestui grup nu sunt adesea disciplinați, nu respectă recomandările lucrătorilor medicali, au un nivel scăzut de cunoștințe care le-ar fi utile în creșterea copiilor, aceste date fiind confirmate prin studiul documentației ce ține de caz).

Menționăm că stantardul actualizat propune un orar flexibil de examinare a copilului la specialiștii de profil, inclusiv pediaterul-consultant, în perioada 1-3 luni, cu scopul de a sporii calitatea supravegherii copilului mic prin identificarea precoce a situațiilor de risc și devierilor de dezvoltare a copilului. Analiza datelor destinate vizitelor profilactice la specialiști de profil, conținute în F112/e, a demonstrat că gradul respectării standardelor la acest capitol în rândul copiilor decedați prin patologii respiratorii este nesatisfăcător.

Așadar, în medie 42,3% din copii au fost examinați cel puțin o dată de către **medicul-pediatru** până la vârsta de 3 luni, iar 30,8% – au avut mai multe vizite la pediatru. Este foarte elocvent faptul că numărul copiilor care nu a beneficiat nici o consultație a medicului-pediatru a fost considerabil mai mare în rândul copiilor ce au decedat de patologii respiratorii fiind de 26,9% în perioada 1-3 luni (fig. 3), comparativ cu 11,9% la copiii sănătoși ($p=0,036$).

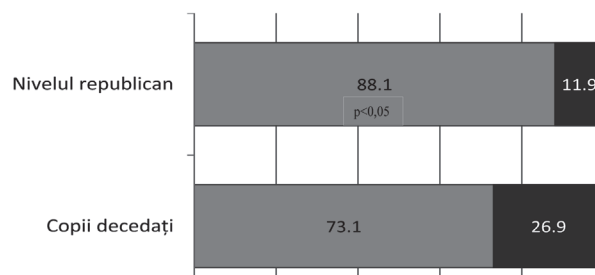


Fig. 3. Gradul de respectare al Standardelor privind examenele obligatorii ale copiilor la vârsta de 1-3 luni efectuate de către medicul-pediatru (%)

Astfel, fiecare al treilea-al patrulea copil cu vârsta sub un an, din cei care au decedat din cauza pneumoniei, n-a fost examinat de către medicul-pediatru nici o dată în viață.

Și mai puțin satisfăcătoare sunt datele privind numărul examenelor efectuate de către alți specialiști de profil (tab. 1). Așadar, cea mai înaltă frecvență a vizitelor profilactice la **neurolog** s-a înregistrat la copiii cu vârsta de 1-3 luni (23,9%). La vârsta de 12 luni doar 8,7% din copiii incluși în studiu au fost consultați de către neurolog. O situație similară a fost evidențiată și referitor la frecvența examenelor la **oftalmolog** și **chirurg/ortoped**: cel mai înalt procent al vizitelor s-a înregistrat la copii în perioada primelor 3 luni de viață (circa 20%), scăzând dramatic la cei de 12 luni.

Tabelul 1

Gradul de respectare al Standardelor privind examenele profilactice ale copiilor la vârsta de 1-3 luni efectuate de către specialiști de profil (%)

Specialistul \ Vârsta	Copii decedați	Populația pediatrică generală	p
Neurolog	23,9	88,8	p<0,0001
Oftalmolog	21,7	89,6	p<0,0001
Chirurg/ortoped	19,6	91,3	p<0,0001

Conform datelor tabelului 1, copiii decedați din cauza pneumoniei au beneficiat de consultațiile specialiștilor de profil de patru ori mai rar comparativ cu populația pediatrică generală ($p<0,0001$). Această situație nu poate fi explicată pe deplin prin lipsa specialiștilor, accesibilitatea scăzută la serviciile medicale în sate etc.

Datele privind efectuarea **examinărilor profilactice de laborator** este la fel de nefavorabilă (tab. 2). Astfel, analizele generale ale sângelui și ale urinei ale copiilor de 0-3 luni s-au fost efectuat conform standardelor în mai puțin de 1/2 cazuri alcătuind 41,3% și 39,1% cazuri respectiv.

Așadar, copiii decedați din cauza pneumoniei au frecventat de 2,5 ori mai rar instituția medicală primară pentru un examen profilactic de laborator decât restul copiilor ($p<0,0001$).

Tabelul 2

Gradul de respectare al Standardelor privind examinările profilactice de laborator obligatorii (%)

Testul	Vârsta	1-3 luni		p
		Copii decedați	Populația pediatrică generală	
Analiza generală a sângelui		41,3	93,6	p<0,0001
Analiza generală a urinei		39,1	91,0	p<0,0001

Formularul 112/e o rubrică specială **Repere în dezvoltare a sugarului**, monitorizată de către medicul de familie la vârstele de 3, 6, 12 luni. Referitor la

acest capitol au fost înregistrate următoarele rezultate: la vârstă de 3 luni datele despre dezvoltarea psihomotorie a copilului au fost prezente în volum deplin în 27,8% din formulare (în populația generală – 77,3%, p<0,0001).

Construirea **Curbelor de creștere** a copilului de 0-18 luni, care ajută medicului de familie să monitorizeze eficient parametrii dezvoltării fizice a copilului, se efectuează nesatisfăcător. În cazul copiilor decedați **curbele de creștere** au fost construite corect în doar 10,3% cazuri, ceea ce este de 6,2 ori mai puțin decât s-a constatat la copiii sănătoși (p<0,0001); în 2/3 din cazuri (65,5%) acest compartiment al formularului 112/e a fost totalmente ignorat de către lucrătorii medicali, iar în restul cazurilor (24,1%) curbele de creștere erau construite parțial (fig. 4).

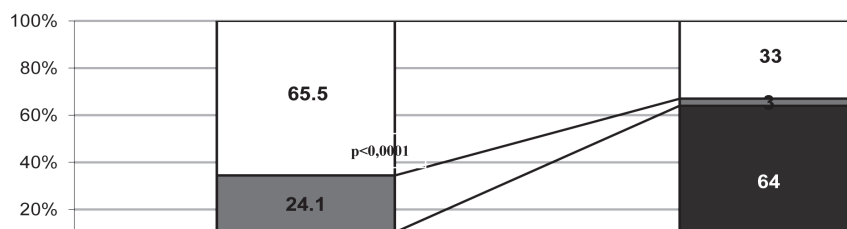


Fig. 4. Gradul de completare al compartimentului Curbele de creștere a copilului de 0-18 luni în formularul 112/e

În anul 2014, situația la acest capitol a fost următoarea: curbe de masă coporală a copilului de 0-18 luni au fost construite deplin în 64% din cazuri, parțial – în 3%, n-au fost construite (pagina totalmente necompletată) – în 33% din cazuri. Putem constata că la copiii care au decedat în urma patologiei respiratorii monitorizarea dezvoltării fizice s-a efectuat extrem de necalitativ.

Concluzii:

1. Copiii sub un an, decedați din cauza pneumoniei, au fost supravegheați medical insuficient, având gradul de respectare al Standardelor în vigoare privind vizitele și examenele profilactice cert mai scăzut, comparativ cu populația pediatrică generală (p<0,05).

2. Se impune întreprinderea de măsuri suplimentare de promovare a cadrului normativ actualizat, în special a “Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu”, cu scopul de a îmbunătăți supravegherea profilactică a copiilor sănătoși și de a reduce mortalitatea infantilă și a copiilor sub 5 ani.

Bibliografie

1. Cojocaru Ala, Scutelnic Rodica, Morari Galina, Oleinic Lilia, Ștefăneț Svetlana, Capcelea Angela, Aramă Marina, Horodișteanu-Banuh Adela, Cîrstea Olga, Savoschin Dorina, Rotari Rita. Calitatea supravegherii copiilor primului an de viață în cadrul serviciului de asistență medicală primară în Republica Moldova. *Buletin de perinatologie*, 2012, № 4(56), p.3-8.
2. Cojocaru Ala, Scutelnic Rodica, Morari Galina, Oleinic Lilia, Ștefăneț Svetlana, Capcelea Angela, Aramă Marina, Horodișteanu-Banuh Adela, Cîrstea Olga, Savoschin Dorina, Uncu Rodica. Probleme stringente în asigurarea calității supravegherii stării de sănătate a copiilor și adolescenților de vîrsta școlară în cadrul serviciului de asistență medicală primară. *Buletinul AȘM*, 2014, 1 (42), 147-152. ISSN 1857- 0011.
3. Anuar Statistic Medical “Sănătatea publică în Moldova, anii 2008-2014.
4. Ordinul nr. 1000 din 08.10.2012 cu privire la aprobarea *Standardelor de supraveghere a copiilor în condiții de ambulatoriu și a Carnetului de dezvoltare a copilului* (<http://www.ms.gov.md/?q=legislatie/ordin-nr-1000-08102012-privire-aprobarea-standartelor-supraveghere-copiilor-conditii>).

Перижняк А.И., Годованец Ю.Д.
**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ:
МАРКЕРЫ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)*

SUMMARY

CARDIO VASCULAR DISEASE IN THE NEWBORN: POSTHYPOXIC MARKERS OF METABOLIC CHANGES

Key words: newborn, cardiovascular disorders, blood biochemistry.

The article highlights features of dysmetabolic changes that accompany functional violations of the cardiovascular system in neonatal hypoxia. The research has shown very low levels of plasma total protein and albumin; high values of bilirubin, creatine phosphokinase (CPK), creatine kinase-MB (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST); increased activity of enzymes, which confirms the cellular inhibition and impairment of energy saving in such patients. It was also found a direct correlation between the increased values of aforementioned enzymes with the severity of cardiovascular disorders in newborns with hypoxia. Given data substantiate the expediency of detection of plasma enzymes activity as highly sensitive and reliable diagnostic markers of preclinical cardiovascular disorders in neonatal hypoxia.

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: новорожденный, кардиоваскулярные нарушения, биохимические показатели крови.

В работе обсуждаются особенности дисметаболических изменений, которые сопровождают нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных при перинатальной патологии. Снижение в плазме крови уровня общего белка и альбуминов, повышение уровня билирубина, повышение активности ферментов: креатинфосфокиназы (КФК), креатинкиназы-МВ (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) указывают на нарушение энергосберегающих механизмов и угнетение клеточных функций при гипоксии у новорожденных. Учитывая тенденцию к усугублению изменений показателей в корреляции с тяжестью перинатальной патологии, в том числе, возрастание ферментативной активности, их значения могут быть дополнительными критериями степени тяжести кардиоваскулярных нарушений, а также, служить маркерами доклинических нарушений в организме новорождённых детей.

Введение. Патологические состояния у новорожденных при перинатальной гипоксии находят свое отражение в деятельности всех систем органов. Нет ни одной другой возрастной группы, столь подверженной воздействию гипоксии, как новорожденные дети. Патогенез гипоксии характеризуется сложной динамикой, широким спектром органических и функционально-метаболических нарушений, контролирующихся его на молекулярном, клеточном уровнях, органном и системном уровнях [4; 14; 18]. Наиболее значимыми звеньями патогенеза гипоксии является клеточный энергетический дефицит, метаболические сдвиги и нарушения внутриорганного кровотока [13; 17]. Длительная внутриутробная гипоксия вызывает глубокие метаболические нарушения у плода, снижает резервы адаптации организма у новорожденного ребёнка. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, не только занимают веду-

щее место как причина младенческой смертности, но и являются предпосылкой развития большинства заболеваний детского возраста, а также, формирования ранней детской инвалидности [3;15].

Одними из ведущих клинических проявлений дизадаптации у новорожденных в условиях гипоксии являются кардиоваскулярные нарушения, обусловленные ишемией миокарда, гемодинамическими, вегетативными и дисметаболическими сдвигами на субклеточном и клеточном уровне. Считается, что в периоде новорожденности состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) является одним из основных индикаторов адаптивных возможностей организма в условиях родового оксидативного стресса (ОС). Наиболее выраженные изменения со стороны указанной системы наблюдаются у новорождённых как одно из проявлений полиорганной дисфункции при перинатальной патологии тяжелой степени [1]. В неонаталь-

ном периоде ранняя диагностика и своевременная терапевтическая коррекция способны, кроме улучшения показателей выживаемости в раннем неонатальном периоде, предотвратить отдалённые неблагоприятные последствия со стороны нарушений ССС, что определяет актуальность проблемы относительно продолжения клиничко-лабораторных и функциональных исследований в области неонатальной кардиологии [12].

Целью работы было проведение анализа показателей биохимического спектра крови у новорожденных с проявлениями кардиоваскулярных нарушений при перинатальной патологии.

Материалы и методы исследований. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование доношенных новорожденных детей, имевших клинические формы перинатальной патологии различной степени тяжести. I группу составили дети, общее состояние которых было средней степени тяжести (65 детей); II группу - дети, у которых наблюдались признаки перинатальной патологии тяжелой степени (57 детей). Контрольную (III группу) составили 60 новорожденных, имевших физиологическое течение раннего неонатального периода. Проводился анализ обменных карт беременных (Ф № 113 / о), историй родов (Ф № 096 / у) и карт развития новорожденных (Ф № 097 / о).

Особенности течения ранней неонатальной адаптации у детей изучались с учётом общепринятых методов клинического обследования, а также с использованием стандартизированной оценки по шкале острой физиологии новорожденных (DK Richardson, 1993) и шкалы бальной оценки степени тяжести новорожденных (Н.И. Мельникова, 2004).

Для исследования состояния ферментативной активности, окислительно-восстановительных и энергетических реакций в организме у новорожденных изучалась активность ферментов сыворотки крови: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдеги-

дрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), креатинкиназы-МВ (КФК-МВ), которые согласно литературным данным, считаются важными маркерами гибели кардиомиоцитов [10]. Анализы выполнялись по общепринятым биохимическим методикам на базе Украинско-Немецкой лаборатории «БУКИНТЕРМЕД» и лаборатории «СИНЕ-ВО» (г.Черновцы, Украина).

Исследования проводились с соблюдением основных положений GCP (1996), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997), Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2000) и Приказа Минздрава Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере Pentium MMX CPU с использованием пакета прикладных программ для проведения медико-биологических исследований «STATISTICA V6». Оценка вероятности различий между средними величинами проводилась с использованием коэффициента «t» Стьюдента при двустороннем тесте, для утверждения достоверности различий учитывалась общепринятая величина вероятности «р» при $p < 0,05$. Достоверность различий между относительными величинами определялась по методу углового преобразования Фишера «j».

Результаты и их обсуждение.

Группы сравнения новорождённых были сопоставимы по полу и антропометрическим показателям. Распределение новорожденных по полу выглядело следующим образом: в I группе было 38 мальчиков (58,0%) и 27 девочек (42,0%), во II группе - 37 мальчиков (65,0%) и 20 девочек (35,0%), в III группе - 33 мальчика (55,0%) и 27 девочек (45,0%), $p > 0,05$. Антропометрические показатели у новорожденных групп сравнения представлены в табл.1.

Таблица 1

Антропометрические показатели у новорожденных групп сравнения (M±m)

Показатели	III группа (контрольная группа)	Группы исследования	
		I группа	II группа
Масса тела (г)	3337,6±166,95	3140,8±166,49	3510,6±170,18
Длина тела (см)	51,7±2,67	52,3±2,61	53,15±2,62
Окружность головы (см)	33,4±1,65	34,1±1,81	34,4±1,64
Окружность груди (см)	32,9±1,75	33,8±1,71	33,9±1,73

Оценка адаптации детей при рождении проведена с использованием шкалы Апгар на первых минутах жизни. Соответственно, у новорожденных I группы оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составляла $6,9 \pm 1,06$ балла, на 5-й минуте - $7,7 \pm 0,83$ балла, у новорожденных II группы - соответственно $5,7 \pm 1,85$ и $6,8 \pm 1,26$ баллов, у но-

ворожденных III группы - $7,6 \pm 0,68$ и $8,5 \pm 0,68$ баллов.

Проявлениями перинатальной патологии у новорожденных I группы были: неонатальная энцефалопатия - 29 детей (44,62%), признаками которой в 23 случаях был синдром угнетения, который сопровождался умеренной вегетативной дисфунк-

цией и умеренным церебральным дефицитом, в 2 случаях - синдром возбудимости, а в 4 случаях - синдром вегето-висцеральных нарушений. У 14 детей было выявлено антенатальное поражение плода (21,54%); в 10 случаях (15,38%) у детей был выставлен диагноз гемолитической болезни новорожденных по системе АВО или Rh-фактору; в 4 случаях (6,15%) имела место асфиксия средней степени тяжести; у 4 детей (6,15%) был синдром дыхательных расстройств (СДР) смешанного генеза; в 2 случаях (3,08%) врожденная пневмония; у 2 детей (3,07%) был выставлен диагноз родовой травмы. Сопутствующая патология в 3 случаях (4,62%) была представлена спинальной травмой; в 37 случаях (56,92%) имела место угроза реализации внутриутробного инфицирования. Транзиторные состояния новорожденных в 2 случаях (3,07%) были представлены неонатальной желтухой.

Тяжесть состояния у детей II группы в 29 случаях (50,88%) была обусловлена неонатальной энцефалопатией; в 12 случаях (21,05%) - острой асфиксией; у 7 детей (12,28%) был диагностирован СДР смешанного генеза; у 5 детей (8,77%) было выявлено антенатальное поражение плода; у 2 детей (3,51%) - врожденная пневмония; в 2 случаях (3,51%) - синдром аспирации мекония. Сопутствующая патология у новорожденных данной группы была представлена в 36 случаях (63,16%) угрозой реализации внутриутробного инфицирования; у 2 детей (3,51%) была диагностирована родовая травма; у 1 ребенка (1,75%) - пневмомедиастинум; у 3 детей (5,26%) - морфо-функциональная незрелость; 4 детей (7,02%) родились маловесными к сроку гестации. Необходимо заметить, что в данной группе новорожденных в 8 случаях (14,21%) наблюдалась полиорганная недостаточность и в 4 случаях (7,02%) - синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.

Изучение факторов риска соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у матерей показали некоторые различия с учетом тяжести состояния новорожденных. Сравнительная характеристика частоты соматических заболеваний у женщин основных групп наблюдения показала существенный процент патологии ССС во II группе, по сравнению с I группой - соответственно 26 человек (45,61%) и 17 (26,15%), $p < 0,05$, в том числе: вегето-сосудистая дистония - 15 (26,32%), врожденные пороки сердца и пролапс митрального клапана - 5 (8,77%), гипертензия - 2 (3,51%) против данных I обследуемой группы: вегето-сосудистая дистония - 11 (16,92%), врожденные пороки сердца и пролапс митрального клапана - 1 (1,54%) и отсутствие случаев гипертензии. Также полученные результаты свидетельствовали о значительной частоте случаев эндокринной патологии у матерей

групп наблюдения, в частности диффузного неоксичного зоба I - II ст. Так, в группе новорожденных, имевших тяжёлые формы перинатальной патологии, отмечался самый высокий показатель - 15 (26,31%), что было достоверно выше как в сравнении с I группой - 7 случаев (10,77%), так и с контрольной группой - 4 случая (6,67%).

Среди отдельных нозологических форм патологии, отмечалась у женщин основных групп исследования, следует отметить значительный процент таких заболеваний, как: патология дыхательной системы (соответственно во II - 7 (12,28%), в I-9 (13,85%) и в III-4 (6,67%), патология мочевыделительной системы (12 (21,05%) - во II группе, в I 8 (12,31%), 7 (11,67%) в III группы, кольпит и вагинит (соответственно 7 (12,28%) - во II, 4 (6,15%) в I, 3 (5%) в III обследуемой группе, а также, носительство уреоплазмы (соответственно 5 чел. (8,77%) при тяжелом состоянии детей II группы, против 3 (4,62%) I группы при 2 (3,33%) в контроле). Полученные данные также показали, что значительное количество в списке сопутствующей патологии у женщин составляла анемия, процент которой существенно не отличался в группах наблюдения (47,37% - во II группе, 41,54% - в I группе и 40,0% в III группе).

Также выявлен значительный процент хронической гинекологической патологии - во II группе - 14 чел. (24,54%), в I группе - 6 чел. (9,23%), и в III группы - 4 чел. (6,67%), ($p < 0,05$). Контаминация организма женщин УПМ была наиболее характерна для женщин II группы наблюдения - 22 чел. (38,6%) по сравнению 7ос. (10,77%) в I группе, $p < 0,05$, и 5 чел. (8,33%) в III контрольной группе, $p < 0,05$.

При изучении особенностей течения родов у матерей основных групп отмечен значительный процент патологии во II группе наблюдения. В частности, в 2 случаях (3,51%) отмечалась дискоординация родовой деятельности, в 7 случаях (12,28%) - дистресс плода; амниотомия была проведена в 5 случаях (8,77%), физиотомия - в 5 случаях (8,77%); в 3 случаях (5,26%) были наложены выходные акушерские щипцы, в 4 случаях (7,02%) была проведена вакуумная экстракция плода. Следует отметить, что в 8 случаях (14,03%) у новорожденных имело место обвитие пуповины вокруг шеи. Отмечено, что во II группе 21 ребенок (36,84%) был рожден путем операции экстренного кесарева сечения, что достоверно чаще, чем в I группе - 15 случаев (23,08%) и III группе (плановое кесарево сечение) - 5 случаев (8,33%).

Вследствие негативного влияния гипоксии у плода и новорожденного нарушается вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе, коронарных, возникают изменения энергетического обмена миокарда, что приводит к снижению его сокра-

тительной функции. По нашим наблюдениям, ведущим клиническим признаком, свидетельствующим о нарушении функционального состояния ССС при перинатальной патологии у детей II группы было изменение цвета кожных покровов, что наблюдалось в 84,21% случаев, а именно: цианоз / акроцианоз кожных покровов - 36 (63,16%) против 28 (43,08%) случаев в I группе, $p < 0,05$; бледность и/или мраморность кожных покровов - 12 (21,05%) против 7 (10,77%) случаев в I группе. У 36 детей (63,16%) II группы отмечалась приглушенность тонов сердца, что было достоверно чаще, чем у детей I группы - 12 детей (18,46%), $p < 0,05$. Наблюдение за детьми в раннем неонатальном периоде показало значительный процент артериальной гипотензии в I и II группах наблю-

дения - соответственно 12 (18,46%) и 19 (33,33%) случаев, $p < 0,05$. Изменения ритма сердца, связанные с нарушением автоматизма носили преходящий характер и были выявлены более чем у половины детей II группы, а именно: аритмии, тахикардия - 26 случаев (45,61%) и брадикардия - 5 случаев (8,77%), для сравнения у новорождённых I группы - 14 случаев (21,54%) и 2 случая (3,08%) соответственно.

Клинические данные нарушения функционального состояния ССС у новорождённых подтверждались результатами дополнительных исследований, в частности, биохимического спектра крови, которые коррелировали со степенью тяжести перинатальной патологии. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели биохимического спектра крови у новорожденных групп сравнения на 1-3 сутки жизни (M ± m)

Показатели	III группа (n=60)	Группы сравнения	
		I группа (n=65)	II группа (n=57)
Общий белок (г/л)	59,83±2,59	55,19±2,82	55,58±2,78
Альбумин (г/л)	34,37±1,82	28,16±1,38*	27,29±1,41*
Билирубин общий (мкмоль/л)	40,17±1,73	113,87±5,07*	122,40±6,21*
Билирубин непрямо́й (мкмоль/л)	28,04±1,15	103,41±4,29*	108,63±5,60*
АлАТ (ед/л)	18,73±1,03	23,18±1,17*	33,61±1,71*
АсАТ (ед/л)	32,05±1,69	48,17±2,59*	55,37±2,76*
ЛДГ (ед/л)	576,86±25,81	859,83±26,17*	1111,33±29,50*
КФК (ед/л)	130,00±6,5	161,2±7,96*	329,65±7,43*^
КФК-МВ (ед/л)	43,47±1,78	60,13±3,09*	177,7±9,01*^

Примечание: * - достоверные различия в сравнении с контролем, $p < 0,05$;

^ - достоверные различия между показателями I и II групп, $p < 0,05$.

В сложном комплексе метаболических нарушений при гипоксическом поражении у новорожденных ведущим звеном является усиление анаэробного гликолиза, сопровождающегося накоплением токсичных недоокисленных метаболитов, которые вызывают повреждение клеточных мембран во всех органах и тканях, в том числе, в миокарде. При этом, вследствие снижения утилизации глюкозы тканями и повреждения митохондрий развивается энергетическая недостаточность и нарушение пластических процессов, степень тяжести которых находится в прямой зависимости от тяжести гипоксии и гестационного возраста ребенка [5].

По нашим данным, у новорожденных возрастные степени тяжести перинатальной патологии сопровождалось существенным снижением уровня общего белка. Так, если в III группе показатель составлял $59,71 \pm 3,15$ г / л, у детей I и II групп – соответственно $53,72 \pm 2,93$ и $52,44 \pm 2,85$ г / л, $p < 0,05$. В условиях гипоксии изменения белкового обмена могут возникать вследствие функциональной недостаточности печени, снижения её белковосин-

тезирующей функции, а также являться следствием повышенного потребления белка в организме. Как известно, недостаточность синтеза белков обуславливает возникновение гипопропротеинемического синдрома, который в свою очередь может быть одной из причин геморрагических проявлений. Гипопропротеинемия, возникающая в результате уменьшения концентрации альбумина в плазме крови, приводит к снижению онкотического давления плазмы и способствует возникновению отеков. Также белки плазмы до определенной степени определяют вязкость крови, которая в несколько раз выше вязкости воды и играет важную роль в поддержании гемодинамики кровеносной системы. Кроме того, следует помнить, что белки плазмы принимают участие в поддержании стабильного pH крови и в образовании белкового буфера. В кислой среде они ведут себя как щелочи, связывая кислоты, в щелочной, - наоборот, реагируют как кислоты, связывая щелочи.

Кроме того, белки плазмы крови могут инaktivировать активные формы кислорода, а также

связывать ионы переменной валентности, которые инициируют образование активных форм кислорода [9], что позволило даже сформулировать представление об «антиоксидантной белковой буферной системе», которая обеспечивает организму защиту на уровне эритроцитов, предотвращая их гемолиз в результате активации.

Важную роль в гемодинамике кровеносной системы, определяя вязкость крови, играют альбумины плазмы. Благодаря относительно небольшой молекулярной массе и высокой концентрации альбумин обеспечивает до 80% осмотического давления плазмы. Нарушения кровообращения, характеризующиеся замедлением кровотока, приводят к увеличению поступления альбумина в межклеточное пространство и появлению отеков. Быстрое увеличение проницаемости капилляров сопровождается резким уменьшением объема крови, что приводит к падению артериального давления и шоку [2,8]. Содержание альбуминов сыворотки крови у новорождённых групп сравнения были соответственно в I группе - $28,16 \pm 1,38$ г / л, во II группе - $27,29 \pm 1,41$ г / л, в III группе - $34,37 \pm 1,82$ г / л, $p < 0,05$.

На метаболизм в клетках особое и разностороннее влияние оказывает билирубин. Повышение его уровня в сыворотке крови влияет на биосинтез белка, изменяет активность ферментов, регулирует процессы окислительного фосфорилирования и транспорт электронов в изолированных митохондриях. При взаимодействии билирубина с липидами может изменяться структура и проницаемость клеточных мембран. Непрямой билирубин, обладая липотропным свойством, в больших концентрациях в крови может оказывать токсический тканевый эффект на сердце, изменяя реологические свойства крови [11]. Известно, что в результате взаимодействия непрямого билирубина с липидами внутриклеточной мембраны нарушается активность мембраносвязывающих ферментов, что приводит к снижению окислительных процессов и скорости утилизации кислорода клеткой, следствием чего является гемическая гипоксия миокарда [1].

Согласно литературным данным, физиологическая концентрация билирубина рассматривается у новорожденных как важный и специфический компонент системы антиоксидантной защиты организма. Присутствие его может до некоторой степени компенсировать недостаточный переходящий уровень других оксидантов. Уровень общего билирубина за счет повышения его непрямой фракции имеет определенные различия у новорожденных исследуемых групп. Следует отметить, что самый высокий уровень выявлен у новорожденных II группы: билирубин общий составлял $122,40 \pm 6,21$ мкмоль / л, фракция непря-

мого - $108,63 \pm 5,60$ мкмоль / л, что имело достоверные различия как с показателями I группы (соответственно $113,87 \pm 5,07$ и $103,41 \pm 4,29$ мкмоль / л), так и III группы (соответственно $40,17 \pm 1,73$ и $28,04 \pm 1,15$ мкмоль / л), $p < 0,05$.

Риск развития билирубиновой интоксикации у новорожденных с гипербилирубинемией во многом зависит от билирубинсвязывающей способности альбумина. Наблюдения ученых показывают, что большую опасность представляет не общая концентрация билирубина в плазме, а содержание билирубина, способного к диффузии, то есть не связанного с альбумином. Билирубинсвязывающая способность плазмы значительно ниже в условиях патологических воздействий, в частности при гипоксемии и гипоальбуминемии, которая была обнаружена у новорождённых I и II групп наблюдения. Феномен токсического повреждения при гипербилирубинемии возникает при переходе так называемого порогового уровня, после которого биологическая проницаемость гистогематического барьера для непрямого билирубина резко возрастает и он проникает в ткани органа-мишени. Повреждение миокарда возникает, если уровень непрямого билирубина превышает некую критическую черту. У большинства доношенных новорожденных такой критической границей является уровень непрямого билирубина более 300 мкмоль/л.

Ферментативная активность крови играет ведущую роль в поддержании метаболизма тканей систем органов. В свою очередь, определение активности индикаторных ферментов в сыворотке крови имеет особое значение для диагностики степени тяжести патологического процесса. Количественная недостаточность ферментов, а также изменения в образовании фермент-ферментных комплексов, отражаются в снижении уровня метаболической адаптации организма.

Выход ферментов из поврежденных клеток в кровь характеризует тяжесть повреждения кардиомиоцитов, что приводит к снижению функциональных резервов миокарда (субкомпенсированный и декомпенсированный варианты) и формированию различной степени тяжести постгипоксической кардиомиопатии [7]. Кроме того, соотношение трансаминаз определяет степень надежности общих адаптивно-функциональных резервов организма. Поэтому, по мнению современных ученых, показатели ферментативной активности следует более широко использовать в качестве критериев внутриклеточных дисметаболических изменений при гипоксическом поражении у новорожденных детей [6]. Полученные данные показали, что тяжелое состояние у новорожденных при перинатальной патологии сопровождалось значительным ростом активности фермента АсАТ. Так, показатель

АсАТ у детей II группы составлял $55,37 \pm 2,76$ ед / л при норме в контроле $32,05 \pm 1,69$ ед / л, $p < 0,05$. При этом следует отметить, что активность АсАТ у новорожденных достоверно возрастала уже в состоянии средней степени тяжести $48,17 \pm 2,59$ ед / л (I группа наблюдения), что также достоверно выше в сравнении с показателями у детей контрольной группы.

Активность АлАТ у новорожденных I группы составляла $23,18 \pm 1,17$ ед / л, у детей II группы - $33,61 \pm 1,71$ ед / л, что и было достоверно выше показателей у детей III группы - $18,73 \pm 1,03$ ед/л, $p \leq 0,05$. Активность АлАТ и АсАТ тесно связана с процессами трансаминирования, которые играют ключевую роль в промежуточном обмене, поскольку обеспечивают синтез и распад отдельных аминокислот в организме. Три аминокислоты - глутаминовая, аспарагиновая и аланиновая, благодаря трансаминированию, превращаются в соответствующие кетокислоты, которые являются компонентами цикла трикарбоновых кислот, после окисления в котором они становятся источником энергии. Таким образом, выявленные патологические уровни активности аминотрансфераз могут свидетельствовать также и о нарушении данного процесса.

Согласно данным литературы, уровень ЛДГ в крови, как правило, имеет малые вариативные границы. В условиях тяжелой гипоксии уровень ЛДГ может значительно повышаться за счет интенсификации патохимических процессов. ЛДГ - цитозольный цинксодержащий фермент анаэробного гликолиза, который катализирует обратную реакцию окисления L-лактата в пируват. В сыворотке крови ЛДГ присутствует в виде 5 изомеров. Изоферменты ЛДГ-1 и ЛДГ-2 находятся в высокой концентрации в миокарде и эритроцитах. ЛДГ задействована в регуляции процессов катаболизма и анаболизма, анаэробного и аэробного гликолиза. Главным источником изоферментов ЛДГ в сыворотке есть разрушенные клетки крови, а повышение концентрации отдельных изоферментов характеризует повреждение конкретных органов.

Сравнение активности ЛДГ у новорожденных групп наблюдения показало, что самым высоким показателем был у детей II группы ($1111,33 \pm 29,50$ ед / л), что в 1,5 раза больше по сравнению с I группой ($859,83 \pm 26,17$ ед / л) и в 2 раза выше, чем в III (контрольной) группе - $576,86 \pm 25,81$ ед / л. Полученные результаты, видимо, подтверждают вероятность развития цитолитического синдрома, что сопровождается нарастанием метаболических нарушений в условиях гипоксии в корреляции с ростом степени тяжести перинатальной патологии. Высокая активность ЛДГ в тканях у новорожденных также может объясняться преобладанием гликолитического метаболизма над окис-

лительным. Как известно, при гипоксических состояниях меняется характер энергообеспечения миокард - основным энергетическим субстратом становится лактат. Повышение концентрации ЛДГ в крови можно объяснить тем, что общая реакция организма на патологический процесс (гипоксию) сопровождается нарушением процессов окислительного фосфорилирования как за счет нарушения проницаемости клеточных мембран, так и за счет ответной реакции организма на патологический родовой стресс и гипоксию. При этом происходит деструкция тканей и фермент в достаточном количестве выходит из тканей в кровяное русло, таким образом, происходит увеличение активности ЛДГ в крови и снижение его в тканях.

КФК - внутриклеточный фермент, который катализирует обратную реакцию переноса конечной фосфатной группы с АТФ на креатин с образованием АДФ и креатинфосфата. КФК содержится в цитоплазме миокарда клеток в свободном состоянии в значительно более высокой концентрации, чем в сыворотке крови. При нарушениях клеточных мембран и повреждениях внутриклеточных структур фермент попадает в кровотоки, что приводит к росту активности КФК в сыворотке крови с одновременным резким падением её концентрации в пораженном участке сердечной мышцы. Полученные данные показали, что уровень активности КФК у детей II группы ($329,65 \pm 7,43$ ед / л) выше в 2 раза, по сравнению с I группой ($161,2 \pm 7,96$ ед / л) и в 2, 5 раза выше, чем показатели у новорожденных III группы ($130,00 \pm 6,5$ ед / л), $p \leq 0,05$.

Согласно данным литературы, КФК представлена 3 изоферментами, каждый из которых состоит из 2-х субъединиц: М (musele) и В (brain). Изоформа КФК-МВ характерна только для миокарда и практически отсутствует в скелетной мышце и тканях мозга, в связи с этим изофермент КФК-МВ может считаться специфическим маркером повреждения миокарда. Известно, что у здоровых людей активность КФК -МВ не превышает 4-6% общей КФК [17]. Результаты наших исследований показали наиболее высокую активность КФК МВ у новорожденных II группы ($177,7 \pm 9,01$ ед / л), по сравнению с I группой ($60,13 \pm 3,09$ ед / л) и III группой ($43,47 \pm 1,78$ ед/л), что видимо свидетельствует о значительных структурно-функциональных и деструктивных нарушениях мембран кардиомиоцитов и сосудов у детей при тяжелых формах перинатальной патологии в первые сутки после рождения, что подтверждается увеличением активности фермента соответственно росту тяжести состояния новорожденных.

Выводы.

1. Повышение активности внутриклеточных ферментов, которая растет соответственно тяжести состояния новорожденных, свидетельствует о

нарастании метаболических нарушений, требующих своевременной диагностики и коррекции после рождения.

2. Внедрение в практику определения показателей активности ферментов КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ЛлАТ и АсАТ позволит своевременно выявить кардиоваскулярные нарушения у новорожденных ещё на доклиническом уровне, что позволит предупредить формирование тяжёлых форм нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы, улучшить показатели выживаемости при критических состояниях раннего неонатального периода.

Литература:

1. Безкаравайный Б.А., Соловьева Г.А. Особенности сердечного ритма у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы / Здоровье ребенка. 2010; № 3; 116-119.

2. Биохимия : учебник / под ред. Е.С. Северина. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа. 2014; 768 с.

3. Булатов В.П., Алиева М.Н, Функциональное состояние миокарда у новорожденных и детей грудного возраста / Казанский медицинский журнал. 2008; Т.89(4): 507-510.

4. Годованец Ю.Д., Агафонова Л.В., Годованец А.С., Бабинцева А.Г., Юркив О.И., Мигалчан А.Б. и др. Гипоксия новорожденного: аспекты патогенеза с позиций теории гомотоксикозов Г.-Г.Реккевега, возможности терапевтической коррекции антигомотоксическими препаратами./ Вестн. Хирургии Армении им. Г.С.Тамазяна. 2010; № 1: 68-80.

5. Гуламова С. Р., С.А. Алиева, Х.М. Нагиева, А.Г. Багирова. Метаболические нарушения при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных./ Журнал Мир медицины и биологии. 2011; № 3(Т7): 55-58.

6. Знаменська Т.К., Годованець О.С. Патологія перинатального періоду : особливості метаболічної адаптації у дітей, які народилися «малими до терміну гестації»/ Перинатологія і педіатрія. 2011; №2: 4-8.

7. Кабиева, С. М. Резервные возможности миокарда при гипоксическом поражении сердца у ново-

рожденных [Текст] /Астана медициналық журналы. 2010; №4; 135137.

8. Кардиология детского возраста; под. ред. А.Д. Царегородцева, Ю.М.Белозерова, Л.В.Брегель. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014; 784с.

9. Ксейко Д.А., Генинг Т.П. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в печени и эритроцитах в условиях острой кровопотери/ Фундаментальные исследования. 2012; № 9 (2): 304–307.

10. Пицюра Н. С. Клініко-біохімічні маркери ураження міокарду у новонароджених з синдромом аспірації меконію / Таврический медико-биологический вестник. 2010; Т. 13; № 2 (50): 42–44.

11. Салихова А. Р., Науменко Е.И. Влияние гипербилирубинемии новорожденных на состояние сердечно-сосудистой системы [Текст] / Молодой ученый. 2014; №17: 193-195.

12. Сенаторова Г.С., Гончарь М.О.,Бойченко А.Д.,Ріга О.О.,Кондратова І.Ю. Серцево-судинні порушення перинатального періоду: механізми розвитку та напрямки терапії /Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014; Том 4; № 3(13): 37-44.

13. Шишко Г.А., Сапотницкий А.В., Устинович Ю.А., Артюшевская М.В., Горетая С.П. Роль оксидативного стресса в патогенезе заболеваний новорожденных детей / Медицинские новости. 2011; № 6: 23-25.

14. Holger K. Eltzhig, Donna L. Bratton, and Sean P. Colgan. Targeting hypoxia signalling for the treatment of ischaemic and inflammatory diseases./ Nat Rev Drug Discov. 2014 Nov; 13(11): 852–869.

15. J.F. Price. Unique Aspects of Heart Failure in the Neonate / Jack F. Price; ed Robert. E Shaddy / Springer-Verlag London Limited. 2011:21-42.

16. L. Dimitiru, AG Dimitiru, M Stamatin. Hypoxic Perinatal Cardiomyopathy-Diagnosis and Evolution./ Arch Dis Child. 2012; Volume 97, Issue Suppl 2:A331.

17. P. K. Nigam. Biochemical markers of myocardial injury./ Indian J Clin Biochem. 2007 Mar; v. 22(1): 10–17.

18. Theodore Kalogeris, Christopher P. Baines, Maik Krenz, and Ronald J. Korthuis. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. Int Rev Cell Mol Biol. 2012; 298: 229–317.

Călugăreanu Carolina
INFECȚIA CU STREPTOCOC GRUP B, FACTOR DE RISC PENTRU INFECȚIA PERINATALĂ
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 (Director – dr. șt. med., conf. univ. Iurie Dondiuc)

SUMMARY

GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTION, THE RISK FACTOR FOR PERINATAL INFECTION

Key words: Infection with Group B Streptococcus, risk factors, intrapartum prophylaxis.

Introduction: *This paper is a prospective study that included mother-newborn pairs that were performed the screening for GBS porting.*

The goal of the study: *Setting the incidence of maternal and neonatal colonization with group B Streptococcus, identifying risk factors for perinatal infection with group B Streptococcus and early detection of infection in order to reduce neonatal morbidity and mortality.*

Materials and Methods: *This study was conducted within PMSI MCH no.1, comprising mother-newborn pairs. The sample size of the study was 549 women in 2013 and 597 in 2014. For clinical and laboratory correlations were studied 29 children, 13 of them born in 2013 and 16 in 2014. The screening for pregnant women porting and postpartum period for GBS was conducted by chromoimmunological rapid test and by culture. The material was processed statistically through mathematical and variation strings.*

Results: *Analyzing data of investigated mothers it was observed that the percentage of colonization with group B Streptococcus rose on account of enrollment in study and mothers with term of pregnancy less than 34 weeks of gestation. A total of 1146 examined pregnant who have risk factors during pregnancy were detected in group B Streptococcus positive 5,9% (68) women. Intrapartum antibiotic prophylaxis has been applied in 8.57% cases spite that women have risk factors that would have required intrapartum antibiotic prophylaxis.*

When analyzing neonatal cases of GBS positive mothers, it was determined a colonization in newborns who basically stay the same in the years 2013 and 2014, from 15,54% to 16.38%. From suggestive clinical signs of infection for newborn were recorded mainly cutaneous signs of growth in 2014 (50%) compared with 2013 (38,09%), the Cardiovascular – 23,80% in 2013 compared with 28,57% in 2014 and neurological 22,85% in 2014, compared with 19,04% in 2013. The neonatal sepsis in newborns colonized with GBS occurred in 13 cases (5%) in 2013 and in 2014 - in 16 children (11%). The most virulent combination was found to be E.coli+GBS and E. coli + + Str. hominis, which in all cases was manifested with clinical infections, the other combinations of bacterial agents in the present study were less incriminated in achieving infection in the newborn.

Conclusions: *The study demonstrated that severe forms of group B Streptococcus infection are more common than lighter ones, which can be explained by the increasing number of mothers colonized or by strains more invasive of GBS. Knowing the risk factors and the onset clinical signs of infection contributes to early detection of infection and intrapartum antibiotic prevention administered at least 4 hours before birth is the intervention that would allow a decreased risk of neonatal infection.*

Introducere. Infecțiile perinatale cu Streptococul grup B (SGB) sunt considerate drept o problemă de sănătate publică serioasă și importantă în multe țări. În Republica Moldova nu există deocamdată un sistem de supraveghere al infecțiilor cu Streptococul grup B. Nu există deasemenea date statistice naționale privind infecțiile invazive produse de SGB. Nu au fost publicate ghiduri clinice privind acest subiect.

Cu toate că Streptococii grup B au fost identificați în tractul intestinal și în flora vaginală a 10-40% din persoanele sănătoase, ei reprezintă o importantă cauză a infecțiilor invazive la nou-născuți, gravide și lăuze [1,9,25,26,28].

Colonizarea vaginală cu SGB a fost înregistrată mai frecvent la unele grupuri etnice și este influențată de prezența concomitentă a diabetului în timpul sarcinii și de activitatea sexuală (raporturi sexuale frecvente, parteneri multipli), dar nu și de starea fiziologică din timpul sarcinii [1,2,7,22,27].

Sunt discutate 2 forme clinice ale bolii la nou-născuți: infecția cu debut precoce (IDP), atunci când semnele sistemice ale infecției apar în primele 6 zile de viață (uneori chiar în primele ore după naștere, vârsta medie fiind 12 ore) și infecția cu debut tardiv (IDT), atunci când debutul are loc între 7 și 89 de zile de viață (vârsta medie fiind de 24 de zile) [3,4,23,26]. În cazul IDP sunt înregistrate

în mod frecvent complicații obstetricale, iar rata decesului poate fi destul de ridicată, în timp ce în IDT, de regulă, nu există complicații obstetricale, iar rata decesului este scăzută (mai mică de 3%) [3,4,6,20,22].

S-a constatat că există o serie de factori de risc pentru IDP. Dintre aceștia, colonizarea prenatală cu SGB are un rol important (transmiterea verticală de la mamă la făt se va putea realiza după debutul travaliului sau după ruperea membranelor[11;19;28]. Alți factori de risc sunt reprezentati de urocultura pozitivă cu SGB (indiferent de concentrația germenilor), infecția intra-amniotică, temperatura mai mare de 38°C apărută în cursul travaliului, ruperea membranelor (cu mai mult de 2 ore înainte, în nașterile premature și cu mai mult de 18 ore înainte, în nașterile la termen), monitorizarea fetală, precum și nașterea unui copil cu infecție cu SGB, în anamneză [3,5,8,9,24].

Un efect negativ asupra sănătății îl are infecția cu Streptococ grup B la copii. Nou-născuții cu IDP pot prezenta sepsis, pneumonie și meningită (meningita se înregistrează mai frecvent la nou-născuții cu IDT); alte semne, precum alimentația dificilă, icterul, temperatura anormală, detresa respiratorie, letargia, hipotensiunea, pot fi puse în evidență și la nou-născuții infectați cu alte microorganisme. Aceste semne pot apărea și ca manifestări ale unor infecții focalizate. Bacteriemia din IDT se poate pune în evidență prin hemoculturi. În cazul în care infecția evoluează fulminant, se poate ajunge la șoc septic și deces sau nou-născutul poate rămâne cu sechele neurologice [5,7,8,12,14]. Infecțiile cu SGB pot afecta nou-născuții care s-au născut cu o greutate mai mică decât cea normală, cu spitalizare prelungită, la 3 sau mai mult de 3 luni de viață. Vom menționa faptul că SGB poate produce endometrită și infecții ale plăgii după naștere la femeile care au născut prin cezariană. În timpul sarcinii sau postpartum pot apărea corioamnionită, sepsis și meningită (relativ rar) [12,14,20,22,24].

Actualmente, în Republica Moldova se utilizează strategia bazată pe evaluarea riscului, prin care se oferă profilaxie cu antibiotice, intrapartum, femeilor însărcinate care prezintă oricare dintre următorii factori de risc: naștere prematură (mai puțin de 37 săptămâni), ruperea membranelor de mai mult de 18 ore, febră apărută intrapartum mai mare sau egală cu 38°C.

Cu toate că există strategii de prevenire și control, cazurile de infectare cu SGB nu o să dispară. Persistența acestora ar putea să fie datorată aplicării necorespunzătoare a screeningului și profilaxiei intrapartum cu antibiotice sau chiar eșecului tratamentului cu antibiotice. Lipsa specificității semnelor clinice, numărul mare de cazuri infraclinice (nou-născuți aparent sănătoși) pot întârzia diagnos-

ticul și inițierea tratamentului infecției perinatale [13,15,21,22,24,24].

Scopul acestui studiu a constat în stabilirea incidenței colonizării materne și neonatale cu Streptococ de grup B, identificarea factorilor de risc pentru infecția perinatală cu Streptococ de grup B, depistarea precoce a infecției în scopul diminuării morbidității și mortalității neonatale.

Material și metode. Am întreprins un studiu prospectiv care s-a efectuat în cadrul IMSP SCM nr.1, cuprinzând perechi mamă-nou-născut din primele 6 luni ale anilor 2013 și 2014. Prin testul cromoimunologic rapid și prin cultură am efectuat screeningul pentru portajul femeilor gravide și din perioada postpartum la SGB. De asemenea am investigat și nou-născuții din mame colonizate și/sau cu semne clinice evocatoare de infecție. Mărimea eșantioanelor de studiu a fost de 549 femei în anul 2013 și 597 femei în anul 2014. Pentru corelații clinico-paraclinice au fost investigați 29 copii, din ei 13 născuți în anul 2013 și 16 în anul 2014.

Rezultate și discuții. Colonizarea maternă cu Streptococ grup B (SGB). Analizând datele mamei investigate în primele semestre ale anului 2013 și 2014, observăm că procentul colonizării cu Streptococ grup B a crescut pe contul includerii în studiu și a mamei cu termenul sarcinii mai mic de 34 săptămâni de gestație. Astfel, în 2013 la cele 549 de gravide investigate am depistat portaj cu Streptococ grup B în 5,5% (30 femei) cazuri și în 2014 la 597 de gravide investigate în 6,4% (38 femei) cazuri.

În total din cele 1146 gravide examinate, care au prezentat factori de risc pe parcursul sarcinii, au fost depistate la portaj pozitiv de Streptococ grup B 5,9% (68) femei. În literatura de specialitate, există date privitor la predominarea Streptococului grup B în structura peisajului microbial vaginal: în SUA rata SGB-purtătoare constituie 5-40% gravide; în Mexic - 4%; Israel - 3%; România - 6,2%; Bulgaria - 7,8%, conform unui studiu anterior realizat în R. Moldova în 2007 s-a stabilit o rata de 5%. Diferențele de frecvență (2,5%-40%) a depistării de Strep-

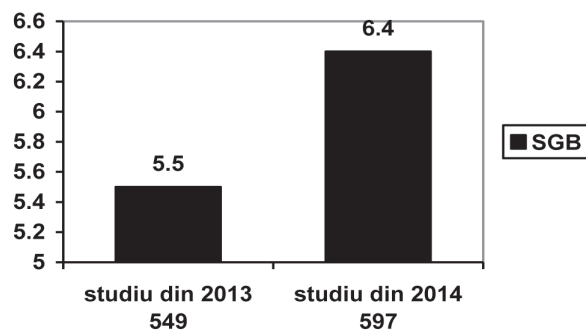


Fig. 1. Rezultatele analizelor privind colonizarea cu SGB la gravide

tococ grup B sunt legate de localizarea diversă a sectoarelor de unde se colectează mostra, diferența metodelor de cercetare, precum și neomogenitatea socio-economică și aspectul național al grupurilor cercetate. Astfel, dacă gravida e colonizată cu Streptococ grup B în primul trimestru de sarcina

nu neapărat va fi colonizată și în ultimul trimestru, deoarece portajul poate avea un caracter tranzitor, ondulant sau cronic. Studiile efectuate in vitro sugerează că adeziunea microorganismelor la celulele epiteliale ale vaginului depinde de specificitatea de tip a antigenului.

Tabelul 1.

Ponderea diferitor factori de risc la gravidele incluse în studiu pentru infecția cauzată de SGB (%)

Factori de risc	2013	2014
Infecția tractului reno-urinar	29	31
Infecția tractului genital	19	23
Infecția intrauterină	40	38
Alte infecții	18	19
Polihidramnioza	26	22
Ruperea prematură a membranelor	1,2	2,2
Perioada alichidiană > 18 ore	8,3	8,5
Naștere prematură	4,8	4,2
Nașteri premature în antecedente	1,2	0,9
Copii anteriori cu infecție	4,4	3,9
Bacteriurie	5,6	6,1
Febră în naștere	1,9	1,3
Corioamnionită	4,5	4,1
Purtătoare de HBsAg	9	7,5
Malformații fetale	3,2	2,9
Endometrita în naștere anterioară	0,6	0,9
Avorturi spontane > 2	5,6	5,4
Mortalitate perinatală	6,4	5,8

Drept criteriu de selectare a gravidelor pentru screeningul la Streptococ grup B a fost luată prezența factorilor de risc la gravide. Deoarece factorii de risc implicați în transmiterea infecției ante- și intranatal sunt diverși și polimorfi, fiind adeseori asociați cu factorii de mediu și socio-economici, un accent deosebit s-a plasat pe studierea factorilor de risc prezenți la gravidele din țara noastră și manifestările lor în raport de termenul de gestație al gravidei. Factorii de risc cert pentru infecția nou-născutului la femeile purtătoare de Streptococ grup B au fost: travaliul prematur, primiparitatea, existența unui copil în familie cu infecție, ruptura prematură a membranelor, febra în timpul travaliului, infecția tractului urinar, perioada alichidiană mai mare de 18 ore. La femeile gravide Streptococul grup B poate fi cauza cistitelor, amnionitelor, endometritei și chiar a mortinatalității. Ocazional el poate fi cauza endocarditei sau a meningitei la femeii în perioada de lăuzie, dacă ele au avut infecția tractului urinar sau abcese pelviene [18,21,22,27].

Colonizarea maternă și colonizarea neonatală cu Streptococ grup B. Examinând copiii din mamele SGB pozitive observăm la nou-născuți o colonizare care se menține practic la același nivel în anii 2013 și 2014, chiar dacă avem o colonizare mai mare la

femeile gravide. Astfel, în anul 2013 rata de colonizare a nou-născuților celor 30 de femei cu Streptococ grup B a fost de 15,54%, iar în 2014 a celor 38 de femei SGB pozitive de 16,38%.

Vârsta celor 29 mame cu portaj la Streptococ grup B a alcătuit: cea medie - 27,68 ani, maximă - 34,1 ani și minimă - 21,2 ani. Astfel, în studiul din anul 2013 mamele au fost de vârstele: 10% < 18 ani, 5% - 19-20 ani, 52% - 21-29 ani și 33% - 30-35 ani, comparativ cu anul 2014 când 51% din femeile investigate au fost de 21-29 ani și alte 49% de 30-35 ani. Observăm în ambele perioade ale studiului că vârsta mamelor colonizate cu SGB este preponderent 21-29 ani, ceea ce corespunde cu datele din literatură de specialitate care arată că femeile primipare și de vârstă tânără sunt preponderant colonizate cu Streptococ grup B.

Per total 68,57% din femeile studiate au fost primipare și 31,43% multipare. În 80% de cazuri nașterea a avut loc pe cale vaginală și 20% din cazuri prin operație cezariană.

Profilaxia intrapartum cu antibiotice a fost aplicată în 8,57% cazuri în pofida faptului că gravidele au prezentat factori de risc care ar fi necesitat profilaxia intrapartum cu antibiotic.

Greutatea medie la naștere a nou-născuților cu

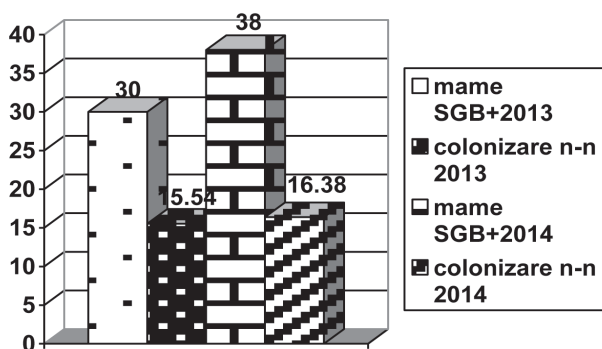


Fig. 2. Colonizarea maternă și neonatală

Streptococ grup B a fost de 3051,4 g, cu valorile maximă de 3800 g și minimă de 1500 g. Nu există vreo corelație între greutatea copilului la naștere și nivelul colonizării cu SGB, găsim o corelație mai strânsă cu prezența factorilor de risc.

Vârsta medie de gestație a copiilor incluși în studiu a fost de 38,7 săptămâni, cea maximă de 41 săptămâni și cea minimă de 32 săptămâni. Ponderele copiilor prematuri a constituit 3,4% în studiul din 2013 și 14,28% în cel din 2014. La fel și vârsta de gestație nu are o predilecție pentru rata colonizării cu Streptococ grup B, în 2014 fiind constatată o rată mai înaltă la copiii prematuri.

Din semnele clinice evocatoare pentru infecție la nou-născut s-au înregistrat preponderent semnele cutanate, cu o creștere în 2014 (50%), comparativ cu anul 2013 (38,09%), cele cardio-vasculare - 23,80% în studiul din 2013, comparativ cu 28,57% în anul 2014 și cele neurologice 22,85% în anul 2014, comparativ cu 19,04% cazuri în anul 2013. Din contra, semnele digestive s-au înregistrat mai rar în anul 2014 (14,28% cazuri), comparativ cu anul 2013 (33,33% cazuri), precum și cele respiratorii 17,14% în anul 2014, comparativ cu 19,04% cazuri în anul 2013 fapt cel mai probabil legat de serotipurile prevalente de Streptococ grup B în diferiți ani.

Septicemia neonatală la nou-născuții colonizați cu SGB s-a înregistrat la 13 (5%) din copii în anul 2013 și la 16 (11%) copii în anul 2014.

Centrul pentru Controlul Maladiilor (CDC) a demonstrat că incidența infecției neonatale a diminuat în ultimii 20 ani prin aplicarea ghidurilor de profilaxie intrapartum cu antibiotice administrate gravidelor cu factori de risc pentru infecția neonatală cu SGB iar ulterior și a gravidelor cu rezultate pozitive la screeningul universal prin cultură recto-vaginală la 35-37 săptămâni gestație (perioada care poate furniza coeficienți acceptabili de previziune a unui test pozitiv sau negativ pentru colonizarea în momentul nașterii) [17,19,22,27].

Colonizarea și infecția neonatală cu Streptococ grup B. Se consideră ca testul “standard de

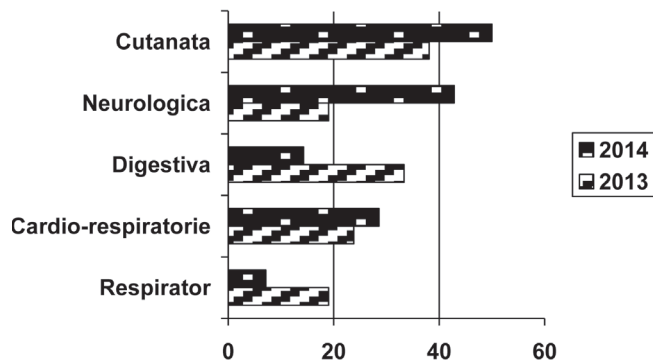


Fig. 3. Semne clinice evocatoare de infecție la nou-născut

aur” pentru detectarea colonizării cu SGB este cultura, care este însă, neaplicabilă pentru screeningul intrapartum, deoarece rezultatul se obține tardiv, în 72 ore, nu poate fi utilizat pentru profilaxia bolii neonatale precoce [11;12;16;27].

În mare parte la nou-născuții din studiu hemocultura a fost negativă. La cei care au avut infecție precoce manifestată prin stare septicemică, au fost prezente toate semnele anamnestic-clinice și paraclinice evocatoare pentru infecție, cu toate că hemocultura a fost sterilă. Toți ei au avut nevoie de tratamentul cu antibiotice.

Următoarele combinații microbiene s-au relevat în hemocultură: în 2,72% cazuri E. coli + SGB, în 2,28% cazuri E. coli + Str.epidermidis, în câte 0,9% cazuri E. coli + Str. hominis, E. coli + Ent. Aeroginosa, Str. epidermidis + Corinebacteria și în 0,45% cazuri Str.saprofiti + Corinebacteria. Cea mai virulentă combinație s-a dovedit a fi E.coli + SGB și E. coli + Str. hominis, care în toate cazurile s-a manifestat cu infecție clinică, celelalte asocieri de agenți bacterieni în studiul dat au fost mai puțin incriminate în realizarea infecției la nou-născut.

Concluzii:

1. Rata de portaj pozitiv de Streptococ grup B printre femeile cu factori de risc infecțios a fost 5,9%.

2. Studiul efectuat în două perioade de timp echivalente a demonstrat că formele severe de boală neonatală sunt mai frecvente, fapt care poate fi explicat prin creșterea numărului de mame colonizate sau prin tulpinile mai invazive de SGB.

3. Cunoașterea factorilor de risc și a semnelor clinice de debut contribuie la depistarea precoce a infecției. Șansele de a depista precoce infecția cresc la asocierea mai multor factori de risc pentru același caz.

4. Rolul cheie în depistarea factorilor de risc infecțioși revine anamnezei din perioada sarcinii și nașterii prezente, precum și evenimentelor din sarcinile, nașterile anterioare.

5. Profilaxia intrapartum cu antibiotic administrată cu cel puțin 4 ore înainte de naștere este inter-

venția care ar permite scăderea riscului de infecție neonatală.

6. Incidența colonizării și a infecției neonatale cu SGB variază în funcție de amploarea investigațiilor efectuate.

Bibliografie:

1. Edwards, MS.; Nizet, V. Group B Streptococcal Infections. In: Jack, SR.; Jerome, OK.; Christopher, BW.; Victor, N.; Yvonne, AM., editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn. 7. Philadelphia: W.B. Saunders: 2011. p. 419-69.

2. Lindahl G, Stalhammar-Carlemalm M, Areschoug T. Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18:102–27. [PubMed: 15653821]

3. Doran KS, Nizet V. Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy. *Mol Microbiol.* 2004; 54:23–31. [PubMed: 15458402]

4. Ring A, Braun JS, Pohl J, Nizet V, Stremmel W, Shenep JL. Group B streptococcal beta-hemolysin induces mortality and liver injury in experimental sepsis. *J Infect Dis.* 2002; 185:1745–53. [PubMed: 12085320]

5. Fettucciari K, Rosati E, Scaringi L, Cornacchio P, Migliorati G, Sabatini R, et al. Group B Streptococcus induces apoptosis in macrophages. *J Immunol.* 2000; 165:3923–33. [PubMed: 11034400]

6. Liu GY, Doran KS, Lawrence T, Turkson N, Puliti M, Tissi L, et al. Sword and shield: linked group B streptococcal beta-hemolysin/cytolysin and carotenoid pigment function to subvert host phagocyte defense. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:14491–6. [PubMed: 15381763]

7. Kaplan A, Chung K, Kocak H, Bertolotto C, Uh A, Hobel CJ, et al. Group B streptococcus induces trophoblast death. *Microb Pathog.* 2008; 45:231–5. [PubMed: 18599257]

8. Nizet V, Gibson RL, Chi EY, Framson PE, Hulse M, Rubens CE. Group B streptococcal beta-hemolysin expression is associated with injury of lung epithelial cells. *Infect Immun.* 1996; 64:3818–26. [PubMed: 8751934]

9. Ulett GC, Bohnsack JF, Armstrong J, Adderson EE. Beta-hemolysin-independent induction of apoptosis of macrophages infected with serotype III group B streptococcus. *The Journal of infectious diseases.* 2003; 188:1049–53. [PubMed: 14513426]

10. Braun JS, Tuomanen EI. Molecular mechanisms of brain damage in bacterial meningitis. *Advances in pediatric infectious diseases.* 1999; 14:49–71. [PubMed: 10079849]

11. Larsen JW Jr, London WT, Palmer AE, Tossell JW, Bronsteen RA, Daniels M, et al. Experimental group B streptococcal infection in the rhesus monkey. I. Disease production in the neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132:686–90. [PubMed: 102197]

12. Rubens CE, Raff HV, Jackson JC, Chi EY, Bilitzki JT, Hillier SL. Pathophysiology and histopathology of group B streptococcal sepsis in Macaca nemestrina primates induced after intraamniotic inoculation: evidence for bacterial cellular invasion. *J Infect Dis.* 1991; 164:320–30. [PubMed: 1856481]

13. Kling DE, Cavicchio AJ, Sollinger CA, Madoff LC, Schnitzer JJ, Kinane TB. Lactic acid is a potential virulence factor for group B Streptococcus. *Microb Pathog.* 2009; 46:43–52. [PubMed: 19010409]

14. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *Journal of intensive care medicine.* 2005; 20:255–71. [PubMed: 16145217]

15. Lynn NJ, Pauly TH, Desai NS. Purpura fulminans in three cases of early-onset neonatal group B streptococcal meningitis. *J Perinatol.* 1991; 11:144–6. [PubMed: 1890473]

16. Hon KL, So KW, Wong W, Cheung KL. Spot diagnosis: An ominous rash in a newborn. *Italian journal of pediatrics.* 2009; 35:10. [PubMed: 19490602]

17. Morita E, Sugamura K. Human parvovirus B19-induced cell cycle arrest and apoptosis. *Springer Seminars in Immunopathology.* 2002; 24:187–99. [PubMed: 12503064]

18. Gibbs RS, Roberts DJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2007. A 30-year-old pregnant woman with intrauterine fetal death. *N Engl J Med.* 2007; 357:918–25. [PubMed: 17761596]

19. Bergqvist G, Holmberg G, Rydner T, Vaclavinkova V. Intrauterine death due to infection with group B Streptococci. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 1978; 57:127–8. [PubMed:345729]

20. Ma Y, Wu L, Huang X. Study on perinatal group B Streptococcus carriers and the maternal and neonatal outcome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35(1):32-5.

21. Kowalska B, Niemiec KT, Drejewicz H, Polak K, Kubik P, Elmidaoui A, Gierowska-Bogusz B, Jaczynska R. Prevalence of group B streptococcal colonization in pregnant women and their newborns based on the results of examination of patients in the Obstetric and Gynecology Department of the National Research Institute of Mother and Child - a pilot study. *Ginekol Pol* 2003; 74(10):1223-7.

22. Tsolia M, Psoma M, Gavrili S, Petrochilou V, Michalas S, Legakis N, Karpathios T. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(8):832-8.

23. Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, Critchlow CW, Gardella CM. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2005;106(6):1246-52.

24. El-Kersh TA, Al-Nuaim LA, Kharfy TA, Al-Shammary FJ, Al-Saleh SS, Al-Zamel FA. Detection of genital colonization of group B streptococci during late pregnancy. *Saudi Med J* 2002;23(1):56-61.

25. Barbaros I, Murat C, Mehmet V, Ismet TA, Can K, Sukufe D, Ismail C, Yildiz P. The colonization incidence of group B streptococcus in pregnant women and their newborns in Istanbul. *Pediatr Int* 2005;47(1):64-6.

26. Tor-Udom S, Tor-Udom P, Hiriote W. The prevalence of streptococcus agalactiae (group B) colonization in pregnant women at Thammasat Hospital. *J Med Assoc Thai*.2006;89(4):411-4.

27. Namavar Jahromi B, Poorarian S, Poorbarfehee S. The prevalence and adverse effects of group B streptococcal colonization during pregnancy. *Arch Iran Med* 2008; 11(6):654-7.

28. Kowalska B, Niemiec KT, Drejewicz H, Polak K, Kubik P, Elmidaoui A, Gierowska-Bogusz B, Jaczynska R. Prevalence of group B streptococcal colonization in pregnant women and their newborns based on the results of examination of patients in the Obstetric and Gynecology Department of the National Research Institute of Mother and Child--a pilot study. *Ginekol Pol* 2003;74(10):1223-7.

29. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S. et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *J Am Med Assoc*. 2008; 7;299(17):2056–65.

© Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Mihaela Manea, Vera Oleinic, Stela Kulcițkaia, Elvira Iavorschi

Constantin Iavorschi¹, Valentina Bolotnicova¹, Mihaela Manea¹, Vera Oleinic¹, Stela Kulcițkaia², Elvira Iavorschi²
TUBERCULOZA ȘI OCROTIREA SĂNĂȚII COPIILOR ÎN PERIOADA NEONATALĂ DE VIAȚĂ

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie «Chiril Draganiuc».

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

SUMMARY

TUBERCULOSIS AND CHILDREN'S HEALTHCARE IN THE NEONATAL PERIOD.

Key word: tuberculosis, newborn, BCG vaccination, post – vaccination complications.

Introduction. *The international and national practice shows that the epidemiological situation of tuberculosis (TB) remains under tension. That's why the children's healthcare is one of the most important problems of the modern medicine.*

Aim. *The TB prevention and prophylaxis optimization measures in the newborns healthcare.*

Material and methods. *Official statistical data on TB and BCG vaccination, working in a hotbed of TB.*

Results. *The basic accent in the children's contemporary healthcare of TB has three stages in a child's life: prenatal, perinatal and postnatal. The newborn BCG vaccination is an effective method in TB prophylaxis. In addition to the newborn TB vaccination there are sanitary and chemoprophylaxis in case of child's contact with a patient with active TB.*

Conclusion. *Contemporary knowledge and interdisciplinary cooperation of the specialists from TB prophylaxis and control sphere leads to maintaining children's healthcare.*

РЕЗЮМЕ

ТУБЕРКУЛЕЗ И ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ЖИЗНИ

Ключевые слова: туберкулез, новорожденный ребенок, вакцинация БЦЖ, постпрививочные осложнения.

Введение. *Мировая и отечественная практика показывает, что эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) остается напряженной, в связи с чем охрана здоровья детей является одной из важных проблем современной медицины.*

Цель. *Анализ мер защиты новорожденных от ТБ и оптимизация профилактики.*

Материал и методы. *Официальные статистические данные по ТБ и иммунизации БЦЖ, работе в очагах туберкулезной инфекции.*

Результаты. Современная концепция охраны здоровья от ТБ включает три этапа в жизни ребенка: пренатальный, пери – и постнатальный периоды. Вакцинация БЦЖ новорожденных является эффективным методом профилактики ТБ. Дополняют её санитарная и химиопрофилактика в случае контакта ребенка с больным активным ТБ.

Заключение. Современные знания и междисциплинарное взаимодействие специалистов в области профилактики и борьбы с ТБ позволят обеспечить защиту здоровья детей.

Introducere. În pofida realizărilor înregistrate și progreselor produse în strategia de depistare, diagnostic și tratament al tuberculozei (TB), situația epidemiologică rămâne tensionată, deoarece TB reprezintă una dintre cele mai semnificative probleme ale medicinei contemporane. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 1/3 din populația globului pământesc este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*. În majoritatea cazurilor persoanele infectate suportă forme latente de infecție. Anual, se înregistrează între 8 și 9 milioane de cazuri noi de îmbolnăvire și 1.5 - 2 milioane de decese prin TB. Aproximativ 1 milion de cazuri de TB reprezintă copii sub vârsta de 15 ani [1,2].

Din păcate, în Republica Moldova care se numără printre cele 18 țări cu cea mai mare povară a TB în regiunea europeană, de asemenea persistă această adversitate epidemiologică. Incidența globală a tuberculozei (cazuri noi + recidive) la 100 de mii de locuitori în aa. 2014-2015 a alcătuit - 99,7 și 88,4; incidența tuberculozei pulmonare (cazuri noi) - 72,0 și 62,5. Mortalitatea prin TB – 12,5 și 10.

Rata incidenței TB la copii de vârsta 0 - 17 ani, pentru acești ani, s-a majorat respectiv până la 19,7 și 18,8 la 100 mii de locuitori copii. În structura morbidității, ponderea numărului total de copii diagnosticați cu caz nou de TB a reprezentat 4,8% în 2014 și 5,2% în 2015. Cazuri de decese prin TB la copii în 2015 nu au fost. În anul 2014 2 copii au decedat de TB.

În aceste condiții, cheia pentru combaterea infecției TB poate fi optimizarea măsurilor de diagnostic, de tratament și de prevenire, inclusiv imunoprofilaxia. Și, deși discuțiile și dezbaterile cu privire la eficacitatea vaccinului anti-TB nu încetează nici până în prezent, experiența internațională și națională arată că imunizarea cât mai precoce cu vaccin BCG a copiilor previne infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis* și procesele diseminate [3,4]. De aceea, potrivit raportului OMS la Asamblarea a 67-a în Geneva, mai 2014, a fost adoptată o nouă strategie pentru controlul TB pentru perioada de după anul 2015 "The End TB Strategy".

Pentru elucidarea problemelor existente în ocrotirea sănătății copiilor, ne-am stabilit drept scop în primul rând, să studiem statutul imunoprofilaxiei (vaccinarea cu BCG), precum și profilaxia sanitară și tratamentul preventiv în cazul contactului TB al copilului nou-născut, ținând cont de afirmațiile medicinei bazate pe dovezi. În opinia noastră, această

abordare integrată a problemelor studiate în contextul situației epidemiologice a TB din republică va oferi o oportunitate de a dezvălui cauzele incidenței tuberculozei la copii în primele luni ale vieții. În același timp, extrem de importantă devine evaluarea analitică a factorilor de risc asociați cu starea de sănătate a mamei în perioada antenatală, intra - și perinatală. Și, în special, trebuie cercetată TB la femeile gravide și cele care alăptează cu privire la infectarea fătului în timp ce se deplasează prin canalul de naștere sau la aplicarea nou-născutului la piept. Cea mai mare atenție trebuie acordată datelor anamnestice epidemiologice de familie și celor sociale în contextul tuberculozei. Toate aspectele anterior identificate au determinat relevanța problemei abordate în articol, precum și necesitatea unei dezbateri ample în comunitatea medicală de obstetricieni-ginecologi, neonatologi, pediatri, imunologi, ftiziopneumologi, medici de familie.

Scopul. Studiarea măsurilor de protecție a nou-născuților către infecția tuberculoasă și optimizarea sistemului de activități preventive.

Material și metode. Au fost analizate datele statistice oficial raportate referitoare la imunoprofilaxie, inclusiv monitorizarea reacțiilor postvaccinale BCG și avizele de declarație și investigație a complicațiilor după imunizarea copiilor cu vaccinul BCG. A fost studiată documentația medicală a copiilor și mamelor.

Rezultate și discuții. În prezent imunizarea cu vaccinul BCG a câștigat recunoașterea în multe țări ale lumii, este inclusă în Programul Extins de Imunizare, este prevăzută în programul de imunizare în majoritatea țărilor. Conform recomandărilor OMS, vaccinarea se efectuează în primele zile după naștere. Este dovedit faptul că introducerea vaccinului BCG ofera protecție împotriva TB milliare și meningitei TB. Eficacitatea vaccinării BCG la noi în țară este confirmată și prin faptul că incidența meningitei tuberculoase s-a redus evident până la cazuri unice, iar în aa. 2007 - 2010, 2012, 2013 și 2015 nu s-au înregistrat asemenea cazuri. De asemenea, în structura morbidității la copii TB forma dominantă este TB ganglionilor limfatici intratoracici. Vom remarca faptul că în anul 2015 s-a înregistrat o creștere semnificativă a numărului de cazuri de TB la copiii neimunizați cu vaccin BCG din diferite motive (nașterea în străinătate, refuzul părinților, patologie somatică a nou-născuților). Drept rezultat, că TB la acești copii a evoluat cu manifestări clinice pronunțate deja

la vârsta de 3-4 luni de viață. Luând în considerare etapele imunopatogenetice în infecția cu micobacterii, putem afirma că infectarea s-a produs în perioada neonatală.

BCG - este un vaccin care conține bacterii vii atenuate derivate de la *Mycobacterium bovis*, fiind utilizat în imunoprofilaxia TB din anul 1920. Gradul de acoperire anual cu vaccin BCG al copiilor sub vârsta de 1 an în țara noastră este de 98-99%. Practica de a refuza vaccinarea BCG este condiționată nu doar de educația sanitară defectuoasă și plegată de către medici neonatologi și medicii de familie, dar, de asemenea, și de publicitatea negativă în mass-media, care pune la îndoială efectul protectiv al vaccinului BCG împotriva tuberculozei. În plus, un număr anumit de contraindicații medicale de a vaccina nou-născutul se datorează abordării subiective a medicilor-neonatologi în determinarea acestor contraindicații.

O atenție deosebită necesită cazurile de infectare cu HIV, care are un impact semnificativ asupra practicii de utilizare a vaccinului BCG. Imunizarea copiilor născuți de femeile cu infecție HIV se efectuează conform calendarului național de vaccinare preventivă. Dar, deoarece imunodeficiența poate condiționa dezvoltarea generalizării infecției BCG, copiilor cu prezența semnelor de imunodeficiență nu li se introduce vaccinul BCG. Îngrijorarea cu privire la siguranța imunizării copiilor născuți de femeile infectate cu HIV este justificată, dar întârzierea imunizării poate duce la o creștere a incidenței tuberculozei. Din păcate, în situația epidemiologică complexă de astăzi, nu putem întotdeauna proteja copilul atât de infecția cu HIV cât și de infectarea cu Micobacterii și îmbolnăvirea ulterioară de tuberculoză.

Factori semnificativi de risc pentru TB la copiii cu infecție HIV perinatală sunt contactul cu pacienții cu TB activă, absența vaccinării anti-TB, defecte în examinarea radiologică a adulților din anturaj, supravegherea defectuoasă în instituțiile medicale, un comportament deviant al membrilor familiei.

Una dintre problemele imunizării BCG este riscul de dezvoltare al complicațiilor postvaccinale. Vaccinul BCG ca și orice alt vaccin viu, poate provoca un proces specific în locul injectării sau forme generalizate cu leziuni osoase. Studiul efectuat asupra frecvenței complicațiilor postvaccinale a demonstrat că în anul 2014, din 44697 copii vaccinați 91 au avut complicații. Indicele frecvenței complicațiilor postvaccinale a fost de 203, 6 la 100 de mii copii vaccinați. În anul 2015, din numărul de 44525 de copii vaccinați – 103 au dezvoltat complicații, indicele frecvenței complicațiilor postvaccinale fiind de 203, 6. În general, complicațiile au fost de caracter local. Structura frecvenței complicațiilor în anul 2015 a fost următoarea: limfadenita – mai frecvent axilară, mai rar supra și subclaviculară - 97 (94,2%)

cazuri, abces rece - 4 (3,9%), osteită - 2 (1,9%) cazuri. Spre deosebire de cele mai multe complicații ale vaccinărilor preventive, cele ale vaccinării împotriva tuberculozei nu se manifestă imediat. Acestea sunt observate în primul rând de mama copilului sau de medicul de familie în timpul unei examinări de rutină (monitorizarea reacțiilor postvaccinale normale) și la adresare. În general, putem constata că imunizarea cu vaccin BCG este indicată copiilor nou-născuți în condiții de maternitate. Acest lucru se datorează atât introducerii vaccinului și dezvoltarea unui răspuns imun la copil până ca nou-născutul să poată fi infectat cu agentul cauzal al TB, precum și pentru a evita posibilitatea de complicații postvaccinare asociate cu apariția patologiei somatice. Indicatorii complicațiilor postvaccinale pot fi reduși în cazul unei evaluări adecvate a stării de sănătate a copilului vaccinat, a stării de sănătate al mamei în timpul sarcinii și respectării tehnicii vaccinării. S-a observat că nou născuții mamelor cu patologie somatică, obstetricală-ginecologică, cu evoluție complicată a sarcinii și nașterii au prezentat un grup cu risc perinatal sporit de complicații după imunizarea cu BCG. Complicațiile postvaccinale pot fi legate de asemenea: de proprietățile biologice ale tulpinii vaccinului BCG, de încălcările tehnicii de administrare intradermică a vaccinului, nerespectarea contraindicațiilor la vaccinare, nerespectarea dozei în administrarea vaccinului. Măsurile de ocrotire a sănătății copilului și monitorizarea se inițiază deja în perioada prenatală. În timpul vizitelor femeilor gravide la medicul de familie se elucidează starea ei de sănătate. Conform datelor noastre, în aa. 2014-2015 30 femei cu TB activă erau însărcinate și au născut. În cazul în care pacienta urmează tratament antituberculos, este foarte important ca gravida să nu-l întrerupă. Tratamentul femeilor gravide cu TB este la fel de necesar pentru binele lor și pentru binele copilului. Administrarea corectă a medicamentelor anti-TB indicate de specialist conform schemei este de o mare importanță pentru un rezultat favorabil al sarcinii și vindecarea mamei copilului. În același timp, regimul de tratament este semnificativ ajustat pentru a se evita efectele adverse asupra fătului. În managementul gravidelor cu TB activă și în perioada post-partum a pacientelor cu tuberculoză activă trebuie să fie considerată posibilitatea (deși foarte rar) de infectare intrauterină a fătului, infectarea în timpul nașterii sau în primele zile de viață ale copilului. Din punct de vedere practic, diferența dintre TB congenitală, intranatală și TB postnatală precoce nu este esențială. Cele mai frecvente simptome clinice ale TB în aceste cazuri sunt: nou-născutul stagnează în creștere și în pondere, se depistează icter, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, depresie sau iritabilitate a sistemului nervos central, febră sau simptome de pneumonie acută (cianoză, dispnee, tuse, raluri

umede și uierătoare pe toate câmpurile pulmonare). Prognosticul bolii este determinat de diagnosticul corect și în timp util. Conform datelor literaturii de specialitate, mortalitatea prin TB în rândul nou-născuților fără tratament este de 38%.

Este foarte important să menționăm faptul că mamele bolnave de TB care alăptează copilul pot administra medicamente antituberculoase și trebuie să fie supuse tratamentului complet. Acesta este cel mai bun mod de a preveni transmiterea infecției cu micobacterii copilului. În cazul în care mama care alăptează este baciliferă, este neapărată nevoie ca ea să limiteze contactul apropiat cu copilul, iar în tim-

pul alăptării să-și acopere nasul și gura cu o mască specială.

O sarcină nu mai puțin importantă în prevenirea TB cu care se confruntă medicii ftiziopneumologi, rețeaua medicală generală inclusiv medici de familie și serviciul de Sănătate Publică sunt măsurile necesare în cazul nou-născutului sănătos care intră în contact apropiat familial cu un bolnav TB. Informații despre copiii născuți în focare de infecție bacilifere, inclusiv MDR și în focarele de familie nebacilifere din republică sunt prezentate în table (fără datele din regiunea de Est).

Tabelul 1.

Caracteristica copiilor născuți din focare de TB în aa. 2014-2015.

Anii	Numărul copiilor născuți din focare de tuberculoză				
	focar MBT+ total	focar MBT+ din ei MDR	focar MBT-	necesitau chimioprofilaxie	din ei primit chimoprofilaxie
2014	30	11	16	21	19
2015	48	26	15	21	18

Studiul pe care l-am realizat a arătat că, din numărul total al nou-născuților aflați în contact familial, în 30 de cazuri sursa principală de infecție a fost mama, în restul cazurilor infecția s-a înregistrat la bunicii, tați, matusi, unchi, frați sau surori mai mari. Desigur, pericolul "focarului de tuberculoză" pentru nou-născut crește în prezența pacientului bacilifer cu rezistență la medicamente antituberculoase și în condițiile socioeconomice precare.

Analiza datelor epidemiologice și practica noastră clinică ne demonstrează că copiii din primele luni de viață, și nou-născuții în special, nu sunt protejați de TB, deoarece mecanismele de formare a imunității naturale, înnașcute, nu se realizează pe deplin în timpul acestei perioade de vârstă. Prin urmare, sugarilor vaccinați cu BCG în maternitate și ajunși acasă în focar de infecție TB trebuie să li se asigure un regim de izolare pentru perioada de timp necesară formării imunității specifice.

Concluzie. Situația epidemiologică tensionată a tuberculozei, inclusiv în rândul copiilor, observată în ultimii ani în țara noastră, solicită măsuri stringente,

mijloace stabile și metode bine definite de combatere a bolii. O metodă eficientă pentru prevenirea TB este vaccinarea BCG, aplicată în masă la nou-născuți, chiar dacă este "umbrită" de posibilitatea apariției complicațiilor postvaccinale. Vaccinarea împotriva tuberculozei este o măsură preventivă foarte eficientă importantă, cu condiția că se aplică și măsuri complexe de altă natură, printre care cele mai importante sunt izolarea copiilor, efectuarea chimioprofilaxiei pentru a preveni infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis*. Pentru a asigura monitorizarea eficientă a acestor copii este foarte importantă continuitatea măsurilor aplicate în instituțiile primare de asistență medicală și serviciul de ftiziopneumologie.

Conceptul modern de ocrotire a sănătății împotriva infecției tuberculoase în perioada neonatală constă din trei etape principale în viața unui copil: prenatală, peri și postnatală. De aceea, se impune necesitatea pregătirii obiective în domeniul prevenirii TB și screeningului bolii nu doar a specialiștilor ftiziopneumologi dar și a obstetricienilor - ginecologi, neonatologilor, pediatriilor, medicilor de familie.

Larisa Crivceanchi, Ludmila Oclanschi, Irina Pinte, L. Pinte
SINDROMUL ASPIRAȚIEI DE MECONIU LA NOU-NĂSCUȚI – AUDIT CLINIC
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med. , conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

MECONIAL ASPIRATION - RISK FACTORS AND RESUSCITATION EFFECTIVENESS

Respiratory pathology is quite frequent during neonatal period. Meconial aspiration sindrom is diagnosed in 5-15% of children born naturally.

The purpose of this study is to highlight the causes of this pathology and ways to decrease perinatal mortality in case of meconium aspiration.

It was studied a group of 35 newborns at ICȘOSM si C with Meconium Aspiration Syndrome

The main cause of neonatal mortality was non timely detection of fetal distress.

Was studied a primary volume of resuscitation in delivery room depending on the status of newborn

It recommends more closely monitoring of pregnant women who belong to risk groups for Meconial aspiration sindrom, monitoring the fetal status of cardiovascular system reactivity, frequency of breathing, spontaneous motility and neonatal muscular tone.

Neonatal resuscitation need to be performed depending on the overall condition of the child.

РЕЗЮМЕ

АСПИРАЦИЯ МЕКОНИЯ- ФАКТОРЫ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ

Дыхательная патология довольно часто встречается в неонатальном периоде. Синдром аспирации мекония диагностируется у 5-15% детей рожденных естественным путем.

Целью данной работы являлось, выделить причины этой патологии и пути снижения перинатальной смертности в случае аспирации мекония.

Была изучена группа из 35 новорожденных из IMSP IMși C с синдромом аспирации мекония.

Основной причиной смертности новорожденных была своевременно определение страдания плода. Был изучен объем первичной реанимации в родзале в зависимости от состояния новорожденных.

Рекомендованно более внимательно следит за беременными женщинами, которые входят в группу риска по САМ, контроль состояния плода - сердечно-сосудистой системы, частоты дыхания, и спонтанной моторики и мышечного тонуса. Неонатальная реанимация должна быть выполнены в зависимости от общего состояние ребенка.

Patologia aparatului respirator este frecventă în perioada neonatală.

Aspirația meconială este diagnosticată la aproximativ 1% din toți nou-născuții, dar după diferiți autori, depistarea meconiului în apele amniotice variază de la 5 la 15%.

Este stabilită o dependență între frecvența depistării apelor meconiale în naștere de termenul de gestație. Meconiul în apele amniotice se depistează mai des în sacina la termen (67,7%) și suprapurtată (32,9%). În cazul nasterii premature, se întâlnește mai rar - în 2-4%.

SAM se observă mai des la nou-născuții, care au suportat hipoxie ante-sau intranatală și cei născuți în asfixie. În acest caz apare spasmarea vaselor mezenteriale, creșterea peristaltismului intestinal, relaxarea sfincterului anal și pasajul de meconiu - eșirea lui în apele amniotice. Factorii de risc, sunt copil excepțio-

nal de gras, sarcina suprapurtată, circulara de cordon în jurul gâtului, anomalia activității de naștere, insuficiența fetoplacentară.

Letalitatea în caz de SAM atinge 10% din cauza complicațiilor ce survin.

Cele mai frecvente sunt sindromul pierderii de aer, care include emfizema plămânilor, pneumomediastinum, pneumotorax, pneumopericard, pneumoperitoneum. Frecvența depistării acestor sindroame la nou-născuții, după diferiți autori variază 1-2% din toți nou-născuții.

Sarcini:

1. Studiarea factorilor de risc, care conduc la apariția meconiului în apele amniotice.

2. Studiarea eficacității resuscitării neonatale în caz de meconiu în apele amniotice.

3. Analizarea rezultatului resuscitării neonatale primare.

Importanță practică:

1. Depistarea celor mai frecvenți factori de risc ai SAM dau posibilitatea prognoșticării existenței meconiului în apele meconiale și permițând evitarea aspirației antenatale sau intranatale a meconiului.

2. Este recomandabilă folosirea metodelor adecvate de resuscitare primară în caz de ape amniotice meconiale.

3. E necesar de luat în considerare patologia concomitentă a nou-născutului și faptul aspirației antenatale sau intranatale a meconiului de către făt la prognozarea volumului resuscitarii nou-născutului, inclusiv la intubarea traheii.

Introducere

Sindromul de aspirație este o problemă mai puțin studiată în neonatologie, fapt legat de dificultățile în diagnostic și cauze multiple.

În structura principalelor cauze a mortalității fătului, aspirația cu ape meconiale ocupă locul 5 alături de trauma obstetricală.

În același timp, printre cauzele mortalității neonatale la nou-născuți, sindromul aspirației masive ocupă locul 7. În ultimii ani se observă o tendință de micșorare a numărului copiilor decedați în urma sindromului de aspirație. Aceste schimbări se datorează în primul rând noilor metode de control monitorizat a stării antenatale și intranatale a fătului, creșterii ratei de operații cezariene, efectuate din diverse indicații.

Meconiul în apele amniotice se întâlnește aproximativ în 10% din toate nașterile, iar în sarcina suprapurtată – în 30-40%.

Frecvența medie a sindromului de aspirație, după diferiți autori variază între 2 și 3%.

Diagnosticul timpuriu și profilaxia sindromului de aspirație rămâne o rezervă pentru micșorarea în continuare a indicilor morbidității și mortalității perinatale.

SAM se întâlnește mai des la copiii, născuți la termen și la cei suprapurtați. După datele

SAM se întâlnește la copiii maturi în 67,7%, iar la suprapurtați în 32,9%.

Eliminarea de meconiu mai des se întâlnește la copiii cu masa mai mare de 3500g, iar la copii cu masa mai mică de 2000g. meconiul se elimină foarte rar, ceea ce se datorează atât acumulării neînsemnate a meconiului în intestinele fătului cât și a sensibilității scăzute a intestinului unui făt prematur la starea hipoxică.

Etiologia SAM

E stabilită o legătură clară între evaluarea clinică a sarcinii și nașterii, starea fătului și a nou-născutului, născut cu aspirație de meconiu.

Factorii ce contribuie la dezvoltarea sindromului de aspirație la nou-născuți sunt:

1. Patologiile sarcinii (gestoza, bolile cardio-vasculare și maladiile cronice pulmonare, diabetul zaharat, maladiile rinichilor)

2. Izoimunizarea

3. Incompatibilitatea RH

4. Vârsta înaintată a mamei

5. Sarcină suprapurtată mai mare de 40 săptăm.

6. Nașterea întârziată

7. Anomaliile activității de naștere (discoordonarea forțelor de contracție), folosirea îndelungată și nerațională a substanțelor uretrotonice în naștere la dereglarea inițială a stării fătului

8. Făt exceptional de gras

9. Circulara de cordon

10. Hipoxia cronică intrauterină a fătului

Asfizia neonatală

Hipoxia și asfizia antenatală și/sau intranatală conduce la spasmarea vaselor mezenteriale, creșterea peristaltismului intestinal, relaxarea sfincterului anal și la pasajul meconiului – ieșirea lui în apele meconiale.

În caz de hipoxie intrauterină, la făt apar inspirații convulsivante adânci, în timpul cărora, meconiul, împreună cu apele amniotice, poate nimeri în plămâni. Circulara de cordon în jurul gâtului, strangularea lui, stimulează reacția vagală și pasajul meconiului, chiar în lipsa asfexiei.

Cauzele hipoxiei fătului și a asfexiei nou-născutului s-ar putea de divizat în 4 grupuri:

1. Patologia maternă

-hemoragiile obstetricale (la dezlipirea de placenta, placenta praevia, ruptură de uter), bolile de sânge (anemia, leucoza și a.)

-stările de șoc

-maladiile cardio-vasculare (viciile cardiace congenitale și dobândite cu dereglări de hemodinamică)

-maladiile sistemului respirator (astmul bronșic, pneumoniile)

-orice intoxicații

2. Patologia hemodinamicii utero-placentare și ombilicale.

-patologia ombilicală (noduri ombilicale, circulara de cordon în jurul membrelor, prolapsul cordonului, presarea ombilicului la prezența pelviană)

-hemoragii (dezlipirea placentei, placenta praevia)

-dereglări ale hemodinamicii placentare în urma schimbării distrofice a vaselor (la gestoze, sarcină suprapurtată)

-anomaliile activității de naștere (travaliu prelungit, sau naștere rapidă, discoordonarea forțelor de contracție.)

3. Cauzele legate de făt

- maladiile genetice ale fătului

- boala hemolitică a nou-născutului

- anomalii congenitale ale sistemului cardio-vascular

- infecția intrauterină

- trauma cerebrală a fătului

4. Blocarea totală sau parțială a căilor respiratorii (este caracteristică doar în asfizia neonatală).

Patogenia. Surfactantul este sintetizat de celulele alveolare epiteliale de tip 2 și de celulele bronhiolare

(celulele Clar). Producția lui începe la 20-24 săpt. de gestație. Eliberarea mai intensă are loc în timpul nașterii.

Surfactantul îndeplinește următoarele funcții: împiedică colabarea alveolelor la expir, protejează plămâni de leziunile epitelului și contribuie la clearanceul mucociliar, are o activitate bactericidă împotriva microbilor Gr+ și stimulează reacția macrofagală a plămânilor, participă la reglarea microcirculației în plămâni și a permeabilității pereților alveolari, împiedică dezvoltarea edemului pulmonar. Funcția de bază a surfactantului – micșorarea tensiunii superficiale și menținerea stabilității alveolare. Surfactantul mai are și alte funcții, menținerea deschisă a căilor respiratorii de calibrul mic și un component imunitar important.

TABLOUL CLINIC. SAM se întâlnește mai des la nou-născuții la termen și cu greutate destul de mare. În anamneza mamei deseori sunt observate folosirea analgeticelor în naștere, analgezia generală, operație cezariană și a. La copiii suprapurtați deseori se observă colorarea unghiilor, pielii și a cordonului ombilical.

La percuție se depistează regiuni de matitate, auscultativ-respirația diminuată sau aspră cu raluri crepitante. Zgomotele cordului asurzite, posibil- suflu sistolic. La dereglarea hemodinamicii periferice – tegumentele marmorate și edemațiate. Se micșorează excreția urinei. În BAB – hipoxemie și acidoză mixtă.

Simptome:

1. Colorarea neînsemnată cu meconiu. Apele de culoare verzuie. De obicei nu aduce la complicații la nou-născut și nu necesită tratament.

2. Colorarea medie cu meconiu. Sunt posibile complicații la nou-născuți.

3. Colorarea intensă cu meconiu. Apele amniotice de culoare verde întunecată. Cantitatea mare de meconiu în apele amniotice crește considerabil riscul aspirației și al derglărilor respiratorii grave la nou-născut.

Starea nou-născuților de obicei este cu insuficiență respiratorie severă, cu participarea în respirație a mușchilor auxiliari, raluri multiple în plămâni. Majoritatea copiilor dezvoltă hipertensiune pulmonară persistentă, leziuni infecțioase ale plămânilor-traheobronșite, pneumonii. Deseori copiii necesită VAP îndelungat, în urma căreia apar pneumonii asociate de ventilator, provocate de klebsiela, enterobacterii și alți microbi Gr negativi, alții – pneumotorax.

Semne de aspirație a apelor amniotice în perioada intranatală pot fi: activitatea motorie crescută a fătului, apariția respirației patologice cu frecvență și amplitudine înaltă, mai ales de tip GASPING, micșorarea tonusului fătului, micșorarea reactivității sistemului cardio-vascular a fătului în prima perioadă de naștere, micșorarea oxigenării sângelui arterial al fătului. Activitatea fătului este direct proporțională cu oxigenarea lui și este un indicator important în creșterea și

dezvoltarea fătului. Micșorarea activității fătului este un indicator precis al hipoxiei intrauterine. Activitatea motorie a fătului se înregistrează de la 5 săptămâni.

Există 2 tipuri de mișcări respiratorii:

1 -mișcări respiratorii cu inspir îndelungat și frecvență joasă a respirațiilor

2 -respirație rapidă neregulată cu durata de la câteva secunde, la o oră.

Respirația spontană a fătului este indusă de hipercapnie și acidoză metabolică.

Mișcările respiratorii ale fătului pot fi observate de la 10 săpt. de gestație, ele sunt episodice și sunt despărțite de perioade de apnee. Spre sfârșitul sarcinii, se înregistrează perioade îndelungate de mișcări respiratorii și ale fătului cu durata de 20-60 minute, care se repetă fiecare 60-90 minute. Frecvența respirației este în medie-40-60 pe min.

Activitatea respiratorie a fătului e mărită la 2 - 3 ore după alimentarea mamei și corespunde cu creșterea nivelului de glucoză în sângele ei.

Diagnosticul SAM

Un rol important în diagnosticul SAM au datele clinice și anamnestice. Pacientele, care fac parte din grupul de risc au nevoie de un monitoring minuțios în timpul sarcinii, mai ales în trimestrul 3, de stabilirea stării funcționale a fătului, aprecierea reactivității sistemului cardio-vascular al lui, aprecierea activității motorii, frecvenței și tipului mișcărilor respiratorii, tonusului muscular.

O metodă foarte informativă este cercetarea activității respiratorii a fătului în naștere la prezența meconiului în apele amniotice. Ea va permite supravegherea stării fătului în decursul travaliului, prognosticul perinatal și schimbarea la timp a planului de terminare a travaliului în interesele copilului.

Lipsa activității motorii și respiratorii a fătului este una din reacțiile compensatorii la stresul de naștere, în același timp, această activitate, în caz de hipoxie cronică intrauterină, poate aduce la dezvoltarea sindromului de aspirație, mai ales în caz de ape amniotice meconiale.

Copilul născut în ape meconiale va fi examinat minuțios. Monitorizarea parametrilor esențiali (temperatura, frecvența cardiacă, frecvența respirației, ECG, TA, saturația), Hemograma+Hematocritul, analiza generală de urină, glucoza sângelui, BAB, electroliții, radiografia cutiei toracice.

Tratament

Resuscitarea în sala de naștere în caz de meconiu în apele amniotice:

Dezobturarea căilor respiratorii se efectuează îndată după nașterea capului, fără a lua în considerație cantitatea de meconiu. Pot fi folosite catetere cu diametru mare (12F sau 14F) sau para.

Chiar dacă s-a efectuat sanarea minuțioasă, la 20-30% din nou-născuți cu meconiu pe piele, el se va găsi și în trahee. Dacă apele amniotice conțin meconiu,

respirația lipsește, tonusul muscular este scăzut, FCC mai puțin de 100 pe min, se efectuează laringoscopia directă pentru aspirarea meconiului, cu intubarea ulterioară.

Majoritatea nou-născuților, care necesită reanimare, sunt în stare de hipoxie. Prin urmare, dacă la copilul nou-născut, care respiră de sine stătător, în procesul de stabilizare se observă cianoza, bradicardie sau alte semne de detresă, e indicată folosirea O₂ 100%, până nu va fi stabilită necesitatea în manipulări suplimentare. Sursa de oxigen va avea un flux de 5 l/min., se va plasa cât mai aproape de față, pentru a face concentrația mai mare. Cantitatea de oxigen trebuie să fie satisfăcătoare pentru ca pielea și mucoasele copilului să devină roze. Dacă după excluderea oxigenului, iarăși apare cianoza, îngrijirea ulterioară trebuie să includă controlul concentrației oxigenului în aerul inspirat și monitoringul saturației sângelui arterial.

Materiale și metode

S-a efectuat cercetarea și analiza datelor a 35 de copii care s-au născut în apele amniotice meconiale. Cercetarea a durat timp de 2 ani 2014-2015. Pe baza fișelor de reanimare au fost estimate măsurile de reanimare, aplicate în secția de profil a clinicii IMSP Institutul mamei și copilului.

Toți nou-născuții au fost separați în 2 grupuri :

I. Nou-născuții vii, ce constituie - 31 (88%) copii;

II. Nou-născuții, care au murit în scurt timp după reanimarea acordată - 4(12%);

De asemenea fiecare din aceste grupuri a fost împărțită în 2 subgrupuri :

I. a. Copii născuți în apele amniotice murdare -25(80%);

I. b. Copii născuți în apele cu aspect de ”piure de mazăre”-6(20%);

II. a. Copii, născuți în ape amniotice murdare -1(25%);

II. b. Copii, născuți în apele amniotice cu aspect de ”piure de mazăre”- 3(75%);

Tabelul 1

Copii investigați

Distribuția nou-născuților după termenul de gestație

Termenul de gestație	Gr. I n-31		Gr. II n-4		Nr. Total de observații	
	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%
La termen	21**	67,7	1	25	22*	62, 8
Suprapurtați	10**	32,2	3	75	13*	37, 1

P* < 0, 01 (între I și Total) P ** < 0, 001 (între I și a II)

Conform tabelului dat, 88% de copii au supraviețuit, inclusiv 60% de copii, născuți la termen și 28% suprapurtați.

Tabelul 2

Caracteristica anamnezei obstetricale:

Patologii materne	Gr. I		Gr. II		Nr. total	
	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%
Anemia	28**	90, 3	3	75	31*	88, 5
Patologia renală	10**	32, 2	3	75	13*	37, 1
TORCH-infecții	4	12, 9	1	25	5	14, 3
Patologia cardiovasculară	1	3, 2	1	25	2	5, 7
Patologia pulmonară	1	3, 2	0	0	1	2, 8
Bolile endocrine	1	3, 2	0	0	1	2, 8
Anamneza obstetricală complicată	6*	19, 3	2	50	8	22, 8
Anamneza ginecologică complicată	11**	35, 5	1	25	12	34, 3

P** < 0, 01 (I-III) P* < 0, 001 (I-Total)

Conform anamnezei obstetricale, cel mai frecvent se întâlnește anemia și patologia renală. Aceste patologii au prevalat în ambele grupuri.

Tabelul 3

Caracteristica sarcinii și nașterii:

Fundalul dezvoltării fetale	Gr. I		Gr. II		Nr. total	
	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%
Toxicoză	4	12, 9	1	25	5	14, 3
Boli cronice ale sistemului hepatic	2	6, 4	0	0	2	5, 7
Circulara cordonului ombilical	10*	32, 2	0	0	10	28, 6
Eminentă nașterii premature	1	3, 2	1	25	2	5, 7
Insuficiență feto-placentară	2	6, 4	1	25	3	8, 5

P* < 0, 001 (I-II)

32% de copii sau născut cu circulara de cordon în jurul gâtului. iar 12% de mame, au avut toxicoză în timpul sarcinii.

Analiza volumului măsurilor de reanimare:

Pașii reanimării	I. a		I. b		II. a		II. b	
	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	N. abs.	%
Pasul A: dezobturarea căilor respiratorii	15**	48,4	4	12,9	1	25	3	75
O2 100%	1	3,22	2	6,45	1	25	3	75
Stimularea tactilă	0	0	0	0	0	0	0	0
Intubarea endotrheală	0	0	0	0	1	25	3	75
Ștergerea	15**	48,4	6	19,3	1*	25	3	75
Lanțul cald	15**	48,4	6	19,3	1	25	3	75
Pasul B	4	12,9	1	3,22	1	25	3*	75
VAP	1	3,22	1	3,22	1	25	3*	75
Pasul C	2	6,45	1	3,22	1	25	3*	75
Pasul D	1	3,22	1	3,22	1	25	3*	75

P**<0,001(Ia-IIa) P*<0,01(Ib-IIb)

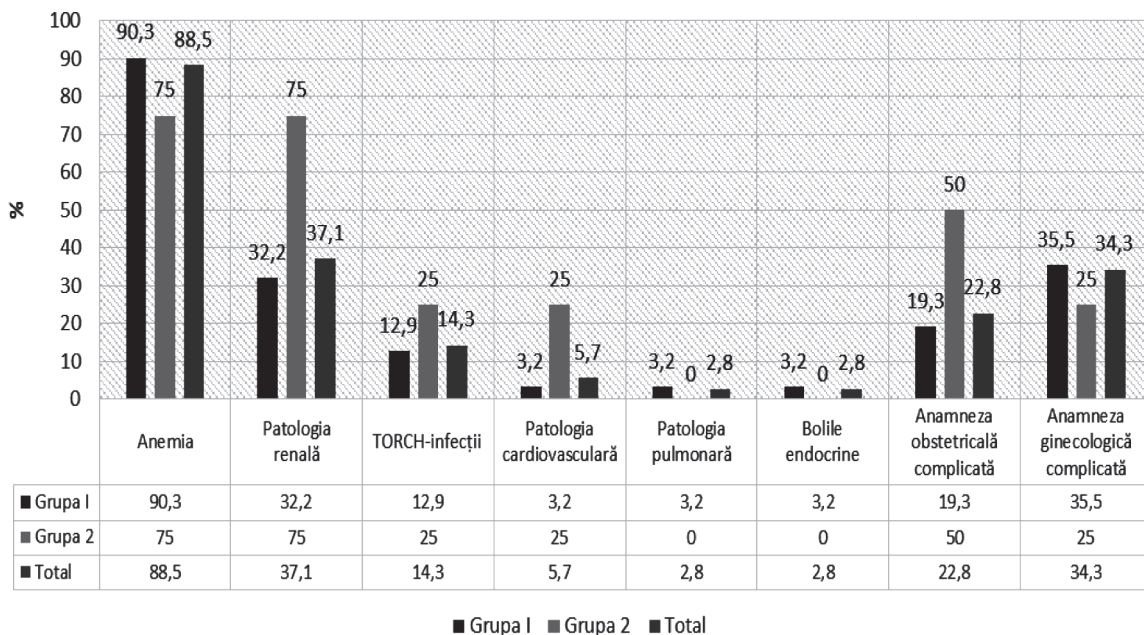


Fig. 1

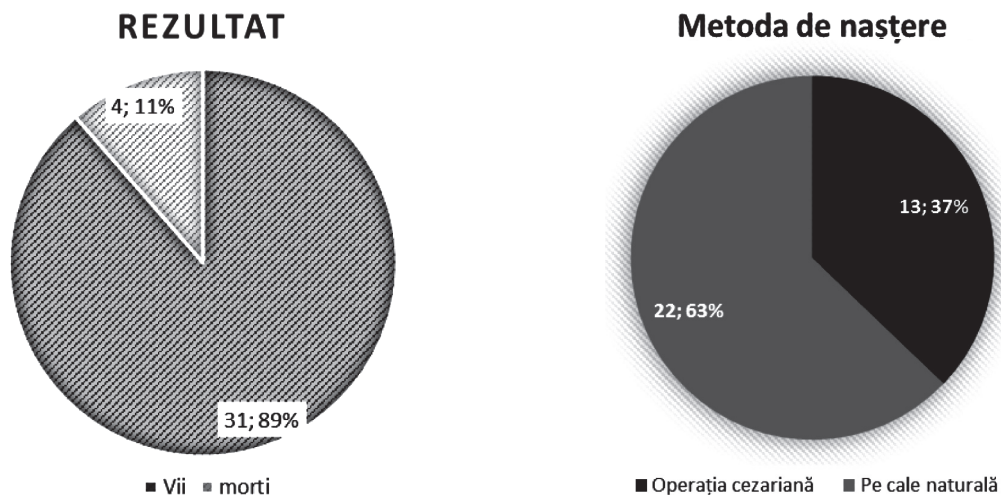


Fig. 2

Toate etapele resuscitării au fost efectuate la 2 copii din primul grup, și la 4 copii din grupul II (18% 4 copii au decedat în sala de naștere (12%)

Tabelul 5

Distribuția după scorul Apgar

Scorul APGAR	1 min.	5 min.
< 3	3	3
4-6	19	11
> 7	9	21

Distribuția după:
Metoda de naștere:
Operația cezariană- 13
Pe cale naturală -22

Distribuția după:
Sex:
fete -13
băieți -22

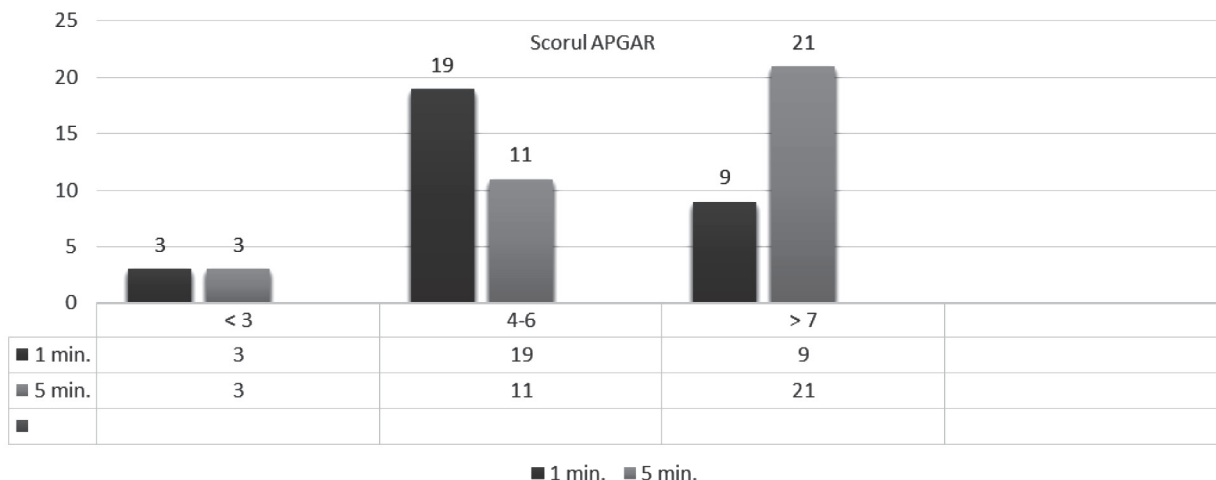


Fig. 3

Dinamica pH-ului

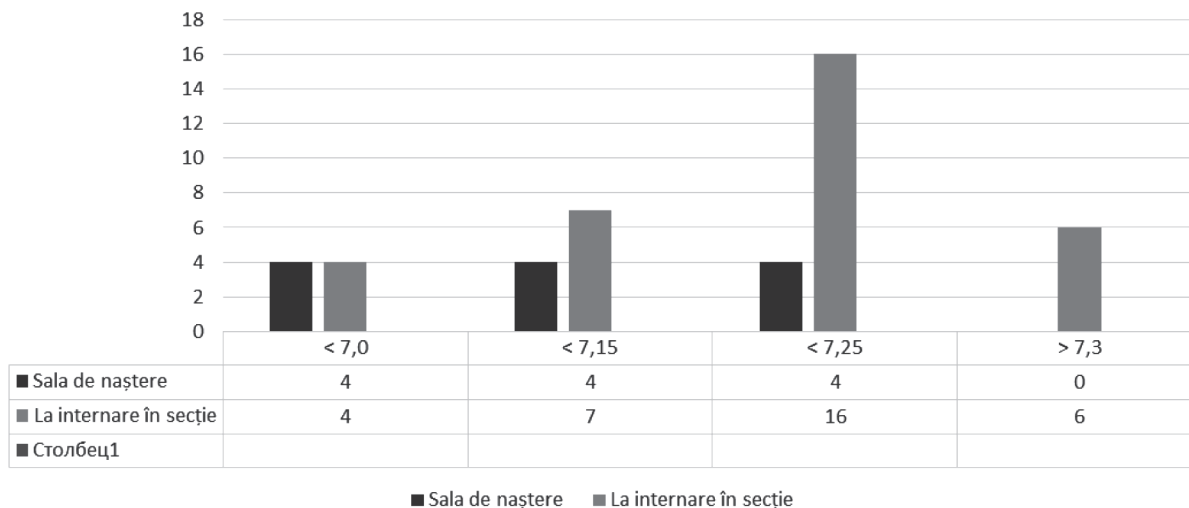


Fig. 4

Tabelul 6

Distribuția după valorile PH-ului

pH	Sala de naștere	La internare în secție
< 7, 0	4	4
< 7, 15	4	7
< 7, 25	4	16
> 7, 3	0	6

Concluzii

1. Printre factorii de risc în dezvoltarea SAM, se numără

- primul loc îl ocupă anemia gravidelor (90%)
- Circulara de cordon în jurul gâtului (32, 2%)
- Gestoza (13%)
- Patologia renală (10%)
- Boli cronice ale sistemului hepatic

2. Mai des meconiu în apele amniotice se depistea în sarcina la termen și cea suprapurtată. Astfel, copii născuți la termen au fost 67, 7%, iar suprapurtați 32, 3%, totodată printre copii decedați 75% au fost suprapurtați

3. Majoritatea copiilor (22%) s-au născut pe cale naturală

Recomandări

1. Se impune monitoringul minuțios al gravidelor, care alcătuiesc grupul de risc, mai ales în trimestrul III al sarcinii.

2. Se va efectua starea fătului, a reactivității cardio-vasculare a lui

3. Analgezia adecvată a travaliului cu scopul micșorării hiperventilării gravidei, legată de stresul dolic, care este de fapt cauza hipoxiei și, ca urmare a micșorării hemodinamicii placentare și fetale.

4. La efectuarea resuscitării neonatale se va lua în considerare și patologia concomitentă a copilului și aprecierea prognosticului.

Bibliografia

1. Usta, I. ; Mercer, B. ; Sibai, B. (1995). „Risk factors for meconium aspiration syndrome”. *Obstetrics and gynecology* 86 (2): 230–234. doi:10. 1016/0029-7844(95)00124-A. PMID 7617354.

2. Edmonds, P (2014). „An introduction to meconium”. *Midwifery today with international midwife* (111): 32–3. PMID 25975076.

3. Cheng, Y. ; Nicholson, J. ; Nakagawa, S. ; Bruckner, T. ; Washington, A. ; Caughey, A. (2008). “Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation?”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199 (4): 370. 3e1–7. doi:10. 1016/j. ajog. 2008. 08. 008. PMID 18928977.

4. Wirbelauer, J. ; Speer, C. (2009). “The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome”. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 29. Suppl 2: S18–S22. doi:10. 1038/jp. 2009. 30. PMID 19399004.

5. Hofmeyr, G. (2009). “What (not) to do before delivery? Prevention of fetal meconium release and its consequences”. *Early human development* 85 (10): 611–615.

6. Edmonds, P (2014). “An introduction to meconium”. *Midwifery today with international midwife* (111): 32–3. PMID 25975076.

7. Cheng, Y. ; Nicholson, J. ; Nakagawa, S. ; Bruckner, T. ; Washington, A. ; Caughey, A. (2008). “Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation?”. *American Journal of Obstetrics and*

Gynecology 199 (4): 370. 3e1–7. doi:10. 1016/j. ajog. 2008. 08. 008. PMID 18928977.

8. Wirbelauer, J. ; Speer, C. (2009). “The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome”. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 29. Suppl 2: S18–S22. doi:10. 1038/jp. 2009. 30. PMID 19399004.

9. Hofmeyr, G. (2009). “What (not) to do before delivery? Prevention of fetal meconium release and its consequences”. *Early human development* 85 (10): 611–615. doi:10. 1016/j. earlhumdev. 2009. 09. 010. PMID 19822401.

10. Xu, H. ; Hofmeyr, J. ; Roy, C. ; Fraser, W. (2007). “Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid: a systematic review of randomised controlled trials”. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 114 (4): 383–90. doi:10. 1111/j. 1471-0528. 2007. 01262. x. PMID 17378813.

11. El Shahed, AI; Dargaville, PA; Ohlsson, A; Soll, R (14 December 2014). “Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants.”. *The Cochrane database of systematic reviews* 12: CD002054. doi:10. 1002/14651858. CD002054. pub3. PMID 25504256.

12. Short, B. L. (2008). “Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome”. *Journal of Perinatology* 28: S79–83. doi:10. 1038/jp. 2008. 152. PMID 19057615.

13. Salvesen, B. ; Mollnes, T. E. ; Saugstad, O. D. (2008). “Albumin lavage does not improve the outcome of meconium aspiration syndrome”. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 21 (10): 719–25. doi:10. 1080/14767050802255561. PMID 19012188.

14. Ward, M. C. ; Sinn, J. K. (2003). “Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants”. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD003485. doi:10. 1002/14651858. CD003485. PMID 14583981.

15. Dargaville, P. A. ; Copnell, B. ; Australian and New Zealand Neonatal Network (2006). “The Epidemiology of Meconium Aspiration Syndrome: Incidence, Risk Factors, Therapies, and Outcome”. *Pediatrics* 117 (5): 1712–21. doi:10. 1542/peds. 2005-2215. PMID 16651329.

Boboc A., Caraman A., Ecaterina Boboc, Ala Jitarciuc
CONSECINȚELE ASFIXIEI ȘI TRAUMATISMULUI OBSTETRICAL LA NOU-NĂSCUȚI.
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

CONSEQUENCES OF THE ASPHYXIA AND OBSTETRICAL TRAUMA AT NEW-BORN

Conducted clinical, laboratory and instrumental studies in 2809 children hospitalised during 4 years in the Department of Neurology and Pathology of the newborn, within the Mother and Child Institute, allowed to define what are the consequences of asphyxia and birth trauma among newborn babies born in hospitals of different levels and outline ways of solving existing problems.

РЕЗЮМЕ

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ И ТРАВМАТИЧЕСКИХ РОДОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Проведенные клиничко-лабораторно-инструментальные исследования 2809 детей поступивших за 4 года в отделение неврологии и патологии новорожденных Института Матери и Ребенка позволили определить каковы последствия асфиксии и родовой травмы среди новорожденных детей родившихся в роддомах разного уровня, наметить пути решения имеющихся проблем.

Actualitatea studiului. Cele mai severe consecințe parvenite datorită asfixiei și traumelor perinatale sunt paralizii cerebrale, porencefaliile, hidrocefaliile dobândite, care se întâlnesc la sugari chiar din primele 2-3 luni de viață, deoarece în perioada neonatală procesul decurge rapid și/sau fulminant indiferent de etiologie. Este deja bine cunoscut că gradul hemoragiilor intraventriculare (HIV) și hemoragiilor periventriculare (HPV) sunt direct proporționale cu dilatarea progresantă ventriculară și rata mortalității (Fig.1).

Severitatea hemoragiei	Rata mortalității (%)	Dilatarea progresantă ventriculară (% din supraviețuitori)
Gr.I	5	5
Gr.II	10	20
Gr.III	20	55
Gr.IV	50	80

Fig. 1. Prognosticul HIV/HPV

Hemoragiile dobândite constituie 22-25% din toate hidrocefaliile și de 5-10 ori mai frecvent la copiii prematuri, fiind direct proporțională gradului de prematuritate (2,3). Prevalența paraliziei cerebrale (PC) variază de la 1,5 în țările economic mai dezvoltate până la 2,5 în țările în curs de dezvoltare. Creșterea ratei PC se datorează numărului în creștere al copiilor supraviețuitori, născuți cu masa sub 1000 gr.(4,5). Dilatarea spațiului

subarahnoidian, interemisferic, sistemului ventricular, cisternelor cerebrale, atrofia cerebrală, formațiunile chistice masive unice sau multiple polimorfe sunt cele mai frecvente constatări imagistice ultrasonore (USG) și tomografice cerebrale (TC) la copiii cu PC (6,7). În Republica Moldova (RM) lipsesc datele despre incidența și diversitatea formelor de hidrocefalii, ventriculomegalii, microcefalii, porencefalii dobândite. Morbiditatea neonatală generală în RM a crescut de la 267,8 până la 383,6 la fel și al copiilor născuți la termen de la 183,1 în 2009 până la 308,3 în 2012. Incidența unor afecțiuni a căror origine se situează în perioada perinatală la nou-născuții născuți la termen a crescut de la 135,9 la 223,2 pe când este în descreștere la prematuri de la 1784,3 până la 1660,0 respectiv la 1000 nou-născuți vii. Analizând dinamica incidenței traumatismelor obstetricale se observă o scădere de la 9,5 până la 6,6 la normoponderali și de la 12,7 până la 10,3 la prematuri la 1000 nou-născuți vii. În structura morbidității afecțiunilor SNC, se observă o majorare a incidenței de ruptură și hemoragie intracraniană datorită traumatismului obstetrical de la 0,4 la 0,9 și o scădere a hemoragiei intracraniene nontraumatică de la 2,2 la 1,9, hipoxiei intrauterine și asfixia obstetricală de la 17,4 la 16,2, alte leziuni ale SNC datorită traumatismului obstetrical de la 6,1 la 5,7. Indicele natalității pe aceeași perioadă e în ușoară descreștere de la 11,4 până la 11,1 la 1000 locuitori, numărul copiilor prematuri se menține în limitele de 4,66 și 4,59 respectiv la 1000 copii născuți vii (8).

Scopul studiului. Analiza retrospectivă a sechelelor neurologice cauzate de afectarea hipoxi-traumatică a nou-născuților spitalizați în secția Neurologie și patologie nou-născuți IMSP IM și C (în continuare - „secție”) pe anii 2009 - 2012.

Materiale și metode. Au fost supuși studiului 2809 copii cu vârsta 0-4 luni care s-au aflat în secție pentru investigații și tratament specializat în decurs de 4 ani. Din toți copiii examinați 660 (23,5%) au fost nou-născuți născuți la termen, în 198 (7,0%) cazuri au decurs cu convulsii neonatale, 172 (6,1%) cu sindrom bulbar, 161 (5,7%) cu edem cerebral, 281 (10%) cu hemoragii intracraniene dintre care 119 (4,2%) cu HIV/HPV și 162(5,8%) – subarahnoidiene, în 493 (17,5%) cazuri au fost depistate diverse afecțiuni ale sistemului nervos periferic, 300 (10,7%) – trauma țesuturilor moi și în 69 (2,4%) – fractură de oase.

Copiii au fost împărțiți în 2 grupuri: **lotul I** – 422 (15%) cazuri cu leziuni cerebrale hipoxi-ischemice, **lotul II** – 281(10%) cazuri cu traumatisme obstet-

tricale (hemoragii intracerebrale, subarahnoidiene, intraventriculare, hematom intracerebral, subdural). Menționăm că copiii cu afecțiuni ale sistemului nervos periferic, trauma țesuturilor moi n-au fost incluși în studiu din cauza lipsei sechelelor neurologice.

Rezultate și discuții. Prin studiul prospectiv al datelor statistice a 2809 copii spitalizați în secție la 943 (33,6%) cazuri s-au stabilit diverse forme de sechele neurodevelopmentale. Toți copiii au fost supuși unui examen clinic, instrumental și de laborator minuțios, consultați la necesitate de către specialiștii clinicii. În structura morbidității copiilor ce au suportat severe afecțiuni hipoxi-ischemice și traumatisme obstetricale, expuși investigațiilor pe parcursul aflării lor în secție se observă o creștere de 2 ori a incidenței ventriculomegaliilor și atrofiei cerebrale, de 1,5 ori a porencefaliei, s-a micșorat nesemnificativ incidența cazurilor de retard psihomotor și microcefalie secundară (Fig.2).

Denumirea sechelelor	a.2009		a.2010		a.2011		a.2012	
	Abs.	%o	Abs.	%o	Abs.	%o	Abs.	%o
Ventriculomegalie	49	76	55	83	105	141	103	131
Retenție psihomotorie	86	134	113	171	87	118	99	130
Atrofie cerebrală	18	28	20	31	14	21	51	71
Porencefalie	16	25	18	27	20	31	31	41
Microcefalie secundară	17	26	22	33	21	31	5	6
Paralizie cerebrală	11	18	33	51	37	50	15	20

Fig.2. Evoluția cazurilor de sechele neurologice ce țin de afecțiunile hipoxi-ischemice și traumatice obstetricale la 1000 copii examinați în secție.

Din luna iunie a. 2008 s-a început evaluarea neurodevelopmentală a copiilor după sistema Bayley. Pe parcursul a.a. 2009 - 2013 în cabinetul de evaluare neonatală s-au luat la evidență 302 copii (41 în a. 2009, 79 în a. 2010, 57 în a. 2011, 60 în a. 2012 și 65 copii în a. 2013) născuți la termen, externați din secție. Din 237 copii luați la evidența centrului de evaluare neonatală pe perioada a.a. 2009-2012 au împlinit la finele a. 2013 vârsta de 2 ani - 177 copii, dintre care numai 86

(48,6%) s-au prezentat pentru evaluare. Morbiditatea neurologică la vârsta de 2 ani în grupul copiilor care au suportat o asfixie și respectiv un traumatism obstetrical diferă după gravitatea afecțiunii și locul nașterii. Din 86 copii care au atins vârsta de 2 ani, 66 au suportat asfixie și 20 - traumatisme grave. În 57 cazuri (66,3%) nașterea a avut loc la maternitățile de nivelul I, dintre care 15 (26,3%) au ieșit cu PC, 11 (23,6%) – cu disfuncții cerebrale minimale (DCM) (Fig.3).

	Asfixie (n=66)			Traume obstetricale (n=20)		
	niv I	niv II	niv III	niv I	niv II	niv III
	abs, %	abs, %	abs,%	abs, %	abs, %	abs,%
Sănătoși	17 (26,0%)	2 (3,0%)	6 (9,1%)	5 (25,0%)	0 (0%)	6 (30,0%)
Paralizie cerebrală	12(18,2%)	3 (4,5%)	4 (6,1%)	3 (15,0%)	0 (0%)	1 (5,0%)
Microcefalie secundară	1 (1,5%)	1(1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
DCM	9 (13,6%)	1 (1,5%)	4 (6,1%)	2 (10,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Epilepsie simptomatică	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,0%)
Alte	5 (7,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	45 (68,2%)	7 (10,6%)	14 (21%)	12 (60,0%)	0 (0%)	8 (40,0%)

Fig.3. Repartizarea sechelelor neurologice depistate la copiii evaluați la vârsta de 2 ani, care au suportat asfixie și traume obstetricale, raportați la nivelul de referire al nașterii.

Factori care au adus la complicațiile sarcinii și nașterii, ce au dus la dezvoltarea PC, pe primul plan se află stimularea medicamentoasă a nașterii cu 18 afecțiuni hipoxi-traumatice dintre care 9 (50%) cazuri s-au

soldat cu PC, respectiv s-a depistat PC în 3 cazuri din 16 cu insuficiența forțelor de contracție, 2 din 7 cu hipoxia cronică fetală și 2 din 7 - hipertenzia arterială indusă de sarcină (HTAIS) (Fig. 4).

Factori de risc	Asfixie (n=66)	Copii cu PC (n=19)	Tr.obstetric. (n=20)	Copii cu PC (n=4)
HTA IS	5 (7,6%)	2 (10%)	2 (20%)	0 (0%)
Preeclampsie	2 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipoxie fetală	7 (10,6%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
RDIU	2 (3,0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
Insuf. forțelor de contracție	11 (16,7%)	3 (15%)	5 (25%)	0 (0%)
Inducere medicam. nașterii	10 (15,1%)	7 (35%)	8 (40%)	2 (50%)
Naștere prelungită/accelerată	3 (4,5%)	0 (0%)	2 (20%)	2 (50%)
Nastere obstructivă	2 (3,0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
Discoordonanța forț.contrației	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Patologie cordon ombelical	3 (4,5%)	1 (5%)	4 (20%)	0 (0%)
Complicații infecțioase	5 (7,6%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
Lichid amniotic meconial	3 (4,5%)	2 (10%)	3 (15%)	0 (0%)

Fig. 4. Factorii ce țin de complicațiile sarcinii și nașterii, depistate la copiii cu PC în vârstă de 2 ani care au suportat asfixie și traumatism obstetrical.

Examinând căile de naștere la cei 86 copii în vârstă de 2 ani cu afecțiuni hipoxi-ischemice și traumatisme obstetricale s-a depistat că 79 (91,9%) s-au născut per vias naturalis și 7(8,1%) prin operație cezariană (Fig.5).

Căile nașterii	Lot asfixii (n=66)		Lot traumatisme (n=20)	
	abs	%	abs	%
Per vias naturalis	60	(91%)	19	(95%)
Op. cezariană	6	(9%)	1	(5%)

Fig. 5. Corelația căilor de naștere cu asfixia și traumatismul obstetrical.

Analizând corelația prezentației fătului, folosirea diverselor manopere în timpul travaliului la cei 23 copii cu PC s-a determinat că 1 copil s-a născut în prezentație fesieră, 2 – podalică, 17 – craniană dintre care la 3 a fost aplicat vacuum extractorul și la 1 copil – forcepsul; 3 copii s-au născut prin operație cezariană (Fig.6).

Modalitatea nașterii	PC (n=19) din lotul asfixii	PC (n=4) din lotul traumatisme
Prezentație craniană	11 (57,9%)	2 (50%)
➤ Vacuum extracție	2 (10,5%)	1 (25%)
➤ Forceps extracție	1 (5,26%)	0 (0%)
Prezentație fesieră	0 (0%)	1(25%)
Prezentație podalică	2 (10,5%)	0 (0%)
Operație cezariană	3 (15,8%)	0 (0%)

Fig. 6. Corelația căilor de naștere și folosirea manoperelor în travaliu cu PC.

Conform literaturii de specialitate, greutatea la naștere reprezintă un factor de prognostic al viabilității în ansamblu, însă odată cu depășirea normelor percentilice nașterea per vias naturalis devine un factor agravant în dezvoltarea PC. Conform studiului efectuat nu s-a putut ajunge la o concluzie clară, deoarece datele sunt dispersate practic în toate grupele de greutateți cu mici devieri între ele (Fig.7).

Grautatea la nastere (gr.)	Lot asfixii (n=66)	copii cu PC (n=19)	Lot traumatisme (n=20)	copii cu PC (n=4)
2000-2499	2 (3,0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
2500-2999	12 (18,2%)	7 (36,8%)	5 (25%)	0 (0%)
3000-3499	26 (39,4%)	5 (26,3%)	6 (30%)	3 (75%)
3500-3999	16 (24,3%)	3 (15,8%)	6 (30%)	1 (25%)
> 4000	10 (15,1%)	4 (21,1%)	2 (10%)	0 (0%)

Fig.7. Greutatea la naștere în lotul I și II.

Analiza dinamicii scorului Apgar în lotul I (grupul copiilor născuți în asfixie, depistați cu PC la vârsta de 2 ani) denotă o creștere de la 10 (52,6%) la 13 (68,4%) a numărului de copii cu asfixie moderată către a 5-a minută după naștere, probabil pe contul decompensării stării metabolice instalate mult mai precoce și/sau resuscitării inadecvate. Totodată frecvența asfixiei

severe scade de 3 ori, respectiv de la 7 (36,8%) până la 2 (10,5%), însă această situație oricum induce dezvoltarea PC. În cazul copiilor cu PC din lotul celor traumatizați frecvența asfixiei severe scade pînă la zero la a 5-a minută și se dublează incidența asfixiei moderate (Fig.8).

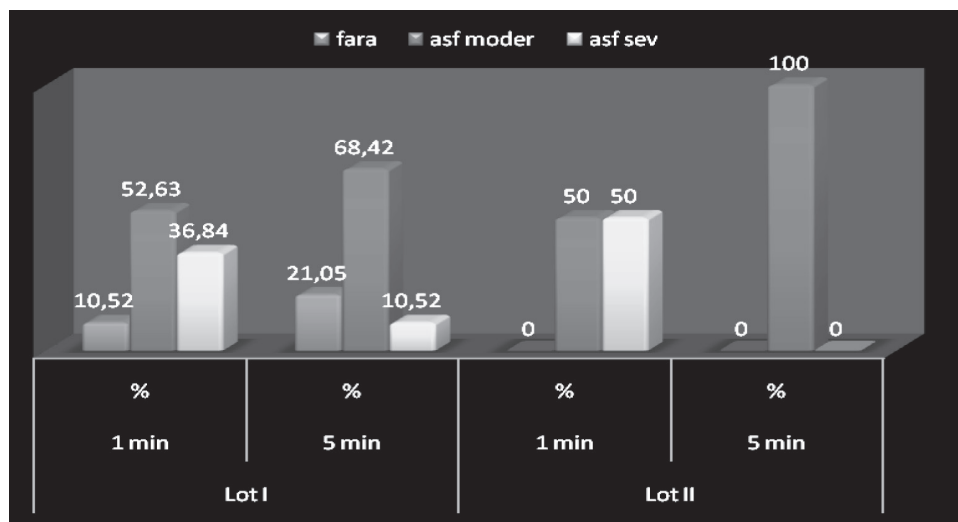


Fig. 8. Scorul Apgar la 1 și 5 minute după naștere în cazurile cu PC la vârsta 2 ani

În lotul I se observă o scădere ușoară a cazurilor cu asfixie moderată de la 29 (44%) la 1 min până la 27 copii (41%) către a 5-a minută. Scade de 2 ori numărul copiilor cu asfixie severă de la 16 (24%) la 7

(11%). În cazul copiilor din lotul II, frecvența asfixiei moderate crește de la 4 (20%) la 11 (55%) copii, probabil pe contul conduitei incorecte în timpul nașterii și/sau resuscitării neadecvate (Fig.9).

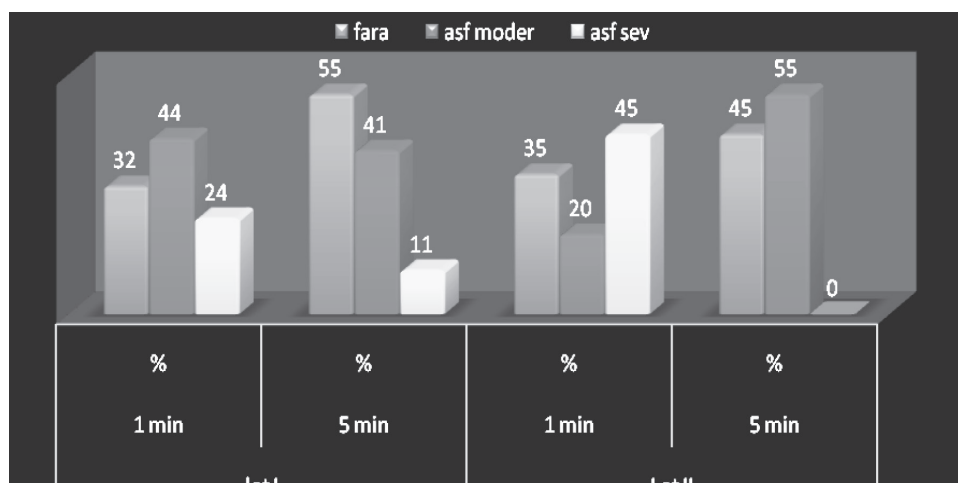


Fig. 9. Scorul Apgar la 1 și 5 minute după naștere în loturile I și II la vârsta 2 ani.

Scorul compus obținut prin intermediul metodei Bayley, ne-a permis să identificăm următorii indici de intelectualitate (IQ): Mai mare de 115 - IQ de performanță pentru orice vîrstă de evaluare, 85-115 - IQ de normalitate, 84-70 - IQ retard mediu și mai mic de 69 - IQ retard sever (Fig. 10, 11).

Concluzii:

1. Copiii cu afecțiuni hipoxi-ischemice și trauma-

tisme obstetricale ale SNC și periferic necesită investigații și tratament specializat la centrul perinatalogic nivelul III.

2. Transportarea *in utero* a tuturor gravidelor în termen gestațional 24-34 s.g. la nivelul III.

3. Interzicerea nașterilor premature, suprapurtate, cu copii macrosomi și operațiilor cezariene în maternitățile de nivelul I.

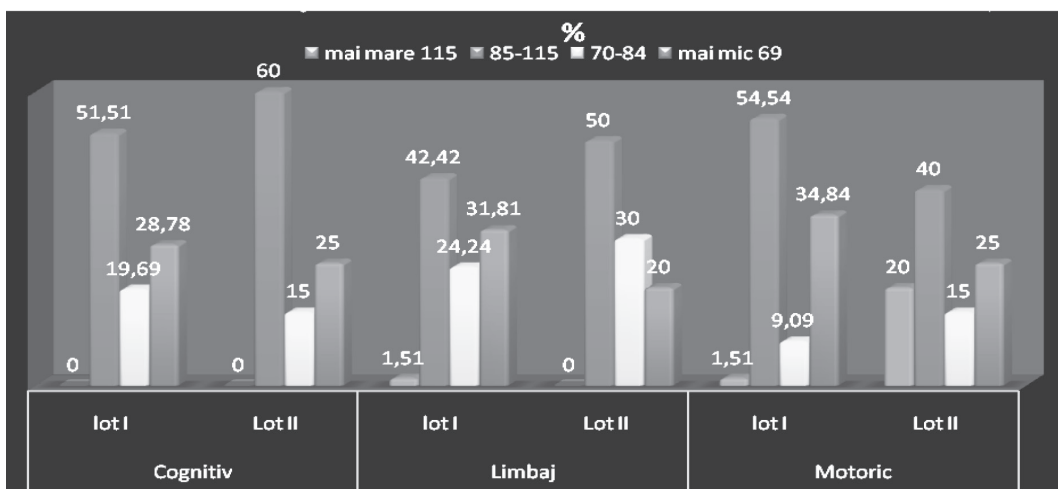


Fig.10. Scorul compus și IQ în lotul I și II la vârsta 2 ani.

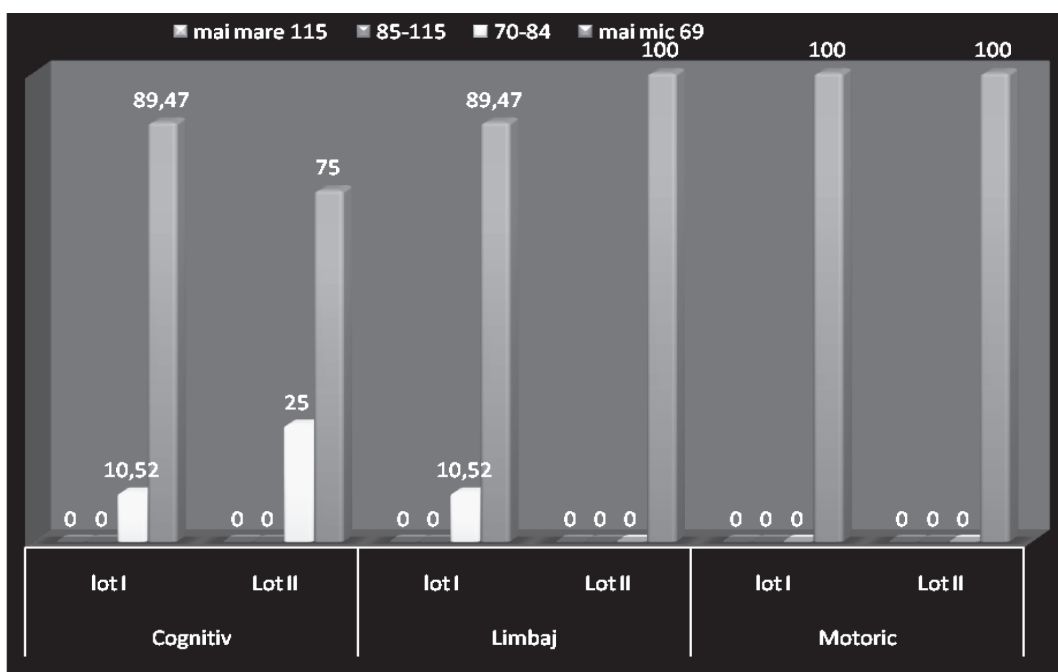


Fig.11. Scorul compus și IQ în lotul I și II cu PC la vârsta 2 ani.

4. Studiarea rentabilității funcționării maternităților sub 300 nașteri anuale.

5. Organizarea echipelor mixte, permanente pentru transportarea nou-născuților.

6. Activizarea serviciului medical prespitalicesc în trimiterea la evaluare neurodevelopmentală a tuturor copiilor luați la evidența centrului de evaluare neonatală în termenii stabiliți.

Bibliografie:

1. Volpe J.J. Neurologi of the Newborn,1955. Capters 11 p.427.

2. Mc Cullough D.C.,A critical evaluation of continuous intracranial pressure monitoring in pediatric hydrocefalus/Cild-s Brain.1980. vol.6.p.225.

3. Volpe J.J., Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Neuropathology and pathogenesis. Clinics in Perinatology 1989, 16(2): 361-86.

4. Ishikawa T.et al. Long-term prognosis of asphyxiated full-term neonates with CNS complications. Brain Dev, 1987, 9, 48-53.

5. Stanley F.J.,Blair E., Whyhave we failed to reduce the frequence of cerebral palsy? Med J Aust, 1991,154,623-26.

6. Popescu V., Neurologie pediatrică. 2001,vol.1. cap.19.

7. Koch B., et al. Computerized tomography in cerebral-palcied children.Dev.Med.Child Neurol., 1980,22, 595-607.

8. Anuar statistic RM a.a. 2009-2012.

G. Boian, V. Boian, Lilia Sinitina
HIPOXIA PERINATALĂ ÎN GENEZA LEZIUNILOR NEURONALE INTESTINALE LA COPII
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

PERINATAL HYPOXIA IN THE ETIOLOGY OF INTESTINAL NEURONAL DYSPLASIAS IN CHILDREN

After examination of 2859 children with dysfunctions of intestinal passage and evacuation 469 patients with neuronal intestinal dysplasias were selected, in which risk factors were assessed. There were established that 78,3% of patients have had in the anamnesis one or more pathologic circumstances which led to perinatal hypoxia. The clinical, neurophysiologic and imaging monitoring of the bowel passage and evacuation disturbances in these children in 100% revealed the presence of constipations from the birth, later associated with endogenous intoxication, abdominal distension, encopresis, physical and mental asthenia, and neurologic disturbances. The study results confirmed the clinical concordance of perinatal hypoxia and severe constipation, which indicates the possibility of eventual intestinal neuronal dysplasia as a result of hypoxia and explains the necessity of early implication of pediatricians and pediatric surgeons in the diagnostic and treatment processes.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ В ГЕНЕЗЕ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

В результате обследования 2859 детей с хроническим колостазом, у 469 из них выявлены нейрональные повреждения толстого кишечника. Изучение преморбидного фона у этих больных позволило нам выявить у 78,3% из них один или несколько неблагоприятных факторов вызывающих перинатальную гипоксию различной степени тяжести. Клинико-параклинический мониторинг в динамике выявил, что все они с рождения страдали тяжелым колостазом с последующим проявлением признаков хронической каловой интоксикации, энкопреза, энуреза, физической и психической астении, неврологической симптоматики и увеличения в объеме живота. Анализ полученных данных позволил провести параллели между перинатальной гипоксией и тяжелым колостазом у этих детей, что предполагает ведущую патогенетическую роль перинатальной гипоксии в повреждении нейрональной иннервации толстого кишечника. Это указывает на необходимость индивидуализации их лечения с как можно более ранним вовлечением в процесс оздоровления педиатра и хирурга.

Introducere. Problema luată în studiu este de o importanță nu numai medicală, ci și social-economică prin faptul că copiii care au suportat o traumă hipoxică în perioada perinatală ajung în atenția medicilor cu acuze de constipație severă, fecalare și enurezis nocturn, fapt ce le afectează statutul lor psiho-emoțional și le retardează dezvoltarea intelectuală [8]. Datele literaturii de specialitate denotă că, ulterior, 15-20% dintre aceștia dezvoltă megadolicocolon secundar, dintre care 5,2-9,5% necesită intervenție chirurgicală de corecție pe cadrul colic [3]. Având o evoluție clinică aparent benignă, marea majoritate a părinților și chiar a medicilor ocupă inițial o poziție pasivă, de supraveghere a acestor pacienți, neglijând momentul oportun pentru asistența medicală efectivă [9]. Ulterior, contingentul respectiv de bolnavi migrează de la un specialist de profil la altul, ajungând în ultimă instanță la chirurg cu acuze de impacție intestinală severă, meteorism, fecalomi, prolaps rectal etc. În aceste condiții chirurgia este impus de situație să asigure un examen

clinico-paraclinic aprofundat pentru a evita omiterea unor patologii organice de colon. Analizând literatura de specialitate, noi am constatat prezența unei informații superficiale în ceea ce privește impactul factorilor de risc în dezvoltarea disfuncțiilor digestive cauzate de leziunile neuronale intestinale la copii [4]. În sursele studiate autorii abordează doar parțial maladiile perinatale ca factori declanșatori ai constipațiilor severe, encoprezei și enurezisului nocturn. Analizând retrospectiv 32 de factori potențiali de risc, predecesori ai sindromului de colostază cronică la copii, cercetătorii preocupați de această problemă au constatat în anamneză frecvența înaltă a hipoxiei perinatale și enterocolitei ulcero-necrotice [6, 10]. În opinia lor, trauma perinatală în 77,7% din cazuri este însoțită de colostază cronică, care în 27,8% se asociază cu encopreză și disfuncții micționale. Deși fiziopatologia acestui subiect rămâne încă incomplet percepută, unii autori consideră că mecanismul realizării lor are loc în baza asincronismului anorectal, contracției paradoxale și

spasmului patologic al sfincterului anal extern și ansei puborectale [4]. Alții sunt de părerea că defectul declanșării actului de defecație la acești copii este cauzat de aferezizarea anormală din peretele rectal [1]. Meier-Ruge W. A. consideră că în unele cazuri disfuncțiile de tranzit și evacuare intestinală sunt rezultatul retardării primare a maturizării neuronilor intestinali, iar în alte cazuri sunt consecință a leziunilor neuronale secundare afecțiunilor infecțioase, toxice și degenerative la nivelul peretelui intestinal [2]. Posibilitatea existenței fenomenului secundar al displaziilor neuronale intestinale la copiii cu traumă perinatală a fost pusă în discuție de Sacher P et al., care nu exclud gena hipoxică [7]. De remarcat că din multiplele mecanisme etiopatogene ale disfuncțiilor digestive de tranzit și evacuare la copii, mai importante pentru chirurg sunt cele determinate de leziunile neuronale intestinale, care frecvent derulează pe fundalul anomaliilor anatomo-topografice de colon preexistente de la naștere, fapt ce condiționează dificultăți diagnostice în diferențierea și tratamentul lor individual adaptat la etapele precoce ale evoluției bolii [1, 5]. După cum s-a constatat prin studiile ulterioare, pe măsura creșterii copilului, leziunile neuronale intestinale secundare unor afecțiuni de diferită genă cauzală rezultă în inerție de colon, modificări organice în peretele cadrului colic cu asocierea megadolicocolonului segmentar sau total, care deseori necesită corecție chirurgicală [8]. Nu se exclude că una din cauzele majore ale leziunilor neuronale intestinale la copiii cu colostază cronică este trauma hipoxică perinatală.

Reieșind din cele expuse, **scopul studiului** de față a fost evaluarea și estimarea hipoxiei perinatale ca factor potențial de risc premorbid în gena leziunilor neuronale intestinale la copiii cu colostază cronică, rebelă la tratament conservator.

Material și metode. Lotul de studiu a inclus 469 pacienți cu leziuni neuronale intestinale de colon, selectați din cei 2859 copii internați și tratați în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorghiu" al IMSP IM și C pentru colostază cronică severă, pe perioada anilor 1990-2015. Vârsta copiilor luați în studiu varia între 6 luni și 18 ani, băieții au constituit 61,8%, iar fetele - 38,2%. Criteriul de includere în lotul de studiu a fost diagnosticul pozitiv de leziune neuronală intestinală, stabilit în urma examenului clinico-paraclinic general și limitrof multimodal, inclusiv imagistica radiologică, examenul neurofiziologic și histomorfologic. În contextul scopului acestui studiu de bază a fost examenul histomorfologic multimodal, care includea evaluarea modificărilor histochemice ale activității acetilcolinesterazei (AChE) după Karnovsky-Roos, a leziunilor neuronale în plexurile nervoase intestinale după metoda Bilshovski-Gross și testarea imunohistochemică cu anticorpi monoclonali NFP, CGA, SYP și NSE. Testarea neurohistomorfologică a permis verificarea frecvenței și structurii malformațiilor și leziunilor neuronale intestinale.

Impactul hipoxiei perinatale în gena leziunilor neuronale intestinale a fost evaluat de noi în baza autopsiei verbale a mamei, studiului documentației medicale primare și specificului evolutiv al bolii. Chestionarul elaborat pentru anchetarea cazului clinic viza depistarea prezenței în antecedente a unui sau mai multor factori nocivi cu acțiune concomitentă sau independentă, care ar fi putut favoriza dezvoltarea hipoxiei perinatale, și anume: patologia maternă, anormalități în evoluția sarcinii și travaliului, patologii recent postnatale ale fătului etc.

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. Examenul clinico-paraclinic multimodal ne-a permis să constatăm că printre 469 copii cu leziuni neuronale intestinale a cadrului colic, care au fost evaluați de noi, predomina aganglioneza (44,1%) și displazia neuronală intestinală (DNI) tip B (40,6%). Copiii cu aganglioneză izolată și cei la care aganglioneza era combinată cu DNI tip B alcătuiau 52,4% din numărul total al lotului de studiu. În afară de aganglioneză, în spațiul intermuscular și submucos de colon s-a evidențiat hipertrofia fibrelor nervoase extrinsece, contopite în fascicule îngroșate, contorte cu diferit grad de distrucție și fragmentare. Modificările depistate în fibrele nervoase variau în funcție de nivelul biopsiei, forma clinico-evolutivă a bolii și gradul leziunilor inflamatorii. Aceste modificări purtau un caracter congenital sau degenerativ-distructiv. În paralel cu leziunile neuronale și ale fibrelor nervoase, s-au relevat și alte afecțiuni: degenerescență necrotică a axonilor și dendritelor, descomplexarea membranei mielinice, pe alocri, demielinizare completă a fibrelor nervoase, atrofia haotică a fibrelor și elementelor neuronale, în unele cazuri determinându-se doar fragmente izolate ale fasciculelor nervoase. În 2,13% din cazuri modificările descrise se suprapuneau cu hipoganglioneza și alte malformații ale plexurilor neuronale de colon (13,2%). Printre acestea heterotopia plexului submucos (2,34%), heterotopia plexului mienteric (1,5%), acalazia sfincterului anal intern cu DNI tip B (4,9%), imaturitatea neuronilor ganglionari (2,58%) și alte leziuni neuronale de colon neclasificate (1,9%) (tab.1).

Analiza datelor obținute în urma examenului neurohistomorfologic la acest contingent de bolnavi ne-a permis să constatăm că în 43,5% din cazuri leziunile neuronale intestinale erau însoțite de devieri de poziție, coaliscentă și dimensionale de colon, fără o zonă delimitată de stenoză funcțională. Pentru aceștia era caracteristică prezența ambelor lanțuri ganglionare intramurale, însă structura lor morfologică purta amprenta proceselor degenerativ-distructive secundare de diferit grad și extindere. Totodată, acest examen a relevat faptul că 32,3% din copiii la care patologia în cauză era

Frecvența și structura morfologică a leziunilor neuronale intestinale în lotul de studiu

Leziunile malformative neuronale congenitale de colon	Numărul de bolnavi	
	Abs.	%
Aganglioneză	207	44,1
Aganglioneză + Displazie neuronală intestinală tip B	39	8,3
Displazie neuronală intestinală tip B	151	32,3
Hipoganglioneză	10	2,13
Alte malformații ale plexurilor neuronale de colon:	62	13,18
- Heterotopia plexului submucos	11	2,34
- Heterotopia plexului mienteric	7	1,5
- Acalazia sfincterului anal intern + DNI tip B	23	4,9
- Imaturitatea ganglionilor neuronali intestinali	12	2,58
- Leziuni neuronale de colon neclasificate	9	1,9
TOTAL	469	100

considerată rezultatul devierilor dimensionale, de poziție, coalescență sau combinate de colon erau purtători și ai DNI tip B. În 20,5% din cazuri anomaliile menționate se asociau cu hipoganglioneză și alte leziuni neuronale. În unele segmente de colon am depistat leziuni neuronale care nu se încadrau în DNI tip B, hipoganglioneză sau imaturitate ganglionară, dar care aveau în comun manifestări de displazie moderată a ganglionilor, defecte semnificative ale neuronilor mienterici și alte leziuni de caracter degenerativ-distruktiv. La acest lot de copii era foarte dificil, fără un studiu histomorfologic special, să identificăm cauza primară a disfuncției intestinale de tranzit și a megadolicocolonului. Rămâne în discuție geneza cauzală a acestor devieri, care puteau fi consecință atât a modificărilor de poziție, fixație și dimensionale de colon, cât și rezultatul leziunilor neuronale intestinale congenitale sau dobândite. Este important să reținem că examenul histomorfologic efectuat de noi la acest contingent de bolnavi a relevat în lanțul plexurilor neuronale pe lângă ganglioni normali și ganglioni secundar modificați, în care neuronii aveau leziuni degenerativ-distruitive. S-au mai depistat neuroni cu arhitectonica denaturată, substituția neuronilor cu celule gliale (umbra ganglionilor) cu lezarea contactelor interneuronale și interganglionare. Pe alocuri leziunile erau severe, ganglionii fiind practic lipsiți de neuroni, posibil în urma unor afecțiuni hipoxice în antecedente.

Pentru verificarea impactului hipoxiei în declanșarea leziunilor neuronale intestinale noi am evaluat clinicoparaclinic factorii de risc premorbizi în anamnezicul copiilor incluși în lotul de studiu. S-a constatat că 78,3% dintre aceștia au prezentat în antecedente factori nocivi și stări patologice însoțite de hipoxie. Structura și frecvența acestora sunt prezentate în figura 1.

Din figura 1 rezultă că în procesul dezvoltării intrauterine și recent postnatal asupra organismului acestor copii au influențat un șir de factori nocivi, printre care: patologia maternă (65,1%), anormalități în evoluția sarcinii (52,8%), anormalități în travaliu (48,3%), patologii recent postnatale ale fătului (72,5%). Printre factorii

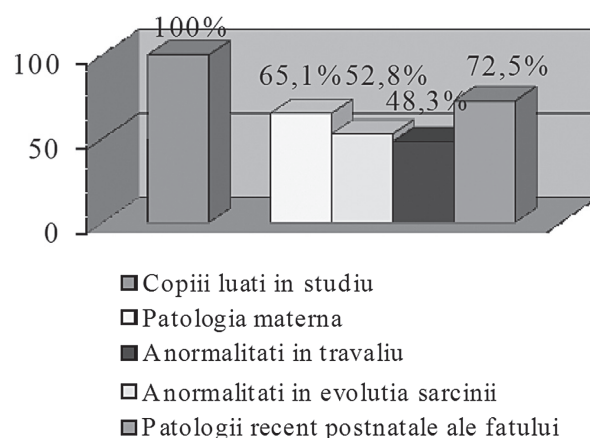


Fig.1 Structura și frecvența antecedentelor perinatale depistate la copiii cu leziuni neuronale intestinale

nocivi figurează deci un șir de patologii la baza cărora stau mecanisme patogenice condiționate de hipoxie care, în raport cu durata acțiunii ei, purta un caracter acut sau cronic. Nu se exclude că gradul și profunzimea hipoxiei puteau să condiționeze apariția leziunilor sistemului neuronal enteric, care este foarte sensibil la deficitul aprovizionării cu oxigen.

Noi am analizat structura și frecvența afecțiunilor materne pe fundalul cărora a evoluat sarcina la acești copii (fig.2) și am constatat că în morbiditatea gravidelor predominau maladii cu focare cronice sau acute de infecție (48,2%), afecțiuni cardiovasculare și bronhopulmonare (24,4%), afecțiuni ale tractului digestiv (51,8%), anemie (27,4%) și alte patologii (25,9%).

Remarcăm în mod special faptul că patologii de care sufereau mamele acestor copii, cu mult înainte de sarcină și în timpul ei, puteau induce hipoxia cronică a fătului. Coeficientul de asociere al acestor patologii este de 3,75, ceea ce denotă faptul că fătul în timpul sarcinii se afla sub influența nocivă a trei și mai mulți factori, care prezintă un pericol real pentru dezvoltarea anatomofiziologică normală.

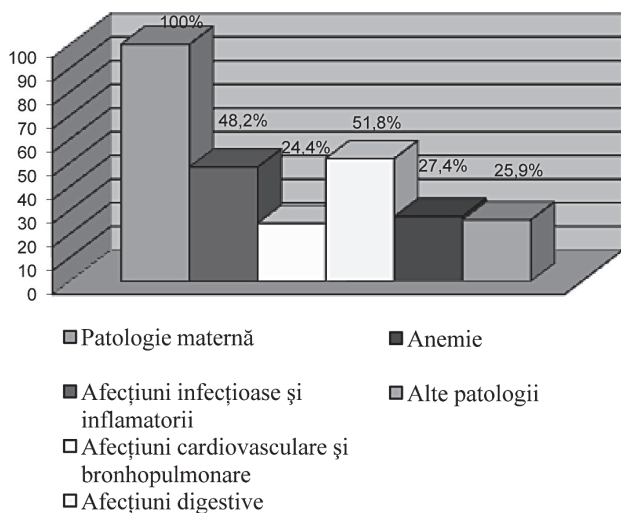


Fig. 2 Structura și frecvența afecțiunilor materne la copiii cu leziuni neuronale intestinale

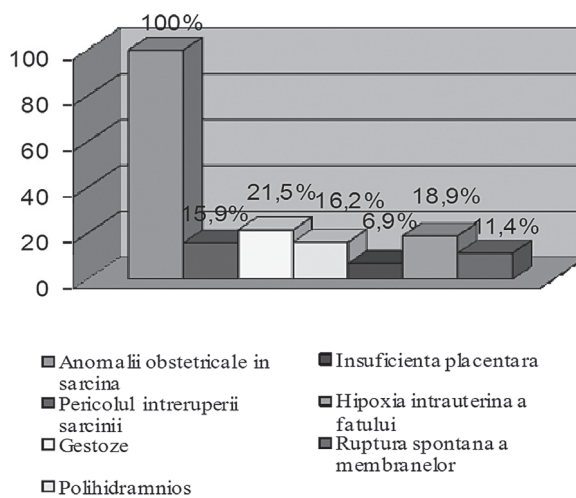


Fig.3 Structura și frecvența antecedentelor obstetricale la mamele copiilor cu leziuni neuronale intestinale

Un alt aspect important este incidența înaltă și diversitatea complicațiilor obstetricale care au fost depistate în anamneza mamei acestor copii (fig.3).

În afară de factorii enumerați anterior, antecedentele obstetricale defavorizau dezvoltarea fătului, condiționând instalarea hipoxiei și asfixiei primare. O pondere majoră în antecedentele premorbide la acești pacienți a revenit traumei mecanice în travaliu (25,4%), malnutriției fetale (19,8%), operației cezariene (2,3%), efectele adverse ale cărora prezintă risc pentru afectarea hipoxică a fătului.

Actualmente impactul hipoxiei perinatale asupra integrității și dezvoltării ulterioare a inervației intestinale intramurale nu este definitiv estimat. Nu se exclude că mecanismele patogene condiționate de antecedentele perinatale cum ar fi dereglările discirculatorii, acidoza, malnutriția, infecția intrauterină, însoțite de hipoxie perinatală, accidentează dezvoltarea sistemului neuronal enteric al acestor copii, cu exod în leziunile neuronale intestinale de diferit grad. Manifestările clinico-paraclinice ulterioare ale leziunilor neuronale intestinale, variază în funcție de specificul lor anatomotopografic, vârsta copilului și complicațiile asociate la momentul adresării lor după asistență medicală.

Concluzii:

1. Evaluarea fundalului premorbid și a debutului leziunilor neuronale intestinale au permis depistarea în anamneza a 78,3% din copiii evaluați de noi prezența a unuia sau mai multor factori cu acțiune nocivă asupra organismului în creștere, la baza cărora stă hipoxia.

2. Monitoringul clinic și paraclinic în dinamică al disfuncțiilor de tranzit și evacuare intestinală la acești copii denotă, în 100% din cazuri, constipații de la naștere care se asociau ulterior cu intoxicație endogenă, distensie abdominală, encopreză, astenie fizică și psihică, dereglări neurologice.

3. Estimarea paralelei clinice hipoxie perinatală - constipație severă sugerează prezența unei eventuale leziuni neuronale intestinale secundare hipoxiei, ceea ce motivează necesitatea implicării precoce a chirurgului în procesul de diagnostic și tratament.

Bibliografie:

1. Bruder E. , Meier-Ruge W.A. Intestinale neuronale Dysplasie Typ B. Der Pathologe, March 2007, Volume 28, Issue 2, pp 137-142
2. Meier-Ruge W. Classification of malformations of colorectal innervation. Verh Dtsch Ges Pathol. 1991;75:384-5.
3. Meier-Ruge W. Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon. Virchows Arch [A] 420, 1992, p. 171-177.
4. Raj P. Kapur. Motor Disorders, Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 2004, pp 128-156
5. Rajalakshmi T., Purnima Makhija, Babu M. K., Usha Kini Intestinal neuronal dysplasia type A The Indian Journal of Pediatrics, October 2003, Volume 70, Issue 10, pp 839-841
6. Rouwet E.V., Beuk R.J., Heineman E. et al. Effect of repetitive asphyxia on leukocyte-vessel wall interactions in the developing chick intestine Journal of Pediatric Surgery, 2000, Volume 35, Issue 1, Pages 49-55
7. Sacher P., Briner J., Hanimann B. Is neuronal intestinal dysplasia a primary disease or a secondary phenomenon. Eur. J. Pediatr. Surg., 1993, nr.3, p. 228-230
8. Thambipillai Sri Paran, Udo Rolle, Prem Puri. Enteric nervous system and developmental abnormalities in childhood. Pediatric Surgery International, December 2006, Volume 22, Issue 12, pp 945-959
9. Wedel T., Roblick U. J., Ott V., Eggers R. et al. Oligoneuronal Hypoganglionosis in Patients with Idiopathic Slow-Transit Constipation. Diseases of the Colon & Rectum, January 2002, Volume 45, Issue 1, pp 54-62
10. Yong Chen, Kenneth Tou En Chang, Derrick Wen Quan Lian et al. The role of ischemia in necrotizing enterocolitis Journal of Pediatric Surgery, Published online: February 2 2016

Cristina Țurcan², Mariana Sprincean^{1,2}

MANIFESTĂRI CLINICE ÎN OSTEONEGENEZA IMPERFECTĂ

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

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

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Keywords: osteogenesis imperfect, fractures, malformed bones, blue sclerae.

Osteogenesis imperfecta (OI), also known as brittle bone disease or Lobstein syndrome, is a congenital bone disorder characterized by brittle bones that are prone to fracture. OI may also present with shorter height, scoliosis, loose joints, weak muscles, brittle teeth, neurological features including communicating hydrocephalus, basilar invagination, seizures, blue sclerae, hearing loss, or other complications. People with OI are born with defective connective tissue, or without the ability to make it, usually because of a deficiency of type I collagen. Eight types of OI can be distinguished. Most cases are caused by mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes, both of which code for type I collagen.

In this article, we reported two cases of 4 and 16-years-old male, with clinical examination revealed features of Osteogenesis Imperfecta like multiple fractures, malformed bones, shorter height, scoliosis, loose joints, weak muscles, blue sclerae, brittle teeth.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, переломы, деформация костей, серо-синяя склера.

Несовершенный остеогенез (НО), известен в литературе под различными названиями: врожденная хрупкость костей, болезнь Лобштейна, группа генетических нарушений, характеризующееся повышенной ломкостью костей, которая приводит к переломам. НО может также представить низкий рост, сколиоз, слабость связочного аппарата сустава, слабо развитые мышцы, желтоватая эмаль зубов, неврологические проявления, включая гидроцефалию, базилярную инвагинацию, серо-синяя склера, снижение слуха, или другие осложнения. Причиной данного заболевания является мутация гена Col AI и Col AII, который приводит к недостаточному образованию коллагена (важного компонента костной ткани) либо аномальному его строению.

В данной статье мы представляем 2 случая у пациентов, в возрасте 4-х и 16-и лет, показывая клинические признаки, характерные для несовершенного остеогенеза, такие как: переломы, деформация костей, низкий рост, сколиоз, слабость связочного аппарата сустава, слабо развитые мышцы, серо-синяя склера, желтоватая эмаль зубов.

Introducere

Osteogeneza imperfectă (boala oaselor fragile, sau boala Lobstein (tipul I), boala Porak-Duarte (tipul II), sindromul „scleroticelor albastre”, sindromul Van der Halve.) este o boală genetică ce reunește un grup de afecțiuni monogenice cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procolagenului tip I) și care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii. Cei mai mulți oameni cu osteogeneză imperfectă moștenesc sindromul de la un părinte, iar în 35% din cazuri, este unul individual (mutație *de novo*) [2,4].

Termenul de osteogeneză imperfectă (OI) a apărut în anul 1895 și rămâne un termen medical specific pentru boala pînă în prezent. Primele semne clinice

au fost descoperite în antichitate, în anii 1000 î. Hr., la o mumie egipteană. Însă primele studii sunt făcute de către suiedezul Olof Jakob Ekman, care descrie în teza sa de licență cazuri depistate încă în anii 1678. Încă în 1979, OI a fost clasificată în 4 tipuri clinice conform unei scheme elaborată de David Silence. Această clasificare se bazează pe următoarele criterii: modul de moștenire, tabloul clinic și aspectul radiologic. În 1983, apare cartea „Sindromul oaselor fragile - osteogeneza imperfectă”, scrisă de Roger Smith, Martin Francis și Gregory Houghton, ei fiind primii care au descris detaliat manifestările clinice și evoluția acestora în funcție de formele clinice ale bolii [10].

OI are o simptomatologie foarte variată care pe parcurs cauzează și complicații variate, care depind de mai multe criterii: tipul maladiei, vârsta bolnavu-

lui, măsurile întreprinse ș.a. Anumite caracteristici sunt dependente de vârstă, ele nu vor fi observate la un nou-născut sau la un copil. Alte caracteristici sunt prezente numai în anumite tipuri de OI, în plus un nou-născut sau un copil cu o formă ușoară de OI s-ar putea să nu aibă deformare osoasă. Persoanele diagnosticate cu OI pot suferi chiar și 100 de fracturi pe parcursul vieții lor, iar în cazul formeii grave, procentul de mortalitate este extrem de ridicat în primii 3 ani de viață [9].

Atunci când OI se manifestă chiar din uter, viața fătului poate fi pusă în pericol, în forma gravă a bolii, osteogeneza imperfectă poate duce la nașterea unui copil cu oase îndoite și deformate. Întârzierea creșterii oaselor va duce la o statură mică, dar poate cauza și probleme osificării craniului, iar coloana vertebrală devine arcuită. Apariția și gravitatea tuturor simptomelor depind în mod direct de natura mutației survenite. E necesar de menționat că toate persoanele afectate de OI sunt normale din punct de vedere intelectual [9].

Raportăm 2 cazuri clinice a 2 copii cu vârste diferite (4 și 16 ani), care au prezentat manifestări clinice asemănătoare, dar cu forme diferite ale bolii.

Caz clinic I

N.O. de sex masculin, de 4 ani, se adresează cu următoarele *acuze*: fractura tibiei de la membrul inferior drept. Din spusele mamei băiețelul de la o lovitură ușoară cu mingea la piciorul drept, își pierde echilibrul, cade și începe a plânge.

Antecedente fiziologice personale. Copilul născut la 40 săptămâni, pe cale naturală. Greutatea la naștere $m=3200$ g, talia 50 cm, circumferința craniană 36 cm. Conform datelor de la naștere copilul avea o dezvoltare normală, fără complicații respiratorii și cu un scor Apgar 8. Vârsta mamei la momentul nașterii 30 de ani, tata 31 de ani. Din spusele mamei pacientul de la naștere și până în prezent a mai suferit 1 fractură - la antebrațul drept la vârsta de 3 ani. La fractură copilul devenea foarte nervos, cu plâns sugestiv.

De asemenea mai prezintă tulburări de somn, se trezește de 2-3 ori în timpul nopții, pe parcursul zilei este nervos, dar nu administrează nici un preparat pentru ameliorarea stării de sănătate.

Din *anamneza eredocolaterală* se cunoaște că mama, bunicul mamei și 4 din cei 6 frați ai ei prezintă sclere albastre, fracturi și hipoacuzie.

Examenul obiectiv a demonstrat: statură normală - dezvoltare fizică conform vârstei, normocefalie, sclerele albastre. Tegumentele curate, fără a fi palide, icterice sau cianotice.

Examinarea sistemelor respirator, cardiovascular, gastrointestinal a exclus prezența anomaliilor de dezvoltare sau complicațiilor.

Copilul a fost examinat complex: analiza generală și biochimică a sângelui, a urinei, iar rezultatele au fost în limitele normei.



Fig. 1

Radiografia cutiei toracice și a craniului nu au determinat nici un fel de anormalități, cu excepția radiografiei membrului afectat unde se vede linia de fractură a tibiei drepte. Pe celelalte radiografii ale membrului nu se observă deformații osoase, iar fractura anterioară s-a consolidat normal totalmente.

Ecocardiografia este normală.

Luând în considerare manifestările clinice și datele anamnezei eredocolaterale, a fost stabilit diagnosticul pozitiv de osteogeneză imperfectă.

Copilul, pe parcurs este supravegheat simptomatic și consiliat medico-genetic.

Caz clinic II

S.D. de sex masculin de 16 ani, prezintă următoarele *acuze*: durere la nivelul membrelor, fracturi multiple în ultimii ani, deformare osoasă.

Antecedente fiziologice personale. Copilul s-a născut la 38 de săptămâni, pe cale naturală. Greutatea la naștere $m=2800$ g, talia 46 cm, circumferința craniană 35 cm. Din datele studiate din timpul sarcinii și nașterii copilul nu prezenta deformări sau fracturi atât în perioada intrauterină, cât și în perioada neonatală. La naștere scorul Apgar 7 și nu prezenta dificultăți respiratorii. Vârsta mamei la momentul nașterii a fost de 26 de ani, a tatei de 30 de ani.

Antecedente neonatale – din spusele copilului problemele au apărut la vârsta de 12 ani, până atunci a mai prezentat doar 2 fracturi la membrul superior drept, considerând afectarea ca fiind din cauza supraefortului fizic.

Din *anamneza eredocolaterală* se cunoaște că mama are sclere albastre.

Examenul obiectiv a evidențiat: statură joasă, dez-



Fig. 2.



Fig. 3

voltarea fizică nu corespunde vârstei, prezintă scolioză, sclerele albastre, de asemenea prezența dentinogenezei imperfecte.

Deformări osoase, mai ales la membrele inferioare în articulația genunchiului, bilateral, cicatrici postoperatorii la membrul inferior drept.

Tegumentele curate, nu prezintă paliditate, cianoză sau ictericitate.

Examenul sistemelor respirator, cardiovascular și gastrointestinal au exclus prezența anomaliilor de dezvoltare sau complicațiilor.

Copilul a fost examinat complex: analiza generală și biochimică a sângelui, a urinei.

Radiografia cutiei toracice a evidențiat o scolioză mai mică de 40 grade, iar radiografia craniului nu prezintă nici un fel de anormalități. Radiografia membrilor prezintă deformări în articulația genunchiului, bilateral. Radiografia pelvisului la fel prezintă niște schimbări considerabile, în mare parte cauzate de scolioza prezentă.

Ecocardiografia este normală.

Analizele generală și biochimică ale sângelui, plus analiza generală de urină au fost în limitele normei.

Luând în considerare manifestările clinice și datele din anamneza eredocolaterală, a fost stabilit diagnosticul pozitiv de osteogeneză imperfectă, diagnostic stabilit încă în august 2011.

Copilul pe parcurs este supravegheat simptomatic și consiliat medico-genetic.

Discuții. OI este cunoscută ca una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Circa 0,008% din populația globului este afectată de această boală (aproximativ 500 000 de persoane) [6]. Frecvența bolii este în medie de 1:10 000 – 1:20 000 de nou-născuți, indiferent dacă părinții sunt sau nu afectați la rândul lor. Aceasta înseamnă că un copil poate suferi de aceasta maladie, chiar dacă nici unul dintre părinți nu are boala.

Această estimare nu include formele moderate de boală, care pot fi inaparente. OI survine la toate populațiile, fără predominanță etnică sau rasială, și la ambele sexe (raportul bărbați/femei este de 1/1) [5].

Un studiu recent efectuat în S.U.A (anii 2013-2015) a permis identificarea numărului de cazuri noi înregistrate într-o anumită perioadă de timp:

- 1 an – 27 199 persoane
- 1 lună – 2 266 persoane
- 1 săptămână - 523 persoane
- 1 zi - 74 persoane
- 1 oră - 33 persoane. Populația totală este de peste 312 milioane oameni [6].

OI este caracterizată de fragilitate osoasă excesivă, ce poate provoca fracturi care duc la deformații osoase.

Osteogeneza imperfectă poate fi confundată cu osteoporoza juvenilă în absența testelor genetice care confirmă anomalia la unul sau ambii părinți sau a unei biopsii osoase [3]. Cele mai multe cazuri de OI (85-90%) sunt cauzate de un defect genetic dominant. Oamenii de știință au stabilit că chiar și atunci când un grup de pacienți prezintă simptome similare, acestea pot fi cauzate de probleme în diferite gene. Pe lângă acestea, toți bolnavii de OI, indiferent de forma recisivă sau dominantă, prezintă atât manifestări scheletice cât și extrascheletice [5].

Manifestări scheletice sunt: 1. predispoziția crescută la fracturi - adică fragilitate osoasă excesivă cu fracturi nontraumatice - 100%; 2. deformații osoase - adică cifoscolioză, torace „în butoi”, coxa valga, macrocefalie, față „triunghiulară”, platispondilie, scolioză -- 75%; 3. hipostatura - 90%; 4. calusuri hipertrofice - 5%; 5. deformații toracice - 55%.

Manifestările extrascheletice sunt: 1. sclerele albastre - 50%; 2. dentinogeneză imperfectă - 25%; 3. hipoacuzie progresivă - 40%; 4. laxitate ligamentară,

slăbiciune musculară - 85%. Complicații (cardiace, respiratorii, digestive, hormonale ș.a.) - 60%. Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la deces intrauterin a fătului până la simptome minime.

OI poate fi dificil de diagnosticat. Diagnosticul se bazează în primul rând pe dovezi clinice. Prezența dificultăți diagnosticul clinic al formelor ușoare de OI la nou-născuți și copii. Este importantă trimiterea la un specialist, cum ar fi un genetician, ortoped sau endocrinolog, care are experiență clinică în tratarea bolnavilor cu diferite tipuri de OI. Examenul de laborator furnizează informații utile în managementul acestei maladii, iar în cele mai multe cazuri confirmă diagnosticul prin identificarea mutației [7].

Diagnosticul de OI este *sugerat* de examenul fizic, datele anamnestice (antecedente), istoricul ce include date despre debut și evoluție, istoricul familial, este *susținut* de mijloacele de explorare imagistică (ex. radiografic, ecografic, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, și de testarea genetică) [8].

În prezent, nu există nici un remediu pentru OI, cu toate acestea unele opțiuni de tratament simptomatic sunt disponibile. Obiectivele terapiei pentru OI sunt: să scadă incidența fracturilor, să mărească nivelul de creștere și dezvoltare fizică, să reducă durerea, să aibă un efect pozitiv asupra markerilor metabolismului osos, să prezinte un efect favorabil asupra densității minerale osoase, să sporească mobilitatea și independența [1].

Principiile de tratament prescrise în prezent sunt următoarele: modificări comportamentale și a stilului de viață pentru a evita situațiile care pot provoca o fractură; intervenții chirurgicale ortopedice; managementul scoliozei; reabilitare, inclusiv terapia cu apă și activitate fizică; echipamente adaptive și ajutoare de ambulatoriu; managementul masei corporale. Printre medicamentele care sunt în prezent investigate se numără bifosfonații-- administrați pe cale orală sau intravenoasă; terapia cu hormoni de creștere [10].

Concluzii

Osteogeneza imperfectă - cuprinde un grup de tulburări moștenite, caracterizată prin fragilitatea oaselor și sensibilitate crescută la fracturi. Pentru această maladie este important identificarea subiecților cu OI pentru inițierea tratamentului simptomatic și, re-

spectiv, prevenirea complicațiilor posibile precum și minimalizarea impactului negativ psiho-social. Meditarea subiectului dat în rândul medicilor de familie și pediatri ar spori vigilența acestora în caz de această maladie incurabilă. Este necesară înregistrarea tuturor cazurilor depistate de bolnavi cu OI pentru a permite medicilor să studieze și să depisteze metode cât mai eficiente în diagnosticarea clinică a persoanelor afectate de această boală.

Bibliografie

1. Albright J.A., Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. Clin Orthop Relat Res, 1981(159): p. 88-96.
2. Chamberlain J.R., D.R. Deyle, et al., Gene targeting of mutant COL1A2 alleles in mesenchymal stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. Mol Ther, 2008. 16(1): p. 187-93.
3. Dawson P.A., Marini J.C., Chapter 5: Osteogenesis Imperfecta. In Econs MJ (ed): The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease. New Jersey: The Humana Press, Inc; 2000; p. 75-94. 7
4. Deyle D.R., I.F. Khan, et al., Normal collagen and bone production by gene-targeted human osteogenesis imperfecta iPSCs. MolTher, 2012. 20(1): p. 204-13.
5. Puiu M., Skrypnik C. Mic ghid de diagnostic în bolile rare. „Esențialul în 101 Boli genetice rare”. 2009. p.54-55
6. Puiu M. Osteogeneza imperfectă. București, 2011, p. 47-63.
7. European Journal of Human Genetics (2012) 20, 11-19;doi: 10.1038/eigh.2014; published online 10 August 2011. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta.
8. Foundation in Osteogenesis Imperfecta: Effective Practices in Clinical care for Osteogenesis Imperfecta. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2007.
9. Gamble J.G., Rinsky L.A., Strudwick, J, Bleck, E.E. Non-union of fractures in children who have osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg (Am) 1988; 70: p. 439-443.
10. Olmsted-Davis E.A., Gugala Z., et al., Primitive adult hematopoietic stem cells can function as osteoblast precursors. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(26): p. 158-182.

Marcela Șoitu, Liudmila Pîntea, Anatol Caraman
PULSOXIMETRIA CA METODĂ DE DIAGNOSTIC PRECOCE AL MCC LA NOU-NĂSCUȚI
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)
Departamentul de Pediatrie, Clinica Neonatologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

PULSE OXIMETRY SCREENING TEST FOR EARLY DETECTION OF HCD

Pulse oximetry is a continuous non-invasive method for monitoring the level of oxygen saturation in arterial blood.

Methods: *There was performed a cohort analysis of neonatal data collected on all births in the Departments of physiology and observation from the Mother and Child Institute using pre- and post- ductal oximetry in the first day – 6 to 24 hour after birth over a period of 10 month.*

- *Newborns - 267 (10.2%) who had $SaO_2 < 95\%$ after the first test were tested repeatedly over an hour.*
- *Of these only 48 (18 %) had positive results of the repeated test which correlates with studies from literature and which confirms that the initial test is false positive in 60% of cases.*

Owing to the specific fetal circulation, clinical manifestation appear after the fetal communication closure. Assessment of pre- and post- ductal saturation allows to detect heart problems until the appearance of clinical manifestation, which allows us to interfere therapeutically and surgically in time.

РЕЗЮМЕ

ПУЛЬСОКСИМЕТРИЯ СКРИНИНГ-ТЕСТ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ВПС

Пульсоксиметрия непрерывный неинвазивный метод для контроля уровня насыщения кислородом артериальной крови.

Был проведен когортный анализ, собранных данных о всех новорожденных рожденных в IMSP IMsi С отделения физиологии и наблюдения новорожденных, которым была проведена пре- и пост- дуктальная пульсоксиметрия в первые 6-24 часов после рождения в течение 10 месяцев. В исследование были включены 2618 новорожденных.

- *Новорожденные - 267 (10.2%) с $SaO_2 < 95\%$ после первого теста, были повторно протестированы через час.*
- *Из них только у 48 (18 %) повторный тест оказался положительным, этот результат коррелирует с литературными данными и подтверждает, что первое исследование дает ложноположительный результат в 60% случаев.*

Оценка пре- и пост- дуктальной сатурации позволяет выявить сердечную патологию до появления клинической картины, что позволяет нам вовремя применить терапевтический и хирургический методы лечения.

Actualitatea: Pulsoximetria este o metodă continuă noninvazivă de monitorizare a nivelului saturației de oxigen în sângele arterial. Pulsoximetrul constă dintr-o sondă atașată la degetul pacientului sau lobul urechii, care este conectat la o unitate electronică. Unitatea afișează procentul de Hb saturată cu oxigen, de asemenea ritmul inimii cu un semnal sonor pentru fiecare bătaie-puls. Un pulsoximetru detectează hipoxia înainte ca pacientul să devină cianotic. [3]

Senzorul colectează datele semnalului de la pacient și le transmite la unitatea electronică, aceasta afișează datele calculate sub 2 forme: ca valoare procentuală pentru saturația de oxigen arterial (SaO_2), ca o frecvență a pulsului.

Actualitatea: Pulsoximetria este o metodă continuă noninvazivă de monitorizare a nivelului saturației de oxigen în sângele arterial. Pulsoximetrul constă dintr-o sondă atașată la degetul pacientului sau lobul urechii, care este conectat la o unitate electronică. Unitatea afișează procentul de Hb saturată cu oxigen, de asemenea ritmul inimii cu un semnal sonor pentru fiecare bătaie-puls. Un pulsoximetru detectează hipoxia înainte ca pacientul să devină cianotic. [3]

Pulsoximetria permite diagnosticarea precoce a MCC chiar și la nou-născuții asimptomatici, este folosită pentru a urmări sau a monitoriza copiii care suferă de afecțiuni respiratorii și cardiace.

Un screening al SaO_2 utilizat la toți nou-născuții în prima zi de viață (6-12 ore) asociat cu o examinare clinică atentă permite diagnosticarea precoce a MCC.

Societatea Elvețiană de Neonatologie recomandă pulsoximetria ca mijloc de screening pentru toți nou-născuții. Această măsurare trebuie să fie efectuată postductal la picior și preductal la mâna dreaptă în

prima zi de viață, de preferință atunci când copilul este adormit sau liniștit. Măsurarea se face timp de două minute. Valoarea $\text{SaO}_2 > 95\%$ este considerată normală. [9]

Cauza de bază a manifestărilor clinice cardiovasculare în perioada neonatală o constituie MCC. Unele anomalii nu ridică probleme pentru dezvoltarea ulterioară a copilului, altele pot fi corijate chirurgical în mod planic la diferite perioade după naștere, dar sunt și malformații incompatibile cu viața, care necesită suport terapeutic și chirurgical în primele zile după naștere sau sunt soldate cu deces, (MCC dependente de circulația fetală).

Pulsoximetrul poate determina o eroare de la 2 la 4%.

Valori fals crescute: În prezența carboxihemoglobinei.

Valori fals scăzute: În caz de hipotermie, hipovolemie, hipoxemie severă, hemoliză acută, prezența unui procentaj crescut al metemoglobinei, impregnare meconială, icter, perfuzie scăzută.

Cauzele valorilor eronate:

a. Icterul – determină valori fals scăzute.

b. Lumina directă de intensitate mare – de exemplu lămpi de fototerapie – crește inacuratețea, de aceea se feresc senzorii de lumină, sau se folosesc paturi de fototerapie.

c. Perfuzie scăzută – este necesar un bun flux pulsatil pentru valori exacte ale șocului.

d. Hipoxemie severă – la saturații mai mici de 70% sensibilitatea începe să scadă, pulsoximetrele supraestimând valoarea măsurată.

Scopul lucrării:

Determinarea SaO_2 pre-ductal și post-ductal la toți nou-născuții în prima zi de viață pentru diagnosticarea malformațiilor cardiace congenitale la moment când nou-născuții sunt simptomatici/asimptomatici

Material și metode:

Materialul clinic a fost selectat din datele secției fiziologie nou-născuți din cadrul IMSP IM și C., pe o durată de 10 luni. În total în studiu au fost incluși 2618 nou-născuți.

După determinarea obiectivelor studiului, a fost întocmită lista caracteristicilor (incluere / excludere) folosită pentru pacienții incluși în program.

Analiza datelor a fost realizată cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor: Microsoft Excel 2007, Student Test, Criteriul Student 155 (P), Stats Direct.

Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, a devierii valorilor medii aritmetice și indicatorilor de proporție.

Criterii de includere

Toți nou-născuții din secția fiziologie pe o perioadă de 10 luni

Criterii de excludere

În studiu nu au fost incluși nou-născuții cu o perioadă m/m de 24 ore după naștere și nou-născuții din alte secții specializate nici nou-născuții care au ne-

cesitat stabilizare și au prezentat semne clinice în sala de naștere.

Rezultate :

Pulsoximetria a fost efectuată pre și postductal timp de 2 min la fiecare membru în timpul când copilul era liniștit sau dormea. Nou-născuții – 267 (10.2%) care au prezentat $\text{SaO}_2 < 95\%$ după primul test au fost testați repetat peste o oră.

la doar 48 (18 %) dintre ei testul repetat a fost pozitiv ceea ce corelează cu studiile din literatură care confirmă testul inițial fals pozitiv în 65% din cazuri.

După cum se vede din diagrama nr 1 - 267 (10.2%) au prezentat $\text{SaO}_2 < 95\%$ după primul test ce a impus testarea lor repetată peste o oră.

Cei 48 (23.52%) care la testul repetat au prezentat $\text{SaO}_2 < 94\%$ au fost examinați EchoCG cu Doppler pentru confirmarea, excluderea și aprecierea topicii MCC.

Tabela 1.

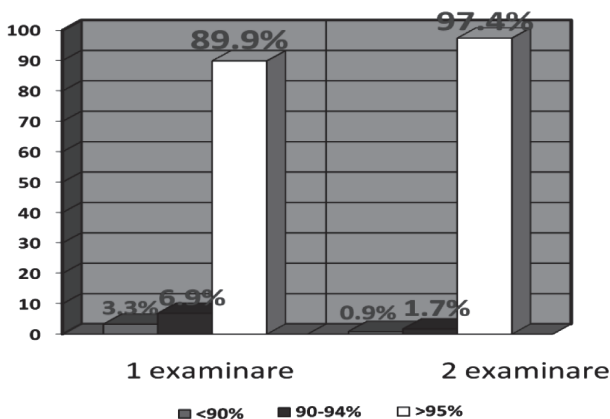


Fig. 1 Rezultatul screeningului

Datele clinice ce caracterizau nou-născuții supuși studiului

Caracteristica	Numărul absolut, și %
Vârsta de gestație	
1.<37 săptămâni	1 (2,08 %)
2.37-39 săptămâni	8 (16,6%)
3.> 40 săptămâni	39 (81,25%)
Greutatea, grame	
1.<3000	6 (12,5%)
2.>3000	42 (87,5%)
Genul	
Feminin	29 (60.4%)
Masculin	19 (39.5%)
Apgar la 5 minute	
1.<7 p	2 (4.16%)
2.>8 p	46 (95,8%)
Divergența de SaO_2 pre și postduct	15 (31.25%)
Copii extrași prin OC	4 (8,33%)
RPPA mai mult de 12 ore	4 (8,33%)
RCIU	6 (12,6%)

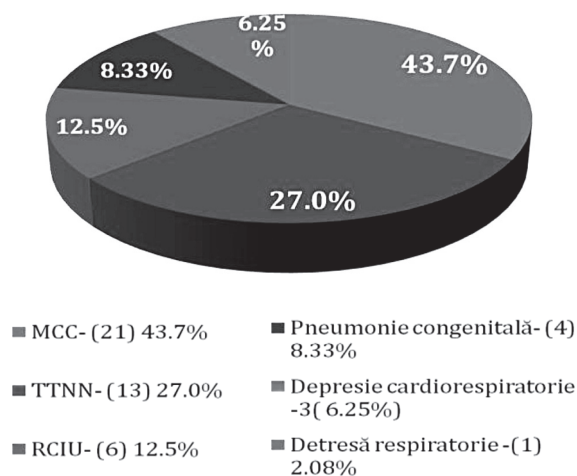


Fig. 2. Diagnosticul clinic final

N=48 NN

• Din diagrama precedentă observăm ca 21 - (43,7%) din nou-născuții cu test pozitiv repetat confirmat au prezentat MCC la examinarea EchoCG cu Doppler, dar clinic nu prezentau vreun oarecare simptom.

• Acest fapt demonstrează importanța și valoarea pulsoximetriei utilizată în prima zi de viață la toți nou-născuții ca metodă de screening în depistarea MCC

La 27 (61.24 %) din nou-născuții care au prezentat testul pozitiv, dar la care nu a fost confirmată prezența MCC a fost stabilit diagnosticul clinic: tahipnee tranzitorie a nou-născutului -13 (27.0%) cazuri, retard de creștere intrauterină - 6 (12.5%), pneumonie congenitală - 4 (8.33%), depresie cardiorespiratorie (OC)- 3 (12.5%), detresă respiratorie - 1 (2.08%)caz.

În urma examinării la EchoCG cu Doppler: DSV - 7 (33,3%) cazuri, DSA- 4 (19.0%), boala Fallot - 4 (19.0%), stenoza a.pulmonare - 3 (14.2%), hipoplazia inimii stângi - 1 (4.76%) caz, canal atrio-ventricular 2 (9.52%), coarctatia de aorta - 1 (4.76%).

Concluzie:

• screening Testul al SaO_2 folosit la nou-născuți în prima zi de viață (6-24 ore) poate ajuta la diagnosticarea precoce a unei MCC grave cu pericol pentru viață la nou-născuți asimptomatici.

• Este o metodă non invazivă de monitoring al saturației în oxigen disponibilă în toate matenitățile de toate nivelurile din țară.

• Rezultatele studiului nostru demonstrează că 267 nou-născuți au prezentat $\text{SaO}_2 \leq 95\%$, iar testul repetat a fost pozitiv doar în 48 cazuri (18%), fiind confirmat EchoCardio cu Doppler în 21 cazuri (43,7%).

• Diagnosticul final la nou-născuții ce au prezentat $\text{SaO}_2 \downarrow 95\%$ a fost: tahipnee tranzitorie a nou-născutului - 13 (27.0%) cazuri, retard de creștere intraute-

rină - 6 (12.5%), pneumonie congenitală - 4 (8.33%), depresie cardiorespiratorie (OC)- 3 (12.5%) detresa respiratorie - 1 (2.08%) caz.

• În urma examinării EchoCG cu Doppler efectuată la nou-născuții cu $\text{SaO}_2 \downarrow 95\%$ s-au despistat următoarele malformații cardiace congenitale: DSV - 7 (33,3%) cazuri, DSA- 4 (19.0%), boala Fallot - 4 (19.0%), stenoza a.pulmonare- 3 (14.2%), hipoplazia inimii stângi - 1 (4.76%) caz, canal atrioventricular -2 (9.52%), coarctatia de aorta - 1 (4.76%) caz.

Bibliografie

1. Brand TM, Brand ME, Jay GD. Enamel nail polish does not interfere with pulse oximetry among normoxic volunteers J Clin Monit Comput. 2002 Feb;17 2):93-6.
2. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Marley CJ: Obtaining pulse oximetry data in neonates: a randomised crossover study of sensor application techniques. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:84-85.
3. „Pulse Oximetry Market to Grow 150 Percent by 2013”. HomeCareMag.com Paramus, New Jersey: Penton Media Inc.). 2007-08-20. Retrieved 2009-01-19
4. Di Fiore JM: Neonatal cardiorespiratory monitoring techniques. Semin in Neonatal 2004;9:195/203.
5. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler avaluation of left ventricular diastolic function: physisc and physiology. Circulation. 1991; 84:977 - 990[Medline]
6. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of digoxine in preterm infants with low systemic blood flow. J Pediatr. 2002; 140:183 - 191 [Medline]
7. Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine to dobutamine in preterm infants. Eur J Pediatr. 1993; 152: 925 - 927 [Medline]
8. Millikan G.A., The oximeter: an instrument for measuring continuously oxygen-saturation of arterial blood in man, Rev. Sci. Instrum. 13 1942) 434- 444. Principles of pulse oximetry Anaesthesia UK 11 Sept 2004
9. William T. Mahle, Jane W. Newburger, G. Paul Matherne, Frank C. Smith, on behalf of the American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; and the American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery, and Committee on Fetus and Newborn
10. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP. Pediatrics 2009; 124: 823-36.

Marcela Șoitu, Larisa Crivceanschi, Eugenia Mocrii, Ana Fiodorov
**ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ȘI TERAPEUTICE ALE HIPERTENSIUNII PULMONARE
PERSISTENTE PRIMARE VERSUS SECUNDARE**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

**CLINICAL-PARACLINICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS BETWEEN PRIMARY AND SECONDARY
PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION**

Studying clinical, paraclinical and laboratorial manifestations in purpose of differential diagnosis between primary and secondary persistent pulmonary hypertension. As a risk were determined- respiratory distress syndrome, hypoglycemia and polycythemia.

Respiratory distress syndrome and polycythemia has a high incidence in primary HPP, but hypoglycemia is frequently attested in secondary HPP. Accompanied primary HPP are the evolving clinical manifestations of lung diseases such as respiratory distress syndrome, pneumonia and acidosis. But clinical manifestations of secondary HPP are frequently associated with HCD.

Uncle echocardiography allowed us to determined fetal communications (FOP, CAP) in both groups study and statistical difference concerns the pressure in pulmonary artery, So at the new born with primary HPP were determined lower values of pressure in pulmonary artery approximately 48.28 ± 17.27 mmHg, but in new born with secondary HPP this values were higher; approximately 59.75 ± 13.54 mmHg. In treatment of primary HPP prevail antibacterial treatment, administration of surfactant and NaHCO_3 . But in secondary HPP was administered with predilection – Dopamine, MgSO_4 and Sildenafil.

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ И
ВТОРИЧНОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Изучение клинических, параклинических и лабораторными проявлений в целях дифференциальной диагностики между первичной и вторичной персистирующей легочной гипертензии. В качестве факторов риска были определены - респираторный дистресс-синдром, гипогликемия и полицитемия. Респираторный дистресс-синдром и полицитемия имеют высокую частоту при первичной легочной гипертензии, но гипогликемия часто свидетельствует об вторичной легочной гипертензии. Сопровождающей первичную легочную гипертензию является эволюционирующие клинические проявления заболеваний легких, таких как респираторный дистресс-синдром, пневмония и ацидоз. Но клинические проявления вторичной легочной гипертензии часто связаны с врожденными пороками сердца.

Эхокардиографии позволило нам определить фетальные коммуникации (ФОП, САП) в обеих группах исследования и статистическую разницу касаемо давления в легочной артерии. Таким образом, у новорожденного с первичной легочной гипертензией были определены более низкие значения давления в легочной артерии приблизительно $48,28 \pm 17,27$ мм рт.ст., но у новорожденных с вторичной легочной гипертензией эти значения были выше, приблизительно $59,75 \pm 13,54$ мм рт. При лечении первичной легочной гипертензии преобладают антибактериальное лечение, введение поверхностно-активного вещества и NaHCO_3 , а при вторичной легочной гипертензии осуществлялось лечение с - дофамином, и силденафила MgSO_4 .

Actualitate. Hipertensiunea pulmonară persistentă (HPP) poate fi o maladie fatală determinată de diverse boli pulmonare și extrapulmonare, având o incidență de 0,43 – 6,8/1000 de nou-născuți vii și o mortalitate de 10-20% [1,2,3]. Unele studii sugerează că la 1000 nou-născuți vii se înregistrează 1-2 cazuri de

hipertensiune pulmonară persistentă, că această afecțiune se întâlnește mai des în rîndurile copiilor născuți la termen sau postmaturi [4] și că aproximativ 15% -35% din nou-născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă se constituie din prematuri.

La sfârșitul secolului 20, rata mortalității hiperten-

siunii pulmonare persistente a fost de aproape 40% [11], iar prevalența de handicap neurologic major a fost de 15-60% [6].

Hipertensiunea pulmonară persistentă este cel mai frecvent asociată cu 1 din 4 etiologii de bază [5]:

1. Vasoconstricție pulmonară acută
2. Hipoplazia patului vascular pulmonar
3. Hipertensiune pulmonară idiopatică
4. Malformațiile cardiace congenitale

În fiecare an, pe data de 5 mai, este marcată Ziua Mondială a Hipertensiunii Pulmonare (HP) în scopul îmbunătățirii calității vieții și speranței la viață a mai mult de 25 milioane de persoane care suferă de hipertensiune pulmonară, din întreaga lume.

Hipertensiunea pulmonară se divizează în: hipertensiune pulmonară tranzitorie și hipertensiune pulmonară persistentă, printre care se număra hipertensiunea pulmonară idiopatică - sinonimă persistenței circulației fetale primare. De regulă, etiologia hipertensiunii pulmonare tranzitorii este hipoxia de diversă geneză, iar drept cauză al hipertensiunii pulmonare persistente servește hipoxia intrauterină cronică [8].

Hipertensiunea pulmonară poate fi: tranzitorie (HPT), persistentă (HPP):

1. HPP primară – întâlnită la nou-născuții cu RDIU prin suferință fetală cronică, la examenul radiologic țesutul pulmonar este normal.

2. HPP secundară patologiei pulmonare – SDR, hipoxiei cronice intrauterine ce duce la îngroșarea stratului muscular al vaselor pulmonare, diabetului zaharat matern, sindromului Down, SAM.

3. HPP secundară hipoplaziei țesutului pulmonar – herniei diafragmatice, sindromului Potter, oligoamniosului.

4. HPP secundară MCC cu șunt stânga - dreapta (drenaj aberent anormal total al venei pulmonare, cord triatrial, atrezia aortică și stenoză critică de aortă, coarctarea de aortă etc.) [2].

Administrarea antidepresivelor, antiinflamatoarelor nesteroidiene, analgezicelor în ultimul trimestru al sarcinii este asociată cu incidență mai mare a HPP în rândul copiilor născuți de aceste gravide [12].

Suspiciunea de hipertensiune pulmonară apare atunci când pe lângă parametrii "duri" ai ventilației (presiunea maximă la inspirație – 35-40 mmHg, iar la sfârșitul expirației – 4-5 mmHg) și folosirea concentrațiilor înalte de oxigen la inspirație (FiO_2 mai mare de 0,4), la copil se mențin hipoxemia manifestă și cianoza în lipsa semnelor clinice și radiologice ale leziunilor pulmonilor sau cordului [11,13].

Eco Doppler cardiac este cel mai important screening al HPP și MCC. Cu ajutorul Dopplerului continuu se vizualizează direcția șuntului prin CAP, apoi se măsoară presiunea sistolică în artera pulmonară (PaSSP) și presiunea diastolică în artera pulmonară (PaSDP). În ventriculul drept presiunea sistolică (PaSV) va fi influențată de regurgitarea (de viteza (V)) de regurgi-

tare prin valva tricuspida și presiunea în atrul drept (PAD) conform formulei lui Bernoulli: $PAS = 4V^2 + PAD$. PAS fiziologică la nou-născuți este 5 mmHg. Presiunea diastolică în ventriculul drept (PaDV) este calculată prin aceeași formulă, unde V este valoarea maximă a vitezei de regurgitare prin tricuspida [15].

Scopul: Studiarea manifestărilor clinice, paraclinice și tacticii terapeutice în hipertensiunea pulmonară persistentă primară și versus.

Material și metode:

Lucrarea reprezintă un studiu clinic, de cohortă, prospectiv. Metodele utilizate au fost: observarea, analiza, sinteza, sistematizarea. Cercetarea empirică s-a bazat pe analiza datelor clinice și paraclinice ale pacienților cu hipertensiune pulmonară persistentă primară și secundară.

Materialul clinic a fost selectat în baza secțiilor reanimare și terapie intensivă nou-născuți și prematuri ale clinicii IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2014-2015. Este un studiu de cohortă, caz-martor, prin analiza fișelor medicale ale nou-născuților și registrelor de evidență ale secțiilor respective.

Criterii de includere: Nou-născuți cu diagnostic de hipertensiune pulmonară persistentă (care au necesitat suport respirator).

Criterii de excludere: În baza cercetării istoricului medical, nou-născuții cu oricare din următoarele condiții au fost excluși din studiu: prezența doar a foramenului oval, nou-născuți cu persistența circulației fetale dar O_2 -independenți.

Lotul de studiu a fost constituit din 80 de pacienți cu hipertensiune pulmonară persistentă, care au fost divizați:

➤ **Lotul I** – nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă primară – 35 pacienți.

➤ **Lotul II** – nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă secundară – 45 pacienți.

Rezultate: Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator și instrumentale au fost incluse în fișe speciale ce conțineau criteriile de apreciere ale sindroamelor clinice și de laborator.

Diagnosticul de HPPN a fost stabilit în baza datelor clinice, radiografiei toracice, analizei gazelor sângelui arterial (EAB) și rezultatelor ecocardiografiei 2D. Estimarea presiunii în artera pulmonară s-a bazat pe gradientul între ventriculul și atrul drept, în timpul regurgitației valvei tricuspide, luând presiunea în atrul drept = 15 mmHg (presiunea sistolică a arterei pulmonare fiind estimată drept PSAP = raportul dintre gradientul de presiune al ventriculului drept la atrul drept + 15 mmHg). Hipertensiunea pulmonară a fost clasificată ca medie, dacă PSAP era mai mică de 40 mmHg, moderată – 40-60 mmHg, și severă, dacă PSAP era mai mare de 60 mmHg [5]. Adicional au fost folosite și alte criterii de stabilire a severității HP: direcția șuntului de la ductul Botalov sau foramen

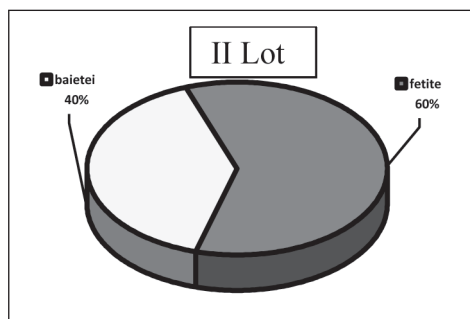
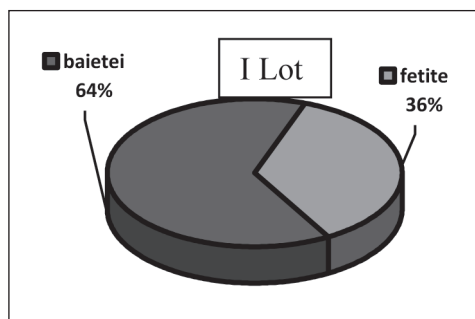


Fig. 1. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de gen

ovale, orientarea septului ventricular și funcția sistolică a ventriculului stâng, în timpul fracției de ejecție a ventriculului. Toți acești parametri s-au efectuat de rutină. Pentru excluderea sau confirmarea MCC, copiii au fost evaluați și EcoCG cu Doppler.

Analizând datele obținute, observăm că în lotul

I a prevalat sexul masculin cu 64%, pe când în lotul II – sexul feminin cu 60%, deci putem constata că HPP primară se întâlnește mai des în rândurile nou-născuților de gen masculin, iar HPP secundară apare mai frecvent la nou-născuții de gen feminin ([12]. ($P < 0,005$).

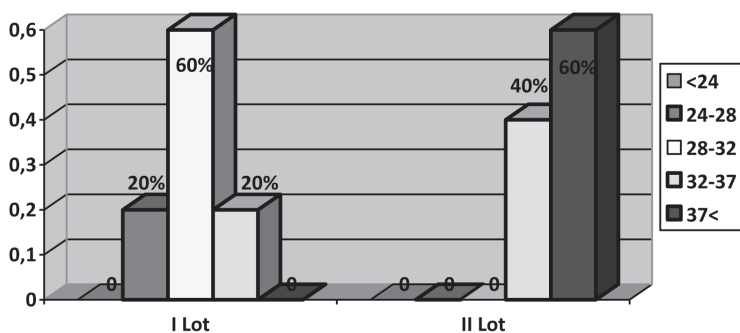


Fig. 2. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de termenul de gestație

Fig. 3. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de greutatea la naștere

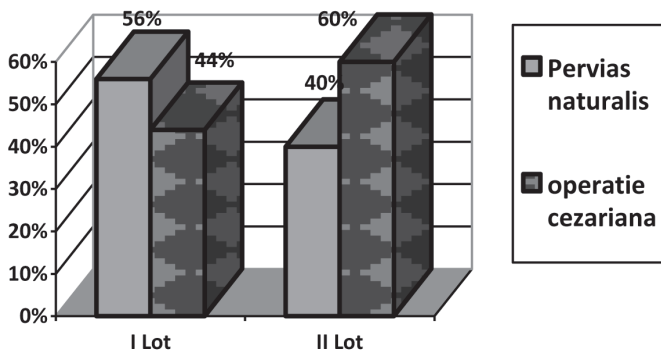
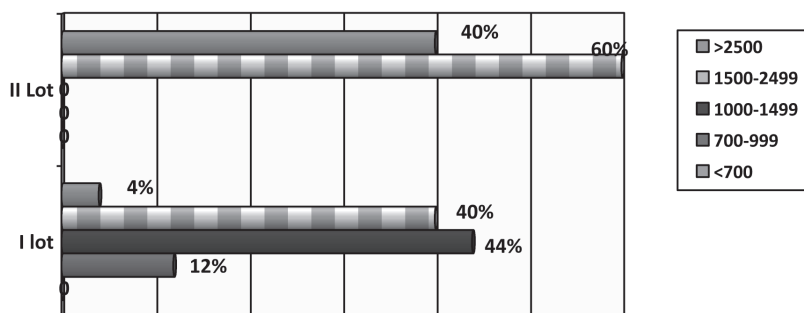


Fig. 4. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de modul nașterii

Toți copiii (100%) din lotul I s-au născut prematur, în lotul I doar 40% le-au revenit copiilor prematuri și 60% s-au născut la termen. Se observă o prevalență a

hipertensiunii pulmonare persistente primare la nou-născuții prematuri, iar a HPP secundare la nou-născuții la termen

(lotul I -100% - prematuri, lotul II - 60% – prematuri). ($P<0,001$).

În lotul I au prevalat nou-născuții cu greutate mică la naștere – 40%, greutate foarte mică – 44% și extrem de mică – 12%. În lotul II greutatea mică la naștere s-a înregistrat la 60% nou-născuți, iar 40% aveau greutatea normală.

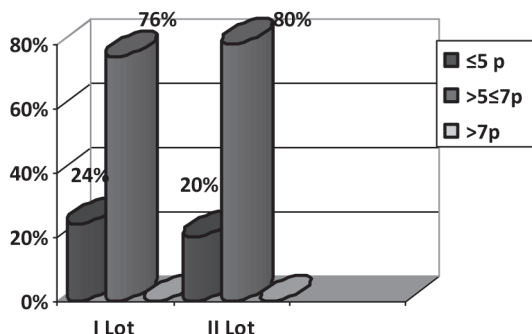


Fig.5.Reprezentarea scorului Apgar la 1 minut de viață

Analizând rezultatele obținute, observăm că la 1 minut de viață scorul Apgar în ambele loturi practic nu variază statistic având valori sub 7 puncte. La minutul 5 de viață, 24% copii au fost elvaluați cu scor Apgar >7 punde, 72% nou-născuți din lotul I au fost

Putem rezuma că HPP primară s-a depistat mai des la copiii născuți per vias naturalis (operație cezariană 44%, per vias naturalis 56%), iar HTP secundară mai des la nou-născuții extrași prin operație cezariană (operație cezariană 60%, per vias naturalis 40%) ($r=0,72$).

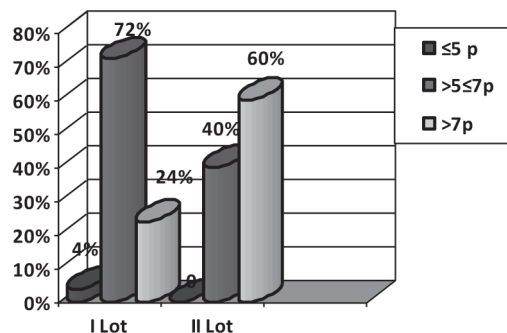


Fig. 6. Reprezentarea scorului Apgar la 5 minute de viață

apreciați cu scor Apgar 5-7 p și doar 4% cu < 5 puncte. În lotul II, 60% nou-născuți s-au notat cu scor Apgar >7 puncte și 40% cu 5-7 puncte. Astfel, observăm o ameliorare mai rapidă a stării generale în rândul nou-născuților lotului II, diagnosticați cu hipertensiune pulmonară secundară ($r = 0,68$).

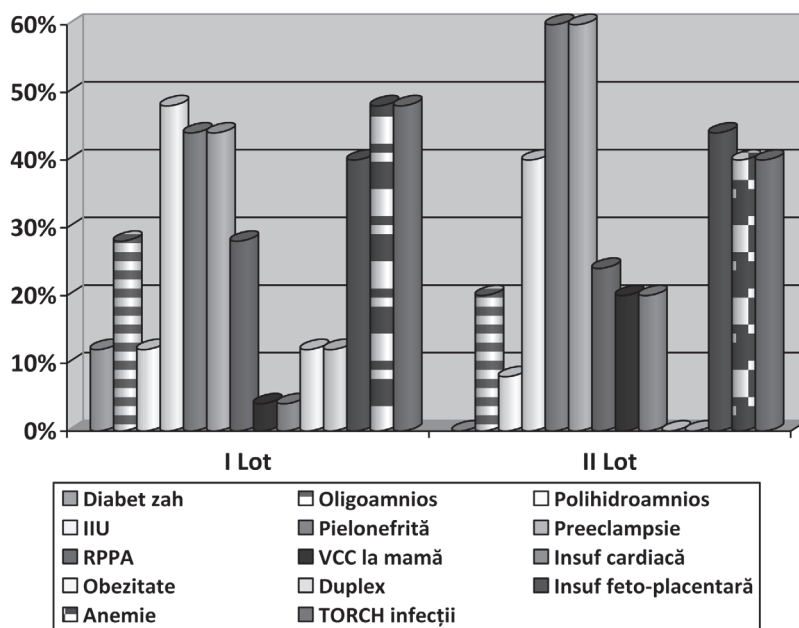


Fig. 7. Reprezentarea factorilor de risc de origine maternă

La studierea anamnezei obstetricale materne, s-au evidențiat câțiva factori probabili de risc pentru dezvoltarea HPP la nou-născuții acestor gravide. Diferență statistic veridică între aceste 2 loturi nu se remarcă, cu excepția prevalenței diabetului zaharat (13%),

obezității (12%) ($P<0,05$), duplexului (12%) ($P<0,05$) la mamele din lotul I și prevalenței MCC (20%) ($P<0,001$) și insuficienței cardiace (20%) ($P<0,001$) în lotul II.

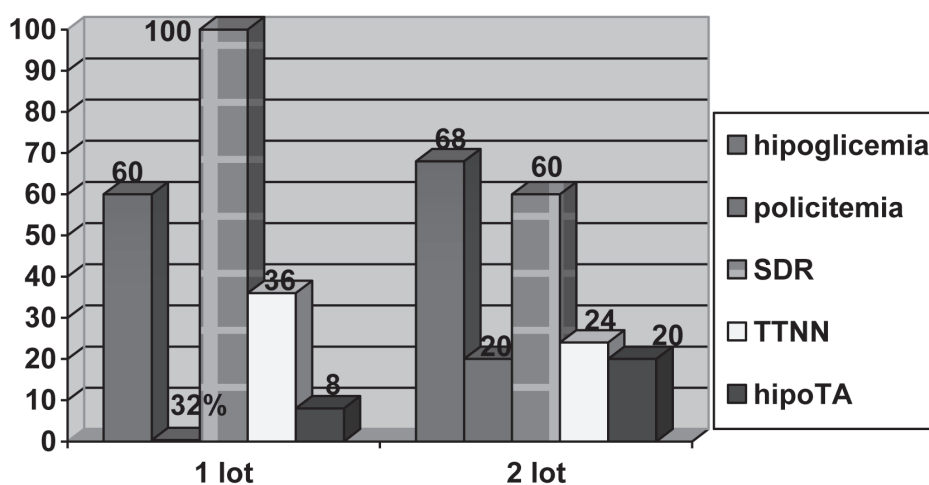


Fig. 8. Complicațiile hipertensiunii pulmonare

Una din complicațiile HPP este hipoglicemia, înregistrată și la nou-născuții din loturile noastre de studiu. Rezultatele obținute ne permit să constatăm că nou-născuții cu HPP secundară manifestă mai des hipoglicemie față de cei cu HPP primară. ($P < 0,05$).

Policitemia este o complicație ce a prevalat la nou-născuții HTP (În lotul I – 32% cu valori medii ale hemoglobinei de $218,86 \pm 10,05$, în lotul II – 20% cu valori medii ale hemoglobinei de $216,07 \pm 15,62$). ($P < 0,005$).

Studiind manifestările clinice ale pacienților celor două loturi de studiu se remarcă prezența sin-

dromului de detresă respiratorie la nou-născuții lotului I (100%), pe când la cei din lotul II, ea a constituit doar 40% ($P < 0,001$), tahipneei tranzitorii (36% – lotul I, 24% lot II) ($P < 0,05$). Așadar, putem constata că sindromul detresei respiratorii are o incidență mai mare la pacienții cu HPP primară și corelează cu prezența prematurității la toți nou-născuții. ($r = 0,82$).

Concluzia este că hipotensiunea arterială are o frecvență mai mare în rîndurile copiilor cu HPP secundară, decât la cei cu HPP primară (lotul I 8%, lotul II 20%). ($P < 0,01$).

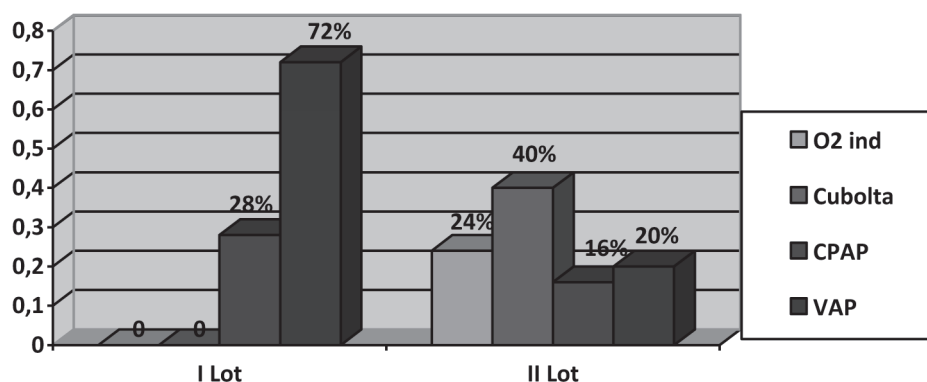


Fig. 9. Reprezentarea necesității în suport respirator

În lotul I toți nou-născuții au necesitat suport respirator: 72% au fost plasați la VAP cu FiO_2 în medie $72,86 \pm 21,96\%$, iar 28% s-au aflat la CPAP cu valoarea medie a FiO_2 – $23,38 \pm 3,20\%$. În lotul II: 40% nou-născuți au necesitat O₂ prin cuboltă, 20% au fost plasați la VAP cu FiO_2 $69,56 \pm 28,76\%$, 16% copii s-au aflat la suport cu O₂ prin CPAP cu FiO_2 – $21,36 \pm 4,54\%$, iar 24% nou-născuți au fost O₂-independenți. Necesitatea suportului respirator la nou-născuții din lotul I prevalează considerabil față de

lotul II ($P < 0,0001$), fapt confirmat și de datele din literatura din domeniu [7].

În lotul I, 72% nou-născuți au prezentat acidoză cu o valoare medie a pH-ului de $7,13 \pm 7,09$ și 8% au manifestat alcaloză cu valoarea medie a pH-ului de $7,56 \pm 0,05$. În lotul II doar 40% de nou-născuți au suportat acidoză cu valoarea medie a pH-ului de $7,20 \pm 2,06$, restul având un pH al sângelui în limitele normale.

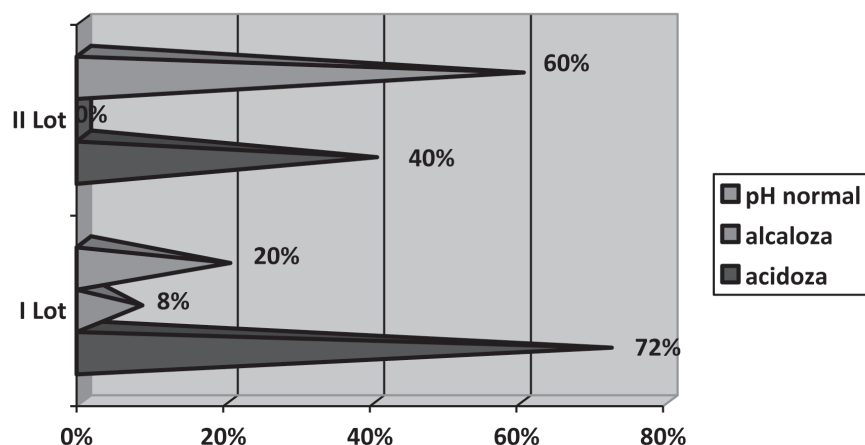


Fig.10. Distribuția dereglărilor metabolice

Tabelul 1.
Aprecierea severității evoluției clinice
a HPP în funcție de GAA.

HPP	GAA	I Lotul	Lotul II
		Procente	Procente
Gradul I	<250	28%**	44%
Gradul II	251-500	48%	24%**
Gradul III	501-625	20%	20%
Gradul IV	>625	4%**	12%

$P < 0,05$ (între lotul I și II).

Analizând rezultatele obținute (tab.1), putem remarca că gradul II de evoluție al afecțiunii s-a înregistrat mai des la nou-născuții cu HPP primară, pe când gradul IV, cu o evoluție severă s-a observat prevalent la copiii cu HPP secundară.

Investigațiile EcoCG cu Doppler a evidențiat prezența comunicațiilor fetale (FOP, CAP) la ambele loturi de studiu, diferență statistică fiind remarcată la evaluarea valorilor presiunii în artera pulmonară. Astfel, la nou-născuții cu HPP primară s-au determinat valori mai mici ale presiunii în artera pulmonară, în medie – $48,25 \pm 17,27$ mm Hg, iar la nou-născuții cu HPP secundară aceste valori erau mai mari, în medie de $59,75 \pm 13,54$ mm Hg, fapt ce poate fi argumentat prin prezența MCC în lotul II (76%).

La studierea clișeeilor radiologice ale nou-născuților ambelor loturi de studiu se remarcă o incidență mai înaltă a afecțiunilor pulmonare, cum sunt: boala membranelor hialine, pneumonie, pneumotorax, la copiii cu HPP primară versus cei cu HPP secundară la care au predominat malformațiile cardiace congenitale (80%).

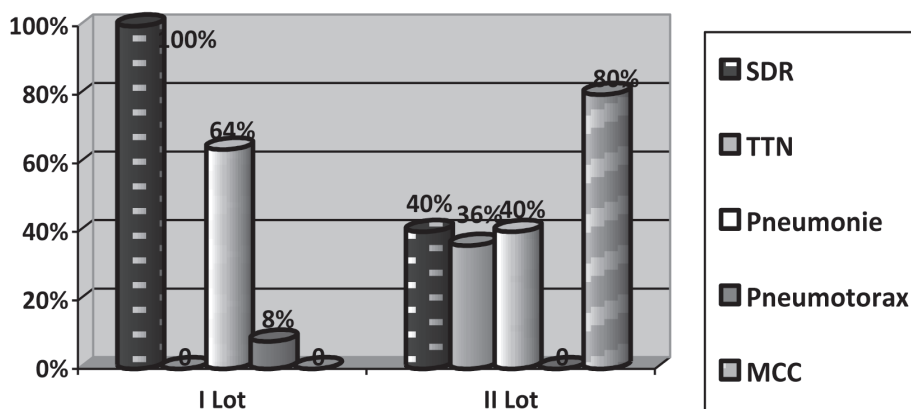


Fig. 11. Rezultatele radiografiei cutiei toracice

Analizând tratamentul administrat celor două loturi de pacienți, constatăm că la tratarea semnelor de HPP în lotul II s-au folosit mai frecvent preparatele: Dopamină 7,5 mcg/kg/min, 1MgSO_4 25 mg/kg, Sildenafil – 0,5 mg/kg, Furosemid – 1-2 mg/kg, Ve-

rospiron – 1 mg/kg în 24 ore, Captopril- 0,3 mg/kg în 3 prize, pe când în lotul I a predominat terapia antibacteriană, administrarea de surfactant și NaHCO_3 .

Din totalitatea nou-născuților supuși studiului, starea copiilor a fost stabilizată în primele 24 ore

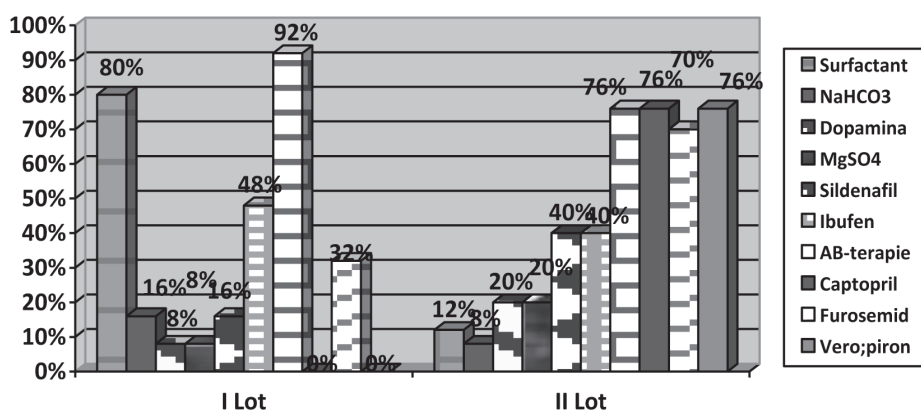


Fig. 12. Reprezentarea tratamentului medicamentos

după naștere cu ameliorare ulterioară și doar 16% cazuri în lotul I și 12% în lotul II s-au soldat cu deces.

Concluzii:

1. Studiind datele statistice existente în literatura de specialitate și analizând materialul acumulat, constatăm că HPP primară afectează preponderent nou-născuții de sex masculin, născuți per vias naturalis, cu termenul de gestație mai mic de 37 săptămâni, iar HPP secundară se remarcă mai des la sexul feminin, la nou-născuții extrași prin operație cezariană, cei la termen sau postmaturi.

2. Scorul Apgar minutul 5 de viață ne permite să concluzionăm că, în urma măsurilor de reanimare a nou-născuților cu HPP, s-a remarcat o ameliorare mai rapidă cu stabilizarea stării generale în rândul nou-născuților cu hipertensiune pulmonară secundară versus cei cu hipertensiune pulmonară primară, care au avut nevoie de o perioadă mai îndelungată pentru stabilizare.

3. Complicațiile HPP au fost următoarele: sindromul detresei respiratorii, hipoglicemia, policitemia. Sindromul detresei respiratorii și policitemia au o incidență mai înaltă la HPP primară, iar hipoglicemia se atestă mai frecvent la HPP secundară.

4. Tabloul clinic al HPP primare evoluează fiind însoțit de manifestări ale afecțiunilor pulmonare precum sindromul detresei respiratorii, pneumonia, acidoza. Iar manifestările clinice ale HPP secundare se asociază frecvent cu cele ale malformațiilor cardiace congenitale.

5. Gradul II de evoluție al afecțiunii s-a înregistrat mai des la nou-născuții cu HPP primară, pe când gradul IV, cu o evoluție severă, s-a observat la copiii cu HPP secundară. Așadar, HPP primară afectează un număr mai mare de nou-născuți, dar are o evoluție trenantă, pe când HPP secundară are o incidență mai mică, dar evoluează fulminant.

6. Clișeele radiologice ale nou-născuților ambelor loturi de studiu ne elucidează o incidență mai înaltă a afecțiunilor pulmonare cum sunt: boala

membranelor hialine, pneumonia, pneumotoraxul, la copiii cu HPP primară versus cei cu HPP secundară la care au predominat malformațiile cardiace congenitale.

7. Examenul EcoCG cu Doppler ne-a permis determinarea comunicațiilor fetale (FOP, CAP) la ambele loturi de studiu și a diferențelor statistice ale valorilor presiunii în artera pulmonară. Astfel, la nou-născuții cu HPP primară s-au determinat valori mai mici ale presiunii în artera pulmonară, în medie – $48,25 \pm 17,27$ mm Hg, iar la nou-născuții cu HPP secundară aceste valori au fost mai mari, în medie de $59,75 \pm 13,54$ mm Hg.

8. Tratarea semnelor HPP s-a efectuat în lotul II prin administrarea de: Dopamină, $MgSO_4$ și Sildenafil, Captopril, Verosperon, Furosemid, pe când în lotul I a predominat terapia antibacteriană, administrarea de surfactant și $NaHCO_3$.

Bibliografie

1. Fox WW, Duara S. *Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management.* J Pediatr 1983; 103:505-14.
2. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. *Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation [see comments].* J Pediatr 1994; 124:447-54.
3. Finer NN. *Inhaled nitric oxide in neonates.* Arch Dis Child 1997; 77:F81-4.
4. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes.* Pediatrics. Jan 2000;105(1 Pt 1):14-20. [Medline].
5. Elwing J, Panos RJ. *Pulmonary hypertension associated with COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(1):55-70. [Medline].[Full Text].
6. <http://cardio.crimea.ua/neonatologiya/99-legochnaya-gipertenziya-u-novorozhdennykh.html>
7. <http://www.worldphday.org/PatientsAboutPH>

8. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al; *Oral sildenafil in infant with persistent pulmonary hypertension of the newborn*: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006 117:1077-1083
9. Jaillard S, Larrue B, Deruelle P, Delelis A, Rakza T, Butrous G. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitor on pulmonary vascular reactivity in the fetal lamb. *Ann Thorac Surg*. Mar 2006;81(3):935-42. [Medline].
10. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A. Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. Jun 14 2001;344(24):1832-8. [Medline].
11. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. Aug 2007;120(2):e272-82. [Medline].
12. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. Feb 2006;30(1):34-43. [Medline].
13. US food and drug administration. FDA Drug Safety Communication: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies. Available at <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm283375.htm>. Accessed December 14, 2011.
14. Robin H Steinhorn, MD and Kathryn N Farrow, MD, PhD. Pulmonary Hypertension in the Neonate. *NeoReviews* [serial online]. January 1, 2007; 8:e14-e21. Available at <http://neoreviews.aappublications.org/content/8/1/e14.short>.
15. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. Oct 2010;169(10):1195-9. [Medline].
16. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. Jan 1996;97(1):48-52. [Medline].
17. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 2000;162(2 Pt 1):399-405. [Medline].
18. Brown KL, Sriram S, Ridout D, Cassidy J, Pandya H, Liddell M. Extracorporeal membrane oxygenation and term neonatal respiratory failure deaths in the United Kingdom compared with the United States: 1999 to 2005. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2010;11(1):60-5. [Medline].
19. Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics*. Dec 2000;106(6):1339-43. [Medline].
20. Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med*. Nov 2000;28(11):3722-7. [Medline].
21. Stratulat P, Ghid de neonatologie, Chişinău 1998.

Geta Mitrea^{1,2}, Mihaela Patriciu², Genoveva Vasilcan²

ASFIXIA PERINATALA

¹Universitatea Dunarea de Jos, Facultatea de Medicina si Farmacie, Galați

²Spitalul Clinic Judetean de Urgenta „Sf. Ap. Andrei”, Galați

SUMMARY

PERINATAL ASPHYXIA

Keywords: premature, asphyxia, Apgar

Introduction: *The study of perinatal asphyxia in premature infants is a topical issue and of great importance due to the increasing incidence of premature births increased relative to total births.*

Objective: *Identifying risk factors ante and intrapartum highlighting the newborn at risk of premature birth may suffer some degree of hypoxia.*

Material and method: *We performed a retrospective study based on data collected from observation charts of Neonatology Department of the Emergency County Hospital „St. Apostol Andrei” Galați during January 1, 2013 - December 31st 2014 were 137 cases with the diagnosis of asphyxia (hypoxia) perinatal prematurity (group I) and a prospective study on a group of 30 premature newborns without risk factors the significant perinatal and represented the control group (group II).*

Results: *Analysing the cases, we have seen an increase in preterm in 2014 compared with 2013, and an increasing trend in the incidence of asphyxia reported to them. The number of preterm what had perinatal asphyxia at birth, compared to total births in Neonatology ward was about 4.52% in the period studied, from which most newborns had a mild form of asphyxia.*

Conclusions: *It is necessary to recognize the rapid establishment of measures and prompt resuscitation and when anticipated a complex resuscitation is needed to build a team because every second is precious.*

REZUMAT

Cuvinte cheie: prematur, asfixie, APGAR

Introducere: *Studiul asupra asfixiei perinatale la prematuri reprezintă o temă de actualitate și de o importanță majoră, datorită incidenței din ce în ce mai crescute a nașterilor premature raportate la numărul total de nașteri.*

Scopul studiului: *identificarea factorilor de risc ante și intrapartum evidențiind nou-născutul cu risc de naștere prematură ce poate suferi un anumit grad de hipoxie.*

Material si metoda: *Am efectuat un studiu de tip retrospectiv pe baza datelor culese din foile de observație ale secției de Neonatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Galați în perioada 1 ianuarie 2013 - 31 decembrie 2014 la un număr de 137 cazuri cu diagnosticul de Asfixie (hipoxie) perinatală a prematurului (LOTUL I) și un studiu prospectiv pe un lot de 30 nou-născuți prematuri fără factori de risc perinatali semnificativi și care a reprezentat lotul martor (LOTUL II).*

Rezultate: *Analizând cazurile, am putut observa o creștere a numărului de prematuri în anul 2014 comparativ cu anul 2013, și totodată o creștere a incidenței cazurilor de asfixie raportat la aceștia. Numărul de prematuri ce au prezentat asfixie perinatală la naștere, raportat la numărul total de nașteri în secția Neonatologie a fost de aproximativ 4,52% în perioada studiată, din care cei mai mulți nou-născuți au prezentat o formă ușoară de asfixie.*

Concluzii: *Este necesară recunoașterea promptă și instituirea rapidă a măsurilor de reanimare, iar atunci când este anticipată o reanimare complexă este nevoie de formarea unei echipe deoarece fiecare secundă este prețioasă.*

Introducere :

Studiul asupra asfixiei perinatale la prematuri reprezintă o temă de actualitate și de o importanță majoră, datorită incidenței din ce în ce mai crescute a nașterilor premature raportate la numărul total de nașteri.

Patologia perinatală a nou-născutului prematur

este dominată de asfixia de la naștere care are drept consecință afectarea multiorganică, astfel că lezarea unui organ vital generează leziuni în lanț la nivelul altora. Este necesar ca gravida cu risc să beneficieze de o educație prenatală, să fie monitorizată, iar nou-născutul să fie investigat imediat la nivelul tuturor organelor și nu doar a celor aparent afectate.

Obiective:

- Identificarea nou-născuților prematuri cu risc crescut pentru asfixie în funcție de VG, Apgar, tipul nașterii;
- Identificarea factorilor de risc implicați în apariția asfixiei perinatale;
- Evaluarea din punct de vedere etiologic, clinic și terapeutic a asfixiei perinatale la prematuri
- Determinarea modalităților optime de diagnostic și tratament disponibile;
- Stabilirea evoluției nou-născuților prematuri din studiul efectuat.

Material și metoda:

Studiul efectuat este de tip statistic retrospectiv pe baza datelor culese din foile de observație ale secției de Neonatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Galați în perioada 1 ianuarie 2013 - 31 decembrie 2014 la un număr de 137 cazuri cu diagnosticul de Asfixie (hipoxie) perinatală a prematurului (LOTUL I).

A fost efectuat și un studiu prospectiv pe un lot de 30 nou-născuți prematuri fără factori de risc perinatali semnificativi și care a reprezentat lotul martor (LOTUL II).

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică din Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Apostol Andrei” din Galați, considerându-se că este un studiu neintervențional, care respectă cerințele de confidențialitate și etică față de pacienți.

Datele au fost obținute din analiza foilor de observație din arhiva spitalului și registrele secției de neonatologie. Au fost luate în considerare numai cazurile care au corespuns definiției de caz pentru *Asfixia perinatală a nou-născutului prematur*.

Criteriile de includere în lotul de studiu au fost următoarele:

- pacienții să fie internați în secția Neonatologie a Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Galați
- pacienții să prezinte diagnosticul de *Nou-născut prematur*

- perioada de internare să fie între 2013-2014

Criteriile de excludere au fost date de:

- nou-născuți internați într-o altă secție
- nou-născuți internați într-o altă perioadă calendaristică

Rezultate

În perioada studiată, în secția Neonatologie s-au înregistrat un număr de 3.361 nou-născuți. Dintre aceștia, o incidență mai mare este în anul 2013, când au fost 1.732 copii, față de anul 2014, cu 1.629 copii.

Din numărul total de internări a fost selectat un număr de 167 cazuri constituite în două loturi: lot de studiu 137 cazuri și lot martor 30 cazuri.

În intervalul de timp studiat, 2013-2014, din 3361 nou-născuți 379 au fost prematuri, iar incidența asfixiei perinatale la prematuri a fost de 4 % (137 cazuri) din lotul de studiu:

- în 2013: 179 nou-născuți prematuri, din care 63 cu asfixie (35%);
- în 2014: 200 nou-născuți prematuri, din care 74 cu asfixie (37%).

Tabel 1.

Incidența cazurilor de prematuri cu asfixie în perioada 2013-2014 din lotul studiat

Anul	Incidență	Prematuri	Prematuri cu asfixie	Procent
2013		179	63	35 %
2014		200	74	37 %

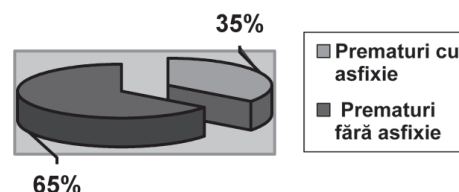


Figura 1. Reprezentare grafică a încadrării cazurilor de nou-născuți prematur cu asfixie în anul 2013

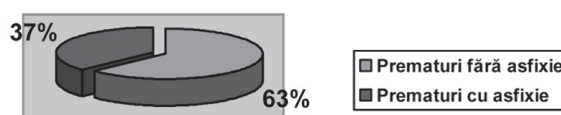


Figura 2 Reprezentare grafică a încadrării cazurilor de nou-născuți prematur cu asfixie în anul 2014

Din analiza cazurilor de nou născuți prematuri cu asfixie se observă că în anul 2014 incidența este mai mare comparativ cu anul 2013.

Distribuția nou-născuților după sex, în lotul studiat, a fost echilibrată, înregistrându-se o incidență ușor crescută a sexului masculin față de sexul feminin.

Tabel 2.

Distribuția cazurilor la prematuri după sex

Anul	Incidență		Cu asfixie	
	masculin	feminin	masculin	feminin
2013	96	83	34	29
2014	108	92	41	33
Total	204	175	75	62

După tipul asfixiei, prematurul poate prezenta o formă medie, formă ușoară sau formă severă. Din statistica nașterilor din secție, s-a observat o incidență crescută a cazurilor de asfixie ușoară în raport cu cazurile de asfixie medie și severă.

În lotul studiat, se observă o creștere a incidenței prematurilor cu asfixie ușoară (45%), comparativ cu cei cu asfixie medie (29%) și severă (26%). Din cei 30 de prematuri din lotul martor se constată că doar 9 cazuri (30%) au prezentat asfixie la naștere, cu pondere în formă ușoară.

Tabel 3.

Distribuția tipurilor de asfixie

	Formă ușoară	Formă medie	Formă severă
Lot martor	7	2	
%	23 %	7 %	
Lot studiu	62	40	35
%	45 %	29 %	26 %

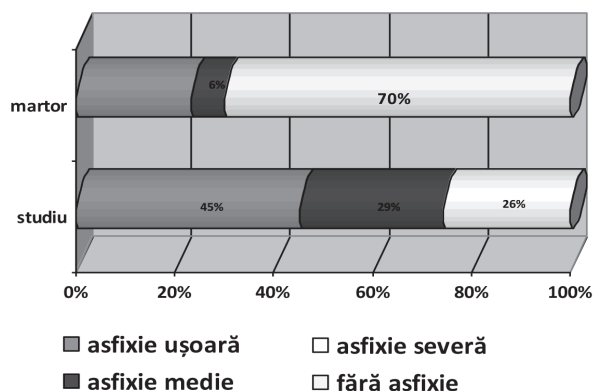


Figura 3. Reprezentare grafică a incidenței formelor de asfixie

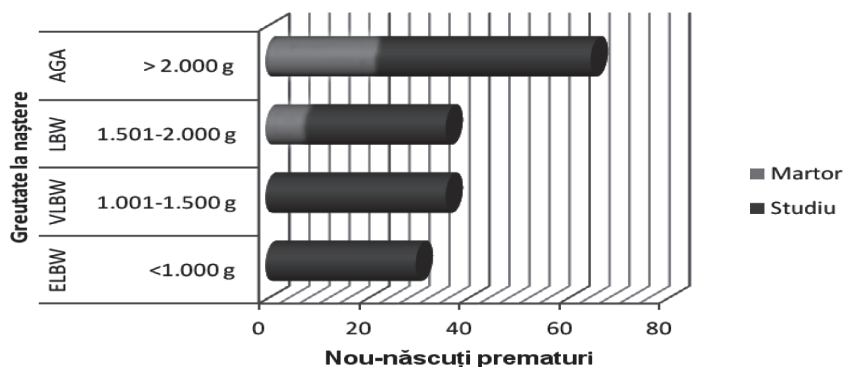


Figura 4. Reprezentare grafică a analizei în funcție de greutatea nou-născuților la naștere

Distribuția cazurilor după scorul APGAR

	Studiu	Martor	Studiu	Martor	Studiu	Martor	Studiu	Martor
Scor Apgar	1'	1'	5'	5'	10'	10'	20'	20'
0-3	35		20	0	8	0	8	0
4-5	40		19	0	14	0	14	0
6-7	62	10	50	7	39	5	39	5
> 7		20	48	23	76	25	76	25
	137	30	137	30	137	30	137	30

Un factor major îl reprezintă vârsta extremă a mamei iar din cele 137 de cazuri studiate, 50% sunt cu vârste cuprinse între 18-30 ani. Vârstele extreme sunt la egalitate și reprezintă câte 7% fiecare.

Dintre bolile asociate ale mamei întâlnite la pacienții luați în studiu, se observă o frecvență mai ridi-

că începând cu luna aprilie 2012, conform OMS, nou-născutul cu vârsta de gestație mai mare de 24 săptămâni este considerat naștere, înregistrându-se în condica de nașteri. Chiar și cei sub 24 săptămâni de gestație beneficiază de îngrijiri de terapie avansată și sunt înregistrați într-un registru special.

Tabel 4.

Încadrarea lotului de studiu după vârsta de gestație

Loturi \ VG	24-28 săptămâni	28-32 săptămâni	32-37 săptămâni	Total
Martor		2	28	30
Studiu	48	34	55	137

În funcție de greutatea la naștere, în lotul studiat se constată un număr de 94 nou-născuți prematuri cu asfixie cu o greutate sub 2000 g și 43 nou-născuți prematuri cu asfixie cu o greutate peste 2000 g.

În urma analizei lotului de studiu se observă că la 5 minute după naștere, după îngrijirile imediate acordate nou-născuților, 48 de cazuri au un Apgar peste 7, iar la 10 minute și 20 minute, 76 de cazuri. La lotul martor studiat vom constata că cei mai mulți dintre prematuri, 20 de cazuri, la 1 minut au o notă peste 7 și 10 cazuri au un scor Apgar între 6-7.

cată în cazul infecțiilor de tract urinar, 58 de cazuri, urmate de anemie, 22 de cazuri și hipertensiune arterială, 18 cazuri.

Tipul de naștere cel mai frecvent întâlnit este operația cezariană, atât la lotul de studiu cât și la lotul martor, fiind în concordanță cu noile studii care arată

o creștere numărului de nașteri prin cezariană. Analizând tipul nașterii, din cei 137 de nou-născuți prematur cu asfixie, observăm că 72 de cazuri (52,5%) s-au născut prin operație cezariană iar 65 de cazuri (47,5) au fost născuți pe cale naturală.

Tabel 6.

Evaluarea nou-născutului în funcție de vârsta mamei

Vârsta mamei	Martor	%	Studiu	%
< 18 ani			10	7 %
18-30 ani	24	73 %	69	50 %
30-40 ani	6	27 %	49	36 %
> 40 ani			9	7 %
TOTAL	30		137	

Tabel 7.

Incidența factorilor de risc întâlniți în lotul studiat

Factori de risc	2013	2014
Vârste extreme ale mamei	14	20
Operația cezariană	40	35
Placenta praevia	12	12
Patologie de cordon ombilical	13	16
Membrane rupte prematur	16	13
Boli asociate ale mamei	30	42

În schimb la lotul martor putem observa că din cei 30 de prematuri, 18 cazuri (60%) au fost extrași prin operație cezariană și restul de 12 cazuri (40%) au fost născuți natural, spontan.

Stare generală la naștere

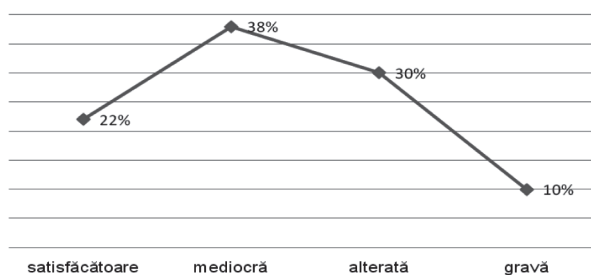


Figura 4 Reprezentare grafică a stării generale la naștere

După starea generală la naștere cazurile au fost repartizate astfel: 22 % (30 cazuri) au prezentat stare generală satisfăcătoare, 38 % (52 cazuri) stare generală mediocră, 30 % (42 cazuri) alterată și 10 % (13 cazuri) stare generală gravă.

În urma studiului efectuat s-a constatat că principalele manifestări ale nou-născutului prematur cu asfixie perinatală au fost reprezentate de: hipotonie, cianoză/paliditate, tiraj intercostal și subcostal, geamăt expirator, tahipnee, instabilitate termică, convulsii, edeme.

Evoluția prematurilor cu asfixie perinatală a fost favorabilă în 87 de cazuri din lotul de studiu și în 25 de cazuri din lotul martor, în timp ce complicații sechelare au fost la 33 de cazuri din lotul de studiu și doar 5 cazuri în lotul martor.

Din cei 137 de prematuri cu asfixie studiați 17 au decedat.

Tabel 8.

Repartiția cazurilor de asfixie în funcție de evoluție

An	Studiu	Martor	Evoluție favorabilă		Evoluție nefavorabilă			
					Complicații/Sechele		Deces	
			Studiu	Martor	Studiu	Martor	Studiu	Martor
2013	63	15	42	12	13	3	8	
2014	74	15	45	13	20	2	9	
Total	137	30	87	25	33	5	17	

Tabel 9.

Complicații postasfixice

Complicații postasfixice	Cazuri nou născuți
Sindrom detresă respiratorie	78
EHI	30
EUN	14
Hipoglicemie	49
Convulsii	12
Hemoragie cerebrală	24
Pneumotorax	6
Hemoragie pulmonară	13
Anemia prematurității	70
Icter prelungit	94
Tahipnee tranzitorie a nou-născutului	52
MCC cianogenă	10

Studiul efectuat, de tip statistic, în perioada 2013-2014, a relevat pentru cei 137 de prematuri, următoarele tipuri de complicații apărute ca urmare a asfixiei:

Din cei 137 de prematuri cu asfixie la naștere, 78 de cazuri (57%) prezintă detresă respiratorie. Incidența mai mare au avut-o nou-născuții cu detresă respiratorie medie (46%) și detresă respiratorie severă (30%) față de cei cu detresă respiratorie ușoară.

Tulburările neurologice urmărite atât la naștere cât și în dinamică au fost:

- modificări de tonus (hipotonie);
- modificări de reflexe;
- modificări ale conștienței;
- modificări oculare;
- prezența convulsiilor

Din cei 137 de prematuri cu asfixie perinatală, 30 de cazuri (22%) au suferit post hipoxic și au prezentat diferite stadii de encefalopatie hipoxic-ischemică. Stadiul I de EHI este prezent în 56% din cazuri, stadiul II în 30% din cazuri, iar stadiul de EHI severă în 14% din cazuri. Totuși, nu putem spune cu certitudine care a fost evoluția ulterioară, deoarece nu s-a putut face o evaluare pe termen lung și mediu datorită lipsei de complianță a familiei.

Determinările gazelor sangvine prin metoda ASTRUP au fost efectuate la 30 de minute, până la stabilizarea nou-născutului prematur sau de câte ori a fost nevoie pentru a stabili necesarul de oxigen și necesitatea corectării acidozei metabolice. În studiu

determinările s-au realizat la următoarele momente: imediat după naștere, 12, 24, 48, 72 ore, iar mai apoi monitorizarea a fost făcută în funcție de starea clinică a nou-născutului prematur și la cei care au necesitat concentrații de oxigen mai mari de 40%.

Din cei 137 copii cu prematuritate și grade diferite de asfixie, s-a folosit protezare

respiratorie IOT- VM în modul IPPV pentru 25 copii, pe CPAP au stat 32 copii, iar în funcție de evoluția lor, la 9 copii s-au folosit ambele metode. Restul de 71 copii au necesitat O2 cort-cefalic și flux liber, în incubator închis până la recuperarea totală.

Din lotul studiat, toți cei 137 de prematuri cu asfixie au necesitat oxigenoterapie sub diverse forme:

Tabel 10.

Distributia nou-nascutilor care au beneficiat de oxigenoterapie

	IOT	CPAP	Oxigen-cort cefalic	Oxigen flux liber	TOTAL
Martor			7	23	30
			23%	77%	100%
Studiu	25	30	65	17	137
	18%	22%	47%	13%	100%

Discutii

Lotul studiat în secția de Neonatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați în perioada 2013-2014 a fost constituit din 137 nou-născuți prematuri cu grade diferite de asfixie perinatală și un lot martor de 30 de prematuri care nu au prezentat factori de risc semnificativi. În urma investigațiilor efectuate, a tratamentului administrat precoce și corect, cu oxigenoterapie, antibiotice, diuretice, anticonvulsivante și în câteva cazuri, surfactant, majoritatea au avut o evoluție favorabilă, fără complicații sau cu complicații minore. Lotul selectat pentru studiu reprezintă un segment populațional cu risc semnificativ pentru o dezvoltare neuro-psihică deficitară în funcție de gradul de suferință postasfixică.

Concluzii

În cadrul secției Neonatologie a Spitalului Clinic

Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați, incidența asfixiei perinatale la prematuri este de aproximativ 45% pe an din totalul nașterilor. Majoritatea au suferit o formă ușoară de asfixie și au necesitat după naștere doar oxigenoterapie în flux liber sau sub cort cefalic. Rezultatele studiului nostru sugerează faptul că gradul de asfixie depinde de VG, greutatea la naștere precum și de alți factori de risc asociați. Screening-ul asfixiei a fost efectuat cu ajutorul analizorului de gaze sangvine, imediat după naștere, ulterior la 30 minute și până la stabilizarea nou-născutului. Monitorizarea a fost făcută în funcție de starea clinică nou-născutului prematur dar și la cei care au necesitat concentrații de oxigen mai mari de 40%. Urmărirea evoluției pe termen scurt și lung a acestor copii este extrem de importantă datorită riscului de a dezvolta tulburări comportamentale, mentale, psihice, motorii.

Bursacovschi Natalia, Petrov V., Ețco C.
DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN: FACTORII DE INFLUENȚĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

INTRAUTERIN DEATH OF MATURE FETUS: FACTORS THAT CAN INFLUENCE IT

Key words: stillbirth, mature fetus, risk factor

Background. *Reduction of stillbirth at term requires mostly unexpensive interventions. To do so, it is crucial to understand the underlying causes and factors. The aim of this study was identify the factors that directly or indirectly influence stillbirth at term.*

Material and Methods. *It was carried out a retrospective case-control study during 2013-2015 in IM&C on a sample of 140 cases (56 stillbirths and 92 livebirths at term).*

Main results. *Perinatal mortality rate in IM&C remains at a stable high level ranging from 22.1 % to 18.5 % in 2013 to 2015. Stillbirth rate in IM&C decreased from 3.8 in 2013 to 2.9 % in 2015, parallel decreased in the number of births at term. For the risk factor, advanced maternal age ≥ 35 years, odds ratio was equal to 3.50, 95% confidential interval 1.22 to 10.09.*

Conclusions. *1. Maternal age ≥ 35 years is a statistically significant risk factor for intrauterine death of mature fetus. 2. Several risk factors mentioned in the literature, found no statistical confirmation in the current research, however, demonstrated tendencies and directions that should draw the attention of the physicians and scientific researchers.*

РЕЗЮМЕ

ВНУТРИУТРОБНАЯ ГИБЕЛЬ ЗРЕЛОГО ПЛОДА: ВЛИЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Ключевые слова: мертворождение, зрелый плод, фактор риска.

Введение. *Снижение мертворождения в срок требует в большинстве случаев не затратных мер. Чтобы выполнить это, крайне важно понимать те причины и факторы, которые способствуют рождению мертвого плода.*

Целью данного исследования стало выявление факторов, которые напрямую или косвенно могут влиять на мертворождение в срок.

Материал и методы. *Проведено ретроспективное исследование по типу случай-контроль в ЦМР за период 2013-2015 год с общим объемом выборки 148 случаев (56 родов мертвым плодом и 92 родов живым плодом в срок).*

Результаты и обсуждение. *Показатель перинатальной смертности в ЦМР остается стабильно высоким и варьирует от 22,1% в 2013 году до 18,5 % в 2015. Мертворождение в срок в ЦМР снизилось с 3,8 в 2013 году до 2,9% в 2015, параллельно снизилось и общее количество родов в срок. Для фактора риска, как возраст матери свыше 35 лет, соотношение шансов было равным 3,50 при доверительном интервале 95% 1,22-10,09.*

Выводы. *1. Возраст матери ≥ 35 лет является значительным статистически значимым фактором риска для мертворождения в срок. 2. Несколько факторов риска, отмеченных в литературе по специальности, не нашли статистического подтверждения в данном исследовании, однако их высокая встречаемость демонстрирует некоторые тенденции и направления, на которые должны обратить свой взор практикующие врачи и ученые.*

Introducere.

Anual, la nivel mondial au loc cel puțin 2,65 milioane de decese intrauterine a le fătului în al III-lea trimestru de sarcină, dintre care 98% în țările cu venit jos și mediu. Rata mortinatalității variază de la 2,0 la 1000 de născuți în Finlanda, până la 40 și mai multe decese în Nigeria și Pakistan[11]. În Republica Moldova (RM) rata mortinatalității a constituit 6,2 și 6,1

la 1000 de născuți vii și morți în anul 2014 și 2015, respectiv [2,3].

Robert M.Silver e de părerea că actualmente mortinatalitatea justifică aproape 50 % din numărul total al deceselor perinatale [12]. Acest indicator în RM a constituit 56,5 % pentru anul 2015 [3].

În pofida progresului semnificativ în domeniul compartimentului perinatal al obstetricii, mortinata-

litatea rămâne o problemă importantă. Modernizarea serviciului perinatal a condus la o reducere bruscă a mortalității neonatale precoce pe parcursul ultimelor câteva decenii, pe când ratele mortinatalității au atins un platou și au scăzut modest [2, 6, 13]. De exemplu, în RM rata mortalității neonatale precoce a scăzut de la 6,2 în 2009 până la 4,7 în 2015, pe când valorile mortinatalității rămân stabile, variind de la 6,1 la 7,1 la 1000 de născuți vii și morți pe parcursul ultimilor 5 ani [1,2,3].

Decesul intrauterin al fătului la termen justifică până 50% de cazuri de mortinatalitate [5]. De mai multe ori aceste decese se datorează unor cauze care pot fi prevenite [8, 10]. Reducerea mortinatalității la termen necesită intervenții în mare parte necostisitoare [5]. Pentru a face acest lucru, este crucial să înțelegem cauzele și factorii care sunt asociați cu nașterea unui copil mort [7].

Scopul acestei lucrări a fost evidențierea factorilor, care, în mod direct sau indirect, pot influența mortinatalitatea la termen.

Material și metode.

A fost efectuat un studiu retrospectiv de tip caz-control. Volumul eșantionului reprezentativ a inclus numărul total de nașteri cu feți mort-născuți la termen (scorul Apgar 0 la 1/5 minut de viață), ce au avut loc în IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMȘIC) în perioada 2013-2015. Grupul de control l-au constituit nașteri cu feți vii în aceleași secții obstetricale. La termen a fost considerat fătul născut de la 37⁺⁰ săptămâna obstetricală. Lotul de studiu (L₁) a inclus 56 de cazuri de

mortinatalitate la termen, lotul de control (L₀)- 92 de nașteri cu feți vii. Pentru obținerea informației necesare a fost studiată documentația medicală: fișa bolnavului de staționar (formularul 001-1/e), studiul histopatologic al placentei și anexelor (formularul 014/e), datele necropsiei mort-născutului. Colectarea datelor s-a efectuat cu ajutorul unui chestionar special elaborat. Baza de date a fost creată prin intermediul programului Microsoft Access 2007-2010. Prelucrarea statistică s-a efectuat, folosind funcțiile și modulele MS Excel, Epi Info 7 și IBM SPSS Statistics 20.

Rezultate și discuții.

Incidența.

În Republica Moldova pe parcursul ultimilor 3 ani se atestă o reducere moderată a ratei mortalității perinatale - de la 11,7 în 2013 la 10,8 ‰ în 2015, și a mortinatalității - de la 7,1 în 2013 la 6,1 la 1000 de născuți vii și morți în 2015 [1,2,3]. Totodată, pe parcursul ultimilor 2 ani acești indicatori la nivel republican au atins un platou (6,2 și 6,1‰ în 2014 și 2015, respectiv), după care scade puțin[2,3].

Conform datelor prezentate de OMS, rata mortinatalității în RM este inferioară ratei generale pentru Europa de Est (15 ‰), dar este superioară celei pentru Europa de Nord (5‰), Europa de Sud (5‰) și Europa de Vest (4‰) [4].

În IMȘIC s-a observat o creștere bruscă a numărului de nașteri în 2014 (cu 699 de nașteri mai mult), cu stagnarea ulterioară a creșterii către anul 2015 (tab.1). De asemenea, se observă o reducere neesențială a nașterilor la termen în 2015.

Tabelul 1.

Numărul de nașteri în IMȘIC, aa. 2013-2015

Indicator	Anul		
	2013	2014	2015
Nr total de nașteri	5791	6490	6493
Nr total născuți	5975	6749	6761
Nr nașteri la termen $\geq 37^0s$.	5123	5731	5665
Născuți la termen	5259	5946	5933
Nr vii-născuți total	5903	6687	6698
Nr total mort-născuți	72	62	63

Rata mortalității perinatale în cadrul IMȘIC rămâne stabil înaltă, variind de la 22,1‰ în 2013 la 18,5‰ în 2015 (tab. 2). Această rată înaltă se explică prin faptul că IMȘIC este o instituție medicală de nivelul III unde conform criteriilor bine definite se concentrează

majoritatea femeilor gravide ce prezintă factori de risc și complicații ale evoluției sarcinii, dar și acele gravide, a căror sarcina s-a complicat prin deces intrauterin al fătului (redirecționate la naștere de la instituțiile medicale de nivele I și II).

Tabelul 2.

Incidența mortalității perinatale și mortinatalității în IMȘIC

Indicator	Anul					
	2013		2014		2015	
	Abs.	‰	Abs.	‰	Abs.	‰
Mortalitatea perinatală IMȘIC	132	22,1	119	17,6	125	18,5
Mortinatalitatea IMȘIC	72	12,05	62	9,2	63	9,3
Mortinatalitatea la termen IMȘIC	20	3,8	19	3,2	17	2,9

Rata mortinatalității la termen a diminuat de la 3,8 în 2013 la 2,9‰ în 2015. Pentru comparație, cercetătorul Colin A., care a studiat decesele ante- și intranatale a le feților la termen într-o instituție medicală europeană de nivel III pe parcurs de 10 ani, a stabilit o rată a mortinatalității la termen de 1,8‰[9]. O treime din toate pierderile perioadei ante- și intranatale în IMȘIC a fost legată de decesul intrauterin al fătului la termen (30,6% și 27,0% în 2014 și 2015, respectiv). Majoritatea feților la termen au decedat în perioada antenatală (87,5%). În pofida faptului că mai mult de jumătate de feți au decedat la domiciliu, proporția deceselor, atestată în IMȘIC rămâne foarte înaltă - 41,1%.

Vârsta maternă înaintată (≥ 35 de ani) a fost raportată ca factor de risc semnificativ asociat cu mortalitatea în multe țări în curs de dezvoltare [7, 19]. Fretts și colab. au demonstrat că vârsta maternă peste 35 de ani este asociată cu riscul sporit al decesului fetal. Aceste constatări au fost confirmate în multiple studii, și asocierea dată persistă chiar după ajustarea

pentru co-variabile potențiale, precum probleme genetice, defecte înnăscute, probleme medicale și greutatea excesivă maternă[12]. Pentru mamele de 40 ani și mai mult în Peru, Gilbert și colab. a raportat un risc sporit de mortinatalitate cu RP (raportul probabilității) de 5,46 (95 % II 1,19-25,13)[7].

În cadrul studiului mortinatalității la termen în IMȘIC s-a observat că vârsta medie a femeilor care au născut un făt mort la termen a fost mai mare, decât a celor care au născut un făt viu ($29,02 \pm 0,83$ vs. $26,55 \pm 0,53$). Vârsta minimă în ambele loturi de studiu a fost 17 ani, pe când cea maximală - 44 de ani în lotul de bază și 39 de ani în lotul de control. Intervalul de vârstă în care a născut majoritatea femeilor, atât din lotul de studiu (complicate cu deces intrauterin al fătului la termen), cât și din grupul de control (nașteri cu feți vii), a fost de 25-29 ani. Totodată, proporția femeilor cu vârsta ≥ 35 de ani a fost de două ori mai mare în lotul de studiu, în comparație cu cel de control (fig.1).

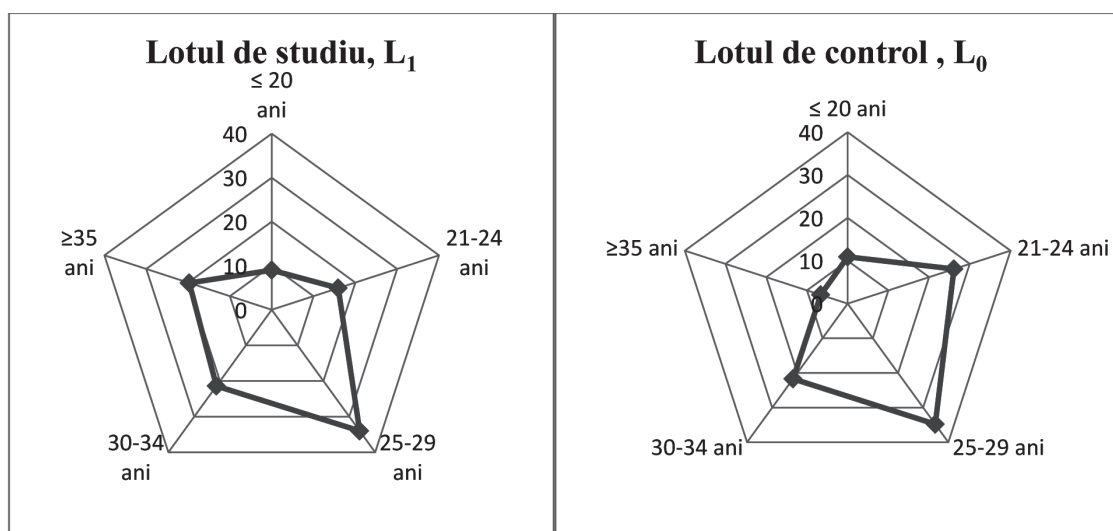


Fig. 1 Repartizarea pacientelor din lotul de studiu (L_1) și de control (L_0) pe 5 grupe de vârstă

Cercetarea mortinatalității la termen în IMȘIC a stabilit că rata probabilității(RP) pentru factorul de risc vârsta maternă avansată a fost egal cu 3,50, II 95% 1,22-10,09. Rezultate asemănătoare s-au obținut în cadrul unui studiul populațional în Statele Unite, ce a comparat vârsta de 20-34 de ani față de 35-39 de ani și a evidențiat RP de 1,28 (95% II 1,24-1,32), și 1,72 (95% III 1,6-1,81) pentru vârsta maternă - 40 de ani [12].

Paritatea este un alt factor de risc frecvent relatat în studiile din țările în curs de dezvoltare. Conform datelor unei meta-analize a 3 studii, primiparitatea este asociată cu creșterea cu 42% a raportului probabilității de terminare a sarcinii sau nașterii cu decesul intrauterin al fătului[14]. Într-un studiu ce a cercetat 218 femei care au născut feți morți într-un spital din Africa de Sud, Ntuli și Malangu, la fel au identificat

primiparitatea ca factor de risc al mortinatalității ($P = 0,04$) [7]. În cadrul studiului actual s-a evidențiat că în lotul de mort-născuți a prevalat de asemenea femeile primipare (tab. 3). În lotul de control s-a atestat un procent mai mare de femei care au născut în mod repetat, însă diferența cu primiparele este nesemnificativă. În pofida faptului că raportul probabilității pentru acest factor de risc (primiparitatea) este egal cu 1,7, această constatare nu s-a confirmat statistic (II 95% 0,87-3,35, $p > 0,05$).

Unul dintre factorii de risc semnificativi ai mortinatalității este obezitatea. Mai multe studii indică riscul aproape dublu de moarte intrauterină a fătului la gravidele cu un indice de masă corporală (IMC) > 30 kg / m² [19]. În cadrul eșantionului limitat de totalitatea cazurilor de deces în IMȘIC în anul 2013 s-a demonstrat că (IMC) > 30 kg / m² este un factor de risc al

mortinatalității la termen (RP=4,7, II 95% 1,35-16,38 [15]. Pe un eșantion lărgit, ce a cuprins cazurile de deces pe parcurs de 3 ani, nu s-a demonstrat puterea statistică a acestui factor de risc (tab. 4). Mecanismele biologice care declanșează reacțiile adverse perinatale în prezența obezității nu sunt pe deplin elucidate, dar există mai multe ipoteze. Unul dintre mecanismele este dezvoltarea la această categorie de pacienți a dia-

betului zaharat și a hipertensiunii arteriale, dar nu toți autorii sunt de acord cu această ipoteză. Lisu Huang și colab. au descoperit că riscul de patologie vasculară placentară și destrucții ale vilozităților sunt semnificative în subgrupul de femei obeze fără diabet zaharat și hipertensiune arterială în sarcină la termene ≥ 37 săptămâni [16].

Tabelul 3.

Paritatea femeilor incluse în studiu

Paritatea	Lotul de studiu			
	Lotul de bază L ₁ (n=56)		Lotul de control L ₀ (n=92)	
	Frecvența	Procent,%	Frecvența	Procent,%
Primipară	30	53,6	38	41,3
2 ^a naștere	17	30,4	39	42,4
3 ^a naștere	5	8,9	9	9,8
Multipară	3	5,4	6	6,5
Total	55	98,2	92	100,0
Lipsa inform.	1	1,8	0	0
Total	56	100,0	92	100,0

Tabelul 4.

Factorii ce pot influența mortinatalitatea la termen

Factorii	Lotul de bază (L ₁ , n=56)		Lotul de control (L ₀ , n=92)		Raportul Probabilității (OR)	Interval de Incredere (CI)
	abs	%	abs	%		
Mediul rural	34	60,7	60	65,2	0,8	0,41-1,63
Neîncadrarea în câmpul de muncă	30	53,6	58	63,0	0,68	0,34-1,3
Vârsta ≥ 35 ani	11	19,6	6	6,5	3,4	1,22-10,09
Primiparitatea	30	53,6	38	41,3	1,7	0,87-3,35,
Istoric de avort medical	6	10,7	19	20,7	0,46	0,17-1,23
Istoric de avort spontan	11	19,6	16	17,4	1,16	0,49-2,72
Istoric de sarcina stagnată	2	3,6	1	1,1	3,3	0,29-38,05
Mortinatalitate în anamneză	1	1,8	2	2,2	0,82	0,07-9,24
Uter cicatriceal	6	10,7	11	12,0	0,88	0,31-2,54
IMC ≥ 30 kg/m ²	16	28,6	26	28,3	1,35	0,63-2,88
Dereglări hipertensive	6	10,7	9	9,8	1,1	0,37-3,29
Sex masculin al fătului	34	60,7	50	54,3	1,3	0,66-2,55

Un studiu voluminos multinațional (INTERGROWTH-21st) a evidențiat următorii factori de risc semnificativi pentru decesul antenatal al fătului (după ajustare): statut socio-economic precar cu rata riscului (RR) 1,55 (95% II 1,16-2,09), statut celibatar cu RR 2,00 (1,41-2,84), vârsta maternă peste 40 de ani cu RR 2,23 (1,35-3,68), hipertensiunea esențială 3,98 (2,69-5,89) [17]. Christopher Lennox evidențiază ca factori de risc major pentru mortinatalitate: vârsta maternă (< 20 de ani și > 40 de ani), statut socio-economic precar, obezitate, fumatul, lipsa locului de muncă, abuz de alcool și/sau alte substanțe, reproducere asistată, istoric de mortinatalitate [18].

Conform părerii unor autori, sexul fetal masculin sporește riscul decesului intrauterin al fătului [20]. Cu toate acestea, într-un studiu retrospectiv mare din Zimbabwe, Feresu et al. nu a găsit diferențe semnifi-

cative statistice privind riscul mortinatalității între băieți și fetițe[21]. În IMșiC s-a observat ponderea mai mare a băieților în grupul de mort-născuți (60,7%). Pentru comparație, un studiu din Brazilia a prezentat 52.7% de băieți printre feții decedați în perioada antea și intranatală[20]. Acest factor de risc nu a avut veridicitate statistică în cadrul studiului în IMșiC, posibil din considerentul că sexul masculin a dominat și în lotul de control (tab.4).

Concluzii:

1. Vârsta maternă ≥ 35 de ani este un factor de risc statistic semnificativ al decesului intrauterin al fătului la termen.

2. Mai mulți factori de risc, menționați în literatura de specialitate, nu și-au găsit confirmare statistică în cercetarea actuală, însă ponderea înaltă a lor demon-

strează unele tendințe și direcțiile la care trebuie să atragă atenția medicii practicieni și cercetătorii științifici. Cercetarea va fi continuată și lărgirea volumului eșantionului de studiu poate aduce date noi privind factorii ce pot influența mortalitatea la termen.

Bibliografie:

1. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova. Demografia. Chișinău, 2014, 118 p.
2. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova. Ocrotirea sănătății populației în Republica Moldova. Chișinău, 2014. 43 p.
3. Indicatori preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2014-2015. http://www.ms.gov.md/sites/default/files/indicatori_preliminari_in_format_prescurtat_privind_sanatatea_populatiei_si_activitatea_ims_2014-2015.pdf Vizitat 31.05.16
4. Neonatal and Perinatal Mortality. Country, Regional and Global Estimates. World Health Organization 2006. ISBN 92 4 156320 6
5. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T., Petrov V., Gardosi J. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. *BJOG* 2014; 121 (Suppl. 4): 167–171.
6. Кулавский Е.В., Кулавский В.А. Современные проблемы снижения антенатальных потерь. *Медицинский вестник Башкортостана*, выпуск N4, том 1, 2011, стр. 142-147.
7. Aminu M., Unkels R., Mdegela M., Utz B., Adaji S. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG* 2014; 121 (Suppl. 4): 141–153.
8. Anjali Choudhary1, Vineeta Gupta. Epidemiology of Intrauterine Fetal Deaths: A Study In Tertiary Referral Centre In Uttarakhnad. *IOSR Journals (IOSR Journal of Dental and Medical Sciences)*, 2014; Volume 13, Issue 3, Ver. II, p. 3-6
9. Colin A. Walsh et al. Etiology of stillbirth at term: a 10-year cohort study. În: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, Volume 21, Issue 7, 2008, p. 493-501
10. Hussein Lesio Kidanto. Stillbirth in developing countries. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 61. <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 17.11.14)
11. Jay E Lawn, Hannah Blencowe, Robert Pattison, Simon Cousens, Rajesh Kumar, Ibinabo Ibiebele, Jason Gardosi, Louise T Day, Cynthia Stanton. Stillbirth: Where? When? Why? How to make the data count? *The Lancet*. Stillbirths, April 2011, p. 49-64
12. Robert M. Silver. Fetal Death. *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 109, No. 1, January 2007, p. 153-167.
13. Sarah Meaney, Connoly C., O'Mahony M., O'Donoghue. Congenital Anomalies in a cohort of stillborn infants; A review from 1996-2010 in the Cork and Kerry region. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 137 <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 27.11.14)
14. Vicki Flenady and co. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. Stillbirths. Aprilie, 2011, p. 25-34.
15. Бурсаковски Н., Петров В. Повышенный индекс массы тела как один из факторов риска мертворождения в срок. În: Тези научных работ. Конференция молодых ученых Украины «Перинатальная медицина» Киев, 2016
16. Lisu Huang, Jihong Liu, Liping Feng, Yan Chen, Jun Zhang, Weiye Wang. Maternal prepregnancy obesity is associated with higher risk of placental pathological lesions. În: *Placenta* 35 (2014) 563-569.
17. Jane Hirst et. al. Risk factors for antepartum stillbirth in the intergrowth-21st project population. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 68 <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 12.12.14).]
18. Christopher Lennox. Stillbirthsin Scotland: four decades of improvement. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 88 <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 12.12.14)].
19. Gibbs Ronald S. et al. Danford's *Obstetrics and Gynecology*, 10th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 417-430
20. De Lima Trindade L, Amestoy SC, Picolo D, Falchetti G, Milbrath VM. Fatores de risco para morte fetal no munic ipio de Pato Branco (Brasil) (Risk factors for fetal death in the city of Pato Branco (Brazil)). *Invest Educ Enferm* 2011;29:451–8.
21. Feresu SA, Harlow SD, Welch K, Gillespie BW. Incidence of and socio-demographic risk factors for stillbirth, preterm birth and low birthweight among Zimbawean women. *Paediatr Perinat Ep* 2004;18:154–63.

CAZ CLINIC

© Marcela Șoitu, Eugenia Mocrii, Caraman A.

Marcela Șoitu, Eugenia Mocrii, Caraman A.
INSUFICIENȚA CARDIACĂ LA NOU-NĂSCUT – PREZENTARE DE CAZ CLINIC
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

HEART FAILURE OF NEWBORN -CASE REPORT

Heart failure is a clinical syndrome that determine a heart disability to carry out its function of blood pumped accordingly metabolically needs of tissues and in conclusion going out to neuro-endocrin changes.

At the 2-3 day of life most of all starts to appear transitory post-hypoxic myocardial ischemia, diabetic cardiomyopathy and metabolical changes.

Case report. *Report a case of severe aortic stenosis, combined mitral valve defect, opened arteriosis ductus, open foramen ovalis, severe pulmonary hypertension, heart failure II-III NYHA, ROSS*

Conclusion. *Chirurgical treatment with corection of HCD lead to improve general health and reduce the signs of heart failure.*

РЕЗЮМЕ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У НОВОРОЖДЕННОГО – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сердечная недостаточность (СН)- это клинический синдром, обусловленный неспособностью сердца выполнять свою функцию по нагнетению крови соответственно метаболическим потребностям тканей и проявляющийся циркуляторным и нейроэндокринным изменениям.

На 2-3-и сутки после рождения СН чаще всего возникает при транзиторной постгипоксической ишемии миокарда, диабетической кардиомиопатии, метаболических нарушениях.

Рапорт клинического случая. *Представляем клинический случай:*

Критический аортальный стеноз. Комбинированный порок митрального клапана. Артериальный проток открытый. Овальное окно открытое. Легочная гипертензия тяжёлой степени. Сердечная недостаточность II-III степени (NYHA- Ross).

Выводы: *Хирургическое лечение коррекции врождённого порока сердца ведёт к улучшению общего состояния и понижению симптомов сердечной недостаточности.*

Actualitatea: Insuficiența cardiacă (IC) este o afecțiune în care inima este incapabilă să pompeze sângele spre organe și țesuturi, astfel că acestea primesc o cantitate mai mică de oxigen și produse nutritive din sânge, dar și să primească sângele de la organe. În consecință, țesuturile primesc mai puțin sânge ca urmare a incapacității inimii de a pompa, iar, pe de altă parte, sângele stagnează și se acumulează în organe, ca urmare a incapacității inimii de a-l primi.[2,4,6]

Tratamentul medicamentos se bazează pe: diuretice (furosemid, torasemid, hidroclorotiazidă, spironolactonă) – medicamente care stimulează eliminarea surplusului de apă din organism, acționând predominant la nivel renal cu inducerea diurezei. Unele dintre aceste preparate (spironolactona) au o acțiune diureti-

că mai slabă, având însă o importanță deosebită în evitarea hipopotasimiei (scăderea concentrației potasiului). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (captopril, capoten 0,2-0,3 mg/kg/doză o dată la 8 ore); acționează prin scăderea tensiunii arteriale. La nou-născuți se folosesc glicozidele cardiace: digoxina – are acțiune combinată de creștere a contractilității miocardice și scăderea frecvenței cardiace (0,03-0,04 mg/kg în doză de atac - sau preparate inotrope neglicozidice (dopamină 5-7,5 mcg/kg/min).

Material și metode : Prezentarea cazului clinic

Nou-născut de sex masculin născut de la S I, N I la termenul de gestație 39 săptămâni, prin operație cezariană cu masa 3400 g, T 52 cm, scorul Apgar 7/8 p. Sarcina a decurs pe fond de iminență de naștere prematură, HTA, pielonefrită în acutizare, anemie. In-

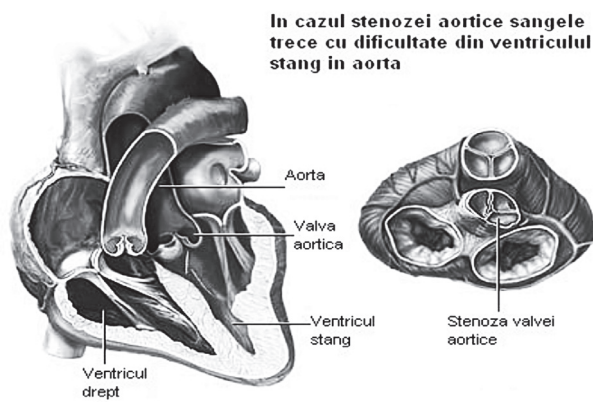


Fig.1. Stenoza aortică valvulară

trauterin s-a diagnosticat ustrasonografic la făt MCC. Stenoza valvei aortice.

În sala de naștere nou-născutul nu a prezentat semne de necesitate în resuscitare sau oxigenoterapie. Menținerea SaO_2 94%. Luând în considerare diagnosticarea intrauterină a MCC, a fost transferat în secția ATI pentru investigații suplimentare.

La internare în secție starea generală a copilului este stabilă. Conștiința clară. Activitatea motorie adecvată, hipertonie musculară. Reflexele neonatale prezente. FA nu este bombată, oasele craniene dehiscente. Tegumentele curate, palide. SaO_2 preductală – 90%, postductală – 88%. Auscultativ, în plămâni murmur pueril bilateral fără raluri. FR 66 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, sonore, suflu sistolic la apex, suflu sistolic în spațiul intercostal III pe dreapta. TA 55/30 mmHg (media 32). FCC 158 b/min. Abdomenul balonat, indolor la palpare. Ficatul +2,0 cm sub bordul costal. Splina - la limitele bordului costal. Bontul ombilical ligaturat.

Diagnosticul preventiv: Suspecție la MCC. Stenoza aortală.

Investigații paraclinice și de laborator:

1. Analiza generală a sângelui: NAN – 3480; I/t – 0,2; Hb – 190 g/l; Er – 3,7; Ht – 0,35; Leu – 2. Analiza biochimică a sângelui: PCR = 6; Bi – 95,8; Glc – 3,91; ureea – 15,1; creatinina – 68,0; Proteina generală – 45,1.

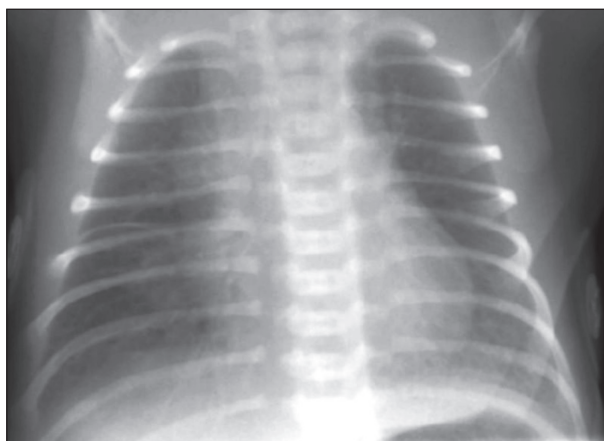


Fig.2. Radiografia: Stenoza aortică valvulară – cazul prezentat

3. Echilibrul acido-bazic: pH – 7,34; pCO_2 – 34,6; pO_2 – 39,5; AB – 18,4; BE – 6,3; CO_2 – 19,5; O_2 – 72.

4. Radiografia cutiei toracice: pulmoni hiperaerați, timusul mărit. Arcurile cordului nu sunt bombate. Sinusurile pleurale libere. IKT 0,55. Abdominal – aerocolie.

5. EcoCG cu Doppler: Situs solitus. Sinistocardie. Vena brahiocefalică sinistru 3,6 mm. FOP 2 mm. FE – 50% Septul interventricular intact. Vasele coronariene fără particularități patologice. Arcul aortic localizat în stânga. Circuit adecvat în aorta abdominală. Co Ao lipsește. Stenoza aortică severă. Viciu combinat al valvei mitrale. Ductul arterial deschis. Foramen ovalis deschis. Hipertensiune pulmonară severă.

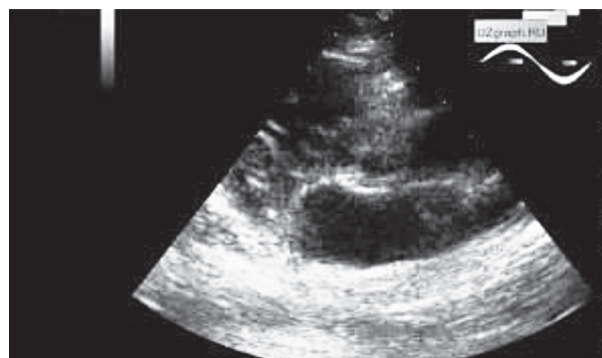


Fig.3. EchCG cu Doppler Stenoza aortică valvulară

Diagnosticul definitiv: Malformație cardiacă congenitală. Stenoza aortică critică. Viciu combinat al valvei mitrale. Duct arterial deschis. Foramen ovalis deschis. Hipertensiune pulmonară severă. IC gr. III NYHA- Ross.

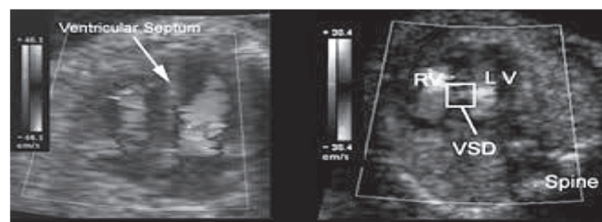


Fig.4. EchCG cu Doppler Stenoza aortică valvulară

Tratamentul:

*Conservator: Capoten 2 mg de 3 ori pe zi, Verospiron 2 mg dimineața, Furosemid 2 mg/pe zi, Asparcam ¼ de 3ori pe zi, Dopamină 5 mcg/kg/ min

*Chirurgical: Etapa I. Valvuloplastie aortală

În perioada postoperatorie – se mențin semnele clinice ale insuficienței cardiace gr. II-III, s-a păstrat insuficiența mitrală accentuată, hipertensiunea pulmonară severă.

Etapa II. Protezarea valvei mitrale, plastia defectului septului interatrial. Valva mitrală înlocuită cu proteza cilindrică cu diametru de 15 mm, produs din Matrix Patch. S-a efectuat hidroproba – proteza funcționează.

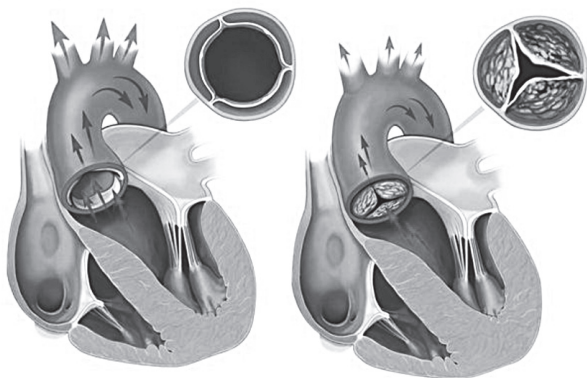


Fig.5. EchCG cu Doppler Stenoza aortică valvulară

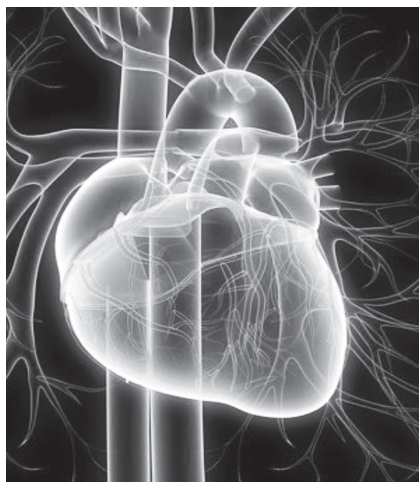


Fig.6. EchCG cu Doppler Stenoza aortică valvulară.

Etapa a III. Plastia venei cava superioară, controlul protezei valvei mitrale.

Postoperator

Copilul s-a aflat la VAP 260 de ore., în secția terapie intensivă a petrecut 23 zile.

EcoCG: Stenoza aortică moderată. Stare după plastie a venei cave superioară, stare după revizia protezei cilindrice a valvei mitrale, după protezarea valvei mitrale, după înlăturarea defectului septului interatrial, după valvuloplastia aortică. Viteza fluxului sangvin 0,7 m/s. Valva mitrală protezată funcționează. FE 67%, contractibilitatea miocardică suficientă. Circuit pulsatil în aorta abdominală. Co Ao nu este prezentă. Lichid liber în cavitățile pleurale și pericard nu se depistează.

Analiza generală a sângelui: Hb – 128g/l; Er – 4,1; L – 15,2; Eo – 7%; Neseg – 3%; Segm – 48%; Limf – 21%; Tr – 289; Ht – 0,38.

Copilul a fost externat în stare satisfăcătoare pentru continuarea tratamentului și supravegherea la pediatru și cardiolog la locul de trai cu următoarele recomandări:

1. Alimentație adecvată , cu mărirea treptată a volumului.
2. Antibioterapie în infecțiile bacteriene pentru profilaxia endocarditei infecțioase timp de 6 luni.
3. Tratament medicamentos: Ac. acetilsalicilic 20 mg (5 mg/kg) o dată pe zi după alimentație - permanent.
4. Vaccinarea conform calendarului este temporar contraindicată (6 luni).
5. Efectuarea EcoCG și ECG peste o lună.
6. Consultația cardiocirurgului la 3 luni.

Concluzii: Tratamentul chirurgical cu corecția MCC duce la ameliorarea stării generale a copilului și la diminuarea semnelor de insuficiență cardiacă.

Bibliografie:

1. Kay JD, Colan SD, Graham TP Jr. Congestive heart failure in pediatric patients. *Am Heart J.* 2001;142:923–928
2. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;12 :1– 28
3. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med.* 2004;36 :518– 529
4. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2007;73 :298– 309
5. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69 :347– 358
6. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298 :1171– 1179
7. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;115 :658– 676

Crivceanscaia Larisa, Brunchi Ludmila, Rusu Liuba, Sîrghe Inna, Ghenciu Silvia.

CAZ CLINIC. ASFIXIE NEONATALĂ

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

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

(Director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

Copil, de sex masculin, născut la 39 săptămîni de gestație, prin operație cezariană urgentă (suferință fetală intrauterină), la IMSP IMȘIC, mama neexaminată, SI NI. La naștere nou născutul prezintă mișcări minime, SaO₂ 20%, FCC 30 b/min, semne de suferință respiratorie, prezența semnelui de pată albă. A necesitat măsuri de resuscitare pașii ABCD. În final copilul a fost intubat, s-a administrat epinefrină 2 doze, s-a cateterizat vena ombilicală cu administrare de volum expander 10 ml/kg lent. Copilul a fost stabilizat în sala de naștere timp de 20 minute, s-a administrat Vit. K 0,1 ml, s-a transportat în condiții de incubator la suport respirator VAP cu FiO₂ 35%, SaO₂ 85%. La examinare s-a apreciat Scorul Apgar 1/1 /3 puncte, Sarnat II.

În secție, copilul s-a aflat continuu la suport respirator, s-au monitorizat FCC=120b/min, SaO₂=83%, TA medie = 30mmHg. Ca urmare, nou-născutul a fost indus în hipotermie terapeutică, a primit Phenobarbital 40mg/kg, s-a instalat perfuzia cu Glucoză 10% și Dopamină 10 mcg/kg, TA medie 30 mmHg; S-a plasat sonda gastrică cu scop de decompresie stomacală. S-au colectat probe pentru investigații paraclinice (AGS + Tcoag, EAB, PCR, hemocultura), s-a efectuat radiografia cutiei toracice, NSG și USG Doppler cardiac. S-a inițiat antibioticoterapia cu spectru larg cu Amoxicilina 100 mg/kg/24h și Gentamicina 4 mg/kg/24 h.

La radiografia cutii toracice s-a depistat hernie diafragmală congenitală pe stînga (fig.1). EAB ombilical colectat la naștere prezintă semne de asfixie severă:

pH =6,85; pCO₂ = 81; HCO₃=47; BE-21; Lactat=13. Copilul a fost analgizat cu Fentnil și s-a efectuat corecția acidozei, prin modificarea parametrilor VAP-ului. S-a efectuat EEG- inițial a avut loc o supresie, dar a evoluat cu voltaj scăzut (fig.2).

La ziua 2 de viață copilul a manifestat convulsii observat la

EEG (fig.3) și s-a administrat Fenobarbital, doza de atac 20 mg/kg. La a doua zi de viață s-a micșorat doza Dopaminei la 5 mcg/kg. La 72 de ore s-a început încălzirea lentă (fig.4) și a continuat suport respirator pînă la 5 zile, timp în care stare copilul s-a stabilizat, convulsii nu s-au repetat. Astfel, la ziua a 6-a de viață copilul a fost transferat în secția chirurgie nou născuți pentru corecția chirurgicală a herniei diafragamele.



Fig.1

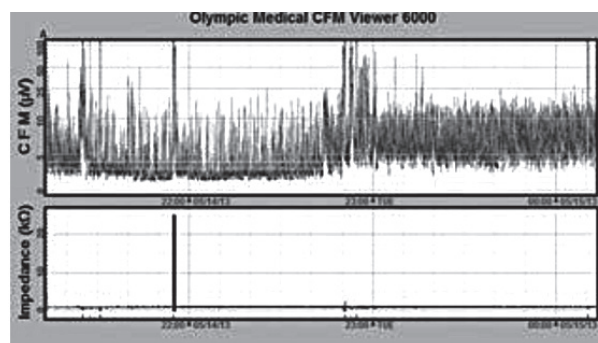


Fig.2

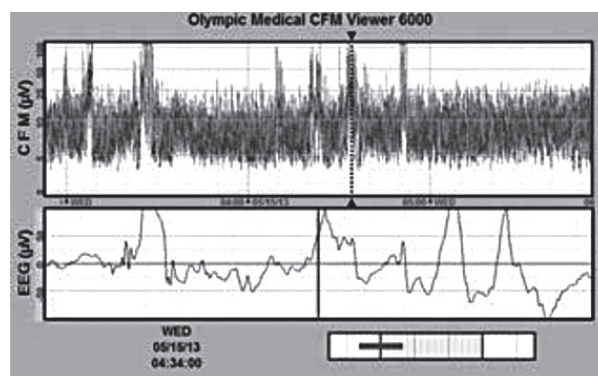


Fig.3

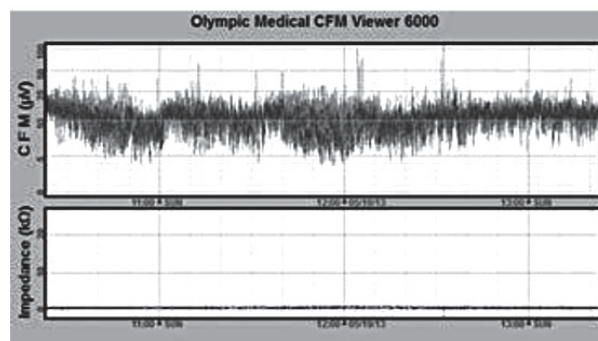


Fig.4

Rezultate. La a 7-a zi rezultatul hemoculturii a fost negativ. RMN la 30 de zile de viață a arătat arii punctate cu T1 semnale crescute în substanța albă periventriculară pe dreapta care pot fi semne de leziuni hipoxico ischemice, restul creierului reprezintă formare și mielinizare normală fără leziuni hipoxico ischemice. Ganglionii bazali nu au fost afectați.

Discuții. EEG pînă la 6 ore de viață este unicul dintre cei mai bune predictorii a pronosticului nou născuților cu EPHI. Un copil cu asfixie severă în sala de naștere trebuie abordat cu o suspecție și la o malformație congenitală. Tactica terapeutică în acest caz rămîne a fi conform protocolului de asfixie.

© Marcela Șoitu, Larisa Crivceanschi

Marcela Șoitu, Larisa Crivceanschi
ENDOCARDITA NOSOCOMIALĂ CANDIDOZICĂ LA NOU-NĂSCUT – PREZENTARE DE CAZ CLINIC
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(Director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

SUMMARY

CANDIDOZO-NOSOCOMIAL ENDOCARDITIS OF NEWBORN – CASE REPORT

Background: *Candidal endocarditis is an inflammatory and proliferative disease of the endocardium that mainly affects valvular structures. Fungal aetiology is uncommon and appears less frequently when vegetation appears on native valves.*

Case report: *We present a case of native pulmonar valve fungal endocarditis in a patient with no apparent risk factors with a history of infectious syndrome. Laboratory findings revealed blood cultures positive for Candida albicans and transthoracic/transesophageal echocardiography revealed an mobile structure over posterior pulmonar leaflet. During adequate antifungal therapy, case evolution was slowly favourable; when haemodynamic status was stable the patient underwent a arterio-pulmonar tricuspidian valvular replacement.*

Conclusions: *whenever the diagnosis is suspected, antifungal therapy must be started and appropriate surgery (prosthetic valve replacement) should be considered.*

РЕЗЮМЕ

НОЗОКОМИАЛЬНО-ГРИБКОВЫЙ ЭНДОКАРДИТ У НОВОРОЖДЁННОГО-КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Грибковый эндокардит представляет собой пролиферативно-воспалительное заболевание эндокарда которое поражает клапанный аппарат. Этиология грибкового эндокардита самая разная, и встречается реже в случае нативных клапанов, но имеет самый неблагоприятный прогноз.

Клинический случай: *представляется клинический случай грибкового эндокардита нативного легочного клапана без факторов риска. Параклинические исследования выявили гемокультуру положительную для Candida albicans и на эхокардиографическом трансторакальном и трансэзофагеальном исследовании выявлено подвижное образование, расположенное на уровне заднего легочного клапана.*

Пациент получил противогрибковое лечение .

После гемодинамической стабилизации, было сделано хирургическое лечение: замена артерио-легочного кондуита, пластика трёхстворчатого клапана.

Выводы: *Когда предполагается грибковая этиология эндокардита, необходимо начать быстрое противогрибковое лечение, своевременной заменой поврежденного клапана и близлежащих тканей механическим клапанным протезом.*

Actualitatea. Endocardita micotică reprezintă o afecțiune severă, care în mod clasic a fost asociată cu o mortalitate și recurență extrem de ridicată, putând

fi implicate atât valvele native, cât și cele protetice. Combinând terapia medicală cu intervenția chirurgicală, ratele de supraviețuire au fost în mod obișnuit

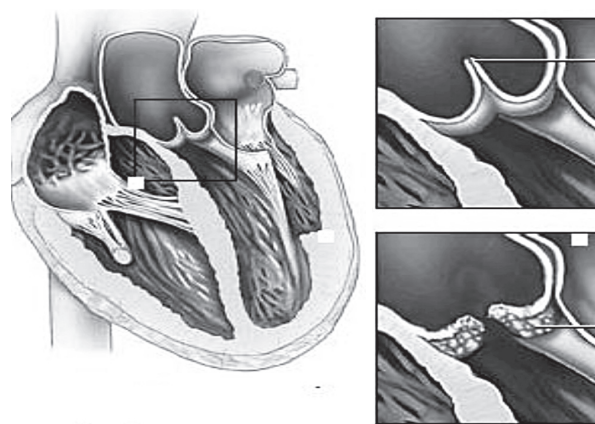
sub 50%. Cea mai lungă rată de supraviețuire este de 67% [1,2]. Incidența ridicată a endocarditei candidozice a fost raportată în asociere cu: chirurgia pe cord deschis, care reprezintă unul din cei mai frecvenți factori de risc în endocardita fungică, cu o incidență de 0,23-1% din toate procedurile cardiace. Candida spp. este implicată în mai mult de jumătate din aceste cazuri [12,13]. • nou-născuții pot dezvolta endocardită în cadrul candidozei diseminate neonatale. Mayayo și colab. au prezentat 17 cazuri de endocardită fungică la prematuri, evidențiind faptul că toate infecțiile au fost induse de Candida spp. [10]

Criteriile de prognostic nefavorabil includ fungemia persistentă în ciuda terapiei antifungice, emboliile periferice și/sau insuficiența cardiacă în momentul diagnosticului. Recomandarea majoră este înlocuirea chirurgicală a valvei infectate, asociată cu tratamente antifungice prelungite.[3,5,15] Pacienții nechirurgicali beneficiază de terapie orală supresivă prelungită, dar această abordare trebuie utilizată doar în cazurile extreme, care sunt considerate netratabile. Chirurgia. Tentativele de a trata endocarditele candidozice doar cu agenți antifungici au fost invariabil nereușite. Cele mai bune rate de supraviețuire raportate sunt mai mult de 50% la 5 ani, acestea obținându-se prin combinarea de regimuri antifungice agresive preoperator cu îndepărtarea radicală a țesutului infectat și înlocuirea valvulară ulterior, ideal utilizând valve biologice. [12,13,17]

Material și metode : Prezentare de caz clinic.

Nou-născut de sex masculin, 3700 g, Apgar 9, născut prin operație cezariană, SIII ,N II , sarcina 39 săptămâni; prezentație craniană; membrane intacte; uter cicatriceal; incomp. Rh (fără izoimunizare) .A fost urmărită pe perioada sarcinii: a urmat tratament cu preparate pe baza de calciu, fier, acid folic. Nou-născut diagnosticat cu tetrada Fallo .Stenoză a arterei pulmonare severă. La a 5-a zi de viață se internează în secția cardiocirurgie pentru tratament chirurgical. S-a efectuat plasarea conduitului și plastia valvei arterei pulmonare. După restabilire copilul se externează la domiciliu. La o lună de viață starea generală a copilului cu agravare, apare febra 38-39C, transpirații, paloarea pielii. Copilul se internează în secția cardiocirurgie repetat pentru investigații suplimentare. La internare în secție starea generală a copilului este gravă. Conștiința clară.

Activitatea motorie adecvată, hipertonie musculară. Reflexele neonatale declanșate, fontanela nu este bombată. Tegumentele curate, palide. SaO₂ 95%. Auscultativ, în plămâni murmur pueril bilateral fără raluri. FR 62 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, sonore, suflu sistolic la apex, suflu sistolic în spațiul intercostal III pe stânga. TA 65/30 mmHg . FCC 168 b/min. Abdomenul balonat, indolor la palpare. Ficatul +3,0 cm sub rebordul costal. Splina - la limitele rebordului costal.



Investigații clinice și de laborator

1. Analiza generală a sângelui I

Hb – 107g/l, Er – 5,8*10¹², Ht – 38%, Leuc – 11,3*10¹², Neseg – 8 %, Segm – 32%, Monoc – 10%, Limfocite – 41%, Eozinofile – 0, Tromb – 168*10⁹, Anizocitoză + , Microcitoză +

2. Analiza biochimică a sângelui PCR – Negativ, Bi – 42,5 mmol/l, Glc – 4,6 mmol/l, ureea – 5,0 mmol, creatinina – 30,8 mcmmol/l, proteina generală – 74 g/l, K+ – 4,9 mmol/l, Na + – 135 mmol/l, Ca 2+ – 1,12 mmol/l , ALAT – 24,4 U/l , ASAT – 52,5 U/l.

3. Analiza fermentativă a sângelui – anticorpi la SIDA nu s-au depistat, HbsAg negativ, anticorpi la lues – rezultat negativ.

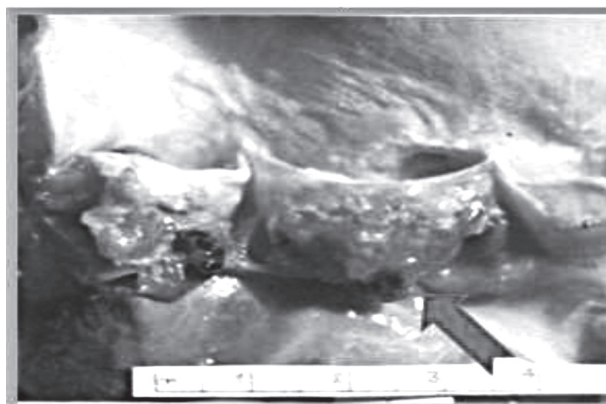
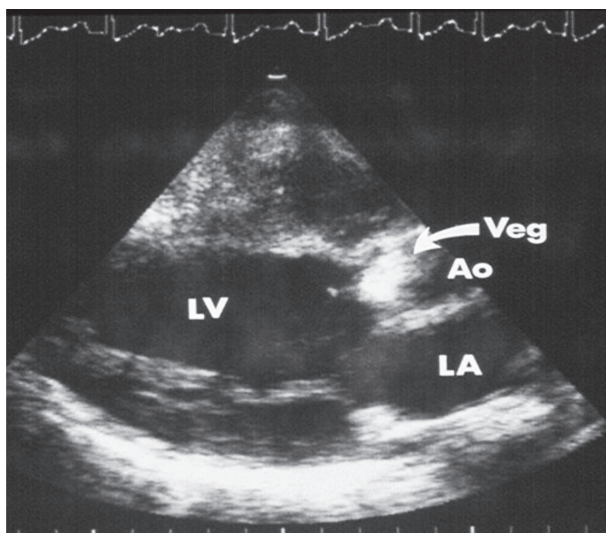
4. Analiza generală a urinei: densitatea – 1008, reacția – alcalină, proteină – 0,033 g/l, glucide – absente, epiteliu 2-3 în c.v., leuc – 2-3 în c.v., erit. – 8-10 în c.v., cilindri hialinici – 0-1 în c.v., oxalați în cantități neînsemnate, mucus – moderat, acetona absentă.

5. Hemocultura : Candida parapsilosis, sensibilă la flucitozină, fluconazol, voriconazol, amfotericină B, caspofungina, micafungin.

6. EcoCG cu Doppler: Situs solitus. Sinistrocardia. Comunicare atrio-ventriculară. Comunicări ventriculo-arteriale. Atriul drept dilatat. Sinusul coronarian nu este dilatat. Inima dreaptă considerabil dilatată, contractibilitatea scăzută. Ventricolul stâng – FE 68%. CAP absent. Arterele coronariene: stânga = 2,5 mm, dreapta = 2,2 mm. Valva aortică = 15 mm. Aorta descendentă Pmax = 3 mm Hg, bifurcarea trunchiului brahiocefalic este vizualizată, circuitul pulsatil în aorta abdominală, CoAo absentă.

Stenoză severă a arterei pulmonare. Dilatarea și hipertrofia marcantă a ventriculului drept. Dilatarea marcantă a ramurilor arterei pulmonare. Starea după plasarea conduitului arterei pulmonare, după corectarea radicală a tetradiei Fallo cu implantarea conduitului arterei pulmonare.

7. Tomografia computerizată a organelor interne cu contrastarea intravenoasă: stare după corectarea radicală a tetradiei Fallo cu implantarea conduitului arterei pulmonare. Se constată o îngustare bruscă a trunchiului pulmonar până la 0,2 cm pe parcurs de 3,4



cm, posibil din cauza prezenței trombilor în lumen. În secțiunile proximale ale arterei pulmonare stânga se vizualizează mase trombocitare până la 1,1 cm. Arcul aortic localizat din stânga. Imina stângă dilatată. Bronhia principală stânga compresată între aortă și arterele pulmonare. Hepatosplenomegalie. Distopie pelviană a rinichiului stâng.

8. Rezonanța magnetică a creierului: efectuată fără contrastare intravenoasă. În ambele emisfere și cerebel sunt prezente focare multiple prin care nu se con-

duce semnalul MR pe SWI, cu diametru maximal sub 3 mm. Hipofiza de mărimi obișnuite. Ventriculele creierului nedilate. Spațiile subarahnoidiene nedilate. Multiple hemoragii peteșiale suportate.

Diagnosticul definitiv: Sinus solitus. Endocardită infecțioasă. Tromboza conduitului arterei pulmonare. Tromboza ramurii stângi a arterei pulmonare. Stenoza severă a conduitului arterei pulmonare. Dilatarea și hipertrofia marcantă a ventriculului drept. Insuficiență marcantă a valvei tricuspide. Dilatarea ramurilor arterei pulmonare. Stare după plasarea conduitului arterei pulmonare, după corecția radicală a sindromului lipsei totale a valvei arterei pulmonare, implantarea conduitului arterei pulmonare. Insuficiență cardiacă II-III NYHA Ross. Compresiunea bronhiilor principale din stânga. Multiple hemoragii peteșiale suportate. Distopia pelviană a rinichiului stâng.

Tratament chirurgical: Înlocuirea conduitului arterei pulmonare, plastia valvei tricuspide

Hidroproba intraoperator - valva funcționează. În lumenul conduitului se observă mase trombocitare de culoare surie care obturează artera pulmonară. Valva tricupidă este nemișcată, o valvă este lezată de proces infecțios. Masele trombocitare au fost prelevate pentru investigații bacteriologice. S-a efectuat înlocuirea valvei tricuspide implantate cu custom-made.

Tratament conservator

Cu scop antimicotic

1. Cansidas 0,7 mg/m²/ 24 h prima zi, ulterior 0,5 mg/m²/24 h

2. Fluconazol 10 mg/kg/24 h

Cu scop antibacterian

1. Cefuroxim 100 mg/kg/24 h

2. Amicacină 15 mg/kg/24 h

Cu scop anticoagulant

1. Acid acetilsalicilic 5 mg/kg/24 h

Cu scop de a îmbunătăți metabolismul potasiului și magneziului – comp. Asparcam ½ /3 ori/24h.

Cu scop probiotic – caps. Yourt 1/ 2 ori/24 h.

Investigațiile paraclinice la externare:

Analiza generală a sângelui: Hb – 103 g/l, Er – 4,4, Ht – 0,32, Leu – 11,0, Neseg – 10, Segm – 35, Monoc – 8, Limfocite – 40, Eozinofile – 3, Tromb. – 326, Anizocitaza +, Microcitoza –.

Analiza biochimică a sângelui: PCR – Negativ, Bi – 16,8, Glc – 5,5 mmol/l, ureea – 5,2 mmol creatinina – 30,4 mcml/l, proteina generală – 64 g/l, K+ 4,7 mmol/l, Na+ 140 mmol/l, Ca 2+ 1,18 mmol/l, ALAT – 22,7 U/l, ASAT – 39,7 U/l, Clearance-ul creatininei – 152 ml/min.

EcoCGcu Doppler: stare după înlocuirea conduitului arterei pulmonare, plastia valvei tricuspide. FE a VS 65%, contractibilitatea suficientă. Contractibilitatea VD suficientă. Presiunea în VD 35 mmHg. Lichid liber în cavitățile pleurală și pericardică absent.

La externare starea generală a copilului este satisfăcătoare. Conștiința clară. Activitatea motorie

adecvată, hipertonie musculară. Reflexele neonatale declanșate. FA nu este bombată. Tegumentele curate, pal roze. SaO₂ 99%. Auscultativ, în plămâni murmur pueril bilateral fără raluri. FR 55 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, sonore, suflu sistolic la apex, suflu sistolic în spațiul intercostal III pe stînga. TA 50/32 mmHg. FCC 162 b/min. Abdomenul moale, indolor la palpate. Alimentația tolerează în volum necesar. Ficatul +1,0 cm sub rebordul costal. Splina - la limitele rebordului costal. Se externează la domiciliu sub supravegherea medicului pediatru și cardiologului cu următoarele recomandări:

1. Acid acetilsalicilic 5 mg/kg/24h, 3 luni
2. Fluconazol 110 mg/24 g 14 zile, 3 luni
3. Furosemid 10 mg/24 h 14 zile, 3 luni
4. Asparcam ½ *3 ori/24 h 14 zile, 3 luni
5. Repetarea analizei generale a sîngelui, EcoCG peste o săptămână

6. Consultarea infecționistului, imunologului, neurologului.

7. Vaccinarea profilactică conform calendarului este temporar contraindicată (6 luni).

8. În caz de maladie infecțioasă se va indica antibioterapie pentru a preveni endocardita infecțioasă.

Concluzii: dacă în etiologia unei endocardite se suspectează implicarea micotică considerăm necesară introducerea rapidă a terapiei antifungice, respectiv înlocuirea în timp util a valvei afectate și țesutului adiacent cu o proteză mecanică valvulară. La cazul prezentat, intervenția chirurgicală de urgență a fost necesară din cauza progresării insuficienței cardiace.

Bibliografie

1. Aspesberro F, M Beghetti, I Oberhansli, B Friedly. Fungal endocarditis in critically ill children. *Eur J Pediatr*, 1999; 158:275-280;
2. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-94;
3. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine Blackwell publishing, 2006; 22: 671-683;
4. Darwazah A, G Berg, B Faris. Candida parapsilosis: an unusual organism causing prosthetic heart valve infective endocarditis; *J Infect*; 1999; 38:130-131;
5. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T.

Feigenbaum's Echocardiography, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 13: 375-398

6. Gilbert HM, ED Peters, SJ Lang, BJ Hartman. Successful treatment of fungal prosthetic valve endocarditis: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 22:348-354;

7. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. For the Association pour l'Etude et la Prevention de Endocardite Infectieuse Study Group. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81

8. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force in infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-276;

9. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638;

10. Mayayo E, J Moralejo, J Camps, J Guarro. Fungal endocarditis in premature infants: case report and review. *Clin Infect Dis*; 1996; 22:366-368;

11. Melgar GR, RM Nasser, SM Gordon, BW Lytle, TF Keys, DL Longworth. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*; 1997; 76:94-103;

12. Muehrcke DD. Fungal prosthetic valve endocarditis. *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery*; 1995; 7:20-24;

13. Renzulli A, Carozza A, Romano G et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21-years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 39-43;

14. Rex JH, TJ Walsh, JD Sobel, SG Filler, et. al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis; *Clin Infect Dis*; 2000; 30:662-678;

15. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1191-1199

16. Vivas C. Endocarditis caused by *Aspergillus niger*: case report. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1322-1323;

17. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th Edition, Elsevier Saunders 2005.

Crivceanscaia Larisa, Rusu Liuba, Sîrghe Inna, Negru Marina.

PNEUMONIA ASOCIATĂ VAP-ULUI. CAZ CLINIC.

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

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

(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

Copil X, născut la termenul de gestație 30 săptămîni, cu masa la naștere 1350 gr, extras prin operație cezariană urgentă, decolare de placentă. Profilaxia sindromului de detresă respiratorie nu s-a efectuat.

Starea generală la naștere a copilului a fost apreciată ca fiind foarte gravă. S-a stabilit Scorul Apgar 2/4/6 puncte, scor Silverman 6-7 puncte. În sala de naștere s-a întreprins pașii de resuscitare ABCD. Parametrii inițiali: FCC 38 b/min, SaO₂ 25%, tensiunea arterială medie 20. Copilul a fost intubat, administrat surfactant endotraheal 100 mg/kg, s-a cateterizat vena ombelicală, s-a colectat EAB s-a efectuat vit „K”. S-a obținut o stabilizare a nou născutului după administrare de epinefrină și un volum expader. În condiții de incubator, la suport respirator VAP cu FiO₂ 45%, FCC 138 b/min, SaO₂ 83-87%, TA medie 31, copilul după 20 minute a fost transferat în secția ATI n-n.

În secție s-au colectat probe sanguine pentru investigații paraclinice (AGS+timpul de coagulare, EAB, PCR, Ionograma, Bi, Glucoza, hemocultura și determinarea grupei de sînge). S-a efectuat radiografia cutii toracice, Neurosonografia și USG doppler cardiac. S-a inițiat perfuzia de susținere, alimentația parenterală și antibioticoterapia cu Amoxicilin+Gentamicin. Cu scop de restabilire a hipotensiunii arteriale s-a administrat Dopamina 5 mcg/kg.

La scurt timp am primit următoarele rezultate:

1. AGS prezenta anemie cu Hb 123 g/l, Lc 17, Ns 7, Seg 49, ANC 9520, I/T 0,12
2. Radiografia cutii toracice – SDR DS grav (Fig.1).
3. EAB ombelical – pH 7,32 PCO₂ 41 HCO₃ 19 BE -3
4. PCR negativ
5. Neurosonografia semne de imaturitate
6. USG doppler cardiac CAP 1,3 mm FOP 2 mm

De urgență s-a efectuat corecția anemiei, în dinamică Hb - 165 g/l. Starea generală a copilului se menține gravă, continuă suport respirator VAP cu FiO₂ 40-50%. Necesitățile în oxigen nu puteau fi modificate deoarece periodic manifesta desaturării și conform radiografiilor toracice s-a decis de efectuat o doză de surfactant repetat. Necesitățile în O₂ s-au micșorat pînă la 30%. Retrospectiv, hemocultura colectată în prima zi de viață - fără creștere.

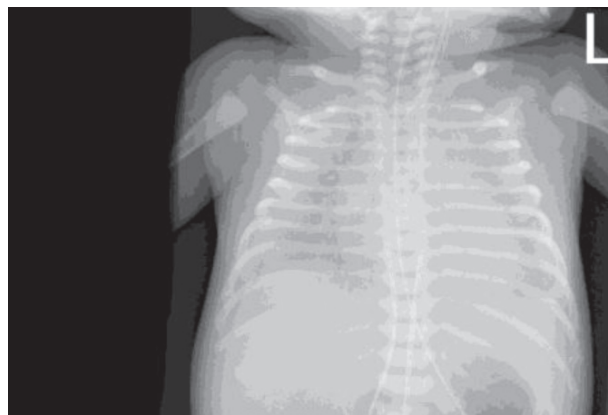


Fig. 1 SDR DS grav

La 54 ore de viață, starea generală a copilului s-a agravat practic brusc. Nou născutul manifesta desaturării frecvente, din tubul endotraheal se aspira secret mucopurulent, dens, în cantități mari, verzui. S-a instalat un sistem de aspirare de tip închis pentru aspirație. Prezenta instabilitate termică, bradicardie pînă la 100 b/min.

S-a decis de colectat secret traheal pentru însămînțare. S-a efectuat repetat radiografia cutii toracice și colectarea analizelor de laborator în dinamică.

Analiza generală de sînge - cu dinamică negativă (Lc 32), PCR 48, EAB tendință spre acidoză și radiografia cutii toracice – cu agravare, semne de pneumonie determinată de infecția nozocomială prin intermediul suportului respirator VAP (apariția pneumatocelelor și infiltrații pulmonare).

S-a decis de revizuit tactica de tratament, s-a modificat antibioticoterapia conform sensibilității în secție (Amicacină +Cefepim). S-a aspirat la necesitate, s-au ajustat parametrii VAP, s-a administrat necesarul caloric maxim posibil. La ziua 7 de viață starea generală a copilului cu dinamică pozitivă, se afla la suport respirator VAP cu FiO₂ 21%, hemodinamic stabil. La ziua 8-a copilul a fost extubat și plasat la suport respirator nCPAP timp de 3 zile, cu monitorizarea parametrilor vitali.

Rezultatul hemoculturii și cultura din tubul endotraheal colectata după agravarea copilului a aratat rezultat pozitiv pentru Klebsiella pneumoniae, sensibilă la Meropenem, Tobramicină, Amicacină și Cefepim.

La 2 săptămîni de viață copilul era O₂ independent, terapia cu antibiotice s-a anulat, alimentația enterală prin sondă tolera în volum indicat, prezenta adaos ponderal.

Acest caz clinic a fost atât un eșec cât și un succes deoarece doar prin vigilența și profesionalism s-a obținut un rezultat bun dar rămâne un mare semn de întrebare de ce un copil care timp de 48 ore cu di-

namică stabilă a suferit o prăbușire bruscă a stării de sănătate. S-au întreprins toate metodele de profilaxia a infecției nozocomiale, dar oricum nu a fost posibil de evitat infectarea. Calea succesului noi considerăm a fi aplicarea metodelor gingașe și minim invazive de tratament (suport respirator CPAP nazal, administrare de surfactant prin sonda gastrică), desigur în conformitate cu starea generală a nou născutului.

© Ana Mișina, Diana Madan

Ana Mișina, Diana Madan
CHIST DERMOID OVARIAN PARAZITAR

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

SUMMARY

PARASITAR OVARIAN DERMOID CYST

Key words: Ovarian dermoid, parasitic teratoma, ectopic ovary, torsion, autoamputation, omentum

The parasitic dermoid ovarian cyst is a rare entity. Up-to-date were published about 30 cases of parasitic ovarian dermoid cyst. The place of implantation of parasitic cyst can be anywhere in the abdominal cavity, but most common is greater omentum. In the article are presented review of the literature, pathogenesis and method of treatment of parasitic ovarian dermoid cyst.

РЕЗЮМЕ

ПАРАЗИТАРНАЯ ДЕРМОИДНАЯ КИСТА ЯИЧНИКА

Ключевые слова: дермоидная киста яичника, паразитарная тератома, эктопический яичник, перекрут, аутоампутация, большой сальник

Паразитарная дермоидная киста яичника является редкой патологией. До сегодняшнего времени были опубликованы около 30 случаев паразитарных дермоидных кист яичника. Место имплантации паразитарных кист может произойти в любом месте брюшной полости, однако наиболее частым является большой сальник. В работе представлен обзор литературы, патогенез и методы лечения паразитарных дермоидных кист яичника.

Introducere. Teratomul chist matur (chistul dermoid) este definit ca un neoplasm al tumorilor celulelor germinale, compus din mai multe țesuturi, inclusiv din țesuturi care nu se găsesc în mod normal în organul din care provin. Teratoamele apar, cu predilecție, în ovar, deși se atestă și în testicul, mediastin sau regiunea sacrală și retroperitoneală. Teratomul omental este o entitate atestată foarte rar [49].

Primul chist dermoid omental a fost atestat de către Lebert în anul 1734 [22]. În literatura de specialitate anglo-saxonă au fost descrise mai mult de 30 de cazuri de chisturi dermoide omentale [30]. Etiologia acestor teratoame omentale este destul de obscură. Incidența reală a teratoamelor omentale, ce sunt considerate a fi de raritate extremă, este necunoscută. Aceste formațiuni

uni sunt mult mai frecvente la femei, ceea ce indică o posibilă asociere cu organele de reproducere feminine [30]. Totodată, Mumey a constatat, în același an, o rată de apariție a acestor tumori și la bărbați, doar că în proporție de 16.7% [30].

Conform datelor literaturii de specialitate, aceste formațiuni se întâlnesc cu raportul de 01:12, sex masculin vs sex feminin. Aceste tumori apar la femei odată cu vârsta de reproducere, deși se atestă, de asemenea, la o vârstă foarte tânără sau înaintată. Vârsta medie a pacienților descriși în literatura de specialitate este de 40.8±19.2 ani, variind de la 2 ani până la 70 de ani [30].

Teratoamele extragonadale apar de-a lungul liniei mediene, ca urmare a migrării celulelor germinale în perioada embrionară. Teratomul ce apare pe această

cale nu este considerat parazită. Cea mai frecventă localizare extragonadală a acestor chisturi dermoide parazitare este epiploonul [1]. Teratoamele care se găsesc în afara căii de migrare sunt considerate a fi cu adevărat parazitare.

Etiologia chisturilor dermoide parazitare este puțin cunoscută. Au fost propuse trei teorii principale pentru a explica localizarea extragonadală a teratomului:

1. teratomul primar al omentului care provine din celulele embrionare dislocate;

2. teratomul în curs de dezvoltare dintr-un ovar supranumerar;

3. autoamputarea dermoidului ovarian și implantarea lui într-un loc extragonadal.

1. Teratomul epiploic primar. S-a presupus că migrarea unor celule germinale de-a lungul intestinului primitiv înspre creasta genitală poate fi stopată la nivelul mezenterului dorsal, care ulterior devine omentul mare [37]. Aceasta poate explica distribuția axială a tumorilor cu celule germinale extragonadale. În susținerea acestei teorii sunt cele două cazuri raportate de teratom imatur epiploic primar, în care țesutul ovarian nu a putut fi demonstrat [32, 42], precum și un caz suplimentar al unui băiat în vârstă de doi ani, cu un teratom matur al omentului [8]. Cu toate acestea, nici o evidență histologică a celulelor germinale ectopice epiploice nu a fost găsită

2. Teratomul care rezultă din ovarul supranumerar în epiploon. Ovarul supranumerar este o anomalie ginecologică rar întâlnită. Într-un reviu al literaturii de specialitate, Besser și Posey 1992 [3] au relevat doar 21 de cazuri de ovare supranumerare cu diferite localizări, dintre care în cinci cazuri (23.8%) ovarele supranumerare au fost localizate în epiploon, iar în patru cazuri ele au fost reprezentate ca chisturi dermoide epiploice cu dovezi microscopice ale resturilor stromei ovariene. Au fost propuse două teorii pentru a explica mecanismul embriologic de dezvoltare al ovarului omental [37]. Prima se referă la reținerea celulelor germinale în mezenterul dorsal, cu o diferențiere secundară a mezenchimului primitiv răspândit în jurul stromei ovariene. A doua prezintă detașarea teratomului de creasta germinală și transplantarea de pe mezenterul dorsal, cu dezvoltarea ulterioară a unui ovar ectopic. [Printz JL, 1973]. Dezavantajul acestei ipoteze constă în faptul că nici un caz nu a fost vreodată raportat de ovar structurat în mod normal al marelui epiploon.

3. Amputarea și replantarea teratomului ovarian pe oment. J.K. Thornton, în anul 1881 [44], a fost primul care a propus acest mecanism, fiind, până în prezent, cea mai largă și acceptată teorie [46]. Teratomul matur este una dintre tumorile ovariene mai frecvent întâlnite, incidența lui variind între 5-25% din toate neoplazmele ovariene [35], iar 13.7% dintre aceste tumori sunt bilaterale [1]. Torsiunea pediculului a fost raportată ca fiind cea mai frecventă complicație a teratoamelor ovariene, depistată în 16.1% din

cazuri [35]. S-a demonstrat că torsiunea nu interferează cu dereglarea fluxului sangvin al organului implicat, care poate duce la congestie venoasă și o inflamație aseptică a peretelui tumorii. Într-un eveniment acut, datorită întreruperii alimentării cu sânge arterial, se poate instala necroza și, ulterior, atrofia. În caz de episod subacut sau cronic, tumora poate deveni aderentă la structurile adiacente, cu o dezvoltare a unei noi circulații colaterale. Este posibilă, într-un astfel de caz, detașarea completă a tumorii de la pediculul ei, devenind astfel un teratom parazită [35].

Teratoamele chistice parazitare sunt rare, incidența lor raportată fiind de 0.4% din totalul teratoamelor ovariene [35]. Din cauza rolului său special în procesul de apărare într-o inflamație intraabdominală, omentul este, probabil, locul principal pentru implantare a secundară a tumorii. Au fost descrise peste 30 de cazuri de chist dermoid omental, ce au fost raportate în MEDLINE.

În **tabelul 1** sunt rezumate cazurile de teratom parazită atestate în literatura internațională de specialitate în ultimii 30 de ani.

În baza analizei acestor cazuri, teratoamele au fost localizate în oment, acest lucru este legat de rolul unic defensiv al marelui epiploon în inflamația intraabdominală și formarea de adeziune, implantarea secundară a ovarului autoamputat. Ushakov și colab. [46] raportează că teratoamele epiploice pot proveni din deplasarea celulelor germinale și apar într-un ovar supranumerar situat, de obicei, în epiploon sau rezultă dintr-un ovar autoamputat. În ceea ce privește implicarea locului de amputație, s-a observat participarea egală atât a părții drepte, cât și celei stângi de ovar (fiecare dintre ele, în 8 cazuri, observând 16 cazuri în total) [46].

Dimensiunea tumorii variază în limite largi, de la 2 cm în diametru la dimensiunea maximă de 85 x 75 x 55 cm. În cazul prezentat de către Yoshida A. și colab. [49], ovarul stâng atrofic a fost unul dintre cauzele diagnosticului incorect preoperator al teratomului omental. Cauza ovarului atrofic stâng a fost neclară, căci pacienta a avut ciclul menstrual regulat fără dereglări hormonale. În rapoartele anterioare, trei dintre aceste cazuri au fost complicate de aplazia sau hipoplazia de ovar. Unul dintre cele trei cazuri a avut localizare bilaterală, iar celelalte două cazuri – unilaterală. Ovarul atrofic stâng, în cazul de față, sugerează posibilitatea autoamputării ovariene.

Rapoartele anterioare ale teratomului chistic matur al omentului nu au prezentat markeri tumorali preoperatori pozitivi. În cazul prezentat de către Yoshida A., [49], markerii serici CA-125, CA 19-9 și CEA au fost pozitivi și preoperator, devenind negativi postoperator. Este bine cunoscut faptul că CA 19-9 pozitiv este adesea observat în cazul teratomului chistic matur ovarian. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma posibila semnificație a markerilor tumorali în teratomul matur al omentului.

Caracteristica generală a pacienților cu chist dermoid ovarian parazită

Autorul, anul	Vârsta	Sexul	Dimensiunile tumorii (cm)	Localizarea	Histologia
Compton AA et al., (1985)	39	F	8x7	Oment	Teratom chistic matur
Leno C. et al., (1987)	66	F	8x6x6	Oment	Chist dermoid cu sebacee cu dinte
Mercer L. et al., (1987)	34	F	18,5x12x8,5	Oment	Teratom chistic matur
Ralls PW. et al., (1987)	45	F	5x5	Oment	Teratom chistic matur
Spurney RF, et al., (1987)	12	F	30x15x19	Oment	Teratom imatur
Deppe G. et al., (1988)	31	F	11x8x7	Oment	Teratom solid matur
Drut R. et al., (1990)	2	B	5x5x4	Oment	Teratom solid matur
Smith R. et al., (1990)	68	F	6x5	Oment	
Besser M. et al., (1992)	47	F	7x5x4	Oment	Teratom chistic
Kriplani A. et al., (1995)	45	F	7x6	Oment	Chist dermoid
Ushakov FB. et al., (1995)	36	F	10x9	Mezenter	Teratom chistic matur
Furuhashi M, et al., (1997)	28	F	7,5x6,5	Oment	Teratom chistic
Mazumdar A et., (1997)	50	F	12x10, 4x2	Oment	Chisturi dermoide multiple cu păr, cartilaj, oase
Moon WJ. et al., (1997)	57	F	8x8x7	Oment – ficat	Teratom chistic
	53	F	16x8x13	Colonul ascendant – Oment	Teratom chistic
Ollapallil J et al., (2002)	46	F	10x4x3	Oment	Teratom chistic matur
Guleria K. et al., (2002)	50	F	10x10	Oment-colon	Teratom chistic matur
Pfitzman R. et al., (2004)	36	F	9x3	Oment	Chist dermoid
Yoshida A. et al., (2005)	36	F	5x4x4	Oment	Teratom chistic matur
Kusaka M et al., (2007)	24	F	5x4	Spațiul Douglas	Teratom chistic matur
Takeda A. et al., (2012)	26	F	NR	Spațiul Douglas	Chist dermoid
Chitrakar NS. et al., (2015)		F	11x11x6	Oment	Teratom chistic matur
Kakuda M. et al., (2015)	41	F	4	Spațiul Douglas	Chist dermoid

NR – Not Recorded (nu au fost înregistrate).

Kusaka și colab. [20] au diagnosticat un ovar autoamputat în fornixul posterior în timpul unei laparoscopii pentru o formațiune pelviană. În cazul prezentat, pacienta a avut antecedente de dureri abdominale acute în timpul perioadei de adolescență, când, probabil, a avut loc după o torsiune de ovar, conducând astfel la amputare, formarea teratomului și migrație. Remarcăm faptul că pacienta a rămas asimptomatică pe parcursul acestei perioade, iar sarcina ei a decurs fără complicații, fără obstrucția funcției de reproducere. În cazul în care nașterea ar fi fost pe cale vaginală, diagnosticul de ovar autoamputat putea fi ratat, provocând, astfel, complicații cum ar fi: torsiunea, peritonita sau transformarea malignă, o complicație extrem de rară, dar posibilă [34].

Khoo și colab. [16] au descris chistul dermoid parazită în spațiul Douglas ca o posibilă cauză a amputării. Ushakov și colab. [46], de asemenea, au descris 2 teratoame epiploice parazitare, care provin dintr-un chist ovarian dermoid, ce a suferit o torsiune, o autoamputare și implantare epiploică.

O detașare a teratomului ovarian poate, de asemenea, să apară fără torsiune anexială. S-a sugerat că poate avea loc formarea de aderențe cu neovascularizare între tumoră și epiploon [41]. Ar trebui de menționat

că diagnosticul preoperator al ovarelor autoamputate nu a fost stabilit, toate cazurile au fost diagnosticate în timpul unei laparoscopii sau laparotomii.

În literatura de specialitate, au fost raportate cazuri de amputare fără formarea paralelă a teratoamelor. Peh și colab. [33] au efectuat o analiză narativă a 20 de cazuri de ovar autoamputate. În ceea ce privește localizarea ovarului migrat, în nouă cazuri acesta a fost atestat în pelvis, inclusiv într-un caz – în fornixul posterior. În șapte cazuri – în jumătatea superioară a cavității abdominale. Cercetătorii au raportat că toate aceste tumori au fost aderate fie la epiploon, fie la mezenter. Cu toate acestea, diagnosticul histopatologic sigur nu a fost menționat în toate cazurile, formațiunea ectopică era compusă, de obicei, din țesut necrotizat cu calcificare.

Separarea teratomului ovarian poate avea loc și fără torsiune anexială. S-a sugerat că ar putea să apară în urma formării aderențelor cu neovascularizare între tumoră și epiploon [2, 41]. De asemenea, a fost sugerată ideea că mișcarea/împingerea tumorii din zona pelviană ar fi fost provocată de un uter miomatos masiv [38].

Ruptura teratomului chistic ovarian în cavitatea abdominală poate să producă o peritonită de tip

granulomatos compus din multipli noduli, chisturi și aderențe. Fragmente mici de teratom ovarian se pot implanta pe epiploon așa cum a fost descris anterior [18]. De regulă, implanturile epiploice secundare nu conțin țesut ovarian [15]. Au fost, de asemenea, raportate implanturi omentale extragonadale de teratom solid matur, dezvăluind un nodul încapsulat chistic cu țesutul tiroidian matur.

Până în prezent, în literatura anglo-saxonă au fost relevate 3 cazuri ale teratomului în spațiul Douglas. Lefkowitz și colab. au raportat primul caz în anul 1978, la o femeie care acuza retenție urinară. Din motiv că a fost suspectat uter fibromatos, s-a realizat laparotomie și a fost găsit un teratom chistic benign în spațiul recto-uterin Douglas [23].

A fost raportat un caz rar de un teratom parazită, care a fost găsit accidental într-o hernie inghinală directă la o femeie în vârstă de 66 de ani [39]. În literatura de specialitate nu s-a atestat, la această grupă de vârstă, un caz similar de chist dermoid parazită.

O revizuire extinsă a literaturii de specialitate disponibile a demonstrat aproximativ 30 de cazuri de ovare supranumerare, în special la adulți. Până la etapa actuală au fost constatate două cazuri de ovar supranumerar la o fetiță de 5 și la alta de 4 ani. [11, 17].

Ovarul ectopic este o anomalie ginecologică extrem de rară, cu etiologie incertă, raportată inițial de către Wharton în anul 1959. [48]. În literatura internațională de specialitate, există și alte definiții ale acestei entități clinice: ovar accesoriu, ovar supranumerar și sindromul ovarian implantat. Incidența ovarului ectopic nu poate fi estimată cu exactitate din cauza existenței a mai multor cazuri clinice asimptomatice. Autoamputarea ovariană este o complicație patologică a torsiunii ovariene, care poate condiționa formarea unui ovar ectopic. În cele mai multe cazuri, acestea apar după torsiunea unei formațiuni ovariene, în special a chistului dermoid. Totuși etiologia ovarului ectopic este imprecisă. Lachman și Berman au divizat originea ovarului ectopic în subclasificări: implant postchirurgical, implant postinflamator și tipic embriologic [21]. Peitsidou A. și colab. au descris un caz al unui ovar cu chist dermoid autoamputat, depistat în fornixul posterior al vaginului incidental în timpul unei operații cezariene. La examenul histologic, el conținea, țesut ovarian viabil [34].

Examenul patologic al tumorilor epiploice relevă, de obicei, un model tipic al teratomului chistic benign cu conținut de păr, sebacee și dinți. La examenul microscopic a fost observată o infiltrație limfocitară în peretele chistului și prezența calcificărilor, ceea ce denotă ischemie și inflamație. Au fost raportate doar două cazuri de teratom imatur epiploic primar [32, 42].

Manifestarea clinică a acestor tumori este variabilă. Durerea abdominală a fost principalul simptom al teratoamelor omentale. [34, 46]. Durerea a fost în cea

mai mare parte localizată la nivelul abdomenului inferior. De asemenea, trebuie remarcat faptul că, în unele cazuri, sindromul doli s-a păstrat de-a lungul anilor [20]. Uneori, prezentarea clinică a reflectat compresiunea organelor intraabdominale adiacente de tumoră. În alte cazuri, simptomele au simulat ulcerul gastric [13, 26] și au dispărut după îndepărtarea tumorii. O altă prezentare neobișnuită a fost neuropatia lumbosacrală datorită compresiunii plexului lombosacral de teratomul epiploic situat în pelvis [24]. Datorită ascitei, distensia abdominală poate fi primul simptom în cazul teratomului imatur [42]. O treime din cazuri au fost asimptomatice și au fost observate la momentul apendicectomiei [6], operației cezariene [34], examenelor ginecologice [5, 27, 37, 41], în timpul diagnosticului de rutină în legătură cu alte probleme medicale [38] sau la autopsie [15].

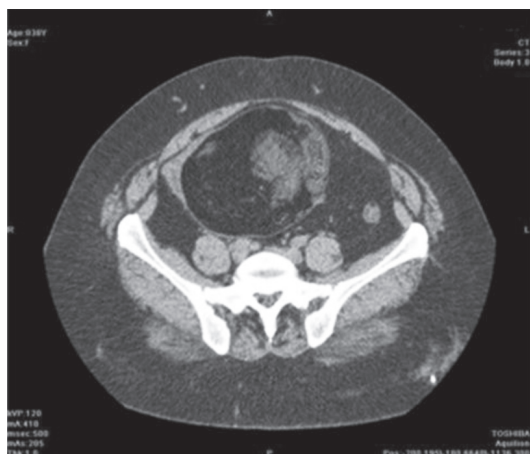
La examenul fizic, teratomul omental este, de obicei, palpat ca o masă abdominală rotundă mobilă. Mobilitatea este cea mai tipică caracteristică pentru acest tip de tumoare. Localizarea poate varia de la o tumoare pelviană, care simulează o masă anexială [24], la o masă periombilicală sau din regiunea cavității abdominale superioare [38]. De fapt, teratoamele omentale își pot schimba localizarea la examenele ulterioare. [3].

Diagnosticul. La examenul cu raze X, teratomul epiploon se poate vizualiza ca o masă radioopacă [12, 26], uneori cu calcificări [2, 5, 8, 47], dar poate fi, de asemenea, radiotransparentă [28]. De obicei, rezultatul examenului irigografic cu dublu contrast este negativ, deși nu se exclude probabilitatea prezenței patologiei date caracterizată printr-un defect de umplere netedă, datorită compresiunii intestinului de către tumoră [27, 28].

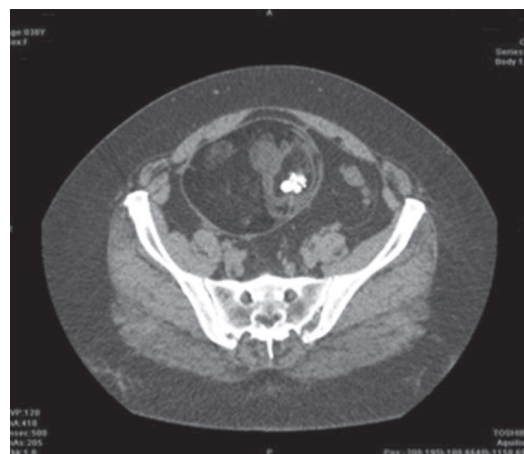
Ultrasonografia abdominală sau pelviană dezvăluie o tumoră care are caracteristicile unui teratom. Un rol important îl are Dopplerul, ce oferă informații cu privire la localizarea tumorii atât în epiploon, cât și în pelvis [38]. Tomografia computerizată poate fi, de asemenea, de mare folos în diagnosticul și localizarea acestor tumori [38] (**Fig. 1 a,b**)

Diagnosticul preoperator de localizare al teratoamelor omentale nu a fost stabilit corect niciodată. Tumorile au fost interpretate ca formațiuni abdominale [3, 22, 37, 42], tumori pelviene [24], tumori ovariene [30, 32], chisturi dermoide [27], litiază biliară asimptomatică [5], cancer de stomac [28], metastaze de cancer de stomac [2] sau chist hidatic calcificat [26].

Intervenția chirurgicală reprezintă tratamentul de bază al chisturilor dermoide parazitare. În majoritatea cazurilor, în timpul intervenției chirurgicale au fost găsite aderențe intraperitoneale. Procedura chirurgicală efectuată pentru teratomul matur al omentului a constat din disecția tumorii din epiploon [5, 37] sau rezecția cu omentectomie parțială [2, 3, 19, 41]. În unele cazuri, excizia tumorii a fost imposibilă din cauza aderențelor severe, de aceea marsupializarea poate



(Proiecție axială): a) Teratom parazitar omental



b) structuri dentale în teratomul parazitar

Fig. 1 Tomografie computerizată

fi o procedură eficientă și, de obicei, se termină într-o perioadă limitată de drenaj [28]. În ultimii ani, există o creștere a publicațiilor privind îndepărtarea laparoscopică a acestor formațiuni [16, 20, 40, 43, 45].

Comportamentul biologic și potențialul malign al teratoamelor omentale imature este necunoscut. Ordonez și colab. [32] au sugerat că toate teratoamele omentale imature trebuie considerate drept potențial maligne. Ei au descris un teratom epiploonic, format, în mare parte, din stromă imatură mezenchimală mixoid la o femeie în vârstă de 22 de ani. Tratamentul a constat din rezecția chirurgicală completă a tumorii, radioterapie și chimioterapie combinată postoperatorie. După patru ani de la tratament, recidive ale tumorii nu s-au constatat. Spurney și McCormack [42] au raportat un caz de teratom epiploonic imatur cu o componentă proeminentă neuroectodermică primitivă la o fată de 12 ani. Pacienta a fost supusă unei excizii complete a tumorii și chimioterapiei postoperatorii timp de un an. În șase luni de supraveghere, nu a existat nici o dovadă de recidivă a tumorii sau metastază.

Concluzie. Se pare că cele mai multe chisturi dermoide epiploice provin din autoamputarea unor tumori anexiale și implantarea pe oment. Diagnosticul se realizează, în general, prin ecografie și tomografie computerizată, dar localizarea exactă a tumorii este extrem de dificilă, astfel Dopplerul color poate fi de ajutor în acest scop. Merită de menționat faptul că constatarea absenței unilaterale a anexei în timpul laparotomiei ar trebui să determine chirurgul la explorarea cavității abdominale a pacientei pentru depistarea sau neidentificarea tumorii ovariene autoamputate și implantate.

Bibliografie:

1. Ayhan A, Aksu T, Develioglu O, et al. Complications and bilateraliattachments ty of mature ovarian teratomas [clinicopathological evaluation of 286 cases]. Aust New Zealand J Obstet Gynaecol 1991;31(1):83-5.

2. Bell DA, Demopoulos RI. Benign cystic teratoma in the omentum: a mechanism of its development. Diagn Gynecol Obstet 1980;2(3):205-8.

3. Besser M, Posey D. Cystic teratoma in a supernumerary ovary of the greater omentum. A case report. J Reprod Med 1992;37(2):189-93.

4. Chitrakar NS, Suwal S., Neupane S. Bilateral Ovarian Teratoma: One Parasitic Twisted In-situ and Another Parasitic at the Hepato Renal Space. J Nepal Health Res Counc. 2015;13(30):166-8.

5. Compton AA, Tandan A, Fleming WP. Coexistent benign teratomas of the omentum and ovary. A case report. J Reprod Med 1985;30(3):209-10.

6. d'Abreu AL. A dermoid cyst of the great omentum with unusual attachments. Br J Surg 1934;22:390

7. Deppe G, Malviya VK, Jacobs AJ. Extragonadal, mature, solid teratoma with omental implants. A case report. Reprod Med. 1988;33(9):792-4.

8. Drut R, Drut RM, Vollaro F. Mature cystic teratoma of the greater omentum [letter]. Pediatr Pathol 1990;10(6):1033-5.

9. Furuhashi M, Katsumata Y, Oda H, Imai N Cystic teratoma of the greater omentum: a case report and review of the literature. J Obstet Gynaecol Res. 1997;23(4):359-63.

10. Guleria K, Sahu B, Suneja A, Yadav P, Agarwal N. Parasitic ovarian dermoid tumour. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2002;42(5):558-9.

11. Gupta R., Verma S., Bansal K., Jain V. Mature teratoma in a supernumerary ovary in a child: report of the first case. J Pediatr Adolesc Gynecol 2016;29(1):e5-7.

12. Hogan ML, Barber DD, Kaufman RH. Dermoid cyst in supernumerary ovary of the greater omentum. Report of a case. Obstet Gynecol 1967;29(3):405-8.

13. Judd ES, Fulcher OH. Dermoid cyst of the abdomen. Surg Clin North Am 1933;13:835

14. Kakuda M., Matsuzaki S., Kobayashi E., Yoshino

K., Morii E., Kimura T. Case of Extragonadal Teratoma in the Pouch of Douglas and Literature Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(7):1311-7.

15. Kearney MS. Synchronous benign teratomas of the greater omentum and ovary. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90(7):676-9.

16. Khoo CK, Chua I, Siow A, Chern B. Parasitic dermoid cyst of the pouch of Douglas: a case report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(6):761-3.

17. Kini H, Baliga PB, Pai KG: Supernumerary ovary associated with Wilms' tumor. *Pediatr Surg Int* 1998; 13(1):67-8.

18. Kommos F, Emond J, Hast J, Talerman A. Ruptured mature cystic teratoma of the ovary with recurrence in the liver and colon 17 years later. A case report. *J Reprod Med* 1990;35(8):827-31.

19. Kriplani A, Takkar D, Karak A, Ammini A. Unexplained absence of both fallopian tubes with ovary in the omentum. *Arch Gynecol Obstet* 1995;256(2):111-3.

20. Kusaka M, Mikuni M. Ectopic ovary: a case of autoamputated ovary with mature cystic teratoma into the cul-de-sac. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(3):368-70.

21. Lachman MF, Berman MM. The ectopic ovary. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(3):233-5.

22. Lazarus JA, Rosenthal AA. Synchronous dermoid cyst of great omentum and ovary. *Ann Surg* 1931;93:1269.

23. Lefkowitz JH, Fenoglio CM, Richart RM. Benign cystic teratoma of the retrouterine pouch of Douglas. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(7):818-820

24. Leno C, Combarros O, Berciano J. Lumbosacral plexopathy due to dermoid cyst of the greater omentum. *Postgrad Med J* 1987;63(735):45-6.

25. Mazumdar A, Vaiphei K, Verma GR. Multiple dermoid cysts of the omentum. *Trop Gastroenterol.* 1997;18(4):192-3.

26. McNeill Love RJ. Dermoid cyst simulating gastric ulcer. *Br J Surg* 1930;18:339

27. Mercer L, Toub D, Cibil S. Tumors originating in supernumerary ovaries. *J Reprod Med* 1987;32(12):932-4.

28. Meyer K, Shapiro P. Dermoid cyst of the lesser omental bursa. *Am J Surg* 1935;17:551

29. Moon W, Kim Y, Rhim H, Koh B, Cho O. Coexistent cystic teratoma of the omentum and ovary: report of two cases. *Abdom Imaging.* 1997;22(5):516-8.

30. Mumey N. Dermoid cysts of the great omentum. *Am J Surg* 1928;5:56.

31. Ollapallil J, Werapitiya SB, Irukulla S, Gunawardena ID. Benign cystic teratoma of the omentum. *ANZ J Surg.* 2002;72(1):67-8

32. Ordonez NG, Manning JT, Ayala AG. Teratoma of the omentum. *Cancer* 1983;51:955-8.

33. Peh WC, Chu FS, Lorentz TG. Painful right iliac fossa mass caused by a migrating left ovary. *Clin Imaging* 1994;18(3):199-202.

34. Peitsidou A, Peitsidis P, Goumalatsos N, Pappaspyrou R, Mitropoulou G, Georgoulis N. Diagnosis of an autoamputated ovary with dermoid cyst during a Cesarean section. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1294.e9-12.

35. Peterson WF, Prevost EC, Edmunds FT, et al. Benign cystic teratomas of the ovary. A clinico-statistical study of 1007 cases with a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1955;70(2):368-82.

36. Pfizmann R, Klupp J, Krenn V, Neuhaus P. A dermoid cyst in the greater omentum as a rare epigastric tumor. *Z Gastroenterol.* 2004;42(2):153-5.

37. Printz JL, Choate JW, Townes PL, Harper RC. The embryology of supernumerary ovaries. *Obstet Gynecol* 1973;41(2):246-52.

38. Ralls PW, Hartman B, White W, et al. Computed tomography of benign cystic teratoma of the omentum. *J Comput Assisted Tomogr* 1987;11(3):548-9.

39. Shetty N. S., Vallabhaneni S., Patil A., Babu M. M., Unreported location and presentation for a parasitic ovarian dermoid cyst in an indirect inguinal hernia. *Hernia* 2013;17(2):263-265.

40. Sinha R, Sundaram M, Lakhota S. Multiple intraabdominal parasitic cystic teratomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(6):789-91.

41. Smith R, Deppe G, Selvaggi S, Lall C. Benign teratoma of the omentum and ovary coexistent with an ovarian neoplasm. *Gynecol Oncol* 1990;39(2):204-7.

42. Spurney RF, McCormack KM. Immature omental teratoma. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111(8):762-4.

43. Takeda A, Imoto S, Mori M, Yamada J, Nakamura H. Early abdominal pregnancy complicated by parasitic dermoid cyst: diagnosis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and management by laparoscopic single-site surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(5):647-50.

44. Thornton K, Doran. Dermoid cyst. *Am J Obstet.* 1881; 19: 697

45. Tokunaga M, Seta M, Yamada M, Nishio M, Yamamoto K, Koyasu Y. Coexistent dermoid cysts of the pouch of the Douglas and ovary resected by laparoscopy. *Asian J Endosc Surg.* 2012;5(1):31-3.

46. Ushakov FB, Meirou D, Prus D, Libson E, BenShushan A, Rojansky N. Parasitic ovarian dermoid tumor of the omentum-A review of the literature and report of two new cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;81(1):77-82.

47. Warfield JOJ. Omental dermoid cyst. *Am Surg* 1956;22(7):652-6.

48. Wharton LR. Two cases of supernumerary ovary and one of accessory ovary, with an analysis of previously reported cases. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1101-19

49. Yoshida A, Murabayashi N, Shiozaki T, Okugawa T, Tabata T. Case of mature cystic teratoma of the greater omentum misdiagnosed as ovarian cyst. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(5):399-403.



© Prof. Dr. Silvia-Maria Stoicescu, Dr. Doina Broscăuncianu, Dr. Valentina Craveț, Dr. Mihai C.

Prof. Dr. Silvia-Maria Stoicescu^{1,2}, Dr. Doina Broscăuncianu¹, Dr. Valentina Craveț¹, Dr. Mihai C.
**INFECȚII NOZOCOMIALE -AGENȚI ETIOLOGICI LA PREMATUREI
CU VÂRSTA DE GESTAȚIE < 32 SĂPTĂMÂNI**

¹*Spital Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Polizu” secția neonatologie, București
Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”*

²*Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Facultatea de Medicină (Disciplina Obstetrică-Ginecologie) și*

Facultatea de Moașe și Asistență medicală (Disciplina Pediatrie centrată pe nou-născut)

Introducere. Morbiditatea prin infecții nozocomiale, dificil de evaluat datorită tendințelor de supraevaluare (colonizarea des interpretată ca infecție) sau de subevaluare (infecții nozocomiale nedeclarate) este o preocupare permanentă în neonatologie.

Scop. Diminuarea morbidității și mortalității neonatale.

Obiective. Identificarea agenților etiologici ai infecțiilor nozocomiale survenite la prematuri cu vârsta de gestație < 32 săptămâni.

Material și metodă. Studiu retrospectiv al prematurilor îngrijiți în anul 2015 în Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” - spitalul de Obstetrică Ginecologie – departamentul de neonatologie „Polizu”.

Rezultate. Prematurii cu vârsta de gestație < 32 săptămâni, reprezintă mai mult de 1/3 din totalul prematurilor îngrijiți. Majoritatea infecțiilor nozocomiale au fost determinate de bacterii Gram negative (*Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Serratia*) sau Gram pozitive (*Staphylococcus aureus*).

Concluzii. Diminuarea morbidității și a mortalității neonatale, a duratei de spitalizare și implicit a costurilor determinate de infecțiile nozocomiale, impun măsuri de prevenție rigurose aplicate, prima dintre acestea fiind igiena mâinilor.

Prof. Silvia-Maria Stoicescu MD^{1,2}, Doina Broscăuncianu MD¹, Valentina Craveț MD¹, Mihai C. MD¹
**ETIOLOGICAL AGENTS OF HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS IN PREMATURE BABIES
WITH GESTATIONAL AGE LESS THAN 32 WEEKS**

*1 The National Institute for The health of the Mother and Child Alessandrescu-Rusescu, Neonatology Department,
Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology “Polizu” Bucharest*

*2 Carol Davila University of Medicine and Pharmacy (Obstetrics and Gynecology Department) and
The College of Nursing and Midwifery, Bucharest*

Introduction (Background). Nosocomial infections are a constant concern in neonatology, seeing the difficulty to evaluate the real incidence – either amplified (colonisation falsely interpreted as infection) or underestimated (hospital acquired infection remained unreported)

Purpose. To diminish the neonatal morbidity and mortality

Objectives. To identify the infectious agents in hospital-acquired infections of the premature babies with GA under 32 weeks of gestation.

Material and methods. Retrospective study realised in „The National Institute for the Health of the Mother and Child Alessandrescu-Rusescu, Polizu Hospital of Gynecology” regarding premature babies cared in the neonatology department during the year 2015.

Results. Premature babies with GA under 32 weeks of gestation represents more than 1/3 of the number of premature babies born in our hospital. Most of the nosocomial infections have been caused by either Gram negative (*Enterobacter spp*, *E.Coli*, *Serratia*) or Gram positive (*Staphylococcus aureus*) bacteria.

Conclusions. Lowering the neonatal morbidity and mortality, reducing the length of hospital stay and by that the costs associated with nosocomial infections, do demand strict preventive measures, first of which should be hand hygiene.

Paladi Elena, Mariana Sprincean
THE CLINICAL POLYMORPHISM MANIFESTATION IN TUBEROUS SCLEROSIS
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

Key words: Tuberous sclerosis, genetic disorders, hamartomas, developmental delay

Background: Tuberous sclerosis (TS) is a rare genetic disorders with an autosomal dominant pattern of inheritance, variable expressivity that causes benign tumors to grow in brain and other vital organs such as the kidneys, heart, eyes, lungs and skin. It is caused by a mutations of genes TSC1 (encodes for the protein hamartin, located on chromosome 9q34) or TSC2 (TSC2 encodes for the protein tuberlin, located on chromosome 16q13.3).

Aim of the study: The importance of clinical and genetic approaches is determined by understanding the disease mechanism for this genetic conditions and it's importace into establish an early clinical diagnostic.

Abstract: A 10 year old girl reported to Central of Reproductive Health and Medical Genetics with seizures. Mother gave a history of mental retardations and epilepsy since 3 year. The patient is under regular treatment for the epilepsy. The girl was born at 39 weeks of gestational age, weighed 3200 g had 52 cm long, a cranial circumference of 32 cm. The clinical examinations revealed white spots on the arms, lumbar region and on the upper part oh the right thorax. Multiple dark macular (confetti-like) lesions and a giant hamartoma formation were seen on the lumbosacral region of the spain.

In family history was found that first child shows similar manifestations but into a milder form.

A provisional diagnosis of Tuberous Sclerosis was established by clinical manifestations. Cerebral magnetic resonance showed hyperostosis of the skull bones and cyst of septum pellucidum. A lumbosacral magnetic resonance showed massive volume formation in soft tissues with lipid-rich content.

Conclusion: It is not uncommon for patients with TS to have syntoms or signs that do not lead to immediate diagnosis. In some cases, the diagnosis is delayed for prolonged period of time. Early diagnosis is very important for through clinical and radiological evaluation, continuous monitoring of symptoms, family planning, genetic counselling and reduction in morbidity and mortality rate.

Dr. Popovici Anca Raluca, Dr. Cobuz Maricela
INFECTIE NOSOCOMIALA LA NOU NASCUT PREMATUR

Se prezintă cazul unui nou-născut prematur, extras prin operație cezariană, vârsta de gestație 29 de săptămâni, care prezintă de la naștere sindrom de detresă respiratorie formă severă, pentru care se instituie suport ventilator și se administreaza profilactic Curosurf, cu evoluție favorabilă. Ca o complicație a spitalizării prelungite, se constată apariția unei infecții nosocomiale cu germeni de spital (*Pseudomonas aeruginosa* si Streptococ beta-hemolitic de grup B), care evoluează spre septicemie. Se inițiază tratament cu antibiotic conform antibiogramei, fără complianță terapeutică, motiv pentru care se consideră alternativa continuării tratamentului cu Meronem si Amikacina, ce determină ameliorarea treptată a stării generale și normalizarea parametrilor de laborator.

Dr. Popovici Anca Raluca, Dr. Cobuz Maricela
HOSPITAL-AQUIRED INFECTION IN A PREMATURE NEWBORN

We present the case of a VLBW premature newborn, first twin, Caesarian section, with a gestational age of 29 weeks that develops since birth severe neonatal respiratory distress syndrome, mechanically ventilated, that received prophylactic Curosurf, with cardio-pulmonary favorable clinical evolution. As a complication, develops hospital-acquired infection with *Pseudomonas aeruginosa* and Group B Streptococcus that escalades to a bloodstream infection. We initiated the treatment under antibiotic sensitivity, without any therapeutic compliance. We considered treatment with Meronem and Amikacin, that slowly improves the clinical status and normalizes laboratory parameters.

Camelia Husac, Luminita Apostu, Bettina Ionita, Pusa Radu, Melania Zavatchi,
Cerasela Munteanu, Mihaela Cristei, Adina Alexa
MANIFESTĂRI NEUROLOGICE CLINICE ȘI PARACLINICE PENTRU ASFIXIA PERINATALĂ
Spitalul Judetean de Urgenta Bacau, Sectia Neonatologie

Introducere: Asfixia perinatală este o afecțiune încă des întâlnită în practica curentă. Cele mai greu de evaluat și de tratat manifestări sunt cele neurologice, impactul suferinței neurologice pe termen lung fiind unul cu multiple implicații atât pentru pacient cât și pentru cei incluși în asistența la naștere.

Material și metodă: Am efectuat un studiu retrospectiv pe 65 de nou-născuți în perioada 1.01.2015 - 1.01.2016. Parametrii evaluați au fost: vârsta de gestație, tipul nașterii, greutatea la naștere, scorul Apgar, pH la naștere și în dinamica, ecografia transfontanelară, glicemia, probele hepatice și renale, culturi.

Rezultate: În perioada analizată au fost un număr de 65 de nou-născuți cu diagnosticul de asfixie din care doar 12 cu asfixie severă, care cuprinde toate criteriile pentru aceasta patologie ($ph < 7$, Apgar la 1 min = 3 care se menține și ulterior, modificări neurologice și ale altor organe). Restul au fost hipoxii perinatale sau, după vechea nomenclatură, asfixii ușoare și medii. S-a constatat că și formele mai ușoare sau hipoxiile s-au însoțit de manifestări neurologice care se mențin pe parcursul internării: tonus 80% modificat, reflexe diminuate (73,8%) însoțite și de modificări ale ETF (15,38% prezintă hemoragii intraventriculare; 4,65% ulterior leucomalacie; 7,69% edem cerebral, alte manifestări, de tipul dilatațiilor ventriculare: 7,6%).

Nou-născuții cu asfixie severă prezintă semnele de suferință cele mai importante cu decerebrare - 2 cazuri (3%), convulsii generalizate tonico-clonice - 4 cazuri (6,1%) și tulburări de tonus și reflexe.

Concluzii: Asfixia severă dă cel mai adesea complicații neurologice severe, dar aceste complicații neurologice moderate au fost întâlnite și în formele de hipoxie perinatală.

Camelia Husac, Luminita Apostu, Bettina Ionita, Pusa Radu, Melania Zavatchi,
Cerasela Munteanu, Mihaela Cristei, Adina Alexa
CLINICAL AND PARACLINICAL NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS FOR PERINATAL ASPHYXIA
Bacau County Emergency Hospital, Neonatology Department

Introduction: The perinatal asphyxia is a common disorder still occurring in current practice. The neurological manifestations are the most difficult to be assess and treat; the impact of long-term neurological distress has multiple implications both for the patient and for those involved in the assistance at the birth process.

Material and methods: We undertook a retrospective survey on 65 newborn infants during 2015 and January, 1st, 2016. The features assessed during the survey involved: gestational age, type of birth, birth weight, Apgar score, pH at birth and in dynamics, cranial ultrasound, glucose levels, hepatic and renal samples and cultures.

Results: During the analyzed period there were 65 newborn infants diagnosed with asphyxia, but only 12 of them with severe asphyxia and showing all the criteria for severe asphyxia ($ph < 7$, Apgar at 1 minute = 3 that is constant, neurological changes). The rest of them were perinatal hypoxias or according to the old terminology mild and moderate asphyxias. It was found that even the milder forms or the hypoxias were accompanied by neurological manifestations that remained constant over the hospitalization period: the tonus 80% modified, diminished reflexes (73.8%) also accompanied by changes of cranial ultrasound (15.38% showing intraventricular hemorrhages; 4.65% further leukomalacia; 7.69% cerebral edema, other manifestations - ventricular dilatations: 7.6%).

Neonates diagnosed with severe asphyxia show the most important disorder signs with decerebration - 2 cases (3%), generalized tonic-clonic convulsions: - 4 cases (6.1%) and tonus and reflex disorders.

Conclusions: Severe asphyxia most frequently generates severe neurological complications, but these moderate neurological complications were also encountered in the forms of perinatal hypoxia.

Stamatina M.¹, Zonda G. I.¹, Moscalu M.², Păduraru L.¹
**ESTE COLONIZAREA CU KLEBSIELLA PRODUCĂTOARE DE BLSE UN MOTIV
DE ÎNGRIJORARE PENTRU SECȚIILE DE TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ?**

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, Departamentul Medicină Mamei și a Copilului

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, Departamentul Informatică Medicală și Biostatistică

Cuvinte cheie: klebsiella BSLE, sepsis neonatal, antibioretistență

De la introducerea lor în practică, cefalosporinele de generația a III-a au fost utilizate excesiv în spitalele din toată lumea. Utilizarea intempestivă a condus la selectarea tulpinilor rezistente de *Klebsiella*, scăzând eficiența acestor antibiotice. Beta-lactamazele cu spectru extins (BLSE) sunt enzime mediate prin plasmide, care hidrolizează peniciline, cefalosporine și aztreonamul (un monobactam), conferind rezistență la toate aceste clase de antibiotice. Aceste plasmide poartă de asemenea și alte gene ce conferă rezistență la alte antibiotice incluzând aminoglicozide, cloramfenicol, sulfonamide, trimetoprim și tetraciclone, astfel că baciliile gram-negativi care le produc sunt multidrog rezistenți. Mai mult, aceste plasmide sunt elemente genetice mobile, putând fi transmise *in vivo* între baciliile gram-negativi din specii diferite. În ultimul deceniu, dintre gram-negativii producători de BLSE, *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae* s-au remarcat ca și agenți patogeni implicați în infecții severe de spital, dar și comunitare. Procentul mare de tulpini producătoare de BLSE izolate de la pacienți tratați în ambulatoriu și în unități de primire urgențe ar trebui să constituie un semnal de alarmă pentru medicii din sistemul de asistență primară privind consecințele prescrierii necontrolate a cefalosporinelor cu administrare orală precum cefuroxim. De asemenea, un semnal de alarmă privind probabilitatea tulpinilor producătoare de BLSE, îl constituie și infecțiile care nu răspund la antibioticele de primă linie, precum amoxicilina. Gravidele cu astfel de infecții prezintă risc crescut de a da naștere unor copii infectați sau doar colonizați cu tulpini de bacili gram-negativi producători de BLSE. Acești pacienți pot dezvolta rapid sepsis având o rată de mortalitate semnificativ mai mare comparativ cu cei la care s-au izolat tulpini non-BLSE. Problemele asociate cu producerea de BLSE includ multirezistența la antibiotice, detecția dificilă, opțiuni terapeutice limitate și mortalitate crescută. Prevenția rămâne o prioritate semnificativă în controlarea apariției și răspândirii organismelor producătoare de BLSE, o măsură esențială constituind-o administrarea judicioasă a antibioticelor. Unul din factorii de risc care ar putea fi modificat este scăderea utilizării cefalosporinelor de generația a III-a în paralel cu folosirea imipenemului sau a meropenemului în asociație cu amikacină sau piperacilin-tazobactam pentru tratamentul infecțiilor severe cu gram-negativi multirezistenți. Pe de altă parte, deși carbapenemele sunt cele mai potrivite opțiuni pentru infecțiile cauzate de tulpinile producătoare de BLSE, utilizarea excesivă a acestora poate duce la dezvoltarea rezistenței și a altor organisme gram-negative. Astfel, restricționarea utilizării cefalosporinelor de generația a III-a concomitent cu implementarea măsurilor de control a infecțiilor, rămân deocamdată cele mai eficiente metode de a controla și reduce răspândirea tulpinilor producătoare de BLSE.

Stamatina M.¹, Zonda G. I.¹, Moscalu M.², Păduraru L.¹
**IS COLONISATION WITH ESBL PRODUCING KLEBSIELLA A REASON FOR CONCERN
FOR NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS?**

¹ University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa” Iași, Department of Mother and Child Care

² University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa” Iași, Department of Medical Informatics and Biostatistics

Key words: ESBL klebsiella, neonatal sepsis, antibioretistance

Ever since they have been introduced in clinical practice, third generation cephalosporins have been extensively used in hospitals all over the world. The consequence of their excessive use was the emergence of *Klebsiella* species that have developed resistance to their action. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) are plasmid mediated enzymes that hydrolyze penicillins, cephalosporins and aztreonam (a monobactam), making them resistant to all these antibiotics. Also, these plasmids carry other genes that provide resistance to other antibiotics like aminoglycosides, chloramphenicol, sulfonamides, trimethoprim and tetracyclines, making these bacteria multiresistant. Moreover, these plasmids are mobile genetic elements that can be transmitted *in vivo* between different species of gram-negative organisms. During the last decade gram-negative bacteria producing ESBL, especially *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* have emerged as pathogens causing severe nosocomial and community infections. The high percentage of ESBL producing isolates from outpatient clinics and emergency

departments should alert the primary care physicians regarding the consequences of uncontrolled prescription of oral cephalosporins like cefuroxime. Also, another warning sign regarding the probability of ESBL producing isolates should be infections not responding to the first line antibiotics like amoxicillin. Pregnant women with such infections have a high risk of giving birth to infants infected or colonised with ESBL producing gram-negative bacteria. These patients may quickly develop sepsis with a significantly higher mortality rate compared to those in which non-ESBL strains have been isolated. The main problems associated with ESBL producing bacteria include multidrug resistance, difficult detection, limited treatment options and increased mortality rate. Thus, prevention remains the main priority in the attempt to control the emergence and spreading of these ESBL producing germs, the key strategy being antimicrobial stewardship. One of the risk factors that could be modified is decreasing the use of third-generation cephalosporins and increasing the use of imipenem or meropenem with amikacin or piperacillin-tazobactam for the treatment of severe infections produced by multidrug resistant gram-negative organisms. However, overuse of carbapenems may lead to resistance of other gram-negative organisms. Therefore, restricting the use of third-generation cephalosporins, along with implementation of infection control measures, are the most effective means of controlling and decreasing the spread of ESBL producing bacteria.

© Anca Bivoleanu, Maria Stamatina

Anca Bivoleanu¹, Maria Stamatina^{1,2}

RISCUL DE A DEZVOLTA SECHELE NEUROLOGICE POST ASFIXIE NEONATALĂ SEVERĂ LA NOU-NASCUTUL PREMATUR VERSUS NOU-NASCUTUL LA TERMEN

¹Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală, Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Cuza-Vodă", Iași

²Disciplina de Neonatologie, Departamentul "Medicina Mamei și Copilului",
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T.Popa", Iași

Cuvinte cheie: asfixie neonatală, follow-up, grad de risc neurologic

Introducere. Asfixia perinatală reprezintă una din problemele majore ale medicinei perinatale. Severitatea sindromului hipoxic ischemic declanșat de acesta, depinde de durata și intensitatea insultei asfixice precum și de localizarea leziunii cerebrale. Deși creierul nou-născutului prematur este mai rezistent la perioade prelungite de hipoxie, labilitatea crescută a autoreglării fluxului cerebral și instabilitatea cardiovasculară accentuează injuria cerebrală, cu predilecție pentru substanța albă. Pentru nou-născutul la termen, leziunile de reperfuzie tisulară, cu eliberarea radicalilor liberi de oxigen și nitrogen conduc la extinderea leziunilor cerebrale, cu predilecție pentru substanța albă. În consecință, atât pentru nou-născutul prematur, cât și pentru nou-născutul la termen, asfixia perinatală conduce la sechele neurologice, cu grade diferite de severitate.

Scop. Evaluarea consecințelor asfixiei perinatale severe pe termen lung, comparativ, prematur – nou-născut la termen.

Material și metodă. Studiu prospectiv observațional longitudinal, pe un număr de 998 copii, desfășurat în perioada 01.01.2012- 31.12.2013, în cadrul Centrului Regional de Terapie Intensivă Neonatală, Maternitatea "Cuza-Vodă", Iași. Au fost selectate două loturi: un lot de copii prematuri și un lot de nou-născuți la termen, dintre copiii incluși în programul de urmărire a nou-născutului cu risc. Criteriile de includere au fost conform cu "Ghidul național de urmărire a nou-născutului cu risc de a dezvolta sechele neurologice". Criteriile de excludere: anomalii congenitale majore și afecțiuni chirurgicale severe ce au impus transferul în primele zile de viață. La externare, toți copiii incluși în studiu au beneficiat de evaluare neurologică Amiel-Tison, iar ulterior evaluări periodice conform scalei Bayley Infant Neurodevelopment Screener, cu o evaluare finală, la doi ani și încadrarea într-o grupă de risc neurologic. Datele au fost colectate din foile standard de follow-up și ulterior analizate în SPSS V.18.0.

Rezultate. În intervalul 2012-2013 au fost luați în evidență, în cadrul programului de urmărire al nou-născutului cu risc, 998 copii. Dintre aceștia, 63,93% (n=638) au fost prematuri și 36,07% (n=360) au fost copii la termen. Conform criteriilor Academiei Americane de Pediatrie, au fost diagnosticați cu asfixie severă 14,26% (n=91) dintre prematuri și 16,39% (n=59) dintre nou-născuții la termen. În cazul prematurilor, media vârstei de gestație a fost de 31 de săptămâni, iar pentru nou-născuții la termen, media vârstei de gestație a fost de 40 săptămâni (31 s vs 40 s, p=0,005). Media greutății la naștere a fost 1780g, pentru prematuri, iar pentru cei la termen 3450g (p=0,001).

La ambele categorii de nou-născuți, patologia predominantă a fost sindromul de detresă respiratorie: 73% (n=72) dintre prematuri și 57,63% (n=34) dintre nou-născuții la termen.

Conform evaluării Amiel-Tison de la externare, 10,99% dintre prematuri au fost încadrați în grupa de risc ușor, grupă în care nu a fost încadrat niciun copil la termen. În ceea ce privește gradul de risc mediu și sever la externare, nu au fost constatate diferențe semnificativ statistic între cele două loturi ($p=0,750$); respectiv 58,24% prematuri cu risc mediu și 64,41% nou-născuți la termen cu risc mediu și 30,77% prematuri cu risc sever la externare față de 35,59% copii la termen, cu risc sever la externare. Copii născuți la termen au avut un număr de controale/evaluări periodice, semnificativ statistic ($p=0,005$) mai mare față de cei născuți prematuri, respectiv o medie de 6 controale/doi ani, pentru cei la termen față de o medie de 4 controale/doi ani, în cazul prematurilor. Au fost înregistrate două decese, ambele din lotul de copii prematuri (un decedat la 2,3 ani, bronhopneumonie la un fost prematur de 26 de săptămâni și un decedat la 1,8 ani, prematur cu holoprocencefalie). La terminarea programului de urmărire al nou-născutului cu risc, conform evaluării finale, nu au fost constatate diferențe semnificativ statistic, în ceea ce privește gradele de risc neurologic în care au fost încadrați subiecții lotului ($p=0,906$). Astfel în grupa de risc ușor au fost încadrați 8,79% dintre prematuri și 23,73% nou-născuți la termen, în grupa de risc mediu 54,95% prematuri și 32,20% termen iar în grupa de risc sever, 36,26% prematuri și 44,07% termen. Studiul relevă diferențe semnificative statistic ($p=0,005$) în ceea ce privește aria de comportament predominant afectată; dacă în cazul prematurilor componenta motorie este predominant afectată (54,95%), în cazul nou-născuților la termen, predominant afectată este componenta cognitivă (44,07%).

Concluzii. Consecințele pe termen lung ale asfixiei perinatale severe, conduc la încadrarea în grupe de risc neurologic mediu și sever, atât pentru prematuri, cât și pentru copiii născuți la termen, cu afectarea predominantă a componentei motorii, în cazul prematurilor, respectiv cognitive, pentru cei născuți la termen. Adresabilitatea la programul de urmărire al nou-născutului cu risc este mai mare în cazul copiilor născuți la termen, față de prematuri ($p=0,005$). Consecințele asfixiei perinatale, asupra evoluției neurologice pe termen lung a prematurului, se intrică cu patologia complexă și diversă a prematurității.

Anca Bivoleanu¹, Maria Stamatina^{1,2}

THE RISK OF DEVELOPING NEUROLOGICAL SEQUELAE POST NEONATAL SEVERE ASPHYXIA IN PREMATURE NEWBORN VERSUS TERM NEWBORN.

Key words: perinatal asphyxia, follow-up, neurological risk

Introduction. Perinatal asphyxia is one of the major problems of perinatal medicine. The severity of the hypoxic ischemic syndrome depends on the duration and intensity of asphyxia and location of brain damage. Although preterm brain is more resistant to prolonged hypoxia, cerebral blood flow autoregulation instability and increased cardiovascular instability emphasizes brain injury, especially regarding white matter. In term infants, reperfusion injury by free radicals of oxygen and nitrogen leads to increased brain lesions, with predilection for the gray matter. Consequently, for both premature and term neonates, perinatal asphyxia leads to neurological sequelae, with varying degrees of severity.

Aim: To assess the complications of perinatal asphyxia by comparison, between term and preterm infants.

Material and methods. Prospective longitudinal observational study, on 998 children, held during 01.01.2012-31.12.2013, at the Regional Centre for Neonatal Intensive Care "Cuza Voda" Iasi. Two groups were selected from the infants included in the follow-up program: a group of term and a lot of premature newborns. The inclusion criteria were consistent with the National Guidelines for the Follow-up of High-risk Infants. Exclusion criteria: major congenital abnormalities and severe illnesses that required surgical transfer in the first days of life. At discharge, all children in the study received Amiel - Tison neurological assessment and subsequent periodic assessments according to Bayley Infant Neurodevelopment Screener scale, establishing a neurological risk group, with a final evaluation at two years of age. Data were collected and analysed by SPSS V.18.0.

Results. Between 2012-2013, 998 children were under observation in the follow-up program. Of these, 63.93% (n = 638) were premature and 36.07% (N = 360) were full-term infants. 14.26% (n = 91) preterm and 16.39% (n = 59) of term infants were diagnosed with severe asphyxia according to the American Academy of Pediatrics criteria. In premature infants, the average gestational age was 31 weeks and for term newborns, the average gestational age was 40 weeks (31s vs 40 s, $p = 0.005$).

Average birth weight was 1780 g for preterm and 3450 g for term infants ($p = 0.001$).

Both categories of newborns, the predominant condition was respiratory distress: 73% (n = 72) of premature infants and 57.63% (n = 34) of the term infants.

At the end of Amiel-Tison evaluation as assessed at hospital discharge, in the low-risk group were enrolled 10.99% of premature infants and no term infants. Regarding the group of moderate and severe risk at discharge, no statistically significant differences were found between the two groups ($p = 0.750$): 58.24% of preterm and

64.41% of term infants were placed in the moderate risk category; 30.77% of preterm and 35.59% of term infants were in the severe risk category.

At the end of the follow-up program, according to the final evaluation, no statistically significant differences were found in terms of degrees of neurological risk among subjects in the two lots ($p = 0.906$). Thus, as high-risk were classified 8.79% of preterm and 23.73 % of term infants, in the medium risk group – 54.95% of preterm and 32.20% of term and in the severe risk group, 36.26% were preterm and 44.07% were term infants. The study found statistically significant differences ($p = 0.005$) in terms of the predominantly affected behavioral area; if for premature motor component is predominantly affected (54.95 %) in term newborn infants, most affected is the cognitive component.

Conclusions. The long term consequences of severe perinatal asphyxia lead to severe and moderate neurologic impairment, both in term and preterm infants. The affected are is mostly motor in premature and cognitive in term infants. The adherence of the follow-up program is higher in term infants versus preterm ($p = 0.005$). The consequences of perinatal asphyxia on the long-term neurological development of premature infants are intricate with the complex and diverse conditions of prematurity.

Bibilografie

1. American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care. 5th Ed Elk Grove Village and Washington DC, AAP and ACOG 2002; 199-201, 378-379.
2. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Rev.* 1999; 30(2): 107-34
3. Williams CE, Mallard, C, Tan W. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin Perinatol.* 1993;20(2):305-25
4. Eugen Mătu. Urmărirea nou-născutului cu risc pentru sechele neurologice si de dezvoltare. *Asociația de Neonatologie din Romania, 2011. Colecția ghiduri clinice pentru neonatologie.* Ghidul 13/revizia 03.12.2010. Ghiduri clinice-Ministerul Sanatatii <http://www.ghiduriclinice.ro/neonatologie-ghiduri-clinice.php>.
5. Armstrong-Wells J, Bernard TJ, Boada R, Manco-Johnson M (2010) Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. *NeuroRehabilitation* 26(1):27–33. doi:10.3233/NRE-2010-0533
6. Padayachee, Natasha; Ballot , Daynia E. Outcomes of neonates with perinatal asphyxia at a tertiary academic hospital in Johannesburg, South Africa. *South African Journal of Child Health, [S.l.], v. 7, n. 3, p. 89-94, aug. 2013.* ISSN 1999-7671. Available at: <<http://www.sajch.org.za/index.php/SAJCH/article/view/574/446>>. Date accessed: 20 May. 2016.
7. Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM (2009) Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging and outcome. *Pediatr Res* 66:222–229.
8. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F et al (2003) Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 361:736–742



Iu. Dondiuc
**MORTALITATEA MATERNĂ LA DOMICILIU – UN ACCIDENT GRAV
PENTRU SERVICIUL MEDICAL ȘI COMUNITATE**

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

SUMMARY

**MATERNAL MORTALITY OUT OF THE MEDICAL INSTITUTION – A SERIOUS CHALLENGE
TO THE HEALTH SERVICE AND SOCIETY**

Key-words: births, maternal mortality, prediction.

Introduction. *Maternal mortality at global level in 2015 decreased by 44%, compared to 1990. Almost all countries have improved their performance, but this is not enough, according to the commitments undertaken in the framework of the Millennium Development Goals. On the UN initiative, there was proposed a new global strategy, which provides new goals to eliminate the maternal mortality due to controllable causes in the world for the period 2016-2030.*

Goal of the study: *Analysis of causes and structure of maternal mortality out of medical institutions in the Republic of Moldova during the period 2009-2014.*

Material and methods: *There was conducted a prospective clinical and statistical analysis of 55 maternal death cases, of which 9 took place outside hospitals, registered in the Republic of Moldova during the period 2009-2014. The obtained data were processed using the statistical software SPSS 20 and Microsoft Excel 2010.*

Results: *In the period of 2009-2014 in the Republic of Moldova took place 239 551 births, with 236 381 alive born children. The maternal mortality rate was 23.3 per 100 000 live births. There were registered 55 maternal deaths, of which 9 (16.3%) happened out of hospitals. The average age of the women in maternal deaths was $32,8 \pm 5,3$ years. Most of the victims - 6 women (66,7%) lived in rural areas. Five of nine women were subject to alcohol and smoking addiction, also drug consumption was observed; six women were unemployed, three women were from vulnerable families. Six of them were not registered for pregnancy evidence. In five cases the death occurred during pregnancy, while in four cases - in the postpartum period. Due to obstetric pathology died six women, and due to extra genital pathology – three women. In the structure of maternal mortality due to direct obstetric causes prevail uterine bleeding (3 cases) and ectopic pregnancy (2 cases), and due the indirect obstetric causes - acute surgical diseases (2 cases).*

Conclusions: *The maternal mortality rate out of medical institutions in the Republic of Moldova is high. The predominant cases are those due to direct obstetric manageable causes, in particular postpartum hemorrhage and ectopic pregnancy. In other risk groups are the women from socially vulnerable layers of the population, who further need to be taken under continuous focus of the medical service and community.*

РЕЗЮМЕ

**МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ВНЕ ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ –
СЕРЬЁЗНЫЙ ВЫЗОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ И ОБЩЕСТВА**

Ключевые слова: роды, материнская смертность, прогнозирование.

Введение. *Материнская смертность на мировом уровне к 2015 году по сравнению с 1990 годом снизилась на 44%. Почти все страны улучшили свои показатели, но этого явно недостаточно, согласно принятым обязательствам в рамках целей развития тысячелетия. По инициативе ООН предложена новая Глобальная Стратегия, которая предусматривает на протяжении 2016-2030 гг. ликвидировать материнскую смертность в мире от управляемых причин.*

Цель исследования: *Анализ причин и структуры материнской смертности вне лечебного учреждения в Республике Молдова в течение 2009-2014 гг.*

Материал и методы: *Проведен проспективный клинико-статистический анализ 55 случаев материнской смертности, из которых 9 имели место вне больничных учреждений, зарегистрированных в Республике Мол-*

дова в течение 2009-2014 гг. Полученные данные обработаны статистическими программами SPSS 20 и Microsoft Excel 2010.

Результаты: За период 2009-2014 гг. в Республике Молдова имело место 239 551 родов, родилось 236 381 живых детей. Материнская смертность составила 23,3 на 100 000 живорожденных. Зарегистрировано 55 случаев материнской смертности, из которых 9 (16,3%) вне лечебного учреждения. Их средний возраст составил $32,8 \pm 5,3$ года. Большинство из погибших – 6 (66,7%) проживали в сельской местности. У 5 из 9 женщин было отмечено пристрастие к алкоголю и курению, наблюдалось и употребление наркотиков, 6 женщин не были заняты рабочей деятельностью, 3 были из неблагополучных семей. Не состояли на учете по беременности 6. У 5 смерть наступила во время беременности, а у 4 – в послеродовом периоде. От акушерской патологии погибло 6 женщин, от экстрагенитальной – 3. В структуре материнской смертности из прямых причин преобладают послеродовые маточные кровотечения (3) и внематочная беременность (2), а из не прямых – острые хирургические заболевания (2).

Выводы: Показатель материнской смертности вне лечебных учреждений в Республике Молдова высок. Преобладают случаи смертности от прямых акушерских управляемых причин и в частности от послеродовых кровотечений и внематочной беременности. По прочим группам риска являются женщины из социально-уязвимых слоев населения, на которых необходимо и в дальнейшем сконцентрировать внимание медицинской службе и обществу.

Introducere. Îmbunătățirea sănătății materne a fost unul dintre cele opt Obiective de Dezvoltare ale Mileniului, pe care țările lumii, inclusiv Republica Moldova, s-au angajat în anul 2000 să-l îndeplinească și să reducă cu trei sferturi (75%) mortalitatea maternă în perioada anilor 1990- 2015.

La nivel mondial, rata mortalității materne a scăzut cu 44% comparativ cu anul 1990. În anul 2015, au fost înregistrate 303 000 cazuri de mortalitate maternă, comparativ cu 532 000 în 1990, și acesta este un succes evident, întrucât la nivel mondial rata decesurilor este de 216 la 100 000 de nou-născuți vii (385 la 100 000 de nou-născuți vii în anul 1990) [1].

Cele mai relevante rezultate de diminuare a mortalității materne – cu 72 % au fost înregistrate în Asia de Est. În țările dezvoltate mortalitatea maternă s-a redus cu 48 %.

Reducerea mortalității materne după anul 1990 a avut loc în toate regiunile lumii. Din cele 183 de țări

incluse în monitoringul efectuat de ONU, coeficientul mortalității materne, în perioada anilor 1990-2015 s-a redus în 172 de țări, iar în 11 țări a crescut. Cele mai mari succese din numărul țărilor postsovietice și fostelor țări ale lagărului socialist s-au atestat în Belarusi – 87,9%, Kazahstan – 84,6%, Tadjikistan – 70,1%, Polonia – 82,4%, Estonia – 78, 6%, Lituania – 65,5%, Letonia – 62,5%, Bulgaria – 56%, România – 54, 9% (tab. 1).

Aceleași estimări efectuate de către organismele internaționale pentru Republica Moldova demonstrează o reducere cu 54,9% a mortalității materne. Vom menționa că la calcularea ratei mortalității materne instituțiile ONU au utilizat mai multe date și indicatori, de aceea coeficientul prezentat poate să difere față de datele statisticii oficiale naționale. Estimarea succesorilor pentru țările cu un nivel al mortalității materne sub 100 la 100 000 nou-născuți vii nu s-a efectuat [2].

Tabelul 1

Reducerea mortalității materne conform estimărilor ONU și OMS în perioada anilor 1990-2015

Țara	1990	2015	Reducerea MM pe parcursul anilor 1990-2015, %
Armenia	58	25	56,9
Azerbaidjan	64	25	60,9
Belarusi	33	4	87,9
Georgia	34	36	-5,6
Kazahstan	78	12	84,6
Kârgâstan	80	76	5,0
Moldova	51	23	54,9
Rusia	63	25	60,3
Tadjikistan	107	32	70,1
Turkmenistan	82	42	48,8
Ucraina	46	24	47,8
Uzbekistan	54	32	33,3
Ungaria	24	17	29,2

Țara	1990	2015	Reducerea MM pe parcursul anilor 1990-2015, %
Albania	71	29	59,2
Bulgaria	25	11	56
Croația	10	8	20
Cehia	14	4	71,4
Estonia	42	9	78,6
Letonia	48	18	62,5
Lituania	29	10	65,5
Polonia	17	3	82,4
România	124	31	75
Serbia	14	17	-21,4
Slovacia	11	6	45,5
Slovenia	12	9	25
Macedonia	14	8	42,9

Cele mai înalte riscuri de deces se identifică în rândul fetelor adolescente, la care complicațiile în timpul sarcinii și nașterii sunt cauzele principale de deces, în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare [3, 4].

Complicațiile care determină 2/3 din decesele materne sunt hemoragiile, preponderent postnatale, infecțiile puerperale, preeclampsia, eclampsia, avortul riscant [5].

Majoritatea cazurilor de mortalitate maternă sunt evitabile, modalitățile de prevenire a complicațiilor sunt bine cunoscute, printre acestea fiind accesul la serviciile de supraveghere a sarcinii, asistența calificată la naștere, ajutor și susținere în primele săptămâni după naștere – măsuri ce ar permite prevenirea multor complicații ale sarcinii și nașterii, iar în final – a deceselor materne [7].

La Asamblarea Generală a Organizației Națiunilor Unite din anul 2015 a fost anunțată Strategia Globală pentru sănătatea mamelor, copiilor și adolescenților pentru anii 2016-2030. Una dintre sarcinile principale

stabilite pentru țările lumii este neadmiterea deceselor materne din cauze evitabile, prin lichidarea inegalității la accesul și prestarea serviciilor de calitate în sănătatea reproducerii, ocrotirii sănătății mamei și copilului [6].

Scopul lucrării. Analiza cazurilor și structurii mortalității materne la domiciliu în Republica Moldova pe parcursul anilor 2009-2014.

Material și metode. S-a efectuat un studiu prospectiv clinico-statistic în baza a 55 cazuri de deces matern, dintre care 9 cazuri au fost înregistrate la domiciliu. Datele necesare studiului au fost obținute prin aplicarea metodei de chestionare (anchetă din 61 întrebări). La prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate programele computerizate SPSS 20 și Microsoft Excel 2010.

Rezultate. Pe parcursul anilor 2009-2014 în Republica Moldova au avut loc 239 551 de nașteri, s-au născut 236 381 copii vii (tab.2) [8].

Tabelul 2

Numărul de nașteri și mortalitatea maternă în Republica Moldova, anii 2009- 2014 (abs., la 100000 născuți vii)

Indicii	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2009-2014
Nașteri	40264	40234	38979	39879	39259	40936	239551
Născuții vii	40803	40474	39182	39435	37871	38616	236381
Femei decedate	7	18	6	12	6	6	55
Mortalitatea maternă la 100000 născuți vii	17,2	44,5	15,3	30,4	15,8	15,5	23,3

Tot în aceeași perioadă de timp au fost înregistrate 55 de cazuri de decese materne, rata fiind de 23,3 la 100 000 născuți vii, cu fluctuații ale indicatorului mortalității materne de la 15,3 la 44, 5 (fig.1). În anul 2015 numărul de cazuri de decese materne în Repu-

blica Moldova a crescut la 12 femei, fapt ce va spori valoarea indicatorului respectiv până la 30 la 100 000 născuți vii, datele definitive vor fi publicate după evaluarea statistică oficială.

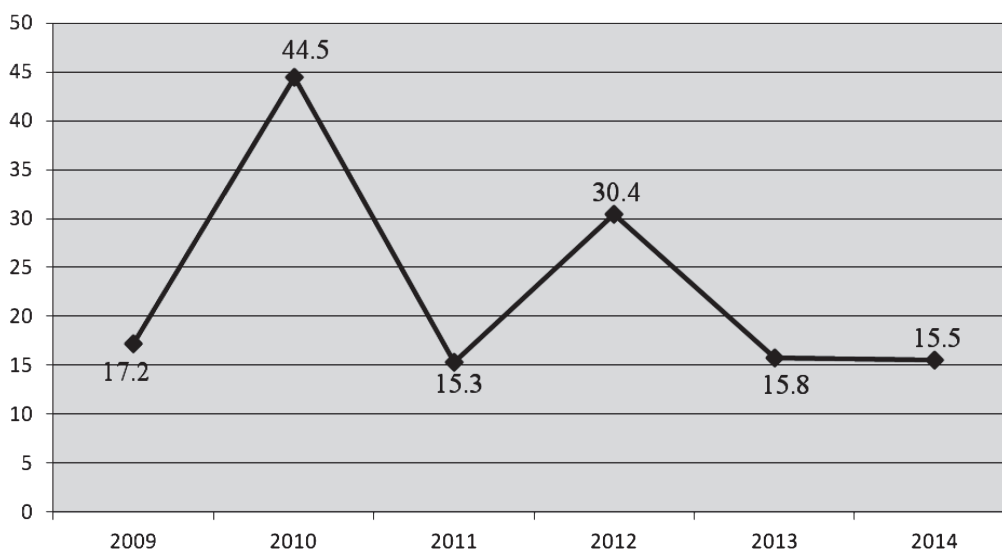


Fig. 1. Nivelul mortalității materne în Republica Moldova în anii 2009-2014 (la 100 000 nou-născuți vii)

Din numărul total al cazurilor de mortalitate maternă, 37 cazuri, sau 67,2 %, au avut loc în rândul femeilor cu reședința în localități rurale și 18 cazuri, sau 33,7 % – în rândul celor din orașe și municipii (10 cazuri (18,2 %) femei din municipiu, 8 cazuri – (14,5 %) femei din orașe și centre raionale), majoritatea din ele având vârsta reproductivă optimă cuprinsă între 20-39 ani – 83,64% cazuri (46 femei).

Analiza cauzelor mortalității a evidențiat riscuri de proximitate de deces matern, cum ar fi: neangajarea în câmpul muncii, statutul socio-economic agravat, lipsa supravegherii medicale antenatale, anamneza obstetricală și somatică compromisă, prezența complicațiilor în evoluția sarcinii actuale, a travaliului și perioadei postnatale.

Din cauza problemelor obstetricale, prin risc obstetrical direct, au murit 28 de femei (51 %), prin risc obstetrical indirect 27 femei (49 %).

Pe parcursul sarcinii au decedat 13, sau fiecare a patra gravidă (23,64%), în naștere – 11 femei (20%) și 31 (56,36%) în perioada de lăuzie.

Un interes major pentru studiul efectuat de noi îl prezintă analiza cazurilor de deces matern la domiciliu, care au avut loc în 9 (16,3%) din cele 55 cazuri înregistrate în această perioadă de timp.

În urma studiului s-a constatat faptul că vârsta medie a pacientelor decedate la domiciliu a constituit $32,8 \pm 5,3$ ani. Caracteristica în funcție de reședință ne arată că 33,3% (3 femei) proveneau din mediul urban și 66,7% (6 femei) din mediul rural, ceea ce denotă **prevalența înaltă a deceselor materne la domiciliu în rândul femeilor din localitățile rurale.**

Fiind cunoscută interrelația directă dintre statutul social al femeilor și riscul mortalității materne ($p < 0,05$), au fost minuțios examinate și aceste aspecte ale cazurilor de mortalitate maternă la domiciliu. Cota pacientelor căsătorite a constituit 55,6% (5 femei), a celor necăsătorite – 22,2% (2 femei), divorțate – 22,2% (2 femei); majoritatea nu erau angajate în câmpul muncii – 66,7% (6 femei).

Rezultatele studiului au identificat familii social vulnerabile în 33,3% cazuri (3 femei). Din cauza problemelor sociale grave au fost înregistrate acte de violență în familie, lipsa suportului din partea celor apropiați, condiții insuficiente sau nivelul scăzut de trai (venitul sub coșul minim de consum). În 55,6% cazuri (5 femei) de deces matern la domiciliu au fost identificate deprinderi dăunătoare practicate de femei cum ar fi: tabagism înainte și în timpul sarcinii, consum excesiv de alcool și droguri.

Majoritatea pacientelor – 66,7% (6 femei) – nu s-au aflat în evidența medicului de familie.

Din numărul total de paciente – 5 femei (55,6%) au decedat în timpul sarcinii și 4 femei (44,4%) – în perioada de lăuzie.

Cauze directe de deces matern au fost depistate în 6 cazuri (67%). Astfel, de hemoragie postnatală au murit 3 femei (33,3%), după o sarcină extrauterină întreruptă – 2 femei (22,2%), după o sarcină oprită în evoluție cu șoc bacteriotoxic – 1 femeie (11,1%).

Cauze indirecte de deces matern au fost depistate în 3 cazuri: patologie chirurgicală – 2 (22,2%) (pancreonecroză hemoragică acută într-un caz, ruptura arterei lienale în al doilea caz) și 1 caz (11,1%) – patologie cardiacă (hipertrofia ventriculului stâng, insuficiență cardiacă, edem pulmonar).

La 4 gravide (44,4) a fost prezent sindromul retardului dezvoltării intrauterine a fătului, polihidramniosul, placentă jos inserată cu hemoragie, iminența de întrerupere a sarcinii, adaos ponderal excesiv în sarcină, vulvovaginită micotică.

La 5 gravide (55,6%) sarcina a decurs pe fundalul unor maladii diverse: cardiopatia necoronarogenă, ulcere trofice ale membrelor inferioare, traumă cranio-cerebrală, amigdalită cronică, miopie forte, pielonefrită cronică, schifoscolioză gr. III-IV, malnutriție, anemie, disfuncție neurocirculatorie tip hipertensiv.

În pofida patologiei grave enumerate mai sus, numai o singură pacientă (11,1%) a fost internată în staționar pe parcursul sarcinii. În 77,8% de cazuri (7 femei) s-a apelat la ajutorul medical la domiciliu, dintre care în 44,4% cazuri (4 femei) s-a reușit efectuarea măsurilor de resuscitare cardiopulmonară, iar în 33,3% cazuri (3 femei) s-a constatat decesul matern.

Dintre sarcinile la termen, în 2 cazuri (22,2%) nou-născuții au fost vii, iar în 4 cazuri (44,4%) – morți.

Efectuând o corelație dintre datele obținute, noi am stabilit următoarele: complicațiile în timpul sarcinii actuale depind de vârsta pacientelor ($0,742^*$) și de vizitele antenatale efectuate ($0,738^*$) ($p < 0,05$); patologia extragenitală – de termenul de deces al pacientei ($0,671^*$) și de mediul de trai ($0,707^*$) ($p < 0,05$); dar evidența la medicul de familie corelează cu internările în staționar pe parcursul sarcinii ($0,818^{**}$) ($p < 0,01$) și cu prezența deprinderilor dăunătoare la pacientele respective ($0,705^*$) ($p < 0,05$).

Concluzii. În Republica Moldova rata mortalității materne la domiciliu este destul de înaltă și este în majoritatea cazurilor condiționată de cauze evitabile și dirijabile, cum ar fi hemoragia postnatală, sarcina extrauterină, șocul toxic-infecțios.

Dacă în structura mortalității materne înregistrate pe parcursul anilor de studiu (2009-2014) numărul cazurilor directe de deces și al celor indirecte reprezintă aproximativ părți egale, atunci în cadrul deceselor înregistrate la domiciliu predomină evident cauzele obstetricale directe, iar în cadrul celor indirecte – patologia chirurgicală acută.

Factorul principal care a provocat nemijlocit decesul la acest contingent de gravide a fost hemoragia obstetricală și chirurgicală (la 7 din 9 femei decedate).

Majoritatea femeilor care au decedat la domiciliu în această perioadă de timp (6 din 9 femei) au decedat din cauze obstetricale care puteau fi prevenite. Dar și în celelalte 3 cazuri, de cauze indirecte, adresarea timpurie după asistență medicală ar fi prevenit cu mare probabilitate decesul matern.

Mortalitatea maternă la domiciliu a survenit preponderent la femei din localitățile rurale, din grupuri social-dezavantajate, fără evidența sarcinii la medicul de familie și în cazul unor persoane cu responsabilitate redusă față de propria sănătate și evoluția sarcinii.

Prin urmare, ca și în anii precedenți, rămâne actuală problema femeilor gravide din grupul de risc, social și comportamental vulnerabile, care necesită o atenție sporită, atât din partea factorilor de asistență medicală, cât și a comunității, asistenței sociale, ceea ce ar contribui la prevenirea complicațiilor în sarcină și naștere și, respectiv, la evitarea deceselor materne.

Bibliografie

1. Maternal deaths fell 44% since 1990 – UN Report from WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division highlights progress // <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/maternal-mortality/en/>

2. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division//

<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2015/en/>

3. Conde-Agudelo A., Belizan J. M., Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. // American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. 192: pag. 342–349.

4. Patton G. C., Coffey C., Sawyer S. M., Viner R. M., Haller D. M., Bose K., Vos T., Ferguson J., Mathers C. D. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. // Lancet, 2009. 374:881–892.

5. Say L. et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. // Lancet, 2014.

6. Global Goals for Sustainable Development. 17 Goals to Transform Our World // <http://www.un.org/sustainabledevelopment/>

7. Maternal mortality Fact sheet N°348 – Updated: November, 2015 // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>

8. www.cnms

© Ana Mișina

Ana Mișina

CORECȚIA CHIRURGICALĂ UNIMOMENTANĂ A STENOZEI TOTALE A CANALULUI CERVICAL ÎN COMBINARE CU UTER SEPTAT

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

SUMMARY

SINGLE-STAGE SURGICAL CORRECTION OF COMPLETE CERVICAL STENOSIS IN THE COMBINATION WITH SEPTATE UTERUS

Key words: septate uterus, cervical stenosis, diagnosis, surgery

The author presented a documented clinical observation of septate uterus in combination with stenosis of the cervical canal. A brief review of the literature of the pathogenesis, classification, diagnosis and treatment of congenital and acquired complete obstructions of the cervical canal was presented.

РЕЗЮМЕ

ОДНОМОМЕНТНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОЛНОГО СТЕНОЗА ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА В КОМБИНАЦИИ С СЕПТАТНОЙ МАТКОЙ

Ключевые слова: септатная матка, стеноз цервикального канала, диагноз, хирургия

Автором представлено документированное клиническое наблюдение сочетания септатной матки с полным стенозом цервикального канала. Представлен краткий обзор литературы по вопросам патогенеза, классификации, диагностики и лечения полных врожденных и приобретенных обструкций цервикального канала.

Introducere. Obstrucțiile totale ale canalului cervical se referă la o patologie destul de rar întâlnită a tractului genital feminin și sunt cauzate de malformațiile congenitale (atrezia/agenzia colului uterin) sau apar după intervenții chirurgicale pe colul uterin (stenoze, obstrucții) [6, 13, 14, 18, 20].

Greutatea specifică a hipoplaziilor/agenziilor congenitale (tip IB după clasificarea The American Fertility Society/ The American Society for Reproductive Medicine) în structura anomaliilor ductului Mullerian este destul de joasă și constituie »3% din malformațiile uterului și »0.1% din populația generală [5]. Frecvența stenozelor (obstrucțiilor) dobândite variază în limite destul de largi și în mare parte depinde de tipul intervenției chirurgicale pe colul uterin [10, 12].

Principalele manifestări clinice ale stenozelor cervicale sunt: amenoreea, dureri pelviene ciclice, dezvoltarea hematometrei, endometrioza pelviană, procese inflamatorii precum și dezvoltarea procesului aderențial masiv în bazinul mic (*frozen pelvis*) [5, 20, 21].

Metodele corecției obstrucțiilor congenitale și dobândite ale canalului cervical sunt destul de diverse și până în prezent nu sunt standardizate [5, 18]. La alegerea metodei intervenției chirurgicale influențează în mare măsură factorii: cauza stenozei cervicale, varianta anatomică a obstrucțiilor congenitale, prezența complicațiilor [9, 14].

Din literatura de specialitate este bine cunoscut faptul că obstrucțiile canalului cervical pot să se combine cu anomaliile uterului (uter bicorn, uter unicorn, uterus didelphys) [9, 20]. În același timp la efectuarea căutării computerizate în baza de date PubMed, MedLine și Google Scholar cu cuvintele-cheie (MeSH Terms: “septate uterus”, “cervical atresia” și “cervical stenosis”) am stabilit lipsa datelor despre combinarea uterului septat cu stenoza totală dobândită a canalului cervical anterior în literatura de specialitate nu s-a întâlnit.

Ținând cont de lipsa datelor de diagnostic și corecție chirurgicală a uterului septat și a stenozei ob-

structive dobândite a canalului cervical, prezentăm următorul caz clinic.

Caz clinic. Pacienta C., 27 ani, s-a adresat ambulatoriu cu acuze la amenoreea secundară timp de doi ani după chiuretaje multiple ale uterului efectuate după operația cezariană, care s-a complicat cu resturi placentare și endometrită. În același timp pacienta prezenta dureri ciclice lunare în regiunea inferioară a abdomenului. La examenul ginecologic în valve se vizualiza colul uterin obstrucționat, introducerea dilatatorului Hegar nr. 2 a fost imposibilă. La examenul USG se vizualiza hematosalpinx bilateral, chist ovarian stâng. A fost indicată imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în urma căreia s-a determinat sept intrauterin total – clasa U2b după clasificarea ESHRE/ESGE (2013), chist endometrial al ovarului stâng și hematosalpinx bilateral (**Fig.1**). Pacienta a fost internată în secția ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului pentru tratament chirurgical planificat. Sub anestezie generală, cu incizie transversală după Pfannenstiel pe straturi, a fost deschisă cavitatea abdominală. La revizia organelor bazinului mic (**Fig.2**) s-a stabilit prezența hematosalpinxului bilateral și a chistului endometrial al ovarului stâng (fapt ce a corespuns întocmai cu datele IRM).

La prima etapă a operației Bret-Guillet s-a executat histerotomie antero-posterioară și s-a excizat septul uterin longitudinal (**Fig.3**), apoi s-a efectuat recanalizarea etapată a canalului cervical cu introducerea unui dren de silicon în formă de „T” (**Fig.4**).

Integritatea uterului a fost restabilită prin suturarea lui cu fir neîntrerupt cu folosirea materialelor sintetice resorbabile (vicryl - polyglactin 910). La etapa finală din ambele părți au fost deschise și drenate hematosalpinxurile prin deschiderea părții ampulare a trompelor (neosalpingostomia), rezectarea și coagularea monopolară a chistului endometrial al ovarului stâng. S-a efectuat drenarea cavității abdominale. Laparografie pe straturi anatomice. Perioada postoperatorie a

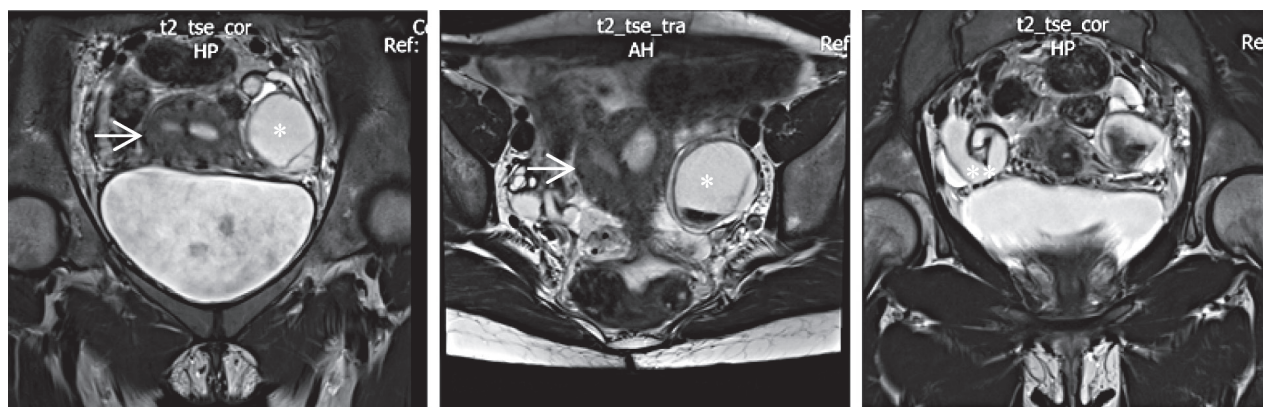


Fig.1. Imagistica prin rezonanță magnetică (proiecție frontală): uter septat (®), endometriomul ovarului stâng (*), hematosalpinx (**).



Fig.2. Uter septat, hematosalpinx bilateral () și endometriomul ovarului stâng (**).*



Fig.3. Histerotomie – prima etapă a metroplastiei după Bret – Guillet.

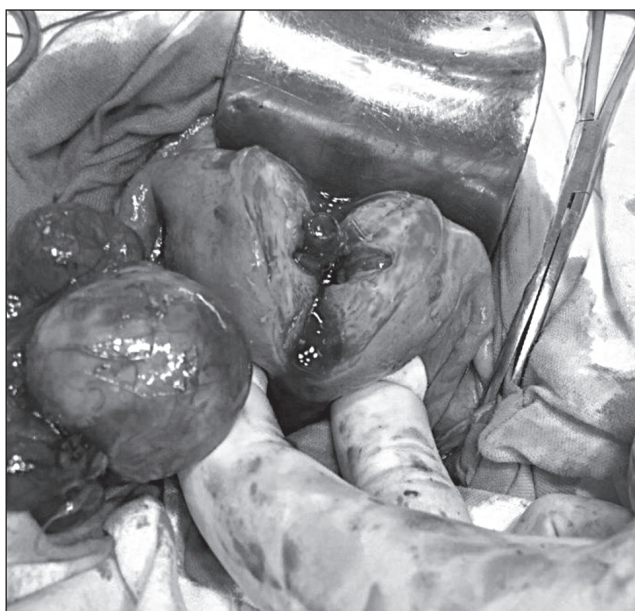


Fig.4. Drenaj intrauterin in situ după dezobstrucția canalului cervical.

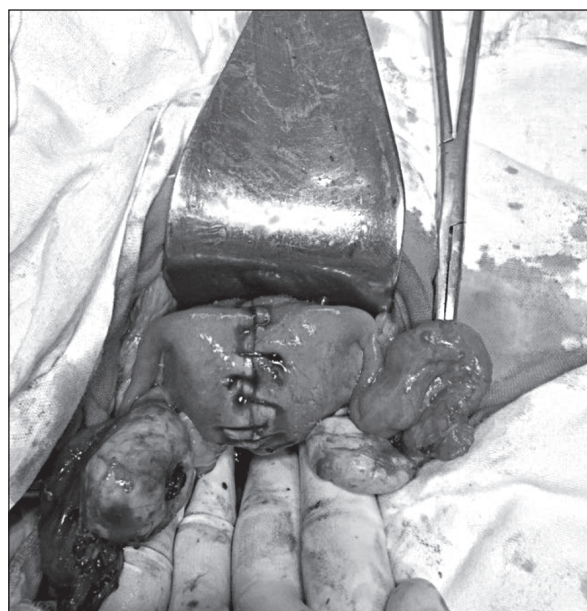


Fig.5. Etapa finală: Metroplastie finisată, evacuarea hematosalpinxului, rezecția și coagularea endometriozei ovariene.

decurs fără complicații. Pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare cu păstrarea drenului intrauterin pe parcursul a două săptămâni. Drenul a fost extras în condiții de ambulatoriu.

La examenul de control efectuat la trei luni – pacienta este asimptomatică.

Discuții. Stenozele colului uterin – este o situație clinică în care se determină obstrucție parțială sau totală a canalului cervical [21]. În literatura de specialitate definiția unanim acceptată de stenoză cervicală este criteriul de imposibilitatea introdu-

cerii dilatatorului Hegar cu Æ 2.5mm în canalul cervical [1].

Ocluziile cervicale pot fi rezultatul anomaliilor Mulleriene, infiltrațiilor proceselor neoplastice, atrofiei postmenopauzale și al intervențiilor chirurgicale [21]. Defectele cervicale transversale congenitale (atrezia/aplazia sau disgenezia/displazia) se referă la anomalii Mülleriene foarte rare astfel încât în literatura mondială din 1990 până 2004 au fost descrise numai 116 cazuri [5]. Conform clasificării lui Rock JA și colab. (1995) ageneziile congenitale (sau aplaziile) și

disgeneziile (sau displaziile) colului uterin este rațional a fi împărțite în patru categorii: (1) agenezia colului uterin; (2) fragmentație cervicală; (3) cordon cervical fibros; și (4) obstrucții cervicale. În 52% cazuri atreziile colului uterin se combină cu atrezia vaginului și în 17.8% cu anomalii ale uterului [3].

Printre intervențiile chirurgicale care potențial contribuie la formarea obstrucțiilor cervicale sunt conicizarea colului uterin, înlăturarea tumorilor benigne și maligne ale colului, trahelectomia [21]. Frecvența stenozelor cervicale variază în limite destul de largi și se întâlnește după conicizarea colului de la 4% până la 17% [1, 15]. Conform datelor unei analize sistematice, stenozele cervicale după trahelectomie se întâlnesc în medie în 10.5% cazuri și variază de la 0 la 73.3% [12]. Apariția stenozei colului uterin după chiuretajul uterului este o complicație destul de rară, și în literatura de specialitate fiind descrise doar cazuri unice [8, 19]. Factorii predispozanți pentru dezvoltarea stenozei cervicale după intervențiile chirurgicale sunt considerați următorii: (1) intervenții transcervicale multiple; (2) excizia țesutului colului uterin mai mult de 20 mm; (3) hemoragii intraoperatorii dificil controlate; și (4) aplicarea suturilor pe colul uterin [1, 10, 21].

Manifestările clinice ale stenozelor cervicale includ: amenoree, dureri pelviene ciclice, dezvoltarea hematometrei, endometrioza pelviană, procese inflamatorii, dezvoltarea procesului aderențial masiv (*frozen pelvis*) [5, 20, 21]. Apariția amenoreei după raclajul uterului necesită un diagnostic diferențial cu sindromul Asherman [4].

La ultrasonografia transvaginală și/sau transabdominală, IRM în cazul stenozei cervicale în perioada menstruațiilor, ca regulă, se determină semne de retenție și pătrundere retrogradă a sângelui menstrual (hematometră, hematosalpinx, lichid liber în cavitatea abdominală) [2, 6, 20, 22]. Aplicarea IRM în perioada preoperatorie permite de a stabili foarte precis nivelul obstrucției și malformațiile satelite în cazul ageneziei (sau aplaziei) congenitale și disgeneziei (sau displaziei) colului uterin [9].

Pentru corecția stenozelor cervicale dobândite se folosește un set destul de larg al intervențiilor chirurgicale miniinvazive, inclusiv dilatări repetate ale canalului cervical, utilizarea dilatatoarelor osmotice (laminarii), recanalizarea stenozei și amplasarea sterilului intrauterin cu levonorgestrel [16] sau stenturilor din masă plastică, cateterelor urinare [6, 19], excizia colului cu folosirea electrozilor electrochirurgicali buclăți sau a rectoscopului [13, 14], folosirea stenturilor metalice autoexpansive [6, 21]. În pofida faptului că recanalizarea canalului endocervical este adecvată, totuși riscul dezvoltării restenozei este foarte înalt [6]. Una din problemele contradictorii este termenul optim de plasare a stenturilor *in situ*. În literatură de domeniu se raportează că acest interval de timp este

de la 2 săptămâni [19] până la 5 luni [21]. Mai mult ca atât, primele experiențe de folosire a stenturilor metalice neacoperite au demonstrat că amplasarea lor pe o durată îndelungată în canalul cervical se soldează cu concreșterea lor cu țesuturile adiacente, ceea ce împiedică procesul de înlăturare a stenturilor sau chiar duce la fragmentarea lor [21].

Corecția chirurgicală a atreziilor cervicale congenitale prevede efectuarea unor intervenții mai complexe și depinde de forma anomaliilor [3, 5, 18]. Recanalizarea canalului cervical și aplicarea stentului se referă la cea mai simplă corecție a obstrucției, efectuându-se în cazul ageneziei cervicale și a cordonului fibros [5]. Cu toate acestea, experiența acumulată a demonstrat un procent destul de înalt al recidivelor și rezultate funcționale negative [3, 18]. A doua variantă de reconstrucție în cazul ageneziei colului uterin sau al disgeneziei cervicale (lipsa colului uterin sau fragmentat/cordon fibros) se ia în calculul pentru reconstrucția cervicală (formarea neocervixului) și/sau formarea anastomozelor uterovaginale [5, 9, 18]. În cazul fragmentării cervicale cu prezența segmentelor anatomofuncționale intacte ale colului, reconstrucția canalului cervical se efectuează prin formarea anastomozelor cervico-cervicale (end-to-end) cu drenare carcasă și este cea mai funcțional justificată [5]. În cazul imposibilității restabilirii lumenului canalului cervical și stenozelor refractare recidivante ale colului uterin, unica metodă de tratament rămâne histerectomia [7, 11, 17, 18, 21]. După datele literaturii, frecvența histerectomiilor în cazul atreziilor congenitale și fragmentărilor colului uterin a constituit 32% (37/116) [5].

Funcția reproductivă după recanalizarea stenozelor dobândite ale colului uterin nu este afectată, și în literatura de specialitate fiind descrise sarcini spontane în majoritatea cazurilor [19]. În cazul atreziilor congenitale ale colului uterin, după intervențiile reconstructive apariția sarcinii este posibilă, însă șansele sunt destul de joase [9]. La survenirea sarcinii în asemenea cazuri graviditatea se termină prin operație cezariană [20].

Concluzii. Intervențiile transcervicale multiple trebuie considerate ca un factor potențial al dezvoltării stenozelor colului uterin. Stenozarea canalului cervical trebuie să se considere în diagnosticul diferențiat în apariția amenoreei după raclajul uterului. Imagistica prin rezonanță magnetică este o metodă obligatorie de investigație, care permite precizarea gradului de obstrucție, formei anomaliilor satelite ale uterului și a stabili caracterul complicațiilor. Recanalizarea canalului endocervical trebuie finalizată prin aplicarea unui drenaj carcasă pentru formarea canalului cervical.

Bibliografie

1. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol.* 1996;88(6):933-8.

2. Bermejo C, Martínez-Ten P, Recio M, Ruiz-Ló-

pez L, Díaz D, Illescas T. Three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of cervix and vagina in women with uterine malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):336-45.

3. Fujimoto VY, Miller JH, Klein NA, Soules MR. Congenital cervical atresia: report of seven cases and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(6):1419-25.

4. Gilman Barber AR, Rhone SA, Fluker MR. Curettage and Asherman's syndrome-lessons to (re-) learn? *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(11):997-1001.

5. Grimbizis GF, Tsalikis T, Mikos T, Papadopoulos N, Tarlatzis BC, Bontis JN. Successful end-to-end cervico-cervical anastomosis in a patient with congenital cervical fragmentation: case report. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1204-10.

6. Grund D, Köhler C, Krauel H, Schneider A. A new approach to preserve fertility by using a coated nitinol stent in a patient with recurrent cervical stenosis. *Fertil Steril.* 2007;87(5):1212.e13-6.

7. Gudipudi D, Montemarano N, Del Priore G. Alternative approaches to cervical stenosis. *Fertil Steril.* 2007;88(3):763-4.

8. Hakim-Elahi E. Postabortal amenorrhea due to cervical stenosis. *Obstet Gynecol.* 1976;48(6):723-4.

9. He H, Guo H, Han J, Wu Y, Zhu F. An atresia cervix removal, lower uterine segment substitute for cervix and uterovaginal anastomosis: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(1):93-7.

10. Houlard S, Perrotin F, Fourquet F, Marret H, Lanasac J, Body G. Risk factors for cervical stenosis after laser cone biopsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(2):144-7.

11. Kumar S, Singh SK, Mavuduru R, Naveen A, Agarwal MM, Vanita J, Mandal AK. Bicornuate uterine horns with complete cervical-vaginal agenesis and congenital vesicouterine fistula. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(5):739-41.

12. Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical tra-

chelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer.* 2015;51(13):1751-9.

13. Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Seow KM, Chen HJ, Tzeng CR. Efficacy of hysteroscopic cervical resection for cervical stenosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(6):836-41.

14. Lunde B, Paul M, Treszezamsky A, Popot J, Dean G, Jacobs A. Loop electrosurgical excision procedure to treat cervical stenosis at the time of surgical abortion. *Contraception.* 2010;81(1):86-7.

15. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):214-8.

16. Motegi E, Hasegawa K, Kawai S, Kiuchi K, Kosaka N, Mochizuki Y, Fukasawa I. Levonorgestrel-releasing intrauterine system placement for severe uterine cervical stenosis after conization: two case reports. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):56.

17. Newman C, Finan MA. Hysterectomy in women with cervical stenosis. Surgical indications and pathology. *J Reprod Med.* 2003;48(9):672-6.

18. Rock JA, Roberts CP, Jones HW Jr. Congenital anomalies of the uterine cervix: lessons from 30 cases managed clinically by a common protocol. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1858-63.

19. Tan Y, Bennett MJ. Urinary catheter stent placement for treatment of cervical stenosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(5):406-9.

20. Xie Z, Zhang X, Liu J, Zhang N, Xiao H, Liu Y, Li L, Liu X. Clinical characteristics of congenital cervical atresia based on anatomy and ultrasound: a retrospective study of 32 cases. *Eur J Med Res.* 2014;19:10.

21. Yang J, Zhu L, Lang J. Vascular stent as a treatment for refractory cervical stenosis. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(5):986-7.

22. Yoo RE, Cho JY, Kim SY, Kim SH. A systematic approach to the magnetic resonance imaging-based differential diagnosis of congenital Müllerian duct anomalies and their mimics. *Abdom Imaging.* 2015;40(1):192-206.

Ana Mișina¹, Natalia Rotaru²

CARACTERISTICELE RADIOLOGICE ALE SINDROMULUI MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER

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

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

SUMMARY

RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER SYNDROME

Key words: amenorrhea, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, magnetic resonance imaging.

The authors present the results of the use of magnetic resonance imaging (MRI) and spiral computed tomography (SCT) to establish variants of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. It was demonstrated high informative test of the MRI (specificity – 100% and sensitivity – 100%) in the evaluations of the malformations and associated abnormalities of organs and systems. The results of similar studies published in specialized foreign literature were reviewed.

РЕЗЮМЕ

РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНДРОМА MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER

Ключевые слова: аменорея, синдром Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, магнитно-ядерный резонанс.

В статье представлены данные использования магнитно – ядерного резонанса (МЯР) и спиральной компьютерной томографии (СКТ) в выявлении вариантов синдрома Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Была показана высокая информативность МЯР (специфичность – 100% и чувствительность – 100%) в выявлении мальформаций и ассоциированных аномалий органов и систем. Проведен обзор литературы аналогичных исследований проведенных в зарубежной литературе.

Introducere. Sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) se referă la categoria de anomalii congenitale foarte rare ale ductului Müllerian (ADM) și se întâlnește cu frecvența de 1 caz la 4000 – 5000 de fetițe nou-născute [2, 3, 16]. Caracteristicile clasice de bază ale sindromului MRKH sunt următoarele: (1) aplazia vaginului și organe genitale externe normal dezvoltate; (2) lipsa uterului sau prezența lui în formă de rudimente; (3) ovare normal dezvoltate și funcționale; (4) trompe uterine normal dezvoltate; (5) caracteristicile sexuale secundare normale și cariotip feminin (46, XX) [2, 16]. Se deosebesc două tipuri a sindromului MRKH: I -izolat și al II - asociația MURCS (din engleză: Müllerian duct aplasia Renal dysplasia and Cervico-thoracic Somite anomalies), cu anomalii satelite ale tractului urogenital, ale aparatului locomotor, ale sistemului cardio-vascular etc.) [2, 3, 8, 16, 19].

Actualmente se folosește un spectru destul de larg de metode de diagnostic al diferitor variante ale anomaliilor ductului Müllerian, inclusiv ultrasonografia 2D și 3D (USG), tomografia computerizată (TC), imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) și tehnologiile endoscopice (laparoscopia, histeroscopia) [1, 10, 24, 27]. Însă metodele standard de USG și TC nu permit întotdeauna să obținem o informație amplă despre anomaliile congenitale ale uterului și vaginului, iar laparoscopia rămâne o metodă invazi-

vă și poate fi folosită la etapa finală al algoritmului diagnostic [13, 21].

Una din condițiile- cheie în examinarea și selectarea tacticii de tratament în diferite variante ale anomaliilor ductului Müllerian este aprecierea anatomiei radiologice precise în baza datelor IRM [4, 27]. În pofida faptului că IRM s-a folosit în depistarea sindromului MRKH, îndeosebi în cazul apariției tumorilor în rudimentele uterine sau ovare [9, 13], în literatura de specialitate se întâlnesc date sporadice despre studierea particularităților anatomiei radiologice a organelor bazinului mic în sindromul MRKH [9, 11, 13, 14, 20, 21, 26]. În legătură cu cele expuse mai sus, considerăm că studiile în acest domeniu sunt de perspectivă și prezintă o informație suplimentară despre variantele anatomiei radiologice în sindromul MRKH.

Scopul acestui studiu a fost de a aprecia caracteristicile radiologice ale variantelor sindromului MRKH în baza IRM și stabilirea informativității metodei în comparație cu datele intraoperatorii.

Material și metode. A fost efectuat un studiu retrospectiv al datelor privind 50 paciente cu sindromul MRKH, consultate în condiții de ambulatoriu și operate în secția ginecologie chirurgicală al Institutului Mamei și copilului din 1989 până mai 2015. S-au evaluat următorii indici: (1) vârsta; (2) manifestările clinice; (3) particularitățile caracteristicii radiologice a malformației; (5) variantele anomaliei; (6) aprecie-

rea informativității indicilor radiologici (compararea lor cu datele intraoperatorii). Pentru clasificarea acestei malformații urogenitale a fost folosită clasificarea VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) [19].

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) s-a efectuat cu aparatele Siemens MAGNETOM® Avanto 1.5T (Germany), Siemens MAGNETOM® Essenza 1.5T (Germany), Siemens MAGNETOM® Skyra 3T (Germany), AIRIS® Hitachi (Hitachi medical Systems America, Inc.).

Tomografia computerizată spiralată (TCS) s-a realizat cu aparatele SOMATOM Emotion Duo (Siemens, Germany), Siemens Somatom Sensation 64 CT Scanner (Siemens, Germany).

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaționale. Se calculau media aritmetică (M), greșala mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI). În cazul abaterii semnificative de la distribuția normală a fost folosit criteriul U (criteriul Mann – Whitney). Pentru compararea valorilor relative s-a utilizat testul Fisher's exact test. Pentru aprecierea conținutului informațional al IRM au fost folosite datele sensibilității (Se) și specificitatea (Sp). Rezultatele erau considerate valabile în caz de $p < 0.05$.

Rezultate. Din numărul total de paciente cu sindromul MRKH, în 28 (56%) cazuri în protocolul de investigație al acestei categorii de bolnave au fost utilizate metode radiologice (IRM și TCS). Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a constituit 21.8 ± 0.6 ani (95% CI: 20.59–22.99). Manifestările clinice principale au fost: amenoree primară (28/28, 100%) și la 15/28 (53.6%) – imposibilitatea vieții sexuale. În toate cazurile s-au determinat caracteristici sexuale secun-

dare normale (clasa V după Tanner). La cariotiparea pacientelor în toate cazurile s-a stabilit set de cromozomi feminini – 46, XX.

IRM a cavității abdominale s-a efectuat după protocolul standard fiind cercetate: (i) rudimentele Mülleriene; (ii) ovarele; (iii) vaginul. În cazul analizei rudimentelor Mülleriene s-au apreciat trei componente structurale: (1) rudimentele uterine; (2) cordonul fibros ce unește rudimentele uterine; și (3) prezența formațiunii triunghiulare din țesut conjunctiv pe linia mediană (Fig.1). La examinarea rudimentelor uterine am acordat atenție la: (a) aplazia – prezența lor (bilaterală sau unilaterală) sau agenezia – lipsa lor; (b) localizarea; (c) prezența sau lipsa cavității endometriale; (d) dimensiunile lor cele mai mari. Vaginul era studiat în două aspecte, ținând cont de proveniența lui embriionară diferită: 2/3 de sus și treimea de jos cu aplicarea imaginii T2W1. La descrierea ovarelor am ținut cont de următoarele criterii: prezența lor, localizarea lor (în bazinul mic sau în afara lui) și prezența formațiunilor chistice sau solide.

Suplimentar au fost evaluate anomaliile satelite posibile ale sistemului urinar și ale coloanei vertebrale.

Aș dar, la aprecierea rezultatelor IRM (categoria U după clasificarea VCUAM) s-a stabilit că agenezia uterului s-a întâlnit statistic veridic mai rar ($p < 0.0001$), decât aplazia (U4a sau U4b) constituind respectiv – 1/28 (3.6%) vs. 27/28 (96.4%). În grupul aplaziilor uterului ($n=27$) în sindromul MRKH se vizualizau rudimente uterine bilaterale (U4b) mai des decât cele unilaterale (U4a) respectiv – 23 (85.2%) vs. 4 (14.8%); diferența este statistic veridică ($p < 0.0001$). Prezentarea grafică a variantelor rudimentelor ducturilor Mülleriene este redată în figura 3.

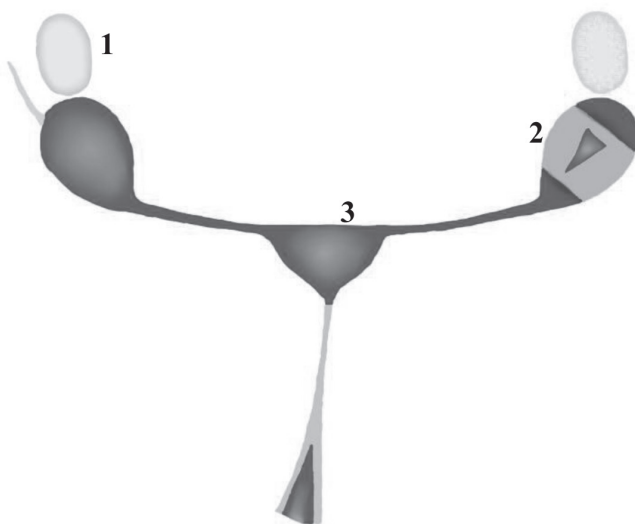


Fig. 1. Prezentarea schematică a rudimentelor ductului Müllerian în sindromul MRKH: ovar normal dezvoltat (1), rudimentele uterine (2), cordonul fibros ce unește rudimentele uterine (3).



Fig. 2. IRM în secțiune coronală (T2W) în sindromul MRKH: ovar normal dezvoltat din dreapta (1), rudiment uterin cavitat din stânga (2).

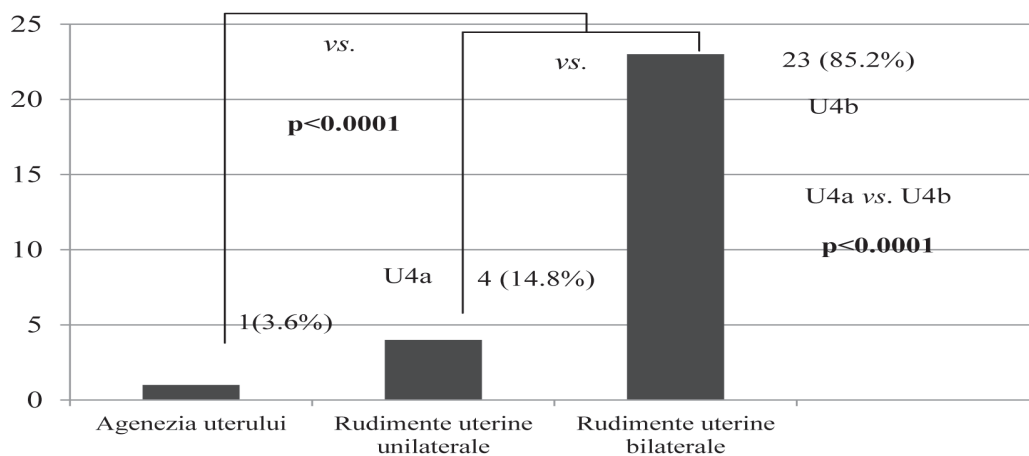


Fig.3. Distribuirea rudimentelor uterine după datele IRM.

Analiza ulterioară a stabilit că rudimente uterine necavitate s-au întâlnit statistic veridic mai des ($p < 0.0001$) decât cele cavitate (Fig.2) și au constituit respectiv 25 (92.6%) vs. 2 (7.4%). În toate cazurile rudimentele uterine erau situate în cavitatea bazinului mic: dimensiunile lor medii maxime au constituit 15.8 ± 0.9 mm (95% CI:14.03-17.54) cele minime - 9.1 ± 0.7 mm (95% CI:7.48-10.51). În acest context vom menționa că tendința de predominare a rudimentelor necavitate asupra celor cavitate a fost depistată și în alte studii analogice, cu diferențe ne semnificative [16, 18].

În varianta clasică a sindromului MRKH se vizualizează o structură de legătură fibroasă (sau cordon fibros) între rudimentele uterine (Fig.2). Totodată, formațiunea conjunctivă triunghiulară pe linia mediană (sau paramediană) se vizualiza statistic veridic mai des ($p < 0.0001$), decât lipsa și aceste variante s-au atestat respectiv în 25/27 (92.6%) vs. 2/27 (7.4%) cazuri. Mai mult ca atât, localizarea acestei formațiuni anatomice devia semnificativ și se situa mai des pe linia mediană (deasupra fundului vezicii urinare), decât pe linia paramediană. Frecvența acestei apariții a constituit respectiv 19/25 (76%) vs. 6/25 (24%) cazuri, diferența este statistic veridică ($p = 0.0005$). Datele obținute se confirmă întocmai și de alte studii analogice de investigare a anatomiei radiologice în sindromul MRKH [9, 16].

În toate cazurile se vizualizau ovare normale după dimensiune și formă din ambele părți (categoria A0 după VCUAM), iar structura lor normală se întâlnea statistic veridic mai des ($p < 0.0001$), decât cea micropolichistică, respectiv 23(82.1%) vs. 5(17.9%) cazuri (Fig. 4, 5). Au fost stabilite două variante anatomice ale relației anatomice a ovarelor și rudimentelor uterine. Astfel în prima variantă ($n=20$, 74.1%) ovarele erau situate lângă rudimentele uterine, iar în varianta a doua ($n=7$, 25.9%) – această situație nu se observa ($p=0.0009$).

În prima variantă statistic veridic mai des ($p < 0.0001$) ovarele erau situate mai sus sau mai jos de rudimentele uterine și mai rar se aflau în același plan, aceste relații se observau respectiv în 18/20(90%) și 2/20(10%) cazuri. Mai mult ca atât, la aprecierea localizării ovarelor în sindromul MRKH am stabilit că amplasarea lor în bazinul mic se depista statistic veridic mai des, decât în afara lui – 24(85.7%) vs. 4(14.3%) ($p < 0.0001$). Rezultatele obținute ale anatomiei radiologice în sindromul MRKH corespund datelor altor studii analogice [9, 15, 16] și se lămuresc prin proveniența embriologică diferită a ovarelor și uterului [3, 12]. Date despre ovare bilaterale normal dezvoltate în majoritatea cazurilor în sindromul MRKH se menționează și în alte publicații [1, 3, 14, 15]. Caracteristicile radiologice ale ovarelor în sindromul MRKH sunt prezentate în figura 6.

În cazul aprecierii vaginului (categoria V după VCUAM) am constatat lipsa lui în 2/3 de sus (Fig. 7, 8), iar treimea de jos se vizualiza în două variante: segment neobliterat ultracurt (< 1 cm), cu lungimea medie de 7.1 ± 0.5 mm (95% CI:6.062–8.160) și segment neobliterat scurt (> 1 cm) – 23.4 ± 1.8 mm (95% CI:19.57–27.27). Frecvența variantelor unu și doi a constituit respectiv 9(32.1%) vs. 19(67.9%); diferența este statistic veridică ($p = 0.0154$). Treimea neobliterată de jos a vaginului detectată, poate sugera despre diferența provenienței ei embriologice față de celelalte porțiuni ale tractului genital (uterul, colul uterin și 2/3 superioare ale vaginului) [3, 12]. În acest context, trebuie de menționat că în unele studii analogice prezența treimii de jos a vaginului neobliterat după datele IRM se observau în 72.1% până la 93% cazuri în sindromul MRKH [16, 18].

În procesul efectuării IRM am urmărit depistarea unor posibilele anomalii satelite a sistemului urinar și locomotor care să permită separarea tipului I al sindromului MRKH (izolat) de tipul II (MURCS) [4, 9, 16]. Sindromul MRKH se referă la cea mai multicomponentă anomalie a ductului Müllerian și adeseori se

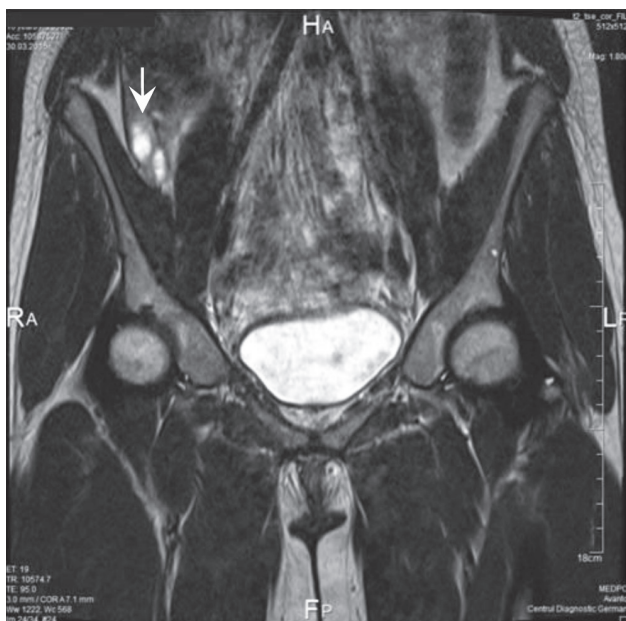


Fig. 4. IRM în secțiune coronală (T2W): sindromul MRKH – lipsa uterului, ectopia ovarului drept (®).

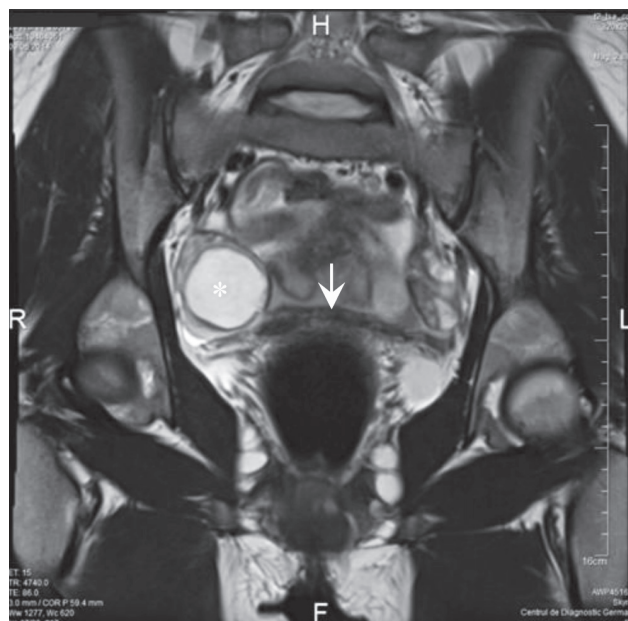


Fig. 5. IRM în secțiune coronală (T2W): sindromul MRKH – lipsa uterului (® cordonul fibros), ovare normale dezvoltate (*) cu folicul dominant din dreapta (*).

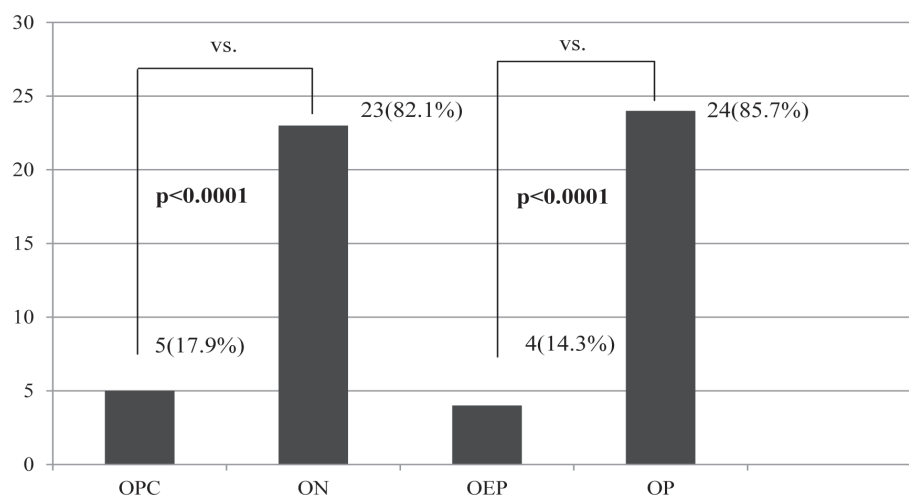


Fig. 6. Caracteristica ovarelor la IRM în sindromul MRKH (OPC–ovare polichistice, ON–ovare normale, OEP–ovare extrapelviene, OP–ovare pelviene).

combină cu malformații ale altor sisteme și organe (sistemul urinar, cardiovascular, locomotor, auditiv, digestiv) [1, 5, 8]. Malformațiile asociate ale organelor și sistemelor s-au vizualizat în 5(17.9%) cazuri (tip II sau MURCS) și au inclus: anomaliile dezvoltării sistemului urinar (n=5, categoria R după VCUAM) și combinarea lor cu aparatul locomotor (n=2, categoria MS după VCUAM). Așadar, tipul I al sindromului MRKH a fost stabilit în 23(82.1%) cazuri, și el se întâlnește statistic veridic mai des, decât tipul II (p<0.0001). La compararea datelor obținute despre frecvența diferitor tipuri ale sindromului MRKH am stabilit că MURCS este de 27.8 – 37.5% [10, 11, 20].

Printre anomaliile tractului urinar în toate cazurile se vizualiza agenezia rinichiului (din stânga – 4, 80% vs. dreapta – 1, 20%, p=0.2063) și hipertrofia compensatorie a rinichiului solitar controlateral (Fig.9). În plus, într-un caz era prezentă o malformație mai pronunțată a sistemului urinar – agenezia rinichiului stâng cu ectopia rinichiului controlateral în formă de „potcoavă”, în bazinul mic (Fig.10). În cazul anomaliilor aparatului locomotor în ambele cazuri s-a constatat scolioză.

Din numărul total de paciente cu sindromul MRKH incluse în acest studiu, la 15(53.6%) a fost efectuată corecția chirurgicală a ageneziei vaginului cu folosirea peritoneului parietal prin abord combinat

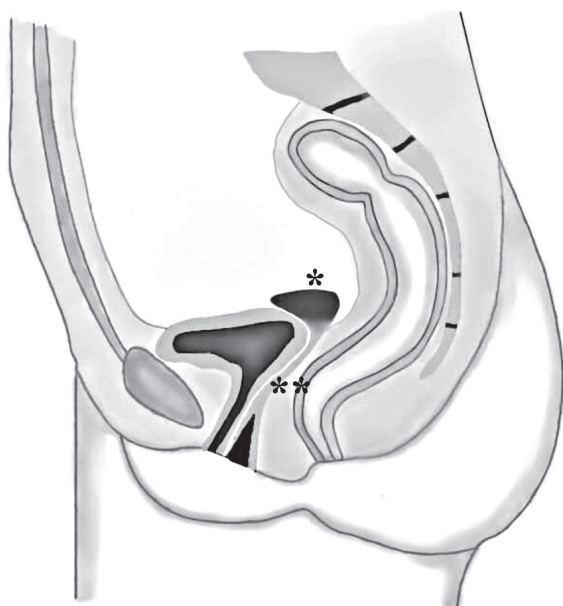


Fig. 7. Prezentarea schematică a sindromului MRKH (proiecție sagitală): lipsa uterului (*), obliterarea 2/3 superioare ale vaginului (**).

(transabdominal + perineal), iar 13(46.4%) paciente au fost incluse în protocolul dilatării progresive. La revizia intraoperatorie a organelor bazinului mic s-a stabilit o coincidență absolută cu datele examinării preoperatorii prin IRM, adică indicii conținutului informațional pentru această metodă au constituit: Sensibilitatea (Se) = $a/(a+c) = 15/15+0 = 100\%$ (95% CI:78.20%–100.00%) și Specificitatea (Sp) = $d/(b+d) = 15/0+15 = 100\%$ (95% CI:78.20%–100.00%). Date despre sensibilitatea și specificitatea înaltă a IRM în sindromul MRKH au fost obținute și în alte studii analogice [15].

Așadar, făcând bilanțul acestui capitol, vom menționa că IRM trebuie să fie inclusă ca metodă obligatorie de investigație în algoritmul diagnostic al sindromului MRKH. Lipsa uterului și a treimii superioare a vaginului, prezența cordonului fibros ce unește rudimentele uterine și formațiunii conjunctive mediene deasupra fundului vezicii urinare trebuie considerate ca un semn radiologic patognomonic al sindromului MRKH. Această metodă permite aprecierea stării organelor bazinului mic în sindromul MRKH, depistarea anomaliilor satelite ale sistemelor și organelor și vizualizarea diferitor formațiuni chistice și solide ale ovarelor și rudimentelor uterine.

Prezența rudimentelor uterine cavitate poate într-o anumită măsură să explice existența simptomului dolo- r în sindromul MRKH, însă până în prezent lipsesc date bazate pe principiile medicinei bazate pe dovezi despre oportunitatea înlăturării lor profilactice. Nu pu-



Fig. 8. IRM în proiecție sagitală (T2W): sindromul MRKH – lipsa uterului (*), agenezia vaginului (**). VU- vezica urinară, R – rectul.

tem să nu acceptăm părerea [15, 16], că IRM poate fi considerată o alternativă laparoscopiei în stabilirea particularităților anatomice ale organelor bazinului mic în sindromul MRKH.

Discuții. Sindromul MRKH ocupă locul doi în structura amenoreei primare și se diagnostichează ca regulă la vârsta de 15 -18 ani în legătură cu lipsa menarhei și caracteristicilor sexuale secundare normale [1, 8, 9, 19]. În studiul efectuat de Pompili G. și colab. (2009), care a inclus 51 de paciente cu sindromul MRKH, vârsta medie a lor a constituit 20.9 ani (de la 14 până la 30) [20].

Folosirea ultrasonografiei la etapa primară de investigație permite de a stabili lipsa uterului, este însă imposibilă obținerea unei informații precise ce ține de rudimentele uterine și ovare, mai ales în cazul situării lor extrapelviene [14, 23]. Pentru precizarea diagnozei, anterior se folosea pe scară largă laparoscopia diagnostică. În prezent se observă o tendință de aplicare a IRM pentru stabilirea particularităților preoperatorii ale anatomiei organelor bazinului mic în sindromul MRKH [9, 11, 13, 14, 20, 21, 26].

Studierea anatomiei radiologice a sindromului MRKH a evidențiat variantele existente ale acestei anomalii [11, 13, 20, 21]. Astfel, s-a stabilit că agenezia uterului se observă de la 8% până la 31.3% cazuri, rudimente uterine unilaterale de la 4% până la 18% și bilaterale de la 60.7% până la 82% [11, 13, 19- 21]. În același timp, în studiul efectuat de Yoo RE. și colab. (2013) rudimente uterine bilaterale au

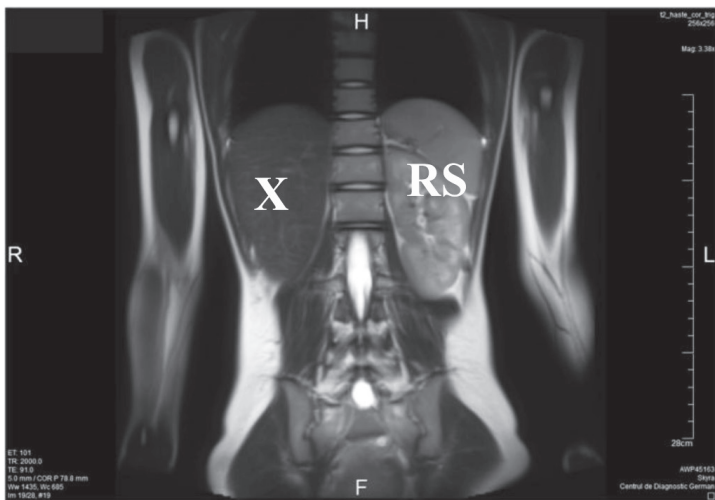


Fig.9. IRM în secțiune coronală (T2W): agenezia rinichiului drept (X) și hipertrofia rinichiului solitar stâng (RS).

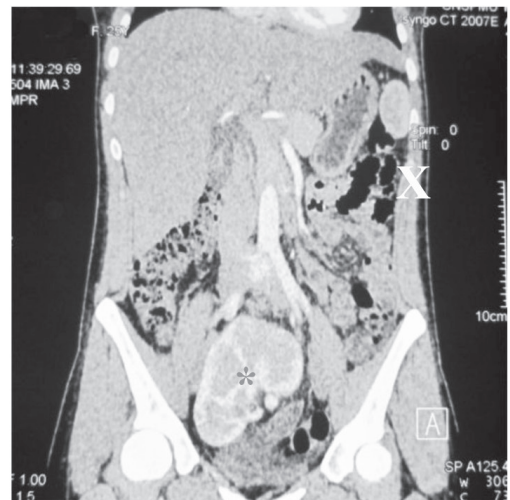


Fig.10. Tomografie computerizată 3D cu angiografie (proiecție frontală): agenezia rinichiului stâng (X) și ectopie pelvi-ană a rinichiului controlateral în formă de „potcoavă„ (*).

fost depistate în toate cazurile sindromului MRKH (n=15) [26].

Una din problemele care sunt studiate minuțios în sindromul MRKH este stabilirea frecvenței și semnificației clinice a rudimentelor uterine cavitate [11, 21, 26]. În cazul prezenței rudimentului cavitat cu endometru funcțional pot apărea dureri pelviene ciclice (formarea hematometrei, endometrioza) [6, 11, 15, 21]. Frecvența rudimentelor uterine cavitate în sindromul MRKH variază și în unele studii a constituit de la 13% [26] până la 21% cazuri [11]. Există date despre coincidența totală dintre datele IRM și ale ultrasonografiei intraoperatorii în depistarea rudimentelor uterine cavitate în sindromul MRKH [20].

Într-un șir de studii se recomandă înlăturarea laparoscopică a rudimentelor uterine cavitate [6, 11, 15, 21, 25]. Totuși trebuie de menționat faptul că nu este o legătură confirmată dintre durerile pelviene ciclice în sindromul MRKH și prezența endometrului în rudimentele uterine determinate la examenul patomorfologic [21]. Astfel într-o serie de 42 paciente cu sindromul MRKH cu rudimente uterine, dureri ciclice s-au constatat la 13 și numai în șase dintre rudimentele înlăturate s-a depistat endometru [22]. În același timp în studiul efectuat de Preibsch H. și colab. (2014) prezența endometrului în cornurile rudimentare a fost depistată în 36.6% (15/41) cazuri, autorii făcând constatarea că durerile ciclice pelviene erau legate probabil de sindromul ovulator sau endometrioza [21]. La examenul histologic și imunohistochimic ale rudimentelor uterine s-a stabilit că miometrul rudimentelor are o structură normală, iar endometrul corespunde în mare parte stratului bazal [22].

În varianta clasică, sindromul MRKH se caracterizează prin prezența ovarelor bilaterale, normal dezvoltate și funcționale [2, 3, 16]. Totodată, în unele studii a fost stabilită varianta posibilă a situării lor anormale – în afara cavității bvazinului mic (extrapelvian), frecvența căreia poate fi observată de la 14.3% [20] până la 41.6% cazuri [21]. Există date sporadice despre situarea ovarelor în regiunea inghinală [5, 11]. Într-un șir de publicații sunt prezentate date privind lipsă unui ovar (fără intervenții chirurgicale în anamneză), însă aceste variante ale sindromului MRKH sunt foarte rare [21]. În studiul efectuat de Pompili G. și colab. [20] se demonstrează că în 17.9% cazuri datele IRM pot servi la vizualizarea ovarelor micropolichistice. Iar Hall-Craggs MA. și colab. [11] consideră că aprecierea localizării precise a ovarelor în sindromul MRKH este un element foarte important pentru aprecierea abordului (transvaginal, transabdominal) pentru extragerea ultrasonografică a ovulelor în protocolul IVF în cazul maternității surogate [7].

În cazul aprecierii gradului de dezvoltare al vaginului în sindromul MRKH, datele literaturii despre raportul ageneziei și hipoplaziei sunt destul de controversate fiind explicate prin diferențele metodologice în terminologia bazată pe IRM și datele clinice [21]. Astfel, într-un șir de studii efectuate agenezia vaginului s-a constatat în 61.7-78.3%, iar hipoplazia 15.7-38.3% cazuri [14, 20, 21]. În același timp într-un studiu se menționează despre atrezia completă a vaginului în 100% de observații [17], iar în altul despre hipoplazia vaginală în 93% cazuri [26]. În studiul efectuat de Hall-Craggs MA. și colab. (2013) după datele IRM numai în 33% cazuri s-a constatat lipsa vaginului sau prezența așa-numitei „fose vaginale”

iar la restul 42 de paciente treimea de jos a vaginului era neobliterată, cu o lungime medie de 2 cm (de la 1 până la 6.5 cm) [11].

Un avantaj semnificativ al IRM în sindromul MRKH este posibilitatea diagnosticării a anomaliilor satelite ale sistemului urinar și locomotor [27]. Frecvența anomaliilor sistemului urinar în diferite publicații a constituit 10.7% [20], 18.7% [19], 27.3% [14], 27.8% [21] și 36% [18]. În majoritatea cazurilor de malformații ale tractului urinar a prevalat agenezia unilaterală a rinichiului (până la 66%) [21, 20]. După datele lui Preibsch H. și colab. (2014) în cazul rudimentelor uterine unilaterale și ageneziei rinichiului se depista frecvent (83% cazuri) localizarea lui ipsilaterală [21]. Mai mult ca atât, din punctul de vedere al planificării intervenției chirurgicale pentru corecția ageneziei vaginului o importanță foarte mare are distopia rinichiului solitar în bazinul mic [20] și anatomia radiologică precisă este o metodă importantă în profilaxia traumării organelor sistemului urinar în cazul efectuării colpopoeziei [21]. Al doilea loc în anomaliile satelite ale sindromului MRKH revine malformațiilor sistemului locomotor, a căror frecvență constituie de la 2.6% până la 15.1% [18, 21].

S-a conturat o tendință în studierea conținutului informațional al metodelor radiologice în baza comparării rezultatelor lor cu datele vizuale ale reviziei organelor bazinului mic (laparotomia, laparoscopia) [14, 21, 20]. Astfel, la compararea datelor IRM cu rezultatele laparoscopiei datele ambelor metode diagnostice au corelat în 95.7% cazuri. Necorespunderea datelor IRM și ale laparoscopiei s-a constatat la rudimentele uterine mai mici de 2 cm. În același timp, compararea datelor IRM cu rezultatele patomorfologice ale rudimentelor uterine a evidențiat o corespundere al acestor metode (Cohen's kappa index=0.71) [21].

Concluzii. Imagistica prin rezonanța magnetică trebuie considerată ca o metodă obligatorie de investigație neinvazivă în diagnosticul preoperator a sindromului MRKH. Cea mai des întâlnită variantă a sindromului MRKH se caracterizează prin: (1) prezența rudimentelor uterine bilaterale, necavitare; (2) vizualizarea structurii fibroase (cordon fibros) dintre rudimentele uterine; (3) ovare cu structură normală, atașate de rudimentele uterine (localizarea pelviană a ovarelor); (4) prezența treimei de jos neobliterate a vaginului, de diferită lungime.

Bibliografie

1. Acién P, Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):48-69.

2. Bombard DS 2nd, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):618-23.

3. Chandiramani M, Gardiner CA, Padfield CJ, Ikhe-na SE. Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(7):603-6.

4. Chandler TM, Machan LS, Cooperberg PL, Harris AC, Chang SD. Müllerian duct anomalies: from diagnosis to intervention. *Br J Radiol*. 2009;82(984):1034-42.

5. Demirel F, Kara O, Esen I. Inguinal ovary as a rare diagnostic sign of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(3-4):383-6.

6. Elliott JE, Abduljabar H, Morris M. Presurgical management of dysmenorrheal and endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(2):e86-9.

7. Friedler S, Grin L, Liberti G, Saar-Ryss B, Rabinson Y, Meltzer S. The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):54-61.

8. Giusti S, Fruzzetti E, Perini D, Fruzzetti F, Giusti P, Bartolozzi C. Diagnosis of a variant of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: useful MRI findings. *Abdom Imaging*. 2011;36(6):753-5.

9. Govindarajan M, Rajan RS, Kalyanpur A, Ravikumar. Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2008;1(2):83-5.

10. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Úbeda B, Rodríguez I, Pedrero C. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Müllerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(5):616-22.

11. Hall-Craggs MA, Williams CE, Pattison SH, Kirkham AP, Creighton SM. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: diagnosis with MR imaging. *Radiology*. 2013;269(3):787-92.

12. Hasegawa A, Igarashi H, Ohta T, Kurachi H, Takahashi K. Three-dimensional computed tomography of pelvic masses in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol*. 2015;125(2):393-6.

13. Kara T, Acu B, Beyhan M, Gökçe E. MRI in the diagnosis of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(3):227-32.

14. Lermann J, Mueller A, Wiesinger E, Häberle L, Brucker S, Wallwiener D, Dittrich R, Renner SP, Beckmann MW, Oppelt PG. Comparison of different diagnostic procedures for the staging of malformations associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(1):156-9.

15. Marsh CA, Will MA, Smorgick N, Quint EH, Hussain H, Smith YR. Uterine remnants and pelvic pain in females with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(3):199-202.

16. Morcel K, Camborieux L. Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes, Guerrier D.

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:13.

17. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, Doerr HG, Schott GE, Hucke J, Wallwiener D, Beckmann MW. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1493-7.

18. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, Strissel PL, Strick R, Wallwiener D, Beckmann MW. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod.* 2006;21(3):792-7.

19. Oppelt PG, Lermann J, Strick R, Dittrich R, Strissel P, Rettig I, Schulze C, Renner SP, Beckmann MW, Brucker S, Rall K, Mueller A. Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:57.

20. Pompili G, Munari A, Franceschelli G, Flor N, Meroni R, Frontino G, Fedele L, Cornalba G. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Radiol Med.* 2009;114(5):811-26.

21. Preibsch H, Rall K, Wietek BM, Brucker SY, Staebler A, Claussen CD, Siegmann-Luz KC. Clinical value of magnetic resonance imaging in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome:

diagnosis of associated malformations, uterine rudiments and intrauterine endometrium. *Eur Radiol.* 2014;24(7):1621-7.

22. Rall K, Barresi G, Wallwiener D, Brucker SY, Staebler A. Uterine rudiments in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome consist of typical uterine tissue types with predominantly basalis-like endometrium. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1392-9.

23. Rousset P, Raudrant D, Peyron N, Buy JN, Vallette PJ, Hoeffel C. Ultrasonography and MRI features of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Clin Radiol.* 2013;68(9):945-52.

24. Siam S, Soliman BS. Combined laparoscopy and hysteroscopy for the detection of female genital system anomalies results of 3,811 infertile women. *J Reprod Med.* 2014;59(11-12):542-6.

25. Will MA, Marsh CA, Smorgick N, Smith YR, Quint EH. Surgical pearls: laparoscopic removal of uterine remnants in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(4):224-7.

26. Yoo RE, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Magnetic resonance evaluation of Müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Korean J Radiol.* 2013;14(2):233-9.

27. Yoo RE, Cho JY, Kim SY, Kim SH. A systematic approach to the magnetic resonance imaging-based differential diagnosis of congenital Müllerian duct anomalies and their mimics. *Abdom Imaging.* 2015;40(1):192-206.