

2 (74) ■ 2017

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

MATERIALELE CONFERINȚEI CONSACRATE ANIVERSĂRII *a 35 ani* DE LA FONDAREA INSTITUTULUI MAMEI ȘI COPILULUI

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

- Ludmila Ețco.**
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI –
35 ANI DE LA FONDARE. 5
- Revenco Nineli.**
MANAGEMENTUL SERVICIULUI PEDIATRIC
ÎN REPUBLICA MOLDOVA. 9
- Olga Cernetchi, Svetlana Jubîrcă, Corina Iliadi-Tulbure.**
PARTICULARITĂȚILE DE EVOLUȚIE A GESTAȚIEI ȘI
NAȘTERII LA ADOLESCENȚE. 12
- Gh.Paladi, Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica.**
INFECȚIA CA FACTOR ETIOPATOGENETIC
ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ. 16
- Revenco Nineli, Grin Olesea.**
PROGRAMELE DE VIZITE LA DOMICILIU:
ACTUALITĂȚI, ISTORIC, PERSPECTIVE 22
- A. Serbenco, Daniela Roșca.**
SARCINA ASOCIATĂ CU DIABET ZAHARAT:
UNELE PARTICULARITĂȚI ALE NAȘTERII. 25
- Elena Visternicean, V. Moșin, Alina Hotineanu A. Crețu.**
POLIMORFISMELE GENETICE MTHFR C677T, MTHFR
A1298C, MTRR A66G ȘI MTR A2756G LA FEMEILE CU AVORT
SPONTAN RECURENT. 29
- Marina Aramă, Ala Cojocaru, Adela Horodișteanu-Banuh,
Dorina Savoschin, Natalia Chiper.**
IMPACTUL IMPLEMENTĂRII CADRULUI NORMATIV
OPTIMIZAT ASUPRA CALITĂȚII SERVICIILOR
MEDICALE OFERITE COPILOR ȘI ASUPRA NIVELULUI
ABILITĂȚILOR PARENTALE. 32
- Dorina Savoschin.**
FRECVENȚA INFECTĂRII CU BACTERIILE ATIPICE
(CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE ȘI MYCOPLASMA
PNEUMONIAE) ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICE LA COPIII
CU SINDROM BRONHOOBSTRUCTIV. 32

ORIGINAL PAPAERS

- Ludmila Ețco.**
INSTITUTE OF MOTHER AND CHILD –
35 YEARS SIENCE FOUNDING. 5
- Revenco Nineli.**
PEDIATRIC SERVICE MANAGEMENT
IN REPUBLIC OF MOLDOVA. 9
- Olga Cernetchi, Svetlana Jubîrcă, Corina Iliadi-Tulbure.**
PARTICULARITIES OF EVOLUTION OF GESTATION AND
DELIVERY IN ADOLESCENT GIRLS. 12
- Gh.Paladi, Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica.**
THE INFECTION AS ETIOPATOGENETIC FACTOR
IN PREMATURE BIRTHS. 16
- Revenco Nineli, Grin Olesea.**
HOME VISITING PROGRAMS:
HISTORY AND OUTLOOK. 22
- A. Serbenco, Daniela Roșca.**
PREGNANCY ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS:
SOME PARTICULARITIES OF DELIVERY. 25
- Elena Visternicean, V. Moșin, Alina Hotineanu A. Crețu.**
POLYMORPHISMS IN MTHFR C677T, MTHFR A1298C,
MTRR A66G AND MTR A2756G GENES IN WOMEN WITH
RECURRENT MISCARRIAGE. 29
- Marina Aramă, Ala Cojocaru, Adela Horodișteanu-Banuh,
Dorina Savoschin, Natalia Chiper.**
THE IMPACT OF IMPLEMENTATION OF THE OPTIMIZED
NORMAL FRAMEWORK ON THE QUALITY
OF MEDICAL SERVICES OFFERED TO CHILDREN
AND THE LEVEL OF PARENTAL ABILITY. 32
- Dorina Savoschin.**
THE FREQUENCY OF INFECTIONS WITH ATYPICAL BACTERIA
(CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE ȘI MYCOPLASMA
PNEUMONIAE) AND CLINICAL PARTICULARITIES IN
CHILDREN WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME. 32

Elena Visternicean, V. Moșin, Alina Hotineanu A. Crețu.
IMPLICAȚIILE HOMOCISTEINEI, VITAMINELOR GRUPULUI
B ȘI POLIMORFISMUL MTHFR C677T ÎN AVORTUL
SPONTAN RECURENT.

38

Elena Visternicean, V. Moșin, Alina Hotineanu A. Crețu.
IMPLICATIONS OF THE MTHFR C677T POLYMORPHISM,
HOMOCYSTEINE AND SERUM B VITAMINS IN THE
RECURRENT MISCARRIAGES.

Natalia Bursacovschi.
TRAUMATISMUL OBSTETRICAL ÎN DECESUL
INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN.

42

Natalia Bursacovschi.
MATERNAL TRAUMA IN STILLBIRTH AT TERM.

**Natalia Chiper, Marina Arama, Adela Horodișteanu-Banuh,
Dorina Savoschin.**
PERSPECTIVE DE OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI
ASTMULUI BRONȘIC LA COPII ȘI MINIMALIZAREA
CHELTUIELILOR

48

**Natalia Chiper, Marina Arama, Adela Horodișteanu-Banuh,
Dorina Savoschin.**
PERSPECTIVES OF MANAGEMENT OPTIMIZATION
OF ASTHMA AT CHILDREN AND REDUCING
OF COSTS.

Maria Manceva, M. Rotaru.
PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI TRĂVALIULUI ȘI
PERIOADEI PUERPERALE LA GRAVIDELE CU RETARD DE
DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI ÎN FUNCȚIE DE
METODA DE PREINDUCȚIE A NAȘTERII.

50

Maria Manceva, M. Rotaru.
PARTICULARITIES OF LABOR AND PUERPERAL PERIOD IN
PREGNANT WOMEN WITH THE INTRAUTERINE GROWTH
RETARDATION SYNDROME (IUGRS) ACCORDING TO THE
METHOD OF PRE-INDUCTION OF THE BIRTH.

CAZ CLINIC

CLINICAL LECTURES

V. Cojocaru, A. Cotelnic, V. Cucu.
ANALGEZIA TRĂVALIULUI PRIN METODA SPINALĂ

54

V. Cojocaru, A. Cotelnic, V. Cucu.
SPINALANALGESIA IN LABOUR. CLINIC CASE.

Mișina Ana, Guțu E., Mișin I., Belev N.
COLPOPOIEZA INTESTINALĂ.

60

Mișina Ana, Guțu E., Mișin I., Belev N.
BOWEL COLPOPOEZIS.

REVIUL LITERATURII

LITERATURE REVIEW

Diana Mitriuc.
TROMBOFILIA ȘI COMPLICAȚIILE SARCINII - ASPECTE DE
ETIOPATOGENIE ȘI FIZIOPATOLOGIE.

64

Diana Mitriuc.
THROMBOPHILIA AND PREGNANCY COMPLICATIONS,
ASPECTS OF PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY.

RECENZII

RECENSION

V. Moșin.
Recenzie la monografia "Strategii terapeutice în sindromul de
detresă respiratorie prin deficit de surfactant la premature" sub
redacția Conf. Dr. Larisa Crivceansaia

67

Revenco Neli.
Recenzie la monografia "Abordarea clinico-genetică contemporană a
distrofiei musculare Duchenne" sub redacția Conf. Dr. Sacară Victoria

76

Gh Railean.
Recenzie la monografia "Abordarea clinico-genetică contemporană
a distrofiei musculare Duchenne" sub redacția Conf. Dr. Sacară
Victoria

81

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 - **GLADUN Sergiu**,
M.D., General director of the MCI
Vice President - prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in medical
sciences, professor of the MCI
Vice President - prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical
sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU "N.
Testemițanu"
Responsible Secretary - **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher,
Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cemetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu
Ala, Mișu Ion, Sacară Victoria, Paliș Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav,
Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Dondiu Iurii, Sinișina Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco
Anatol (Republica Moldova); Suhii Ghenadie (Russia); Stamatina Maria (Romania); Burlea
Marin (Romania); Zaporozan 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); Șifman Efim (Russia); Rusnac Tudor (Russia);
Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi
J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstacis Aris (Greece); Nejoie
Dvazdiene (Lithuania); Valiulis Alghis (Lithuania); Vartanov Vladimir (Russia).

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.

ARTICOLE ORIGINALE

© Ludmila Ețco

Ludmila Ețco
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI – 35 ANI DE LA FONDARE
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

INSTITUTE OF MOTHER AND CHILD – 35 YEARS SIENCE FOUNDING

In this article there are presented the stages of creation, clinical, methodical and scientific activity, application of the scientific achievements in practice in 35 years and the perspective of development of the Public Medical and Sanitary Institution, Scientific Research Institute for Health Protection of Mother and Child.

РЕЗЮМЕ

ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 35 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ

В статье представлены этапы создания, клиническая, организационно-методическая и научная деятельность, внедрение достижений науки в практику за 35 лет и перспективы развития ОМСУ Научно-Исследовательского Института Охраны Здоровья Матери и Ребенка.

Recunoștință – înaintașilor noștri

Ideea fondării Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (ICȘDOSMȘC) a fost lansată de Nicolae Testemițanu, Ministrul Sănătății al RSSMoldovenești în perioada anilor 1962-1968. Această inițiativă a fost susținută și de Gheorghe Paladi, pe atunci – obstetrician-ginecolog principal al Ministerului Sănătății, actualmente academician.

La timpul respectiv în republică se înregistrau indici sporiți ai mortalității materne, mortalității perinatale și infantile, morbidității generale a copiilor. Starea ecologică era precară, exista un nivel înalt al chimizării agriculturii, suprafețe vaste erau poluate cu substanțe chimice. Pe parcursul câtorva decenii, tehnologiile aplicate în agricultura intensivă au creat o situație periculoasă pentru sănătatea populației. Cea mai stringentă era problema ocrotirii sănătății mamei și copilului. Se impunea necesitatea formării unei structuri complexe cu un departament metodologic care ar putea dirija activitatea în domeniul respectiv la nivelul întregii republici.

Ministrul Sănătății de pe atunci, Chiril Draganiuc, (1974-1990) a fost unul dintre inițiatorii și susținătorii înflăcărați ai proiectului formării Institutului, acestei structuri complexe ce a marcat semnificativ dezvoltarea medicinei noastre, apreciind la justa lor valoare propunerile reformatoare, fondate din punct de vedere

științific, ale renumitului său predecesor, profesorul Nicolae Testemițanu. Printre verigile lanțului de priorități din primii ani de activitate la minister referitor la creșterea calității asistenței medicale, a luat drept reper realizarea acestui scop. Doctor habilitat în medicină, Ch. Draganiuc era preocupat în mod special și de dezvoltarea științei medicale. Anume la inițiativa sa a fost edificat complexul Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, care a permis prestarea unor servicii medicale de cea mai înaltă calitate mamelor și copiilor din întreaga republică. Aceste proiecte îndrăznețe, încununate de un real succes, i-au permis medicinei moldovenești să se ridice la un nivel calitativ nou.

Hotărârea guvernului RSSM privind ocrotirea sănătății mamei și copilului a fost, putem spune, un document epocal și cu valoare de unicat în republica noastră. Realizarea lui a generat un salt calitativ în soluționarea acestei probleme de importanță vitală pentru populație. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului a devenit o instituție solidă, cu o miză clinică și un staționar puternic pentru pediatrie (somatică și chirurgicală), obstetrică și ginecologie, precum și de diagnosticare. Concomitent, s-a lărgit rețeaua de spitale și policlinici pentru copii, de policlinici consultative pentru femei, maternități. Traducerea în viață a acestui document a contribuit la îmbunătățirea considerabilă a asistenței medicale acordată femeilor și copiilor, reducerea

esențială a mortalității materne și infantile. Inițial, grija pentru sănătatea mamei și copilului s-a materializat prin crearea în cadrul Maternității Republicane și Spitalului Clinic Republican pentru copii a Centrului Republican pentru ocrotirea sănătății Mamei și Copilului. A fost elaborat proiectul unei noi Maternități Republicane și al unui nou Spital Clinic Republican. Dar, când au început lucrările de construcție, a devenit clar că aceste două instituții nu vor putea funcționa separat. Or, toate serviciile auxiliare – comunicațiile, spălătoria, blocul alimentară, rețelele electrice și termice, unele laboratoare erau comune, pe un teritoriu comun. Se cerea o altă decizie în privința lor. După investigații minuțioase, s-a luat decizia de a fonda o instituție curativă de tip nou, și anume un centru de ocrotire a sănătății mamei și copilului care să înglobeze cele două instituții noi – Maternitatea și Spitalul Clinic Republican. Ideea s-a bucurat de susținere la toate nivelele. S-a stabilit forma organizatorică, structura, funcțiile, viitorul centru, locul lui în sistemul de ocrotire a sănătății.

Meritul organizării noii Maternități și a secțiilor

pentru copii nou-născuți și prematuri (etapa a II-a de îngrijire), precum și a celorlalte edificii i-a revenit d-nei Tamara Avxentiev, medic-șef al Maternității republicane (1961-1982) – Medic Emerit al Republicii, care a fondat și organizat serviciul de obstetrică și ginecologie și a contribuit la punerea temeliei serviciului de asistență medicală destinată mamei și copilului în republică, precum și Domnului Emilian Coțaga, medic-șef al Spitalului Clinic Republican pentru Copii (1962-1994). Emilian Coțaga pe parcursul a 32 ani a fost medic-șef al Spitalului Clinic Republican pentru Copii. Spitalul condus de el a servit drept bază pentru pregătirea cadrelor Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Menționăm că în anul 1996, din inițiativa colectivului și în conformitate cu decizia Guvernului Republicii Moldova, Spitalului Clinic Republican pentru Copii i s-a conferit numele ilustrului medic-pediatru, excelentului organizator al ocrotirii sănătății Emilian Coțaga.

Etapele formării Institutului Mamei și Copilului sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Etapele formării Institutului Mamei și Copilului (1982-2017)

Anii	Denumirea Instituției	Conducătorul	Funcția deținută
1964-1982	Maternitatea Republicană	Tamara Avxentiev	Medic-șef
1962-1994	Spitalul Clinic Republican pentru Copii	Emilian Coțaga	Medic-șef
1982-1983	Maternitatea Ministerului Sănătății	Tamara Avxentiev	Medic-șef
1983-1988	Centrul de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului (Spitalul Clinic Republican nr. 2)	Gheorghe Russu	Medic-șef
1988-1998	Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului	Eugen Gladun	Director
1998-1999	Ministerul Sănătății	Eugen Gladun	Ministrul Sănătății al RM
1998-1999	Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului	Petru Stratulat	Director interimar
2000-2003	Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului	Eugen Gladun	Director
2003-2010	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului	Ludmila Ețco	Director
2010-2012	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului	Ion Iliciuc	Director
2012-2016	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului	Ștefan Gațcan	Director
2016 până în prezent	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului	Sergiu Gladun	Director

Medic-șef al maternității Ministerului Sănătății a fost numită D-na Tamara Avxentiev, transferată la noul loc de muncă împreună cu mai mulți medici și moașe de la Maternitatea Republicană, care a condus Instituția până în anul 1983, iar după crearea Centrului de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului până în anul 1984 a îndeplinit funcția de medic-șef adjunct pentru expertiza medicală. În această muncă grea ea s-a bucurat de sprijinul medicilor-șef-adjuncți Georgeta Bodiul (activitate cura-

tivă) și Aida Efremov (activitate organizator-metodică). Împreună cu Dl Gheorghe Paladi, conducătorul catedrei Obstetrică și Ginecologie, ele au reușit să consolideze un colectiv de profesioniști și entuziaști, care au pus temelia viitorului Institut de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Instituția și-a început activitatea din anul 1982 sub denumirea de Maternitate a Ministerului Sănătății, preluând sarcinile fostei Maternități Republicane.

Inaugurarea în anul 1982 a Maternității, ca prima instituție medicală a viitorului Centru, a fost pentru acel moment un început decisiv în îmbunătățirea calității serviciului de asistență medicală destinată mamei și copilului în republică. Odată cu finisarea construcției tuturor edificiilor proiectate, Centrul Mamei și Copilului devine una din cele mai mari instituții medico-sanitare din țară, care era preconizat pentru deservirea din punct de vedere organizator-metodic și curativ a femeilor gravide, în naștere, după naștere, a pacientelor de profil ginecologic și, desigur, a copiilor. În fosta URSS acesta era unicul centru unde se îmbinau de minune disciplina obstetrică și a pediatriei, cu disciplina perinatologie. Firește, Centrul avea nevoie de cadre.

Dar, aprobând structura ca una nouă, Consiliul de Miniștri al RSSM a dat instituției denumirea „Spitalul Clinic Republican nr. 2” și doar în paranteze figura denumirea „Centrul de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului”. Tocmai aceasta, denumirea din paranteze, s-a încetățenit...

După cum menționează academicianul Gh.Paladi „...crearea Centrului a devenit posibilă datorită muncii enorme depuse de un șir de personalități marcante. Fără a minimaliza aportul ministrului de atunci, Chiril Draganiuc, aș vrea să relievez contribuția prim-vice ministrului Nicolae Leșanu și a viceministrului Petru Iarvoici, care au ținut mereu în câmpul atenției și problemele structurii Centrului, și cele privind completarea cu cadre și multe altele, considerate uneori de rutină, dar care fără dânsii era greu de rezolvat. Să nu uităm și de Tamara Avxentiev, care a condus Centrul în primii ani de activitate. Fiind un profesionist de cea mai înaltă probă, energetică, răzbatătoare, dotată cu un simț al răspunderii bine dezvoltat, ea a reușit să organizeze Centrul, să-i dea vigoare, astfel că urmașilor săi le-a revenit nobila misiune de a consolida ceea ce a creat dânsa...”. Lucrările de construcție au început fiind finanțate din mijloacele acumulate la un subotnic comunist. Dar a ridica pereții e prea puțin pentru o instituție. În primul rând, e nevoie de oameni, de specialiștii respectivi. Constructorii necesitau o atenție sporită.

În perioada 1983-1991, în fruntea Centrului de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului se află Gheorghe Rusu, până atunci șef de direcție curativ-profilactică pentru mame și copii din cadrul Ministerului Sănătății, ulterior, director general al Companiei Naționale de Asigurări în Medicină, care a știut să selecteze o bună echipă de adjuncți - profesioniști de probă înaltă, oameni înzestrați cu excelente calități organizatorice și morale, cu un dezvoltat simț al răspunderii. În scurt timp s-a adunat un nucleu din 6-7 specialiști dotați. Tamara Avxentiev a ocupat postul de medic-șef-adjunct pentru expertiza medicală. În calitate de medic-șef-adjunct pentru obstetrică a fost invitat Simion Guranda, medicul-șef al maternității din Bălți. În calitate de adjuncți au mai fost numiți: Mihail Rotaru (pediatrie), Vasile Roibu (chirurgie), Mihai Strătilă (activitatea or-

ganizator-metodică). Mai târziu, în 1986-1988, în calitate de medic-șef adjunct pentru expertiza medicală a lucrat Ludmila Ețco. Muncind cu abnegație, acești oameni, împreună cu colegii din secții, au reușit să imprime instituției o dinamică stabilă de dezvoltare, Centrul devenind un model de prestare a serviciilor medicale specializate mamei și copiilor, o puternică bază clinică pentru catedrele Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

Primele subdiviziuni clinice ale Institutului au fost blocul de maternitate cu o capacitate de 300 de paturi, ca pe parcursul anilor să ajungă la o capacitate totală de 1005 paturi, inclusiv 275 paturi în blocul chirurgical, 280 paturi în obstetrică și ginecologie și 450 paturi în pediatrie, serviciul de consultații pentru femei și policlinica pentru copii, în prezent – Departamentul Consultativ Specializat Integrat (șef – dr.șt. med. Grigore Păun), acordând asistență medicală la 32 specialități.

Timp de un an s-a format un colectiv de circa 2000 de oameni. Orice activitate era nouă, necunoscută. Multe lucruri trebuiau învățate din mers. Însă Centrul de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului din Chișinău a devenit în scurt timp una dintre cele mai performante instituții medicale în domeniul respectiv, fiind recunoscut drept cel mai bun din fosta URSS. Centrul a fost și este nu numai un promotor de tehnologii medicale performante, ci și o instituție de pregătire a cadrelor necesare țării noastre. Activitatea lui de atunci a contribuit la reducerea mortalității infantile de mai bine de două ori. Să obții un asemenea rezultat era foarte greu, mai ales în condițiile unei republici sărace.

Pe parcursul următorilor ani, au continuat lucrările de construcție a instituției, s-a consolidat un colectiv de profesioniști și entuziaști, care au fortificat capacitățile acesteia. În anul 1985 au fost date în exploatare blocurile compartimentului pediatrie, în care și-au desfășurat activitatea unele secții transferate, împreună cu o parte din colectivul lor, din Spitalul Clinic Republican pentru Copii: gastrologie – 60 paturi, hematologie – 30 paturi, nefrologie – 60 paturi, pulmonologic – 54 paturi. Unele secții au fost organizate pentru prima dată în instituția nou creată sau chiar în republică: alergologie – 40 paturi; neurologie nou-născuți – 30 paturi, neurologie copii mari – 30 paturi, ginecologie infantilă – 30 paturi, reanimare somatică – 6 paturi, endoscopie, reabilitare clinică, secție internare, de diagnostic funcțional, roentgenologie, laborator dinico-biochimic și bacteriologic, farmacie. Majoritatea secțiilor compartimentului chirurgie pediatrică au fost transferate împreună cu o parte din colectivul lor din Spitalul Clinic Republican pentru Copii și au inclus secțiile: ortopedie – 60 paturi, urologie – 60 paturi, chirurgie generală – 60 paturi, chirurgie septică – 40 paturi, neurochirurgie – 30 paturi, chirurgie nou-născuți – 30 paturi, anesteziologie, rea-

nimare chirurgicală – 12 paturi, bloc operator. La 31 decembrie 1989 a fost dată în exploatare noua clădire a Policlinicii consultative pentru copii. Astfel, practic în anul 1989 a fost finalizată edificarea complexului curativ al instituției. În următorii ani, pentru eficientizarea activității instituției, sporirea în continuare a calității serviciilor medicale prestate pacienților, au fost efectuate optimizări atât privind fondul de paturi, cât și unele compartimente ale instituției.

Necesitatea efectuării unor studii științifice complexe privind factorii ce determină morbiditatea și mortalitatea mamelor și copiilor, afectarea sănătății reproductive, dar și a implementării și elaborării oportunităților terapeutice eficiente a servit drept motiv pentru transformarea, în anul 1988, a acestei instituții în Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.

Prin Hotărârea Consiliului de Miniștri nr. 43 din 26.02.1988, în baza Spitalului Clinic Republican nr. 2 (Centrul Republican al Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului) a fost fondat Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Director întemeietor al Institutului a devenit membrul corespondent al Academiei de Științe a Republicii Moldova, dr.hab. în medicină, profesorul-universitar Eugen Gladun, (1988-2003), ministru al Sănătății (1998-2000). Funcția de director-adjunct pe știință i-a revenit dr.hab. în medicină Petru Stratulat, care a executat și funcția de director interimar. Conducerea Institutului se prezenta astfel: dl Eugen Gladun, profesor universitar, doctor habilitat în medicină – director, dl Gheorghe Rusu – prim-direcator adjunct pe problemele clinice (până în 1991), dl Petru Stratulat – vicedirecator pe știință, dl Mihail Rotaru – vicedirecator pe probleme curative în clinica de pediatrie, dl Simion Guranda – vicedirecator pe obstetrică și ginecologie, dl Vasile Roibu – vicedirecator pe chirurgie pediatrică, dl Mihail Strătilă – vicedirecator pe activitate organizatorico-metodică, dl Anatolie Eremciuc – vicedirecator pe gospodărie. Odată cu crearea Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, în 1988, au fost formate următoarele subdiviziuni științifice: secția obstetrică (șef – dna Ludmila Ețco), secția perinatologie (șef – dl Petru Stratulat); secția profilaxie și tratament pentru copii (șef – dna Liubov Vasilos); secția probleme medico-sociale și igiene ale mamei și copilului (șef – dna Eugenia Brednev); subdiviziunea laboratoare: laboratorul biochimie (șef – dl Gheorghe Voronca), laboratorul patomorfologie (șef – dl Ion Fuior), laboratorul imunologie, bacteriologie și virusologie (șef – dl Iurie Roșcin).

Pe parcursul anilor organigrama instituției a suferit mai multe modificări. Actualmente, în IMSP IMC activitatea de cercetare științifică se desfășoară în 9 laboratoare științifice: Obstetrică (șef – dr.șt.med., conferențiar cercetător Victor Petrov), Perinatologie (șef – dr.șt.med., conferențiar cercetător Ala Curteanu), Pe-

diatrie (șef – dr.șt.med., conferențiar cercetător Marina Aramă), Neuropediatrie (șef – dr.șt.med., conferențiar universitar Mariana Sprincean), Corecție chirurgicală a viciilor congenitale la copii (șef – dr.hab.șt.med., conferențiar cercetător Gavril Boian), Genetică Moleculară Umană (șef – dr.șt.med., conferențiar cercetător, Victoria Sacară), Profilaxia Patologiilor Ereditare (șef – dr.șt.med., conferențiar universitar, Natalia Barbova), Imunologie și Microbiologie (șef interimar – Ala Marin), Morfopatologie (șef – dr.șt.med., conferențiar cercetător, Lilia Siniștin). Departamentul activează sub conducerea iscusită a vicedirecatorului Cercetare, Inovare și Transfer Tehnologic, dr.hab.șt.med., profesor universitar Ninel Revenco. Departamentul științific al IMSP IMC efectuează cercetări științifice fundamentale și aplicative, întreprinde activități de inovare și transfer tehnologic în scop de protecție a sănătății mamei și copilului, profilaxie, diagnosticare, tratament și reabilitare a bolnavilor, promovare a modului sănătos de viață. Obiectivul de bază al cercetărilor efectuate este reducerea indicilor morbidității și mortalității materne, perinatale, infantile, precum și a invalidității copiilor în Republica Moldova. O altă direcție de activitate a Departamentului este activitatea organizatorico-metodică la nivel republican, identificarea problemelor de bază ale mortalității materne și infantile, precum și soluționarea lor. Obiectivele de bază ale Departamentului se axează, de asemenea, pe formarea și menținerea potențialului științific.

Pe parcursul anilor, profesorii Eugen Gladun și Petru Stratulat au desfășurat o muncă științifică și pedagogică de mare amploare și de fapt au întemeiat o nouă școală de obstetricieni și neonatologi, în care s-au îmbinat cu succes tradițiile marilor lor înaintași cu noile aspirații și obiective științifice.

Primele teme de cercetări științifice din cadrul institutului au fost:

- Sănătatea copilului și adolescentului în corelație cu mediul înconjurător.

- Patologia infecțioasă în perioada perinatală, profilaxia și tratamentul afecțiunilor septico-inflamatorii în sistemul „mamă-placentă-făt” și la nou-născuți.

- Aprecierea riscului major al mortalității perinatale, infantile și al invalidității neurologice la copiii din republică.

Echipa a înregistrat rezultate marcante în știință, care au fost implementate în practica cotidiană a clinicii. Unele dintre cele mai importante documente elaborate de colaboratorii științifici sub conducerea lui Eugen Gladun în perioada respectivă sunt Conceptul stipulat în Programul Național de Perinatologie „*Ameliorarea asistenței medicale perinatale în Republica Moldova*” și Programul „*Planificarea Familiei și Genetica Medicală*”. În cursul implementării acestor Programe naționale au fost elaborate, aprobate de Ministerul Sănătății și publicate: Ghidurile Naționale de Perinatologie A,B,C; Carnetul perinatal; Carnetul Co-

pilului Sănătos; Protocoale naționale, instituționale și altele, iar Centrului Metodic de Perinatologie i-a fost conferit titlul de “*Centru colaborativ OMS*”.

Fiind adresate diferitor categorii de cititori, ghidurile conțineau politicile principale de asistență medicală perinatală și formau o concepție națională unică privind principiile de acordare a asistenței medicale perinatale și tehnologiile cost-efective, bazate pe dovezile științifice promovate de Programul de perinatologie. În afară de aceasta, ghidurile au standardizat definițiile și conduita sarcinii (nașterii), perioadei postnatale, inclusiv neonatale, normale și cu risc sporit; au determinat prioritățile îngrijirii perinatale, au făcut disponibilă informația despre o asistență perinatală mai bună pentru toate cadrele medicale ce acordă serviciile respective mamelor și copiilor.

În anul 1997 Instituția este abilitată pentru studii prin doctorat, iar din 1998, cu suportul financiar al UNICEF, la IMSP ICȘDOSMșiC se editează revista științifico-practică “*Buletin de Perinatologie*”, apărând cu patru numere anual. Revista este o ediție recenzată (ISSN 1810-5289), publicarea ei, din anul 2006, este susținută de Agenția Elvețiană de Dezvoltare și Cooperare. De la momentul fondării au fost publicate 73 numere ale revistei, care se distribuie în toate instituțiile medicale din țară. Revista este inclusă în catalogul Bibliotecii Naționale al SUA.

Institutul este unul dintre fondatorii publicației periodice “*Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*”.

În anii 1998-1999, dl Eugen Gladun a deținut postul de Ministru al Sănătății al RM. Director-interimar al ICȘDOSMșiC, în perioada dată, a fost numit doctorul habilitat în medicină, profesor universitar Petru Stratulat. Principalul scop în perioada respectivă rămase menținerea și dezvoltarea nivelului obținut în acordarea asistenței medicale calitative prin implementarea noilor tehnologii, satisfacția pacientului, conlucrarea strânsă dintre colaboratorii ICȘDOSMșiC și cei ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie “*Nicolae Testemițanu*”. În anul 2000, în funcția de director al ICȘDOSMșiC a revenit dl Eugen Gladun și a deținut acest post până în 2003, când a decis să preia conducerea catedrei Obstetrică și Ginecologie a Facultății de Perfecționare a Medicilor USMF “*Nicolae Testemițanu*”.

Din anul 2003 funcția de director al Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului a fost preluată de către discipola profesorului Eugen Gladun, dna Ludmila Ețco, doctor habilitat în medicină, profesor-cercetător, medic șef adjunct la Centrul de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului (1986-1988), șefa Departamentului Științific Obstetrică al ICȘDOSMșiC (1988-2003). Pe parcursul anilor 2003-2010 au avut loc mai multe evenimente organizatorice în ocrotirea sănătății din republică, care au fost implementate cu succes în lucrul cotidian al Instituției. De menționat că până în anul

2003 finanțarea se efectua strict reieșind din numărul paturilor și statelor, iar din ianuarie 2004, în legătură cu implementarea asigurărilor medicale obligatorii în prestarea asistenței medicale, finanțarea depinde deja de numărul cazurilor contractate de către CNAM, ceea ce a necesitat eforturi mari din partea tuturor colaboratorilor colectivului pentru a menține Instituția la un nivel înalt. La 12 decembrie 2003, prin ordinul MS al Republicii Moldova nr. 329 din 25 noiembrie 2003, în baza Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului este creată Instituția Medico-Sanitară Publică “*Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului*” – o unitate care își desfășoară activitatea conform principiului autofinanțării de nonprofit.

Potrivit Codului cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova nr. 259 din 15 iulie 2004 (art. 131), IMSP ICȘDOSMșiC este subordonată Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (Fondator) și Academiei de Științe a Moldovei (fiind membru de profil), având direcția de cercetare – Sănătatea Mamei și Copilului.

Prin Hotărârea Guvernului nr. 42 din 12.04.2006 “*Cu privire la Clinica Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*”, Institutul este acceptat ca bază clinică a 18 catedre de profil ale USMF “*Nicolae Testemițanu*”.

În anii 2010-2012, Instituția a fost condusă de Dnul Ion Iliciuc, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialist în neurologie pediatrică.

Din 2012, conducerea instituției a fost preluată de dl Ștefan Gațcan, doctor în medicină, asistat în activitatea managerială de către: dl Petru Stratulat – vicedirector pe știință, dl Mihai Rotaru – vicedirector pe probleme organizatorico-metodice și management al calității, dl Anatole Litovcenco – vicedirector pediatrie, dl Marin Rotari – vicedirector obstetrică și ginecologie.

Din 2016 până în prezent, funcția de director al Institutului Mamei și Copilului, o deține doctorul în științe medicale, conferențiar universitar Sergiu Gladun.

La festivitatea colectivului legată de aniversarea celor 25 de ani de la fondarea IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, profesorul Eugen Gladun a spus cu satisfacție: “*Mă bucur că în această viață am făcut lucruri bune, iar colectivul Institutului pe care l-am condus continuă să înainteze cu demnitate spre viitor*”. Aceste cuvinte sunt justificate prin rezultatele obținute de discipolii săi, precum și de fiica (Ana Mișina – dr.hab.șt.med., conferențiar cercetător) și feciorul său (Sergiu Gladun – dr.șt.med., conferențiar universitar), care și ei profesează cu demnitate aceeași specialitate de obstetrician-ginecolog și, desigur, de cele pe care le va obține strănepotul Eugen (numit în cinstea bunicului), care a văzut lumina zilei în martie 2016.

În prezent, IMSP Institutul Mamei și Copilului este amplasat pe 9,1 ha, având 8 edificii cu suprafa-

ța totală a încăperilor de 44.000 m². Instituția include 4 departamente de bază: științific, obstetrică (Centrul perinatologic de nivelul III), pediatrie și chirurgie pediatrică, ce înglobează peste 60 de secții diagnostic-clinice; 2 policlinici consultative (pentru femei și copii), laboratoare și secții pentru diagnosticare, bază experimentală, centru didactic, bibliotecă și alte servicii auxiliare.

Departamentul de Pediatrie cuprinde 17 secții clinice de staționar și subdiviziuni paraclinice (secția Diagnostic funcțional, secția reabilitare clinică, laboratoare etc.). Printre personalitățile care au contribuit la dezvoltarea și modernizarea departamentului pediatric se numără Dnii profesorii T. Chiticari, V. Ghețeu, V. Erenkov, ș.a. În timp, s-au dezvoltat anumite priorități de cercetare, cu largă recunoaștere națională și internațională. În Departamentul Pediatrie își desfășoară activitatea adevărați savanți, deținători ai celor mai înalte grade științifice, profesioniști cunoscuți în întreaga țară și peste hotarele ei. Organigrama Departamentului Pediatrie include: Director Departament Pediatrie (doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Ninel Revenco), a Clinicii Universitare în frunte cu șefii de clinici (profesori universitari: Ninel Revenco, Marcu Rudi, Valentin Țurea, Ecaterina Stasii, Svetlana Șciuca, Liubov Vasilos, conf. univ. Ala Holban).

Serviciul de chirurgie pediatrică a fost creat în republică sub conducerea talentată a academicianului Academiei de Științe Medicale din Moscova, Natalia Gheorghiu, la baza Spitalului Clinic Republican de Copii, transferat ulterior în IMSP ICȘDOMC (din 2002 departamentul îi poartă numele). Conducerea școlii de chirurgie pediatrică a fost preluată de către discipola dnei Gheorghiu – Dna academician, Om emerit, profesor universitar Eva Gudumac, care până în prezent tutelează și consultă acest departament, în care au activat și activează mai multe generații de chirurghi și lucrători medicali cu spirit de autentic respect față de muncă, față de profesie și față de copilul suferind. Fiind un Centru de Excelență în domeniul chirurgiei pediatrică, acest departament este unicul din Republica Moldova de nivelul III, care prestează servicii de asistență înalt specializată de chirurgie pediatrică copiilor din țară în regim nonstop în cadrul serviciului AVIASAN. Aici sunt tratate cele mai dificile cazuri de anomalii congenitale, traumatisme și afecțiuni chirurgicale severe. Anual, în secția chirurgie pediatrică se internează aproximativ 9000-10000 pacienți, dintre care 5000-6000 sunt cu patologii chirurgicale. Perspectivele de dezvoltare ale departamentului țin de dezvoltarea proiectelor de colaborare cu asociațiile chirurgicale internaționale, pentru a deveni un Centru de chirurgie pediatrică de excelență la nivel european.

Instituția are, în prezent, o capacitate totală de 1005 paturi și un potențial de 1970 lucrători, inclusiv 37 colaboratori științifici, 362 medici, 605 asistente medicale; dintre care 15 colaboratori au titlul de doctor habi-

litat în medicină, 52 – de doctor în medicină, 600 sunt deținători ai categoriei superioare de calificare.â

Un punct forte pentru IMC îl constituie colaborarea personalului medical al clinicii cu departamentele și catedrele de profil ale USMF "Nicolae Testemițanu", inclusiv cele de reciclare a medicilor, de la asistența medicală de urgență, a medicilor de familie, pediatriilor, chirurgilor-pediatri, anesteziologilor-reanimatologi, obstetricienilor-ginecologi, rezidenților etc. Totodată, instituția este și baza clinică a Centrului de Excelență în Medicină și Farmacie "Raisa Pacalo".

Începând cu anul 1988, practic de la zero, crearea Institutului Științific cu 57 unități personal științific aprobat în state, având printre colaboratori doar 1 doctor habilitat și 10 doctori în științe medicale, astăzi, Institutul se află în avangarda științei obstetrico-ginecologice, pediatrică, chirurgiei infantile, dispune de echipamente la nivelul celor mondiale, necesare în diagnosticul, tratamentul și profilaxia maladiilor la mame și copii. Sunt destul de elocvente, în acest context, unele secvențe din raportul prezentat în anul 2017 la Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare despre activitatea IMSP Institutul Mamei și Copilului: "...Institutul Mamei și Copilului dispune de un Consiliu Științific ce activează în componența a 21 membri, dintre care 2 academicieni, 12 doctori habilitați în medicină, 9 doctori în medicină. În componența consiliului 10 persoane sunt cercetători ai Institutului, iar 11 persoane sunt profesori și șefi de catedre ale USMF „N. Testemițanu”, amplasate la baza Institutului. În cadrul IMSP IMȘIC a activat Consiliul Științific Specializat DH 53.14.00.01 „Obstetrică și Ginecologie”, Consiliul Științific Specializat DH 53.14.00.09 “Pediatrie și Neonatologie”, în prezent se organizează consilii Ad hoc, abilitate cu dreptul de susținere a tezelor de doctor și doctor habilitat în medicină, de asemenea, Seminarul Științific de profil „Obstetrică și Ginecologie” și Seminarul Științific de profil “Pediatrie și Neonatologie”. Un aport considerabil în implementarea rezultatelor cercetărilor îl au Asociația de Medicină Perinatală, Asociația medicilor pediatri și Asociația medicilor obstetricieni-ginecologi”.

Rezultatele realizărilor științifice au fost înalt apreciate în procesul de acreditare a activității științifice, IMSP Institutul Mamei și Copilului obținând calificativul de organizație cu recunoaștere internațională. Institutul Mamei și Copilului, în prezent, cooperează cu 37 organisme Internaționale și Instituții partener din exteriorul țării, printre care pot fi nominalizate UNICEF-ul, Biroul European al OMS, Institutul de Planificare a Familiei, Institutul de Pediatrie și Institutul de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului al AȘM din Rusia, Universitățile de Medicină și Farmacie din Franța, România, Rusia, SUA, Ucraina, Italia, Belarusi, Canada, Turcia, Marea Britanie, Israel, Elveția, Suedia, Lituania, Grecia, Slovacia, Armenia, Germania, Belgia, Bulgaria, Japonia, Norvegia, Polonia, Spania, Cehia, Kazahstan ș.a. participând activ la întrunirile științifice

internaționale în toate țările lumii, demonstrând capacități avansate de integrare în spațiul științific și tehnologic european și mondial.

Actualmente, instituția dispune de toate serviciile specializate în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului de la naștere până la 18 ani (maternitate, serviciul pediatric somatic și chirurgical, subdiviziunile de laborator și diagnostic funcțional). Această structură desfășurată a Institutului asigură acordarea serviciilor medicale complexe de o înaltă calitate în corespundere cu cerințele actuale și nivelul contemporan de dezvoltare al medicinei în două direcții prioritare de activitate: acordarea asistenței medicale înalt specializate mamei și copilului, precum și cercetarea științifică în cadrul direcției strategice „Biomedicină, farmaceutică, menținerea și fortificarea sănătății”. Obiectivul principal al acestei activități constă în protecția sănătății populației, profilaxia, diagnosticarea, tratamentul și reabilitarea bolnavilor, promovarea modului sănătos de viață. Totodată, instituția are sarcina de a implementa tehnologiile moderne în medicină, de a îndruma și oferi suport organizatorico-metodic sistemului de asistență medicală din țară.

Pe parcursul anilor, IMC a devenit un important centru de cercetări fundamentale și aplicative în domeniul sănătății mamei și copilului, care și-a asumat funcția de asistență consultativă, curativă și profilactică în domeniile obstetrică-ginecologie, neonatologie, pediatrie somatică și chirurgicală, genetică medicală. Concomitent, instituția exercită obligațiile de coordonare a activității în domeniu în întreaga țară, funcționând ca un centru organizator-metodic, implementând cele mai noi tehnologii bazate pe studii științifice în toate instituțiile ce asigură asistența medicală mamei și copilului, cu o bază tehnico-materială bine dezvoltată și un potențial uman de înaltă competență, apt să rezolve cu succes problemele-cheie din toate domeniile ce asigură ocrotirea sănătății mamei și copilului – științific, diagnostic, curativ-profilactic, organizator-metodic, de instruire și formare continuă a cadrelor medicale, de promovare a modului sănătos de viață, inclusiv prin Programele Naționale de sănătate. Activitatea prodigioasă a colectivului de profesioniști, care și-au consacrat întreaga viață celei mai neajutorate categorii a populației, copiilor, a contribuit la ameliorarea considerabilă a sănătății mamei și copilului, la reducerea morbidității și mortalității materne și infantile. Au fost obținute rezultate științifice prestigioase, apreciate și peste hotarele țării. Institutul Mamei și Copilului se află în avangarda științei obstetrico-ginecologice, pediatrie și chirurgiei pediatrie, dispune de echipamente la nivelul celor mondiale necesare pentru diagnosticul, tratamentul și profilaxia maladiilor la mame și copii cu vârsta de 0-18 ani. În afară de proiectele finanțate de stat, colaboratorii participă activ la concursurile proiectelor grant finanțate de Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei. Astfel, au fost

implementate un șir de proiecte cu suport internațional, axate pe transferul tehnologic, instruirea cadrelor medicale, evaluarea calității implementării tehnologiilor, însoțite de publicarea rezultatelor științifico-practice obținute în reviste prestigioase din Republica Moldova și de peste hotare, crearea unei rețele informaționale.

Rezultatele activității colaboratorilor colectivului Instituției, obținute pe parcursul acestor 35 de ani, sunt reflectate în dările de seamă, numeroase publicații științifice, inovațiile și invențiile, mai mult de 100 teze de doctor și doctor habilitat susținute, în materialele conferințelor, congreselor și simpoziunilor medicale desfășurate în țară și peste hotarele ei. Aceste realizări au fost implementate cu succes în toate instituțiile medicale de profil. Pe parcursul anilor, instituția s-a învrednicit de sute de documente de stat privind protecția proprietății intelectuale sub formă de brevete de invenții. Participând la numeroase expoziții de profil atât în țară, cât și peste hotarele ei, mulți dintre cercetătorii științifici au fost decorați cu medalii de aur, argint și bronz, inclusiv cu Medalia *Inventator Remarcabil* și medalia de aur (2000), distincție specială a Organizației Mondiale de Protecție a Proprietății Intelectuale (WIPO), s-au învrednicit de Premiul Național de Stat. De asemenea, unii colaboratori au fost decorați cu cea mai prestigioasă distincție a Academiei de Științe a Moldovei – Dimitrie Cantemir, cu medalia “Nicolae Testemițanu”, ordinal Gloria Muncii și Ordinul Republicii.

Informația despre toți acei, care au stat la temelia fondării Institutului Mamei și Copilului, nu poate fi epuizată într-un articol. Vor exista și altele. Numai așa se poate asigura continuitatea generațiilor și datorită fiicăruia dintre noi – este să nu uităm trecutul și să fim recunoscători celor care au fost deschizători de drumuri.

Bibliografie selectivă

1. Тестемичану Н.А., Попушой Е.П., Йокса В.А. Видные врачи Молдавии. Кишинев, 1985, 232 стр.
2. Ețco L.A. Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului la 25 ani. Chișinău, 2007, 416 p.
3. Gațcan Șt., Stratulat P. Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului – scurt istoric și imagine la 30 de ani, Chișinău, 2012, 48 p.
4. Ețco L. Revista tezelor de doctorat, susținute de cercetătorii departamentului științific al IMSP Institutul Mamei și Copilului la specialitatea 321.15 “Obstetrică și Ginecologie” (1994-2014). În: Buletinul de Perinatologie, 2015, N 2(66), p.34-40.
5. Pagini din istoria fondării și dezvoltării științei obstetrico-ginecologice în USMF “Nicolae Testemițanu” la 70 ani de activitate. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2015, N6(63), p.50-59.
6. Grosu Gh. Spitalul Clinic Republican pentru Copii “Emilian Coțaga” la 50 ani de la fondare (File de istorie). Chișinău, 2006, 23 p.

Revenco Nineli
MANAGEMENTUL SERVICIULUI PEDIATRIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA
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

PEDIATRIC SERVICE MANAGEMENT IN REPUBLIC OF MOLDOVA

Key words: pediatric service, Republic of Moldova

The history of pediatric service development in the Republic of Moldova has a wide and diverse path. Historical events through which the country has passed, throughout the years, have left their mark. Thus children were most affected by transition and crisis. This article is about the main reforms in the field of pediatric care along the existence of the Republic of Moldova.

РЕЗЮМЕ

УПРАВЛЕНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБОЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Ключевые слова: педиатрическая служба, Республика Молдова

История развития педиатрического обслуживания в Республике Молдова осуществила широкий и разнообразный путь. Исторические события, через которые прошла страна, на протяжении многих лет, оставили свой след и хорошо известно, что переход и кризисы влияют в большой мере на здоровье детей. Эта статья посвящена основным реформам в области педиатрической помощи в Республике Молдова.

Introducere. Istoricul dezvoltării serviciului pediatric în Republica Moldova are un parcurs amplu și divers. De-a lungul anilor și-au lăsat amprenta și evenimentele istorice prin care a trecut țara, fiind binecunoscut faptul că tranziția și crizele afectează cel mai mult copiii.

Necesitatea reformelor a devenit tot mai evidentă pentru a ține pasul cu standardele europene și internaționale în domeniu. Printre problemele majore ale sistemului spitalicesc identificate de către Ministerul Sănătății au fost menționate:

1. infrastructura spitalelor;
2. dispozitivele medicale existente;
3. utilizarea irațională a resurselor limitate din sector;
4. disproporțiile de organizare a asistenței medicale, peste 50% din spitale, indiferent de forma juridică de organizare și forma de proprietate, aflându-se în municipiul Chișinău.

Principalele reforme în dezvoltarea asistenței medicale pediatrice în Republica Moldova.

Începând cu anul 1998, cu scopul reducerii ratei mortalității infantile și a copiilor sub 5 ani și alinierii la standardele Organizației Mondiale a Sănătății, în Republica Moldova a fost implementat proiectul Conduita Integrată a Maladiilor la Copii (CIMC).

Obiectivul de bază al acestui program având 3 componente:

- îmbunătățirea cunoștințelor lucrătorilor medicali din sectorul primar în conduita și supravegherea copiilor bolnavi;
- îmbunătățirea organizării serviciilor medicale în depistarea, referirea copiilor bolnavi și utilizarea rațională a medicamentelor;
- îmbunătățirea procesului de informare și educației familiilor privind îngrijirea copiilor sub 5 ani, în special a copiilor bolnavi.

În scopul îmbunătățirii continue a serviciilor și alinierii acestora la standardele practicate în domeniu, Republica Moldova a aderat și la o serie de organisme internaționale incluzând standardizarea produselor și serviciilor. Pe plan internațional, Republica Moldova a devenit membru–corespondent al Organizației Internaționale pentru Standardizare (ISO) în anul 1995 (Hotărârea Parlamentului privind aderarea Republicii Moldova la Organizația Internațională de Standardizare, nr. 596-XIII din 03.10.1995) [8,9,22], precum și membru partener al Comitetului European de Standardizare (CEN) din 01.03.2007 (Legea nr. 119-XVI din 04.05.2007 privind aderarea Republicii Moldova la Comitetul European de Standardizare) [8]. Din 01.01.2009 R. Moldova a schimbat statutul de mem-

bru partener al CEN în membru afiliat [21]. În această situație se impuneau și o serie de reforme privind managementul calității serviciilor medicale, inclusiv a celor cu profil pediatric.

În aceste condiții, în anul 200, Ministerul Sănătății a solicitat asistență tehnică și financiară pentru consolidarea sistemului de acordare a asistenței medicale pediatrice de urgență. S-a decis de a stabili 4 centre regionale de asistență pediatrică de urgență și terapie intensivă și de a dota aceste centre cu utilaj medical modern. Cu sprijinul Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare (SDC), au fost create astfel de centre în spitalele regionale din Bălți (pentru regiunea de nord) și Chișinău (pentru regiunea de centru). Suplimentar, proiectul încorporează crearea a două secții primare urgente la Chișinău (acoperire republicană) și la Cahul (pentru regiunea de sud) [8]. Ca rezultat al eforturilor Ministerului Sănătății susținute de Proiectul moldo-elvețian REPEMOL au fost create Departamente de Medicină Urgentă sau Unități Primare Urgente care au fost dotate cu dispozitive medicale necesare pentru servicii de urgență și terapie intensivă în cadrul Spitalului Clinic Municipal Bălți, Spitalului Clinic Municipal de Copii „V. Ignatenco”, Spitalului Raional Cahul, Institutului Mamei și Copilului [8,17]. Astfel a fost consolidată capacitatea spitalelor regionale de pediatrie de a gestiona mai bine cazurile de urgență. Acest lucru s-a realizat prin sprijinul acordat pentru îmbunătățirea infrastructurii, prin introducerea de noi utilaje medicale și a unui sistem de management al tehnologiei. În cadrul proiectului „Regionalizarea serviciilor pediatrice de urgență și terapie intensivă din Republica Moldova” s-a reușit dezvoltarea Dispeceratului Centralizat al Secției Operative din cadrul Stației Asistență Medicală Urgentă „Nord”, care permite monitorizarea solicitărilor, înregistrarea lor în baza de date pentru redistribuirea mai eficientă a echipelor de urgență către pacienți, monitorizarea echipelor, asigurând utilizarea rațională a capacităților Serviciului de Asistență Medicală Urgentă [20]. A fost de asemenea, îmbunătățită capacitatea personalului medical de a oferi asistență de calitate înaltă, prin intermediul instruirilor în baza unei curricule noi, prin crearea de noi centre de instruire continuă și prin introducerea unui sistem de monitorizare a calității. Drept urmare a crescut numărul de pacienți tratați în cadrul departamentelor de medicină urgentă și anestezie și terapie intensivă în toate centrele regionale de asistență pediatrică din țară, precum și indicii de satisfacție a pacientului: departamentele de medicină urgentă – 71,03%; anestezie și terapie intensivă – 68,80% [17].

Proiectul REPEMOL referitor la regionalizarea serviciilor medicale pediatrice de urgență și terapie intensivă poate fi considerat ca o parte integrantă și complementară a eforturilor naționale și internaționale în domeniul protecției copilului în Republica Moldova, printre activitățile sale fiind incluse:

- consolidarea rețelei de servicii pediatrice de urgență și terapie intensivă regionalizate, inclusiv a sistemului de referire pe trei niveluri;
 - elaborarea unui cadru de reglementare pentru a asigura caracterul durabil instituțional și financiar al serviciilor create;
 - dotarea cu echipament medical modern și crearea unor ateliere de management al utilajului medical, pentru o întreținere mai bună și utilizarea eficientă a echipamentelor în centrele de urgență și terapie intensivă;
 - îmbunătățirea capacității personalului medical din sectorul spitalicesc și din medicina primară de a oferi servicii medicale de urgență de calitate înaltă;
 - sprijinirea dezvoltării și implementarea mecanismelor de asigurare și monitorizare a calității în centrele pediatrice de asistență medicală de urgență și terapie intensivă;
 - constituirea consiliilor de management al calității la nivel regional;
 - organizarea campaniilor de informare și schimbare de comportament la nivel național și local care vizează creșterea gradului de conștientizare cu privire la accidente în condiții casnice și disponibilitatea serviciilor de asistență medicală de urgență regionale [17]
- În acest scop Ministerul Sănătății a elaborat de-a lungul anilor diverse proiecte cu partenerii de dezvoltare, precum:

- Agenția Elvețiană pentru Dezvoltare și Cooperare;
- Agenția Internațională Turcă de Cooperare;
- Agenția Statelor Unite pentru Dezvoltare Internațională/Corporația Provocările Mileniului;
- Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizări;
- Banca Mondială;
- Banca pentru Dezvoltare a Consiliului Europei;
- Biroul de Cooperare al Germaniei pentru Cooperare Tehnică Externă;
- Delegația Comisiei Europene;
- Fondul Global de Combatere a HIV/SIDA, Tuberculozei și Malariei;
- Fondul Kuwaitian pentru Dezvoltare Economică Arabă;
- Fondul Națiunilor Unite pentru Copii;
- Fondul ONU pentru Populație;
- Guvernul Japoniei;
- Guvernul Republicii Populare Chineze;
- Organizația Internațională pentru Migrațiune;
- Organizația Mondială a Sănătății;
- Programul Națiunilor Unite pentru HIV/SIDA.

Un bun exemplu poate servi colaborarea cu Agenția Elvețiană pentru Dezvoltare și Cooperare, care include diverse proiecte, precum:

1. Proiectul „Sănătatea mamei și copilului”, componenta „Conduita integrată a Maladiilor la Copii” fiind co-finanțată de către Agenție și implementată prin intermediul UNICEF;

2. Proiectul „Regionalizarea serviciului pediatric de terapie intensivă de către Centrul pentru Politici și Servicii de Sănătate”, având ca obiectiv principal sporirea accesului copiilor aflați în suferință la servicii pediatrice de urgență și terapie intensivă de calitate în Republica Moldova, prin realizarea următoarelor activități:

- Dezvoltarea cadrului de reglementări pentru regionalizarea serviciilor pediatrice de urgență și terapie intensivă;
- Dezvoltarea resurselor umane pentru serviciile de îngrijiri pediatrice de urgență și terapie intensivă;
- Stabilirea la nivelul spitalelor pediatrice regionale a unităților de terapie intensivă pediatrică echipate, a departamentelor de urgență și echiparea a patru ambulanțe pediatrice;
- Susținerea dezvoltării și implementării mecanismelor de asigurare a calității în unitățile de îngrijiri pediatrice de urgență și terapie intensivă;
- Elaborarea, implementarea și evaluarea intervențiilor CSC (comunicarea pentru schimbarea comportamentelor) la nivel național și local pentru a conștientiza rata mare a accidentelor copiilor la domiciliu și a se informa despre serviciile de urgență regionale disponibile ;
- Dezvoltarea Comitetelor de Management al Calității (CMC) la nivel regional și îmbunătățirea managementului cazurilor pentru pacienții aflați la îngrijiri pediatrice de urgență și terapie intensivă;

3. Proiectul „Modernizarea sistemului de perinatologie în Republica Moldova” prin realizarea următoarelor activități:

- Achiziționarea echipamentului medical specializat în cadrul Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, (în prezent Institutul Mamei și Copilului), 4 centre perinatologice de nivel II și 10 centre de perinatologie de nivel I, precum și crearea a 3 centre-pilot de întreținere a echipamentului medical;

- Desfășurarea seminarelor de formare profesională și a campaniilor de informare în domeniul respectiv;
- Perfecționarea capacităților specialiștilor în domeniu.

Servicii mai accesibile pentru copii la nivel de asistență medicală primară

• După ce la data de 27 ianuarie 2016 au fost aprobate noi standarde de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulator în scopul de a îmbunătăți sănătatea maternă, acum Ministerul Sănătății își propune mărirea accesului copiilor la consultațiile medicilor pediatri.

• Ministerul Sănătății, a emis un ordin prin care aduce medicul pediatru mai aproape de medicul de familie, pentru îmbunătățirea accesului copiilor la consultațiile medicilor pediatri.

Astfel, s-a ținut cont de recomandările specialiștilor în domeniu, care au demonstrat că în țările unde copiii beneficiază de asistență medicală mixtă (medic de familie și pediatru), rata mortalității, dar și a morbidității prin maladii cronice la copii este cu mult mai mică

• Sporirea accesului copiilor la consultațiile medicilor pediatri va contribui la ameliorarea calității asistenței medicale acordate copiilor în condiții de ambulator, la reducerea numărului de spitalizări și respectiv a cheltuielilor pentru tratament spitalicesc.

• Tot în acest context, prin alte prevederi ale ordinului nominalizat, la nivel de Centru de Sănătate raional au fost instituite funcțiile de specialist principal în domeniul asistenței medicale acordată mamei și copilului și de specialist în sănătatea reproducerii.

• Specialiștii în cauză vor coordona activitățile din domeniul sănătății mamei și copilului, precum și al sănătății reproducerii la nivel de Asistență Medicală Primară, din întreg teritoriul administrativ. În acest mod se va asigura interacțiunea cu serviciile specializate de ambulator, spitalicesți, unitățile de urgență prespitalicescă și sănătate publică.

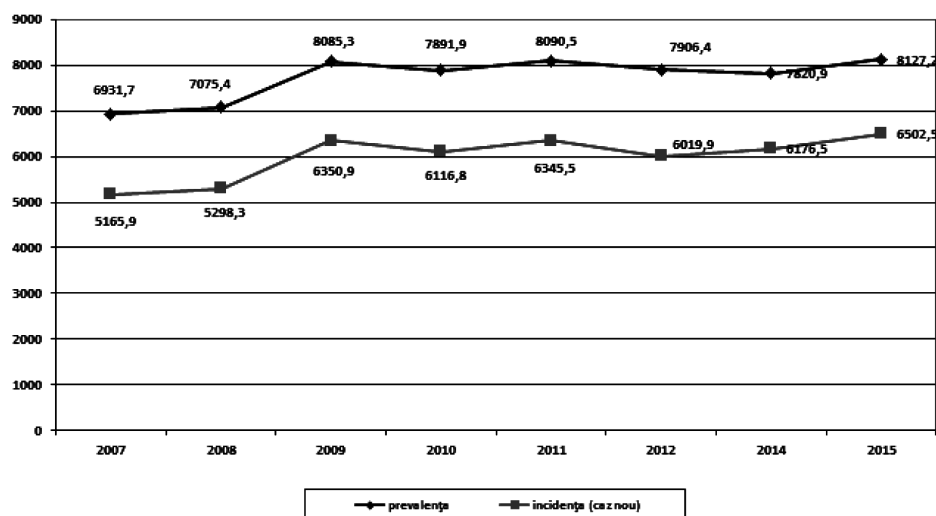


Fig. 1. Morbiditatea copiilor cu vârsta 0-18 ani.

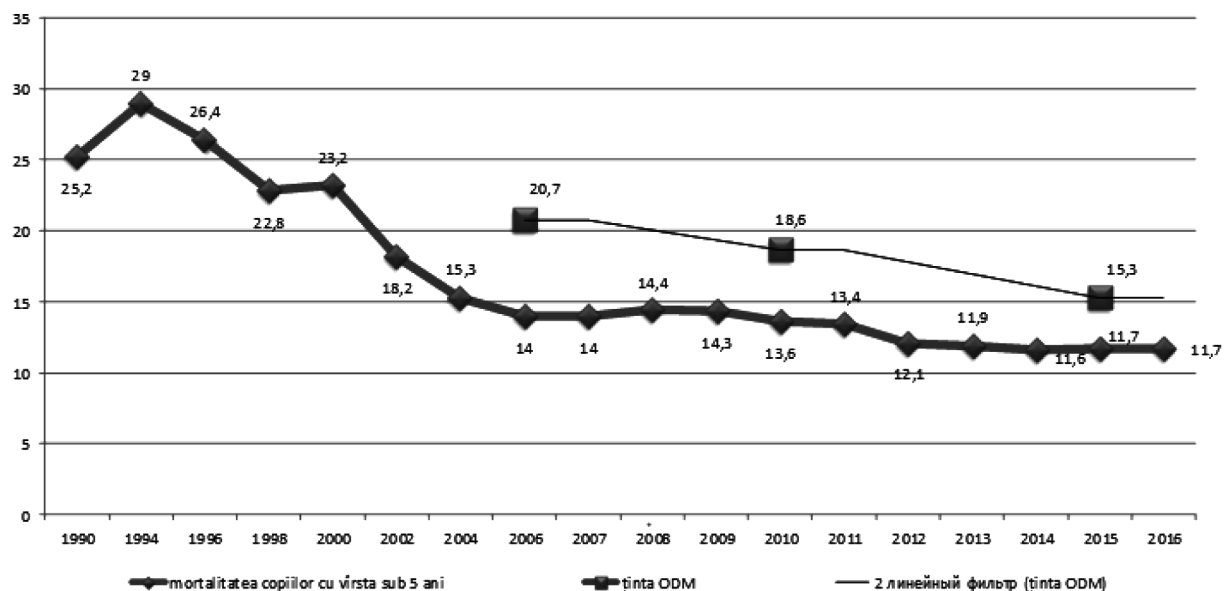


Fig. 2. Mortalitatea copiilor cu vârsta 0-5 ani.

• Astfel, Centrele de Sănătate de nivel raional vor dispune de instrumentele necesare pentru coordonarea organizator-metodică a Centrelor de Sănătate autonome, fapt ce va permite îmbunătățirea calității serviciilor medicale oferite mamei și copilului.

Analiza morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova

Situația stării sănătății copiilor din republică este evaluată anual, și reieșind din datele statistice prezentate de Centrul Național de Management în Sănătate, denotă că nivelul morbidității în rândul copiilor, cu vârsta între 0 – 18, ani, rămâne la un nivel aproape constant pe parcursul ultimilor ani, cu tendință de creștere. În figura 1 sunt ilustrate prevalența și incidența cazurilor de boală la copii.

Este bine cunoscut faptul că unul din Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului este reducerea mortalității copiilor cu vârsta de la 0-5 ani. În figura 2 este prezentată schematic dinamica mortalității infantile pentru aproape trei decenii de existență a Republicii Moldova.

Cocluzii. În concluzie, meționăm că cei mai veridici marcheri ai eficienței reformelor instituite în domeniul serviciului pediatric al Republicii Moldova este reducerea mortalității și morbidității copiilor. Chiar dacă pe parcursul anilor au fost atinse succese remarcabile în domeniul mortalității infantile, îmbunătățirea indicilor sănătății copiilor rămâne obiectivul serviciului pediatric, care va fi realizat prin intermediul reformelor existente, dar și a celor de viitor.

Bibliografie

1. AlHazme RH, Haque SS, Wiggin H, Rana AM. The impact of health information technologies on quality improvement methodologies' efficiency, throughput and

financial outcomes: a retrospective observational study. BMC Med Inform Decis Mak 2016;16:154.

2. Calitatea îngrijirilor de sănătate în spitale. Suport de curs. Comisia Națională de Acreditare a Spitatelor. București, 2010.

3. Condrea O, Rotaru N, Spinei L, Quality assurance standards in healthcare. Curierul medical, February 2015, Vol. 58, No 1, p28 – 32, web: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/35594

4. Ferdohleb A. Factorii sociali ai managementului calității prestat la copii sub 5 ani în Republica Moldova. Arta Medica. 2008:2(29).

5. Hotărârea Parlamentului privind aderarea Republicii Moldova la Organizația Internațională de Standardizare, nr. 596-XIII din 03.10.1995. Monitorul Oficial Nr 58 din 19/10/1995

6. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova privind aprobarea Programului național de dezvoltare a asistenței medicale de urgență pentru anii 2016-2020. Web site oficial: http://www.gov.md/sites/default/files/document/attachments/intr10_83.pdf

7. Ingineria calității produselor. 2016. Pagină web: <http://www.sim.tuiasi.ro/wp-content/uploads/Gheorghiu-ICPM.pdf>.

8. Institutul Național de Standardizare (INS). Site web oficial: <http://www.standard.md/index.php?l=ro>.

9. International Organization for Standardization standard ISO 8402:1994. Pfeifer T, Quality Management: Strategies, Methods, Techniques, Munich, Germany: 2002:5

10. Jones J, Wolfenden L, Wyse R, et al. A randomised controlled trial of an intervention to facilitate the implementation of healthy eating and physical activity policies and practices in childcare services. BMJ Open 2014;4:e005312. doi: 005310.001136/bmjopen-002014-005312.

11. Managementul calității. Suport de curs. Universitatea de Vest "Vasile Goldiș", Arad. Facultatea de științe economice. 2016. România.
12. Managementul spitalului. Școala Națională de Sănătate Publică și Management Sanitar. București : Public H Press, 2006. ISBN (10) 973-87776-2-3.
13. Moeller J, Breinlinger-O'Reilly J, Elser J. Quality management in German health care--the EFQM Excellence Model. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv* 2000;13:254-258.
14. Nabitz U, Klazinga N, Walburg J. The EFQM excellence model: European and Dutch experiences with the EFQM approach in health care. *European Foundation for Quality Management. Int J Qual Health Care* 2000;12:191-201.
15. Owens PL, Zodet MW, Berdahl T, et al. Annual report on health care for children and youth in the United States: focus on injury-related emergency department utilization and expenditures. *Ambul Pediatr* 2008;8:219-240
16. Pasini E, Opasich C, Scherillo M. ISO 9000: guidelines for a total quality system in health. *G Ital Cardiol* 1998;28:397-404.
17. Proiectul REPEMOL referitor la Regionalizarea serviciilor medicale pediatrice de urgență și terapie intensivă. Web site oficial: www.repemol.md.
18. Simon HK, Hirsh DA, Rogers AJ, Massey R, Deguzman MA. Pediatric emergency department overcrowding: electronic medical record for identification of frequent, lower acuity visitors. Can we effectively identify patients for enhanced resource utilization? *J Emerg Med* 2009;36:311-316
19. Stanciu I. Managementul calității totale - Editura Cartea universitară, 2004.
20. The EFQM Excellence Model. Web site: <http://www.efqm.org/>.
21. Wick K, Leeger-Aschmann CS, Monn ND, et al. Interventions to Promote Fundamental Movement Skills in Childcare and Kindergarten: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2017;doi: 10.1007/s40279-40017-40723-40271
22. Zatic T. Optimizarea și modernizarea serviciului de asistență medicală spitalicească. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Direcția politici în asistență medicală. 2010.



© Olga Cernețchi, Svetlana Jubîrcă, Corina Iliadi-Tulbure

Olga Cernețchi¹, Svetlana Jubîrcă², Corina Iliadi-Tulbure¹

PARTICULARITĂȚILE DE EVOLUȚIE A GESTAȚIEI ȘI NAȘTERII LA ADOLESCENTE

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

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

²*Laboratorul Obstetrică, IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

SUMMARY

PARTICULARITIES OF EVOLUTION OF GESTATION AND DELIVERY IN ADOLESCENT GIRLS

Key words: adolescent pregnancy, maternal and fetal complications

Pregnancy in adolescence is an important and complex problem. The incidence of teenage pregnancies in Republic of Moldova, is about 1,5-4,0%, cases recorded between 2009-2012. The evolution of teenage pregnancy has some particularities, characterized by an increased number of complications during pregnancy and delivery. We have done the study to evaluate particularities of gestation and delivery in adolescent girls. 261 cases, managed in the Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova, between 2013-2015, have been evaluated. The total number of cases were divided, according to maternal age, in two main groups: the first group includes 126 (48,3%) patients aged 13-18 years old, and the other 135 (51,7%) pregnant women, aged between 19-25 years, were included in the second group. In conclusion, we mention that pregnancy and delivery in adolescent girls need to be evaluated carefully and to appreciate risk factors for some complications as: intrauterine growth restriction of the fetus, premature birth, and other obstetric complications.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: подростковая беременность, осложнения беременности у матери и плода

Подростковая беременность до сих пор остается одной из важных проблем. Частота подростковой беременности в Молдове на протяжении 2009-2012 годов составила 1,5-4,0%. Подростковой беременности имеют некоторые особенности и ведет к увеличению числа осложнений во время беременности и родов. В статье были проанализированы особенности эволюции беременности и родов у подростков. Нами было проведено исследование, включавшее 261 беременную, которые наблюдались в Перинатальном Центре третьего уровня Центре Матери и Ребенка в течение 2013-2015 годов. Общее число случаев было разделено на 2 группы в зависимости от возраста: I группа - 126 (48,3%) беременных в возрасте от 13-18 лет, II группа - 135 (51,7%) беременных в возрасте от 19 до 25 лет. На основании данных исследования можно сделать вывод, что при подростковой беременности следует учитывать факторы риска развития перинатальных осложнений: задержка внутриутробного развития плода, преждевременных родов и других осложнений.

Actualitate. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (2011), aproximativ 16 mln. de adolescente, cu vârsta cuprinsă între 15-19 ani, nasc anual. Copiii născuți de mamele adolescente, reprezintă aproximativ 11% din numărul total de nașteri la nivel mondial, în țările în curs de dezvoltare rata fiind de 95%. Adolescentele cu vârsta sub 15 ani reprezintă

2 mln. din numărul total anual de 7.3 mln. de mame adolescente. Conform datelor Statisticii Naționale, în Republica Moldova (RM), pe parcursul anilor 2003-2016, s-a înregistrat o incidență minimă de nașteri la adolescente în anul 2008, nivelul maxim fiind atins în anul 2006, valorile menținându-se crescute până în prezent (fig.1).

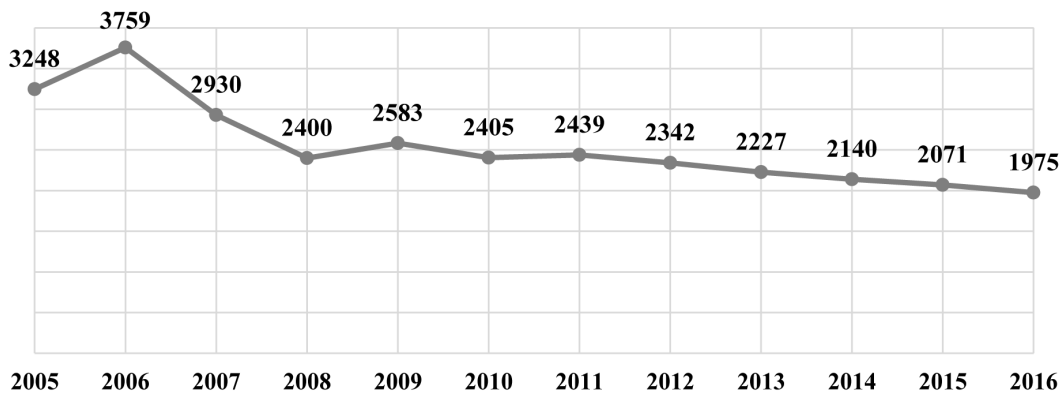


Fig. 1. Frecvența nașterilor la adolescente în RM între anii 2005-2016 (număr absolut)

Conform datelor OMS, „adolescentă” se consideră a fi orice tânără femeie, cu vârsta până la 19 ani, iar sarcinile la adolescente pot surveni atât în țările dezvoltate socio-economic, cât și în țările în curs de dezvoltare, în mod egal în zonele urbane și rurale, la orice nivel social și indiferent de venitul individual [4,5,17,21]. Datele din literatura de specialitate sugerează că doar ¼ din adolescentele gravide sunt somatic sănătoase, fiind apreciată o frecvență mai înaltă a patologiilor cardiovasculare, ale tractului urogenital și digestiv [12,20].

Evoluția sarcinii și a stării intrauterine a fătului la adolescentele gravide, de obicei se caracterizează prin anumite particularități, determinate de gradul de imaturitate biologică al organismului gestantei. La vârstă sub 18 ani, maturizarea organismului este insuficientă, atât în aspect neurologic, cât și psihic, starea de infantilism genital per total influențând nefavorabil evolu-

ția sarcinii și nașterii [2,7,8,10,16]. **Scopul studiului** a constat în aprecierea particularităților de evoluție a sarcinii și nașterii la adolescentele gravide.

Material și metode. Studiul a inclus cercetarea unui număr de 261 gestante, nașterea cărora a fost monitorizată în IMSP Institutul Mamei și Copilului, pe parcursul anilor 2013-2015. Gestantele au fost divizate în două grupuri în funcție de vârstă: grupul de cercetare a inclus 126 gravide adolescente cu vârsta cuprinsă între 13-18 ani 11 luni și 29 de zile și grupul de comparație – 135 gestante cu vârsta de 19-24 ani. Ca instrument pentru cercetare a servit un chestionar special elaborat, care a inclus compartimente medico-sociale de evaluare.

Rezultate și discuții. Până în prezent, nu există o opinie unică referitor la frecvența complicațiilor în sarcină ce apar la adolescente. Totuși, un număr considerabil de cercetători sugerează că sarcina și nașterea

în adolescență este asociată cu o multitudine de complicații (46,8-84,6%), comparativ cu femeile adulte [12,13]. Unii autori apreciază o incidență crescută a complicațiilor în special la adolescentele sub 15 ani [12].

În cadrul studiului multe adolescente cercetate au prezentat un risc crescut de alimentație precară, fie din cauza obiceiurilor alimentare nesănătoase, inclusiv a încercării de a pierde în greutate prin dieta utilizată

pe parcursul gestației, fie din cauza sărăciei, aspecte relatate și de datele literaturii de specialitate [12, 16]. Noi am constatat că adolescentele incluse în studiu în 9,5±2,6% cazuri aveau greutatea subponderală ($p<0,05$, $\chi^2=2,7$). Totodată la ele sporul ponderal a fost în medie cu 2,5 kg mai mic decât la gravidele adulte, astfel încât în 38,1±4,32% cazuri ele au adăugat în greutate sub 10 kg (tab. 1).

Tabelul 1.

Adaosul ponderal în sarcină în grupurile studiate

Adaos ponderal	Vârsta		Vârsta	
	13-18 ani		19-25 ani	
	n	%±m	n	%±m
sub10 kg	48	38,1±4,3***	16	11,8±2,9
10-12 kg	30	23,8±3,8	29	21,5±3,5
peste12 kg	48	38,1±4,3***	90	66,7±4,1

Diferența statistică între grupurile de studiu: *** - $p<0,001$

La adolescentele gravide cu deficit al masei corporale în perioada pregestațională, adaosul ponderal în sarcină a fost mai mic, comparativ cu femeile adulte. Acest fapt era cauzat de un regim alimentar incorect și de stările depresive. Efectuând corelația dintre adaosul ponderal și complicațiile sarcinii, am observat că la adolescentele gravide cu adaos ponderal sub 10 kg, în 13 (27,1±4,33%) cazuri, a fost prezentă restricția de creștere intrauterină (RCIU) a fătului, iar în 32 (66,6±4,2%) cazuri – anemia feriprivă. Unii cercetători indică o legătură directă dintre greutatea mică a mamei și adaosul insuficient în greutate în timpul sarcinii, cu masa mică a nou-născutului [6,7,12]. În cadrul cercetării, am constatat că la adolescentele gravide subponderale și cu adaos ponderal până la 10 kg greutatea nou-născuților a constituit 2543,6 ±758,3 g ($p<0,05$). Astfel, IMC la adolescentele gravide, poate fi un criteriu de apreciere a evoluției patologice a sarcinii, îndeosebi a manifestării RCIU a fătului și anemiei.

În sarcina la adolescente, gestoza precoce apare în 15,2-29,9% cazuri, iminența de avort spontan – în 4,7-49% cazuri, insuficiența placentară cronică – în 11-76% cazuri [4,12,21]. În cadrul propriului studiu, am stabilit prezența semnificativ mai înaltă a gestozei precoce la adolescente (OR=1,6 (1,0<OR<2,7), $p<0,05$, $\chi^2=3,4$), îndeosebi la vârsta ginecologică (Vgi) >3 ani ($p<0,001$), care s-a asociat cu depresia prenatală în 54 (57,5±5,1%) cazuri și anxietate în 38 (60,3±6,1%) cazuri (OR=2,4, (1,1<OR<5,2), $p<0,05$, $\chi^2=4,5$).

Multiple studii au identificat vârsta tânără maternă ca un factor de risc important pentru nașterea prematură [1,3,5,12,15,21]. Iminența de naștere prematură la diferite termene de gestație a fost stabilită mai frecvent în grupul de cercetare (OR=2,8(21,7<OR<4,7); $p<0,001$, $\chi^2=15,3$), ceea ce depășește de 1,6 ori grupul de comparație, în special la termenul 32-36 săptămâni

($p<0,001$, $\chi^2=7,1$). Infecția intrauterină, patologia lichidului amniotic au avut o frecvență nesemnificativ mai înaltă în lotul de adolescente ($p>0,05$). Rata nașterii premature la adolescentele gravide a avut o frecvență de 11,9±2,9% cazuri ($p>0,05$), fiind apreciată mai frecvent sub 31 săptămâni ($p<0,05$, $\chi^2=2,1$).

Analizând prezența maladiilor somatice, în grupul de cercetare am evidențiat o frecvență de 67 (53,2±4,5%) cazuri, 1/3 dintre femei având mai mult de două patologii. În structura maladiilor somatice, frecvența cea mai înaltă au avut-o: patologia tractului urinar (în special pielonefrita), cea respiratorie (preponderent bronșita), anemia feriprivă (fig. 2).

Conform datelor din literatura de specialitate, anemia este o complicație frecvent întâlnită printre gravidele adolescente, prevalența acesteia fiind de 50-66%, cu riscul relativ crescut până la 1.27 (95% CI 1.15 până la 1.4), fiind atribuită preponderent nutriției inadecvate [3,4]. Datele studiului au arătat că frecvența anemiei a constituit 80,2±3,56% cazuri, cu rata mai mare pentru gradul II (OR=2,7(1,0<OR<7,3), $p<0,05$, $\chi^2=3,3$) și gradul III în lotul de cercetare, îndeosebi la adolescentele de 17-18 ani ($p<0,01$) [5,9,20].

Cercetările sugerează influența patologiei urinare de origine infecțioasă asupra statutului imun al gestantei adolescente, frecvența acesteia fiind crescută [8,12]. Există studii care arată cert corelația dintre patologia dată și ruperea prematură de membrane amniotice, nașterea prematură, complicațiile septicopurulente și rezultatele neonatale negative [8,12,21]. În asemenea situații modificările patologice materne duc la scăderea capacităților adaptive ale fătului și perturbază echilibrul în complexul placentar [8,11,20]. În studiul prezent a fost constatată o frecvență semnificativ mai înaltă a pielonefritei la adolescentele gravide – 50,8±4,5% vs. 33,3±4,1% (OR=2,1 (1,3<OR<3,4), $p<0,001$, $\chi^2=7,5$).

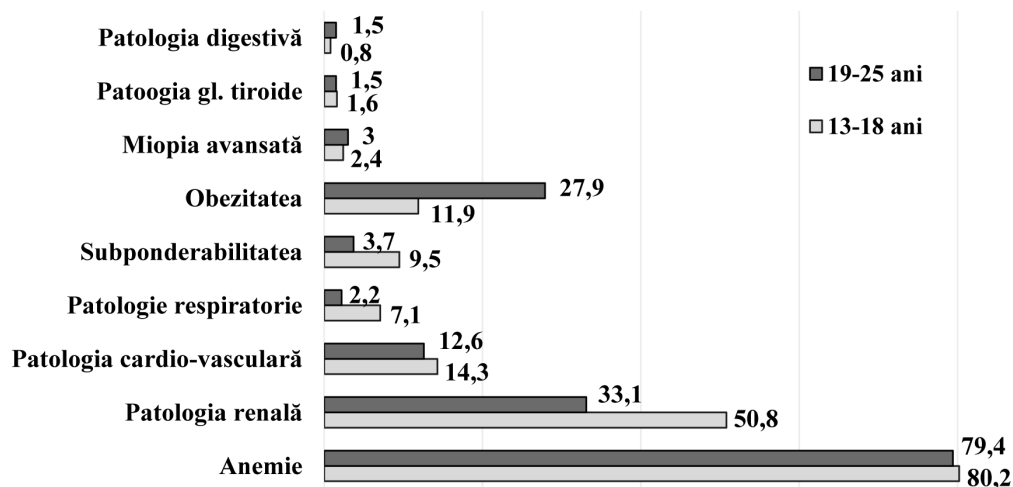


Fig. 2. Frecvența patologiilor somatice în grupul de cercetare (%)

O altă categorie de complicații infecțioase apreciate, cu diferențe statistic semnificative între grupurile de studiu, sunt infecțiile căilor genitale (colpită, vaginoză bacteriană), atestată cu o frecvență mai înaltă în lotul de cercetare – $60,3 \pm 4,3\%$ cazuri, comparativ cu $44,4 \pm 4,2\%$ cazuri din grupul de comparație ($OR=1,9$ ($1,6 < OR < 3,1$), $p < 0,01$, $\chi^2=5,9$); condilomatoză ($p < 0,05$, $\chi^2=3,0$). Aceste rezultate concindecu datele literaturii de specialitate, care atestă că adolescenții reprezintă un grup de risc crescut pentru apariția infecțiilor sexual-transmisibile, prin parteneri sexuali multipli, contacte neprotejate, vulnerabilitate biologică crescută [13,16]. În studiul prezent, infecțiile sexual-transmisibile nu au avut o diferență statistic semnificativă între loturile studiate ($p > 0,05$).

Știind că adolescentele gravide sunt predispușe pentru dezvoltarea stărilor hipertensive în sarcină [1,6,8,12,14,21], am constatat că în studiul prezent stările hipertensive nu au avut o influență vădită asupra evoluției sarcinii la adolescente, în comparație cu gravide la adulte ($p > 0,05$). Cu toate acestea, preeclampsia a fost diagnosticată nesemnificativ mai frecvent în grupul de cercetare ($9,2 \pm 2,6\%$) și a avut o asocieră semnificativă cu depresia prenatală în $12,7 \pm 3,4\%$ cazuri printre adolescente ($p < 0,05$). Datele studiului arată că la adolescentele gravide cu $VGi > 3$ ani sarcina statistic semnificativ se complică cu preeclampsie ($p < 0,05$), comparativ cu adolescentele gravide cu $VGi \leq 3$ ani și femeile gravide adulte. Vom menționa că ponderea mai mare a preeclampsiei la adolescentele gravide în raport cu incidența mai mică a hipertensiunii arteriale esențiale sugerează faptul că aceste paciente sunt insuficient monitorizate, având dereglări psihovegetative în perioada prenatală. [2,4,5,8,15].

Conform studiilor recente, adolescentele mai frecvent nasc pe cale vaginală, deși nu există un consens în această privință. Multiple studii retrospective au demonstrat o frecvență mai mare a nașterilor per vias naturalis la adolescente, prin comparație cu femeile adulte, o fază activă a nașterii mai scurtă, o rată mai joasă

de nașteri asistate, iar operația cezariană (OC) variind între 2-14% [4,5,8,11]. Unii autori au sugerat un număr mai mare de nașteri asistate, acest fenomen fiind explicat prin faptul că dimensiunile bazinului osos la adolescente nu întotdeauna ating mărimile corespunzătoare (la 10-15% se constată bazin anatomic strâmtat) și, ca urmare, crește numărul de nașteri asistate și OC [7]. În studiul prezent, nașterea la adolescente s-a produs per vias naturalis în majoritatea cazurilor – $83,3 \pm 3,3\%$. Durata medie a travaliului a fost cu o oră mai mare decât la gravidele adulte ($p < 0,05$), s-a observat prelungirea fazei active în evoluția primei perioade de naștere cu 2 ore, ajungând până la 7 ore 56 min. Acest aspect poate fi explicat prin faptul că la adolescentele gravide conduita nașterii a fost mai frecvent expectativă.

Frecvența nașterii asistate și a OC în lotul de cercetare nu au prezentat diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$). Am observat o rată mai mare a nașterilor prin OC și a celor asistate la adolescentele cu $VGi > 3$ ani, comparativ cu adolescentele cu $VGi \leq 3$ ani și nesemnificativ mai frecvent, comparativ cu gravidele adulte ($p < 0,05$). Acest fapt poate fi explicat prin funcția mai bună a miometrului, elasticitatea înaltă a țesuturilor și rezistența cervicală redusă [5,12].

Pentru majoritatea gravidelor, nașterea în mod inevitabil este asociată cu durere severă și stres [4,6,12,18,19]. Conform datelor din literatura de specialitate, anestezia regională combinată este folosită semnificativ mai frecvent la adolescente de diferită vârstă, comparativ cu gravidele adulte [1,12,19]. În studiul prezent, analgezia epidurală a fost efectuată semnificativ mai rar ($43,6 \pm 5,1\%$ cazuri) la gravidele adolescente ($OR=0,49$ ($0,27 < OR < 0,92$), $p < 0,05$, $\chi^2=4,23$). S-a constatat o frecvență înaltă a efectuării analgeziei epidurale la pacientele cu indici înalți de depresie ($p < 0,01$), neexistând o corelație cu vârsta gravidelor, date ce concindecu rezultatele altor cercetători [4,5,19].

Dacă e să ne referim la complicațiile survenite în naștere, adolescentele gravide, în special cu vârsta în-

tre 12-15 ani, au risc crescut de a dezvolta complicații, din cauza pelvisului anatomic strâmtat. Distocia de obstacol care survine este, în mod normal, rezolvată prin OC. Printre alte complicații ale nașterii la adolescente se observă: anomalia forțelor de contracție, hemoragia post-partum, traumatismul obstetrical, apoplexia placentei, infecțiile puerperale [7,8]. Evaluând structura complicațiilor în timpul nașterii în grupul adolescentelor gravide, am observat o frecvență semnificativ mai înaltă a insuficienței secundare a forțelor de contracție ($OR=1,79(1,0<OR<3,4)$, $p<0,05$, $x^2=2,9$) și insuficienței primare a forțelor de contracție, în special la adolescentele de 17-18 ani – $57,97\pm 4,4\%$ cazuri ($p<0,05$). Traumatismul obstetrical matern a fost prezent mai frecvent la adolescentele de 13-15 ani ($42,1\pm 11,6\%$ cazuri, $p_{1,2}<0,05$, $x^2=2,5$, $p_{1,3}<0,05$, $x^2=3,9$). Traumatismul obstetrical matern s-a manifestat mai frecvent la gestantele diagnosticate cu depresie ($OR=4,8$ ($0,96<OR<23,9$), $p<0,05$, $x^2=3,1$), aspect confirmat și de datele literaturii [12, 19].

În perioada de lăuzie, în grupul de cercetare, mai frecvent s-au atestat: hipertermia (de 1,2 ori mai frecvent, $p<0,05$, $x^2=3,5$), resturi de țesut placentar ($p<0,05$), lactostaza ($p<0,05$, $x^2=3,5$), complicațiile septico-purulente ($OR=2,5$ ($1,1<OR<5,5$), $p<0,05$, $x^2=4,49$), endometrita ($10,3\pm 2,7\%$, $p<0,05$, $x^2=3,4$), supurarea plăgii postoperatorii ($2,3\pm 1,3\%$ cazuri), dehiscenta plăgii perineale ($4,0\pm 1,8\%$ cazuri), rezultate confirmate de datele literaturii [18]. În $1,6\pm 1,1\%$ cazuri s-a manifestat peritonită, starea septică, iar într-un caz, la o parturientă de 16 ani, fiind efectuată extirparea uterului.

Durata medie de spitalizare a adolescentelor a fost mai prelungită ($p<0,05$), starea nou-născuților a impus transferarea lor la etapa a doua pentru îngrijiri suplimentare ($OR=5,81$ ($2,13<OR<15,8$), $p<0,0001$, $x^2=12,93$). În $2,4\pm 1,4\%$ cazuri, adolescentele au fost transferate la centrele de plasament, neavând sprijinul familial, sau din cauza condițiilor precare de trai, astfel fiind supravegheate mai riguros.

Concluzii

Datele prezentate confirmă necesitatea aprecierii prenatale a factorilor de risc ai apariției complicațiilor sarcinii și stării de depresie printre adolescentele gravide, pentru a acționa prompt în scopul diminuării acestora. Este evidentă necesitatea screeningului și tratamentului infecțiilor urogenitale și stărilor hipertensive. Din cauza riscurilor apariției unor complicații ca rupere prematură a membranelor amniotice, restricția de creștere intrauterină a fătului, nașterea prematură, sarcina survenită în perioada de adolescență trebuie abordată ca o sarcină cu risc sporit.

Bibliografie

1. Beyer D., Amari F., Diedrich K. și coaut. Teenage deliveries in Northern Germany: always a risk factor for higher surgical delivery rates? *Arch Gynecol Obstet.*, 2011, nr. 284, p. 535-538.

2. Cernetchi O., Jubircă S., Iliadi-Tulbure C. Influența vârstei ginecologice asupra dezvoltării complicațiilor materno-fetale la adolescentele gravide. *Buletin AȘM*, 2017, nr. 22(54), p. 291-298.

3. Chen X., Wen S., Fleming N. și coaut. Increased risks of neonatal and postneonatal mortality associated with teenage pregnancy had different explanations. *J Clin Epidemiol.*, 2008, nr. 61, p.688-694.

4. De Vienne C., Creveuil C., Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2009, nr.147, p. 151-156.

5. Fleming N., Tu X., Black A. Improved obstetrical outcomes for adolescents in a community-based outreach program: a matched cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.*, 2012, nr. 34, p. 1134-1140.

6. Gavin A., Lindhorst T., Lohr M. The prevalence and correlates of depressive symptoms among adolescent mothers: results from a 17-year longitudinal study. *Women Health*, 2011, nr. 51, p. 525-545.

7. Geist R., Beyth Y., Shashar D., Beller U., Samueloff A. Perinatal outcome of teenage pregnancies in a selected group of patients. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2006, nr.19, p. 189-193.

8. Gupta N., Kiran U., Bhal K. Teenage pregnancies: obstetric characteristics and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2008, nr. 137, p. 165-171.

9. Jivraj S., Nazzal Z., Davies P.și coaut. Obstetric outcome of teenage pregnancies from 2002 to 2008: the Sheffield experience. *J Obstet Gynaecol.*, 2010, nr. 30, p. 253-256.

10. Kawakita T., Wilson K. și coaut. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Adolescent Pregnancy. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2016, vol. 29, issue 2, p. 130-136.

11. Lao T., Suen S. și coaut. Has improved health care provision impacted on the obstetric outcome in teenage women? *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2012, nr. 25, p. 1358-1362.

12. Leppälahti S. și coaut. Is teenage pregnancy an obstetric risk in a welfare society? A population-based study in Finland, from 2006 to 2011 *BMJ*, 2013, nr. 3(8), p. e003225.

13. Malabarey O., Balayla J., Klam S.și coaut. Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, 2012, nr. 25, p. 98-102.

14. McClanahan K. Depression in pregnant adolescents: considerations for treatment. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, 2009, nr. 22, p. 59-64.

15. Raatikainen K., Heiskanen N., Verkasalo P. și coaut. Good outcome of teenage pregnancies in high-quality maternity care. *Eur J Public Health*, 2006, nr. 16, p. 157-161.

16. Rădulescu L. Munteanu O., Rădulescu M., Monica M. Implicații și consecințe ale sarcinii la adolescente. *revista ginecologia ro.*, anul II, nr. 4 (2/2014), p. 6-11.

17. Shrim A., Ates S., Mallozzi A.și coaut. Is young maternal age really a risk factor for adverse pregnancy

outcome in a Canadian tertiary referral hospital? J Pediatr Adolesc Gynecol., 2011, nr. 24, p. 218-222.

18. SOGC. Clinical Practice Guideline. Adolescent Pregnancy Guidelines J. Obstet Gynaecol Can., 2015, nr. 37(8), p. 740-756.

19. Ting D. și coaut. Epidural Labor Analgesia Is Associated with a Decreased Risk of Postpartum Depression: A Prospective Cohort Study Luke B, Brown MB Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. Hum Reprod., 2007, nr. 22, p. 1264-1272.

20. Михайлин Е., Иванова Л., Савицкий А. Сравнительная характеристика течения беременности и родов у подростков и женщин среднего репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней, 2014, том LXIII, выпуск 4, стр. 47-51.

21. Синчихин С., Коколина В., Мамиев О., Синчихина М. Социальные и медицинские аспекты беременности у несовершеннолетних // Consilium Medicum, Гинекология, 2208, №4, том 10.

© Gh.Paladi, Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica

Gh.Paladi, Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica

INFECȚIA CA FACTOR ETIOPATOGENETIC ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

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

SUMMARY

THE INFECTION AS ETIOPATOGENETIC FACTOR IN PREMATURE BIRTHS

Premature birth is the leading cause of perinatal morbidity and mortality in the world. The effectiveness of prognosis and prevention of preterm labor remains low, despite the huge amount of research and work in this area. Premature birth can be considered as a polyethiologic syndrome with clinical manifestations as regular uterine contractions, cervical dilatation, or premature rupture of membranes. Trigger factors of preterm labor are infection of the lower pole of amniotic membranes and, as a consequence, ischemic-cervical insufficiency and premature discharge of amniotic fluid, uterine overgrowth and immune aggression. If the aforementioned etiopathogenetic factors are predicted and prevented, then the threat of premature birth will not lead to termination of pregnancy. It follows that in the delivery mechanism there can be a potentially reversible and another irreversible phase that leads to premature labor. In addition, persistent infection of the mother causes the appearance of a syndrome of an inflammatory response in the fetus, which is the cause of severe intrauterine and neonatal morbidity, leading to cerebral palsy and other chronic pathologies or mortality.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ КАК ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Преждевременные роды являются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности в мире. Эффективность прогнозирования и профилактики преждевременных родов остается невысокой, несмотря на огромное количество исследований и работ в этой области. Преждевременные роды можно рассматривать как полиэтиологичный синдром с клиническими проявлениями в виде регулярных маточных сокращений, раскрытием маточного зева или разрывом мембран. Триггерными факторами преждевременных родов является инфекция нижнего полюса амниотических мембран и, как следствие, истмико-цервикальная недостаточность и преждевременное отхождение околоплодных вод, перерастяжение матки и иммунная агрессия. Если вышеперечисленные этиопатогенетические факторы будут прогнозированы и профилактированы, то состояние угрозы преждевременных родов, не приведет к прекращению беременности. Из этого следует, что в механизме родов может быть потенциально обратимая и другая необратимая фаза, которая ведет к завершению беременности и родов как таковым. Помимо этого, персистирующая инфекция матери вызывает формирование синдрома воспалительного ответа у плода, что является причиной тяжелой внутриутробной и неонатальной заболеваемости, приводящей к церебральному параличу и другим хроническим патологиям или смертности.

Actualitatea. Nașterea prematură are un impact atât medical cât și social deosebit, fiind cea mai importantă sursă de morbiditate și mortalitate neonatală, cu consecințe tardive debilitante. De precizat, că limita de 37 de săptămâni de gestație pentru definirea prematurității este formală. În prezent, probleme grave pune, în mod real, nașterea înainte de 34 de săptămâni de gestație (32 de săptămâni de gestație, în serviciile de neonatologie de maximă performanță); acest subgrup de nașteri reprezintă principala sursă a mortalității perinatale și a morbidității perinatale severe, pe termen scurt, precum și a dizabilității grave, pe termen lung. Este de remarcat, că noțiunea de prematuritate reprezintă combinarea indicatorului de greutate la naștere cu vârsta de gestație. Dacă vârsta gestației este un element principal în prognostic, atunci greutatea la naștere reflectă creșterea in utero, fiind un element independent și suplimentar.

Incidența nașterii spontane premature este apreciată, în general, ca fiind în proporție de 10%, variind între 2,5 și 30%, în mod particular fiind dependentă de statutul socio-economic al țării. Astfel, în unele țări dezvoltate (țările nordice din Europa, Noua Zeelandă), indicii sunt relativ mici 2-5%, în alte țări (SUA, Anglia, Franța, Belgia, Norvegia, Marea Britanie) variază între 6-10%, în timp ce în țările subdezvoltate (ca India) ei ating 30%. Chiar în țările industrializate s-a constatat o creștere a ratei nașterilor premature în ultimul deceniu, aceasta fiind condiționată de o apreciere mai bună a vârstei de gestație precum și de majorarea incidenței nașterilor multiple, în special după implementarea largă a tehnologiilor reproducției asistate. Vom menționa că în ultimele decenii în țările dezvoltate au fost obținute succese remarcabile în îmbunătățirea indicatorilor perinatali printre prematurii: - mortalitatea copiilor cu masa corpului 1000-1500 g s-a redus de la 50 până la 5%; - mortalitatea copiilor cu masa corpului 500-1000 g a scăzut de la 90 la 20%.

Similar situației pe plan mondial, în Republica Moldova se remarcă o creștere a numărului de nașteri premature, datorată, în principal, progreselor obținute în reproducerea asistată, creșterii numărului primiparelor în vârstă și lipsei unor protocoale bine definite în teritoriu pentru urmărirea sarcinilor cu risc. Costurile pentru tratamentul acut al prematurilor este foarte ridicat, astfel că un număr de aproximativ 15% din nou-născuți (prematurii) consumă peste 70% din bugetele secțiilor de neonatologie. În RM incidența nașterilor premature este de aproximativ 4,8-13% (Raportul UNICEF, 2005). Datorită progreselor în terapia intensivă neonatală, limita inferioară a viabilității, din punctul de vedere al greutății la naștere, a fost legitimată de la 500 grame, dar, în aceste cazuri, aparentul succes este pus în discuție din cauza problemei sechelelor neurologice (paralizie cerebrală); acestea au o prevalență de 75% la feții născuți înainte de 32 săptămâni de gestație.

Nașterea prematură este responsabilă de aproximativ 50% din mortalitatea perinatală, între 70-80% din mortalitatea neonatală precoce, de 65-75% (2/3) din mortalitatea infantilă, ca și de 40% din morbiditatea neonatală și 75% din decesele nou-născuților care nu sunt determinate de defecte congenitale.

Nu există un program de sănătate universal care ar asigura metode de organizare și efectuare a măsurilor preventive în cazul NP. Importanța care se acordă în prezent prematurității se explică prin frecvența încă ridicată a nașterilor spontane premature repetate, în fiecare an născându-se aproximativ 22 000 000 de copii cu greutate sub 2500 g (ceea ce reprezintă 1/6 din totalul copiilor născuți vii – 133.000.000), ca și prin faptul că datorită riscurilor multiple pe care le comportă, prematuritatea are o mare influență asupra dinamicii indicatorilor demografici. Estimările mortalității neonatale după cauzele majore indică factorii: asfloxia/trauma la naștere – 29% din numărul deceselor anuale (1.160.000), prematuritatea – 24% din numărul deceselor anuale (960.000) (indicii sunt calculați reieșind din 4 mln de decese neonatale).

Nașterea prematură declanșată, de regulă, nu poate fi oprită. Terapia tocolitică permite prelungirea sarcinii cu 1-3 zile, însă nu reduce frecvența nașterilor premature. Prognoza pentru făt este determinată de termenul de gestație.

Nașterea prematură la 22-27 săptămâni la o masă a fătului <1000 g constituie 5% din numărul total de nașteri premature și se caracterizează prin imaturitatea exprimată a pulmonilor fătului. Rezultatele pentru făt în grupa dată sunt destul de rezervate. Totuși, și în aceste termene, în multe cazuri, profilaxia SDR este eficientă, însă indicii morbidității și mortalității perinatale sunt extrem de înalți.

În nașterea prematură la termene de 28-33 săptămâni (masa copilului 1000-1800 g), cu toate că pulmonii nu sunt încă suficient dezvoltați, efectul administrării corticosteroizilor permite accelerarea maturizării pulmonare. De aceea rezultatul nașterilor pentru feți la aceste termene este destul de benefic.

Nașterile premature la termene de 34-37 săptămâni constituie peste jumătate din numărul de nașteri premature. Pulmonii copilului sunt practic dezvoltați și nu necesită tratament cu preparate pentru sinteza surfactantului. Morbiditatea septică a copiilor născuți la 34-37 săptămâni este mult mai redusă față de cea înregistrată la termene mai precoce. **Prelungirea sarcinii** la acest termen nu influențează simțitor indicii mortalității perinatale.

Îngrijorător este faptul că pe parcursul ultimilor 30 de ani incidența nașterilor premature nu a avut tendință de scădere; rata acestor nașteri în țările industrial dezvoltate variază între 10-12%, în cele în curs de dezvoltare ea a atins cota de 20-30%. Această situație poate fi explicată prin înrăutățirea sănătății reproductive ca urmare a nivelului socio-economic scăzut, a

răspândirii bolilor sexual transmisibile, a factorilor psihologici stresanți și prin aplicarea pe larg a metodelor de reproducere asistată. Tratamentul și îngrijirea copiilor prematuri prezintă o problemă destul de complicată dacă luăm în considerare faptul că acești copii se nasc cu o patologie polisistemică și că, în majoritatea cazurilor, ne confruntăm cu o patologie maternă preexistentă sarcinii. Pentru nașterile premature este caracteristică multifactoritatea cauzelor, printre care putem delimita cauze materne, fetale și combinate. La termenul de 22-27 săptămâni nașterea prematură, cel mai frecvent, este cauzată de insuficiența istmico-cervicală, infectarea polului inferior al membranelor amniotice și ruperea lor prematură.

Infecția ca factor etiopatogenetic în nașterea prematură. În conduita obstetricală actuală se consideră că diferența dintre travaliul prematur și cel la termen este dată de momentul declanșării nașterii. În ambele cazuri, „calea finală comună” este reprezentată de activitatea contractilă miometrială, modificările cervicale (maturarea colului, ștergerea și dilatarea sa) și activarea mecanismelor de la nivelul decidual-membranar. Modificările parametrilor menționați atrag atenția asupra riscului de declanșare prematură a nașterii. S-au încercat diferite conduite terapeutice care se adresau tratării acestor parametri, pentru a scădea incidența nașterii premature, fără a se reuși, totuși, modificarea incidenței acesteia în ultimele decade. În legătură cu momentul declanșator, se poate pune în discuție următoarea ipoteză: travaliul la termen este rezultatul activării fiziologice a căii finale comune a parturii, în timp ce travaliul prematur rezultă ca urmare a unei alte condiții patologice care activează una sau mai multe componente ale aceleiași căi comune finale. Travaliul prematur poate fi considerat un sindrom având drept manifestări clinice o activitate contractilă uterină susținută, dilatarea colului sau ruperea membranelor. Acest sindrom poate avea, însă, etiologii multiple. Printre factorii declanșatori ai travaliului prematur se numără: infecția, ischemia utero-placentară, supradistensia uterină, afecțiuni ale colului, agresiuni imune. Dacă aceste condiții etiopatogenice pot fi „manipulate” de organismul matern în sensul continuării sarcinii, aceasta va apărea clinic ca un episod de „amenințare de naștere prematură”, care nu va avea ca rezultat terminarea sarcinii (contractiile diminuează, modificările cervicale se amendează, testul pozitiv al fibronectinei vaginale-cervicale se negativează). Rezultă, deci, că în mecanismul parturii ar putea exista o fază potențial reversibilă și alta ireversibilă, care duce la naștere.

R.Romero et al. (1987-88), S.M.Cox et al. (1989), M.G. Gravett et al. (1994), M.Molnar et al. (1993) explică patogenia nașterii premature prin influența endotoxinelor bacteriene (lipopolisaharide) care după pătrunderea în lichidul amniotic influențează asupra membranei deciduale și/sau amniotice și contribuie la eliberarea de citochine, interleucină 1 și 6, TNF. La rândul lor, ace-

tea duc la formarea acidului arahidonic și sinteza prostaglandinelor E2 și F2a. Ultimele, influențând asupra miometrului, conduc la apariția contractiilor uterine și dezvoltarea activității de naștere. În legătură cu aceasta tratamentul trebuie să includă anticitochine sau inhibitori ai căii ciclooxigenazice de sinteză a prostaglandinelor.

H.Narahara, J.M. Johnston (1993) consideră că factorul de activare a trombocitelor care se află în lichidul amniotic posedă o acțiune sinergică care activează formarea de citochine. El se produce în plămâni și rinichii fătului și joacă rol în dezvoltarea nașterii premature cauzate de infecții.

M.G.Gravett et al. (1994) în experimente pe maimuțe, prin introducerea Streptococului Grupei B în lichidul amniotic, a remarcat creșterea concentrației factorului de necroză tumorală și de interleukină-6 și 1 în lichidul amniotic și a prostaglandinelor E2 și F2a, care declanșează contractiile uterine.

Un număr mare de studii a confirmat faptul că infecția microbială în lichidul amniotic în nașterea prematură se asociază cu creșterea concentrațiilor prostaglandinelor și leukotrienelor și a altor mediatori de inflamație (Romero R. et al., 1991.1992; Hiller S.L. et al., 1993; Cherouny Paul al, 1993).

S.L.Hiller et al. (1995), pe baza unor studii pe 10397 gravide, efectuate în șapte centre medicale, au relevat o corelație strânsă între nașterea prematură și greutatea mică la naștere (2500 g) în caz de vaginoză bacteriană. Cel mai înalt risc pentru nașterea prematură spontană îl prezintă *Mycoplasma genitalis*.

În dezvoltarea nașterilor premature un rol important au și infecțiile tractului genital inferior. S-a stabilit o corelație dintre existența infecțiilor sexual transmisibile (sifilis, gonoree, chlamydia, streptococcus grupei B, trichomonas, Mycoplasma) și frecvența nașterilor premature (Ricci J.M. et al., 1989, Gibbs R. et al., 1992; Hiller S.L. și colab., 1995).

În prezent, este demonstrat rolul infecției vaginale ascendente în declanșarea nașterilor premature cu membrane amniotice intacte și absența semnelor clinice ale infecției, în particular - vaginoză bacteriană.

Vaginoza bacteriană, caracterizată prin schimbarea ecosistemului microbial al vaginului, este prezentă la 15-20% dintre gravide și reprezintă un risc de naștere prematură, de ruptură prematură a membranelor și de endometrită post-partum. Schimbarea ecosistemului bacterian vaginal este caracterizată prin scăderea numărului de lactobacili și proliferarea mai multor specii bacteriene anaerobe sau facultativ anaerobe (*Mobilunculus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Mycoplasma* și *Ureaplasma*) (tab. 1). Cu toate acestea, punctul de vedere clasic a fost că vaginoza bacteriană nu este asociată cu semne de inflamație (absența leucocitelor în secreția vaginală). De aceea se numește vaginoză și nu vaginită. Motivul absenței reacției inflamatorii încă nu a fost stabilit (doar 50 % din paciente sunt simptomatice).

Microbiologia infecției intraamniotice

Germeii izolați cel mai frecvent din cavitatea amniotică	Microorganisme mai rar izolate	Microorganisme rar identificate	Foarte rar s-au izolat
<ul style="list-style-type: none"> • Ureaplasma urealyticum, • Fusobacterium sp • Mycoplasma hominis 	<ul style="list-style-type: none"> • Streptococcus agalactiae • Peptostreptococcus sp • Staphylococcus aureus • Gardnerella vaginalis • Bacteroides sp 	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli • Enterococcus faecalis • N. Gonorrhoeae • Peptostreptococcus 	<ul style="list-style-type: none"> • Haemophilus influenzae • Clostridium sp • Capnocytophaga sp • Stomatococcus sp

Deși cauza vaginozei bacteriene nu a fost stabilită, afecțiunea poate fi considerată ca un deficit al imunității antimicrobiene sau al mucoasei. Criteriile clinice (Amsel) pentru diagnosticul vaginozei se bazează pe prezența a cel puțin trei din următoarele: 1) scurgere vaginală subțire, omogenă; 2) pH vaginal peste 4,5; 3) test amino pozitiv; 4) aspect de "clue cells" pe mediu salin umed. Oricum, metoda standard de diagnostic este colorația Gram a frotiului cervico-vaginal, pentru care există criterii standardizate de interpretare, un scor de 4-10 fiind considerat floră vaginală anormală.

Screening-ul și tratamentul vaginozei bacteriene s-a folosit pentru testarea efectului agenților antimicrobieni în prevenirea nașterii premature (vaginoză bacteriană este asociată cu infecția intraamniotică, fiind un factor de risc pentru nașterea prematură). Oricum, rezultatele studiilor clinice randomizate au fost contradictorii.

Recomandările Center for Disease Control sunt ca gravidele cu risc mare de naștere prematură (antecedente de naștere prematură sau de avort în trimestrul II), să fie urmărite și tratate profilactic cu metronidazol sau clindamicină. Într-un studiu prospectiv, dublu-orb de J.C. Hauth et al. (1995), care a inclus 624 gravide cu risc sporit de naștere prematură legat de vaginoză bacteriană, pacientele au fost tratate cu metronidazol, eritromicină per os și placebo. S-a depistat micșorarea veridică a frecvenței nașterilor spontane (sub 37 săptămâni). În același timp, aplicarea cremei vaginale cu Clindamicină la gravidele cu vaginoză bacteriană nu a redus considerabil incidența nașterilor premature (Juesoef M. și colab., 1995)

Totuși, datele recente sugerează că tratamentul profilactic la acest grup de gravide nu reduce incidența nașterii premature, indiferent de tipul de antibiotic. Recent, s-a descoperit că asocierea vaginozei bacteriene la o gravidă purtătoare a alelei 2 a TNF- α dublează riscul de naștere prematură, comparativ cu riscul separat al fiecărui factor, sugerând că o interacțiune genă-mediu predispozează la naștere prematură.

Mecanismul implicării factorului infecțios în declanșarea nașterii premature. Infecția intrauterină a fost recunoscută drept un mecanism frecvent și important în nașterea prematură. Este singurul proces

patologic pentru care poate fi stabilită o relație de cauzalitate directă cu prematuritatea, cu fiziopatologie la nivel molecular bine stabilită. În plus, infecția/inflamația fetală a fost implicată în originea morbidității fetale și neonatale care duc la paralizie cerebrală și boală pulmonară cronică.

Pentru acest proces există, de altfel, și o descriere completă a mecanismului fiziopatologic molecular:

1. activarea de către microorganisme a fosfolipazei A2, care clivează acidul arahidonic de la nivelul membranelor fetale, punând la dispoziție acid arahidonic liber pentru sinteza prostaglandinelor, care stimulează contractilitatea uterină;

2. endotoxinele bacteriene stimulează direct producerea de citokine și prostaglandine de către celulele deciduale;

3. ca urmare a activării monocitare fătul produce în ficat și rinichi factorul activator plachetar, care, la rândul său, stimulează cascada citokinilor.

Se consideră că 40% din totalul nașterilor premature se produc la gravide cu infecții intrauterine, care sunt de cele mai multe ori subclinice.

Căile de producere a infecției intrauterine. Sunt cunoscute mai multe căi prin care microorganismele pot ajunge la nivelul cavității uterine: 1. ascensionare din vagin și col; 2. diseminare hematogenă prin placenta (infecția transplacentară); 3. înșămânțare retrogradă din cavitatea peritoneală prin trompe; 4. introducerea accidentală în timpul procedurilor invazive (amniocenteză, biopsie vilozitară etc.). Cea mai frecventă cale este cea ascendentă. Există patru stadii de contaminare și progresie: -primul stadiu este reprezentat de modificarea florei vaginale-cervicale sau de prezența unui organism patogen în col (de exemplu, gonococul), -al doilea stadiu este reprezentat de penetrarea microorganismelor în cavitatea uterină, localizându-se la nivel decidual, se produce o reacție inflamatorie locală (deciduită); -al treilea stadiu este reprezentat de infecția intraamniotică, consecință a invaziei vasculare (coriovasculita) sau a contaminării membranei amniotice (amnionita); ruperea membranelor nu este obligatorie, știut fiind faptul că microorganismele pot penetra membranele intacte; -al patrulea stadiu este contaminarea fetală, când germeii, odată ajunși

În cavitatea amniotică, pot folosi mai multe porți de intrare fetală, producându-se pneumonia congenitală, otita, conjunctivita, omfalita – prin contaminare directă. În pasajul transplacentar sunt posibile două moduri de contaminare: 1. sunt invadate lacurile sangvine și peretele venulelor vilozitare este trecut fără leziuni placentare localizate, caz în care contaminarea fetală se face pe cale sangvină ombilicală și leziunile afectează uniform diferitele viscere fetale; 2. mai frecvent, se formează microabcese placentare localizate subcorial, care se deschid în cavitatea amniotică cu apariția corioamniionitei. Prin diseminare circulatorie, se produce bacteriemie și septicemie fetală. Mai mult de 50% dintre gravidele cu invazie microbiană aveau mai mult de un microorganism prezent în culturile din cavitatea amniotică. Despre rolul *Chlamidiei trachomatis* în etiopatogenia nașterii premature informațiile sunt limitate (datorită dificultății izolării germenului). Se crede că noile tehnici de detectare, folosind tehnica reacției polimerazice în lanț vor aduce precizări în acest sens. Sunt, de asemenea, informații limitate cu privire la implicarea virusurilor în travaliul prematur. Singurele date cunoscute sunt infecția acută cu CMV sau *Herpes Virus*, care se pot complica cu naștere prematură.

În mod clasic, se consideră că infecția intraamniotică este o întâmplare acută în sarcină. Totuși, datele microbiologice obținute cu ocazia amniocentezelor efectuate pentru studiul genetic arată că, probabil, infecția intrauterină este un proces cronic. Dintre germeni cultivati în lichidul amniotic cel mai frecvent s-au întâlnit *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*. Deși invazia microbiană este prezentă, ea poate fi "mută" clinic în momentul amniocentezei, dar poate duce la declanșarea travaliului prematur după câteva săptămâni. La unele gravide în momentul amniocentezei s-au descoperit valori crescute ale următorilor parametri în lichidul amniotic (ei fiind considerați markeri ai procesului inflamator): interleukina 6, metaloproteina matriceală 8, TNF- α , angiogenina. Valorile au fost crescute la gravidele care ulterior au născut prematur. Este din ce în ce mai evident

faptul că un proces cronic inflamator intraamniotic se asociază cu risc de avort spontan sau naștere prematură. Va fi important de identificat un mod non-invaziv de diagnosticare a acestui proces. Studii recente sugerează că valorile crescute ale factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) în serul matern la 24 și, respectiv, 28 săptămâni de amenoree ar putea fi considerat un factor asociat nașterii premature.

Rolul mediatorilor inflamației în travaliul prematur. Unul din mecanismele prin care infecția poate induce travaliul este următorul: în urma unei infecții ascendente intrauterine, microorganismele ajung la nivelul deciduei, unde determină o reacție inflamatorie locală. Se stimulează producerea citokinelor proinflamatorii și a altor mediatorii ai inflamației (PAF, prostaglandine, leukotriene, radicali liberi de oxigen, oxid nitric). Dacă acest mecanism nu este suficient pentru a semnaliza începutul travaliului, microorganismele traversează mai departe membranele intacte, ajungând în cavitatea amniotică, unde determină în continuare producerea de mediatorii ai inflamației de macrofage și alte celule ale gazdei. În final, microorganismele care ajung la făt determină un răspuns inflamator sistemic, manifestat prin activarea neutrofilelor și a monocitelor, cu creșteri ale concentrației IL6 și a altor citokine. Până în prezent nu se cunoaște care dintre citokine este factorul declanșator - semnalul pentru inițierea travaliului prematur. Studiile publicate în literatura de specialitate au adus dovezi ale implicării IL1 și TNF- α în travaliul prematur: 1. IL 1 β și TNF- α stimulează producerea de prostaglandine de către amnios, deciduă și miometru; 2. Decidua umană poate produce IL 1 β și TNF- α ca răspuns la diverși produși bacterieni; 3. Bioactivitatea și concentrațiile de IL 1 β și TNF- α în lichidul amniotic sunt crescute la gravidele cu travalii premature și infecție intraamniotică; 4. IL 1 β și TNF- α au concentrații mai mari în timpul travaliului la gravidele cu RPM și infecție intraamniotică; 5. IL 1 β și TNF- α pot induce travaliul prematur dacă sunt administrate pe cale sistemică la animale gestante; 6. Nivelul plasmatic fetal al IL 1 β este crescut semnificativ în contextul unei nașteri premature cu infecție in-

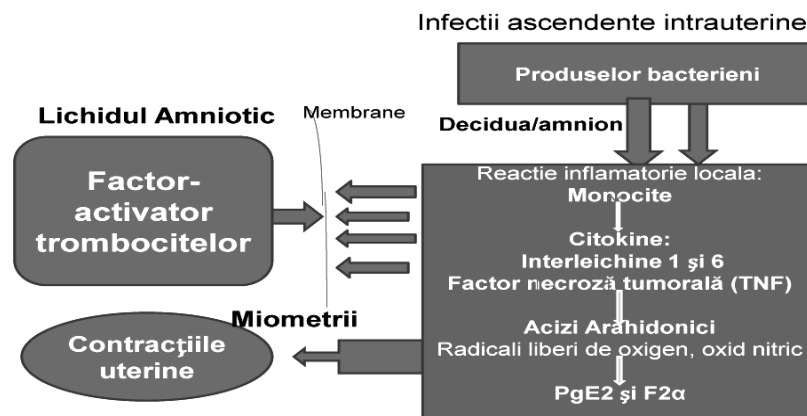


Figura 1. Rolul mediatorilor inflamației în travaliul prematur

trauterină; 7. În placenta gravidelor cu corioamniotită se produc cantități mari de IL 1 β .

Sindromul de răspuns inflamator fetal (SRIF). SRIF este o stare subclinică descrisă pentru prima dată la feții provenind din travalii premature cu membrane intacte sau la cei cu membrane rupte prematur și este definit de o valoare de peste 11 pg/ml a concentrației interleukinei 6 (IL 6) din plasma fetală. IL 6 este un modulator major al răspunsului gazdei față de infecție și/sau agresiune tisulară. Interleukina 6 declanșează modificări biochimice, fiziologice și imunologice la nivelul gazdei, inclusiv producerea de proteină C reactivă de către celulele hepatice, răspunsul de fază acută al proteinelor plasmatiche, activarea celulelor T și a celulelor natural killer. Feții afectați au o rată mai mare de complicații neonatale și de cele mai multe ori provin din mame cu invazie microbiană subclinică a cavității amniotice. Se consideră că invazia microbiană a fătului are drept rezultat un răspuns inflamator sistemic care poate progresa spre disfuncții organice sistemice, șoc septic și moarte, dacă nu se produce nașterea (scoaterea din mediul nefavorabil). Afectarea multisistemică poate fi demonstrată prin concentrațiile crescute ale metaloproteinazei 9 matriceale în

plasma fetală (enzimă implicată în digerarea colagenului tip IV). Complementar, acești feși au neutrofilie, un număr mai mare de hematii nucleate în circulație. Markerul histologic al SRIF este inflamația prezentă la nivelul cordonului ombilical (funisita). Nou-nascuții cu funisită au un risc mai mare de sepsis neonatal, ca și de handicapuri pe termen lung (displazie bronhopulmonară și disfuncții cerebrale). La pacientele cu rupere prematură de membrane înainte de termen, cu niveluri crescute de IL6 plasmatic fetal se impune declanșarea travaliului, indiferent de statusul inflamator al lichidului amniotic. Aceste observații vin să sugereze rolul fătului în inițierea travaliului. În mod evident însă, există o conlucrare materno-fetală pentru terminarea sarcinii. Inflamația în teritoriul fetal se află în legătură cu debutul travaliului la pacientele cu infecție intrauterină ascendentă. Totuși, inflamația sistemică fetală se produce în absența travaliului, dacă procesul inflamator nu afectează membranele corioamniotice și decidua (cum se întâmplă în infecțiile virale pe cale hematogenă sau în alte procese patologice). Datorită riscului vital mare atât matern, cât și fetal, este importantă depistarea precoce, precum și abordarea terapeutică susținută, dar mai importantă este abordarea unei atitudini profilactice.

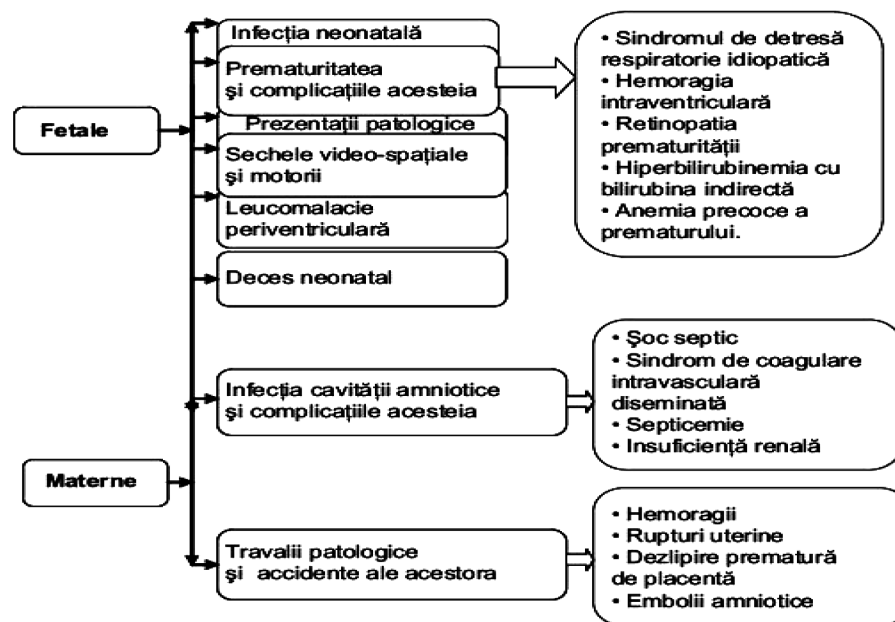


Figura 2. Consecințele clinice ale infecțiilor

Importanța combinării datelor ultrasonografiei cervicale cu alți markeri biologici pentru naștere prematură. Nașterea prematură este o condiție multifactorială și, de aceea, testele de screening individuale sunt limitate în capacitatea lor de predicție a tuturor nașterilor premature.

S-a sugerat recent că pentru ameliorarea sensibilității evaluării lungimii colului uterin prin ultrasonografie, viitoare studiile trebuie să se axeze pe dezvoltarea unui

sistem de scor care să combine datele ecografice cu cele biochimice, hormonale, cu metodele de diagnostic molecular (evaluarea ADN fetal în sângele matern).

Un test pozitiv pentru fibronectina fetală sau creșterea concentrației citokinelor în secreția cervico-vaginală crește valoarea predictivă a ultrasonografiei cervicale în identificarea pacientelor cu risc de naștere prematură.

S-a demonstrat că, creșterea concentrației IL-8 în secreția cervico-vaginală și scurtarea colului la exa-

minarea ultrasonografică sunt independent asociate cu culturi amniotice pozitive și cu corioamnionită histologică. Recent, s-a propus combinația dintre IL-6 >61ng/l, IL-8 >3739ng/l și un index cervical peste 0,36 pentru îmbunătățirea predicției nașterii premature, față de folosirea fiecărui test independent.

Dovezile prezentate până acum arată că markerii biochimici și biofizici sau combinația dintre ei poate identifica pacientele cu risc de naștere prematură. Oricum, intervențiile menite să modifice unii dintre markeri nu au reușit să prevină nașterea prematură. Această lipsă de eficiență se poate datora: 1) limitării testelor curente; 2) intervențiilor inadecvate; 3) momentului intervențiilor; 4) concept de lucru greșit. Așa cum s-a arătat, travaliul prematur este unul din marile sindroame din obstetrică, împreună cu restricția de creștere intrauterină, preeclampsia, ruptura prematură a membranelor, suferința și moartea fetală. De aceea, travaliul prematur are multiple etiologii, este de natură cronică, frecvent asociat cu afectare fetală, iar manifestările clinice, atât la mamă cât și la făt pot fi adaptive. Mai mult, aceste manifestări pot depinde de interacțiunea dintre genele materne și fetale cu mediul. De aceea, nu este surprinzător că tratamentul simptomatic al travaliului prematur a fost inefficient până în prezent

Pentru identificarea pacientelor cu risc de naștere prematură spontană au fost propuși mai mulți markeri biochimici și biofizici, atât pentru pacientele simptomatice, cât și asimptomatice cu speranța că intervenția ar permite prevenirea nașterii premature. În prezent există dovezi convingătoare că examinarea colului uterin cu ultrasunete este mai eficientă decât examinarea vaginală digitală, iar la pacientele care se prezintă cu travaliu prematur poate fi de ajutor la determinarea riscului de naștere prematură înainte de 34 de săptămâni. În general, cu cât este mai scurt colul uterin, cu atât este mai mare riscul pentru naștere prematură. Sonografia cervicală transvaginală este o metodă eficientă pentru a evalua riscul de naștere prematură la pacientele care se prezintă cu travaliu prematur. Mai mult, la pacientele cu lungimea colului uterin > 30 mm probabilitatea de naștere prematură este scăzută și, prin urmare, evitarea intervenției agresive poate fi justificată. Și dimpotrivă, în caz de col uterin scurt, rata nașterilor premature este crescută, ceea ce reprezintă un argument pentru intervenția țintită (de ex. administrarea de hormoni steroizi și transferul spre un centru care dispune de serviciu de terapie intensivă pentru nou-născuți).

Scurtarea colului uterin, după datele ecografiei transvaginale, are importanță prognostică pentru nașterea prematură. Lungimea mai mică sau egală cu 25 mm a colului uterin deține o sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă de 76%, 68%, 20% și 96%, respectiv, în identificarea unei nașteri premature la termenul de cel puțin 34 de săptămâni de gestație. Lungimea colului uterin

sub 15 mm în 50% cazuri duce la naștere prematură până la 32 săptămâni (Iams, 1996).

Menționăm că examinarea sonografică endovaginală a colului uterin la femeile cu naștere prematură identifică pacientele cu risc înalt de infecții intrauterine. Observațiile conținute în mai multe studii sugerează că aprecierea riscului de naștere prematură la pacientele cu istoric de naștere prematură sau pierdere a sarcinii în al doilea trimestru în anamneză se va efectua în raport cu un col uterin mai lung, comparativ cu pacientele fără un asemenea istoric.

Evaluarea frecvenței contracțiilor uterine a fost propusă pentru a identifica pacientele cu risc de naștere prematură atât la gravidele simptomatice, cât și la cele asimptomatice din considerentul că frecvența crescută a contracțiilor uterine duce la naștere prematură. Totuși rezultatele studiilor randomizate au indicat că monitorizarea uterină ambulatorie nu a redus rata nașterilor premature.

Tot mai multe studii arată că testul pozitiv la **fibronectina fetală (FNf)** în lichidul cervical sau/și vaginal este asociată cu naștere prematură atât la pacientele amenințate de travaliu prematur, cât și la pacientele asimptomatice. Testul negativ la FNf corespunde unui risc foarte scăzut. Testul pozitiv la FNf și/sau concentrația crescută a citokinelor în fluidul cervicovaginal crește valoarea predictivă a ultrasonografiei cervicale în identificarea pacientelor cu risc de naștere prematură. Pentru practica clinică, este foarte important că acest test are o mare valoare predictivă a rezultatului negativ — la absența fibronectinei în secretul vaginal probabilitatea NP în timpul următoarei săptămâni este aproximativ de 1%.

Testul Actim Partus (proteina 1 de transport a factorului de creștere insulin-like fosforilat – pIGFBP-1 = phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1) poate fi utilizat în estimarea riscului de naștere prematură. Testul determină pIGFBP-1 în secrețiile cervicale. Similar testului FNf, testul Actim Partus s-a dovedit a fi eficient în evaluarea riscului de naștere prematură sau iminentă. Un rezultat negativ indică un risc scăzut de NP în termen de 7 zile după încercare. Valoarea predictivă a unui rezultat negativ este de 94%. Comparativ cu testul la FNf, testul Actim Partus nu este influențat de către lichidul seminal, ceea ce reprezintă un avantaj și permite testarea pacientelor care au avut recent un act sexual. Totuși testul nu a fost în mod constant asociat cu modificările de col uterin.

Concluzii:

1. Folosirea metodelor sus-numite nu influențează rezultatele perinatale. În populație, însă are importanță prognostică în grupul de femei cu nașteri premature în anamneză.

2. Totuși, lipsa eficacității intervențiilor clinice poate fi cauzată de: (1) limitele testelor de diagnostic curente; (2) intervenții neadecvate; (3) momentul de timp în care se intervine; (4) un cadru conceptual incorect de lucru.

3. Trăvialiul prematur reprezintă un sindrom cu o importanță obstetricală majoră, alături de vârsta gestațională mică (VGM), preeclampsie, ruptura prematură a membranelor (RPM) și decesul fetal.

4. Astfel, trăvialiul prematur este determinat de cauze multiple, are un caracter cronic și deseori este asociat cu patologia fetală, iar manifestările clinice prezente la mamă și făt pot avea un caracter adaptiv. Mai mult, aceste manifestări pot depinde de interacțiunea dintre genele materne și fetale cu mediul înconjurător.

Bibliografie

1. Di Naro E., Cromi A., Ghezzi, F. Fetal Thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response, *Am J Obst Gynec*, 2006, Jan, 194(1):153-9.

2. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery, *NEJM* 2000; 342(20):1.500-1.507.

3. Gomez R.L., Ghezzi F., Romero R., Munoy H. Prematur e labor and intramniotic infection : clinical as-

pects and role of cytokines in diagnosis and pathophysiology, *Clin Perinatol*1995; 22:281-342.

4. Gomez R.L., Romero R., Ghezzi F. The fetal inflammatory syndrome, *Am J Obst Gynec*, 1998, Jul,179(1):194-202.

5. Romero R. Fetal inflammatory syndrome and its link to preterm delivery, 1.st International Symposium in hot topics and controversies in perinatal medicine, Rhodes Island, Greece, 2005.

6. Stanculescu R. Inflamația și infecția sistemului paracrin la nivel de amnios, chorion și deciduă. Edit. Univ. Carol Davila Bucuresti, 2000.

7. Yoon B.H., Zoung O.H., Romero R. An elevated amniotic fluid MMP-8 at the time of mid trimester genetic amniocentesis identifies patients at risk for spontaneous preterm delivery, *Am J Obst Gynec*, 182:525-528.

8. Grigoriu Corina, Anca Al. Florin, Grigoras Mirela, et al. Nasterea prematura și sindromul de răspuns inflamator fetal. *Obstetrică. Vol.4. Nr2/mai 2008*

9. Stratulat P., Paladi Gh. Prematuritatea: aspeste obstetricale și neonatale. Chișinău 2013 454p.

© Revenco Nineli, Grin Olesea

Revenco Nineli^{1,2}, Grin Olesea²

PROGRAMELE DE VIZITE LA DOMICILIU: ACTUALITĂȚI, ISTORIC, PERSPECTIVE

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

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

HOME VISITING PROGRAMS: HISTORY AND OUTLOOK

Key words: home visiting program, risk families and children

Home visiting programs offer a promising method for delivering support services to at-risk families and children and preventing child maltreatment. Reviews of research on home visiting program models have found evidence that some can improve important short- and long-term outcomes related to women's prenatal health, the quality of parent-child interactions, children's health and school readiness, and family economic self-sufficiency. In addition, some home visiting programs have reduced rates of self-reported and/or substantiated child maltreatment. This article will provide an overview of home health visiting in Europe, United States, historical timeline, the most effectiveness home visiting program models and its components.

РЕЗЮМЕ

ПРОГРАММЫ ПОСЕЩЕНИЯ ДЕТЕЙ НА ДОМУ: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ключевые слова: программы посещения детей на дому, семья и дети с группы риска

Программы посещения детей на дому предлагают многообещающий метод предоставления услуг: поддержки семьям, детям из группы риска и предотвращению жестокого обращения с детьми. В этой статье будет представлен обзор посещения детей на дому в Европе, США, хронология событий, наиболее эффективные домашние программы для посещения детей и его компоненты.

Introducere. Programele de vizite la domiciliu oferă servicii de suport familiilor și copiilor din grupul de risc. Medicina bazată pe dovezi a demonstrat eficiența programelor de vizite la domiciliu: unele programe au îmbunătățit pe termen scurt și lung sănătatea maternă, calitatea interacțiunii părinte-copil, sănătatea și dezvoltarea copilului, statutul economic al familiei, iar altele contribuie în reducerea fenomenului de violență asupra copiilor. [1,7,10] Acest articol prezintă un reviu al literaturii referitoare la programele de vizite la domiciliu în Europa și în lume, cronologia istorică în dezvoltarea programelor de vizite la domiciliu, cele mai de succes programe de vizite la domiciliu, componentele și obiectivele lor.

Experiența internațională privind programele de vizite la domiciliu.

Fiecare țară își focusează programele de vizită la domiciliu asupra copiilor cu vârsta până la 3 ani. În Danemarca și Marea Britanie, țări care sunt cunoscute pentru programele lor de succes, toți nou-născuții și mamele lor sunt vizitați de câteva ori în primul an de viață [5]. În Franța, fiecare femeie care a născut își alege o asistentă medicală, care în decursul primului an de viață al copilului face 9 vizite la domiciliu [8]. Medicina primară din spațiul ex-sovietic, la fel acordă atenție mare mamei și copilului nou-născut. Astfel, în Federația Rusă copilul este luat la evidență medicală în primele zile de viață de către medicul pediatru de sector, care în prima lună de viață are de efectuat 3 vizite obligatorii la domiciliu, adițional copilul și mama este vizitată de către asistenta medicală de 3-5 ori în prima lună de viață al copilului, iar ulterior lunar sau de câte ori e nevoie până la vârsta de 1 an. [13] În contrast în Finlanda, România, Germania și Italia se prevăd doar 1-2 vizite postnatale, cu vizite suplimentare la necesitate [5].

În toate țările europene programele de vizită la domiciliu sunt efectuate de obicei de către profesioniști, de obicei asistente medicale. În Danemarca persoana care vizitează are și experiență în pediatrie, iar în Olanda paramedicii suplinesc rolul asistentelor. [5]

Pe parcursul anilor, caracterul vizitelor la domiciliu în SUA, țară cu probabil cele mai eficiente programe de vizite la domiciliu, a devenit unul național, specific. Criteriile socio-economice, și demografice de includere bine determinate, personal bine instruit și desigur susținerea financiară necesară sunt cheia succesului în implementarea unui program eficient de vizite la domiciliu. [2,6]

În concluzie, în toate țările în care sunt implementate programele de vizite la domiciliu principalele obiective sunt de a favoriza:

- Sănătatea copilului
- Dezvoltarea copilului
- Sănătatea maternă
- Statutul economic al familiei
- Practicile parentale pozitive
- Reducerea violenței asupra copilului
- Reducerea delincvenței juvenile, violenței în familie și a crimei [6]

Cronologia evenimentelor în dezvoltarea programelor de vizite la domiciliu [12]

Vizitele la domiciliu se practică încă din anii 1500-1700 când oamenii cu „nevoi speciale”, primeau ajutor de la familie, prieteni, vecini. Formal noțiunea de „vizită la domiciliu” apare pe timpul reginei Elizaveta I a Marii Britanii, cu răspândirea acesteia în SUA în timpul colonizării de către englezi. Vizita se efectua de obicei în caz de boală, sărăcie, pentru îngrijirea mamei și copilului de către asistentă medicală, asistent social, profesor, medic. La sfârșitul anilor 1700 apare noțiunea de “outdoor relief “ (în afara instituțiilor) cu încurajarea persoanelor fizice în dificultate să rămână în propriile lor case, dar această practică a devenit prea costisitoare și guvernele construiesc case pentru nevoiași.

Anii 1800 sunt marcați de apariția unui curent nou inovator, sub egida Bisericii catolice, inițiat de Madame de Montalle, care a creat o asociație bisericească ce oferea asistență. În 1824, împreună cu Josephine Potel, Madame de Montalle formează organizația „Sisters de bon secours” ai cărei membri îngrijeau bolnavii și muribunzii la domiciliu. Această inițiativă este preluată în Irlanda, apoi în Londra, Scoția, Baltimore. Ulterior, în anii 1800-1850, **spitalul devine instituția de primă linie pentru pacienții care nu aveau alte opțiuni**, majoritatea persoanelor primind ajutor la domiciliu. În Germania anilor 1850, Friedrich Froebel elaborează un program educațional ce include organizarea grădinițelor de copii în care se pune accent pe dezvoltarea timpurie a copiilor. Ulterior principiile prevăzute în acest program sunt preluate și în casele pentru persoanele nevoiașe.

A doua jumătate al secolului XIX este marcată de apariția curentului de nursing în mai multe țări comitent. În 1860 **Florence Nightingale deschide prima școală de nursing-Nightingale Training School for Nurses at St. Thomas' Hospital în Londra**. Secolul XX se caracterizează prin transformarea vizitelor la domiciliu în programe naționale de suport al familiilor cu risc crescut. Șirul evenimentelor, personalitățile-cheie, programele de vizite la domiciliu sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1.

Istoricul dezvoltării programelor de vizite la domiciliu [12]

- 1864 Octavia Hill își începe activitatea în cartierele sărace din Londra prin promovarea asistenței sociale ca activitate
- 1870 În SUA apare curentul de nursing (în special în cartierele sărace cu imigranți)
- 1873 în SUA se deschid primele 2 spitale după principiile Nightingale
- 1874 Marietta Wheeler și Henry Berg publică istoria unei fetițe maltratată în familie și astfel strategia majoră a

vizitei la domiciliu devine reducerea abuzului și a neglijenței față de copii

- 1884 Samuel Barnett (în baza ideilor lui Arnold Toynbee) înființează la Londra prima universitate prin intermediul căreia se promovează atenția către comunitățile deprivate. Scopul era reducerea sărăciei și integrarea în comunitate.

- 1886/7 Stanton Coit deschide prima casă pentru nevoiași în New York, bazată pe filozofia Toynbee. Astfel în 1887 își încep vizitele la domiciliu primele nurse în Boston, Philadelphia.

- 1899 Mary E. Richmond's publică primul manual *Friendly Visiting among the Poor: A Handbook for Charity Workers*

- 1909 Președintele american Roosevelt organizează White House Conference on the Care of Dependent Children, o inițiativă prin care se dorea instituționalizarea copiilor, reducerea abuzului și a neglijenței față de copii.

- 1910 Mary E. Richmond elaborează cartea *Social Diagnosis*

- 1961 Susan Gray și Rupert Klaus lansează Early Training Project in, o intervenție pre-școlară în programul de vizite la domiciliu.

- 1962 se începe finanțarea de către guvernul SUA a programelor de vizite la domiciliu

- 1965 Este inițiat programul Head Start destinat copiilor cu vârsta de 3-5 ani și care oferea suport educațional, de nutriție, sănătate și familial.

- 1966/7 Ira Gordon inițiază programe de asistență a părinților în cadrul programului Head Start

- 1968 Este elaborat primul program pentru copiii cu dizabilități (în 1990 redenumit în Early Education Program for Children with Disabilities (EEPCD))

- 1970-1979 apar primele proiecte federale : Child Abuse Prevention and Treatment Act ; Education of All Handicapped Children's Act of 1975 (P.L. 94-142); Nurse-Family Partnership intervention.

- În 1976, apare chestionarul psihologic Kempe Family Stress Inventory (KFSI), care determină dificultățile parentale așa ca abuzul copiilor.

- Sfârșitul anilor 1970, apare programul elaborat de David Olds- Nurse-Family Partnership , un program model

- 1975 Hawaii's Healthy Start Project

- În 1979 Project 12-Ways a fost inițiat în Carbondale, Illinois

- 1981 The Parents as Teachers (PAT) program a fost dezvoltat de Mildred Winter in Missouri

- 1988 The Prenatal and Infancy Nurse Home Visitation Program

- 1990-1999 Healthy Start Program și Healthy Families America

- 1993 *The Future of Children*, publicație elaborată de Lucile și David Packard Foundation, focusată integral pe vizita la domiciliu.

- 1995 Early Head Start (EHS), elaborat în baza Head Start și furniza servicii copiilor, adolescenților prin intermediul Parent Child Centers, Comprehensive Child Development Centers (CCDPs) și Migrant Head Start programs.

- 1998 The Parent-Teacher Home Visit Project a fost elaborat în California ca o modalitate de a crea relații părinte-profesor.

- Prima decadă a anilor 2000 este caracterizată prin răspândirea oficiilor naționale și a a programelor de vizite la domiciliu în SUA. Vizita la domiciliu este considerată ca o modalitate de ameliorare a sănătății mamei și copilului, reducerea violenței în familie, crimei, ameliorarea socioeconomică a familiilor cu nevoi. Vizita la domiciliu este evaluată conform mediciniei bazate pe dovezi.

- Administratorii, cercetătorii, medicii a 6 programe naționale americane (Early Head Start, Healthy Families America, and Home Instruction for Parents of Preschool Youngsters (HIPPOY), Parents as Teachers (PAT), Parent-Child Program (PCP), and Nurse-Family Partnership (NFP) creează un forum cu scopul implementării vizitei la domiciliu la nivel național).

- 2003 The Nurse-Family Partnership National Service Office a fost elaborat și implementat în 32 de state din SUA până în 2010

- În 2004 apare *The Teacher Home Visit Program* care avea scopul de a ameliora reușita elevilor

- 2009 The Home Visiting Evidence of Effectiveness (HomVEE) un proiect ce are ca scop evidențierea eficienței modelului de vizite la domiciliu sub egida Mathematica Policy Research în colaborare cu Department of Health and Human Services (HHS).

- 2010-prezent La nivel federal se acordă un grant de \$1.5 billion pentru implementarea programelor bazate pe dovezi de vizite la domiciliu în decurs de 5 ani la nivel național.

- În 2010, the Pew Center on the States a elaborat un raport semnificativ *States and the New Federal Home Visiting Initiative: An Assessment from the Starting Line*, în care s-a ilustrat detaliat la nivel național programele de vizită la domiciliu, modelele și finanțarea

- 2011 The PEW Foundation, au fondat National Summit on Home Visiting

- 2012 *A fost fondată* The Home Visiting Research Network at Johns Hopkins pentru a ameliora viața mamei, copiilor prin promovarea modelelor de vizită la domiciliu , dezvoltarea metodelor de cercetare inovative, aplicarea în practică a teoriei și suportul profesional.” [12]

Beneficiile și avantajele programului de vizită la domiciliu

Pe parcursul timpului, programele de vizite și-au conturat beneficiile lor, și anume: beneficii pentru părinți și copii – primesc ajutor medical la domiciliu, fără necesitatea deplasării, oportunitate pentru toată familia: implicare, serviciu personalizat, atenție individuală și construirea relațiilor interfamiliale. Persoanele care vizitează familiile au avantajul de a observa mediul de trai, necesitățile familiei, astfel realizându-se intervenția timpurie (prin raportarea la instituțiile responsabile- medic de familie, asistența socială, administrație locală, poliție etc). [1-11]

Structura programului de vizită la domiciliu

Un program de vizite la domiciliu este un program complex, constituit din procese, resurse umane, financiare etc. Deși există mai multe clasificări ale programelor de vizite la domiciliu (tabel 1), structura rămâne a fi următoarea:

I. Identificarea personalului: de obicei asistenta medicală- care trebuie să fie calificată, competentă, care va beneficia permanent de supervizie și training. Asistenta medicală trebuie să întâlnească următoarele calități: empatie, receptivitate, să poată stabili relații, să poată face față crizelor din familie, și să devină persoana de încredere a familiei.

II. Serviciile oferite: Parenting-ul; Sănătatea parentală; Sănătatea și dezvoltarea copilului; Identificarea factorilor de risc

III. Procesele din cadrul vizitelor la domiciliu:

- Numărul de vizite eficiente, a fost estimat de la 21.0 până la 66 (pe durată antenatală – și până la 2 ani)
- Inițierea/încetarea vizitelor- încep antenatal și durează 2 -5 ani
- Recrutarea ante vs postnatală- majoritatea programelor recomandă inițierea vizitelor antenatal
- Identificarea familiilor eligibile: mame la prima naștere, recrutate până la 26 săptămâni de gestație, și care prezintă unul din următorii factori : vârstă timpurie (<19 ani); statut de părinte singur sau statut socio-economic precar: mame la prima naștere care nu au asigurare medicală, au mai puțin de 10 ani de clase sau sunt neangajate în câmpul muncii; abuz de substanțe în familie, violență, incapacitatea părinților de a avea grijă de copii (socioeconomic, sănătatea mentală); rezidenți ai cartierelor cu nivel scăzut de acces la servicii medicale; copii cu boli cronice, dizabilități în familie
- Implementarea principiilor și evaluarea acestora
- Coordonarea serviciilor

IV. Impact și rezultate: sumarea rezultatelor obținute, impactul statistic și impactul economic [6,9]

Tabel 2.

Clasificarea programelor de vizite la domiciliu: [6]

Programe comprehensive (manuale cu programele detaliate, scheme extensive de vizite la domiciliu)	Programe prescriptive care se bazează pe relația specifică copil-părinte.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Nurse Family Partnership</i> (Olds, 2006; Olds et al., 2004) ▪ <i>Hawaii's Healthy Start Program</i> (Duggan et al., 1999; Kotelchuck, 2010) ▪ <i>Healthy Families America</i> (Daro, 1999) ▪ <i>Parents as Teachers (PAT) Program</i> (Wagner and Clayton, 1999) ▪ <i>Home Instruction Program for Preschool Youngsters (HIPPI)</i> (Baker et al., 1999) ▪ <i>Community Mothers Program</i> (Johnson et al., 2000) ▪ <i>Early Head Start</i> (Love et al., 2002, 2005) ▪ <i>The Solihull Approach</i> (Douglas, 2004; Douglas and Rheeston, 2009). 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Maternal sensitivity training</i> (Bakermans-Kranenburg et al., 2003; Warren, 2007) • <i>Interaction coaching</i> (McDonough, 2000; Puckering, 2009) • <i>The Circle of Security approach</i> (Cooper et al., 2005; Dolby, 2007; Hoffman et al., 2006; Marvin et al., 2002; Powell et al., 2007) • <i>It Takes Two to Talk: The Hanen Program for Parents</i> (Girolametto, 2006) • <i>PALS</i> (Landry 2003, 2006; Landry, Smith and Swank 2006) • <i>The Developmental, Individual-Differences, Relationship-Based (DIR) Model</i> (Greenspan and Weider, 2006; Weider and Greenspan, 2006) • <i>Marte Meo Developmental Support Program</i> (Aarts, 2008) • <i>Promoting First Relationships</i> (Kelly, 2000, 2008).

Topul celor mai de succes modele de programe de vizite la domiciliu. Medicina bazată pe dovezi (trialuri – tabel 3, dar și programul HomVee) a demonstrat eficiența unor modele de programe care tind să fie preluate și replicate ulterior. Printre acestea se numără: Healthy Families America, Nurse-Family Partnership, Early Head Start, Child First, HANDS, Parents as Teachers, HIPPI USA etc. [1,7,9,10]

Tabel 3.

Trialurile programelor de vizite la domiciliu: [6]

Program, Trial	Autor, anul desfășurării
• <i>The Nurse Home Partnership (Elmira trial)</i>	Olds et al, 1986; Olds et al, 1994; Olds et al, 1997; Olds et al, 1998;
• <i>The Nurse Home Partnership (Denver)</i>	Olds et al, 2002; Olds et al, 2004;
• <i>The Nurse Home Partnership (Tennessee)</i>	Olds et al, 2004b; Olds et al, 2007; Kitzman et al, 2010; Olds et al, 2010

• The <i>Hawaii Healthy Start Program</i>	Duggan et al, 1999; McCurdy et al, 2001; Duggan et al, 2004; Duggan et al, 2004; King et al, 2005; Bair-Merrett et al, 2010;
• <i>Healthy Families America</i>	Landsverk et al, 2002; Anisfeld et al, 2004; DuMont et al, 2006; Caldera et al, 2007; DuMont et al, 2010; Rodriguez et al, 2010;
• <i>Early Head Start – Home visiting</i>	Love et al, 2005;
• <i>The Early Start (NZ) Program</i>	Fergusson, 2005; 2006;
• <i>Community Mothers Program (CMP)</i>	Johnson, Howell & Molloy, 1993
• <i>The Queensland Home visiting trial</i>	Armstrong et al, 1999; Fraser et al, 2000;
• <i>The Miller Early Childhood Sustained home visiting (MECSH) programme</i>	Kemp et al, 2011;
• The <i>MOSAIC</i> Home visiting program	Taft et al, 2011.

Concluzii

În concluzie, menționăm că elementele de succes al unei vizite la domiciliu sunt:

- În centrul atenției trebuie să fie familiile cu cea mai mare nevoie de servicii (familiile cu copii cu greutate mică la naștere, prematurii; copiii cu boli cronice și dizabilități; mamele adolescente, neîncadrate în câmpul muncii; părinți cu IQ redus; familii cu istoric de abuz de substanțe, etc)

- Intervenția să fie inițiată antenatal și să dureze până la 2-5 ani de viață ai copilului

- Personalizarea serviciului: flexibilitate specifică familiei, cu ajustarea duratei/fecvenței vizitei conform nevoilor familiei

- Promovarea activă a modului sănătos de viață cu suport social

- Abordarea multilaterală a nevoilor familiei

- Măsuri de reducere a «stresului în familie» prin ameliorarea mediului social, economic

- Asistentele medicale comunitare au un rol deosebit de important în asigurarea accesului la îngrijiri al anumitor categorii de persoane -familii cu condiții precare de locuit, cu mulți copii, persoane cu handicap fizic sau psihic, familii în care există violență domestică, abuz și exploatarea copiilor, risc de abandon al copiilor, persoane neînscrise pe listele medicilor de familie. Pentru acestea asistenții medicali comunitari sunt principalele surse de asistență medicală, dacă nu chiar singurele surse accesibile.

Bibliografie

1. Burwick A., Zaveri H., Shang et al, Costs of Early Childhood Home Visiting: An Analysis of Programs Implemented in the Supporting Evidence-Based Home Visiting to Prevent Child Maltreatment Initiative, Final Report, January 30, 2014

2. Howard Kimberly S., Brooks-Gunn Jeanne. The Role of Home-Visiting Programs in Preventing Child Abuse and Neglect the future of children VOL. 19 / NO. 2 / FALL 2009

3. <http://homvee.acf.hhs.gov/document.aspx?rid=5&sid=20&mid=2>.

4. <http://www.health.state.mn.us/divs/fh/mch/fhv/documents/PEWHVSummary.pdf>

5. <http://www.hfrp.org/other-research-areas/home-visit-forum>

6. <http://www.homevisitig.org>

7. <http://www.hopkinschildrens.org/Home-Visiting-Research-Network-Established-at-Hopkins.aspx>

8. <http://www.mathematica-mpr.com/>

9. <http://www.nursefamilypartnership.org>

10. <http://www.teacherhomevisit.org/documents/THVP-Final-Report-Jan-2011.pdf>

11. Kameron Sheila B., Kahn Alfred J. Home Health Visiting in Europe, The Future of Children HOME VISITING Vol. 3 • No. 3 - Winter 1993

12. Schmit Stephanie, Schott Liz, Pavetti La Donna, Matthews Hannah. Effective, Evidence-Based Home Visiting Programs in Every State at Risk if Congress Does Not Extend Funding, February 9, 2015

A. Serbenco, Daniela Roșca
**SARCINA ASOCIATĂ CU DIABET ZAHARAT: UNELE PARTICULARITĂȚI ALE NAȘTERII
(STUDIU RETROSPECTIV)**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

**PREGNANCY ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS: SOME PARTICULARITIES OF DELIVERY
(RETROSPECTIVE STUDY)**

Keyword: diabetes mellitus (DM), preterm birth, delivery, cesarean section.

Introduction: the incidence of DM in pregnancy has the tendency to grow throughout the world. Diabetes complicates approximately 10% of all pregnancies, of which only 0.5-1% is Type I DM. Gestational diabetes mellitus accounts for 1.5-13% of total pregnancies, increasing significantly in risk groups.

Objective of the study: analysis of some particularities of delivery in pregnant with different types of diabetes mellitus, in order to develop measures to reduce some maternal-fetal complications.

Materials and methods: transversal retrospective study included analysis of 493 deliveries that took place in Institute of Mother and Child Care, Chisinau, Republic of Moldova, during 2011-2015, including 243 pregnant women with diabetes (baseline group) and 250 pregnancies without diabetes (control group). The baseline lot was divided into 3 subgroups, depending on type DM: 73 (30.1%) pregnant with DM type I (sublot 1), 38 (15.6%) pregnant with DM type II (sublot 2) and 132(54,3%) patients with gestational diabetes mellitus (sublot 3).

Results: the frequency of preterm births in pregnant women with diabetes in the Republic of Moldova remains constantly high, 53.5% (130) being pregnant compared to the control group, where premature births were only 7.2% (18 pregnancies) (TLC: 22.1893-57.4276, $X^2 = 13.490$, $p = 0.0002$). The rate of cesarean section in pregnant women with DM remains rather high, in our research it was 70.8%, compared to the control group where the frequency of cesarean surgery was 26.0% (CI: 36.2740 -52.5535, $X^2 = 98.872$, $p < 0.0001$). In patients with type I DM, caesarean section was performed 1.3 times more frequently than in pregnant women with Type II DM and gestational diabetes.

Conclusions: diabetes mellitus has a considerable impact on the term and the mode of delivery. The frequency of preterm induced birth and cesarean section in pregnant with DM in our country remains high.

РЕЗЮМЕ

**БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РОДОВ
(РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Ключевые слова: сахарный диабет (СД), преждевременные роды, роды, кесарево сечение.

Актуальность: частота СД во время беременности имеет тенденцию к росту во всем мире. Диабет осложняет примерно 10% всех беременностей, из которых только 0,5-1% являются СД I типа. Гестационный сахарный диабет составляет 1,5-13%, от всех беременностей, значительно возрастая в группах риска.

Цель исследования: анализ некоторых особенностей родов у беременных с различными типами сахарного диабета с целью разработки мер по снижению некоторых осложнений у матери и плода.

Материалы и методы: трансверсальное ретроспективное исследование включало анализ 493 родов у женщин, родивших в Институте Матери и Ребенка в Кишиневе, Республика Молдова, в течение 2011-2015 гг., включая 243 беременных женщин с диабетом (основная группа) и 250 беременностей без диабет (контрольная группа). Основная группа была разделена на 3 подгруппы, в зависимости от типа СД: 73 (30,1%), беременных с СД I типа (1 подгруппа), 38 (15,6%), беременных с СД 2 типа (2 подгруппа) и 132 (54,3%) пациентов с гестационным сахарным диабетом (3 подгруппа).

Результаты: частота преждевременных родов у беременных женщин с диабетом в Республике Молдова остается высокой, 53,5% (130) беременных по сравнению с контрольной группой, где преждевременные роды составляли всего 7,2% (18 беременностей) (TLC: 22,1893- 57,4276, $X^2 = 13,490$, $p = 0,0002$). Частота кесарева сечения у беременных женщин с СД остается довольно высокой, в наших исследованиях она составляла 70,8% по сравнению с контрольной группой, где частота проведения кесарева сечения составляла 26,0% (CI: 36,2740 -52,5535, $X^2 = 98,872$, $p < 0,0001$). У пациентов с СД I типа кесарево сечение выполнялось в 1,3 раза чаще, чем у беременных женщин с диабетом 2 типа и гестационным диабетом.

Выводы: Сахарный диабет оказывает значительное влияние на срок и способ родоразрешения. Частота преждевременных родов и кесарева сечения у беременных с СД в нашей стране остается достаточно высокой.

Introducere. Diabetul zaharat (DZ) este una dintre cele mai importante provocări ale sănătății publice din secolul al XXI-lea. Până în ultimul deceniu, a fost serios subestimată ca o amenințare globală la adresa sănătății. Există lacune majore în eforturile de a înțelege povara la nivel național și global, în special în țările în curs de dezvoltare, din cauza lipsei de date precise privind monitorizarea și supravegherea DZ [20]. Conform ultimelor date (2016) ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) la nivel global trăiesc aproximativ 422 milioane de adulți cu diabet zaharat. OMS estimează că diabetul zaharat a fost cauza a 1,5 milioane de decese în 2012, ceea ce a făcut-o a 8-a cauză principală de deces [19].

În Republica Moldova, conform statisticilor furnizate de Centrul Național de Sănătate Publică, morbiditatea prin diabet zaharat a crescut de 1,5 ori în ultimii 10 ani, în 2014 fiind înregistrați cca 83 884 bolnavi.

Incidența DZ în sarcină, la fel, are tendință de creștere în întreaga lume. Diabetul zaharat complică aproximativ 10% din toate sarcinile, din care doar 0,5-1% reprezintă DZ tip I [4,14,15]. DZG constituie 1,5-13% din numărul total de sarcini, majorându-se semnificativ în grupurile de risc [6,7,10]. Principala cauză a acestei majorări este probabil creșterea concomitentă a incidenței obezității la nivel global, precum și schimbările criteriilor de diagnosticare în cazul diabetului gestațional.

Din 2006 până în 2016 în RM s-a constatat o creștere de aproximativ 4 ori a numărului de sarcini la femei cu diabet zaharat, ceea ce se explică parțial prin implementarea screeningului diabetului zaharat gestațional.

Complicațiile obstetricale asociate diabetului pregestațional, fiind bine cunoscute, au determinat clinicienii să implementeze diferite strategii care includ supravegherea fetala minuțioasă și finisarea sarcinii la diferite termene de gestație cu scopul minimalizării lor. În multe cazuri, aceleași strategii au fost aplicate și femeilor cu diabet gestațional, în pofida diferențelor legate de tipul și severitatea complicațiilor perinatale asociate cu acest diagnostic. În ciuda aplicării pe scară largă a acestor practici clinice, există un număr mic de date de calitate în literatura medicală pentru a ghida clinicianul în alegerea termenului și modalității oportune de naștere atât în cazul diabetului pregestațional,

cât și al celui gestațional [5,16].

Scopul studiului. Studiarea particularităților a nașterii la gravidele cu diabet zaharat de diferite forme, în vederea elaborării unor măsuri de micșorare a complicațiilor materno-fetale.

Materiale și metode. Pentru a descrie fenomenul decurgerii nașterii la femeile gravide cu diabet zaharat (DZ) a fost realizat un studiu retrospectiv transversal. Studiul a inclus analiza a 493 nașteri la gestantele care au născut în IMSP IMC pe parcursul anilor 2011-2015; inclusiv 243 de gravide cu diabet zaharat (lotul de bază) și 250 de gestante fără diabet zaharat (lotul martor). Lotul de bază a fost divizat în 3 subloturi, în dependență de tipul DZ: 73 (30,1%) gravide cu DZ tip I (sublotul 1), 38 (15,6%) gravide cu DZ tip II (sublotul 2) și 132 (54,3%) paciente cu diabet zaharat gestațional (DZG) (sublotul 3). Femeile gravide din loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de vârstă și mediul de trai. Vârsta gestantelor din ambele loturi era cuprinsă în limitele 17-44 de ani.

Pentru analiza rezultatelor a fost utilizat programul statistic MedCalc. Pentru prezentarea rezultatelor au fost calculate ratele, indicatorii de proporție, valorile medii, RP (raportul probabilității), Î (intervalul de încredere), X² (chi-patrat), p (testul de semnificație statistică).

Unele date sunt prezentate prin tabele și diagrame.

Rezultate și discuții. Cercetarea noastră a relevat un impact considerabil al diabetului zaharat asupra termenului sarcinii și modalității de finisare a nașterii.

Rata nașterilor premature în lotul de bază a fost net superioară față de lotul martor (figura 1).

Frecvența nașterilor premature la gravidele cu diabet zaharat în RM rămâne constant înaltă, constituind în lotul de bază de cercetare 53,5% (130) gravide, comparativ cu lotul martor, unde au fost atestate doar 7,2% (18 gestante) asemenea nașteri (Î:22,1893-57,4276, X²=13,490, p=0,0002).

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu diferite rapoarte recente care confirmă faptul că rata nașterilor premature declanșate sau spontane, este crescută la mamele diabetice, comparativ cu populația nondiabetică [12,13,18]. Vom menționa că aceste date diferă comparativ în raport cu țările economic dezvoltate, unde frecvența nașterilor premature la femeile diabetice este mai mică. Acest fapt este relevat de un studiu

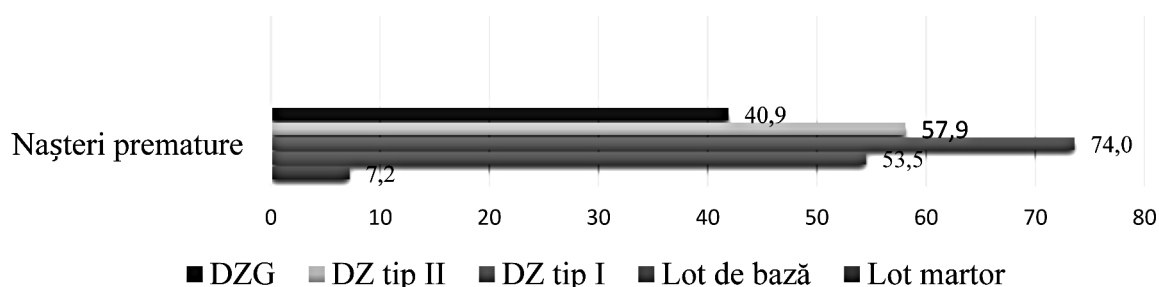


Fig. 1 Incidența nașterilor premature la gravidele cercetate (%).

recent publicat on line (iunie 2017) ce a inclus date despre 3036 de femei gravide cu diabet zaharat de la 155 de maternități din Anglia și Țara Galilor, care au născut în 2015. Scopul acestui studiu prospectiv la nivel național a fost de a evalua îngrijirea antenatală și rezultatele sarcinii la femeile cu diabet zaharat de tip I și de tip II și pentru a descrie schimbările, comparativ cu anii 2002/2003, unul din obiective fiind și estimarea ratei nașterilor premature. Numărul de copii născuți prematuri a constituit 39,7% pentru gravidele cu DZ tip I și 21,7% pentru cele cu DZ tip II [17].

Este de remarcat faptul că în cazul DZ rata înaltă a nașterilor înainte de termen este frecvent determinată de declanșarea nașterii în interes fetal sau matern, la 78,5% (102) gravide. În lotul martor, din numărul total de 18 nașteri premature, marea lor majoritate, și anume 15 (83,3%), au fost spontane.

Ponderea nașterilor premature în cazul DZ tip I a fost foarte înaltă – 74,0±5,96% (54) de gravide, frecvent acestea fiind paciente la care sarcina în genere era contraindicată, multe din ele având DZ complicat cu angiopatii marcante (microangiopatii ale retinei, nefropatie, polineuropatie). În majoritatea cazurilor – 40 (74,1±6,93%) de gravide, s-a recurs la operație sau nașterea era declanșată din cauza preeclampsiei severe asociată sau apărută ca urmare a dezvoltării fetopatiei diabetice.

În cazul DZ tip II numărul de nașteri premature a fost mai mic, și anume 57,9±8,01% (22) de cazuri. În DZG mai mult de jumătate din gravide au născut la termen, rata nașterilor premature fiind de 40,9±7,97% – 54 gestante, dintre care mai mult de jumătate (27 gravide) au fost cele cu depistarea DZG tardiv în trimestrul III de gestație.

Tabelul. 1

Repartizarea cazurilor în funcție de termenul de gestație la naștere în loturile de cercetare (abs., %)

Termenul de gestație	Lotul martor (n=250)		Lotul de bază (n=243)		Sublotul de bază 1 – DZtipI (n=73)		Sublotul de bază 2 – DZtipII (n=38)		Sublotul de bază 3 – DZG (n=132)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
≤32 s.g.	8	3,2	14	5,8	9	12,3	2	5,2	3	2,3
33-34 s.g.	4	1,6	31	12,7	13	17,8	5	13,2	13	9,8
35-37 s.g.	6	2,4	85	35,0	31	42,5	15	39,5	39	29,6
≥ 38 s.g.	232	92,8	113	46,5	20	27,4	16	42,1	77	58,3

Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie de comun acord cu Societatea de Medicină Materno-Fetală au propus noi recomandări privind vârsta gestațională pentru naștere la femeile cu DZ [1]. Pentru femeile cu diabet zaharat bine controlat, indiferent dacă este preexistent sau gestațional, nu este indicată o naștere tardivă prematură sau la termen, dar precoce, adică înainte de 39 de săptămâni de gestație. La diabetul zaharat slab controlat sau cu complicații vasculare se recomandă o decizie individualizată privind nașterea prematură tardivă sau la un termen precoce (înainte de 38 săptămâni + 6 zile de gestație). În practică, însă, aceste vârste gestaționale pot fi dificil de atins. De asemenea, trebuie remarcat faptul că aceste recomandări își asumă 24/7 disponibilitatea și accesibilitatea pentru monitorizarea optimă a mamei și

fătului, incluzând profilurile glicemice de șapte ori și cardiocografia regulată, ceea ce în condițiile multor țări, inclusiv RM, este greu de asigurat.

Astfel, nașterea la termen a fost înregistrată per total la gravide cu diferite forme de DZ în 46,5±3,19% (113) cazuri, cele mai multe fiind înregistrate la gravidele cu DZG și DZ tip II, comparativ cu lotul martor, unde ponderea nașterilor la termen a fost de 92,8±1,63% (232) cazuri (RP=0,08, ÎI:0,0392-0,1159, p<0.0001). La gestantele din lotul de bază au prevalat nașterile la termenele 35-37 săpt. și anume – 85 cazuri (35,0±3,06%), ceea ce a permis de a avea un nou-născut mai matur, cu posibilități de adaptare mai bune.

Repartizarea cazurilor în funcție de modalitatea de naștere este prezentată în tabelul 2.

Tabelul. 2

Repartizarea cazurilor din loturile de studiu în funcție de modalitatea de naștere

Modalitatea de naștere	Lotul martor (n=250)		Lotul de bază (n=243)		Sublotul de bază 1 – DZtipI (n=73)		Sublotul de bază 2 – DZtipII (n=38)		Sublotul de bază 3 – DZG (n=132)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Naștere vaginală	185	74,0	71	29,2	11	15,1	14	36,8	46	34,8
Operație cezariană	65	26,0	172	70,8	62	84,9	24	63,2	86	65,2

Din 71 de nașteri per vias naturalis atestate în lotul de bază, 29 (40,8±3,15%) au fost premature, jumătate din ele (13 cazuri) fiind atestate la gravidele cu DZG. În 7 cazuri (9,9±1,92%) nașterea a fost asistată prin vacuum - extractor. În lotul martor 185 femei au născut pe cale vaginală, nașterile premature constituind doar 15 (8,1±1,73%) cazuri, nașterea a fost asistată prin vacuum- extractor în 11 (5,9±1,49%) cazuri.

Studiind evoluția nașterii, am constatat, în mod paradoxal, că frecvența complicațiilor travaliului nu este mai mare, ba chiar e mai mică decât la gravidele din lotul de control. Cele mai frecvente complicații constatate au fost : RPM la 41 (16,9%) gravide cu DZ, față de 89 (35,6%) gestante din lotul martor (RP=0,3672, ÎÎ:0,2403-0,5610, p<0.0001).; anomaliile forțelor de contracție la gravidele din lotul de bază 21 (8,6 %) cazuri, în comparație cu lotul martor 41(16,4%)(RP=0,4822, ÎÎ:0,2758-0,8432, p=0.0105); hipoxia fătului în naștere – 9 (3,7%) gestante din lotul de bază și la 11 (4,4%) gravide din lotul de comparație (RP=0,8357, ÎÎ:0,3400-2,0538, p=0,6956). Unele gravide au avut asocieri de mai multe complicații.

Evoluția patologică a travaliului se răsfrânge negativ și asupra traumatismului matern în naștere. În total, diferite forme de traumatism s-au înregistrat la 30 (42,2 %) gravide care au născut pe căile naturale din lotul de bază și 116 (62,7%) gestante din lotul martor (ÎÎ:68,7005-103,1151, X²=468,214, p<0,0001), frecvent erau prezente asocieri de traumă a colului, vaginului și/sau perineului. S-a observat că la gestantele din lotul de bază la care greutatea medie la naștere a nou-născutului a fost mai mare, și anume 3506±112,14 g prezentau traumatisme obstetricale, comparativ cu gestantele fără traumatisme ale căilor de naștere, masa medie a nou-născutului fiind de 3232±138,26 g. Această legitate s-a constatat și la gravidele din lotul martor.

Rata operației cezariene la gravidele cu DZ la noi în țară rămâne destul de înaltă, în cercetarea de față ea a fost de 70,8%, vs. lotul control unde frecvența operației cezariene a fost de 26,0 % (ÎÎ:36.2740-52.5535, X²=98.872,p<0,0001). Această constatare este similară cu concluziile mai multor studii [2,8,11]. Motivul frecvenței mari a operației cezariene este în mare parte atribuit ratei crescute de macrosomie la femeile cu DZ, cu toate acestea s-a constatat o asociere semnificativă între riscul de operație cezariană la femeile diabetice și obezitatea maternă, diabetul necontrolat, sarcină neplanificată [6,9,15].

Analizând rezultatele obținute pe subloturile de studiu (Tbelul 2), am observat că la pacientele cu DZ tip I operația cezariană s-a efectuat de 1,3 ori mai frecvent decât la gravidele cu DZ tip II și DZG, între care nu s-au observat diferențe statistice semnificative. Operația cezariană programată a fost efectuată în 110 (63,9%) cazuri la gravidele din lotul de bază, pe când în lotul martor a predominat operația cezariană urgen-

tă, și anume 53 (81,5%) cazuri (ÎÎ:9.5115-25.4778, X²=19.248, p<0,0001).

Cele mai frecvente indicații pentru operația cezariană în loturile studiate sunt prezentate în figura 2 și 3.

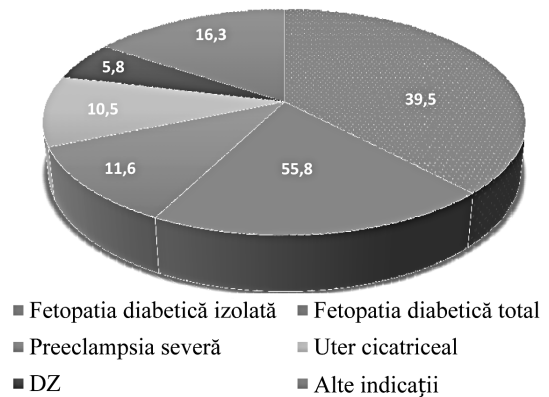


Fig. 2 Indicații pentru operația cezariană la gravidele din lotul de bază (%).

Operația cezariană la gestantele cu a avut mai frecvența indicație: fetopatia diabetică - per total 96 (55,8±3,19%) cazuri, dintre care fetopatia diabetică izolată s-a atestat la 68 (39,5±3,14%) gravide, sau a fost în asociere cu alte indicații. Din cele 96 de operații efectuate după una din indicații ca FD, postnatal, la 29 (30,2±2,95%) copii acest diagnostic nu s-a confirmat. Preecampsia severă a servit ca indicație pentru rezolvarea chirurgicală a sarcinii în 20 (11,6±2,05%) cazuri; uterul cicatriceal ca indicație izolată sau în combinație cu alte indicații în 18 (10,5±1,97%) cazuri. Diabetul zaharat a fost ca indicație unică pentru operația cezariană în 10 (5,8±1,49%) cazuri, în unele din ele neargumentat, boala fiind compensată, fără forme grave de DZ.

În lotul martor ca indicație pentru operația cezariană au servit mai frecvent : uterul cicatriceal la 16 (24,6±2,72%) gestante; prezența pelviană – 12 (18,4±2,45%) cazuri; insuficiența incurabilă a forțelor de contracție la 9 (13,8±2,18%) gravide; preecampsia se-

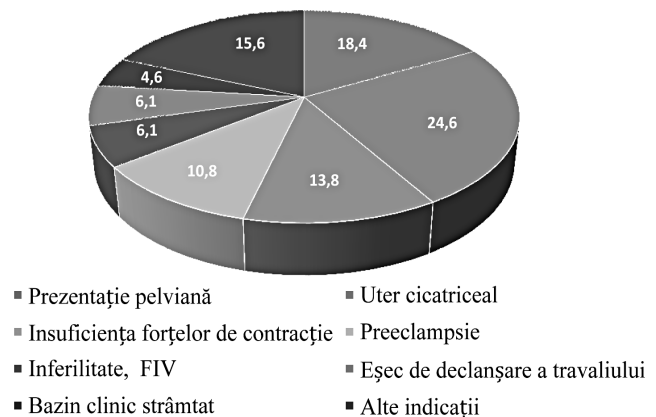


Fig. 3 Indicațiile pentru operația cezariană la gravidele din lotul martor (%).

veră în 7 (10,8±1.96%) cazuri, și alte indicații sau combinații între 2 indicații relative prezentate în figura 3.

Concluzii.

1. În ultimul deceniu pe mapamond se constată o creștere considerabilă a incidenței diabetului zaharat la gravide, inclusiv la noi în republică. Din 2006 până în 2016, în RM s-a constatat o creștere de aproximativ 4 ori a numărului de sarcini la femei cu diabet zaharat, ceea ce se explică parțial prin implementarea screeningului diabetului zaharat gestațional.

2. Diabetul zaharat are un impact considerabil și asupra termenului și modalității de finalizare a nașterii:

a. Prematur în lotul de bază de cercetare au născut 53,5% de gravide, dintre care 78,5% au fost nașteri declanșate în interes fetal sau matern.

b. Rata operației cezariene la gravidele cu DZ rămâne destul de înaltă în RM, în cercetarea noastră ea a constituit 70,8%.

3. Indicațiile mai frecvente pentru operația cezariană au fost: fetopatia diabetică – 96 (55,8±3.19%) cazuri, dintre care fetopatia diabetică izolată a figurat la 68 (39,5±3.14%) gravide; preeclampsia severă – 20 (11,6±2.05%) cazuri; uter cicatriceal și sau în combinație cu alte indicații – 18 (10,5±1.97%) cazuri; diabetul zaharat propriu zis – 10 (5,8±1.49%) cazuri.

Bibliografie

1. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr; 121(4):908-10.

2. Barakat MN, Youssef RM, Al-Lawati JA. Pregnancy outcomes of diabetic women: charting Oman's progress towards the goals of the Saint Vincent Declaration. *Ann Saudi Med.* 2010;30:265–270.

3. Bedoor S, Al Omran, Fatima H, Al Ammari, Nawal M, Dayoub. Pregnancy outcomes in relation to different types of diabetes mellitus and modes of delivery in macrosomic fetuses in Bahrain. *Journal of Taibah University Medical Sciences* (2017) 12(1), 55-59.

4. Berger H., Melamed N. Timing of delivery in women with diabetes in pregnancy. *Obstet Med.* 2014 Mar; 7(1): 8–16.

5. Bharti K., Yashdeep G., Sanjay K. Timing of Delivery in Gestational Diabetes Mellitus: Need for Person-Centered, Shared Decision-Making. *Diabetes Ther.* 2016 Jun; 7(2): 169–174.

6. Denguezli W, Hemdane S, Faleh R, Laajili H, Saidan Z, Haddad A. et al. Prevalence and risk factors of cesarean section in a population of Tunisian diabetic pregnant women. *Tunis Med.* 2007;85:935–940.

7. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007–2010. // *Prev Chronic Dis* 2014;11

8. Gascho CL., Mayumi Kimura D., Ribeiro T., Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39:60–65

9. Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, de Castro NB, Bortolomedi AP. Body mass index and gestational weight gain as factors predicting complications and pregnancy outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012;34(07):304–309.

10. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb; 103(2):176-85.

11. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L et al (2004) Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 27:2819–2823

12. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, Kari MA, Hiilesmaa V, Teramo K (2012) Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia* 55:2327–2334.

13. Kock K, Kock F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:1004–1008.

14. Langer O. The diabetes in pregnancy dilemma: leading change with proven solutions, 2E // People's Medical Publishing House-USA, 2015, 476 p.

15. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L (2005) Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192:1768–1776.

16. McCance DR. Diabetes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jul;29(5):685-99.

17. Murphy H., Bell R., Cartwright C., Curnow P., Maresh M. et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia* September 2017, Volume 60, Issue 9, pp 1668–1677.

18. Wahabi H., Esmail S., Fayed A., Al-Shaikh G., Alzeidan R. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC Res Notes.* 2012; 5: 496

19. World Health Organization, Global Report on Diabetes. Geneva, 2016. Accessed 30 August 2016.

20. Zimmet P., Alberti KG., Magliano DJ., Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Oct;12(10):616-22.

21. Дедова И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7-й выпуск // Москва, 2015; 112 С.

Elena Visternicean, V. Moșin, Alina Hotineanu A. Crețu
**POLIMORFISMELE GENETICE MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G ȘI MTR A2756G
LA FEMEILE CU AVORT SPONTAN RECURENT**

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)
Centrul medical „Repromed”

SUMMARY

POLYMORPHISMS IN MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G AND MTR A2756G GENES
IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

Keywords: recurrent miscarriage, MTHFR, MTR, MTRR, thrombophilia

Introduction. Spontaneous abortion is a significant clinical problem of different etiologies. Certain thrombophilia gene mutations have been associated with an increased risk of spontaneous abortion. Mutations in folate-related genes can lead to abnormal chromosomal segregation during meiosis which is the most common cause of spontaneous abortion. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is an important enzyme in the metabolism of folic acid and homocysteine and is crucial for reproductive function. MTHFR converts 5,10-methylenetetrahydrofolate into 5-methyltetrahydrofolate, providing a methyl group for conversion of homocysteine into methionine in a reaction catalyzed by methionine synthase (MTR). MTR requires vitamin B12 (cobalamin) as a coenzyme. Over time, the cobalamin (I) co-factor of MTR is oxidized to form cobalamin (II), leading to inactivation of MTR. Thus, methionine synthase reductase (MTRR) is required for reversion of oxidized cobalamin (II) to CH₃-cobalamin (III) to maintain the activity of MTR. Since all the enzymes are involved in one cascade, researchers discuss the possibility of intergenic interactions. **Objective:** Research objective was to detect the frequency of polymorphic alleles in folate and homocysteine metabolism genes: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G in women with recurrent miscarriages.

Materials and methods. This study has a cross-sectional design and included 50 women who had experienced the loss of at least two consecutive pregnancies. The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was applied to detect the MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G genotypes.

Results. The frequency of mutated MTHFR genotypes: 677TT was 14,0% (95%CI 4,39 – 23,61) and 1298CC was 10% (95%CI 1,69 – 18,31). Compound heterozygosity 677CT/1298AC was detected in 28,0% (95%CI 15,56 – 40,44). No patients had the 677TT/1298CC genotype. The frequency of MTR 2756GG genotype was 6,0% (95%CI -0,58 – 12,58) and the MTRR 66GG genotype was present in 20,0% (95%CI 8,92 – 31,08).

Conclusions. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR were detected in 98,0% (95% IC 94,12 – 101,88).

РЕЗЮМЕ

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G,
MTR A2756G У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: невынашивание беременности, MTHFR, MTR, MTRR, тромбофилия

Введение. Самопроизвольный выкидыш является сложной клинической картиной различной этиологии. Наличие полиморфизмов генов тромбофилии связано с повышенным риском самопроизвольного выкидыша. Нарушение ферментов фолатного цикла препятствует нормальной сегрегации хромосом во время мейоза и является наиболее распространенной причиной невынашивания беременности и выкидыша. Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты и гомоцистеина, имеет решающее значение для репродуктивной функции. MTHFR преобразовывает 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, отдавая метильную группу для превращения гомоцистеина в метионин в реакции катализируемой метионинсинтазой (MTR). В качестве кофермента в этой реакции принимает участие витамин B₁₂ (кобаламин). В процессе этого преобразования происходит окисление кобаламин (I) в кобаламин (II) и фермент MTR переходит в неактивное состояние. Метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) играет важную роль в восстановлении окисленного кобаламина (II) в CH₃ – кобаламин (III) для поддержания функциональной активности фермента MTR. Поскольку все ферменты являются ключевым звеном одного

цикла, ученые обсуждают возможности меж генов взаимодействий. Цель: Определить частоту встречаемости полиморфизмов генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы. Было проведено поперечное исследование и было обследовано 50 женщин с привычным невынашиванием беременности (2 и более потери беременности в анамнезе). Для генотипирования полиморфизмов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G и MTRR A66G использовались полимеразная цепная реакция - анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP).

Результаты. При изучении полиморфизма MTHFR, выявлено, что гомозиготный генотип по мутантной аллели 677TT регистрировался в 14,0% случаев (95%CI 4,39 – 23,61) и гомозиготный генотип по мутантной аллели 1298CC найден в 10,0% случаев (95%CI 1,69 – 18,31). Компаунд-гетерозиготность по двум аллелям 677CT/1298AC обнаружено в 28,0% случаев (95%CI 15,56 – 40,44). Сочетание генотипов 677TT/1298CC не зарегистрировано. Генотип MTR 2756GG обнаружен в 6,0% случаев (95%CI -0,58 – 12,58) и генотип MTRR 66GG зарегистрирован в 20,0% случаев (95%CI 8,92 – 31,08).

Выводы. Полиморфизмы генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G и MTRR A66G были обнаружены в 98,0% случаев (95% IC 94,12 – 101,88).

Introducere. Pierderea spontană recurentă a sarcinii este definit drept pierderea a 2 sau mai multe sarcini consecutive [15,17]. El afectează aproximativ 1% dintre toate femeile, riscul de a pierde o altă sarcină după trei avorturi consecutive fiind de 55%. Au fost propuse mai multe etiologii pentru avortul spontan repetat dar, în ciuda acestui fapt, până la 60% dintre pierderile gestaționale recurente au o etiologie necunoscută [15,17].

Dintre cauzele genetice asociate avorturilor spontane, trombofilia ereditară reprezintă în prezent un domeniu mai nou de cercetare. Astfel, în ultimii 10 ani, interesul studiilor de asociere a trombofiliei cu pierderile de sarcină a crescut remarcabil, iar recent trombofilia a fost postulată ca o cauză a avortului spontan recurent [2].

S-a constatat că tulburările din metabolismul homocisteinei în relație cu polimorfismul metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR), ambele asociate bolilor cardiovasculare [1,4], sunt implicate în apariția complicațiilor sarcinii și că ele sunt legate de tulburarea microcirculației și hipercoagulare [20]. Există un număr relativ mare de complicații considerate astăzi ca fiind cauzate de creșterea nivelului plasmatic de homocisteină: anomalii cromozomiale, defecte de tub neural, gestoze tardive, decolarea prematură a placentei normal inserate, hipotrofia fetală și pierderea recurentă de sarcină [3,7,8,11,19,20].

Printre cele mai intens studiate variații care afectează gena MTHFR se numără schimbarea unei singure nucleotide (SNP): C677T și A1298C [18,16]. Haplotipul determinat de aceste două polimorfisme se consideră a fi implicat în patogeneza avortului spontan recurent, însă rezultatele studiilor de specialitate sunt contradictorii.

Polimorfismele genelor MTRR A66G și MTR A2756G sunt cauza unei activități scăzute a enzimelor și ele provoacă hiperhomocisteinemie [13]. Starea de heterozigoție asociată cu polimorfismul C667T reprezintă un factor de risc pentru viabilitatea fetală [5].

MTHFR, enzimă-cheie implicată în metabolismul folatului, catalizează conversia 5,10-metilentetrahidrofolatului (5,10-MTHF) în acid 5-metiltetrahidrofolic (5-MTHF). Gena este localizată la nivelul cromozomului 1p36.3. Este alcătuită din 20374 bp și constituită din 14 exoni. Ambele produc o schimbare de aminoacid cu caracteristici biochimice diferite [12].

Cel mai comun polimorfism și, totodată, cu cel mai important rol în patologia clinică este C677T, situat la nivelul exonului 4. Este o mutație cu sens greșit, în care citozina (C) este înlocuită cu timina (T) în poziția 677 a genei MTHFR. Consecutiv, acest locus va avea 2 alele: alela C sau alela nonmutantă și alela T sau alela mutantă (C677T). Codonul modificat (Ala222Val) va codifica în loc de alanină (Ala) valină (Val), rezultând o proteină termolabilă cu activitate enzimatică redusă [6,12,13,16,18]. Activitatea enzimatică în cazul genotipului heterozigot CT se reduce cu 35% și în cazul genotipului homozigot TT cu 70%, iar forma termolabilă este un marker genetic al hiperhomocisteinemiei moderate la subiecții cu genotipul 677TT [13,16]. Se raportează o incidență de 11% - 12% în populația caucaziană a statusului homozigot pentru această mutație, iar statusul heterozigot cu o frecvență de 51% [9].

Al doilea cel mai studiat polimorfism este A1298C situat la nivelul exonului 7: adenina (A) este înlocuită cu citozină (C), iar codonul rezultat va codifica în loc de alanină (Ala) glutamina (Gln), rezultând o proteină cu activitate enzimatică scăzută, fără termolabilitate [6,12,16]. Conform unor studii, se elucidează că această mutație nu se asociază cu hiperhomocisteinemie (indiferent de statusul heterozigot sau homozigot), însă statusul heterozigot combinat pentru cele două mutații MTHFR poate genera manifestări clinice similare cu cele induse de statusul homozigot pentru mutația C677T [13,16].

Alela 1298C este în dezechilibru de înlănțuire cu alela 677T. În total sunt posibile 9 combinații de genotipuri ale celor 2 alele: C677C/A1298A; C677C/A1298C; C677C/C1298C; C677T/A1298A; C677T/

A1298C; C677T/C1298C; T677T/A1298A; T677T/A1298C; T677T/C1298C. Combinațiile genotipurilor T677T/A1298C, C677T/C1298C și T677T/C1298C sunt foarte rar observate. Frecvența diferitelor haplotipuri variază în diferite regiuni ale lumii și diferite grupuri etnice [12].

Remetilarea homocisteinei în metionină este catalizată de enzima citoplasmatică metionin-sintaza (MTR). Gena este localizată pe brațul lung al cromozomului 1 în poziția 43. Singurul polimorfism comun raportat la ziua de azi în gena MTR este acel în care adenina (A) este înlocuită cu guanină (G) în nucleotida 2756, o poziție cu potențial funcțional al proteinei, iar codonul rezultat va codifica în loc de acid aspartic (D) glicina (G). Mutația homozigotă MTR 2756GG determină o creștere a funcției enzimatică care dezvoltă riscul de depleție a grupului metil 5-MTHF și epuizarea vitaminei B₁₂, folosind-o într-un ritm mai rapid [6].

Conform unor studii, combinația MTHFR C677T și MTR A2756G determină un nivel ridicat de homocisteină, cu excepția cazului în care se administrează vitamina B₁₂ și acidul folic [13].

Enzima metionin-sintetaza-reductaza (MTRR) are funcția de a reactiva enzima MTR prin metilarea reductivă a cobalaminei, folosind ca donor de metil SAM [16]. Gena este localizată pe brațul scurt al cromozomului 5 în poziția 15.31. Cel mai frecvent polimorfism în gena MTRR este acel în care adenina (A) este înlocuită cu guanina (G) în poziția 66, această mutație implică substituția aminoacidului izoleucinei cu metionina [6,13,16]. Defectul rezultat determină o scădere a funcției enzimatică, iar acest lucru se traduce prin scăderea capacității de a regenera metil-cobalamina care, este considerată ca un factor de risc genetic pentru hiperhomocisteinemie [10]. În plus, unele studii au sugerat un efect sinergic al polimorfismelor C677T MTHFR și MTRR A66G asupra nivelului de homocisteină în plasmă [14].

Scopul lucrării. Identificarea și asocierea polimorfismelor genice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G și MTR A2756G la femeile cu avort spontan recurent.

Material și metode. Specimen recoltat: sânge venos recoltat pe EDTA, în tuburi de unică folosință, prin puncție venoasă. ADN-ul genomic a fost extras după kituri specializate (GeneJet Whole Blood Genomic DNA purification Mini Kit, Fermentas) din leucocitele sângelui periferic. Pentru testarea genetică a polimorfismelor MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G s-au realizat reacțiile PCR/RFLP (reacție de polimerizare în lanț și polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție). ADN-ul genomic a fost amplificat utilizând polimeraza Dream Taq („Fermentas” USA), la termociclul „Tprofessional Basic 96” (Biometra, Germania). Condițiile reacției sunt similare pentru

toate polimorfismele, cu excepția temperaturii de aliniere a primelor: 60.4°C pentru MTHFR C677T, 61°C pentru MTHFR A1298C, 58.4°C pentru MTR A2756G și 57.6°C pentru MTRR A66G, iar condițiile protocolului standard sunt: denaturarea inițială la 95°C – 3 minute, 33 cicluri: 94°C – 30 secunde, 57.6°C – 61°C – 30 secunde, 72°C – 30 secunde și elongația finală la 72°C – 5 minute. Ampliconii au fost supuși restricției timp de 3 ore la 37°C cu enzimele de restricție specifice pentru fiecare polimorfism: Hinf I pentru MTHFR C677T, Mbo II pentru MTHFR A1298C, Hae II pentru MTR A2756G și Nde I pentru MTRR A66G. Verificarea produșilor de restricție s-a efectuat prin electroforeză în gel de PAAG (poliacrilamidă) cu concentrația de 7,5% - sub condițiile: 200 V timp de 3 ore. Gelul a fost colorat cu soluție de etidiu. Iar rezultatele au fost vizualizate la sistemul UV SOLO (Germania).

Rezultate și discuții. Genotiparea polimorfismului MTHFR C677T relevă faptul că 19 paciente (38,0% \hat{I}_{95} : 24,55 – 51,45) au avut genotipul normal CC, 24 paciente (48,0% \hat{I}_{95} : 34,16 – 61,84) au fost heterozigote CT și 7 paciente (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61) au fost homozigote pentru alela mutantă TT.

Evaluarea prezenței genotipului normal (CC) și a genotipului modificat (CT + TT) a evidențiat prezența mutației genei MTHFR în poziția 677 la 31 paciente (62,0% \hat{I}_{95} : 48,55 – 75,45).

Analiza polimorfismului MTHFR C677T a identificat o frecvență a alelei C de 62,0% (\hat{I}_{95} : 52,49 – 71,51) și o frecvență a alelei mutante T de 38,0% (\hat{I}_{95} : 28,49 – 47,51) (Tabelul 1).

Cercetarea prezenței mutației A>C în poziția 1298 a genei MTHFR arată că 20 paciente (40% \hat{I}_{95} : 26,43 – 53,57) aveau genotipul normal AA, 25 paciente (50% \hat{I}_{95} : 36,15 – 63,85) erau heterozigote AC și 5 paciente (10% \hat{I}_{95} : 1,69 – 18,31) homozigote pentru alela mutantă CC.

Am constatat că purtătoarele alelei A pentru polimorfismul MTHFR A1298C prezentau o frecvență de 65,0% (\hat{I}_{95} : 55,66 – 74,34), iar purtătoarele alelei mutante C au înregistrat o frecvență de 35,0% (\hat{I}_{95} : 25,66 – 44,34).

Pacientele din lotul de studiu au fost împărțite în două categorii, cu genotip normal și genotip modificat în poziția 1298 a genei MTHFR, stabilindu-se că 30 paciente (60,0% \hat{I}_{95} : 47,3 – 72,7) aveau genotipul modificat (AC+CC) (Tabelul 1).

Cercetarea polimorfismului MTR A2756G a arătat că 31 paciente (62,0% \hat{I}_{95} : 48,55 – 75,45) aveau genotipul normal AA, 16 paciente (32,0% \hat{I}_{95} : 19,07 – 44,93) erau heterozigote AG și 3 paciente (6,0% \hat{I}_{95} : -0,58 – 12,58) homozigote pentru alela mutantă GG.

Frecvența alelei A a polimorfismului MTR A2756G a fost de 78,0% (\hat{I}_{95} : 69,89 – 86,11), iar frecvența alelei mutante G a polimorfismului MTR A2756G a constituit 22,0% (\hat{I}_{95} : 13,89 – 30,11).

Evaluarea prezenței genotipului normal (AA) și genotipului modificat (AG + GG) a evidențiat prezența mutației genei MTR în poziția 2756 la 19 pacienți (38,0% \hat{I}_{95} : 24,55 – 51,45) (Tabelul 1).

Genotiparea polimorfismului MTRR A66G a arătat că 17 pacienți (34,0% \hat{I}_{95} : 20,87 – 47,13) aveau genotipul normal AA, 23 pacienți (46,0% \hat{I}_{95} : 32,19 – 59,81) erau heterozigote AG și 10 pacienți (20,0% \hat{I}_{95} : 8,92 – 31,08) homozigote pentru alela mutantă GG.

Frecvența alelei 66A a polimorfismului MTRR A66G s-a înregistrat în 57,0% (\hat{I}_{95} : 47,30 – 66,70) cazuri, iar frecvența alelei mutante 66G a polimorfismului MTRR A66G era prezentă în 43,0% (\hat{I}_{95} : 33,30 – 52,70) cazuri.

Separarea pacienților din lotul de studiu în două categorii, cu genotip normal și genotip modificat în poziția 66 a genei MTRR, a evidențiat că 33 pacienți (66,0% \hat{I}_{95} : 52,87 – 79,13) aveau genotipul modificat (AG+GG) (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Frecvența genotipurilor polimorfismelor MTHFR, MTR și MTRR la pacienții din lotul de studiu

Genotipurile polimorfismelor testate	Abs.	%	\hat{I}_{95}
Genotip normal pentru toate polimorfismele testate	1	2,0	-1,88 – 5,88
MTHFR 677			
CC (homozigot normal)	19	38,0	24,55 – 51,45
CT (heterozigot mutant)	24	48,0	34,16 – 61,84
TT (homozigot mutant)	7	14,0	4,39 – 23,61
TOTAL alele mutante	38	38,0	28,49 – 47,51
MTHFR 1298			
AA (homozigot normal)	20	40,0	26,43 – 53,57
AC (heterozigot mutant)	25	50,0	36,15 – 63,85
CC (homozigot mutant)	5	10,0	1,69 – 18,31
TOTAL alele mutante	35	35,0	25,66 – 44,34
MTR 2756			
AA (homozigot normal)	31	62,0	48,55 – 75,45
AG (heterozigot mutant)	16	32,0	19,07 – 44,93
GG (homozigot mutant)	3	6,0	-0,58 – 12,58
TOTAL alele mutante	22	22,0	13,89 – 30,11
MTRR 66			
AA (homozigot normal)	17	34,0	20,87 – 47,13
AG (heterozigot mutant)	23	46,0	32,19 – 59,81
GG (homozigot mutant)	10	20,0	8,92 – 31,08
TOTAL alele mutante	43	43,0	33,30 – 52,70

Analiza genotipurilor polimorfismelor testate a permis identificarea mutațiilor în genele MTHFR, MTR și MTRR. În acest context, vom observa că s-a depistat doar o pacientă fără nici un polimorfism. Am identificat cel puțin una din mutațiile studiate la 49 din pacienții studiate (98,0% \hat{I}_{95} : 94,12 – 101,88). Acest

lucru este un indiciu că polimorfismele testate la pacienții din lotul de studiu pot fi implicate ca și factor cauzal în avortul spontan recurent. Se poate admite deci că absența mutațiilor ar putea avea un rol protector în producerea tulburărilor de circulație placentară.

În continuare, am analizat dacă există polimorfisme asociate ale mutațiilor MTHFR, MTR și MTRR la pacienții din lotul de studiu. Din cele 50 de cazuri studiate, 1 pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,88 – 5,88) nu a prezentat nici un polimorfism, 5 pacienți (10,0% \hat{I}_{95} : 1,69 – 18,31) au prezentat polimorfism unic, iar la 44 pacienți (88,0% \hat{I}_{95} : 79,0 – 97,0) s-au atestat asocieri de polimorfisme (Figura 1).

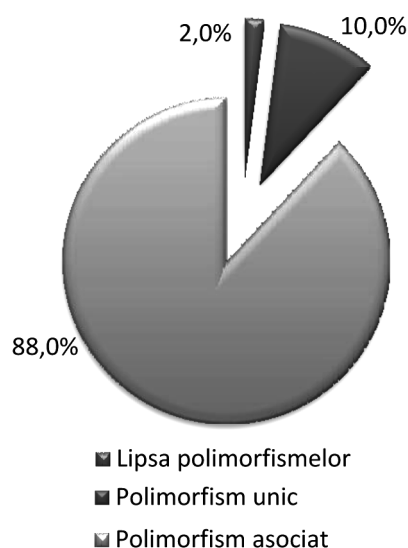


Fig. 1. Distribuția polimorfismelor asociate la pacienții din lotul de studiu (%).

Numărul polimorfismelor asociate MTHFR, MTR și MTRR la pacienții investigați este prezentat în tabelul 2.

Tabelul 2.

Numărul polimorfismelor asociate MTHFR, MTR și MTRR la pacienții din lotul de studiu

Numărul polimorfismelor asociate MTHFR, MTR și MTRR	Abs.	%	\hat{I}_{95}
Polimorfism unic	5	10,0%	1,69 – 18,31
2 asocieri	25	50,0%	36,15 – 63,85
3 asocieri	18	36,0%	22,7 – 49,3
4 asocieri	1	2,0%	-1,88 – 5,88

Astfel, am stabilit că 25 pacienți (50,0% \hat{I}_{95} : 36,15 – 63,85) aveau 2 combinații ale polimorfismelor genice analizate, 3 combinații s-au atestat la 18 pacienți (36,0% \hat{I}_{95} : 22,7 – 49,3) și doar 1 pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,88 – 5,88) a prezentat 4 combinații. În afecțiunile poligenice, cum este și avortul spontan recurent, o singură variație genică ar putea fi insuficientă pentru

a provoca întreruperea spontană a sarcinii, fiind dificil de demonstrat implicarea sa atunci când este studiată individual. Cu toate acestea, o combinație de anumiți factori de mediu și polimorfisme genice poate determina susceptibilitatea și chiar gravitatea riscului pentru avort spontan recurent. Studii publicate recent au arătat importanța genotipului compus și a analizei acestor asocieri în identificarea riscului pentru avortul spontan. Zetterberg și colab. au constatat că prezența uneia sau mai multor alele mutante în gena MTHFR poate afecta procesul de embriogeneză când concentrația folatului este scăzută [18].

Polimorfismele multiple de la nivelul aceleiași gene ar putea stimula expresia acesteia, expresia proteinei sau funcția proteinei, astfel încât am considerat că ar fi interesant să analizăm genotipul de cosegregare pentru MTHFR (C677T și A1298C) în grupul de studiu. Am analizat în continuare modul de

înlanțuire a alelelor genei MTHFR 1298 și MTHFR 677 care sunt în dezechilibru de înlanțuire. În total există 9 combinații de genotipuri: 677CC/1298AA; 677CC/1298AC; 677CC/1298CC; 677CT/1298AA; 677CT/1298AC; 677CT/1298CC; 677TT/1298AA; 677TT/1298AC; 677TT/1298CC. Genotipurile 677TT/1298AC, 677CT/1298CC și 677TT/1298CC sunt foarte rar observate [12].

În baza rezultatelor obținute a fost efectuată distribuția polimorfismelor și combinațiilor genotipice ale genei MTHFR (Tabelul 3).

Cele mai răspândite s-au dovedit a fi variantele C677T/A1298C (28,0% \hat{I}_{95} : 15,56 – 40,44), C677C/A1298C (22,0% \hat{I}_{95} : 10,52 – 33,48), C677T/A1298A (20,0% \hat{I}_{95} : 8,92 – 31,08). O incidență moderată se atestă la următoarele variante: T677T/A1298A (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61), C677C/C1298C (10,0% \hat{I}_{95} : 1,69 – 18,31) și C677C/A1298A (6,0% \hat{I}_{95} : -0,58 – 12,58).

Tabelul 3.

Combi-națiile genotipice ale genei MTHFR (677/1298) în lotul de studiu

Combi-nații de genotipuri MTHFR		Cazuri		
677	1298	Abs.	%	\hat{I}_{95}
CC (homozigot normal)	AA (homozigot normal)	3	6,0%	-0,58 – 12,58
CC (homozigot normal)	AC (heterozigot mutant)	11	22,0%	10,52 – 33,48
CC (homozigot normal)	CC (homozigot mutant)	5	10,0%	1,69 – 18,31
CT (heterozigot mutant)	AA (homozigot normal)	10	20,0%	8,92 – 31,08
CT (heterozigot mutant)	AC (heterozigot mutant)	14	28,0%	15,56 – 40,44
CT (heterozigot mutant)	CC (homozigot mutant)	0	-	-
TT (homozigot mutant)	AA (homozigot normal)	7	14,0%	4,39 – 23,61
TT (homozigot mutant)	AC (heterozigot mutant)	0	-	-
TT (homozigot mutant)	CC (homozigot mutant)	0	-	-

Din cele expuse mai sus observăm că în cerceta-re-a noastră lipsesc următoarele combinații alelice: C677T/C1298C, T677T/A1298C și T677T/C1298C, ceea ce corespunde cu datele literaturii de specialitate, conform cărora combinațiile polimorfismelor MTH-

FR: C677T/C1298C, T677T/A1298C sunt rar întâl-nite, iar combinația homozigot pentru ambele mutații T677T/C1298C nu se atestă [12]

Datele distribuției alelelor genelor MTHFR 677 și MTRR 66 sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4.

Combi-națiile genotipice ale genelor MTHFR 677 și MTRR 66 în lotul de studiu

Combi-nații de genotipuri		Cazuri		
MTHFR 677	MTRR 66	Abs.	%	\hat{I}_{95}
CC (homozigot normal)	AA (homozigot normal)	3	6,0%	-0,58 – 12,58
CC (homozigot normal)	AG (heterozigot mutant)	11	22,0%	10,52 – 33,48
CC (homozigot normal)	GG (homozigot mutant)	5	10,0%	1,69 – 18,31
CT (heterozigot mutant)	AA (homozigot normal)	13	26,0%	13,85 – 38,15
CT (heterozigot mutant)	AG (heterozigot mutant)	9	18,0%	7,35 – 28,65
CT (heterozigot mutant)	GG (homozigot mutant)	2	4,0%	-1,43 – 9,43
TT (homozigot mutant)	AA (homozigot normal)	1	2,0%	-1,88 – 5,88
TT (homozigot mutant)	AG (heterozigot mutant)	5	10,0%	1,69 – 18,31
TT (homozigot mutant)	GG (homozigot mutant)	1	2,0%	-1,88 – 5,88

Cele mai frecvente combinații au fost: C677T/A66A (26,0% \hat{I}_{95} : 13,85 – 38,15), C677C/A66G (22,0% \hat{I}_{95} : 10,52 – 33,48) și C677T/A66G (18,0%

\hat{I}_{95} : 7,35 – 28,65). La 5 paciente (10,0% \hat{I}_{95} : 1,69 – 18,31) s-au depistat combinațiile C677C/G66G și T677T/A66G. Combi-nația celor două genotipuri nor-

male 677CC/66AA a fost prezentă doar la 3 paciente (6,0% \hat{I}_{95} : -0,58 – 12,58), iar combinația genotipurilor mutante 677TT/66GG s-a întâlnit doar la 1 pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,88 – 5,88).

Rezultatele evaluării distribuției alelelor genelor MTHFR 677 și MTR 2756 sunt prezentate în tabelul 5.

S-a observat că cel mai des atestată a fost combi-

nația: C677T/A2756A, ea fiind prezentă la 16 paciente (32,0% \hat{I}_{95} : 19,07 – 44,93). Combinația celor două genotipuri sălbatice: C677C/A2756A s-a întâlnit la 12 paciente (24,0% \hat{I}_{95} : 12,17 – 35,83), iar combinația genotipurilor mutante T677T/G2756G a fost prezentă doar la 1 pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,88 – 5,88).

Tabelul 5.

Combi-națiile genotipice ale genelor MTHFR 677 și MTR 2756 în lotul de studiu

Combi-nații de genotipuri		Cazuri		
MTHFR 677	MTR 2756	nr.	%	\hat{I}_{95}
CC (homozigot normal)	AA (homozigot normal)	12	24,0%	12,17 – 35,83
CC (homozigot normal)	AG (heterozigot mutant)	6	12,0%	3,0 – 21,0
CC (homozigot normal)	GG (homozigot mutant)	1	2,0%	-1,88 – 5,88
CT (heterozigot mutant)	AA (homozigot normal)	16	32,0%	19,07 – 44,93
CT (heterozigot mutant)	AG (heterozigot mutant)	7	14,0%	4,39 – 23,61
CT (heterozigot mutant)	GG (homozigot mutant)	1	2,0%	-1,88 – 5,88
TT (homozigot mutant)	AA (homozigot normal)	3	6,0%	-0,58 – 12,58
TT (homozigot mutant)	AG (heterozigot mutant)	3	6,0%	-0,58 – 12,58
TT (homozigot mutant)	GG (homozigot mutant)	1	2,0%	-1,88 – 5,88

Haplotipul heterozigot mutant pentru ambele mutații: C677T/A2756G s-a întâlnit la 7 paciente (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61). O incidență moderată se atestă la următoarele variante: C677C/A2756G (12,0% \hat{I}_{95} : 3,0 – 21,0), T677T/A2756A (6,0% \hat{I}_{95} : -0,58 – 12,58) și T677T/A2756G (6,0% \hat{I}_{95} : -0,58 – 12,58).

Concluzii

1. Identificarea genotipurilor polimorfismelor MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G, cu evaluarea ponderii alelelor la pacientele cu avort spontan recurent din lotul de studiu a permis evidențierea: genotipului mutant 677CT și 677TT MTHFR în 62,0% cazuri (\hat{I}_{95} : 52,49 – 71,51), total alele mutante 38,0% (\hat{I}_{95} : 28,49 – 47,51); a genotipului mutant 1298AC și 1298CC MTHFR în 60,0% cazuri (\hat{I}_{95} : 47,30 – 72,70), total alele mutante 35,0% (\hat{I}_{95} : 25,66 – 44,34); a genotipului mutant 2756AG și 2756GG MTR în 38% cazuri (\hat{I}_{95} : 24,55 – 51,45), total alele mutante 22,0% (\hat{I}_{95} : 13,89 – 30,11) și a genotipului mutant 66AG și 66GG MTRR în 66,0% cazuri (\hat{I}_{95} : 52,87 – 79,13), total alele mutante 43,0% (\hat{I}_{95} : 33,30 – 52,70).

2. Genotiparea polimorfismelor MTHFR, MTR și MTRR a evidențiat prezența polimorfismelor la 49 paciente (98,0% \hat{I}_{95} : 94,12 – 101,88).

3. Din cele 50 de cazuri studiate, 1 pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,88 – 5,88) nu a prezentat nici un polimorfism, 5 paciente (10,0% \hat{I}_{95} : 1,69 – 18,31) au prezentat polimorfism unic, iar la 44 paciente (88,0% \hat{I}_{95} : 79,0 – 97,0) s-au depistat asocieri de polimorfisme. Astfel, 25 paciente (50,0% \hat{I}_{95} : 36,15 – 63,85) prezentau câte 2 combinații ale polimorfismelor genice analizate, 3 combinații s-au întâlnit la 18 paciente (36,0% \hat{I}_{95} : 22,7 – 49,3) și doar la 1 pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,88 – 5,88) s-au depistat 4 combinații.

Bibliografie

- Altomare I. et al. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. În: Thrombosis Journal, 2007, vol. 5:17.
- Boiciuc K. ș. a. Trombofilia ereditară ca una din principalele cauze ale problemelor reproductive la femeile din Republica Moldova. În: Buletin de Perinatologie, 2015, nr. 1, p. 61 – 68.
- Creus M. et al. Plasma homocysteine and vitamin B₁₂ serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. În: Clinical chemistry and laboratory medicine, 2013, vol. 51, nr. 3, p. 693 – 699.
- Djuric D. et al. Homocysteine, Folic Acid and Coronary Artery Disease: Possible Impact on Prognosis and Therapy. În: The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences, 2008, vol. 50, p. 39 – 48.
- Doolin M. et al. Maternal genetic effects, exerted by genes involved in homocysteine remethylation, influence the risk of spina bifida. În: American Journal of Human Genetics, 2002, vol. 71, p. 1222 – 1226.
- Finell R. et al. Gene-nutrient interactions: Importance of folic acid and vitamin B₁₂ during early embryogenesis. În: Food and Nutrition Bulletin, 2008, nr. 2 (supplement), p. S86 – S98.
- Forges T. et al. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. În: Human Reproduction, 2007, vol. 13, nr. 3, p. 225 – 238.
- Friso S. et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. În: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, nr. 8, p. 5606 – 5611.

9. Frosst P. et al. Identification of a candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. În: *Nature Genetics*, 1995, vol. 10, p. 111 – 113.
10. Gaughan D. et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. În: *Atherosclerosis*, 2001, vol. 157, p. 451 – 456.
11. Glijin C. Impactul hiperhomocisteinemieii în complicațiile obstetricale. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*, 2010, vol. 5, p. 135 – 139.
12. Kozma K. Polimorfismul genei MTHFR (677 și 1298) la femeile cu avorturi spontane din județul Bihor. În: *Revista Medicală Română*, 2015, nr. 2, p. 195 – 199.
13. Li W. et al Homocysteine metabolism gene polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) jointly elevate the risk of folate deficiency. În: *Nutrients*, 2015, nr. 7, p. 6670 – 6687.
14. Matthews R. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthetase: biochemistry and molecular biology. În: *European journal of pediatrics*, 1998, supplement 2, p. S54 – S59
15. Moșin V. Ginecologie reproductivă. Chișinău, 2010, 618p.
16. Moșin V. ș. a. Hiperhomocisteinemia și patologia reproductivă. În: *Buletin de Perinatologie*, 2014, nr. 1, p. 40 – 46.
17. Ștefănescu C., Așchie M. Pierderea recurentă spontană a sarcinii – o analiză clinico-histologică. În: *Revista Medicală Română*, 2009, nr 3, p. 203 – 207.
18. Zetterberg H. et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. În: *European Journal of Human Genetics*, 2002, vol. 10, p. 113 – 118.
19. Плоцкий А.Р. Связь уровня гомоцистеина у беременных с наличием различных видов врожденных пороков развития у плода. În: *Журнал ГрГМУ*, 2007, n 2, p. 39 – 42.
20. Фетисова И. и соавт. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. În: *Вестник Новых медицинских технологий*, 2007, vol. 10, n 1, p. 23 – 28.

© Marina Aramă, Ala Cojocaru, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Natalia Chiper

Marina Aramă, Ala Cojocaru, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Natalia Chiper
**IMPACTUL IMPLEMENTĂRII CADRULUI NORMATIV OPTIMIZAT ASUPRA CALITĂȚII SERVICIILOR
 MEDICALE OFERITE COPILOR ȘI ASUPRA NIVELULUI ABILITĂȚILOR PARENTALE**
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

THE IMPACT OF IMPLEMENTATION OF THE OPTIMIZED NORMAL FRAMEWORK ON THE QUALITY
 OF MEDICAL SERVICES OFFERED TO CHILDREN AND THE LEVEL OF PARENTAL ABILITY

Keywords: children, surveillance standards, parental ability, pneumonia

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. Evaluating the impact of implementation of the optimized normal framework on the quality of medical services offered to children and the level of parental ability

Materials and Methods: In 2011-2012. the Pediatric Scientific Department with the support of UNICEF Moldova and the Ministry of Health conducted an epidemiological study aimed at examining the effectiveness of the current “Standards for monitoring healthy children under 18 in outpatient settings” and the level of knowledge and parental skills. As a result, the effectual regulatory framework was updated and an innovative tool was created to improve parents’ skills - „Child Development Card (diary for the family)”. Since 01.01.2013 these developments have come into force. After 1.5 years, we conducted a similar study to assess the first results of implementing new standards, as well as compare the level of parental skills.

Results: After 1.5 years after the implementation of the new Standards, the quality of observation of healthy children by medical workers was statistically significantly improved ($p < 0.05$). As a result of the implementation of the

Child Development Card, the level of parental knowledge related to the health of the child has statistically improved ($p < 0.05$). The level with compliance of the standard of preventive medical supervision in children with fatal pneumonia was statistically lower than in the general pediatric population ($p < 0.05$).

Conclusions: *The successful implementation of the updated regulatory framework in Moldova had a significant positive impact on the quality of the medical services provided to children and the level of parental skills. Strict compliance with the applicable “Standards for monitoring healthy children under 18 in outpatient settings” will contribute to reduce of infant and child mortality.*

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ НА КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ОКАЗЫВАЕМЫХ ДЕТЯМ, И УРОВЕНЬ РОДИТЕЛЬСКИХ НАВЫКОВ

Ключевые слова: дети, стандарты наблюдения, родительские навыки, пневмония

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. *Оценка влияния внедрения оптимизированной нормативной базы на качество медицинских услуг, оказываемых детям, и уровень родительских навыков*

Материалы и методы: *В 2011-2012 гг. научный отдел Педиатрии при поддержке ЮНИСЕФ Молдова и МЗ РМ провели эпидемиологическое исследование, целью которого было изучить эффективность действующих «Стандартов наблюдения здоровых детей до 18 лет в амбулаторных условиях» и уровень родительских навыков. В результате были разработан профилактического наблюдения детей и создан инновационный инструмент, призванный улучшить навыки родителей – «Карта развития ребенка (дневник для семьи)». С 01.01.2013 эти разработки вступили в силу. Через 1,5 года мы провели аналогичное исследование, чтобы оценить первые результаты внедрения новых стандартов, а также сравнить уровень родительские навыки.*

Результаты: *Через 1,5 года после внедрения новых Стандартов статистически достоверно улучшились показатели качества наблюдения здоровых детей медицинскими работниками ($p < 0.05$). В результате внедрения «Карты развития ребенка» статистически достоверно повысился уровень родительских знаний, касающихся здоровья ребенка ($p < 0.05$). Уровень соблюдения стандартов профилактического медицинского наблюдения у детей с фатальным исходом пневмонии был статистически ниже, чем в общей педиатрической популяции ($p < 0,05$).*

Выводы: *Успешное внедрение обновленной нормативной базы в РМ оказало существенное положительное влияние на качество предоставляемых детям медицинских услуг и уровень родительских навыков. Строгое соблюдение действующих «Стандартов наблюдения детей 0-18 лет в амбулаторных условиях» будет способствовать снижению младенческой и детской смертности.*

Introducere. Sănătatea mamei și copilului constituie punctul-cheie în toate documentele strategice ale sistemului de ocrotire a sănătății din Republica Moldova. Reformele promovate de Ministerul Sănătății RM din ultimul deceniu, susținute și implementate de specialiștii din sectorul medicinei primare, comunitatea științifică și cea academică, cu suportul și implicarea activă a organismelor internaționale – implementarea cu succes a Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății Conduita Integrată a Maladiilor la Copii, începând cu 1999; aprobarea Regulamentului de activitate a medicului pediatru consultant, ordinul Ministerului Sănătății nr. 397 din 24.10.2007; instituirea serviciului republican de diagnostic și supraveghere a nou-născutului, ordinul Ministerului Sănătății nr.118 din 19.02.2010; aprobarea „Regulamentului privind mecanismul de colaborare intersectorială în domeniul medico-social în vederea prevenirii și reducerii ratei mortalității infantile și a copiilor cu vârsta de până la 5 ani la domiciliu”, Hotărârea Guvernului nr. 1182, din 22.12.2010 ș. a. – au condiționat rezultate pozitive în

domeniul ocrotirii sănătății copiilor din țară. Republica Moldova a redus de două ori ratele mortalității infantile comparativ cu a. 2000 [1, 3].

Cu toate acestea, mai este nevoie de eforturi constante pentru reducerea în continuare a mortalității infantile, întrucât în R. Moldova acest indicator este de două ori mai mare decât media UE – 4,3 la 1.000 de născuți-vii [6, 7]. Nivelul mortalității copiilor sub 5 ani este în scădere permanentă, însă aproape 20% din decesele copiilor sub cinci ani au avut loc acasă, în majoritatea cazurilor din motive care puteau fi prevenite – accidente/traumatisme, otrăvire, boli infecțioase și respiratorii. Majoritatea acestor cazuri apar la copiii din familii vulnerabile.

În structura cauzală a mortalității infantile în RM pe parcursul ultimilor ani, bolile respiratorii se mențin stabil pe locul III.

Există și o variație semnificativă a incidenței mortalității copiilor între regiuni. Ratele mortalității infantile sunt mai ridicate în regiunea de sud a țării, în comparație cu regiunea Chișinău, unde copiii au cele

mai ridicate șanse de supraviețuire în primii cinci ani de viață [1, 3].

Considerând că rezervele reducerii morbidității și mortalității copiilor în republică se află în fortificarea segmentului medicinei primare în contextul interacțiunii mai strânse, educării și informatizării familiei care crește un copil, Ministerul Sănătății RM a recurs la dezvoltarea și optimizarea cadrului normativ, standardelor de supraveghere a copiilor la sectorul primar.

Pentru realizarea acestui obiectiv, colectivul Laboratorului științific Pediatrie al IMSP IMSP IMC, cu suportul organizatoric al Ministerului Sănătății, UNICEF Moldova, a întreprins un studiu de evaluare a calității implementării și funcționării Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu. În cadrul lui s-a analizat situația reală în domeniul asistenței medicale primare acordată copiilor, iar în baza analizei și concluziilor elaborate, se fac propuneri argumentate pentru optimizarea/actualizarea actelor normative în vigoare și îmbunătățirea accesului și calității serviciilor de asistență medicală primară oferită copiilor.

Scopul: Evaluarea impactului implementării cadrului normativ optimizat (a. 2013) asupra calității serviciilor medicale oferite copiilor și nivelului abilităților parentale.

Materiale și metode. În perioada aa. 2011-2012 a fost realizat un studiu observațional-analitic de evaluare a calității supravegherii copiilor în condiții de ambulatoriu în RM [4]. Studiul s-a desfășurat în municipiile Chișinău și Bălți și în 6 raioane ale republicii, și a cuprins în total un lot de 1099 părinți/îndrijitori ai copiilor de 0-18 ani, 385 lucrători medicali din medicina primară (medici de familie, asistenți ai medicilor de familie, manageri din medicina primară); au fost cercetate 520 de Formulare 112/e ale copiilor aflați în supravegherea medicinei primare (eșantioane calculate statistic pentru a obține rezultate concludente).

Au fost elaborate 4 tipuri de chestionare: Chestionar de evaluare pentru lucrătorii medicali, pentru organizatorii ce activează în asistența medicală primară, pentru părinți/îngrijitori și de evaluare a Carnetului de dezvoltare a copilului (F 112/e).

Totodată, au avut loc 12 ședințe în focus-grupuri cu specialiștii implicați în asistența medicală acordată copiilor și un șir de dezbateri în cadrul Departamentului Pediatrie al USMF "N. Testemițanu", Catedrei de medicină de familie a USMF "N. Testemițanu", la Colegiul Național de Medicină și Farmacie etc. Cu participarea acestora a fost organizat un sondaj de opinie în regim electronic care a cuprins toate raioanele republicii.

Toate datele au fost colectate electronic, procesate statistic, în baza lor s-a elaborat un raport asupra rezultatelor obținute. Un grup de experți – personalități cu calificare înaltă științifico-practică, au examinat rezultatele obținute și în discuții de consens au elaborat

propuneri pentru actualizarea cadrului normativ privind asistența medicală pentru copii în RM.

Standardele de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu actualizate conțin mai multe elemente inovatoare. Astfel, a fost introdus testul screening la autism care anterior nu se aplica drept unul obligatoriu pentru copilul la 18-24 de luni, iar standardele optimizate reglementează aplicarea acestui test; au fost introduși unii termeni flexibili de efectuare a examenelor de bilanț (1-3 luni, 2-3 ani etc.), fapt care cere o interpretare și realizare corectă din partea lucrătorilor medicali etc. Totodată, a fost modificat designul Formularului statistic 112/e în conformitate cu standardele optimizate.

În același timp a fost elaborată în premieră la nivel național o formă inovatoare de informatizare și educare a părinților, de interacțiune dintre familie și lucrătorii medicali – „*Carnetul de dezvoltare a copiilor (agendă pentru familie)*”, formularul 112/1/e.

„*Standardele de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu*” actualizate și „*Carnetul de dezvoltare a copilului (agenda pentru familie)*”, formularul 112/1/e au fost aprobate prin ordinul MS RM nr. 1000 din 8.10.2012 (www.ms.gov.md) și sunt în vigoare la nivel național din 1.01.2013. *Carnetul* a fost distribuit pe întreg teritoriul Republicii Moldova, pentru a fi oferit familiilor care au copii născuți începând cu 01.01.2013.

Apoi au avut loc 4 seminare instructive (180 participanți) și organizată ședința Asociației medicilor de familie din RM (200 participanți) cu scopul de instruire a medicilor de familie (MF) și asistenților în vederea facilitării implementării *Standardelor, Carnetului de dezvoltare a copilului (agendă pentru familie)* și Formularului 112/e optimizat. A fost elaborat un set de suport informațional: ghidul de utilizare a *Carnetului*, ghidul predestinat MF și asistenților „*Tulburări din spectrul Autist. Ghid pentru detectare timpurie*”, care va facilita implementarea screening-ului la autism și pliantul didactic-informativ pentru părinți „*Autismul: ce ascunde? cum să-l recunoașteți?*”, care va contribui la depistarea timpurie a tulburărilor de dezvoltare la copil pentru o reabilitare cât mai eficientă a copiilor ce suferă de aceste tulburări.

La o distanță de 1,5 ani de la introducerea în cadrul proiectului „*Promovarea dezvoltării timpurii a copiilor în conformitate cu cadrul normativ în asistența medicală optimizată*” (2013-2014) a fost realizat un studiu cros-secțional de monitorizare și evaluare a primelor rezultate ale implementării cadrului normativ optimizat și estimare comparativă a cunoștințelor părinților care au primit agenda pentru familie și ale celor ce nu dispuneau de Carnet [5].

Rezultate și discuții. Cu scopul elucidării obiective a impactului implementării cadrului normativ optimizat noi am folosit 3 factori de succes: indicatorii de supraveghere a copiilor sănătoși de către lu-

crătorii medicali; nivelul de cunoștințe al părinților/îngrijitorilor despre creșterea și îngrijirea copilului și rolul respectării *Standardelor* în evoluția nefavorabilă a pneumoniei acute la copii sub 5 ani.

La 1,5 ani după implementarea *Standardelor* am constatat că indicatorii de supraveghere a copiilor sănătoși de către lucrătorii medicali s-au îmbunătățit statistic veridic. La momentul actual practic toți nou-născuții în RM sunt examinați de către MF la domiciliu în primele 3 zile după externarea din maternitate:

99,3% cazuri, comparativ cu 92% în a. 2012 (fig. 1).

Datele despre vizita la a 14-15-a zi de viață, preconizată conform *Standardelor* în vigoare, erau înregistrate în 80,4% de formulare cercetate, în a. 2012 acest indice s-a regăsit în doar jumătate din formulare (49,6%, $p < 0,001$).

În ultimii 1,5 ani, lucrători medicali vizitează copiii din grupul de RMS mai frecvent decât pe alți copii: în primele 3 zile în 98% cazuri contra 83,3% în a. 2012; la a 14-15 zi – în 92% contra 69% în a. 2012.

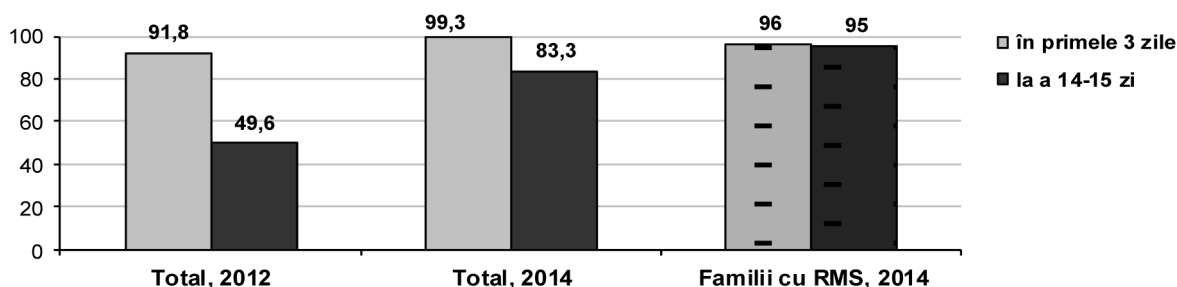


Figura 1. Gradul de respectare al *Standardelor* referitor la vizitele profilactice la domiciliul copilului sănătos în primele săptămâni de viață de către medicul de familie

Este îmbucurător faptul că majoritatea copiilor sub 7 luni din familii cu RMS au fost vizitați de către asistentul medicului mai des decât este obligatoriu. În a. 2012 procentul copiilor din grupul de RMS, la care frecvența vizitelor profilactice la domiciliu ale asistenților medicului corespundea *Standardelor de supraveghere* a fost de 1,5 ori mai mic decât la cei fără risc.

S-a constatat că familiile cu copii cu vârsta sub un an, indiferent de grupul social, frecventează evident mai sistematic instituția medicală (fig. 2). Efectuarea examenelor profilactice obligatorii lunare de către MF în instituția medicală în corespundere cu *Standardele*, a fost înregistrată la 88% de copii în vârstă de până la 1 an, comparativ cu 74% în a. 2012 ($p < 0,001$).

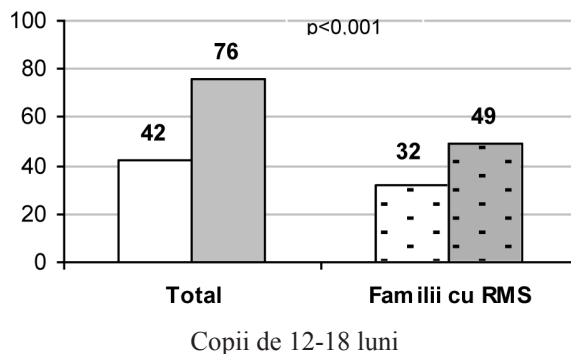
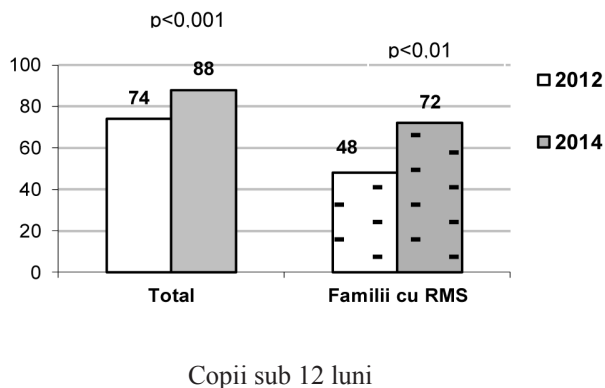


Figura 2. Gradul de respectare a *Standardelor* referitor la examenele profilactice ale copiilor; efectuate de către medicul de familie în instituția medicală

În grupul familiilor cu RMS comparativ cu a. 2012 situația s-a îmbunătățit: 72% din copiii cu vârsta mai mică de un an frecventează regulat instituția medicală (contra 48,3% în a. 2012). Însă, acest indicator este cert mai scăzut decât în populația pediatrică generală (88% cazuri, $p < 0,01$).

Spre regret, s-a păstrat legitatea că gradul de respectare al *Standardelor* scade treptat odată cu crește-

rea vârstei copiilor, însă comparativ cu a. 2012, examenele profilactice ale copiilor sănătoși în vârstă de la 1 an până la 1 an 6 luni efectuate în instituția medicală practic s-a dublat: 76% cazuri contra 42% ($p < 0,001$).

Standardul precedent prevedea efectuarea primului examen multidisciplinar al copilului la vârsta de 3 luni. Varianta actualizată propune un orar flexibil de examinare a copilului la specialiștii de profil în peri-

oada 1-3 luni. Conform datelor obținute de noi 88,1% din copii au fost consultați de către medicul-pediatru în intervalul de vârstă 1-3 luni și 86,6% – la 12 luni (fig. 3). În a. 2012 au fost consultați aproape jumătate din copii ($p < 0,001$).

O situație favorabilă a fost evidențiată și în ceea ce privește frecvența examenelor la *neurolog, oftalmolog, chirurg/ortoped și ORL*: la copiii cu vârsta de 1-3 luni și 1 an rata vizitelor a fost cu 5-15% mai înaltă decât în a. 2012

Indicatorii *examinărilor profilactice de laborator* de asemenea s-au îmbunătățit comparativ cu anul 2012: la copiii cu vârsta de până la un an analizele generale ale sângelui și ale urinei au fost efectuate conform *Standardelor* în 93-96% cazuri (în a. 2012 – în 81-92%). Dacă în a. 2012 la copiii din familii cu

RMS nivelul respectării *Standardelor* era cu 15-25% mai scăzut decât la restul copiilor ($p < 0,01$), atunci în anul 2014 copiii cu vârsta de 1-3 luni din aceste familii au beneficiat de investigațiile paraclinice cu 3-5% mai des, comparativ cu cei fără risc.

În Formularul 112/e a fost inclus screeningul obligatoriu la autism (*CHAT- Checklist for Autism in Toddlers*), care se aplică copiilor începând cu vârsta de 18 luni. Datele investigației de față arată că această prevedere inovativă este încă slab implementată (fig. 4). Numai o treime din medicii de familie (31,4%) efectuează screeningul la autism la toți copiii cu vârsta respectivă, jumătate nu fac aceasta de fiecare dată, ci selectiv (50%) și unul din cinci MF (17,8%) nu aplică testul obligatoriu de screening precoce al autismului la copii.

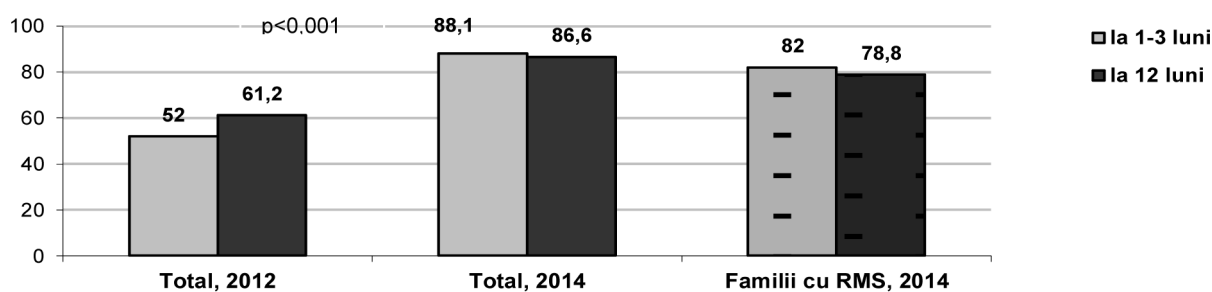


Figura 3. Gradul de respectare al *Standardelor* referitor la examenele obligatorii ale copiilor efectuate de către medicul-pediatru

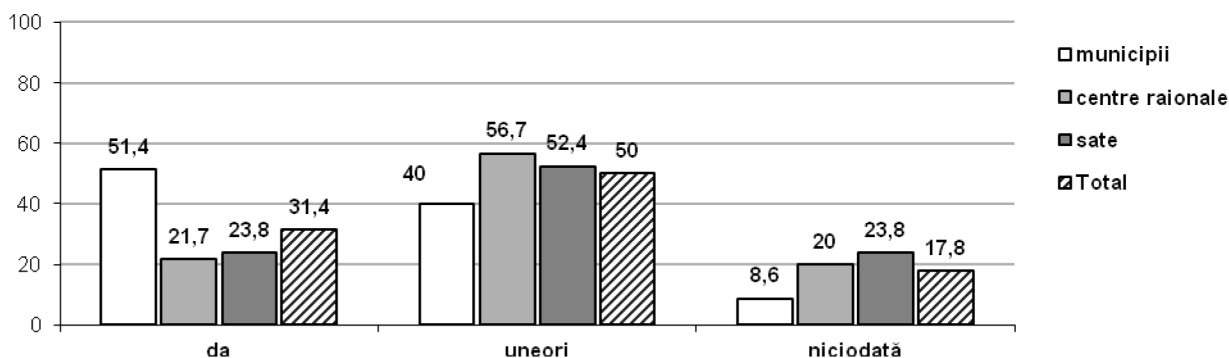


Figura 4. Rata aplicării testului la autism de către medicii de familie, în funcție de locul de muncă (%)

Situația diferă în funcție de tipul instituției medicale: MF din municipii sunt cei mai implicați în problema autismului – practic ei toți evaluează copiii din sector la prezența semnelor de autism: jumătate din ei fac aceasta în mod regulat. Spre regret, în centrele raionale și în sate se observă un tablou invers: doar fiecare al cincilea-patrulea MF (21-24%) efectuează screeningul la autism la copiii de vârstă respectivă: jumătate dintre medici efectuează testarea în mod sporadic, iar 21-24% nu efectuează în genere testarea.

Analiza a arătat că nivelul de cunoștințe a părinților/îngrijitorilor despre creșterea și îngrijirea copilului

a devenit semnificativ mai înalt datorită implementării *Carnetului de dezvoltare a copilului (agendă pentru familie)*. Conștientizarea de către familie a condițiilor periculoase pentru sănătatea copiilor, recunoașterea semnelor de pericol/boală pentru copii și cunoștințele privind acordarea primului ajutor medical pot fi decisive pentru a asigura supraviețuirea copiilor. Analiza comparativă a relevat că îngrijitorii care nu posedau *Carnetul* cunoșteau cert mai slab „*Semnele de pericol pentru viața copilului*”, comparativ cu părinții care dețineau acest suport informativ (respectiv 46,3%, și 63,8%, $p = 0,004$).

Ținând cont de faptul că în structura mortalității infantile bolile aparatului respirator pe parcursul ultimilor ani se mențin stabil pe locul III, iar în cazul structurii mortalității infantile la domiciliu se plasează pe I loc, este necesar de menționat cunoașterea insuficientă de către toți îngrijitorii copiilor care au participat în studiu a semnelor unei infecții respiratorii la su-

gari. Totodată interviuarea a demonstrat că părinții/îngrijitorii care au primit *Carnetul*, posedau cert mai bine semnele unei infecții respiratorii grave, comparativ cu respondenții, care nu dispuneau de acest suport informativ în familie. Rezultatele acestei analize sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1.

Rata părinților/îngrijitorilor care cunosc semnele unei infecții respiratorii grave, în funcție de faptul posedau sau nu *Carnetul*, agenda pentru familie (%)

	Respira greu, cu un sunet neobișnuit la inspirație/expirație	Respirația accelerată, frecventă	Tiraj al mușchilor cutiei toracice
Posedă Carnet	63,1	42,3	13,2
Nu posedă Carnet	44,4	25,6	2,8
χ^2	10.242	7.120	5.146
p	0.0014	0.0076	0.0233

Evaluarea cunoștințelor părinților privind *primul ajutor* a relevat că 1/3 (29,9%) din părinți nu cunosc ce să facă în caz de diaree și/sau vomă până la sosirea medicului și rata acestora a fost mult mai mare printre îngrijitorii copiilor care nu dispuneau de *Carnetul* (respectiv 42,6% și 26,5%, $p=0.002$).

Întrebarea care este primul ajutor acordat copilului cu febră, a denotat că încă mai sunt persoane care nu cunosc răspunsul: rata acestora printre îngrijitorii copiilor care nu dispuneau de *Carnetul* a fost de 17,4% comparativ cu doar 6,9% în lotul părinților cu *Carnet* ($p=0.002$).

Alimentația copilului este unul dintre subiectele cele mai bine cunoscute de către părinții incluși în studiu. Astfel, majoritatea mamelor cunosc beneficiile alăptării, precum și necesitatea de a introduce în rație copilului produse solide după vârsta de 6 luni și de a nu folosi în hrana lui laptele de vacă. Estimarea răspunsurilor părinților, cu privire la durată optimă a alimentației exclusiv la sân în funcție de posesia sau lipsa *Carnetului* a evidențiat un procentaj mai înalt de răspunsuri corecte în lotul îngrijitorilor ce posedau *Carnetul* (84,9%, comparativ cu 66,1% în celălalt grup, $p<0,0001$). Cunoștințele îngrijitorilor despre diversificarea alimentației după vârsta de 6 luni au fost cert mai bune în rândul părinților ce dispuneau de *Carnet* ($p<0,01$).

Comparând răspunsurile îngrijitorilor, privind administrarea vitaminei D am constatat că părinții care dispun de Carnet cunosc mai bine, comparativ cu cei care nu dispun de acest suport informativ pentru familie, perioada de viață a copilului în care este necesară profilaxia cu aceasta vitamina (51,1%, față de 22,2% în celălalt grup, $p<0,0001$) și scopul administrării vitaminei D (respectiv 22,1% și 10,2%; $p=0.001$).

Evaluarea cunoștințelor îngrijitorilor despre *practicile de cultivare a deprinderilor de igienă personală* a denotat că rata părinților care au prezentat răspun-

suri corecte la aceste întrebări a fost mai mare printre respondenții ce posedau *Carnetul* vs cei fără de agenda ($p<0,05$).

Părinții care dispun de suportul informativ pentru familie *Carnetul de dezvoltare a copilului, agenda pentru familie* posedă și cele mai bune cunoștințe referitor la respectarea regulilor elementare ce țin de securitatea și protecția copilului de otrăviri, arsuri, sufocare, înec și traumatisme.

Estimarea rolului respectării Standardelor în evoluția nefavorabilă a pneumoniei acute la copiii sub 5 ani a fost efectuată prin analiza comparativă a gradului de respectare al "*Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu*" la copiii decedați de pneumonie cu nivelul mediu republican (studiul PARC, 2015) [2]. Conform datelor obținute că copiii sub un an, decedați din cauza pneumoniei, au fost supravegheați medical insuficient, având gradul de respectare al Standardelor în vigoare cert mai scăzut comparativ cu populația pediatrică generală.

Astfel, gradul de respectare al Standardelor privind examenele profilactice lunare, efectuate de către MF în instituția medicală a fost de 2 ori mai jos la copiii decedați de pneumonie (45,5% comparativ cu 88% în medie pe republică, $p<0,0001$).

O pătrimea din cei care au decedat din cauza pneumoniei n-au fost examinați de către medic-pediatru nici o dată în viață (26,9, comparativ cu 11,9% la copiii sănătoși, $p=0,036$). Copiii decedați din cauza pneumoniei au beneficiat de consultații ale specialiștilor de profil în medie de 4 ori mai rar, comparativ cu populația pediatrică generală ($p<0,0001$) și au frecventat de 2,5 ori mai rar instituția medicală primară pentru un examen profilactic de laborator decât restul copiilor ($p<0,0001$).

Formularul 112/e are o rubrică specială *Repere în dezvoltarea sugarului*, monitorizată de către medicul de familie la vârstele de 3, 6, 12 luni. Datele despre

dezvoltarea psihomotorie a copilului au fost prezente în volum deplin doar în 27,8% din formularele copiilor decedați (în populația generală – 77,3%, $p < 0,0001$). *Curbele de creștere* a copilului de 0-18 luni, care ajută medicului de familie să monitorizeze eficient parametrii dezvoltării fizice a copilului, au fost construite nesatisfăcătoare în cazul copiilor decedați de pneumonie, în doar 10,3% cazuri ele erau corecte, ceea ce este de 6,2 ori mai puțin decât s-a constatat la copiii sănătoși ($p < 0,0001$).

Concluzii. Implementarea cu succes a cadrului normativ actualizat în Republica Moldova în a.2013 a avut un impact măsurabil, evident pozitiv asupra calității serviciilor medicale oferite copiilor și asupra nivelului abilităților părintești:

1. Standardele optimizate au permis armonizarea lucrului lucrătorilor medicali din sectorul primar și, ca rezultat s-au îmbunătățit unii indicatori de supraveghere a copilului de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu și a redirecționat eforturile către familiile din grupul cu RMS.

2. Implementarea Cărnului de dezvoltare a copilului (*agendă pentru familie*) a sporit nivelul de cunoștințe parentale despre creșterea și îngrijirea copilului, în special referitor la asigurarea supraviețuirii copiilor în condiții periculoase pentru viața și sănătatea lor.

3. Respectarea cerințelor *Standardelor de supraveghere a copiilor în condiții de ambulatoriu* în vigoare are un impact pozitiv pentru supraviețuirea copiilor mici cu pneumonie acută, contribuind la reducerea mortalității copiilor sub 5 ani din cauza patologiei respiratorii.

Bibliografie

1. Anuar Statistic Medical “Sănătatea publică în Moldova, anii 2008-2014.

2. Aramă Marina, Horodișteanu-Banuh Adela, Savoschin Dorina, Chiper Natalia. Gradul de respectare a standardelor de supraveghere medicală în condiții de ambulator la copiii decedați de pneumonie în RM. Conferința internațională ”Zilele Neonatologiei Moldave”. *Buletin de perinatologie*, nr. 2(70), 2016, 62-66 p.

3. Notă informativă privind situația medico-demografică în Republica Moldova pe anul 2012 comparativ cu anul 2011. Centrul Național de Management în Sănătate. www.cnms.md

4. Raportul final al “Studiului de evaluare a funcționării standardelor de supraveghere a copiilor în condiții de ambulator în RM”, în cadrul proiectului „Optimizarea cadrului normativ și standardelor de supraveghere a copiilor RM”. UNICEF- IMSP ICȘDOSMC. Chișinău, Moldova, 2012, 54 p.

5. Raportul final al studiului „Monitorizarea procesului de implementare a *Cărnului de dezvoltare a copilului (agendă pentru familie)* și *Standardelor de supraveghere a copilului de 0-18 ani în condiții de ambulator optimizate*”. UNICEF- IMSP ICȘDOSMC. Chișinău, Moldova, 2014, 34 p.

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

7. You D., Hug L., Ejdemyr S. et al Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *The Lancet*, 2015, Vol. 386, Nr 10010, p.2275–2286.

Dorina Savoschin
**FRECVENȚA INFECTĂRII CU BACTERIILE ATIPICE
(*Chlamydomphila pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*) ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICE
LA COPIII CU SINDROM BRONHOOBSTRUCTIV
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)**

SUMMARY

**THE FREQUENCY OF INFECTIONS WITH ATYPICAL BACTERIA (*Chlamydomphila pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*)
AND CLINICAL PARTICULARITIES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME**

Key-words: children, bronchial obstruction, *Chlamydomphila pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*, wheeze.

Background. There is a significant list of bacteria and viruses associated with the pathologies, the major clinical manifestation of which is the bronchial obstruction syndrome. Some studies suggest that some of these pathogens, particularly the atypical bacteria *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) and *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), are strongly related to the development of bronchial obstruction syndrome and the exacerbation of bronchial asthma in both children and adults. Most research studies suggest that the highest rate of infections with *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* is recorded in school-aged children and young adults. There are also scientific articles that confirm that these infections may also occur in children under 5 years of age.

Purpose of the study. The determination of the rate (frequency) and the estimation of clinically-evolutive peculiarities of broncho-obstructive diseases in children infected with *C. pneumoniae* and *M. pneumoniae* in the group of patients under 5 years of age with acute infections of the lower respiratory tract.

Material and methods. Materials and methods. The prospective-type study involved 150 children, aged between 3 months and 5 years, admitted to the Pneumology Clinic of PMSI IMC. The criteria of eligibility were the presence of bronchial obstruction syndrome and an age of under 5 years. The current episode of bronchial obstruction has been thoroughly analyzed using the specially developed questionnaire, the medical paperwork, and also by performing the complex medical examination of the children. The detection of the pathogens studied was performed by using two parallel methods to ensure a higher quality of the study. Detection of bacterial DNA from the nasopharyngeal exudate was assessed by chain polymerization reaction method (CPR), and the assessment of IgA, IgM and IgG specific antibodies in the patient's serum samples was performed using the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). The data collected in the study was collected into a digital chart through the Microsoft Office Excell 2007 program. The results obtained were processed using EXCEL, GraphPad Software.

Results. Acute infections of the lower respiratory tract with the presence of bronchial obstructive syndrome were caused by atypical bacteria: *C. pneumoniae* and *M. pneumoniae* in 49 patients (32.7% cases). The mean age of children positively-diagnosed with the researched infections was 19.9 months.

Atypical bacteria were detected as mono-infections with the following frequency: *M. pneumoniae* - in 5.3% of cases; *C. pneumoniae* - in 24.7% of cases. Thus, in our study, the *C. pneumoniae* pathogen, practically 4.7 times more common than *M. pneumoniae*, was associated with the development of bronchial obstructive syndrome in children under 5 years of age.

The association of both pathogens in the current episode of bronchial obstruction (co-infection) in hospitalized children was only identified in 2.7% of cases.

Conclusions. Within the study, the association of acute infection with atypical *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* and the development of bronchial obstruction was determined in children of the first 5 years of life hospitalized with respiratory diseases.

The three most common clinical signs in children diagnosed with the investigated infections: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* were the following: dyspnoea - 100% cases; followed by dry cough - 89.8% cases, and wheezing - 71.4% cases.

РЕЗЮМЕ

**ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАНИЯ АТИПИЧНЫМИ БАКТЕРИЯМИ (*Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*)
И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХОБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**

Ключевые слова: дети, бронхообструктивный синдром, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, визинг.

Актуальность. На сегодняшний день известны многочисленные бактерии и вирусы ассоциированные с болезнями, основными клиническими проявлениями которых является бронхообструктивный синдром. Резуль-

таты проведенных исследований указывают на тот факт, что некоторые из этих патогенов, особенно атипичные бактерии *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), часто связаны с развитием синдрома бронхиальной обструкции и обострениями бронхиальной астмы у детей и взрослых. Считается что самый высокий показатель инфицирования *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* отмечается среди детей школьного и подросткового возраста. Также, существует ряд опубликованных научных работ, которые подтверждают возникновение данных инфекций у детей в возрасте до 5 лет.

Цель исследования. Определить частоту, а также оценить особенности клинические проявления и течение бронхообструктивного синдрома при заболеваниях у детей в возрасте до 5 лет, инфицированных *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*.

Материалы и методы. Исследование включило 150 детей с бронхообструктивным синдромом, госпитализированных в специализированное отделение Института Матери и Ребенка с острыми инфекциями нижних дыхательных путей. Текущий эпизод бронхиальной обструкции был тщательно проанализирован с использованием специально разработанной анкеты, медицинской документации, а также комплексного медицинского обследования детей. Исследуемые патогены были диагностированы с одновременным использованием двух методов: 1) обнаружение бактериального ДНК в экссудате носоглотки с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР); 2) определение уровня специфических антител IgA, IgM и IgG к изучаемым инфекциям в сыворотке пациентов при помощи иммуноферментного анализа ELISA. Для создания базы данных использовался специально разработанный опросник. Статистическая обработка материала была выполнена с применением программного набора EXCEL, GraphPad Software.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования, острые инфекции нижних дыхательных путей, проявляющиеся бронхообструктивным синдромом, были вызваны атипичными бактериями (*C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*) у 49 пациентов – в 32,7% случаев. Средний возраст детей с положительным диагнозом изучаемых инфекций составил 19,9 месяца. Атипичные бактерии были обнаружены как моноинфекции со следующей частотой: *M. pneumoniae* - в 5,3% случаев; *C. pneumoniae* - в 24,7% случаев. Таким образом, в нашем исследовании возбудитель *C. pneumoniae* был ассоциирован с развитием бронхального обструктивного синдрома у детей в возрасте до 5 лет почти в 4,7 раза чаще, чем *M. pneumoniae*.

Выводы. Результаты исследования указывают на ассоциацию острых инфекций провоцируемых атипичными возбудителями *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* с развитием бронхиальной обструкции у детей первых 5 лет жизни. Наиболее распространенные клинические признаки включали одышку во всех случаях, сухой кашель в 89,8% случаев, а также визинг в 71,4% случаев.

Introducere. Există o listă impunătoare de bacterii și viruși asociate cu patologiile a căror principala manifestare clinică este sindromul bronhoobstructiv. Unele studii ne sugerează faptul că unii din acești agenți patogeni, în special bacteriile atipice *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) și *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) sunt puternic legate cu dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv și exacerbarea astmului bronșic, atât la copii cât și la adulți. Majoritatea cercetătorilor afirmă că rata cea mai mare de infecții cu *C. pneumoniae* și *M.pneumoniae* este înregistrată la copiii de vârstă școlară și adulții tineri [2,9,11,13]. Totodată, există și publicații științifice care confirmă că aceste infecții pot să apară și la copiii cu vârsta sub 5 ani, [4,5,12] la care cel mai des produce o afecțiune ușoară cu coriză și wheezing. *C. pneumoniae* este un agent patogen respirator relativ nou, descoperit în 1986, caracterizat prin tendința sa de a provoca infecții cronice, inaparente. Studiile serologice indică faptul că este considerabil răspândit în toată lumea [7]. Imunitatea creată prin infectare cu *C. pneumoniae* pare să fie de scurtă durată și numai parțială, de aceea și infecțiile recurente sunt frecvente. În plus, ratele de persistență a *C. pneumoniae* posttratament ating intervalul de 13-56% [10]. Este cunoscut faptul că *C. pneumoniae* joacă un rol semnificativ în

dezvoltarea bolilor respiratorii la copii și adulți. *C. pneumoniae* posedă o mai largă specificitate către celulele gazdei decât *Chlamydia trachomatis*, deoarece se poate multiplica în celule endoteliale și celule musculare netede și monocite, care sunt fagocite profesionale. *M.pneumoniae* produce peroxizi cu efect citolitic asupra celulei gazdă, fapt ce duce la oprirea mișcărilor cililor respiratori, aceste mișcări având un rol important în drenarea secrețiilor respiratorii, inhibarea lor determină stagnarea secrețiilor și favorizează apariția infecției. *M.pneumoniae* este implicată în infecțiile tractului respirator dobândite în comunitate la copii și adulți, incluzând pneumonia, pneumonita interstițială, bronșita, bronșiolita și faringita [6].

Scopul studiului. Stabilirea ratei și estimarea particularităților clinic-evolutive ale maladiilor bronho-obstructive la copiii infectați cu *C. pneumoniae*, și *M. pneumoniae* în grupul pacienților sub 5 ani, cu infecții acute ale căilor respiratorii inferioare.

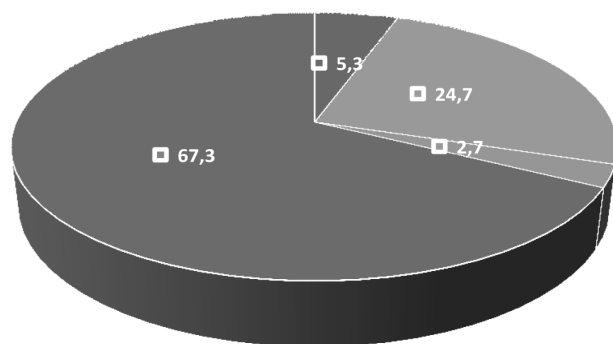
Material și metode. Studiul, de tip prospectiv, a inclus 150 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni - 5 ani, internați în clinica de Pneumologie al IMSP IMșiC. În calitate de criteriu de eligibilitate a servit prezența sindromului bronhoobstructiv și vârsta sub 5 ani. Criteriile de excludere a pacienților din cercetare au fost: refuzul părinților/îngrijitorilor de înrolare a

copilului în studiu, prezența malformațiilor congenitale ale sistemului bronhopulmonar, cardiovascular, prezența proceselor cronice bronhopulmonare (astm bronșic, fibroză chistică, displazie bronhopulmonară ș.a.). Prezența și gravitatea sindromului bronhoobstructiv a fost apreciată prin utilizarea scorului clinic RDAI (*Respiratory Distress Assessment Instrument*) modificat [1]. Actualul episod de obstrucție bronșică a fost analizat minuțios utilizând chestionarul special elaborat, documentația medicală și efectuând examenul medical complex al copiilor.

Depistarea agenților patogeni studiați s-a efectuat prin utilizarea în paralel a două metode pentru a asigura o mai mare calitate a studiului. Detectarea ADN-ului bacterian din exudatul nazo-faringian a fost apreciat prin metoda reacției de polimerizare în lanț (RPL) iar aprecierea anticorpilor specifici IgA, IgM și IgG către infecțiile studiate în serul pacienților s-a efectuat utilizând metoda imunoenzimatică ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). **Datele** colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2007. Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programelor EXCEL, GraphPad Software. Pentru compararea diferențelor dintre loturi, au fost aplicate testul Fisher, criteriul χ^2 (chi-patrat), p – proporția sau cea mai bună estimare despre valoarea proporției cercetate. **Pragul de semnificație a fost considerat valoarea $p < 0,05$.**

Rezultatele obținute. Mai mult de 1/2 din cei 150 de copii admiși în cadrul instituției noastre cu infecții acute ale căilor respiratorii inferioare manifestate prin prezența sindromului bronhoobstructiv au fost băieți 104 (69,3%), iar raportul între băieți și fete a fost de 2,3 :1. Vârsta medie a copiilor incluși în studiu a fost de $17,8 \pm 1,2$ luni.

Infecțiile acute ale căilor respiratorii inferioare manifestate prin prezența sindromului bronhoobstructiv au fost cauzate de bacteriile atipice: *C. pneumoniae* și *M.pneumoniae* la 49 de pacienți (32,7% cazuri). Vârsta medie a copiilor diagnosticați pozitiv la infec-



■ MPN ■ CPN ■ Asocierea CPN+MPN ■ Lipsa infecției cercetate

Figura 1. Rata infecțiilor acute cu *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* și asocierea acestora la copiii cercetați (%)

țiile studiate a fost de 19,9 luni.

Bacteriile atipice au fost depistate în calitate de monoinfecții cu următoarea frecvență: *M.pneumoniae* – în 5,3% din cazuri; *C. pneumoniae* – în 24,7% din cazuri. Astfel, în studiul nostru agentul patogen *C. pneumoniae*, practic de 4,7 ori mai frecvent decât *M.pneumoniae* a fost asociat cu dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv la copiii sub 5 ani.

Asocierea ambilor agenți patogeni în cadrul episodului de obstrucție bronșică studiat (co-infecția) la copiii internați a fost remarcată în doar 2,7% cazuri.

Raportându-ne la grupele de vârstă folosite în literatura de specialitate ca limite clasice de vârstă pentru definirea perioadelor copilăriei (tabel 1), am observat că infecția acută determinată de bacteriile atipice *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* se întâlnește în toate grupele de vârstă, inclusiv la sugari. Totodată, în cadrul cercetării noastre agentul patogen *C. pneumoniae* a fost mai frecvent depistat, comparativ cu *M. pneumoniae* în toate grupele de vârstă studiate, iar printre sugari și antepreșcolari această diferență a fost confirmată statistic (tabel 1).

Tabel. 1

Frecvența infectării cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* la copiii cu sindrom obstructiv bronșic raportată la grupele de vârstă (%)

Vârsta	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	X^2, p, gl	Co-infecție	Lipsa infecției cercetate
	<i>n/total</i> (%)	<i>n/total</i> (%)		<i>n/total</i> (%)	<i>n/total</i> (%)
<1 an	3/69(4,3%)	17/69(24,6%)	$X^2=9,3; gl=1; p^*=0,0023$	1/69(1,4%)	48/69 (69,6%)
1-3 ani	3/57 (5,3%)	13/57(22,8%)	$X^2=6,1; gl=1; p=0,0136$	2/57(3,5%)	39/57(68,4%)
3-5 ani	2/24 (8,3%)	7/24(29,2%)	$X^2=2,2; gl=1; p=0,13$	1/24(4,1%)	14/24(58,3%)
Total	8/150 (5,3%)	37/150(24,7%)	$X^2=20,5; gl=1 p^*<0,0001^*$	4/15(2,7%)	101/150(67,3%)

Analizând rezultatele obținute, am constatat că rata depistării agenților patogeni studiați crește odată cu vârsta. Astfel, printre copiii de vârstă preșcolară sindromul bronhoobstructiv asociat infecției acute cu *M. pneumoniae* este diagnosticat în 8,3% cazuri, practic de 2 ori mai frecvent decât printre sugari, la care se depistează în doar 4,3% cazuri. Pentru agentul patogen *C. pneumoniae* această creștere este caracteristică, însă nu este atât de manifestă, rata depistării infecției acute cu acest patogen printre sugari fiind de 24,6% cazuri, iar printre preșcolari de 29,2% cazuri. În studiul nostru, intervalul de timp în care se manifestă cel mai frecvent sindromul bronhoobstructiv de genăză infecțioasă, cauzat de bacteriile atipice *C.pneumoniae*, *M. pneumoniae* este cea de 3-5 ani.

Manifestări clinice. În cadrul studiului nostru nu au fost constatate diferențe semnificative în tabloul clinic între pacienții infectați cu *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* și cei ce prezentau asocierea acestor infecții, ceea ce e în conformitate cu datele prezentate în literatura de specialitate [3]. Pentru stabilirea particularităților specifice obstrucției bronșice determinate de infecția cu agenții patogeni atipici am comparat manifestările clinice în grupul pacienților diagnosticați pozitiv și cei a căror investigații au relevat lipsa infecțiilor studiate. Astfel, la pacienții cu infecții acute ale căilor respiratorii cauzate de *M. pneumoniae*, *C.*

pneumoniae triada celor mai frecvente semne clinice prezente a fost următoarea: dispneea – 100% cazuri; urmată de tuse uscată – 89,8% cazuri, și wheezingul – 71,4% cazuri. În grupul pacienților la care nu a fost diagnosticată prezența agenților patogeni atipici studiați triada celor mai frecvente semne clinice prezente a fost: dispneea- 97% cazuri, febra – 76,2% cazuri și respectiv tusea uscată, care a fost determinată în 75,2% cazuri (tabel 2).

Unul dintre semnele de bază ale sindromului bronhoobstructiv – *wheezingul*, a fost relatat cu o frecvență statistic veridică mai des printre copiii ce prezentau asocierea sindromului obstructiv bronșic și infecțiile acute: *M. pneumoniae* și/ sau *C. pneumoniae* fiind prezent la 71,4% dintre aceștia și în doar 52,5% printre copiii diagnosticați negativ la infecțiile cercetate ($p<0,05$) (tabel 2).

Analizând datele ce reflectă tropismul infecției către căile respiratorii superioare, am constatat că pacienții cu obstrucție bronșică diagnosticați pozitiv cu *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* prezintă mai frecvent infecții acute ale căilor respiratorii superioare, astfel în 91,8% cazuri fiind diagnosticate sub formă de: faringită, amigdalită, laringo-traheită, comparativ cu 67,3% cazuri la pacienții fără infecțiile atipice studiate ($p<0,05$) (tabel 2).

Tabel. 2

Manifestările clinice la copiii cu sindrom bronhoobstructiv determinat de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* și asocierea acestora vs copiii diagnosticați negativ la infecțiile cercetate (%)

Semne	Prezența infecțiilor acute cu <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> și asocierea acestora	Lipsa infecțiilor cercetate	p
Wheezing	35(71,4%)	53(52,5%)	$p< 0,05$
Tusea uscată	44(89,8%)	76(75,2%)	$p>0,05$
Tusea nocturnă în accese	12(24,5%)	24(23,8%)	$p>0,05$
Tuse umedă	9(18,4%)	22(21,7%)	$p>0,05$
Dispnee	49(100%)	98(97%)	$p>0,05$
Febră	30(61,2%)	77(76,2%)	$p>0,05$
Copil somnolent, letargic	13(26,5%)	39(38,6%)	$p>0,05$
Copil agitat, excitat	17 (34,7%)	35 (34,7%)	$p>0,05$
Tulburări gastrointestinale	20(40,8%)	69(68,3%)	$p< 0,05$
Infecții acute ale căilor respiratorii superioare	45(91,8%)	68(67,3%)	$p< 0,05$
Bronșiolită	7(14,3%)	17(16,8%)	$p>0,05$
Pneumonie	17 (34,7%)	56(55,4%)	$p< 0,05$

Concluzii.

În cadrul studiului a fost determinată asocierea infecției acute cu bacteriile atipice *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* și dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv la copiii sub 5 ani de viață spitalizați cu afecțiuni respiratorii.

Triada celor mai frecvente semne clinice prezente la copiii diagnosticați pozitiv cu infecțiile cercetate: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* a fost următoarea:

dispneea – 100% cazuri; urmată de tuse uscată – 89,8% cazuri, și wheezing în 71,4% cazuri.

Bibliografie

1. Protocol clinic național Bronșita acută obstructivă la copil, Chișinău, 2009 p.21
2. Chalker V., Stocki T., Litt D., Bermingham A, et al. Increased detection of Mycoplasma pneumoniae infection in children in England and Wales, October 2011

to January 2012. Euro Surveill. 2012;17(6): pii=20081. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/>

3. Chen Z., Ji W., Wang Y. et al. Epidemiology and associations with climatic conditions of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections among Chinese children hospitalized with acute respiratory infections Italian Journal of Pediatrics 2013, 39:34

4. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, Giacchino R, Melioli G, Di Marco E, et al. Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children. Respir Med. 2008;102(12):1762-81

5. Elkholy A, Elkaraksy H, Fattouh A. et al. Acute lower respiratory tract infection due to Chlamydia and Mycoplasma spp. in Egyptian children under 5 years of age. J Trop Pediatr. 2009 Jun;55(3):195-7. doi:10.1093/tropej/fmn102. Epub 2009 Feb 12.

6. Foy HM. Infections caused by Mycoplasma pneumoniae and possible carrier state in indifferent populations of patients. Clin Infect Dis 1993;17:S37-S46.

7. Juvonen R., Bloigu A., Paladins M., Peitso A., Silvennoinen-Kassinen S., Harju T., M. Leinone, P. Saikku Acute Chlamydia pneumoniae infections in asthmatic and non-asthmatic military conscripts during a non-epidemic period Clinical Microbiology and Infection Volume

14, Issue 3, pages 207–212, March 2008.

8. Kern D., Neill M., Schachter J. A seroepidemiologic study of Chlamydia pneumoniae in Rhode Island: evidence of serologic cross-reactivity. Chest 1993;104:208–213.

9. Kishaba T. Community-Acquired Pneumonia Caused by Mycoplasma pneumoniae: How Physical and Radiological Examination Contribute to Successful Diagnosis. Front Med (Lausanne). 2016 Jun 13;3:28. doi: 10.3389/fmed.2016.00028. collection 2016.

10. Kraft M., Cassel G., Pak J, et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma. Chest. 2002;121:1782–1788.

11. Nelson CT. Mycoplasma and Chlamydia pneumoniae in pediatrics. Seminars in Respiratory Infections 2002;17(1):10-4.

12. Principi N, Esposito S. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric respiratory-tract infections. Lancet Infectious Diseases 2001; 1:334-44.

13. Rudolph C., Rudolph A., Hostetter M., et al. Rudolph's Pediatrics. 21st Edition. USA: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2003.



© Elena Visternicean, V. Moşin, Alina Hotineanu A. Creţu

Elena Visternicean, V. Moşin, Alina Hotineanu A. Creţu
**IMPLICAȚIILE HOMOCISTEINEI, VITAMINELOR GRUPULUI B ȘI
POLIMORFISMUL MTHFR C677T ÎN AVORTUL SPONTAN RECURENT**
*USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetechi)
Centrul medical „Repromed”*

SUMMARY

IMPLICATIONS OF THE MTHFR C677T POLYMORPHISM, HOMOCYSTEINE AND SERUM B VITAMINS IN THE RECURRENT MISCARRIAGES

Keywords: homocysteine, MTHFR, recurrent miscarriage, folate, vitamin B₁₂

Introduction. Elevated total serum homocysteine concentration is known to be related to many adverse pregnancy outcomes including birth defects, preeclampsia, placental abruption, spontaneous abortion, low birth weight and other maternal or fetal complications. Homocysteine is influenced by the status of B vitamins and nutritional adequacy of these vitamins is essential to maintain the plasma homocysteine levels within a normal homeostatic range. In addition, genetic polymorphism of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), which catalyzes the irreversible conversion of 5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-MTHF) to 5-MTHF in the folate cycle, is known to influence homocysteine metabolism resulting in hyperhomocysteinemia. Objective: The purpose of this study was to investigate the effect of the interaction between the C677T mutation in the MTHFR genotypes and serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid on serum homocysteine levels in women with recurrent miscarriages.

Materials and methods. This study has a cross-sectional design and included 50 women aged 18 – 42 years who had experienced recurrent miscarriage. The level of the total serum homocysteine, serum folate and vitamin B₁₂ concentrations were measured via the chemiluminescent method. The MTHFR gene mutation was investigated by the polymerase chain reaction of a genomic DNA fragment.

Results. We found that 25 patients (50,0%, 95%CI 36,15 – 63,85) had significantly high total serum homocysteine values, 7 patients were detected having low serum folate (14,0%, 95%CI 4,39 – 23,61) and 7 patients were also detected having low serum vitamin B₁₂ (14,0%, 95%CI 4,39 – 23,61). The frequency of the MTHFR C677T polymorphism among subjects with the CC, CT, and TT genotypes was 38,0% (95%CI 24,55 – 51,45), 48,0% (95%CI 34,16 – 61,84), and 14,0% (95%CI 4,39 – 23,61), respectively.

Conclusions. Serum homocysteine levels were significantly higher in women with the 677TT genotype (23,64±2,56 μmol/l) when the serum folate (6,89±0,49nmol/L) and vitamin B₁₂ (179,71±16,14) were lower than the median level (p <0.001).

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА, ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTHFR C677T ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: гомоцистин, MTHFR, невынашивание беременности, фолиевая кислота, витамин B₁₂

Введение. Увеличение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови связано с повышенным риском различных осложнений беременности: репродуктивными потерями, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выраженной задержкой роста плода, ранним началом преэклампсии тяжелой степени. Уровень гомоцистеина в плазме крови зависит от уровней в крови витаминов группы В и диетологическая адекватность данных витаминов имеет важное значение для поддержания уровней гомоцистеина в плазме в пределах нормального гомеостатического диапазона. Кроме того, генетический полиморфизм фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты который катализирует необратимое изменение 5,10-метилентетрагидрофолята (5,10-MTHF) в 5-метилтетрагидрофолят (5-MTHF), одна из важных причин накопления гомоцистеина в крови. Цель: В этом исследовании, мы стремились обнаружить эффект влияния полиморфизма MTHFR C677T, сывороточных уровней витамина B₁₂ и фолиевой кислоты на концентрации гомоцистеина в плазме крови у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы. Было проведено поперечное исследование и были включены 50 женщин в возрасте от 18 до 42 лет с привычным невынашиванием беременности. Концентрацию гомоцистеина, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты измеряли в сыворотке крови с помощью метода хемилюминесценции. Исследование генетического полиморфизма MTHFR C677T проводилось с использованием фрагменты ДНК при полимеразной цепной реакции.

Результаты. Мы обнаружили, что 25 пациенток (50,0%, 95% IC 36,15 - 63,85) имели повышенную концентрацию гомоцистеина в плазме крови, 7 пациенток (14,0%, 95%CI 4,39 – 23,61) имели низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови и 7 пациенток (14,0%, 95%CI 4,39 – 23,61) имели также низкий уровень витамина B₁₂ в сыворотке крови. В исследуемой группе женщин генотип MTHFR 677TT (гомозигота по мутантной аллели) выявлен в 7 случаях (14,0%, 95%CI 4,39 – 23,61), носительницы гетерозиготного генотипа MTHFR 677CT были выявлены в 24 случаях (48,0%, 95%CI 34,16 – 61,84) и нормальные гомозиготы MTHFR 677CC – в 19 случаях (38,0%, 95%CI 24,55 – 51,45).

Выводы. Уровень гомоцистеина в плазме крови был значительно выше у женщин с генотипом 677TT MTHFR (23,64±2,56 мкмоль/л) когда уровни фолиевой кислоты (6,89±0,49 нмоль/л) и витамина B12 (179,71±16,14 пмоль/л) в сыворотке крови были ниже среднего уровня (p <0.001).

Introducere. Pierderea spontană recurentă a sarcinii este definită drept pierderea a două sau mai multe sarcini consecutive [3,4,20]. Studiile epidemiologice au arătat că această patologie a sarcinii afectează aproximativ 1% dintre toate femeile [3,16,17,20]. Datele empirice demonstrează că existența în anamneză a unui avort spontan crește riscul de recurență pentru sarcinile următoare de la 12% până la 24% după un avort spontan, la 32% după trei avorturi spontane și până la 53% după șase și mai multe avorturi spontane [16,20].

Cauzele cunoscute ale avortului spontan recurent sunt complexe și multiple (cauze infecțioase, endocrine, imunologice, anatomice, genetice etc.), totuși 60% din cazuri rămân inexplicabile [16,20,22,25]. În acest context, cercetarea medicală își îndreaptă atenția în ultimii ani spre diverse mecanisme care ar putea să conducă la elucidarea cauzelor avortului spontan [22]. Unele din aceste mecanisme vizează dezvoltarea și funcționarea placentei, vascularizația acesteia, sau alterarea altor procese fiziologice și moleculare care pot influența în sens negativ dezvoltarea produsului de concepție [2,12,28].

Studii recente demonstrează că o serie de patologii obstetricale, inclusiv pierderea recurentă de sarcină, sunt condiționate de mutații ereditare și polimorfisme cu potențial trombofilic, reprezentate prin hiperhomocisteinemie [26].

Hiperhomocisteinemia este implicată în dezvoltarea și apariția patologiilor obstetricale legate de insuficiența placentară, precum: preeclampsia, restricția de creștere intrauterină a fătului, avortul spontan, pierderea recurentă a sarcinii, decolarea de placenta normal inserată și nașterea prematură [8,10,11,27].

Nelen și colab. au raportat combinarea deficienței serice de folați cu hiperhomocisteinemia ca factor ce duce la deficiența de vascularizare a vililor corionici, posibil de remediat cu doze mari de acid folic [20].

Efectele folaților și vitaminei B₁₂ asupra sănătății erau cunoscute demult, deficitul lor manifestându-se prin anemie megaloblastică și neuropatie [14]. Asocierile dintre nivelul scăzut al acestor vitamine și impactul negativ asupra funcției reproductive la femei au fost descoperite recent [13,14].

În ultimii 20 de ani, a fost cuantificat rolul acidului folic asupra embriogenezei, în special în dezvoltarea tubului neural. Studiile randomizate au demonstrat că suplimentarea preconcepțională și prenatală cu acid folic reduce riscul de a avea un copil cu un defect de tub neural [19]. Mai mult decât atât, aceste cunoștințe au determinat revizuirea rolului folaților în timpul sarcinii, în ceea ce privește prevenirea complicațiilor fetale, cum ar fi malformațiile congenitale, și au permis reevaluarea nivelului inadecvat de acid folic pentru dezvoltarea unor complicații în sarcină, precum preeclampsia, decolarea prematură de placenta normal inserată, avortul spontan și pierderea recurentă de sarcină [7,14].

Sarcina poate conduce la deficiențe de folați, motiv pentru care trebuie să fie asociată cu un aport crescut de acid folic [15]. Necesarul crescut de folați de care are nevoie organismul în timpul sarcinii se datorează creșterii fătului [15,18]. Concentrația normală de acid folic este esențială în embriogeneză și creșterea embrionară [6,15]. S-a constatat că nivelul scăzut al acidului folic este legat de avorturile spontane și ar putea fi un factor embriotoxic în serul femeilor care au avortat [18]. George și colab. au raportat că femeile cu un nivel scăzut al folatului (< 4,9 nmol/L) în plasmă prezintă un risc mai mare de avort spontan decât femeile cu un nivel crescut al folatului, în special atunci când anomaliile cromozomiale fetale erau prezente [18].

Homocisteina, fiind un aminoacid neproteic, absent în dieta naturală, derivat din metabolismul metioninei, este condiționată nu doar de aportul extern de folați și vitamina B₁₂, dar se află și sub influența modului în care funcționează o serie de proteine și enzime implicate în metabolismul homocisteinei [7]. Acumularea homocisteinei în circulație este generată de polimorfismul genei MTHFR [8,10,17].

Schimbarea C în T la poziția 677 nucleotidică a genei MTHFR a fost amplu studiată, consecințele sale clinice fiind dependente de starea folatului [17]. Polimorfismele la nivelul genei MTHFR afectează metabolismul homocisteinei și acidului folic, și reprezintă factori de risc independenți pentru avort spontan [1]. Efectul lor asupra riscului de avort spontan este cumulativ [23].

Scopul lucrării este de a evalua interacțiunea dintre polimorfismul MTHFR C677T și nivelurile serice ale acidului folic și vitaminei B₁₂ asupra nivelului plasmatic al homocisteinei serice totale la femeile cu avort spontan recurent.

Material și metode. Grupul de paciente a constat din 50 de femei, de vârstă reproductivă, care au prezentat cel puțin 2 avorturi spontane consecutive în antecedente, în primul și al doilea trimestru de sarcină. Studiul de tip transversal s-a realizat în perioada 2014 – 2015.

Homocisteina serică totală, acidul folic și vitamina B₁₂ au fost determinate prin metoda chemiluminiscență. Specimen recoltat: sânge venos, recoltat dimineața, în condiții „a jeun”. Pentru determinările uzuale, recoltarea, manevrarea și efectuarea testelor s-a făcut în condițiile standard impuse de tipul de probă și de instrucțiunile de utilizare ale kiturilor și aparatelor folosite.

ADN-ul genomic a fost extras după kituri specializate (GeneJet Whole Blood Genomic DNA purification Mini Kit, *Fermentas*) din leucocitele sângelui periferic. Pentru testarea genetică a polimorfismului MTHFR C677T s-a realizat reacția PCR/RFLP (reacție de polimerizare în lanț și polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție). ADN-ul genomic a fost amplificat utilizând polimeraza Dream Taq („*Fermentas*” USA), la termocicluul „Tprofessional Basic 96” (Biometra, Germania).

Rezultatele obținute au fost prelucrate matematico-statistic prin intermediul aplicației Excel (din pachetul Microsoft Office 2010) și online, cu aplicația OpenEpi v.2.3.1. [20]. Semnificația statistică pentru valorile relative a fost stabilită prin intervalul de încredere (ÎI) pentru 95%. Semnificația statistică pentru comparația valorilor medii a fost apreciată prin calcularea testului de semnificație (t – Student) și pragului de semnificație (p).

Rezultate și discuții. În funcție de tipul de avort spontan recurent întâlnit, au fost identificate 33 paciente cu avort spontan primar primar (66,0% ÎI₉₅: 52,87 – 79,13) și 17 paciente cu avort spontan secundar (34,0% ÎI₉₅: 20,87-47,13).

Examinând distribuția după termenul la care s-a produs întreruperea spontană a sarcinii în lotul de studiu, am constatat că sarcinile s-au finalizat cu avort spontan precoce la 49 paciente (98,0% ÎI₉₅: 94,12 – 101,88) și cu avort spontan tardiv la 6 paciente (12,0% ÎI₉₅: 3,0 – 21,0).

Analizând numărul de avorturi spontane în antecedente am remarcat că 37 paciente cu avort spontan recurent au avut 2 avorturi spontane în antecedente (74,0% \hat{I}_{95} : 61,85 – 86,15), 3 avorturi spontane în antecedente s-au constatat la 11 paciente (22,0% \hat{I}_{95} : 10,52 – 33,48), 4 avorturi spontane în antecedente a suportat o singură pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,43 – 9,43) și 5 avorturi spontane în antecedente s-au înregistrat, de asemenea, la o singură pacientă (2,0% \hat{I}_{95} : -1,43 – 9,43).

Valoarea medie a nivelului seric de homocisteină totală a fost de $13,36 \pm 1,0$ $\mu\text{mol/L}$.

Analiza nivelului homocisteinei totale a arătat că la 25 paciente (50,0% \hat{I}_{95} : 36,15 – 63,85) valorile homocisteinei s-au încadrat în limitele normale. Valoarea serică a homocisteinei ce depășea 12 $\mu\text{mol/L}$ s-a depistat, de asemenea, la 25 paciente (50,0% \hat{I}_{95} : 36,15 – 63,85). Dintre acestea, 23 paciente (46,0% \hat{I}_{95} : 32,19 – 59,81) au avut concentrația homocisteinei totale cuprinsă între 12 – 30 mmol/L și la 2 paciente (4,0% \hat{I}_{95} : -1,43 – 9,43) valoarea acestui parametru era > 30 mmol/L . Nu a fost înregistrat nici un caz de hiperhomocisteinemie severă.

Concentrația serică a acidului folic încadrată în limitele valorilor de referință a fost înregistrată la 15 paciente (30,0% \hat{I}_{95} : 17,30 – 42,70). La 35 paciente (70,0% \hat{I}_{95} : 57,30 – 82,70) s-au găsit valori semnificativ mai mici decât domeniul de normalitate pentru acidul folic. Dintre acestea, 28 paciente (56,0% \hat{I}_{95} : 42,25 – 69,75) au avut concentrația acidului folic cuprinsă între 6,8 – 13,5 nmol/L , ceea ce se consideră deficiență posibilă, iar la 7 paciente (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61) nivelul acidului folic era $< 6,8$ nmol/L , ceea ce semnifică deficit de folat. Valoarea medie a nivelului seric de acid folic a fost de $12,59 \pm 0,97$ nmol/L .

Concentrația serică a vitaminei B_{12} încadrată în limitele de referință ale acestui parametru a fost apreciată la 14 paciente (28,0% \hat{I}_{95} : 15,56 – 40,44). Valori mai mici de limitele de referință pentru vitamina B_{12} au fost înregistrate la 36 paciente (72,0% \hat{I}_{95} : 59,56 – 84,44). Astfel, 29 paciente (58,0% \hat{I}_{95} : 44,32 – 71,68) au avut concentrația vitaminei B_{12} cuprinsă între 150 – 258,9 pmol/L , ceea ce se consideră deficiență posibilă, și la 7 paciente (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61) < 150 pmol/L , ceea ce semnifică deficit de vitamina B_{12} . Valoarea medie a concentrației serice a vitaminei B_{12} a fost de $240,34 \pm 17,71$ nmol/L .

Hiperhomocisteinemia este adesea asociată cu concentrații reduse de vitamine din grupul B, în special de acid folic, iar suplimentarea insuficientă cu acid folic este unul dintre motivele pentru creșterea nivelului plasmatic al homocisteinei [5]. Actualmente, în Republica Moldova, administrarea preconcepțională a acidului folic în doza de 0,4 μg este recomandată la toate femeile de vârstă reproductivă cu cel puțin 2-3 luni înainte de sarcină și în primele 3 luni ale sarcinii [21,24]. În conformitate cu noul ghid al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) cu privire la îngrijirea

antenatală „WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience” [29] administrarea acidului folic în doza de 0,4 μg este necesară pe toată durata sarcinii pentru prevenirea dezvoltării anemiei, sepsisului puerperal, greutății mici la naștere și nașterii premature [29].

În acest context, pacientele cu ASR din cadrul studiului au fost întrebate despre administrarea suplimentelor cu acid folic pe parcursul gravidităților anterioare.

Analiza informațiilor prelucrate arată că toate pacientele (100,0%) au folosit suplimente cu acid folic pe parcursul sarcinilor anterioare. Cât privește perioada administrării suplimentelor cu acid folic, am determinat că doar 18 paciente (36,0% \hat{I}_{95} : 22,7 – 49,3) au luat suplimente cu acid folic în perioada de preconcepție și în primul trimestru de sarcină, cu toate că majoritatea femeilor au menționat că și-au planificat sarcina. Restul de 33 paciente (66,0% \hat{I}_{95} : 52,87 – 79,13) au relatat că au folosit suplimente cu acid folic doar pe parcursul primelor 3 luni de graviditate. Totodată o pacientă a administrat suplimente cu acid folic pe parcursul doar al primelor 3 luni de graviditate la prima sarcină, iar la următoarea sarcină a folosit suplimente cu acid folic atât în perioada de preconcepție, cât și în primul trimestru de sarcină.

În cadrul studiului ne-am propus să analizăm perioada de administrare a suplimentelor cu acid folic din sarcinile precedente în raport cu nivelul educațional, mediul de trai și avortul spontan recurent (Tabelul 1). Din datele tabelului rezultă că utilizarea suplimentelor cu acid folic a avut loc doar în primele 3 luni de graviditate mai mult la femeile din mediul rural (36,0% \hat{I}_{95} : 22,70 – 49,30), preponderent cu studii medii (30,0% \hat{I}_{95} : 17,30 – 42,70) comparativ cu femeile care au luat suplimente cu acid folic atât în perioada preconcepțională, cât și în primul trimestru de sarcină, printre care predomină pacientele din mediul urban (26,0% \hat{I}_{95} : 13,49 – 38,51) cu studii superioare (26,0% \hat{I}_{95} : 13,49 – 38,51). Am stabilit că femeile din lotul de studiu utilizează suplimente cu acid folic, însă persoanele cu nivel general sau mediu de instruire nu dispun de informație privind modul și timpul administrării acidului folic, nu cunosc importanța acestuia pentru conceperea și menținerea sarcinii.

Datele cercetării arată că avortul spontan recurent secundar a survenit mai des la pacientele care au folosit suplimente cu acid folic doar în primele 3 luni de graviditate comparativ cu pacientele care au luat suplimente cu acid folic atât în perioada preconcepțională, cât și în primul trimestru de sarcină (32,0% \hat{I}_{95} : 19,07 – 44,93 versus 6,0% \hat{I}_{95} : -0,58 – 12,58). Totodată avortul spontan precoce a survenit mai des la pacientele din primul grup decât la pacientele din grupul care au administrat preparate cu acid folic atât în perioada preconcepțională, cât și în primul trimestru de sarcină (64,0% \hat{I}_{95} : 50,70 – 77,30 versus 36,0% \hat{I}_{95} : 22,70 – 49,30).

Tabelul 1.

Utilizarea suplimentelor cu acid folic în raport cu nivelul educațional, mediul de trai și avortul spontan recurent la pacientele din lotul de studiu

		Perioada de concepție + primul trimestru de sarcină			Primul trimestru de sarcină		
		Abs.	%	\hat{I}_{95}	Abs.	%	\hat{I}_{95}
Mediu de trai	Urban	13	26,0%	13,49 – 38,51	15	30,0%	17,30 – 42,70
	Rural	5	10,0%	1,69 – 18,31	18	36,0%	22,70 – 49,30
Nivelul educațional	Studii superioare	13	26,0%	13,49 – 38,51	12	24,0%	12,17 – 35,83
	Studii superioare incomplete	2	4,0%	-1,43 – 9,43	2	4,0%	-1,43 – 9,43
	Studii medii	3	6,0%	-0,58 – 12,58	15	30,0%	17,3 – 42,70
	Studii liceale	0	-	-	4	8,0%	0,49 – 15,51
Avort spontan	Primar	15	30,0%	17,30 – 42,70	16	32,0%	19,07 – 44,93
	Secundar	3	6,0%	-0,58 – 12,58	16	32,0%	19,07 – 44,93
Avort spontan	Precoce	18	36,0%	22,70 – 49,30	32	64,0%	50,70 – 77,30
	Tardiv	1	2,0%	-1,88 – 5,88	5	10,0%	1,69 – 18,31

Ținând cont de cele menționate, devine evidentă necesitatea administrării acidului folic în perioada de concepție și pe parcursul sarcinii, în condițiile în care foliații alimentari se absorb în proporție de aproximativ 50% [5].

Genotiparea polimorfismului MTHFR C677T relevă faptul că 19 paciente (38,0% \hat{I}_{95} : 24,55 – 51,45) au avut genotipul normal CC, 24 paciente (48,0% \hat{I}_{95} : 34,16 – 61,84) au fost heterozigote CT și 7 paciente (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61) homozigote pentru alela mutantă TT. Analiza polimorfismului MTHFR

C677T a identificat o frecvență a alelei C de 62,0% (\hat{I}_{95} : 52,49 – 71,51) și a alelei mutante T de 38,0% (\hat{I}_{95} : 28,49 – 47,51).

Evaluarea prezenței genotipului normal (CC) și genotipului modificat (CT + TT) a evidențiat prezența mutației genei MTHFR în poziția 677 la 31 paciente (62,0% \hat{I}_{95} : 48,55 – 75,45).

Concentrațiile serice ale acidului folic, vitaminei B₁₂ și homocisteinei serice totale au fost studiate în raport cu genotipurile polimorfismului MTHFR C677T (Tabelul 2).

Tabelul 2.

Concentrația homocisteinei serice, folatului seric și vitaminei B₁₂ în raport cu genotipurile polimorfismului MTHFR C677T

Genotipul polimorfismului MTHFR C677T						
	CC n = 19	CT n = 24	TT n = 7	CC/CT t, p	CC/TT t, p	CT/TT t, p
Acid folic (nmol/L)	13,64±1,40	13,39±1,60	6,89±0,49	0.1175 >0.05	4.5507 <0.001	3.8844 <0.001
Vitamina B ₁₂ (pmol/L)	232,52±24,46	264,20±30,54	179,71±16,14	9.2225 <0.001	1.8021 >0.05	2.4459 <0.05
Homocisteina (μmol/l)	11,81±1,43	11,58±1,10	23,64±2,56	0.1275 >0.05	4.0343 <0.001	4.3286 <0.001

Incidența hiperhomocisteinemiai (≥ 12 μmol/L) a fost cea mai mare la pacientele cu genotipul 677TT MTHFR (23,64±2,56 μmol/L) pe fond de concentrație joasă a folatului seric și vitaminei B₁₂, în comparație cu pacientele cu polimorfismul 677CC (11,81±1,43 μmol/l) (p <0.001). Această ipoteză a fost constată și demonstrată în referințe detaliate în literatura de specialitate. Mutațiile genei MTHFR sunt factorul de risc cel mai bine studiat pentru nivelul homocisteinei crescute [6,7,8].

Studiile recente indică legătura între un nivel scăzut de acid folic și prezența hiperhomocisteinemiai în prezența polimorfismului MTHFR 677TT [7,8].

Interacțiunea dintre nivelul seric al acidului folic și prezența polimorfismului MTHFR C677T ca determinant ai concentrației plasmatice de homocisteină este demonstrată în tabelul 3 care prezintă concentrațiile serice ale homocisteinei totale și acidului folic în raport cu genotipul polimorfismului MTHFR C677T în dependență de nivelul seric al acidului folic (folatul seric < 13,5 nmol/L și folatul seric > 13,5 nmol/L).

Influența genotipului TT al MTHFR asupra nivelului homocisteinei serice totale a fost observată cu certitudine atunci când folatul seric a fost < 13,5 nmol/L. Menționăm că nu s-a depistat nici o pacientă cu genotipul TT al MTHFR când folatul seric a fost > 13,5

Concentrațiile serice ale homocisteinei totale și acidului folic în raport cu genotipul polimorfismului MTHFR C677T în funcție de nivelul seric al acidului folic

Parametrii	Genotipul polimorfismului MTHFR C677T	Nivelul seric al acidului folic			
		< 13,5 nmol/L	> 13,5 nmol/L	t	p
Homocisteina, $\mu\text{mol/l}$	CC	13,64 \pm 1,99	8,68 \pm 1,42	2.0289	<0.05
	CT	13,04 \pm 1,44	9,17 \pm 1,53	1.8419	>0.05
	TT	23,68 \pm 2,55	0	9.2893	<0.001
Acidul folic, nmol/L	CC	10,21 \pm 0,87	19,52 \pm 2,06	4.1634	<0.001
	CT	9,15 \pm 0,88	20,45 \pm 2,78	3.8752	<0.001
	TT	6,98 \pm 0,49	0	20.3673	<0.001

nmol/L. Pacientele cu genotipul TT au avut un nivel semnificativ mai mare a homocisteinei serice, decât pacientele cu genotipul CC al polimorfismului MTHFR 677 (valoarea medie a homocisteinei: 23,68 \pm 6,27 versus 13,64 \pm 6,61 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$) când folatul seric era sub nivelul de 13,5 nmol/L, în timp ce această diferență a fost mult mai mică când folatul seric a depășit nivelul de 13,5 nmol/L la pacientele cu genotipurile CC și CT (valoarea medie a homocisteinei: 8,68 \pm 3,49 și 9,17 \pm 4,34 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$).

Creșterea nivelului plasmatic al homocisteinei la pacientele cu genotipul TT, din grupul cu folatul seric < 13,5 nmol/L, a fost însoțită de un nivel semnificativ mai scăzut de acid folic (6,98 \pm 1,20 nmol/L) comparativ cu genotipul CT (9,15 \pm 3,29 nmol/L) și genotipul CC (10,21 \pm 3,03 nmol/L) ($p > 0.05$). Această diferență nu se observă la pacientele cu genotipurile CC și CT atunci când folatul seric a fost mai mare de 13,5 nmol/L (19,52 \pm 5,05 și 20,45 \pm 7,87 nmol/L) ($p < 0.001$).

Acidul folic reprezintă o vitamină cu importanță vitală, necesară pentru evoluția normală a proceselor de creștere, dezvoltare și proliferare tisulară, în special pentru dezvoltarea sistemului hematopoietic, imun și evoluția normală a embriogenezei [9].

Stern și colab. și Frisco și colab. au demonstrat că deficitul de acid folic și activitatea redusă genetic determinată a enzimei MTHFR rezultă într-o capacitate diminuată a reacției de metilare a homocisteinei la metionină și o producție scăzută de SAM. Disponibilitatea insuficientă a SAM conduce apoi la reacții de metilare inadecvate, cu multiple consecințe, mai ales în ceea ce privește metilarea ADN-ului [23].

Având în vedere impactul major al metilării, Ueland și colab., la fel Reik și Walter au concluzionat că metilarea defectă poate duce la expresia aberantă a genelor care rezultă în abaterile de la dezvoltarea embrionară normală [7].

Concluzii

1. Hiperhomocisteinemia a fost înregistrată la 25 paciente (50,0% \hat{I}_{95} : 36,15 – 63,85), deficitul de acid folic s-a întâlnit la 7 paciente (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61) și deficitul de vitamina B₁₂, de asemenea, la 7 paciente (14,0% \hat{I}_{95} : 4,39 – 23,61).

2. Evaluarea prezenței genotipului modificat (CT + TT) a evidențiat prezența mutației genei MTHFR în poziția 677 la 31 paciente (62,0% \hat{I}_{95} : 48,55 – 75,45), în total alele mutante 38,0% (\hat{I}_{95} : 28,49 – 47,51).

3. Incidența hiperhomocisteinemiei ($\geq 12 \mu\text{mol/L}$) a fost cea mai mare la pacientele cu genotipul 677TT MTHFR (23,64 \pm 2,56 $\mu\text{mol/L}$) pe fond de concentrație joasă a folatului seric și vitaminei B₁₂, în comparație cu pacientele cu polimorfismul 677CC (11,81 \pm 1,43 $\mu\text{mol/l}$) ($p < 0.001$).

4. Pacientele cu genotipul TT au avut un nivel semnificativ mai mare al homocisteinei serice decât pacientele cu genotipul CC al polimorfismului MTHFR 677 (valoarea medie a homocisteinei: 23,68 \pm 6,27 versus 13,64 \pm 6,61 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$) când folatul seric a fost <13,5 nmol/L, în timp ce această diferență este mult mai mică când folatul seric a fost >13,5 nmol/L la pacientele cu genotipurile CC și CT (valoarea medie a homocisteinei: 8,68 \pm 3,49 și 9,17 \pm 4,34 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$).

Bibliografie

1. Altomare I. et al. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. În: *Thrombosis Journal*, 2007, vol. 5:17.
2. Bergen N. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. În: *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2012, vol. 119, nr. 6, p. 739 – 751.
3. Boiciuc K. ș. a. Trombofilia ereditară ca una din principalele cauze ale problemelor reproductive la femeile din Republica Moldova. În: *Buletin de Perinatologie*, 2015, nr. 1, p. 61 – 68.
4. Cao Y. et al. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes. În: *Genes & Nutrition*, 2014, vol. 9: 402, p. 1 – 8.
5. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. În: *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, nr. 2 (supplement), p. S238 – S244.
6. Creus M. et al. Plasma homocysteine and vitamin B₁₂ serum levels, red blood cell folate concentrations,

C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. În: *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2013, vol. 51, nr. 3, p. 693 – 699.

7. Finell R. et al. Gene–nutrient interactions: Importance of folic acid and vitamin B₁₂ during early embryogenesis. În: *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, nr. 2 (supplement), p. S86 – S98.

8. Forges T. et al. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. În: *Human Reproduction*, 2007, vol. 13, nr. 3, p. 225 – 238.

9. Friptu V. ș. a. Acidul folic: influența asupra sarcinii și lactației. În: *Buletin de Perinatologie*, 2008, nr. 1, p. 57 – 59.

10. Glijin C. Impactul hiperhomocisteinемiei în complicațiile obstetricale. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*, 2010, vol. 5, p. 135 – 139.

11. Hague W. Homocysteine and pregnancy. În: *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2003, vol. 17, nr. 3, p. 459 – 469.

12. Kramer M. et al. Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. În: *International Journal of Epidemiology*, 2009, vol. 38, p. 715 – 723.

13. McLean B. et al. Review of the magnitude of folate and vitamin B₁₂ deficiencies worldwide. În: *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, nr. 2 (supplement), p. S38 – S51.

14. Metz J. A high prevalence of biochemical evidence of vitamin B₁₂ or folate deficiency does not translate into a comparable prevalence of anemia. În: *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, nr. 2 (supplement), p. S74 – S85.

15. Molloy A. et al. Effects of folate and vitamin B₁₂ deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. În: *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, nr. 2 (supplement), p. S101 – S111.

16. Moșin V. Ginecologie reproductivă. Chișinău, 2010, 618 p.

17. Mtiraoui N. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. În: *Reproduction*, 2006, nr. 131, p. 395 – 401.

18. Neagoș D. ș. a. Polimorfismele C677T și A1298C ale genei metilentetrahidrofolat reductază la pacientele cu avorturi spontane în populația din România. În: *Re-*

vista Medicală Română, 2012, nr. 4, p. 315 – 320.

19. Opopol N., Obreja G., Ciobanu A. Nutriția în sănătatea publică. Chișinău: Casa editorial-poligrafică Bons Offices, 2006. 68 p.

20. Platon E. ș. a. Rolul factorilor genetici și negenetici în avorturile spontane recurente. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*, 2009, vol. 2, p. 221 – 227. *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*, 2009, vol. 2, p. 221 – 227.

21. Sacară V. ș.a. Frecvența variantelor alelei C677T în gena 5,10-metilentetrahidrofolat reductaza ca factor genetic predispozant în apariția defectelor tubului neural și a malformațiilor congenitale dependente de acid folic în populația Republicii Moldova. În: *Buletin de Perinatologie*, 2009, nr. 3, p. 215 – 219.

22. Ștefănescu C., Așchie M. Pierderea recurentă spontană a sarcinii – o analiză clinico-histologică. În: *Revista Medicală Română*, 2009, nr. 3, p. 203 – 207.

23. Stover P. Discussion: Folate and vitamin B₁₂ metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B₆, and polymorphisms. În: *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, nr. 2 (supplement), p. S17 – S19.

24. Supliment la Ghidul C Național de Perinatologie (volumul 2) „Protocoale de îngrijire și tratament în obstetrică și neonatologie”. Chișinău, 2005. 14 p., 28 p.

25. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. În: *Fertility and Sterility* 2012, vol. 5, p. 1103 – 1111.

26. Миктадова А. и соавт. Полиморфизм генов фолатного цикла и предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям. În: *Главный Врач*, 2011, n 4, p. 16 – 18.

27. Плоцкий А. Роль гомоцистеина в генезе врожденных пороков развития плода. În: *Репродуктивное здоровье в Беларуси*, 2009, n 5, p. 58 – 65.

28. Трифонова Е. и соавт. Молекулярно-генетический анализ факторов наследственной тромбофилии при гестозе. În: *Сибирский медицинский журнал*, 2010, vol. 25, n 4, p. 34–36.

29. WHO. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, World Health Organization, 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250796/1/9789241549912-eng.pdf?ua=1> (vizitat 20.12.2016)

Natalia Bursacovschi
TRAUMATISMUL OBSTETRICAL ÎN DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

MATERNAL TRAUMA IN STILLBIRTH AT TERM

Keywords: stillbirth, mature fetus, delivery, obstetrical trauma

Background. *The diagnosis of intrauterine fetal demise puts the task to the obstetrician-gynecologist of choosing the method of delivery with minimal consequences and complications for the mother.*

Material and methods. *A case-control retrospective study was conducted, which included 82 cases of stillbirth at term, registered in the IMC in the period from January 2013 to June 2017. The control group consisted of 175 live births, which took place on the same day, immediately before or after stillbirth.*

Main results. *Of all the stillborns, within 4 years and a half, 12.2% (abs = 10) died intrauterine during labor. There is no statistically significant difference in the influence of the time of death (ante or intrapartum) on the choice of method of delivery. By cesarean section, 12.2% of all stillbirths were born. The latter is performed on strict urgent indications, such as premature detachment of the normally located placenta, acute fetal hypoxia, eclampsia and severe preeclampsia. It was shown that the birth of a dead fetus is not more traumatic for the mother. Moreover, the chances that labor will result in an episiotomy (OR = 0.08, 95% CI 0.01-0.61) and cervical rupture (OR = 0.49, 95% CI 0.26-0.92) are reduced for delivery with a stillborn.*

Conclusions. *In more than 85% of cases, pregnancy complicated by intrauterine fetal death is delivered through natural birth canals. The birth of a mature is not more traumatic for the mother as compared to the birth of a live fetus. In a small percentage of cases, a caesarean section on a dead fetus is inevitable and is dictated by maternal indications (placental abruption - 3.7%, eclampsia or severe preeclampsia 1.2%, 2.4% - fetal transverse position).*

РЕЗЮМЕ

МАТЕРИНСКИЙ ТРАВМАТИЗМ ПРИ МЕРТВОРОЖДЕНИИ В СРОК

Ключевые слова: мертворождение, зрелый плод, родоразрешение, акушерская травма.

Введение. *Постановка диагноза внутриутробной гибели плода ставит перед акушер-гинекологом задачу выбрать метод родоразрешения с минимальными последствиями и осложнениями для матери.*

Материал и методы. *Проведено ретроспективное исследование по типу случай-контроль, в которое включило 82 случая мертворождения в срок, зарегистрированные в ЦМиР в период с января 2013 года по июнь 2017 года. Контрольную группу составили 175 родов живым плодом, которые были родоразрешены в тот же день, непосредственно до или после родов мертвым плодом.*

Результаты и обсуждение. *Из всех мертворожденных в срок в течение 4 лет с половиной 12,2% (abs = 10) умерли во внутриутробно во время родов. Не существует статистически значимой разницы во влиянии времени смерти (анте или интранатально) на выбор метода родоразрешения. Путем кесарева сечения появились на свет 12,2% всех мертворожденных. Последнее выполняется по строгим срочным показаниям, таким как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая гипоксия плода, эклампсия и тяжелая преэклампсия др. Было показано, что рождение мертвого плода не является более травматичным для матери. Более того, шансы, что роды закончатся эпизиотомией (OR = 0,08, 95% ДИ 0,01-0,61) и разрывом шейки матки (OR = 0,49, 95% ДИ 0,26-0,92) снижены для родов мертвым плодом.*

Выводы. *В более чем 85% случаев беременность, осложненная внутриутробной смертью плода, родоразрешается через естественные родовые пути. Роды зрелым мертвым плодом не являются более травматичными для матери по сравнению с родами живым плодом. В небольшом проценте случаев мертворождения в срок операция кесарева неизбежна и диктуется материнскими показаниями (отслойка плаценты - 3,7%, эклампсия или тяжелая преэклампсия 1,2%, 2,4% - запущенное поперечная положение плода).*

Introducere. Cazurile de mortinatalitate sunt unele dintre cele mai importante rezultate nefavorabile ale sarcinii, însă insuficient înțelese și recunoscute[1]. Stabili-

rea diagnosticului de deces intrauterin al fătului impune pe obstetrician de a alege metoda de rezolvare a sarcinii cu consecințe și complicații minime pentru mamă.

Scopul acestei lucrări a fost elucidarea aspectului traumatizant al nașterilor cu feți morți maturi și a metodelor acceptabile de terminare a sarcinii.

Material și metode.

Pentru atingerea scopului s-a 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 puncte la minutul unu și a cincea de viață), înregistrat în IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMȘIC) într-o perioadă de 4,5 ani (ianuarie 2013- iunie 2017). Grupul de control l-au constituit nașteri cu feți vii la termen din sarcini monofetale în incinta IMȘIC. La termen a fost considerat fătul născut la a 37^o săptămână obstetricală, sau 259 zile de amenoree. Studiul actual a fost limitat în mod intenționat numai de IMȘIC. Astfel, toate gravidele incluse în cercetare au avut condiții asemănătoare ceea ce privește rezolvarea sarcinii. La aceste condiții se referă baza tehnico-materială, prezența în timpul turei a cel puțin 3 medici obstetricieni-ginecologi și 2 medici-anesteziologi, precum și accesul 24 din 24 ore la blocul operator. În perioada de timp sus-numită în IMȘIC s-au înregistrat 82 de feți mort-născuți la termen, ei constituind lotul de studiu (L₁). Lotul de control (L₀) a inclus 175 de nașteri cu feți vii la termen, care au fost rezolvați în aceeași zi, înainte sau după înregistrarea nașterii unui făt decedat intrauterin. Pentru obținerea informației necesare a fost studiată documentația medicală: fișa bolnavului de staționar (formularul 001-1/e), rezultatele studiului histopatologic

al placentei și anexelor (formularul 014/e), datele necropsiei mort-născutului, precum și autopsia verbală cu pacienta în prezența dorinței ei și acordului informat semnat. Colectarea datelor s-a efectuat cu ajutorul unui chestionar special elaborat. Crearea bazei de date și prelucrarea statistică s-au efectuat prin intermediul programului IBM SPSS Statistics 20, MS Excel și Epi Info 7.

Rezultate și discuții.

Modul de terminare a sarcinii.

După datele istorice, operația cezariană se efectua în caz de deces al femeii în timpul nașterii, în scopul salvării vieții fătului. Prima operație cezariană în naștere la o femeie vie a fost efectuată în anul 1610, în orașul Vittenberg, de către obstetricianul german I. Trautman [2, p. 22]. Obstetrica contemporană evidențiază 3 grupe de indicații pentru operație cezariană: indicații fetale, indicații materne și indicații mixte materno-fetale. Decesul constatat intrauterin al fătului exclude un grup mare de indicații pentru rezolvarea sarcinii prin abord abdominal deschis, acestea fiind cele fetale. Excepția o face numai decesul intrauterin al unui făt din duplex. În acest caz operația cezariană se efectuează în interesul fătului viu din duplex. În alte situații, singura cale rezonabilă pentru terminarea sarcinii în cazul decesului "in utero" al fătului este cea *per vias naturalis*, desigur în lipsa indicațiilor materne. Această regulă își confirmă actualitatea și în cadrul IMȘIC (tab.1).

Tabelul 1.

Modul de terminare a sarcinii în loturile și subloturile de studiu

Lotul de studiu	Per vias naturalis		Operație cezariană		Raportul probabilității (OR)	Interval de încredere (CI)
	abs	%	Abs	%		
Lotul de bază (mort-născuți, n=82)	72	87,8	10	12,2	0,36	0,17-0,75
Lotul de control (vii-născuți, n=175)	126	72,0	49	28,0	2,8	1,34-5,86
Sublotul I (decedați antenatal, n=72)	64	88,9	8	11,1	2,0	0,35-11,1
Sublotul II (decedați intrapartum, n=10)	8	80,0	2	20,0	0,5	0,09-2,78

Datele prelucrării statistice confirmă faptul că pacientele, la care s-a stabilit diagnosticul de deces intrauterin al fătului la termen sunt supuse unui risc mai mic de 3 ori de rezolvare a sarcinii prin operație cezariană, în comparație cu grupul de control (OR=0,36, 95% ÎI 0,17-0,75).

Din numărul total de mort-născuți înregistrați în IMȘIC în interval de 4 ani și jumătate, 12,2% (abs.=10) au decedat intrauterin în timpul travaliului. Nu există diferență statistic semnificativă în privința influențării momentului decesului (ante- sau intrapartum) asupra modului finisării sarcinii. Mai mult de jumătate de

nașteri cu feți decedați "in utero" au fost induse printr-o modalitate sau alta (tab. 2). În special, inducerea s-a impus în necesitatea rezolvării sarcinii din motivul decesului intrauterin al fătului (în 87,5% de cazuri s-a constatat decesul fătului înainte de debutul spontan al travaliului).

În IMȘIC, în perioada de timp analizată, în cazul complicării sarcinii cu deces intrauterin al fătului la termen a predominat declanșarea medicamentoasă a travaliului utilizând un analog sintetic al prostaglandinei E₁ (misoprostol), un preparat sintetic steroid anti-gestagen (mifepriston) sau asocierea acestora.

Tabelul 2.
Modalitatea de inducție a travaliului în lotul de studiu (n=82)

Modalitate	Abs	%
Misoprostol	18	21,7
Mifepriston	6	7,4
Mifepriston+Misoprostol	12	14,7
Misoprostol+Amniotomie	2	2,4
Mifepriston+Amniotomie	1	1,2
Amniotomie	5	6,1
Informație indisponibilă	6	7,4
Nu a necesitat inducție	32	39,1
Total	82	100,0

Indicațiile pentru operație cezariană.

În total, printre feții decedați in utero 12,2% au fost extrași prin intermediul operației cezariene. Vom menționa că această intervenție este în mare parte inevitabilă și se efectuează la indicații stricte urgente, precum decolarea precoce de placenta normal inserată, suferința fetală gravă, preeclampsia severă și eclampsia etc. (Fig. 2).

Excepția o reprezintă poziția transversă neglijată a fătului, atunci când operația destructivă pentru facilitarea nașterii (embriotomia) ar putea evita operația cezariană. Numai 2,4% (abs=2) de nașteri cu făt la termen decedat intrauterin au fost rezolvate *per vias naturalis* prin aplicarea manevrelor obstetricale destructive.

Fig. 1. Indicațiile pentru operație cezariană pe făt la termen decedat intrauterin

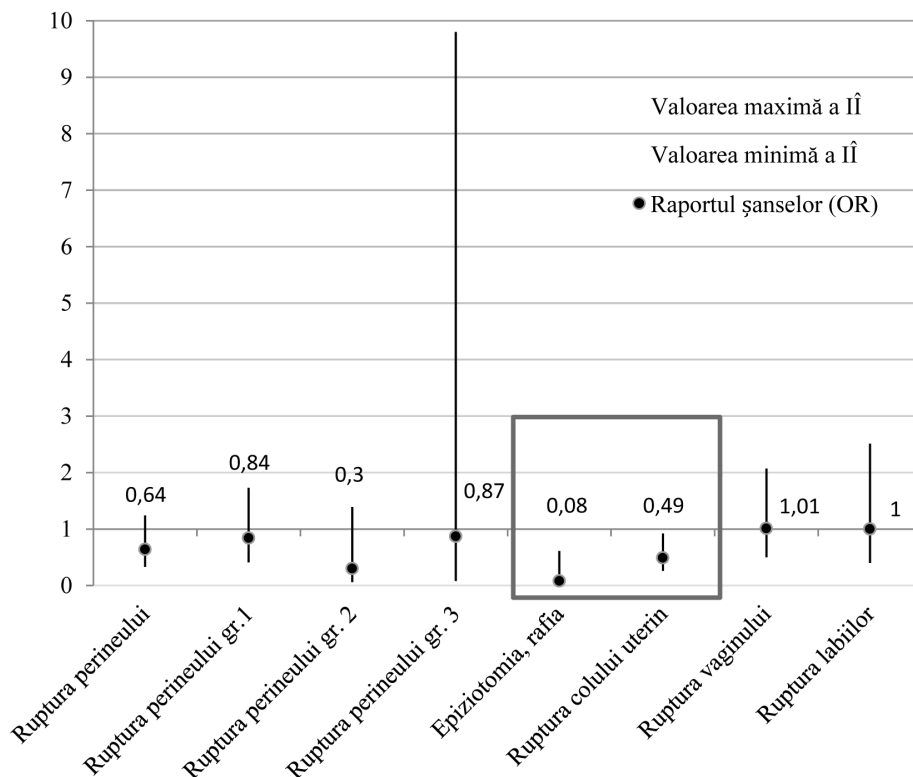
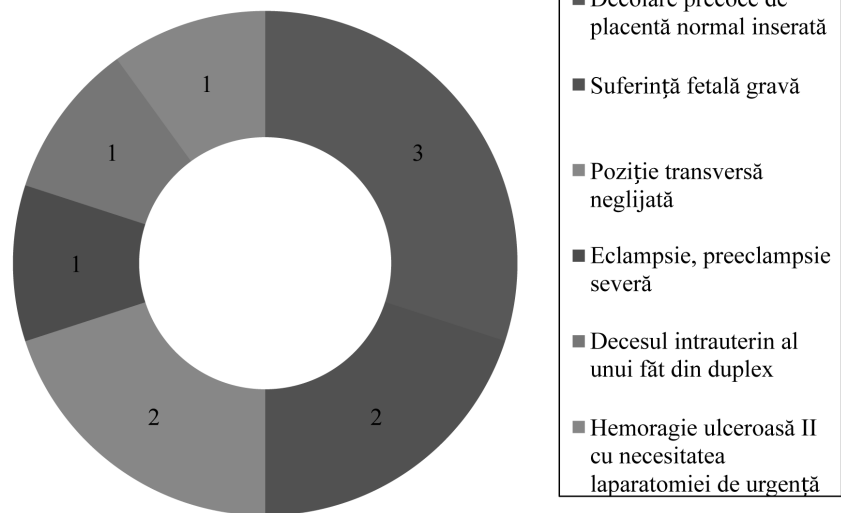


Fig. 2 Riscuri de traumatism obstetrical matern în naștere cu făt decedat "in utero"

Sistarea completă a funcției reproductive feminine după naștere cu făt mort intrauterin se întâlnește rar. Într-un singur caz s-a efectuat histerectomia după operație cezariană pe făt mort la termen ca tratament radical al hemoragiei în urma decolării precoce a placentei normal inserate.

Traumatismul obstetrical matern.

Am analizat consecințele nașterilor cu făt matur decedat intrauterin în aspectul traumatismului obstetrical matern. (tab.2). În cadrul studiului ne-am propus să răspundem la următoarea întrebare: ”Este nașterea cu făt la termen decedat intrauterin asociată cu traumatism obstetrical sporit?”. Pentru aceasta, am înaintat ipoteza alternativă: nașterile ce se termină cu caz de mortalitate la termen sunt asociate cu traumatism obstetrical matern. Dovada sau respingerea ipotezei necesită calcularea raportului șanselor utilizând tabelul de contingență (Fig. 2).

Un raport al șanselor mai mare de 1,0 ar putea sugera că nașterea ce se termină cu caz de mortalitate este asociată cu traumatism matern, însă prelucrarea statistică a datelor a demonstrat contrariul. Raportul șanselor tinde să aibă valoarea până 1,0 pentru majoritatea traumelor căilor de naștere, astfel decesul fătului ar putea fi numit ”un factor de protecție” în privința traumatismului în naștere. Însă intervalul de încredere este egal cu 1,0, astfel rezultatul este indiferent din punct de vedere statistic. Excepția o face epiziotomia (OR = 0,08, 95% ÎI 0,01-0,61), fiind un traumatism iatrogen, și lacerarea colului uterin de origine obstetricală. Aplicarea mai pe larg a epiziotomiei în grupul de nașteri cu feți vii este logic explicabilă prin utilizarea mai pe larg a extracției pneumatice în suferință fetală, facilitarea nașterii căpușorului în cazul prezentației pelviene ș.a. Riscul ca în timpul naș-

terii cu făt mort să se producă leziunea colului uterin este de 2 ori mai mic, în comparație cu nașterea cu un făt viu (OR=0,49, 95% 0,26-0,92). Cazuri de inversie sau ruptura uterină în sarcini cu făt mort ”in utero” nu au existat în perioada studiată. Ipoteza înaintată este respinsă.

Concluzii:

1. În mai mult de 85% de cazuri sarcinile complicate cu decesul intrauterin al fătului la termen sunt rezolvate *per vias naturalis*.

2. Nașterea cu deces intrauterin al fătului la termen nu este una mai traumatizantă pentru mamă în aspect obstetrical, în comparație cu nașterea cu feți vii.

3. Într-un procent mic efectuarea operației cezariene pe făt mort este inevitabilă, fiind impusă de interese materne (decolarea de placenta – 3,7%, eclampsia sau preeclampsia severă - 1,2%, poziția transversă neglijată-2,4%).

Recomandări: În cazul decesului intrauterin al fătului la termen nașterea *per vias naturalis* ar trebui să fie o metodă prioritară de rezolvare a sarcinii din considerentul că nu aduce în sine un traumatism obstetrical matern sporit, fapt confirmat prin prelucrarea statistică a datelor. Lărgirea indicațiilor pentru efectuarea procedeelor destructive cu scopul facilitării nașterii poate să reducă rata operației cezariene pe făt decedat intrauterin.

Bibliografie:

1. Jay E Lawn et al.. Stillbirth: Where? When? Why? How to make the data count? In: The Lancet. Stillbirths, April 2011, p. 49-64
2. Paladi Gh., Cernețchi O. Bazele Obstetricii Fiziologice. Manual. Vol. 1. Chișinău, Medicina, 2006, 566p.

Natalia Chiper, Marina Arama, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin
**PERSPECTIVE DE OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI
ASTMULUI BRONȘIC LA COPII ȘI MINIMALIZAREA CHELTUIELILOR**
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

PERSPECTIVES OF MANAGEMENT OPTIMIZATION OF ASTHMA AT CHILDREN AND REDUCING OF COSTS

Key word: asthma, disability, child.

Background: *Asthma is one of the most common chronic diseases of the children that can lead to disability. At the same time asthma is a major economic problem, being ranked first among chronic diseases due to the significant use of healthcare.*

Objective: *Estimation of the problems related to children bronchial asthma management in assessing disability and minimization of costs analysis.*

Materials and methods: *To assess the disability and health of children with asthma, a case-control study was conducted which included 300 children with asthma, children aged from 5-18 years, 150 children with disability grade and 150 children without disability grade. According to the National Clinical Protocol „Bronchial asthma in children”, the severity of the disease was assessed according to the clinical course, spirometry (FVC, FEV_p, PEF) and nitric oxide (NO) levels in the exhaled air. The economic analysis was carried out using the analysis of the minimum cost.*

Results: *The analysis of the primary medical documentation found that disability does not correlate with the severity of the disease. The reassessment of the severity of the disease according to the National Clinical Protocol determined that 48.0% of children suffering of severe persistent asthma, were conventionally called „children with asthma with potential disability risk”. The indicators of external breath function and nitric oxide (NO) in supplemented expired air have shown that only 26 (8.6%) children meet all the criteria for attributing disability. The cost minimization analysis contributed to an economic benefit in amount of 1,465,120 lei per year, which can be redistributed more efficiently for asthma sufferers.*

Conclusion: *Management optimization of bronchial asthma of children can contribute to an essential economic benefit that could be redistributed to provide the necessary free medicines that would keep control the disease and as a result will reduce the disability index.*

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ МЕНЕДЖМЕНТА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И МИНИМИЗАЦИЯ ЗАТРАТ

Ключевые слова: Бронхиальная астма, инвалидность, ребенок.

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, встречающихся у детей, которое может привести к инвалидности. В то же время астма является существенной экономической проблемой, занимая первое место среди хронических заболеваний из-за значительного использования здравоохранения.

Цель исследования: *Оценка проблем, связанных с менеджментом бронхиальной астмы у детей, установлением инвалидности и минимизацией затрат.*

Материалы и методы: *Для оценки здоровья и степени инвалидности детей с бронхиальной астмой было проведено исследование случай-контроль, в котором участвовало 300 детей с бронхиальной астмой. В соответствии с Национальным клиническим протоколом «Бронхиальная астма у детей» степень тяжести заболевания оценивалась по клиническому течению, данным спирометрии (FVC, FEV_p, PEF) и уровню оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Экономический анализ проводился с помощью анализа минимализации затрат.*

Результаты: *Анализ первичной медицинской документации показал, что инвалидность пациентов не коррелирует с тяжестью их заболевания. После переоценки степени тяжести заболевания в соответствии с Национальным клиническим протоколом, было установлено, что тяжелая БА у 48,0% пациентов, которые условно были названы «дети с потенциальным риском инвалидности». Данные спирометрии и уровень NO в выдыхаемом воздухе показали, что только 8,6% детей отвечают критериям присвоения инвалидности. Анализ мини-*

мизации затрат выявил возможную экономическую выгоду в размере 1 465 120 лей ежегодно, которые могут быть использованы с большей эффективностью как для пациентов, так и для государства.

Вывод: Оптимизация менеджмента бронхиальной астмы у детей может привести к существенной экономии средств, которые могут быть перераспределены на бесплатное обеспечение пациентов необходимыми для поддержания контроля над заболеванием лекарствами, и, как результат, уменьшится уровень инвалидности.

Introducere: Bolile cronice consumă cele mai multe resurse în cadrul sistemelor sanitare, implică numărul cel mai mare de pacienți, dar, totodată, reprezintă și rezervorul de unde se pot obține economii, mai ales în condițiile presiunilor financiare sub care se află sistemele de sănătate în ultimii ani.

Astmul bronșic este una dintre cele mai frecvente boli cronice întâlnite la copii care poate conduce la dizabilitate. Totodată AB reprezintă o problemă economică majoră, fiind clasat pe primele poziții în rândul bolilor cronice, din cauza utilizării semnificative a asistenței medicale [4, 5, 7, 9]. În Republica Moldova, conform situației din 01.01.2015, în structura cauzală a dizabilității prin patologia bronhopulmonară la copii cea mai mare cotă-parte revine astmului bronșic – 77,1%, din 1743 copii cu astm bronșic fiecare al 6-lea deține un anumit grad de dizabilitate.

Costurile financiare ale AB sunt dificil de calculat, având în vedere că boala implică atât costuri directe, reprezentate de medicamente, investigații, consultații, spitalizări, dar și costuri indirecte, mult mai dificil de cuantificat: dizabilitatea indusă de boală prevede concediile medicale, implicarea familiei în îngrijirea și susținerea bolnavului etc. Costurile pot fi suportate în proporții variabile de pacient și de familia acestuia, de sistemul sanitar (de exemplu, internările în spital) sau de societate (de exemplu, indemnizații de la Stat).

Analiza costurilor bolii nu este o evaluare economică clasică, deoarece nu se măsoară beneficiile obținute din resursele consumate, ci reprezintă o bază de date pentru o astfel de analiză. Valoarea sa este în măsurarea poverii economice și identificarea modului în care aceasta este distribuită între sistemul de sănătate și alte părți ale sectorului public – pacientul, familia și societatea ca un întreg [3].

Scopul: Estimarea problemelor legate de managementul astmului bronșic la copii în aprecierea dizabilității și analiza minimalizării cheltuielilor.

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, provenind 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 copii conform analizei documentației medicale primare (Carnetul de dezvoltare a copilului – formular

112/e), apoi s-a efectuat reevaluarea cazurilor conform Protocolului clinic național „Astmul bronșic la copii” (PCN-54, 2015). Aprecierea severității bolii s-a efectuat în baza datelor clinice, indicatorilor funcției respirației externe (FVC, FEV₁, PEF) și a indicelui oxidului nitric (NO) în aerul expirat, recomandat de ghidurile internaționale în calitate de marker al inflamației alergice a căilor respiratorii. Pentru evaluarea cheltuielilor statului s-a efectuat *analiza minimalizării cheltuielilor (cost-minimization analysis, CMA)* utilizând formula respectivă:

$$CMA = DC_2 - DC_1, \text{ unde:}$$

CMA – diferența cheltuielilor directe și indirecte actuale și estimative pentru copii cu dizabilități cauzate de astmul bronșic.

DC₁ – cheltuieli medicale directe și indirecte actuale suportate de stat pentru copii cu dizabilități cauzate de astmul bronșic.

DC₂ – cheltuieli medicale directe și indirecte estimative suportate de stat pentru copii cu dizabilități cauzate de astmul bronșic.

Rezultate și discuții. Dizabilitatea la copii în vârstă de până la 18 ani și la persoanele adulte este determinată de Consiliul Național pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă sau de structurile sale teritoriale, instituție subordonată Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale [1].

Stabilirea gradului de dizabilitate la un copil cu AB presupune că copilul are o evoluție severă a bolii, accese diurne frecvente, care conduc la limitarea activității fizice, accese nocturne frecvente și un răspuns insuficient la tratament. Starea „lipsei de control” al maladiei duce astfel la scăderea funcției pulmonare, cu instalarea insuficienței respiratorii, care, la rândul său, conduce în timp la deteriorarea funcționării organismului, la scăderea activității și participării copilului, a calității vieții și la dezvoltarea dizabilității.

Conform documentației medicale primare (Carnetul de dezvoltare a copilului – formular 112/e) a 150 de copii cu grad de dizabilitate cauzat de AB și a 150 fără dizabilitate, selectați după principiul caz-control, noi am stabilit că 72% din copii din lotul copiilor cu grad de dizabilitate sufereau de forma sever-persistentă a bolii. La fel în lotul de control, a fost diagnosticat un număr relativ mare de copii cu AB sever-persistent (22,7%). Observăm deci că dizabilitatea nu a corelat cu severitatea bolii. Se cunoaște faptul că evoluția bolii variază în timp și depinde nu numai de severitatea bolii de bază la momentul stabilirii diagnosticului, ci și de tratamentul de control al maladiei.

De aceea, am analizat fiecare caz în parte, pentru a aprecia severitatea maladiei în corespundere cu Protocolul clinic național (crize permanente, activitate fizică limitată, frecvența acceselor nocturne, valorile FEV₁ – volum expirator forțat într-o secundă și/sau PEF – fluxul expirator de vârf).

În urma reevaluării lotului sumar (300 copii cu AB) am stabilit că 48% copii sufereau de AB sever-persistent. Anume acești copii sunt candidați potențiali pentru oferirea unui grad de dizabilitate (numiți

în continuare, convențional, „copii cu AB cu risc potențial de dizabilitate”). Copiii suferinzi de AB moderat-persistent au constituit 1/3 (33,0%) din lotul de copii și copiii cu AB ușor-persistent și AB intermitent – 7,0% și 12,0%, respectiv. Copiii cu AB moderat-persistent, ușor-persistent și intermitent nu întrunesc argumente clinice pentru oferirea unui grad de dizabilitate (numiți în continuare, convențional, „copii cu AB fără risc de dizabilitate”), (Figura 1).

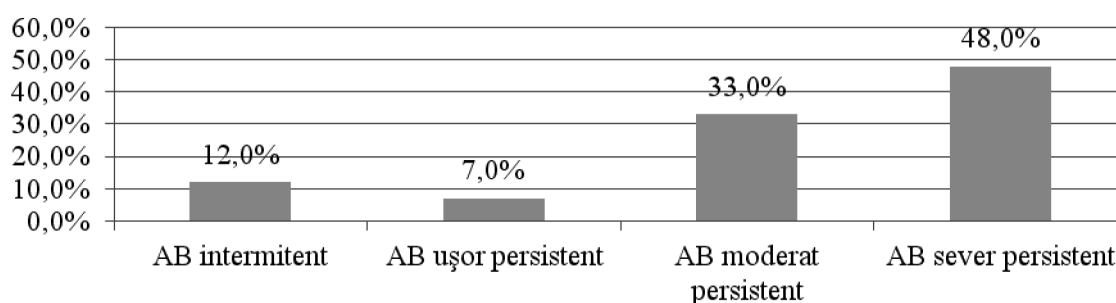


Fig. 1. Rezultatele reevaluării severității astmului bronșic la copiii cu AB conform PCN (%).

În acest context, ne-am propus de a reorganiza loturile de studiu, astfel ca toate cazurile de AB sever-persistent (în număr de 144 copii) să fie considerate drept cazuri cu risc potențial pentru dizabilitate, pentru a studia în continuare alte criterii care sunt necesare pentru a constata dizabilitatea unei persoane cu AB.

Astfel, analizând loturile nou-formate sub aspectul nivelului de control al maladiei, am observat că în lotul copiilor cu risc potențial de dizabilitate proporția

copiilor cu AB necontrolat era cert mai mare comparativ cu lotul fără risc de dizabilitate (80,6% contra 65,4%, $p < 0,05$; respectiv în cele două loturi). Copiii cu astm parțial controlat erau în număr mai mare, comparativ cu lotul I de studiu (19,4% contra 13,9%, $p < 0,05$; respectiv) și evident numărul copiilor cu AB controlat era net inferior printre cei cu grad de dizabilitate, totuși 8 (5,6%) copii cu AB controlat aveau grad de dizabilitate (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Repartizarea copiilor cu astm bronșic conform nivelului de control (%)

	Copii cu AB cu risc potențial de dizabilitate			Copii cu AB fără risc de dizabilitate			P
	abs.	%	IC	abs.	%	IC	
AB controlat	8	5,6	2,4-10,7	24	15,4	10,0-21,9	$p < 0,001$
AB parțial controlat	20	13,9	8,7-20,6	30	19,2	1,3-26,1	$p < 0,05$
AB necontrolat	116	80,6	72,4-86,1	102	65,4	57,0-72,4	$p < 0,05$

Ținând cont de faptul că, actualmente, în RM dizabilitatea prin astm bronșic la copii se stabilește în baza datelor clinico-anamnestice, dar și în funcție de indicii funcționali ce reflectă funcția respirației (funcția respirației externe), am efectuat o analiză comparativă a parametrilor (PEF, FEV₁, FVC) menționați la copiii

celor două loturi de studiu.

În studiul prezent, valoarea medie redusă a indicilor menționați la copiii cercetați s-a evidențiat în lotul copiilor cu prezența riscului de dizabilitate, $p < 0,001$, (Tabelul 2).

Tabelul 2.

Valorile medii ale indicilor funcționali la copiii cercetați

Indicii	Copii cu AB cu risc potențial de dizabilitate		Copii cu AB fără risc de dizabilitate		P
	M±ES	Min-max	M±ES	Min-max	
FEV₁	49,3±1,1	31-99	77,1±1,2	39-100	$p < 0,001$
PEF	65,4±1,2	30-99	85,2±1,5	40-100	$p < 0,001$
FVC	69,7±1,3	35-98	83,6±1,4	45-110	$p < 0,001$

Totodată, conform datelor obținute, obstrucția de grad sever a bronhiilor (FEV_1 și/sau $PEF < 60\%$) a fost determinată în 93,1% cazuri în lotul copiilor cu risc de dizabilitate și 3,2% la copiii fără risc de dizabilitate, $p < 0,001$). Obstrucția de grad mediu a bronhiilor (indicii spiromografici FEV_1 și/sau $PEF 60-80\%$) predo-

mina în lotul copiilor cu AB fără risc de dizabilitate – 58,3% din cazuri, la copiii cu AB cu risc de dizabilitate a constituit 6,9% din cazuri, $p < 0,001$). Spirografia de tip normal (indicii spiromografici FEV_1 și/sau $PEF > 80\%$) s-a înregistrat la 60 din copiii lotului fără risc de dizabilitate (38,5%), (Tabelul 3).

Tabelul 3.

Gradul de obstrucție bronșică la copiii cu AB în funcție de dizabilitate

Indicii	Copii cu AB cu risc potențial de dizabilitate		Copii cu AB fără grad de dizabilitate		P
	abs.	%	abs.	%	
FEV_1 și/sau $PEF > 80\%$	0	0	60	38,5	$p < 0,001$
FEV_1 și/sau $PEF 60-80\%$	10	6,9	91	58,3	$p < 0,001$
FEV_1 și/sau $PEF < 60\%$	134	93,1%	5	3,2	$p < 0,001$

Astfel, doar 134 (45,0%) copii din lotul total de copii întrunesc criteriile clare de dizabilitate – AB sever persistent, necontrolat și cu funcția respiratorie externă dereglată.

Aceste date au fost suplimentate cu un marker al gradului de inflamație în arborele bronșic – *Oxidul nitric* (NO) în aerul expirat, care nu se utilizează tradițional în practica medicală din țară, metoda fiind implementată în premieră în cadrul acestui studiu.

NO în aerul expirat a fost măsurat la copiii cu AB

sever persistent, 44,4% dintre aceștia au prezentat valori mai mari decât normele (valorile normale pentru vârsta pediatrică variază între 5 și 25 ppb).

Conform datelor mai multor cercetători concentrația NO este predictivă pentru răspunsul la corticoterapia inhalatorie, scăzând pe măsura administrării acesteia [6].

Totodată 35 (25,9%) copii au prezentat valori NO mai mari decât nivelul normal, chiar pe fond de tratament, (Tabelul 4).

Tabelul 4.

Nivelul de NO în aerul expirat la copiii cu AB în funcție de respectarea tratamentului de bază cu CSi

NO	Copii cu AB ce nu primesc tratament de bază cu CSi		Copii cu AB ce respectă tratamentul de bază cu CSi		X ²	P
	abs.	%	abs.	%		
$NO < 25ppb$	5	3,7	70	51,9	23,63	$P < 0,001$
$NO > 25ppb$	25	18,5	35	25,9		
$NO < 35ppb$	13	9,6	79	58,5	10,94	$P < 0,001$
$NO > 35ppb$	17	12,6	26	19,3		

Nivelul $NO > 35$ ppb în aerul expirat, pe fond de tratament cu CSi, semnifică absența răspunsului la tratament, respectiv persistența procesului inflamator (Clinical Practice Guidelines On Interpretation of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) Levels; 2011).

Valori $NO > 35$ ppb în aerul expirat, pe fond de tratament cu CSi (Tabelul 4.4) s-au determinat la 26

copii (19,3 %), ceea ce indică un răspuns dificil la tratament și, deci, o formă severă de astm. Acest rezultat vine în continuarea recomandărilor actuale de utilizare a valorilor NO în aerul expirat, pentru a estima responsivitatea la corticosteroizi (Figura 2).

Aplicând funcția statistică pentru a evalua corelația dintre valoarea NO în aerul expirat la copiii cu AB și tratamentul de bază cu CSi, am determinat o core-



Fig. 2. Valorile NO în aerul expirat la copiii cu AB cu și fără tratament

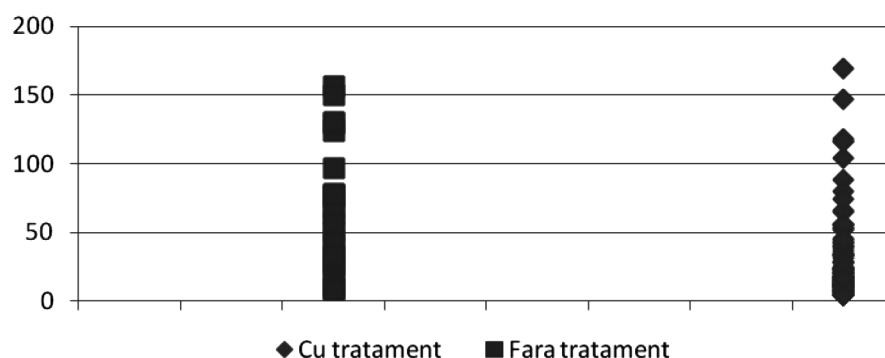


Fig. 3. Corelația dintre valorile NO în aerul expirat și controlul astmului bronșic la copii în funcție de tratamentul de bază cu CSi.

lare directă proporțională dintre acești indicatori – tratamentul sistematic cu CSi scade valorile NO în aerul expirat ($r = 0,35$; $p < 0,001$) (Figura 3). Deci, putem concluziona că NO în aerul expirat ar putea fi utilizat drept indicator în monitorizarea controlului maladiei la copilul cu AB, precum și pentru evaluarea complianței la indicațiile terapeutice.

Analiza acestor date demonstrează că din lotul sum-mar de copii cu AB incluși în studiu, în final, doar 26(8,6%) copii au manifestat valori înalte de NO în aerul expirat, ceea ce indică persistența simptomelor clinice severe și lipsa controlului asupra maladiei.

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că doar 26 de copii întrunesc toate criteriile pentru atribuirea gradului de dizabilitate: funcția respirației externe deteriorată, evoluție severă necontrolată a maladiei, confirmată prin biomarkerii de inflamație bronșică.

La o eventuală reducere a indicelui de dizabilitate cauzat de astmul bronșic de la 16,6% la 8,6% s-ar obține economii semnificative cu optimizarea repartizării resurselor financiare pentru copiii cu AB. De aceea, am efectuat evaluarea comparativă a cheltuielilor

actuale de către stat (a 290 copii cu grad de dizabilitate, conform statisticilor oficiale) și a cheltuielilor estimative (a 150 copii cu grad de dizabilitate, obținute în urma reevaluării din studiu) utilizând analiza minimalizării cheltuielilor conform formulei, luând în considerare următoarele cheltuieli medicale directe și indirecte:

- Cheltuieli pentru medicamente (directe), având în vedere faptul că prețul de achiziție al unui aerosol *Flixotide* (120 doze de 50 mg) este de 242 lei (conform datelor farmaciei clinice a IMSP IMC pentru anul 2016).

- Cheltuieli de asistență medicală (directe) – spitalizarea în secția de alergologie a IMSP IMC în cazul exacerbărilor AB, luând în considerare costul unui „caz tratat” egal cu 3400 lei (conform „Contractului de prestare a serviciilor medicale în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală” dintre IMSP IMC și CNAM, nr. 05-08/312 din 31.12.2015).

- Indemnizațiile de la stat (indirecte) pentru diferit grad de dizabilitate (media indemnizației în baza informației oferite de către participanții în studiu).

Tabelul 7.

Cheltuieli estimative comparative suportate de stat pentru copiii cu dizabilități cauzate de astmul bronșic.

Capitol cheltuieli	Nr. pacienți cu grad de dizabilitate conform statisticilor oficiale (n= 290)	Nr. pacienți cu grad de dizabilitate conform studiului (n=150)
Media indemnizații pe lună (583), anual	2.028840	1.049.400
Cheltuieli pentru medicamente (242 lei/flacon x 6 fl/an)	421.080	217.800
Internare în spital (2 ori x 7,5 zile x 144 lei/zi)	626.400	324.000
Total	3.086.320	1.621.200
Diferența	1.465.120	

Analizând datele prezentate în tabelul 7, se constatăm o posibilitate de reducere a resurselor financiare de stat. Estimările efectuate arată că, anual, statul cheltuie cel puțin 3 mln de lei pentru a acoperi costurile pentru plata indemnizațiilor, medicamente (CSi - cor-

ticosteroizi inhalatori), cheltuieli legate de spitalizările celor în jur de 290 de copii cu grad de dizabilitate cauzată de AB (conform statisticilor oficiale) (Tabelul 7). Substituind cifrele în formula respectivă, am obținut minimalizarea cheltuielilor cu 1.465.120 lei anu-

al, deci, beneficiul economic constituie **1.465.120 lei** anual. Aceste resurse vor putea fi redirecționate pentru asigurarea cu medicamente compensate necesare pentru controlul maladiei și reducerea cazurilor de astm bronșic sever. Controlul maladiei va avea ca rezultat îmbunătățirea funcției pulmonare care, la rândul său, conduce în timp la îmbunătățirea calității vieții și va oferi posibilități de reducere a indicelui dizabilității, el căpătând valori ce corespund realității și sunt în concordanță cu nivelul raportat de alte țări.

Concluzie: Optimizarea managementului astmului bronșic la copii poate contribui la un beneficiu economic esențial care ar putea fi redistribuit pentru asigurarea bolnavilor cu medicamentele necesare gratuit. Tratamentele corecte contribuie la menținerea controlului maladiei și, ca rezultat va reduce indicele dizabilității.

Bibliografie:

1. Hotărârea Guvernului nr.65 din 23.01.2013 "Cu privire la determinarea dizabilității și capacității de muncă", Monitorul Oficial Nr. 18-21 din 25.01.2013, art. Nr 104.
2. Hotărârea Guvernului Nr. 688 din 20.06.2006 "Cu

privire la Expertiza Medicală a Vitalității", Monitorul Oficial Nr. 98-101 din 30.06.2006, art. 740.

3. Bahadori K. et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*, 2009, vol. 9, p. 24.

4. Gergen P. J. Understanding the economic burden of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, vol. 107 (5 Suppl), p. 445-S448.

5. Morgan M., Khan D. Asthma: epidemiology, burden and quality of life. *Adv Psychosom Med*, 2003, vol. 24, p. 1-15.

6. Selb M. et al. A guide on how to develop an international classification of functioning, disability and health core set. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015, vol. 51(1), p. 105-117.

7. Sennhauser F., Braun-Fahrlander C., Wildhaber J. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev*, 2005, vol. 6(1), p. 2-7.

8. Yao T.C. et al. Exhaled nitric oxide discriminates children with and without allergic sensitization in a population-based study. In: *Clin Exp Allergy*, 2011, vol. 41, p. 556-564.

9. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>.

© Maria Manceva, M. Rotaru

Maria Manceva, M. Rotaru
**PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI TRAVALIULUI ȘI PERIOADEI PUERPERALE
LA GRAVIDELE CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI ÎN FUNCȚIE
DE METODA DE PREINDUCȚIE A NAȘTERII**

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

SUMMARY

PARTICULARITIES OF LABOR AND PUERPERAL PERIOD IN PREGNANT WOMEN WITH THE INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION SYNDROME (IUGRS) ACCORDING TO THE METHOD OF PRE-INDUCTION OF THE BIRTH

Key words: Mifepristone, Misoprostol, Intrauterine Growth Retardation (IUGR)

Objective: *The evaluation of particularities of the evolution of labor and the puerperal period in women with the Intrauterine Growth Retardation Syndrome (IUGRS) according to the pre-induction method of birth.*

Study design: *In prospective study were included 248 women with IUGRS, which in dependence of the method of cervix preparation, were divided into 3 groups: I (basic) - 82 patients, whom had been appointed mifepristone, II (comparison) - 82 patients whom have been appointed misoprostol, III (control) - 84 patients who gave birth to sinister. Groups of patients were omogene for comparison.*

Results: *The use of mifepristone for pre-induction contributes to a decrease in the total duration of birth compared to spontaneous birth (baseline 406.07 ± 16.32 min vs. 464.91 ± 13.16 min in spontaneous delivery), reduces the incidence of abnormal uterine contractions: 5 ($6.1 \pm 2.64\%$) versus 7 ($8.54 \pm 3.08\%$) in the comparison group and 13 ($15.48 \pm 3.95\%$) in the control group did not condition the increase in the rate of surgery cesarean compared to spontaneous birth ($RR = 1.08$, $95\% CI = 0.67-1.74$). At the same time, pre-induction with*

mifepristone is accompanied by a lower rate of OC compared to pre-induction with misoprostol (RR = 0.60, 95% CI - 0.34-1.05 $p < 0.05$).

Conclusion: The study of the action of mifepristone and misoprostol on the progression and outcome of the mother's birth allowed us to conclude that the pre-induction of mifepristone birth is not accompanied by the risk of performing the caesarean section (RR = 1.08, 95% CI = 0.67-1.74) unlike misoprostol (RR = 1.55, 95% CI = 1.14-2.11); Also, mifepristone does not cause maternal complications. The results of pre-induction births with mifepristone were comparable to spontaneous births.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ПРЕИНДУКЦИИ.

Ключевые слова: Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУРП), мифепристон, мизопроустол.

Цель исследования: оценить особенности течения родов и послеродового периода у женщин с синдромом задержки внутриутробного развития плода в зависимости от метода преиндукции родов.

Дизайн исследования: для достижения этой цели было проведено проспективное исследование. В исследование включены 248 случаев родов с СЗВУРП на сроке 28-36 + 6 недель беременности. Все случаи были разделены на 3 группы в зависимости от метода преиндукции родов: I группа основная – 82 пациентки с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мифепристоном, II группа сравнения - 82 пациентки с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мизопроустолом, III группа контроля - 84 пациентки с СЗВУРП, которые родили самопроизвольно.

Результаты: использование мифепристона для преиндукции способствует уменьшению общей продолжительности родов по сравнению со спонтанными родами (в I группе $406,07 \pm 16,32$ мин против $464,91 \pm 13,16$ мин в III группе), снижает частоту аномалии сократительной деятельности матки: 5 (6,1 ± 2,64%) против 7 (8,54 ± 3,08%) в группе сравнения и 13 (15,48 ± 3,95%) в контрольной группе, не увеличивает частоту кесарева сечения по сравнению со спонтанными родами (RR = 1,08, 95% ДИ = 0,67-1,74). В то же время преиндукция мифепристоном сопровождается более низкой частотой кесарева сечения по сравнению с преиндукцией мизопроустолом (RR = 0,60, 95% ДИ - 0,34-1,05, $p < 0,05$).

Заключение: Изучение действия мифепристона и мизопроустола на развитие и исход родов у пациенток с СЗВУРП позволило сделать вывод о том, что преиндукция мифепристоном не повышает риск проведения кесарева сечения (RR = 1,08, 95% ДИ = 0,67 -1,74) в отличие от мизопроустола (RR = 1,55, 95% CI = 1,14-2,11); Кроме того, мифепристон не ведет к росту материнских осложнений. Результаты родов с преиндукцией мифепристоном были сопоставимы со спонтанными родами.

Actualitate. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului (RDIUF) se referă la cea mai importantă grupă de complicații ale perioadei perinatale. Acesta sporește morbiditatea și mortalitatea feților și nou-născuților și condiționează un nivel înalt de nașteri prin operație cezariană [1]. În literatura medicală există o mulțime de publicații dedicate RDIUF, însă unele aspecte ale problemei nu sunt studiate în întregime [2,3,4]. Conduita nașterii cu RDIUF depinde de indicii investigațiilor prenatale, de starea mamei, pregătirea căilor de naștere și de termenul de sarcină [5,6].

Pornind de la aceste constatări am format **scopul** studiului prezent: evaluarea particularităților evoluției travaliului și a perioadei puerperale la gravidele cu RDIUF în funcție de metoda de preinducție a nașterii folosită.

Material și metode.

În vederea realizării acestui scop a fost efectuat un studiu prospectiv. Grupul de cercetare a constituit din 248 de cazuri – femei gravide la care s-a determinat RCIUF în termene de sarcină 28-36⁺⁶s.a. și care au născut în IMSP IMȘiC. **Criteriile de includere în**

studiu: Vârsta 15-45 ani, termenul de sarcină 28-36⁺⁶ s.a., RCIUF gr I – II la făt, căile de naștere biologice nepregătite, prezența indicațiilor pentru rezolvarea sarcinii pretermen, acordul pacientei pentru utilizarea metodei, sarcină monofetală, prezentație craniană, lipsa semnelor de detresă respiratorie la făt, flux diastolic normal sau insuficiență circulatorie gr.I - II. Astfel cazurile (N=248) au fost eșalonate în 3 grupuri de studiu în funcție de metoda de preinducție a nașterii folosită: grupul I – 82 de paciente cu RCIUF la care preinducția nașterii s-a efectuat cu mifepriston, grupul II de comparație – 82 de paciente cu RCIUF la care preinducția nașterii s-a efectuat cu misoprostol, grupul III de control – 84 de paciente care au născut de sine stătător.

Pentru a efectua analiza evoluției travaliului și perioadei puerperale la pacientele incluse în studiu au fost utilizate următoarele metode de cercetare: metoda interviului, metoda de anchetă, examenul clinic, examenul obstetrical, examenul instrumental.

Indicii statistici au fost calculați utilizând Baza de date EXCEL 2013, SPSS computer software (SPSS

Version 13 for Microsoft Windows, SPSS Inc.). Datele au fost analizate prin folosirea statisticii descriptive: rezultatele exprimate în termeni medii, deviație standardă, Student Test, EpiInfo7 (Stat Calc) și analizate conform normelor statistice impuse de biostatistica medicală.

Rezultatele studiului Apreciind particularitățile clinice ale debutului travaliului, noi am stabilit că scurgerea prematură a lichidului amniotic a avut loc în mai mult de 50% cazuri din loturile studiate, fără diferențe statistic semnificative între loturi. Astfel, în lotul de bază această complicație a fost diagnosticată în 54,88±5,50 % cazuri, în lotul de comparație în 63,41±5,32%, iar în lotul de control în 51,19±5,45 % cazuri. Studiul caracterului activității de naștere a evidențiat că la majoritatea pacientelor travaliul a decurs fără dereglarea funcției contractile uterine. Insuficiența forțelor de contracție a fost diagnosticată în 5 (6,1±2,64%) cazuri în lotul de bază, în 7 (8,54±3,08%) cazuri în lotul de comparație, cu lipsa diferenței statistic veridice între loturi

($p_{1-2}>0,05$) și în 13 (15,48±3,95%) cazuri din lotul de control cu diferență semnificativă între L_1 și L_3 ($p_{1-3}<0,05$). Conform studiului dat, la administrarea *mifepristonului* și misoprostolului, scade necesitatea administrării suplimentare a uterotonicelor (oxitocina). Dimpotrivă, *mifepristonul* contribuie la reducerea riscului și a frecvenței apariției insuficienței forțelor de contracție uterine, datorită măririi sensibilității miometrului către oxitocina endogenă. [7].

Disfuncția activității de naștere a predominat în lotul de comparație (4,88 ±2,40%), în lotul de control constituind 2,38±1,66 %, iar în lotul de bază această complicație nefiind depistată. Semne de hiperstimulare a nașterii au fost observate numai în lotul de comparație, în număr total de 8 cazuri (9,76±3,28%,

$p<0,01$). Hemoragie patologică în naștere în urma decolării de placentă normal inserată s-a dezvoltat în 2 (2,44±1,70%) cazuri în lotul de comparație, iar în legătură cu acest fapt a fost efectuată operația cezariană în mod urgent. În celelalte loturi această complicație nu a fost diagnosticată. În urma aprecierii stării intranatale a fătului s-a depistat că mai frecvent hipoxia fetală în naștere a fost diagnosticată în lotul la care s-a administrat misoprostol – 18 (21,95±4,57%, $p<0,05$) cazuri, în comparație cu lotul la care s-a folosit *mifepristonul* – 8 (9,76±3,28%) cazuri și în lotul de control – 8 (9,52±3,20%) cazuri, fiind condiționată în general de dereglarea funcției de contracție a uterului.

Ruptura colului uterin de gradele I și II a fost diagnosticată de 3 ori mai frecvent la pacientele din lotul de control, decât în caz de administrare a *mifepristonului*, și anume în 17,86±4,18% vs 6,1±2,64% cazuri ($p<0,05$). În lotul cu administrarea misoprostolului ruptura colului uterin a complicat nașterea în 10,98±3,45% cazuri, fără diferențe semnificative statistic între loturi ($p>0,05$). Datele obținute de noi confirmă acțiunea pozitivă (benefică) a acestui anti-gestagen asupra schimbărilor structurale ale colului uterin și coincid cu datele din literatura de specialitate [8]. Ruptura vaginului s-a înregistrat în 14,63±3,90% cazuri în lotul de bază, în 17,07±4,15% cazuri în lotul de comparație și în 20,24±4,38% cazuri în lotul de control, fără diferențe statistic semnificative între loturi ($p>0,05$) (Figura 1).

Analizând procesul de naștere, am determinat că majoritatea gravidelor din loturile studiate au născut pe cale naturală. Nașterea a avut loc pe cale vaginală la 72 (87,80±3,61%) paciente din lotul de bază vs 78 (92,86±2,81%) din lotul de control (RR=0,768, 95% ÎI – 0,5074-1,162, $p>0,05$), vs 62 (75,61±4,74%) din

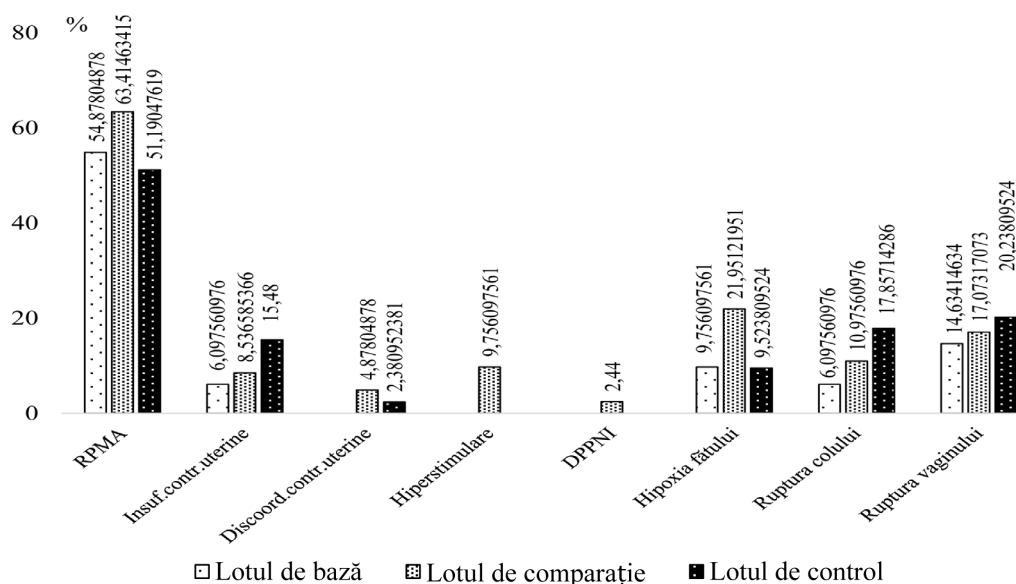


Fig. 1. Complicațiile nașterii la parturientele incluse în studiu (%).

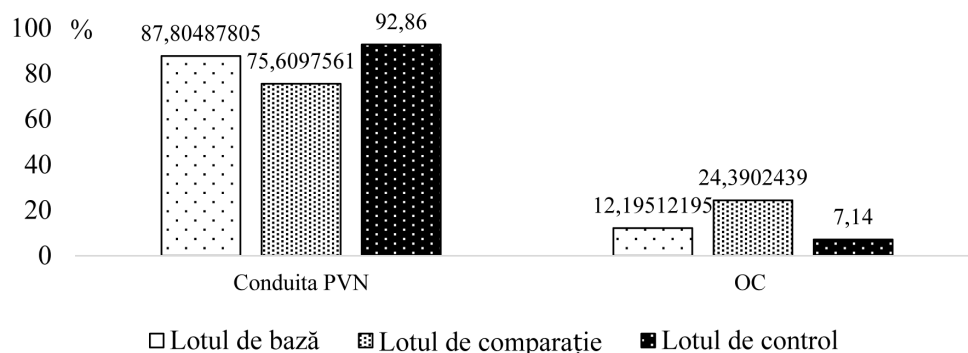


Fig. 2. Conduita nașterii la pacientele din loturile studiate (%).

lotul de comparație (RR=1,612, 95% ÎÎ – 0,9489-2,738, p<0,05).

Nașterea a fost rezolvată prin operație cezariană în mod urgent la 10 (12,20±3,61%) femei din lotul de bază vs 20 (24,39±4,74%) parturiente din lotul de comparație (RR=0,768 95% ÎÎ –0,5074-1,162, p>0,05), vs 6 (7,14±2,81%) din lotul de control (RR=1,014, 95% ÎÎ – 0,6349-1,6191, p>0,05) (Figura 2).

Am constatat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic dintre rezultatele obținute în lotul de comparație și lotul de control, și anume: în cazul utilizării misoprostolului cu scop de preinducere a nașterii, de cele mai dese ori nașterile se terminau prin operația cezariană, în comparație cu nașterile a căror travaliu debuta de sine stătător (RR=1,737, 95% ÎÎ – 1,312-2,3, p<0,01) (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Rata nașterilor pe cale vaginală și prin operația cezariană în loturile studiate

Criteriu	Riscul relativ (RR)								
	RR ₁₋₂	95%ÎÎ	p ₁₋₂	RR ₁₋₃	95%ÎÎ	p ₁₋₃	RR ₂₋₃	95%ÎÎ	p ₂₋₃
Conduita PVN	1,612	0,9489-2,738	<0,05	0,768	0,5074-1,162	>0,05	0,5757	0,4348-0,7623	<0,01
OC	0,6204	0,3652-1,054	<0,05	1,302	0,8603-1,971	>0,05	1,737	1,312-2,3	<0,01

Printre indicațiile pentru operație cezariană în lotul de control au prevalat travaliul patologic (7,14±2,81%) și hipoxia fetală (4,76±2,32%). În urma administrării mifepristonului hipoxia fătului, în 6,10±2,64% cazuri, și ineficiența preinducției travaliului, în 9,76±3,2 8% cazuri, au servit drept indicație pentru terminarea

nașterii prin operație cezariană (Tabelul 2). În lotul cu administrarea misoprostolului indicațiile principale pentru operație cezariană au fost: ineficiența preinducției travaliului (20,73±4,48%), hipoxia fătului (7,32±2,88%), DPPNI (2,44±1,70%).

Tabelul 2.

Indicațiile pentru operație cezariană la pacientele din loturile studiate (abs; %)

Criteriu	L ₁ (n ₁ =82)		L ₂ (n ₂ =82)		L ₃ (n ₃ =84)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Ineficiența preinducției travaliului	8	9,76±3,28**	17	20,73±4,48	0	-
Hipoxia fătului	5	6,10±2,64	6	7,32±2,88	4	4,76±2,32
Insuficiența forțelor de contracție	0	-	0	-	6	7,14±2,81
DPPNI	0	-	2	2,44±1,70	0	-

Notă: * - L₁/L₂: * - p>0,05, ** - p<0,05, *** - p<0,01, **** - p<0,001

- L₁/L₃: # - p>0,05, ## - p<0,05, ### - p<0,01, #### - p<0,001

& - L₂/L₃: & - p>0,05, && - p<0,05, &&& - p<0,01, &&&& - p<0,001

În timpul nașterii PVN, diferențe mari ale volumului hemoragiei nu au fost înregistrate, în lotul de bază acesta a constituit 254,861±7,80 ml, în lotul de

comparație 308,065±27,80 ml, iar în lotul de control 253,205±5,16 ml. Volumul total al pierderii de sânge după nașterea prin operație cezariană în toate

cazurile studiate nu a depășit volumul fiziologic, dar au fost semnalate diferențe statistic semnificative din-

tre lotul de bază (595 ±17,96 ml) și cel de comparație (665±12,88 ml) (p<0,01) (Tabelul 3).

Tabelul 3.

Pierderea de sânge în naștere la parturientele din loturile studiate

Pierderea de sânge (ml)	L ₁ (n ₁ =82)	L ₂ (n ₂ =82)	L ₃ (n ₃ =84)
	X ± ES	X ± ES	X ± ES
După naștere PVN	254,861±7,80*	308,065±27,80 ^{&}	253,205±5,16 [#]
După OC	595 ±17,96***	665±12,88 ^{&}	683,333±68,38 [#]

Notă: * - L₁/L₂: * - p>0,05, ** - p<0,05, *** - p<0,01, **** - p<0,001
 # - L₁/L₃: # - p>0,05, ## - p<0,05, ### - p<0,01, #### - p<0,001
 & - L₂/L₃: & - p>0,05, && - p<0,05, &&& - p<0,01, &&&& - p<0,001

Studiul acțiunii metodelor propuse de preinducție asupra evoluției procesului de naștere a demonstrat că pe fundalul administrării atât a *mifepristonului* cât și a misoprostolului are loc micșorarea duratei totale a procesului de naștere, comparativ cu lotul de control. Mai scurtă a fost perioada I de naștere: în lotul de bază ea constituind în medie 372,43±15,80 min, în lotul de comparație 352,10±16,26 min, iar în lotul de control acest parametru a fost de 429,69±12,93 min, (p<0,001), ceea ce indică un timp satisfăcător de deschidere a colului uterin în procesul de naștere (Tabelul 4). Durata perioadei de expulzie în lotul cu administrare a misoprostolului (19,71±0,97 min) a fost semnificativ mai scurtă decât în lotul de control

(25,72±1,48 min, p<0,001) și fără diferențe semnificative, comparativ cu lotul de bază (22,94±1,42 min, p>0,05). Durata perioadei a III-a a procesului de naștere în loturile comparate nu a diferit statistic semnificativ: lotul de bază (10,76±0,99 min), lotul de comparație (11,02±1,02 min), lotul de control (9,5±0,78 min) (p>0,05).

În urma analizei efectuate se observă micșorarea semnificativă a duratei totale de naștere în ambele loturi cu pregătirea căilor de naștere: lotul de bază (406,07±16,32 min) și lotul de comparație (382,5±16,41 min) vs lotul de control (464,91±13,16 min) (p₁₋₂>0,05, p₁₋₃<0,01, p₂₋₃<0,001).

Tabelul 4.

Durata travaliului în loturile investigate

Criteriul	L ₁ (n ₁ =82)	L ₂ (n ₂ =82)	L ₃ (n ₃ =84)
	X ± ES	X ± ES	X ± ES
Durata totală a nașterii, min	406,07±16,32*	382,5±16,41 ^{&&&&}	464,91±13,16 ^{###}
Perioada I, min	372,43±15,80*	352,10±16,26 ^{&&&&}	429,69±12,93 ^{###}
Perioada II, min	22,94±1,42*	19,71±0,97 ^{&&&&}	25,72±1,48 [#]
Perioada III, min	10,76±0,99*	11,02±1,02	9,5±0,78 [#]

Notă: * - L₁/L₂: * - p>0,05, ** - p<0,05, *** - p<0,01, **** - p<0,001
 # - L₁/L₃: # - p>0,05, ## - p<0,05, ### - p<0,01, #### - p<0,001
 & - L₂/L₃: & - p>0,05, && - p<0,05, &&& - p<0,01, &&&& - p<0,001

Perioada post-partum la majoritatea pacientelor din lotul de bază, din lotul de comparație și din lotul de control a decurs fără complicații.

Pacientele cărora li s-a administrat *mifepriston* cu scop de preinducție a nașterii nu au dezvoltat complicații septice, iar în urma administrării de misoprostol s-a înregistrat un caz de complicație septică (1,22±1,21%) și trei cazuri (3,57±2,02%) în lotul de control, însă diferențe statistic semnificative între loturi nu s-au determinat (p>0,05) [9].

Hemoragia post-partum a apărut în 5 cazuri (6,10±2,64%) în lotul de paciente cărora li s-a administrat misoprostol, dar în celelalte două loturi această complicație nu a avut loc. Examenul cu ultrasunete

efectuat la a 3-a zi după naștere a depistat resturi placentare în 6 (7,32±2,88%) cazuri din lotul de bază, în 27 (31,71±5,14%) cazuri din lotul de comparație (p<0,001) și în 11 (13,10±3,68%) cazuri în lotul de control (p<0,01). Cu scop de tratament, în aceste cazuri, a fost efectuată vacuum-aspirația electrică a cavității uterine. Constatăm că după utilizarea *mifepristonului* în perioada post-partum s-au determinat mai puține cazuri de resturi placentare decât în lotul de comparație (RR=0,32, 95% ÎI – 0,15-0,67 p<0,001). Subinvoluția uterului s-a dezvoltat în 4 (4,88±2,38%) cazuri în lotul de bază, în 7 (8,54±3,09%) cazuri în lotul de comparație și în 2 (2,38±1,66%) cazuri în lotul de control, fără diferențe statistic semnificative

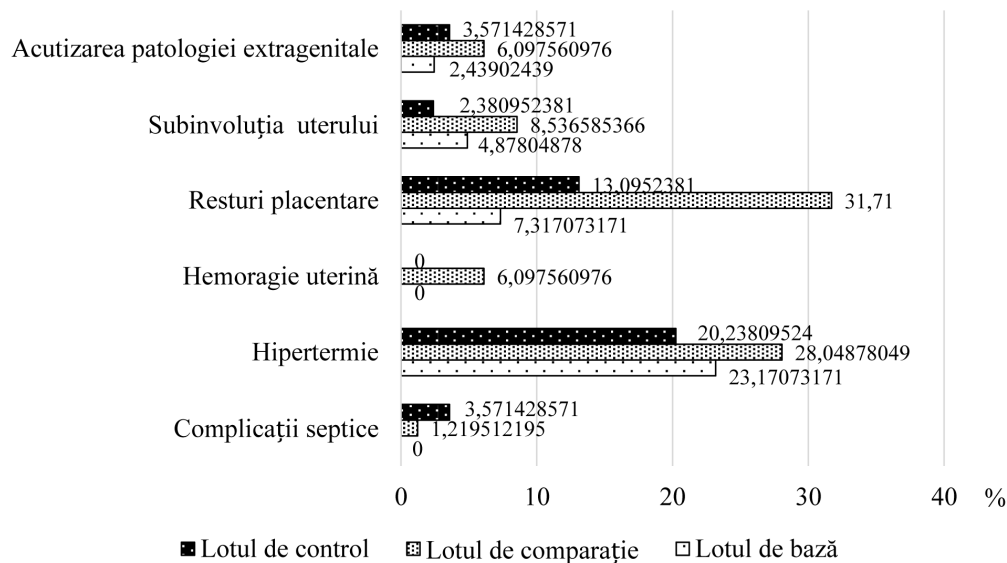


Fig. 3. Complicațiile perioadei post-partum în cadrul loturilor studiate (%).

între loturi. Acutizarea patologiei extragenitale în perioada post-partum în toate cele trei loturi s-a determinat în cazuri unice, fără diferențe statistice semnificative, ceea ce demonstrează lipsa impactului negativ al programării nașterii asupra patologiei extragenitale (Figura 3) [9].

Concluzii:

1. Utilizarea *mifepristonului* pentru preinducție contribuie la micșorarea duratei totale a nașterii, comparativ cu nașterea spontană (lotul de bază 406,07±16,32 min vs 464,91±13,16 min în nașterea spontană).

2. Utilizarea *mifepristonului* reduce incidența unei activități contractile uterine anormale: 5 (6,1±2,64)% vs 7 (8,54±3,08)% în lotul de comparație și 13 (15,48±3,95)% în lotul de control.

3. Preinducția nașterii cu *mifepriston* în cazul nașterilor premature însoțite de RDIUF nu condiționează creșterea ratei de operații cezariene, comparativ cu nașterea spontană (RR=1,08, 95% II – 0,67-1,74). Totodată, preinducția cu *mifepriston* este însoțită de o rată mai mică de OC, comparativ cu preinducția cu misoprostol (RR=0,60, 95% II – 0,34-1,05 p < 0,05).

4. După utilizarea *mifepristonului* s-au atestat mai puține leziuni de col uterin (6,1±2,64% față de 10,98±3,45% în lotul de comparație și de 17,86±4,18% în lotul de control (p < 0,05). Acest fapt confirmă acțiunea benefică a antigestagenului asupra schimbărilor structurale ale colului uterin.

5. După utilizarea *mifepristonului* în perioada post-partum s-au determinat mai puține cazuri de resturi placentare decât în lotul de comparație: 6 (7,32±2,88%) vs 26 (31,71±5,14%) (RR=0,32, 95% II – 0,15-0,67, p < 0,001).

Bibliografie

1. Чуб В.В., Чибисова И.В., Сергиенко С.Н. Синдром задержки внутриутробного развития плода: патогенез и диагностика, профилактика и лечение. Луганск, 2003. 248 с.
2. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Glickman H, Kaplan B, Hod M, Bar J. Mode of delivery in pregnancies with suspected fetal growth restriction following induction of labor with vaginal prostaglandin E2. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83(1):52–7.12
3. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G: Detection of small-for gestational- age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. Br J Obstet Gynecol 1992, 99(6):469-74 23
4. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. «Задержка роста плода. Врачебная тактика» МЕДпресс-информ 2014, 56 с.
5. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Кравчук Н.В. Выбор метода родоразрешения при задержке внутриутробного развития плода. Журнал Актуальные вопросы акушерства и гинекологии Том 1. Выпуск 1 2001-2002 г.г.
6. Manceva M. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIU): revista literaturii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr. 1. p.141-146. ISSN 1857- 0011.
7. Гаспарян Н. Д., Карева Е.Н. Мифепристон в подготовке и индукции родов. В: Акушерство и гинекология, 2008, № 3, с. 50-53.
8. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестagens в акушерстве и гинекологии Петрозаводск, 2003. 207с.
9. Manceva M., Opalco I., Pădure V. Analiza comparativă a utilizării mifepristonului și misoprostolului pentru preinducția nașterii premature cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF). În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 3(63), p. 14-20.

CAZ CLINIC

© V.Cojocaru, A.Cotelnic, V. Cucu

V.Cojocaru, A.Cotelnic, V. Cucu

ANALGEZIA TRAVALIULUI PRIN METODA SPINALĂ. CAZ CLINIC

Catedră Anesteziologie și Reanimatologie nr.2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (șef catedră – dr. hab. medicină, prof. univ. V.Cojocaru)
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 (Director – dr. medicină, conferențiar univ. Iurie Dondiuc).

SUMMARY

SPINALANALGESIA IN LABOUR. CLINIC CASE.

Keywords: labour, spinal analgesia, advanced obesity, hypertension.

Performing the spinal analgesia in labour on advanced obese and hypertensive patients represents a good alternative method of the first stage labour analgesia, being technically easier to achieve, in conditions where the palpation of the objective anatomic landmarks is not possible. This method provides an adequate analgesia, minimizing the labour stress, does not affect the labour length and has a therapeutic effect, stabilizing the blood pressure (BP).

РЕЗЮМЕ

СПИНАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ В РОДАХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Ключевые слова: роды, спинальная анальгезия, ожирение высокой степени, гипертония.

Выполнение спинного обезболевания во время родов пациенткам с гипертонией и ожирением высокой степени, является хорошей альтернативой обезболевания первого периода родов, будучи технически проще выполнить, в условиях невозможности пальпирования объективных анатомических ориентиров. Этот метод обеспечивает адекватное обезболевание, минимизируя стресс, связанный с рождением ребенка, не имеет никакого влияния на длительность родов и обладает лечебным эффектом стабилизируя артериальное давление (АД).

Pacientă de 32 ani, a fost internată pe data de 10.09.2015 cu diagnosticul de sarcină 38-39 săptămâni, prima sarcină, prima naștere, obezitate gr. IV, HTA esențială gr. II suprapusă pe sarcină, hirsutism pronunțat.

Date antropometrice suplimentare: masa 145 kg, înălțimea 165 cm, a adăugat în timpul sarcinii 14 kg. Diagnosticul din extrasul de trimitere: HTA esențială gr II, risc adițional înalt. Cardiopatie metabolică endocrină, obezitate gr IV, Diabet gestațional, hiperplazie de tiroidă gr II, primipară la 32 ani. La evidența medicală în timpul sarcinii s-a prezentat neregulat.

Pacienta internată în secția de terapie cu TA 170/100 mm Hg, Ps 88 b/min. Nu acuză cefalee, tulburări de vedere, greață.

Pacienta are 1-2 contracții în 10 min cu durata de 8-10 sec, BCF 140 b/min. S-a indicat Dopegid 250mg X4 ori, USG + Doppler a fătului.

La orele 14.00 contracțiile uterine devin regulate 5-7/min cu durata de 25-30 sec, cefalee nu are, TA 140/100 mmHg, Ps 76 b/min. PV – colul uterin scurtat 0,5, deschis 3,0 – 4,0 cm. Punga intactă. BCF 140 b/min, eliminări albicioase din vagin. Pacienta transfe-

rată în sala de naștere. Conduita nașterii per vias naturalis cu efectuarea amniotomie (conform protocolului). În caz de asociere a complicațiilor terminarea nașterii prin operație cezariană în mod urgent. Se continuă terapia hipotensivă cu Dopegid.

La orele 18.00, la pacientă TA 190/112 mmHg, Ps 110 b/min, BCF 140-150 b/min. PV aceeași, punga intactă. Cefalee, tulburări de vedere, greață nu are.

Se transferă în secția de terapie intensivă cu diagnosticul de Preeclampsie pe fond de HTA esențială, fals travaliu. Recomandări: în caz de debutul travaliului a se da proba de travaliu, în caz de apariția complicațiilor terminarea sarcinii prin operație cezariană.

Datele de laborator:

1. An. generală a sângelui: Hg112, Er 4.1, Ht 0.33, Tr 157, Leuc 11.4, Nes 8, Seg 57, Limf 25, Mon 7, VSH 47.

2. An. biochimică: Prot. 67, ureea 3.7, creatinină 57, bilirubină 8.3, fracțiunea conjugată neg, fracțiunea liberă 8.3, glucoza 5.4, ALAT 16, ASAT 28, amilaza 25, protrombina 89, fibrinogenul 4.5.

3. An. generală a urinei: proteina – rezultat negativ. La ora 21.30 s-a scurs lichidul amniotic moderat

curat. TA 148/100 mmHg, Ps 105 b/min, vederea clară, cefalee nu are. PV – colul uterin scurtat 0.5, deschis 3.0-4.0 cm. Punga intactă. BCF 140 b/min. Pacienta se transferă în sala de naștere.

Pe data de 11.09.2015 la ora 9.30 pacienta acuză contracții uterine cu frecvența de 6-7 min și durata de 30-35 sec, PA 125/85 mm Hg, Ps 84 b/min, FR 18/min, temperatura - 37°C, BCF 140 b/min. PV–colul uterin șters, permeabil pentru 5-6 cm, căpșorul aplicat la intrarea în bazinul mic.

Având în vedere surmenarea pacientei, din cauza contracțiilor frecvente și dureroase, se indică analgezia travaliului.

Luându-se în considerare obezitatea avansată și hipertensiunea esențială gr. II la pacienta dată, este preferabil de a efectua analgezia travaliului prin metoda regională.

Analgezia prin metoda epidurală ar fi întâmpinată dificultăți tehnice din cauza:

1. imposibilității de a palpa reperele necesare pe coloana vertebrală

2. lungimii acului epidural, care s-ar fi dovedit a fi scurt pentru pacienta dată, din cauza stratului de țesut adipos subcutanat exagerat pe spate (în spital sunt ace epidurale G19 cu lungimea standardă 100 mm).

Astfel, s-a luat decizia de a efectua analgezie prin metoda spinală.

Pacienta plasată în poziție șezândă. După instalarea perfuziei i/v Sol. NaCl 0.9%-500 ml, dezinfectarea zonei lombare a spatelui cu soluție de alcool și efectuarea anesteziei locale cu Sol Lidocaini 2% - 2 ml, la nivelul L3-L4 s-a efectuat puncția spațiului rahidian, din prima tentativă. Primit lichid rahidian transparent. S-a administrat Sol Bupivocaini 0.25%-3.5 mg + Sol Phentanyli 0.005%-0.1ml + Sol Adrenalini 1:200.000. Aplicat pansament aseptice. Analgezia s-a instalat în 3 min și a durat ~2.5 ore, timp în care colul uterin a ajuns la deschiderea completă. Toată această perioadă de timp PA era în limitele cifrelor 125/80-140/90 mmHg, parturienta a dormitat, acuze la dureri nu a prezentat.

La ora 12.05 durerile s-au reinstalat. S-a așteptat coborârea căpșorului timp de 20 min, fără efect, după care s-a instalat perfuzia cu Oxitocină. TA s-a majorat până la 160/100 mmHg, BCF 135-140 b/min și s-a luat decizia de a termina sarcina prin aplicarea ventuzei obstetricale.

S-a extras un făt viu, cu circulară de cordon ombilical de 2 ori, strâns în jurul gâtului, cu scor Apgar 7-7, semne de piodermie. Placenta, cu inserție marginală a cordonului, s-a decolat de sine stătător, întregă. PA după naștere 150/80 mmHg, revenind treptat la 130-125-120/80 mmHg.

Pacienta a fost externată la a 3-a zi, fără acuze, în stare satisfăcătoare.

Concluzii: În travaliu, la pacientele obeze și hipertensive, la care tehnic este dificil de efectuat analgezia prin metoda epidurală, analgezia spinală este o metodă de analgezie alternativă efektivă, fiind totodată și tratament al hipertensiunii. Astfel, pacienta dată, prin lipsa durerilor, a avut un confort psiho-emoțional excelent în travaliu, perioada de dilatare a colului uterin a decurs bine și s-a evitat intervenția chirurgicală, care s-ar fi putut desfășura cu dificultăți tehnice intraoperatorii, atât chirurgicale, cât și anesteziologice și cu eventuale complicații postoperatorii.

Bibliografie

1. **Acalovschi I.** Anestezie clinică. Cluj-Napoca: Clusium, 2015, 835p.
2. **Sing S., Sing S., Agarwal J.** Anesthesia for bone replacement surgery. In: Anaesthesion Clin Pharmacol. 2012, vol.28, no.2, p. 154-61.
3. **Neary W., Foy C., Heather B., Earnshaw J.** Identifying high-risk patients undergoing urgent and emergency surgery. In: Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2006, vol 88, no.2, p. 151-156.
4. **De Hert S., Imberger G., Carlisle J., Diemnunsch P., Fritsch G., Moppett I., Solca M., Staender S., Wappler F., Smith A., Guidelines:** Preoperative evolution of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. In: European Journal of Anaesthesiology. 2011, vol.28, no.10, p.684-722.
5. **Miller R., Eriksson L., Fleisher L.,** Millers Anaesthesia 6th edition. London: Elsevir Churchill Livingstone, 2005, p.3-198.
6. **Stasiuc V.,** Anestezia combinată spinală-epidurală pentru operațiile cezariene. Teză de dr. în medicină. Chișinău, 2008, p.123.
7. **Rawal N.,** Combined spinal-epidural anesthesia. In: Curr Opin Anaesthesiol. 2005, vol.18, no. 5, p.518-521.
8. **Yun M., Kwon M., Kim do H.,** Combined spinal-epidural anesthesia using a reduced-dose of spinal bupivocaine and epidural top up leads to faster motor recovery after lower extremity surgeries. In Korean J. Anesthesiol. 2014, vol 66, no.1, p. 28-33.
9. **Imbelloni L., Gouveia M., Gordeiro J.,** Continuous spinal anesthesia versus combined spinal epidural block. In: Sao Paulo Med. J.2009, vol 127, no. 1, p. 7-11.
10. **Șandru S., Dimitriu I., Boleac D.** Managementul anesteziei loco-regionale la vârstnici. Curs național de ghiduri și protocoale în anestezie și terapie intensivă. În: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoara, 2008, p.334-345.
11. **Belii A.** Managementul durerii preoperatorii. Chișinău: Imprimat Star 2012, p. 408.
12. **Yamashita A., Matsumoto M.** Risk management in spinal anesthesia. Masui. 2011, vol 60, no.11, p. 1275- 83.

Mișina Ana¹, Guțu E.², Mișin I.³, Belev N.⁴
COLPOPOIEZA INTESTINALĂ

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

²*Catedra chirurgie generală semiologie nr. 3, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,*

³*Laboratorul chirurgie „Hepato-Pancreato-Duodenală” IP USMF „Nicolae Testemițanu”,*

⁴*IMSP Institutul Oncologic.*

SUMMARY

BOWEL COLPOPOEZIS

In the article is described one of the surgical procedures for vaginal agenesis – bowel colpopoezis. The authors describe historical data of bowel colpopoezis, indications, principles of surgical techniques, advantages and disadvantages of the method.

РЕЗЮМЕ

КИШЕЧНЫЙ КОЛЬПОПОЭЗ

В статье описан один из методов хирургического лечения агенезии влагалища – кишечный кольпопоэз. Авторы приводят исторические данные о кишечном кольпопоэзе, показания, принципы хирургического лечения, преимущества и недостатки данного метода.

Calitatea vieții și bunăstarea psihologică sunt puternic reduse la femeile biologice sau la pacienții transgenderi care nu au un vagin funcțional normal [1–3]. Pentru acești subiecți, este esențial să se (re)creeze un vagin cu un aspect și funcție sexuală satisfăcătoare. Cu toate acestea nu există un consens în ceea ce privește cea mai bună metodă chirurgicală pentru a crea un neovagin. De-a lungul timpului, au fost dezvoltate diferite tehnici pentru a construi un neovagin. Metoda Frank este o tehnică nechirurgicală aplicată în agenezia vaginului, care constă în impresiunea îndelungată a gropiței vaginale [4]. Metoda semichirurgicală Vecchiotti se bazează pe același principiu al expansiunii tisulare, în cazul în care un dispozitiv plasat intraabdominal exercită tracțiune pe o perla în formă de măslină plasată în gropița vaginală. Tehnicile chirurgicale pot fi subdivizate în funcție de tipul de greafă utilizat pentru (re)construcție. Tipurile de grefe includ cele de piele (clapa de piele scrotală), lambouri cutanate regionale pediculate, țesutul peritoneal și segmente mici sau mari ale intestinului [3,5-8]. Vaginoplastia intestinală a devenit o parte acceptată a tehnicilor moderne de (re)construcție vaginală. Folosirea intestinului poate fi chiar favorabilă pentru îmbunătățirea funcției sexuale vaginale, deoarece oferă suficient țesut pentru adâncimea necesară a vaginului, iar acest țesut este autolubrifiat (*selflubricating*) și este asemănător cu mucoasa vaginală atât după textură cât și după aspect [3,5–10].

Date istorice. Ideea de a folosi segmentul intestinal pentru vaginoplastie îi aparține lui Sneguireff

(1892), care a utilizat intestinul gros pentru formarea neovaginului cu aplicarea colostomei terminale (citată după Karim RB și colab., 1995) [7]. Formarea neovaginului din intestinul gros prin abord perineal (fără laparotomie) este descrisă de către Popow DD (1910) și Schubert G (1914) (citată după Lesavoy MA, 1985) [11]. Formarea neovaginului din segmentele intestinului subțire pentru prima dată a fost descrisă de Baldwin JF în anul 1904. Iar utilizarea segmentului de colon sigmoid pentru vaginoplastie este descrisă de Ruge E în anul 1914. Ulterior această tehnică a fost considerabil modificată de Kun M (1975) și a primit denumirea de „colocolpopoeză” (citată după Karim RB și colab., 1995) [7].

Actualmente sunt folosite trei metode principale de vaginoplastie: colpopoezia din colonul sigmoid [12-16], vaginoplastia din intestinul subțire [17-19] și utilizarea cecului sau a segmentului ileo-cecal [20].

În majoritatea cazurilor colpopoezia intestinală în atrezia vaginului se efectuează la pacientele mature [19, 21-23], totodată, în ultimul timp s-a evidențiat o tendință de a efectua intervenții reconstructive la pacientele de vârstă pediatrică [17, 21]. Astfel, în studiul efectuat de Lima M și colab. (2010) au fost incluse 47 paciente cu vârsta medie de 12.4 ani [22], iar în seria publicată recent – de 9.6 ani [18].

Rajimwale A și colab. (2004) au formulat prioritățile utilizării colpopoeziei din colonul sigmoid, în comparație cu vaginoplastia din intestinul subțire la copii și adolescenți: (1) autolubrifiere; (2) producerea

mucusului în neovagin este destul de joasă; (3) neovaginul se mărește odată cu creșterea copilului dacă aceste intervenții sunt efectuate la pacientele pediatrice; (4) risc minim de formare a stenozelor neovaginului; (5) situarea colonului sigmoid în apropierea perineului; (6) mobilizarea ușoară a pediculului vascular al colonului sigmoid; (7) în majoritatea cazurilor nu este necesară stentarea neovaginului [23].

Indicațiile pentru vaginoplastia intestinală includ agenezia vaginului (sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser), sindromul insensibilității la androgeni, degenerența gonadală, extrofia vezicii urinare, pseudohermafroditismul masculin și hermafroditismul veritabil, agenezia peniană și sindromul sinusului urogenital comun. Indicațiile dobândite includ traumele organelor genitale, cancerul ginecologic și reconstrucțiile secundare după vaginoplastiile eșuate. Colpoptoeza intestinală se efectuează și în contextul schimbărilor de sex din masculin în feminin (transgenderi).

Pregătirea preoperatorie. În cadrul studiilor publicate în literatura de specialitate pregătirea preoperatorie a variat de la o noapte până la o săptămână, metodele de pregătire fiind variabile, inclusiv foamea, folosirea numai a hranei lichide sau a hranei cu conținut scăzut de celuloză, laxative și diverse metode de curățire mecanică a intestinului (clistere) [24-26].

Abordul chirurgical. În calitate de abord chirurgical sunt folosite incizia mediană inferioară sau incizia transversală suprapubiană după Pfannenstiel [27-29], laparotomia asistată laparoscopic [30-32] sau numai tehnologiile laparoscopice [33, 34], inclusiv sistemul de chirurgie asistat robotic Da Vinci [34].

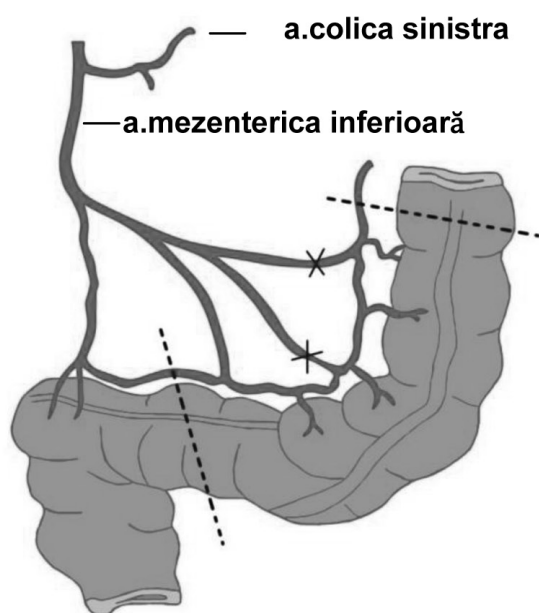


Fig.1. Shema formării segmentului colonului sigmoid cu păstrarea arterei sigmoide inferioare și arcadei de nivelul întâi

În cazul colpoptoezei laparoscopic asistate, segmentul intestinului se exteriorizează pentru a fi rezecat cu formarea anastomozei pentru restabilirea continuității intestinale. La folosirea segmentului din ileon cu un diametru mic se efectuează, de regulă, formarea unui rezervor intestinal (de tip U sau J) [13]. Wu JX și colab. (2009), în cazul utilizării colpoptoezei laparoscopice (n=80), pentru efectuarea anastomozei intracorporale dintre segmentul ileonului și al intestinului subțire foloseau staplerul liniar (Endo-GIA stapler-cutter, Johnson & Johnson, USA) [35].

Principiile formării segmentului intestinal. Lungimea segmentului intestinal variază în limite destul de largi, fiind dependentă de metoda colpoptoezei intestinale (din intestinul subțire sau gros). În cazul colpoptoezei din colonul sigmoid lungimea transplantului intestinal variază de la 7.5 cm până la 20 cm [12, 24-26, 30, 33]. Cu scopul prevenirii prolapsului neovaginului și pentru micșorarea formării mucusului a fost propusă metoda utilizării segmentului scurt al colonului sigmoid (7-10 cm) [31, 32, 36, 37]. În cazul colpoptoezei din intestinul subțire se folosește un segment din ileon cu o lungime de 15-18 cm, situat la o distanță de 20-30 cm până la 50-70 cm de la unghiul ileo-cecal [12, 13, 35]. În cazul colpoptoezei cu utilizarea intestinului subțire la copii și adolescente, se recomandă de prelevat segmente până la 10 cm lungime [38].

Pentru aprecierea particularităților circulației arteriale a intestinului și determinarea eficacității vascularizării transplantului intestinal se folosesc diferite metode, inclusiv testul clampării parțiale a arterelor, transiluminarea sau aplicarea tehnologiilor ultrasonografice intraoperatorii [13, 35, 39].

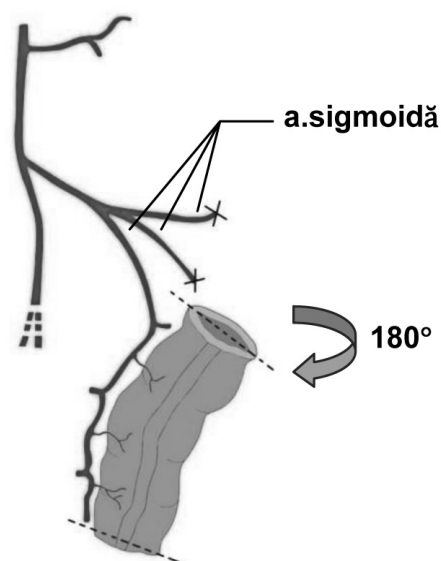


Fig.2. Rotirea segmentului intestinal la 180° pentru formarea anastomozei colo-vestibulare tension free

În cazul colpopoiezei din colonul sigmoid, formarea segmentului intestinal se începe cu păstrarea vascularizării, ca regulă, pe arterele sigmoidale superioare sau inferioare (Fig. 1), iar uneori și pe arterele hemoroidale superioare [22, 27, 30, 36]. O vascularizare adecvată a grefei intestinale este asigurată prin păstrarea arcadei arteriale de ordinul întâi, plasată de-a lungul marginii mezenterului intestinului, care se numește a. marginalis coli [Drammond]. Bazându-se pe particularitățile anatomiei vaselor colonului sigmoid, grefa intestinală se poziționează atât izoperistaltic, cât și în varianta antiperistaltică cu păstrarea principiului de bază – micșorarea maximală a tensiunii asupra pediculului vascular și formarea anastomozei colo-vestibulare *tension free* [24, 30, 40] (Fig.2, 3).

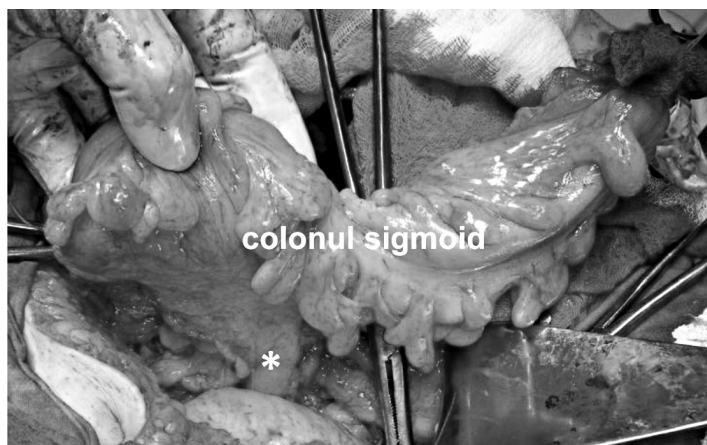


Fig. 3. Etapa finală a prelevării segmentului din colonul sigmoid pe peduncul vascular (*).



Fig. 4. Deschiderea peritoneului pelvian.

Pentru asigurarea circulației sangvine adecvate a transplantului sigmoid (sau din intestinul subțire) și micșorării tensiunii asupra pediculului vascular a fost propusă metoda reconfigurării segmentului intestinal (principiul Yang-Monti), care constă în secționarea lui de-a lungul mezenterului și suturarea în sensul opus al axei sale [32, 13, 37]. Printre avantajele acestei metode autorii menționează: (1) folosirea unui segment intestinal scurt; (2) obținerea unei grefe de o lungime și diametru adecvat după reconfigurarea segmentului intestinal; (3) orientarea longitudinală a pliurilor intestinale după axa transplantului permite o drenare adecvată a mucusului și un rezultat funcțional mai bun.

Continuitatea intestinului gros se restabilește după principiul „end-to-end” (anastomoză transrectală) cu folosirea unui stapler circular de tipul GIA, PROXIMATE ILS Curved and Straight Intraluminal Staplers CDH29/33 (Ethicon, Inc) [16, 26, 30] sau anastomozelor manuale într-un rând sau două [12, 21, 24, 25, 39, 40].

Etapa perineală. Pentru disecția spațiului rectovezical se folosesc diferite variante ale abordului vaginal (în formă de X, H, U, Z sau transversal) [24, 25, 30, 31, 39]. Principiile de bază ale formării tunelului pentru neovagin sunt (Fig.4-6): (1) disecția digitală; (2) formarea spațiului pentru neovagin cu o lățime de două-trei degete; (3) plasarea transplantului intestinal în tunelul format fără tensiune, destul de bine vascularizat și posibilitatea formării anastomozei colo- sau ileo-vestibulare *tension free* [22, 24, 31, 32, 35, 39].

Etapa finală a operației constă în fixarea cupolei neovaginului (segmentului intestinal) pentru prevenirea prolabării. Pentru aceasta se efectuează suturarea cupolei la promontoriul sacral, ligamentele uterosacrale, diafragma pelviană, țesutul conjunctiv al vezicii urinare și mușchii adiacenți ai fasciei diafragmei pel-

viene, sau de peretele posterior al cavității pelviene [12, 13, 21, 26, 27].

În cazuri rare, în prezența uterului normal dezvoltat la pacientele cu sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser după finalizarea colpopoiezei intestinale se efectuează anastomoza utero-neovaginală [22, 27].

În perioada postoperatorie pentru menținerea volumului neovaginului format se folosește tamponarea acestuia cu meșe de tifon îmbibate cu vaselină sau plasarea stentului vaginal (32–38 mm în diametru, Duratek Plastics, Saskatoon, SK, Canada) pe o durată ce variază între 48 ore până la 7 zile [12, 30, 32, 39]. În alte studii, pentru astfel de cazuri, se folosesc stenturi neovaginale pe o durată de până la două săptămâni [27, 37]. Este unanim acceptată profilaxia cu antibiotice pe parcursul a 5-7 zile postoperatorii [26, 30, 31, 35], iar cateterul Foley se lasă în situ pe o perioadă de până la cinci zile [30, 40]. În unele publicații se menționează termene de stentare a neovaginului cuprinse între 1-3 luni. O stentare mai îndelungată nu este recomandată, mai ales la pacientele sexual-active [30, 31, 38]. Una din condițiile obligatorii ale perioadei postoperatorii este necesitatea irigației zilnice a neovaginului, inclusiv cu antiseptice [12, 21, 32, 37].



Fig. 5. Etapa finală a formării tunelului în spațiul recto-vezical.



Fig. 6. Transpoziția segmentului de colon sigmoid în spațiul vezico-rectal și fixarea lui de intrarea în vagin (anastomoză colo-vestibulară).

Bouman MB și colab. (2014) au analizat datele literaturii referitor la colpopoieza intestinală (726 – din colonul sigmoid și 168 – din intestinul subțire) și au stabilit că durata medie pentru efectuarea lor a fost de 204 min și 269 min, respectiv [33]. Mai mult ca atât, durata operației în cazul laparotomiilor era cu mult mai scurtă decât în cazurile utilizării tehnologiilor laparoscopice. Termenul de spitalizare pentru colpopoieza sigmoidală a constituit 8.9 zile (de la 5 până la 23 zile), iar în cazul folosirii segmentului de ileon – 13.4 zile (de la 6 până la 16 zile) [28]. Complicații după colpopoieza sigmoidală s-au manifestat în 6.4% cazuri, printre cele grave fiind: (1) necroza segmentului de intestin, care a necesitat înlăturarea acestuia; (2) fasciita necrozantă, care a necesitat necrectomii repetate cu plasarea colostomei temporare; (3) sindromul de compartiment al ambelor membre inferioare; (4) dezvoltarea abcesului intraluminal în regiunea apexului neovaginului. În perioada postoperatorie tardivă complicații au fost înregistrate în 0.9% cazuri, mai frecvent fiind ileusul intestinal. După colpopoieza cu folosirea ileonului, complicații au fost notate în 8.3% cazuri, inclusiv în 1.8% - intraoperatorii, 4.7% - postoperatorii precoce și 1.8% - postoperatorii tardive [27]. Printre complicațiile intraoperatorii trebuie menționate leziunile rectului și a vezicii urinare [29], frecvența cărora în unele studii a atins 25% [31].

La evaluarea rezultatului anatomic după colpopoieza din colonul sigmoid s-a stabilit că lungimea neovaginului variază de la 11.5 până la 13 cm, iar lățimea – de la 3.7 până la 4 cm [12, 17, 30,]. În cazul colpopoiezei cu folosirea ileonului acești indici au constituit – 10.5-18 cm și 2.5-4.5 cm, respectiv [31, 32, 35].

Supravegherea pe o perioadă îndelungată a pacienților cu vaginoplastie intestinală a demonstrat un spectru destul de larg al proceselor patologice în neovagin, care au fost unite sub termenul de „patologia neovaginului” [41].

Eliminările și mirosul neplăcut din neovagin. În toate cazurile efectuării colpopoiezei intestinale în perioada postoperatorie se observă eliminări excesive de mucus din neovagin pe parcursul a 2-6 luni cu micșorarea progresivă a debitului până la un nivel acceptabil [12, 17, 21, 25, 27, 31]. Conform datelor lui Wu JX și colab. (2009), după colpopoieza cu intestinul subțire pe parcursul primelor trei zile postoperatorii se observă eliminări din neovagin în volum de la 200 ml până la 370 ml, iar pe parcursul primei luni după operație pacientele necesită schimbul a 10-15 șervețele igienice zilnic [35]. În literatura medicală sunt descrise numai trei (0.7%) cazuri de eliminări excesive persistente din neovagin [25, 30]. Mirosul neplăcut din neovagin s-a atestat la 6 (9.5%) paciente din 63, care au suportat colpopoieză din colonul sigmoid. În același timp, trebuie menționat că după vaginoplastia din intestinul subțire astfel de complicație nu s-a întâlnit [24, 31].

Prolapsul neovaginului. În prezent se apreciază două variante ale prolapsului neovaginului: (1) prolapsul parțial – prolabarea doar a mucoasei neovaginului și (2) prolaps al pereților neovaginului. În literatura de specialitate sunt publicate 34 cazuri de prolaps după colpopoieza intestinală, survenit în perioada de la câteva luni până la 33 de ani postoperator. Totodată, varianta de prolabare numai a mucoasei neovaginului (n=21) a predominat față de prolapsul total (n=13) [42]. În majoritatea cazurilor prolapsul neovaginului

s-a întâlnit după colpopoieza din colonul sigmoid (n=32), în două cazuri – după cel ileo-cecal și nu s-a observat după colpopoieza cu intestin subțire [33, 42]. În cazul corecției prolabării mucoasei neovaginului se efectuează rezecția locală a porțiunii prolabate [12, 19, 29], iar în cazul prolapsului total – neovaginopezie laparoscopică sau deschisă cu folosirea țesutului conjunctiv din bazinul mic [29, 43, 44].

Stenozele neovaginului. Este unanim acceptat de a considera două variante ale stenozei neovaginului: (1) stenoza intrării în neovagin și (2) stenoze difuze ale neovaginului. De regulă, stenozele neovaginului apar pe parcursul primului an după colpopoieza intestinală [17, 25, 28, 30], și numai în două cazuri această complicație s-a diagnosticat peste 14 luni și 9 ani după vaginoplastie. După colpopoieza cu colonul sigmoid stenozele s-au manifestat de la 8.3% [18] până la 17% pacienți [29], dintre care la 4.1% a fost necesară corecția chirurgicală, iar la 4.5% - numai dilatarea neovaginului. În cazul colpopoiezei cu folosirea ileonului stenozele s-au manifestat doar în 1.2% observații. Stenoze difuze ale neovaginului s-au întâlnit la 3.5% pacienți după colpopoieză sigmoidală și la 3% - după folosirea intestinului subțire. În toate cazurile complicația a fost tratată prin dilatare progresivă. Bouman MB și colab. (2014) au menționat lipsa unei corelații dintre dezvoltarea stenozei neovaginului și varianta inciziei pe perineu, protocolul dilatării postoperatorii și activitatea sexuală [33]. În același timp, în studiul efectuat de Karateke A și colab. (2010) s-a demonstrat că în lipsa partenerului sexual permanent stenoza neovaginului a atins 79% și nu s-a depistat la pacientele căsătorite [24]. După datele Djordjevic ML și colab. (2011), în cazul stenozelor neovaginului după colpopoieza recto-sigmoidală este rațional de a folosi plastiile în formă de Y-V sau Z [45]. Autorii au efectuat aceste intervenții în nouă cazuri cu un rezultat foarte bun. De aceeași părere despre metodele de tratament al stenozelor intrării în neovagin sunt și alți autori [12, 18, 19, 21, 22, 27]. În cazuri unice, când corecția stenozei este imposibilă prin abordul perineal uneori se pot efectua colpopoieze repetate [20].

Colită nespecifică ulceroasă a neovaginului. Apariția simultană a proceselor inflamatorii (*inflammatory bowel disease* – IBD) în intestinul gros și segmentul de colon sigmoid folosit pentru colpopoieză, se referă la o complicație foarte rară și pentru prima dată a fost descrisă de Hennigan TW și colab. (1992) [46]. Până în prezent în literatura medicală mondială sunt descrise patru cazuri de apariție a IBD după vaginoplastie cu folosirea segmentului de colon sigmoid [47, 48]. În jumătate din cazuri au fost efectuate colectomii subtotale sau totale și terapie locală (sulfasalazină) a segmentului de colon sigmoid, folosit pentru vaginoplastie [22].

Colita segmentului izolat al colonului sigmoid (neovaginului). În literatura anglo-saxonă această

patologie este cunoscută ca *diversion colitis* și se caracterizează prin schimbări inflamatorii de grad diferit ale intestinului exclus din pasaj, și se întâlnește la 70-100% pacienți cu ileostome sau colostome. Patogenia acestei complicații nu este bine cunoscută, totodată mecanismul unanim acceptat este lipsa acizilor grași cu catenă scurtă, care sunt sursa energetică principală pentru colonocite. Lipsa acizilor grași cu catenă scurtă provoacă apoptoza colonocitelor și duce la inflamarea mucoasei și destabilizarea barierei epiteliale. *Diversion neovaginitis* se manifestă prin eliminări din neovagin (38%), miros permanent, neplăcut (21%), dispareunie (21%) și tenesme (6%). La neovaginoscopie au fost stabilite următoarele semne endoscopice: micșorarea desenului vascular al mucoasei neovaginului (79%), edemul mucoasei (79%), prezența granulațiilor (56%), scăderea elasticității (53%), friabilitate (50%), eritem (29%), hemoragii spontane (12%), ulceratii ale mucoasei (6%) și eliminări purulente (3%) [49]. Pentru tratamentul acestei complicații se folosesc aplicații locale cu acizi grași cu catenă scurtă, acid 5-aminosalicilic și clistere cu butirat de sodiu (50 ml, 40 mmol/l) [49].

Boli rare ale neovaginului. În literatura de specialitate sunt publicate date despre complicații unice ale neovaginului din colonul sigmoid, inclusiv boala Crohn [50], diverticulul (diverticulită) neovaginului [51], formarea concremenților în neovagin [52], fistulele vezico-neovaginale și recto-neovaginale.

Carcinomul neovaginal. În literatura de specialitate se întâlnesc publicații unice despre apariția tumorilor maligne în neovagin la 20-40 de ani după colpopoieza din colonul sigmoid. Această complicație se manifestă prin eliminări (hemoragii) din neovagin. După vaginoplastia din colonul sigmoid se dezvoltă preponderent adenocarcinomul. Pentru tratamentul carcinomului neovaginului se folosesc, de regulă, metode combinate (chirurgicală, radioterapie și chimioterapie) [53, 54]. În pofida rarității carcinomului vaginal, se recomandă examinarea sistematică a transplantului pentru depistarea formelor precoce ale transformărilor epitelului intestinal (displazii) [14].

Activitatea sexuală și satisfacția. Cao L și colab. (2013) au efectuat un studiu comparativ al rezultatelor vaginoplastiei peritoneale laparoscopice (n=26) și colpopoiezei din colonul sigmoid laparoscopic (n=14) în baza *Female Sexual Function Index* (FSFI) [55]. Rezultatele studiului efectuat au demonstrat eficacitatea ambelor metode în corecția chirurgicală a ageneziei vaginului și date comparabile ale satisfacției sexuale a pacientelor în perioada postoperatorie tardivă. În același timp Morcel K și colab. (2013) au comparat rezultatul sexual și funcțional la 40 de pacienți din „*French National Association of Women with MRKH syndrome*” și, în baza FSFI, au stabilit că rezultatele dilatării progresive (metoda Frank, n=20) și ale co-

recției chirurgicale (colpipoieza din colonul sigmoid – 12, peritoneală – 8) sunt identice [56].

Dispareunia. Bouman MB și colab. (2014) au analizat 271 de cazuri de colpipoieză intestinală, publicate în șapte cele mai mari studii, și au stabilit că dispareunia s-a întâlnit în 67 (24.7%) cazuri [33]. În același timp, într-un studiu dispareunie de diferit grad, de la dureri superficiale până la profunde, s-a stabilit la aproape două treimi din paciente [19, 33]. Conform datelor unor cercetări, dispareunia (inclusiv și eliminările sangvinolente) diminuează progresiv după 6 luni postoperatorii [20, 22, 31, 45].

În concluzie vom menționa că, după părerea majorității cercetătorilor, colpipoieza intestinală trebuie considerată o metodă efektivă a corecției ageneziei vaginului cu un rezultat anatomic și funcțional satisfăcător. Însă, se va ține cont de posibilitatea survenirii unor complicații legate de transpoziția intestinului.

Bibliografie

1. Minto CL, Liao KL-M, Conway GS, Creighton SM. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:157–64.
2. Callens N, De Cuypere G, Wolffenbuttel KP, Berendonk CCM, van der Zwan YG, van den Berg M, Monstrey S, Van Kuyk ME, De Sutter P; Belgian-Dutch Study Group on DSD, Dessens AB, Cools M. Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: A comparative study. *J Sex Med* 2012;9:1842–51.
3. Selvaggi G, Ceulemans P, De Cuypere G, Van Landuyt K, Blondeel P, Hamdi M, et al. Gender identity disorder: General overview and surgical treatment for vaginoplasty in male-to-female transsexuals. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:135e–45e.
4. Borruto F. Mayer–Rokitansky–Kuster syndrome: Vecchietti's personal series. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992;19:273–4.
5. Davies MC, Creighton SM. Vaginoplasty. *Curr Opin Urol* 2007;17:415–8.
6. DeMarco RT, Pope J, Adams MC, Brock JW III. The use of bowel in vaginal reconstruction. *Curr Urol Rep* 2003;4:409–11.
7. Karim RB, Hage JJ, Dekker JJ, Schoot CM. Evolution of the methods of neovaginoplasty for vaginal aplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:19–27.
8. Thomas JC, Brock JW III. Vaginal substitution: Attempts to create the ideal replacement. *J Urol* 2007;178:1855–9.
9. Graziano K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, Coran AG. Vaginal reconstruction for ambiguous genitalia and congenital absence of the vagina: A 27-year experience. *J Pediatr Surg* 2002;37:955–60.
10. Mane SB, Shastri P, Dhende NP, Obaidah A, Acharya H, Reddy S, et al. Our 10-year experience of variable Mullerian anomalies and its management. *Pediatr Surg Int* 2010;26:795–800.
11. Lesavoy MA. Vaginal reconstruction. *Clin Obstet Gynaecol*. 1985;12(2):515-25.
12. Nowier A, Esmat M, Hamza RT. Surgical and functional outcomes of sigmoid vaginoplasty among patients with variants of disorders of sex development. *Int Braz J Urol*. 2012;38(3):380-6; discussions 387-8.
13. O'Connor JL, DeMarco RT, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. Bowel vaginoplasty in children: a retrospective review. *J Pediatr Surg*. 2004;39(8):1205-8.
14. Owens G, Martin-Hirsch P, Gajjar K. Persistent severe dysplasia of colonic neovagina: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(1):111-2.
15. Parsons JK, Gearhart SL, Gearhart JP. Vaginal reconstruction utilizing sigmoid colon: Complications and long-term results. *J Pediatr Surg*. 2002;37(4):629-33.
16. Urbanowicz W, Starzyk J, Sulislawski J. Laparoscopic vaginal reconstruction using a sigmoid colon segment: a preliminary report. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 2):2632-5.
17. Zhang D, Zhang J, Wang H, Li B, Zhu X, Wang L, Wu J. Comparative study on laparoscopic vaginoplasty using pedicled ileal and sigmoid colon segment transfer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014;49(3):172-5.
18. Wright C, Hanna MK. Thirty-six vaginal constructions: lessons learned. *J Pediatr Urol*. 2014;10(4):667-71.
19. Kisku S, Varghese L, Kekre A, Sen S, Karl S, Mathai J, Thomas RJ, Kishore R. Bowel vaginoplasty in children and young women: an institutional experience with 55 patients. *Int Urogynecol J*. 2015;26(10):1441-8.
20. Hensle TW, Shabsigh A, Shabsigh R, Reiley EA, Meyer-Bahlburg HF. Sexual function following bowel vaginoplasty. *J Urol*. 2006;175(6):2283-6.
21. Moudouni S, Koutani A, Attya AI, Hachimi M, Lakrissa A. The use of isolated sigmoid colon segment for vaginal replacement in young adults. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(4):567-71.
22. Lima M, Ruggeri G, Randi B, Dòmini M, Gargano T, La Pergola E, Gregori G. Vaginal replacement in the pediatric age group: a 34-year experience of intestinal vaginoplasty in children and young girls. *J Pediatr Surg*. 2010;45(10):2087-91.
23. Rajimwale A, Furness PD 3rd, Brant WO, Koyle MA. Vaginal construction using sigmoid colon in children and young adults. *BJU Int*. 2004;94(1):115-9.
24. Karateke A, Gurbuz A, Haliloglu B, Kabaca C, Koksall N. Intestinal vaginoplasty: is it optimal treatment of vaginal agenesis? A pilot study. Surgical method of sigmoid colon vaginoplasty in vaginal agenesis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17(1):40-5.
25. El-Sayed HM, El-Lamie IK, Ibrahim AM, El-Lamie KI. Vaginal reconstruction with sigmoid colon in vaginal agenesis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(9):1043-7.
26. Zhong CX, Wu JX, Liang JX, Wu QH. Laparoscopic and gasless laparoscopic sigmoid colon vaginoplasty in women with vaginal agenesis. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(2):203-8.
27. Khen-Dunlop N, Lortat-Jacob S, Thibaud E, Clément-Ziza M, Lyonnet S, Nihoul-Fekete C. Rokitansky

syndrome: clinical experience and results of sigmoid vaginoplasty in 23 young girls. *J Urol*. 2007;177(3):1107-11.

28. Imparato E, Alfei A, Aspesi G, Meus AL, Spinillo A. Long-term results of sigmoid vaginoplasty in a consecutive series of 62 patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(12):1465-9.

29. Carrard C, Chevret-Measson M, Lunel A, Raudrant D. Sexuality after sigmoid vaginoplasty in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2012;97(3):691-6.

30. Cai B, Zhang JR, Xi XW, Yan Q, Wan XP. Laparoscopically assisted sigmoid colon vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: feasibility and short-term results. *BJOG*. 2007;114(12):1486-92.

31. Zhao YZ, Jiang H, Liu AT, Jiang DZ, Zhu XH, Qiu M, Zheng XM, Lin ZH, Yuan XB, Zhang JL. Laparoscope-assisted creation of a neovagina using pedicled ileum segment transfer. *World J Surg*. 2011;35(10):2315-22.

32. Trombetta C, Liguori G, Siracusano S, Bortul M, Belgrano E. Transverse retubularized ileal vaginoplasty: a new application of the Monti principle--preliminary report. *Eur Urol*. 2005;48(6):1018-23; discussion 1023-4.

33. Bouman MB, van der Sluis WB, Nurmohamed SA, van Tellingen A, Meijerink WJ. Total laparoscopic colocolpoptosis in a kidney transplant recipient with Frasier syndrome. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016;22(1):e11-3.

34. Kim C, Campbell B, Ferrer F. Robotic sigmoid vaginoplasty: a novel technique. *Urology*. 2008;72(4):847-9.

35. Wu JX, Li B, Li WZ, Jiang YG, Liang JX, Zhong CX. Laparoscopic vaginal reconstruction using an ileal segment. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;107(3):258-61.

36. Tu D, Badalato G, Reiley EA, Hensle TW. Colovaginoplasty using the Yang-Monti modification. *J Pediatr Urol*. 2012;8(5):477-80.

37. Garcia-Roig M, Castellan M, Gonzalez J, Gorin MA, Cruz-Diaz O, Labbie A, Gosalbez R. Sigmoid vaginoplasty with a modified single Monti tube: a pediatric case series. *J Urol*. 2014;191(5 Suppl):1537-42.

38. Li B, Wang J, Wu JX, Wang LY. Clinical analysis of vaginoplasty with sigmoid colon by laparoscopic surgery. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009;44(9):673-5.

39. Kapoor R, Sharma DK, Singh KJ, Suri A, Singh P, Chaudhary H, Dubey D, Mandhani A. Sigmoid vaginoplasty: long-term results. *Urology*. 2006;67(6):1212-5.

40. Rawat J, Ahmed I, Pandey A, Khan TR, Singh S, Wakhlu A, Kureel SN. Vaginal agenesis: Experience with sigmoid colon neovaginoplasty. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2010;15(1):19-22.

41. Heller DS. Lesions of the neovagina - A review. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(3):267-70.

42. Neron M, Ferron G, Vieille P, Letouzey V, Fatton B, de Tayrac R. Treatment of neovaginal prolapse: case report and systematic review of the literature. *Int Urogynecol J*. 2016 Apr 2. (*in press*).

43. Swenson CW, DeLancey JO, Schimpf MO. Left-

sided sacrospinous ligament suspension for treating recurrent sigmoid neovagina prolapse. *Int Urogynecol J*. 2014;25(11):1593-5.

44. Henninger V, Reisenauer C, Brucker SY, Rall K. Laparoscopic nerve-preserving colposacropexy for surgical management of neovaginal prolapse. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):e153-5.

45. Djordjevic ML, Stanojevic DS, Bizic MR. Recto-sigmoid vaginoplasty: clinical experience and outcomes in 86 cases. *J Sex Med*. 2011;8(12):3487-94.

46. Hennigan TW, Theodorou NA. Ulcerative colitis and bleeding from a colonic vaginoplasty. *J R Soc Med*. 1992 Jul;85(7):418-9.

47. Webster T, Appelbaum H, Weinstein TA, Rosen N, Mitchell I, Levine JJ. Simultaneous development of ulcerative colitis in the colon and sigmoid neovagina. *J Pediatr Surg*. 2013;48(3):669-72.

48. Gabarain G, Garcia-Naveiro R, Ponsky TA, Boulanger SC, Parry RL. Ulcerative colitis of the neovagina as a postsurgical complication of persistent cloaca. *J Pediatr Surg*. 2012;47(1):e19-22.

49. van der Sluis WB, Bouman MB, Meijerink WJ, Elfering L, Mullender MG, de Boer NK, van Bodegraven AA. Diversion neovaginitis after sigmoid vaginoplasty: endoscopic and clinical characteristics. *Fertil Steril*. 2016;105(3):834-839.e1.

50. Carvalho R, Dilworth P, Docimo S, Cuffari C. Crohn disease of the neovagina and augmented bladder in a child born with cloacal exstrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):106-9.

51. Abraham N, Eyers A, Pathma-Nathan N. Acute diverticular phlegmon in colonic neovagina. *ANZ J Surg*. 2004;74(9):809-10.

52. Sukumaran S, Moran PA, Makar A. An unusual cause of vaginal discharge following gender reassignment. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(2):253-4.

53. Hiroi H, Yasugi T, Matsumoto K, Fujii T, Watanabe T, Yoshikawa H, Taketani Y. Mucinous adenocarcinoma arising in a neovagina using the sigmoid colon thirty years after operation: a case report. *J Surg Oncol*. 2001;77(1):61-4.

54. Kita Y, Mori S, Baba K, Uchikado Y, Arigami T, Idesako T, Okumura H, Ishigami S, Nakagawa M, Natsugoe S. Mucinous adenocarcinoma emerging in sigmoid colon neovagina 40 years after its creation: a case report. *World J Surg Oncol*. 2015;13:213.

55. Cao L, Wang Y, Li Y, Xu H. Prospective randomized comparison of laparoscopic peritoneal vaginoplasty with laparoscopic sigmoid vaginoplasty for treating congenital vaginal agenesis. *Int Urogynecol J*. 2013;24(7):1173-9.

56. Morcel K, Lavoué V, Jaffre F, Paniel BJ, Rouzier R. Sexual and functional results after creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comparison of nonsurgical and surgical procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):317-20.

Diana Mitriuc

TROMBOFILIA ȘI COMPLICAȚIILE SARCINII - ASPECTE DE ETIOPATOGENIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

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

Una dintre cele mai importante progrese în Obstetrică în ultimele 3 decenii a fost recunoașterea faptului că tulburările de coagulare sunt factori de risc importanți pentru un grup de complicații ale sarcinii. Rezultatele adverse ale sarcinii, secundare trombofiliilor, includ rezultate materne (tromboembolism venos, tromboză arterială, preeclampsie severă), placentare (tromboze, infarcte, decolarea prematură de placenta normal inserată - DPPNI) și fetale (pierderea recurență a sarcinii - PRS, retard sever de dezvoltare intrauterină a fătului - RDIUF, deces, accident vascular cerebral). Toate rezultatele adverse materne și perinatale, decesul fetal, preeclampsia severă, RDIUF și DPPNI reprezintă 75% din morbiditatea și mortalitatea fetală [1, 2, 3, 4, 5].

În evoluția oricărei sarcini se conturează entități morbide cu pondere de risc, cea mai complexă fiind tulburarea de coagulare. Sarcina normală este caracterizată printr-o multitudine de modificări care afectează toate componentele sistemului hemostatic, creând un potențial crescut de coagulare (starea de hipercoagulabilitate fiziologică), considerată un mecanism protector pentru a preveni hemoragia excesivă la naștere, dar, în același timp, crește riscul apariției evenimentelor de tromboembolism venos (TEV) [3, 4, 5, 6, 7].

Ca urmare a modificărilor hormonale, sarcina pe tot întreaga durată a sa este asociată cu un potențial semnificativ de coagulare creșterea activității majorității factorilor de coagulare (îndeosebi a factorilor I, II, VII, VIII, IX, X, XIII, von Willebrand și creșterea marcantă a fibrinogenului), scăderea cantității anticoagulantelor fiziologice (reducerea nivelului total de proteină S, în special pe seama fracției libere, creșterea rezistenței la proteina C activată) și inhibarea fibrinolizei (creșterea concentrației și activității inhibitorului activatorului plasminogenului 1 și 2). Efectul stării de hipercoagulabilitate este maxim în trimestrul trei și în perioada peripartum. Aceste modificări ale sistemului hemostatic predispun mama și fătul la tromboze, tromboembolii și complicații ale sarcinii cu creșterea riscului în cazul asocierii altor factori de risc. Riscul crescut de tromboză începe încă de la începutul primului trimestru și continuă până la cel puțin 6 săptămâni postpartum. Perioada postpartum este momentul

de cel mai mare risc [1, 6, 7, 8].

Hemostaza organismului gravidei diferă de cea din afara sarcinii. Modificările adaptive ale hemostazei din timpul sarcinii, atribuite, în principal, nivelului crescut de estrogeni, afectează toate elementele care concurează la aceasta: capacitatea vasculară, starea pereților vasculari, nivelul plasmatic al factorilor de coagulare și fibrinoliza, funcția plachetară, proteinele plasmatică. Modificările factorilor plasmatici (reducerea concentrației unor anticoagulante naturale), scăderea fibrinolizei, trombopenia și modificările fluxului sangvin (stază venoasă) sinergic induc o stare de hipercoagulabilitate în timpul sarcinii [1, 7, 8].

În sarcină sunt prezenți toți 3 factori principali care cresc riscul de tromboză, postulați de Virchow: 1) traumatisme vasculare cu alterări ale peretelui vascular și leziuni endoteliale profunde, 2) încetinirea fluxului sangvin prin obstrucția mecanică de uter și mobilitate scăzută cu stază venoasă, 3) hipercoagulabilitatea cu creșterea progresivă a multor factori procoagulanți din cascada de coagulare. Deși staza venoasă și leziunile vasculare sunt mai puțin importante decât hipercoagulabilitatea, toate aceste elemente ale triadei sunt asociate cu sarcina și perioada postpartum [4, 7]. În timpul sarcinii, potențialul trombogenic este cu 0,5-3% mai mare decât la negravidă, fiind amplificat de 2-5 ori la gravidele fără trombofilie și de 8 ori la gravidele care suferă de trombofilie [1, 7]. TEV și complicațiile asociate rămân o cauză importantă de morbiditate și mortalitate maternă, reprezentând 9,3-15% din decesele materne în SUA [4].

Cauzele complicațiilor sarcinii mediate de placență rămân în mare măsură necunoscute, dar se crede că, cel puțin în parte, un rol important se atribuie activării hemostazei la nivel placentar, care contribuie la tromboza vasculară placentară și dezvoltarea anormală a placentei [6, 8, 9, 10].

Un factor extrem de important care favorizează tromboza în arterele spiralate din placență în timpul sarcinii și în perioada postpartum este trombofilia mediată de hiperestrogenemia fiziologică a sarcinii. Potențialul tromboembolic al acestor tulburări este amplificat de modificările factorilor de coagulare asociate stării de gestație cu dezvoltarea insuficienței

placentare și rezultatelor adverse ale sarcinii. Există tot mai multe dovezi că gravidele cu trombofilie (congenitală și/sau dobândită) au un risc crescut nu doar de TEV dar și de un grup eterogen de complicații vasculare ale sarcinii mediate de placentă (PRS precoce, de obicei după săptămâna a zecea de sarcină, sarcini oprite în evoluție, naștere prematură, naștere cu copil mort în trimestrul al doilea sau trimestrul al treilea, RDIUF cu hipotrofie fetală și nașterea unui copil mic pentru vârsta gestațională, pierdere fetală tardivă, DPPNI parțială sau completă, oligoamnios, eclampsie, preeclampsie severă, moarte fetală, intrauterină etc.) [1, 2, 3, 9, 11, 12].

Aceste complicații ale sarcinii sunt o problemă majoră de sănătate, deoarece sunt cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate maternă și perinatală în lume, iar nou-născuții mici pentru vârsta gestațională posedă un risc crescut de mortalitate prematură și probleme de dezvoltare în perioada infantilă și în timpul copilăriei. În general, complicațiile obstetricale mediate de placentă, inclusiv recurente, afectează peste 25% [6, 12], iar formele severe - 1-5% [13] până la 8% din sarcini. Rata raportată a reapariției rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile netratate cu trombofilii ereditare variază de la 66% până la 83% [14].

Complicațiile vasculare placentare apar atunci când modificările fiziologice normale eșuează, rezultând în insuficiență placentară asociată cu remodelarea disfuncțională a arterei spiralate, disfuncția celulelor endoteliale, activarea suplimentară, anormală a coagulării, depunerea de fibrină și/sau a produselor de degradare a fibrinei, tromboza utero-placentară cu infarct placentar, cauzate de reducerea fluxului sanguin placentar [10].

Trombofiliile congenitale și dobândite sunt de 10 ori mai frecvente în grupul gravidelor cu complicații ale sarcinii și TEV, decât în grupul de gravide cu sarcină normală [11]. Peste 65% de gravide cu preeclampsie, RDIUF, naștere cu făt mort sau DPPNI inexplicabile au o formă de trombofilie dobândită sau ereditară. Tulburările trombofilice sunt identificate la cca 20% din femeile cu sarcini normale, sugerând necesitatea factorilor de risc suplimentari pentru dezvoltarea complicațiilor [13].

În plus, femeile cu tulburări trombofilice ereditare pot avea și factori de risc: antecedente familiale de tromboză sau de moarte subită prin embolie pulmonară, mulți membri ai familiei care necesită tratament anticoagulant pe termen lung, antecedente personale de TEV înainte de vârsta de 45 de ani. Acești factori, cu excluderea factorilor de risc bine cunoscuți (administrarea contraceptivelor orale, intervenție chirurgicală sau imobilizare îndelungată), sunt corelați cu trombofilia congenitală [4].

Așadar, starea de hipercoagulabilitate fiziologică în sarcină nu produce alterări ale hemostaziei, însă alăturarea factorilor biologici determinați de prezența

trombofiliilor dobândite și/sau congenitale conduc la dezvoltarea sindromului trombotic, incriminat într-o serie de accidente obstetricale: PRS, naștere prematură, RDIUF, DPPNI, moartea intrauterină a fătului, preeclampsie, sindrom HELLP. Tratatamentul antitrombotic justificat clinic și biologic, instituit atât profilactic, cât și curativ, poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor obstetricale.

Cu toate acestea, mecanismele prin care rezultatele adverse ale sarcinii sunt influențate de prezența trombofiliei congenitale sunt variate și obscure, dificil de studiat la om și rămân în mare măsură necunoscute. Au fost sugerate mai multe teorii pentru a explica relația dintre trombofilie și dezvoltarea complicațiilor sarcinii. De la începutul anilor '80 ai sec. trecut, teoria trombozei a încercat să explice cauza și efectul evenimentelor între tromboză și complicațiile sarcinii. Combinația disfuncției endoteliale, alterării secundare a fluxului sanguin, vascularizației anormale și stării de hipercoagulabilitate în sarcină oferă un fundal pentru dezvoltarea microtrombilor intravasculari. Răspunsul hemostatic matern defect poate conduce la tromboza excesivă a vaselor placentare (tromboza circulației uteroplacentare, tromboza vaselor deciduale, tromboza vaselor vilozose placentare) și afectarea invaziei, diferențierii și proliferării trofoblastului care, concomitent cu ischemia tisulară, stresul oxidativ și disfuncția endotelială, conduc la hipoperfuzie placentară, insuficiență uteroplacentară secundară, placentă anormală, daune placentare (infarct, necroze fibrinoide, depuneri masive periviloase de fibrină), circulație inadecvată materno-fetală, vasculopatie trombotică fetală și dezvoltarea complicațiilor sarcinii (PRS, preeclampsie, RDIUF, DPPNI, moarte fetală intrauterină, naștere cu făt mort) [1, 6, 8, 9, 10].

Constatările histopatologice care pot identifica placentă la femeile cu mutații trombofilice cunoscute sau la femeile cu sindrom antifosfolipidic (SAF) sunt: (1) vasculopatia deciduală (în segmentele deciduale ale arterelor spiralate), (2) tromboza vaselor bazale deciduale, (3) infarct placentar (tromboza arterelor deciduale), (4) noduli sincițiali, (5) infarct bazal placentar matern, (6) vasculopatie trombotică fetală, (7) vasculită și (8) vilită cronică [15, 16, 17].

Unul dintre cele mai mari studii recente prospective a colectat și examinat 105 placentate de la femeile purtătoare a mutației heterozigote a genei factorului V Leiden (FVL) G1691A și 225 de controale identice din punctul de vedere al vârstei mamei, etniei, regiunii geografice și perioadei de spitalizare. Autorii au raportat o creștere a frecvenței nodulilor sincițiali (13% comparativ cu 4%) și a vilozităților hipervasculare (10% comparativ cu 3%) în placentele femeilor cu mutația heterozigotă a genei FVL G1691A [1].

Alt studiu a descris modificările placentare la femeile cu și fără trombofilie congenitală (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A,

mutația genei metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR) C677T (MTHFR), deficiența proteinei S, deficiența proteinei C și deficiența de AT), care au avut complicații severe în timpul sarcinii (preeclampsie severă conform criteriilor Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor, RDIUF <5 percentilă, DPPNI severă sau naștere cu făt mort). Între grupuri nu a existat nici o diferență în vârsta maternă la naștere, paritate, tipul de complicații ale sarcinii și raportul greutății fetoplacentare. Numărul de femei cu infarcte viiloase unice (72% versus 39%, $p < 0,01$), numărul de femei cu infarcte viiloase multiple (44% versus 14%, $p < 0,05$) și incidența placentelor cu necroză fibrinoidă a vaselor deciduale (62% versus 33%, $p < 0,05$) au fost statistic semnificativ mai mari la femeile cu trombofilie congenitală. Autorii au concluzionat că placentele femeilor cu complicații obstetricale severe și trombofilie congenitală au o rată crescută de leziuni placentare vasculare, cauzate de starea trombogenică în trombofilia congenitală maternă. Mai mult, concomitent cu creșterea incidenței daunelor vasculare și infarctelor placentare, sunt diagnosticate afecțiuni clinice precoce, naștere prematură și copii mai mici pentru vârsta gestațională [18].

Rezultatele unor studii de dimensiuni mai mici, în pofida lipsei unui grup de control, sugerează că majoritatea pacientelor cu rezultate adverse ale sarcinii în antecedente și leziuni trombotice la examenul histopatologic al placentei arată anomalii consistente pentru o stare trombotică. Trombofilia (dobândită și/sau congenitală) a fost confirmată în calitate de cauză etiologică a trombozei în circulația placentară maternă și/sau fetală [1].

Cu toate acestea, un studiu cu un design foarte asemănător a găsit o corelație slabă între trombofilie (congenitală și/sau dobândită) și modificările patologice la nivelul placentei (tromboză în circulația fetală, vasculopatie trombotică fetală, infarct placentar, depunere periviloasă de fibrină, tromboză interviloasă și infarct bazal placentar) la femeile cu complicații severe ale sarcinii (preeclampsie severă, eclampsie, DPPNI, RDIUF sau naștere cu făt mort inexplicabilă). Totuși, o rată crescută de infarct placentar (50%) și tromboză a fost confirmată la femeile din ambele loturi. În plus, frecvența patologiei placentare la femeile cu preeclampsie cu debut precoce cu și fără trombofilie a fost similară, deși s-a constatat o rată ridicată a modificărilor placentare [19].

Conform unei revizuri a literaturii de specialitate, la femeile cu trombofilie placentă poate fi normală, dar poate prezenta modificări patologice descrise anterior. Totuși, aceste modificări nu sunt patognomonice pentru pacientele cu mutații trombotice, nici nu identifică daune perinatale strict asociate cu o stare trombotică maternă [15].

Pentru a stabili dacă trombofiliiile congenitale sunt un factor bine definit care contribuie la dezvoltarea

complicațiilor obstetricale mediate de placentă sunt necesare:

- studii prospective de cohortă mari, care ar demonstra o asocierie coerentă (chiar și în cazul în care asociația este slabă) și cu gradient biologic (risc mai mare cu multiple trombofilii);
- cercetări biologice pentru a stabili clar implicarea trombofiliiilor în lanțul de cauzalitate pentru fiecare complicație a sarcinii mediată de placentă;
- studii controlate randomizate cu eșantioane de dimensiuni suficiente și loturi martor adecvate, care compară efectul tratamentului cu anticoagulante cu placebo și demonstrează o reducere clară a riscului complicațiilor sarcinii mediate de placentă la gravidele cu trombofilie [20].

Așadar, în timp ce asocieria dintre trombofiliiile congenitale și TEV este solidă și apare cauzală, magnitudinea riscului la un anumit pacient este adesea dificil de estimat. Puterea asocierii dintre trombofiliiile congenitale și complicațiile sarcinii mediate de placentă este modestă, slabă, inconsistentă, non specifică, fără gradient biologic demonstrat și controversată în funcție de tipul complicației și tipul de trombofilie, iar cauzalitatea nu este clară și nu are dovezi convingătoare din studiile clinice, dintre care majoritatea au avut o putere slabă. În plus, mulți alți factori joacă un rol în riscul de dezvoltare a complicațiilor obstetricale ale sarcinii. Având în vedere relația bine stabilită între tulburările trombotice TEV, creșterea riscului trombotic la persoanele cu defecte trombotice combinate, mecanismul cauzal probabil implică dereglarea dezvoltării și funcției placentare datorită unui sistem de suport vascular compromis.

După mai mult de 3 decenii de cercetări clinice și fundamentale, este bine documentat faptul că SAF participă semnificativ în fiziopatologia trombozei, iar anticoagulantul lupic este factorul primar și cel mai puternic factor de predicție al trombozei și a rezultatelor adverse ale sarcinii. Pacientele pozitive pentru toate cele trei clase de anticorpi antifosfolipidici (anticorpanții lupici, anticorpii anticardiolipinici, anticorpii anti-b2-GP1) posedă un risc mai mare pentru tromboză și morbiditate în sarcină [1, 16].

Mecanismele prin care anticorpii antifosfolipidici (AAF) mediază apariția complicațiilor obstetricale nu sunt complet studiate și se divizează în trombotice și non-trombotice. Anticorpii se leagă de proteinele plasmatică cu afinitate pentru fosfolipidele anionice, interferează cu mecanismele fiziologice de coagulare și fibrinoliză, conducând balanța hemostatică spre coagulare și tromboza vaselor uteroplacentare. Alte teorii explică invazia defectuoasă a trofoblastului, transformarea deciduală în perioada precoce a sarcinii și prejudiciul placentei ca urmare a evenimentelor inflamatorii, care pot fi mecanismul patologic primar implicat în pierderile fetale în primul trimestru la acest grup de paciente [1, 12, 16, 17].

Au fost propuse mai multe mecanisme protrombotice ale AAF:

1. Activarea componentelor celulare (trombocite, neutrofile, monocite și celule endoteliale) cu inducerea proprietăților proinflamatorii, procoagulante, imunomodulatorii și producerea leziunilor tisulare.

2. Perturbarea echilibrului coagulare-fibrinoliză. AAF posedă efecte procoagulante in vivo cu formare accelerată de trombină, conduc la deficit dobândit al factorului XII cu o asociere statistic semnificativă, cu PRS în SAF, inhibă fibrinoliza endogenă și exogenă prin creșterea activității PAI- 1.

3. Creșterea rezistenței la anticoagulantele naturale (proteina C, proteina S, anexina A5). AAF inhibă activitatea anticoagulantelor naturale prin interacțiune directă cu acestea sau prin competiție pentru fosfolipide.

4. Activarea sistemului de complement cu inducerea inflamației locale, inducerea și stabilizarea trombozei și adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale. Astfel se amplifică răspunsul procoagulant și inflamator pe suprafața celulelor endoteliale. Activarea complementului este un element esențial și causal în pierderea sarcinii și RDIUF.

5. Disfuncție trofoblastică directă - atașarea AAF la celulele trofoblastului cu inhibarea diferențierii citotrofoblastului, migrației și invaziei citotrofoblastului extravilos în decidua, inducerea apoptozei sincițiotrofoblastului [10, 12, 16, 17].

Aceste mecanisme contribuie la disfuncție placentară, dereglări în dezvoltarea placentei și a embrionului, ceea ce poate duce la pierderea precoce a sarcinii, preeclampsie, RDIUF sau moarte fetală intrauterină [16].

Tromboza țesutului utero-placentar, vasculopatia deciduală, depunerea de fibrină în spațiul intervilos, infarctul placentar, inhibarea diferențierii sincițiu-trofoblast, inhibarea invaziei trofoblastice, inhibarea directă a efectelor anticoagulante ale proteinelor legate de fosfolipidele anionice, inhibarea trombomodulinei și a proteinei C activate, activarea complementului, apoptoza placentar/embrionară, acțiunea directă asupra suprafeței celulare a trofoblastului cu îndepărtarea anexinei V de pe membranele trofoblastice, stoparea implantării, invaziei și dezvoltării normale a trofoblastului sunt doar câteva teorii privind mecanismul de dezvoltare a evenimentelor adverse ale sarcinii mediat de AAF [9, 10, 12, 16, 17].

Tromboza intraplacentară este considerată principalul mecanism patogen al pierderilor fetale în SAF. Această ipoteză de deteriorare placentară a fost susținută de constatarea trombozei și infarctului în placentele femeilor cu SAF, demonstrarea capacității AAF de a induce o stare procoagulantă prin mai multe mecanisme.

Principalii autoantigeni sunt atașați de fosfolipidele anionice, expuse pe partea exterioară a membranelor celulare doar în circumstanțe speciale - deteriora-

rea sau apoptoza (de exemplu, a celulelor endoteliale) sau după activare (de exemplu, a trombocitelor) - determinând o stare procoagulantă [10, 12, 16, 17].

Cu toate acestea, majoritatea pierderilor de sarcină determinate de SAF apar în stadiile incipiente ale sarcinii, perioadă în care tromboza deciduală este mai puțin frecventă. Prin urmare, evenimentele trombotice nu pot fi atribuite tuturor pierderilor precoce ale sarcinii și nu pot explica toate rezultatele histopatologice în placentele femeilor cu SAF și cu trombofilie ereditară. Hipercoagulabilitatea cu tromboza vaselor uteroplacentare este puțin probabil să fie singurul mecanism prin care crește riscul de eșec al sarcinii sau de placentatie defectă. Pot fi implicate și alte căi fiziopatologice, deoarece rezultate negative ale sarcinii apar și la femeile cu trombofilie în absența trombozei placentare [1, 9, 16, 17].

Dereglările în decidua (reducerea angiogenezei, transformarea și maturizarea anormală a arterelor spiralate, diferențierea anormală a endometrului), dereglările trofoblastului (reducerea invazivității, fuziunea anormală, creșterea apoptozei, implantația anormală, reducerea secreției hormonului gonadotropina corionică umană) și inflamația sunt alte mecanisme patogenetice ale placentatiei anormale cu dezvoltarea complicațiilor obstetricale [1, 9, 16, 17].

Afectarea invaziei trofoblastice prin legarea directă a anticorpilor anti-b2-GP1 la decidua maternă, inhibarea angiogenezei endoteliale endometriale prin legarea selectivă a AAF la celulele endoteliale, leziunile inflamatorii placentare induse de AAF prin activarea sistemului de complement, amplificarea efectelor proinflamatorii și influxul de celule inflamatorii în placenta contribuie la dereglarea placentatiei. Angiogeneza endometrială, decidualizarea și invazia trofoblastului sunt condiții prealabile fundamentale pentru implantarea cu succes și începutul sarcinii. Inhibarea acestor procese centrale în dezvoltarea placentară reprezintă un mecanism suplimentar important care explică asocierea dintre SAF și complicațiile sarcinii asociate dereglării placentare. În plus, AAF pot trece de la mamă la făt prin placenta și pot altera și schimba funcțiile placentei [1, 16, 17].

Așadar, asocierea între trombofilia ereditară și TEV profund este bine stabilită. Cu toate acestea, cunoștințele privind asocierea trombofiliei ereditare și rezultatelor adverse ale sarcinii sunt insuficiente. Rezultatele negative obstetricale, denumite și complicații mediate de placenta (PRS, preeclampsia, naștere prematură, RDIUF și nou-născuți mici pentru vârsta gestațională), la gravidele cu trombofilie congenitală și/sau dobândită au fost atribuite hipercoagulabilității cu tromboză excesivă și inflamație la nivelul interfeței uteroplacentare. În afectarea funcției de reproducere pot fi implicate și alte mecanisme patogenetice (dereglarea placentatiei cu deprecierea invazivității trofoblastului, inhibarea angiogenezei endometriale

și inflamația placentară), care pot agrava starea de hipercoagulabilitate existentă în sarcină și favoriza dezvoltarea complicațiilor obstetricale.

Bibliografie

1. Tranquilli A.L. Thrombophilia. InTech, 2011, 226 p.
2. Louis-Jacques A., Maggio L., Romero S. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. Clin. Lab. Med. 2016, vol. 36, no. 2, p. 421-434.
3. Simcox L., Ormesher L., Tower C. et al. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Int. J. Mol. Sci. 2015, vol. 16, no. 12, p. 28418-28428.
4. Dobbenga-Rhodes Y. Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The Impact on Pregnancy. J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2016, vol. 30, no. 1, p. 36-44.
5. Mitic G. An integrative approach to the patient with thrombophilia. J. Med. Biochem. 2014, vol. 33, p. 47-57.
6. Greer I., Brenner B., Gris J. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? Br. J. Haematol. 2014, vol. 165, no. 5, p. 585-599.
7. Mitran M., Georgescu C., Vlădăreanu S. Hipercoagulabilitatea în sarcină. Modificări adaptative și patologice. Obstetrică. 2015, nr. 7, p. 20-25.
8. Battinelli E., Marshall A., Connors J. The role of thrombophilia in pregnancy. Thrombosis. 2013, vol. 2013, article 516420.
9. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2014, vol. 2014, no. 1, p. 393-399.
10. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. Br. J. Haematol. 2015, vol. 168, no. 5, p. 619-638.
11. Lenz B., Samardzija M., Drenjancevic D. et al. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016, vol. 29, no. 2, p. 264-269.
12. Grandone E., Villani M., Tiscia G. Aspirin and heparin in pregnancy. Expert. Opin. Pharmacother. 2015, vol. 16, no. 12, p. 1793-1803.
13. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004, vol. 191, no. 2, p. 412-424.
14. Paidas M.J., Ku D.H., Arkel Y.S. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. Clin. Perinatol. 2004, vol. 31, no. 4, p. 783-805.
15. Raspollini M., Oliva E., Roberts D. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations. J. Maternal-Fetal. Neonat. Med. 2007, vol. 20, no. 2, p. 113-123.
16. Tabacco S., Salvi S., De Carolis S. et al. Predictors of Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Review. J. Allergy. Ther. 2016, vol. 7, article 4.
17. Kutteh W.H., Hinote C.D. Antiphospholipid antibody syndrome. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2014, vol. 41, no. 1, p. 113-132.
18. Many A., Schreiber L., Rosner S. et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Obstet. Gynecol. 2001, vol. 98 no. 6, p. 1041-1044.
19. Sikkema J., Franx A., Bruinse H. et al. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. Placenta. 2002, vol. 23, no. 4, p. 337-342.
20. Rodger M., Paidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? Semin. Thromb. Hemost. 2007, vol. 33, no. 6, p. 597-603.



STRATEGII TERAPEUTICE ÎN SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE PRIN DEFICIT DE SURFACTANT LA PREMaturi

redactată de Conf. Dr. Larisa CRIVCEANSCAIA

Monografia prezintă abordarea modernă a SDR DS la nou-născuții prematuri, care este cea mai actuală problemă în rândul copiilor prematuri mici și extrem de mici, în secțiile de Reanimare și Terapie Intensivă Neonatală. Această patologie se caracterizează prin imaturitatea pulmonară și deficit de surfactant, cu scăderea complianței pulmonare și formarea atelectaziilor, ce necesită administrare de surfactant prin tub endotraheal și suport respirator invaziv. SDR DS se asociază cu multiple complicații, inclusiv cele ce țin de administrarea invazivă a surfactantului și ventilația artificială. În acest context, utilizarea metodelor neinvazive de suport respirator T-piece și nCPAP precoce, pot ajuta la formarea și susținerea volumului rezidual funcțional pulmonar și în acest fel se poate preîntâmpina cursul dezvoltării insuficienței respiratorii. Intubarea nou-născutului are efect destabilizator asupra nou-născutului prematur, introducerea surfactantului prin metode neinvazive permite de a micșora riscul și complicațiile ce țin de administrarea surfactantului prin tubul endotraheal.

Monografia este structurată în 9 capitole, în baza a 214 surse bibliografice și o anexă.

Primul capitol abordează problema prematurității cu descrierea definiției, epidemiologiei, factorii etiologici ce influențează nașterea înainte de termen. Sunt redați indicatorii de supraviețuire a nou-născuților prematuri în funcție de masa corporală și nivelul de acordare a asistenței medicale.

În capitolul 2 sunt descrise măsurile de profilaxie a nașterilor premature și a SDR DS prin administrarea terapiei tocolitice gravidei și terapia cu glucocorticosteroizi. De asemenea se abordează problema transportului neonatal prin prisma serviciului de regionalizare care indirect îmbunătățește rezultatele nou-născuților, sunt elucidate indicațiile pentru transferul nou-născuților, etapele transferului, îngrijirea și siguranța copilului în timpul transportării. Se demonstrează necesitatea serviciului de transportare și regionalizare prin rezultatele unui studiu efectuat în IMSP IMȘiC din anul 2008-2015, ce a arătat creșterea supraviețuirii nou-născuților transportați *in utero*.

Capitolul 3 descrie etapele dezvoltării pulmonare la etapa embriologică, de creștere, maturare și dezvoltare

biologică. Sunt redată potențialele efecte asupra maturării pulmonare și conceptele noi ale dezvoltării pulmonare prin folosirea celulelor pulmonare stem, a celulelor precursorare și a factorului TGFβ – factorul de creștere esențial pentru ramificarea normală în morfopatogenează în dezvoltarea precoce a plămânilor.

În următorul capitol se redă interacțiunea dintre plămâni și inimă întrucât aceste organe se află împreună în cutia toracică și modificările presiunii intratoracice ce însoțesc procesul inflației pulmonare sunt transmise direct spre inimă. Sunt discutate implicațiile CAP în patologia pulmonară a nou-născutului prematur și managementul acestuia în contextul dezvoltării edemului pulmonar.

Capitolul 5 tratează problema SDR DS la nou-născuții prematuri, sunt descrise metodele de îmbunătățire a managementului, așa ca utilizarea corticosteroizilor antenatal, CPAP precoce în sala de naștere și folosirea protocoalelor specializate; sunt detaliat descrise patogenia, funcțiile surfactantului, procesul de adaptare perinatală a plămânilor, manifestările clinice și stadiile radiologice ale SDR DS, inclusiv diagnosticul diferențial.

Capitolul 6 cuprinde problema suportului respirator în sala de naștere și în secția de terapie intensivă neonatală, cu accentuarea beneficiilor administrării concentrațiilor mici de

oxigen (cca 30%) cu adaptarea ulterioară pe parcursul resuscitării pentru atingerea nivelului optim de saturație a oxigenului. Capitolul tratează problema administrării surfactantului prin descrierea preparatelor de surfactant, metodele de administrare și răspunsul la tratamentul cu surfactant. La etapa secției de reanimare și terapie intensivă neonatală sunt descrise ventilația convențională și profilaxia leziunilor pulmonare induse, superioritatea folosirii HFOV, monitorizarea gazelor sangvine, saturația oxigenului.

În capitolul 7 este abordată cea mai frecventă cauză a suferinței respiratorii la nou-născuții prematuri – displazia bronhopulmonară, prin elucidarea etiopatogeniei, tabloului clinic. Este formulat un nou concept al fiziopatologiei DBP cu argumente asupra folosirii tratamentului de substituție cu surfactant în direcția reducerii incidenței “vechii” DBP.

Capitolul 8 include managementul respirator al nou-născuților prematuri cu SDR DS prin prisma noilor strategii de ventilație începând de la nCPAP precoce în sala de naștere, administrarea surfactantului prin metoda non invazivă LISA, elaborată de autor. Sunt descrise indicațiile și contraindicațiile, mecanismul de acțiune a nCPAP. O etapă intermediară este tehnica INSURE -intubarea electivă, cu administrarea surfactantului, urmată de extubare și plasare la suport respirator non invaziv, care e demonstrat prin studii științifice că reduce necesitatea de ventilație mecanică și scade numărul complicațiilor legate de asta, dar dovezile folosirii pe termen lung și beneficiile sunt limitate.

Ultimul capitol reprezintă un rezumat al celor mai importante momente în problema prematurității, a suferinței respiratorii la nou-născuții prematuri, impactul regionalizării și transportării gravidelor cu risc de naștere prematură la un nivel superior de îngrijire, cu îmbunătățirea indicatorilor perinatali de morbiditate și mortalitate.

Anexa include algoritmul de îngrijire a nou-născuților cu vârste de gestație mai mici de 34 săptămâni.

În concluzie, monografia **Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie**

prin deficit de surfactant la prematuri, elaborată de către conf. univ., dr. Larisa CRIVCEANSCAIA, este o lucrare amplă, ce elucidează problemele actuale ale prematurilor cu SDR DS. În baza lucrului științific efectuat, s-a propus de a introduce metodele non invazive de suport respirator T-piece și nCPAP precoce în sala de naștere și administrarea non invazivă a surfactantului prin metoda LISA, precum și a fost elaborat un algoritm de îngrijire a nou-născuților cu vârste de gestație mai mici de 34 săptămâni. Acest manual poate servi ca un suport teoretic și practic pentru toți cei interesați de problema suportului respirator la nou-născuți prematuri.

3.10.2016 Referent științific,
Prof. univ., dr.hab.șt.med. **Veaceslav Moșin**

Recenzie asupra monografiei

„ABORDAREA CLINICO-GENETICĂ CONTEMPORANĂ A DISTROFIEI MUSCULARE DUCHENNE”

Autor **Sacară Victoria**, doctor în medicină, conferențiar cercetător

Monografia „*Abordarea clinico-genetică contemporană a Distrofiei Musculare Duchenne*” se situează la intersecția a două discipline fundamentale: medicină (neurologie) și biologie (genetică moleculară), fiind direcții activ dezvoltate în cercetarea contemporană în secolul XXI. Acest fapt se reflectă în studiul aspectelor clinice, biochimice, genetice al celei mai severe maladii neuromusculare – Miodistrofia Duchenne. Nivelul ridicat de invaliditate precoce, limitarea duratei de viață în urma insuficienței cardiorespiratorii, dereglarea aparatului locomotor, a somnului, lipsa metodelor eficiente de tratament determină exclusiv importanța medicală și social-economică a acestei probleme.

Originalitatea și noutatea științifică a lucrării rezidă în importanța studierii contribuției variantelor polimorfe ale genelor ciclului folat și metioninic și a genei disfuncției endoteliale în determinarea riscului genetic al procesului de progresie rapidă miopatică în MDD/B. A fost explicat din punct de vedere științific

sistemul de prognozare a gravității decurgerii bolii la copiii cu MDD/B, bazat pe analiza impactului delețiilor în gena DMD și a datelor despre genotiparea polimorfismelor genelor MTHFR, MTR, MTRR și eNOS. Importanța teoretică a lucrării constă în propunerea unei scheme noi de dezvoltare a procesului miopatic care va permite elaborarea metodelor de tratament individualizat.

Pentru prima dată în Republica Moldova, au fost studiate spectrul, răspândirea, frecvența și particularitățile molecular-genetice ale Distrofiei Musculare Duchenne. De asemenea, a fost estimat rolul asocierii genelor modificatoare în cazul patologiei monogenice care permite completarea legăturilor patogenetice ale procesului patologic. A fost fundamentat din punct de vedere științific sistemul de prognozare a gravității decurgerii bolii la copiii cu MDD/B, bazat pe analiza impactului delețiilor în gena DMD și a datelor despre genotiparea polimorfismelor genelor ciclurilor folat, metioninic și al genei *eNOS*.

Rezultatele cercetării descrise în monografia dnei dr. Sacară Victoria aferă posibilități de prognostic al evoluției procesului miopatic la pacient, urmată de corecție metabolică individuală. Strategia prezentată permite de a evalua riscurile individuale ale modificărilor patologice, de a forma grupuri în dependență de gradul de risc și de a stabili măsurile specifice, prioritar cu caracter medical.

Prezenta lucrare este o generalizare teoretică și practică a activității autorului pe parcursul ultimilor 25 ani în domeniul geneticii umane. Organizarea monografiei este una clasică și cuprinde șase capitole: 1. Considerații generale privind Distrofia Musculară Duchenne; 2. Aspecte clinicoepidemiologice și molecular-genetice ale cercetării Distrofiei Musculare Duchenne; 3. Metodele de diagnostic utilizate în cazul DMD/DMB; 4. Analiza gradului de răspândire a variantelor polimorfe ale genelor candidate și asocierea lor cu realizarea procesului miopatic în cazul DMD; 5. Modelarea interacțiunii genotip – fenotip și prognosticul severității procesului patologic la pacienții cu MDD/B; 6. Evoluția abordărilor terapeutice pentru Distrofia Musculară Duchenne.

Monografia „*Abordarea clinico-genetică contemporană a Distrofiei Musculare Duchenne*”, elaborată de Dna doctorul în științe medicale Victoria Sacară, sub redacția științifică a doctorului habilitat în știin-

țe meicale, academician al AȘM Stanislav Groppa și doctorului habilitat în științe biologice, academician al AȘM Maria Duca, conține un material experimental deosebit de bogat, obținut într-o perioadă îndelungată de timp, cu utilizarea metodelor clasice și contemporane din domeniul geneticii moleculare-umane, prezintă un model de aplicare a rezultatelor teoretice în practică. Lucrarea respectivă se bazează pe o explorare exhaustivă a resurselor bibliografice actuale vizând cele mai diverse domenii de cercetare, cum ar fi medicina, genetica, biologia moleculară, ingineria genetică, statistica ș.a. Monografia a fost scrisă cu utilizarea unui limbaj clar pentru practicieni. În același timp, autoarea nu a încălcat rigoarea științifică a expunerii, utilizând raționamente și argumentări deslușite și accesibile. Perfectarea academică, tehnică, ortografică și stilistică a lucrării corespunde celor mai înalte rigori înaintate față de lucrările științifice, iar autorul merită cea mai înaltă apreciere pentru efortul în cercetare și analiza rezultatelor obținute. Lucrarea nu are analogii în comunitatea academică națională și în cea de peste hotarele țării. Monografia va fi pe larg solicitată atât de către comunitatea științifică, precum și de către cadre didactice, doctoranzi, studenți ai facultăților de biologie și medicină.

Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar **Neli Revenco**

Recenzie

**PENTRU MONOGRAFIA „ABORDAREA CLINICO-GENETICĂ CONTEMPORANĂ
A DISTROFIEI MUSCULARE DUCHENNE”**

elaborat de **Sacără Victoria**, dr.med, conf. cercet., șef Lab. Genetică Molecular Umană

Monografia cu titlul „Abordarea clinico-genetică contemporană a Distrofiei Musculare Duchenne” abordează probleme actuale ale geneticii medicale și moleculare. Lucrarea prezintă o direcție nouă privind depistarea markerilor genetici asociați cu maladia Duchenne/Becker, fapt ce permite studierea mai profundă a acestei dereglări. Studiul dat informează despre rolul genetic în etiologia miopatiilor, despre procese moleculare, care de cele mai multe ori rămân în afara atenției specialiștilor. Pentru prima dată în Republică au fost studiate particularitățile genetice unice ale genelor componente ale metabolismului metioninei/ho-

mocisteinei și oxidului nitric la pacienții cu diagnosticul MDD/B cu scopul prognozării severității procesului patologic și argumentării implementării corecției individuale ale pacienților. Grație cercetării rolului asocierii genelor modificatoare (în cazul MDD/B), a fost completate legăturile patogenetice ale procesului patologic și a fost propusă o schemă nouă de dezvoltare a procesului miopatic. Efectuarea modelării matematice a permis evaluarea rolului și importanței factorilor genetici în rata de progresie și efectuarea prognosticului procesului patologic. Aspectul practic al lucrării reprezintă o modificare substanțială al prin-

cipiului consultării genético - medicale prin identificarea formelor clinice potențial severe de MDD/B. În mod similar, a fost proiectată strategia de diagnostic molecular, direcționată spre identificarea particularităților individuale ale bolnavilor în lumina medicinei predictive și personalizate. Prin urmare, prezenta monografie oferă medicilor neurologi posibilitatea de a selecta un tratament timpuriu individualizat și în unele cazuri, efectuarea terapiei de prevenire la etapa pre-simpomatică a bolii.

Monografia reprezintă o lucrare interdisciplinară ce combină două domenii științifice: medicină (neurologia) și biologie (genetica umană) și reprezintă un interes deosebit pentru comunitatea științifică din Republica Moldova și din întreaga lume. Prezenta monografie cuprinde șase capitole complexe. În prima parte a lucrării este efectuată o analiză amplă a datelor din literatura de specialitate, fiind efectuată și o introducere în istoria dezvoltării studiului maladiei DMD în Republica Moldova și în lume. În mod similar, este prezent și un studiu clinico-epidemiologic în care este realizată o analiză populațională plurivalentă a maladiei neuromusculare Duchenne. De asemenea, monografia cuprinde și un capitol în care sunt descrise totalitatea abordărilor terapeutice contemporane ale maladiei. Lucrarea respectivă se bazează pe o ex-

plorare exhaustivă a resurselor bibliografice actuale, vizând cele mai diverse domenii de cercetare, cum ar fi medicina, genetica, biologia moleculară, ingineria genică, statistică ș.a.

Monografia a fost scrisă cu utilizarea unui limbaj clar pentru practicieni. În același timp, autoarea nu a încălcat rigoarea științifică a expunerii, utilizând raționamente și argumentări deslușite și accesibile. Perfectarea academică, tehnică, ortografică și stilistică a lucrării corespunde celor mai înalte rigori înaintate față de lucrările științifice, iar autorul merită cea mai înaltă apreciere pentru efortul în cercetare și analiza rezultatelor obținute. Lucrarea nu are analogii în comunitatea academică națională și în cea de peste hotarele țării. Monografia va fi pe larg solicitată atât de către comunitatea științifică, precum și de către cadre didactice, studenți și doctoranzi. În concluzie, aș dori să exprim speranța că cercetarea dată va fi continuată cu succes de către autorii lucrărilor științifice din domeniul geneticii umane.

Recenzor: 03.04.2017

Gheorghe Railean

Dr. hab. în medicină, conf. cercet.
Șeful Secției de Neurologie a IMSP IMC