

3 (75) ■ 2017

# BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS  
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică  
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

## CUPRINS

## CONTENTS

### ARTICOLE ORIGINALE

### ORIGINAL ARTICLES

**Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Nineli Revenco**  
EPILEPSIILE COPILULUI: PARTICULARITĂȚI DE  
DIAGNOSTIC

3

**Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Nineli Revenco**  
ACTUALITIES IN THE EPILEPSIES OF CHILD:  
PARTICULARITIES OF THE DIAGNOSTIC  
IN THE LIGHT OF MODERN CLASSIFICATION

**Подольский Вл. В.**  
ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ  
У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С  
НАРУШЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА КАК  
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

17

**Podolschi V.**  
CHANGES IN THE REPRODUCTIVE HEALTH OF FERTILE  
AGED WOMEN WITH VIOLATIONS  
OF AUTONOMIC HOMEOSTASIS AS A MULTIDISCIPLINARY  
PROBLEM

**V. Bodnar, Ludmila Ețco, Viorica Varodi, Alina Craciun**  
O NOUĂ METODĂ DE TRATAMENT AL ALGIILOR PELVIENE  
CRONICE DE CAUZĂ GENITALĂ

29

**V. Bodnar, Ludmila Etc, Viorica Varodi, Alina Craciun**  
AN INOVATIVE METHOD OF TREATMENT OF CHRONIC  
PELVIC PAIN IN WOMEN

**Dorina Savoschin, Marina Arama, Adela Horodisteanu-Banuh,  
Natalia Chiper**  
MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPII:  
EXPERIENȚA DIFERITOR ȚĂRI

36

**Dorina Savoschin, Marina Arama, Adela Horodisteanu-Banuh,  
Natalia Chiper**  
THE MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED  
PNEUMONIA IN CHILDREN:  
EXPERIENCE OF DIFFERENT COUNTRIES

**V. Pădure, I. Opalco, Ludmila Ețco, Șt. Gațcan, Ch.Grecu**  
CARACTERISTICILE PERIOADEI PERINATALE ASOCIATĂ  
CU PROCESELE INFLAMATORII  
ÎN CAZUL MORTINATALIȚĂȚII PRETERMEN

41

**V. Padure, I. Opalco, Ludmila Etc, Sht. Gatcan, Ch.Grecu**  
CHARACTERISTICS OF PERINATAL PERIOD ASSOCIATED  
WITH INFLAMMATORY PROCESSES  
IN CASE OF PREMATURE STILLBIRTH

**Aliona Velciu, Maria Timošco, Tudor Strutinschi**  
INTENSITATEA PROCESULUI DE MULTIPLICARE A  
ESCHERICHIILOR ÎN TUBUL DIGESTIV SUB ACȚIUNEA  
FACTORULUI ALIMENTAR

47

**Aliona Velciu, Maria Timoshco, Tudor Strutinschi**  
INTENSITY OF THE ESCHERICHI MULTIPLICATION  
PROCESS IN THE DIGESTIVE TUBE THROUGH FOOD  
FACTOR

**Maria Manceva, Lilia Sinițina**  
PARTICULARITĂȚI MORFOPATOLOGICE ALE  
COMPLEXELOR PLACENTARE ASOCIATE NAȘTERII  
PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE  
INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI

51

**Maria Manceva, Lilia Sinitina**  
MORPHOPATHOLOGICAL PARTICULARITIES OF  
PLACENTA COMPLEXES ASSOCIATED WITH PREMATURE  
DELIVERY WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION  
OF THE FETUS

## CAZ CLINIC

**Veronica Eșanu, Ina Palii, Lorina Vudu**  
DE LA PRE SINDROM METABOLIC LA SINDROM  
METABOLIC ÎN 90 DE ZILE – RAPORTARE DE CAZ

57

## CLINICAL LECTURES

**Veronica Eshanu, Ina Palii, Lorina Vudu**  
FROM PRE-METABOLIC SYNDROME TO METABOLIC  
SYNDROME IN 90 DAYS - CASE REPORT

**V. Ciobanu, Alina Craciun**  
SARCINA ECTOPICĂ CERVICALĂ:  
REVIUL LITERATURII ȘI PREZENTARE DE CAZ CLINIC

60

**V. Ciobanu, Alina Craciun**  
CERVICAL ECTOPIC PREGNANCY: REVIEW OF  
LITERATURE AND A CASE REPORT

**Natalia Gavriiliuc, Ina Palii, A. Ciubotaru, O. Repen, Tatiana  
Zahariuc, Eugenia Crivceanschi**  
UN CAZ RAR DE COARCTAȚIE DE AORTĂ, COMPLICATĂ  
CU RUPTURĂ DE ANEURISM GIGANTIC LA COPIL –  
RAPORT DE CAZ

66

**Natalia Gavriiliuc, Ina Palii, A. Ciubotaru, O. Repen, Tatiana  
Zahariuc, Eugenia Crivceanschi**  
A RARE CASE OF AORTIC COARCTATION COMPLICATED  
WITH RUPTURE OF HUGE ANEURISM AT THE CHILD -  
CASE REPORT

## REVIUL LITERATURII

**Mihaela Burac**  
IMPACTUL ENDOMETRULUI ÎN INFERTILITATE

69

## LITERATURE REVIEW

**Mihaela Burac**  
THE IMPACT OF THE ENDOMETRIUM IN INFERTILITY

## CONGRESE INTERNAȚIONALE

**Iu. Dondiuc, Mihaela Burac, Alina Ușanli**  
CONGRESUL XVIII INTERNAȚIONAL AL FEDERAȚIEI RUSE  
"MAMA ȘI COPILUL". MOSCOVA, 27-29 SEPTEMBRIE 2017

74

**Iu. Dondiuc, Mihaela Burac, Alina Ushanli**  
////////////////////

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, Mihu Ion, Sacară Victoria, Palii Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Dondiuc Iurii, Sinițina Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Stamatina Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Onofriescu Mircea (Romania); Iliiev Gheorghe (Romania); S.Gabriel (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Șunico Elizaveta (Ukraine); Godovaneț Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Ivanov Oleg (Russia); Șifman Efim (Rusia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anastakis Aris (Greece); Nejlote Dvazdiene (Lithuania); Valiulis Alghis (Lithuania); Vartanov Vladimir (Russia).

### Adresa redacției:

2032, Republica Moldova, Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207  
Tel.: 079542533

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.

Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>  
**EPILEPSIILE COPILULUI: PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC**

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco),

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

SUMMARY

ACTUALITIES IN THE EPILEPSIES OF CHILD: PARTICULARITIES OF THE DIAGNOSTIC  
IN THE LIGHT OF MODERN CLASSIFICATION.

**Keywords:** epilepsy (EP), epileptic syndrome (ES), definition, classification, crisis, seizures type.

**Introduction.** Epilepsy is one of the most common neurological disorders in children, which may be associated with neurodevelopmental disorders.

**The aim of the research:** Appreciation of the epileptic seizures type and epileptic syndrome or epilepsy diagnostic, referring to seizures type or etiological factor; according to modern classification of these nosological entities.

**Methodology.** 259 medical records of children aged from 0 to 5 years, confirmed with the diagnosis of epilepsy (retrospective study), with seizures type and disease form assessment purpose (according to the classification of epilepsies and epileptic syndromes, ILAE 2017). Additional examinations (analyzed): neurological testing, electroencephalography evaluation, CT and/or MRI imaging of the brain, metabolic or genetic tests. Statistic processing: t-student test and the confidence index  $95_{cr}$

**The obtained results.** The modern classification of epilepsies and epileptic syndromes, as well as the performed examinations allowed the identification of the epileptic seizures type (generalized seizures prevailed - 211 (81.5%;  $95_{cr}$  79.09-83.91), comparing with the focal ones - (18.5%;  $95_{cr}$  16.09-20.91). In many cases epileptic syndromes were suspected, for example Ohtahara, Aicardi, West, Dravet etc. Imaging and genetic examinations confirmed the prevailed structural-metabolic epilepsies (50.6%;  $95_{cr}$  47.49-53.71). However, a part of the epilepsies etiologies remained unclear (31.7%;  $95_{cr}$  28.81-34.59). **Conclusions.** Diagnostic of epilepsy is a difficult process. The recommended steps by ILAE (2017) in order to put the diagnosis of epilepsy are necessary to respect: (1) convulsion recognition; (2) classification of the epilepsy according to the crisis type; (3) confirmation of the epileptic syndrome; (4) the epilepsy classification based on its etiology. Additional examination will promote information about the etiology of epilepsy as well as the manner of treatment selection.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТИ В ОБЛАСТИ ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический синдром, определение, классификация, припадок, тип припадка

**Введение.** Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, встречающихся у детей, которая может быть связана с нарушениями развития со стороны нервной системы.

**Цель исследования.** Определение типа приступа и подтверждение диагноза эпилептического синдрома или эпилепсии, в зависимости от типа эпилептического приступа или этиологического фактора, в соответствии с современной классификацией этих нозологий.

**Методология исследования.** Были подвергнуты анализу 259 историй болезни детей в возрасте от 0 до 5 лет, с подтвержденным диагнозом – эпилепсия (ретроспективное исследование), с целью оценки типа кризиса и формы заболевания (в соответствии с современной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов). Дополнительные исследования (проанализированные): неврологическое тестирование, оценка электроэнцефалографии, визуализация с помощью КТ и/или МРТ головного мозга, метаболические или генетические тесты. Статистический анализ: тест t-student и коэффициент достоверности  $95_{cr}$

**Полученные результаты.** Современная классификация эпилепсии и эпилептических синдромов, а также результаты обследования позволили идентифицировать тип припадка (генерализованные припадки преобладали, 211 (81,5%; 95CI 79.09-83.91), по сравнению с фокальными – 48 (18,5%; 95CI 16.09-20.91). Во многих случаях подозревали эпилептические синдромы, такие как: Отахара, Айкарди, Веста, Драве и т.д. Дополнительные анализы (ЭЭГ, МРТ и генетические исследования) помогли в подтверждении структурально-метаболических и других эпилепсий, которые преобладали (50,6%; 95CI 47.49-53.71). Тем не менее, в некоторых случаях этиология эпилепсии остается неясной (31,7%; 95CI 28.81-34.59). Выводы. Диагностика эпилепсии сложный процесс. Рекомендованные шаги (ILAE 2017 г.) по подтверждению диагноза эпилепсии должны следовать: (1) признание припадка; (2) классификация эпилепсии по типу припадка; (3) подтверждение эпилептического синдрома; (4) классификация эпилепсий основанной на этиологии. Дополнительные исследования помогут в распознавании этиологии эпилепсии, а также, в выборе метода лечения.

**Introducere.** Epilepsia reprezintă o cauză de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu o frecvență crescută la sugar și copilul mic, iar depistarea epilepsiilor deseori prezintă dificultăți, acestea făcându-se responsabile de declinul psihomotor [1]. Epilepsia se consideră a fi o boală cronică caracterizată prin descărcări neuronale paroxistice, care în funcție de zona cerebrală implicată, se pot manifesta prin diverse simptome clinice motorii, senzitive, senzoriale și nu în ultimul rând psihice [2]. În a.2005 epilepsia a fost definită conceptual ca o tulburare a creierului caracterizată printr-o predispoziție durabilă de a genera crize epileptice [3]. În ultimii ani a fost modificată definiția care vizează diagnosticarea epilepsiei. Definiția revizuită oferă termenul “epilepsie” în concordanță cu un uz comun de cei mai mulți epileptologi.

Crizele epileptice sunt cele mai frecvente manifestări neurologice întâlnite la copil. Înre 4% și 10% dintre copii prezintă cel puțin o criză convulsivă în primii 16 ani de viață [4]. Prevalența epilepsiilor în rândul populației pediatrică este de 4-6 cazuri/1000 copii [5]. Incidența cea mai crescută este întâlnită la copiii sub vârsta de 3 ani [6], relaționând cu vârsta: între 1 și 12 luni - 145,8; între 1 și 5 ani - 62,1; între 5 și 10 ani - 49,7; după 10 ani - 55,9 la 100.000 populație. O treime din epileptici au mai puțin de o criză pe an, o treime mai puțin de 12 crize pe an și o treime mai mult de o criză pe lună (20% dintre aceștia au mai mult de o 1 criză pe săptămână) [7].

Odată cu progresele semnificative în Neurobiologie și Neurogenetică s-a modificat înțelegerea despre apariția crizelor epileptice și despre dezvoltarea acestei bolii. Cu toate acestea frecvența înaltă a acceselor epileptice la copii, face deseori ca diagnosticul să fie neconcludent și nedefinit.

În această lucrare vom încerca să aducem informații contemporane vizavi de definiția, clasificarea și diagnosticarea diverselor forme de epilepsie la copii, acestea fiind drept suport metodologic pentru specialiștii din domeniu.

**Scopul studiului** precăutarea diagnosticului de sindrom epileptic sau de epilepsie în funcție de tipul crizei sau de factorul etiologic determinant, în conformitate cu clasificarea modernă a acestor entități nosologice.

## **Material și metodă.**

**Pacienți.** În calitate de material de studiu au fost examinate 259 fișe medicale (studiu retrospectiv) a copiilor, cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani, aflați sub supraveghere cu diagnosticul „epilepsie”. Din acestea, 82 (31.7%) de cazuri au fost diagnosticați cu forme de boală neprecizată. Toate cazurile au fost supuse unei analize prompte cu scop de apreciere a formei de boală în corespundere cu clasificarea ILAE a epilepsiilor și sindroamelor epileptice. Copiii au fost supravegheați de către specialistul neurolog pediatru pe parcurs a 1-4(ani)±11 luni, la diverse instituții medicale din RM.

**Metode de studiu.** Toți copiii au fost supuși unui examen neurologic complex (pe perioada de supraveghere) prin următoarele metode: metoda neurologică standard, aprecierea gradului de neurodezvoltare (scor Denver II), evaluare electroencefalografică (EEG), examen imagistic prin CT și/sau IRM cerebrală, consiliere genetică (în unele cazuri), teste metabolice și genetice. Datele au fost prelucrate statistic prin testul de semnificație (t-student), aprecierea coeficientului de încredere 95<sub>CI</sub>.

**Rezultate.** Pacienții au fost divizați în funcție de tipul crizelor și forma nosologică a epilepsiei sau al sindromului epileptic (tab. 1, 2). Rezultatele EEG au permis aprecierea tipului de modificări bioelectrice carea au acompaniat tipul crizei și forma epilepsiei (în funcție de tipul crizei).

Printre EP au prevalat formele generalizate – 211 (81,5%; 95<sub>CI</sub> 79,09-83,91), comparativ cu cele focale – 48 (18,5%; 95<sub>CI</sub> 16,09-20,91). Cele mai frecvente crize întâlnite printre EP, și anume cele generalizate, au respectat topografia lezională cerebrală și au caracterizat vârsta la care au apărut (imaturitate cerebrală și tendința de generalizare a focarului epileptic la vârstele mici). Nu excludem faptul că în unele cazuri debutul focal anterior generalizării a rămas neobservat.

**Accese focale** s-au asociat cu următoarele modificări bioelectrice cerebrale (intercritic): vârf-undă ascuțită, undă lentă cu localizare preferențial temporal anterior, descărcări generalizate din focarul frontal. În perioada critică au fost prezente următoarele modificări: vârfuri, unde ascuțite, ritm lent, suprimarea traseului, unde lente ritmice, activitate rapidă (10–30 c/s). 25 copii la debutul

**Repartiția epilepsiilor și sindroamelor epileptice în funcție de tipul crizelor convulsive  
(Nivel I și II de diagnostic), (abs., %)**

N/o	Tipul crizelor	Forma epilepsiei în funcție de tipul crizei	Abs.	P±ES (%)	95 <sub>CI</sub>
1	Clonice	Generalizată	31	12	9,98-14,02
2	Tonice	Generalizată/focală	40	15,4	13,15-17,65
3	Tonico-clonice	Generalizată	46	17,8	15,43-20,17
4	Mioclonice	Generalizată	33	12,7	10,63-14,77
5	Mioclonic-tonico-clonice	Generalizată	27	10,4	8,5-12,3
6	Spasme epileptice	Generalizată/focală	34	13,1	11-15,2
7	Focale bilaterale	Focală	25	9,7	7,87-11,53
8	Focale cu dereglarea nivelului de conștiența	Focală	23	8,9	7,13-10,67
<b>Total:</b>			<b>259</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

EP au prezentat trasee EEG lateralizate, care au evoluat spre activitate generalizată. **Accesele tonice** s-au manifestat prin trasee de fond lente cu vârfuri multifocale, unde ascuțite și paroxisme de vârf-undă neregulate. În perioada critică, traseele EEG erau dominate de descărcări bilaterale, sincrone de vârfuri (10–25 c/s), marcate de voltaj mediu spre mare, predominant frontale, periodic aplatizare sau cu desincronizare a traseului, multiple vârfuri-undă, sau predominant activitate lentă. **Accesele clonice** s-au prezentat cu trasee dominate de spike-uri și unde lente (intercritic). Deoarece crizele clonice sunt specifice sugarilor mici sau pot fi prezente la debutul EP, uneori acestea au rămas neobservate. După discuția cu părinții, am constatat prezența unor astfel de crize. **Accesele tonico-clonice** s-au înregistrat cu trasee EEG caracterizate prin prezența patternurilor (intercritic) unei EP generalizate. În perioada critică, traseele s-au caracterizat prin aspect electric particular, în funcție de faza tonică sau clonică. **Accesele mioclonice** au fost depistate cu trasee EEG de tipul descărcărilor generalizate vârf-undă, polivârf-undă sau polispikes-urilor atât în perioada critică, cât și în cea intercritică. **Accesele mioclonic-tonico-clonice** s-au prezentat cu trasee EEG diverse, în

funcție de tipul crizelor preexistente. Traseele EEG în **spasmele epileptice** au fost marcate prin hipsaritmie tipică sau modificată.

IRM cerebrală deseori rămâne un marker important de apreciere a rezultatelor structurale nefavorabile la copiii de vârstă mică, care deseori corelează cu severitatea clinică a leziunii. Depistarea timpurie a handicapului de viitor este importantă în cazul selecției copiilor pentru intervenții în timp util, care pot fi posibile în viitorul apropiat.

Această metodă permite aprecierea cu exactitate a topografiei și a gradului de extindere a leziunii. Totodată, pune în evidență dereglările de maturizare a țesutului nervos și gradul de severitate a modificărilor. În acest mod, IRM permite vizualizarea rezultatelor ischemiei și dezvoltarea anormală a țesutului cerebral. Cu toate acestea, până la luarea deciziei privind utilizarea IRM, este important să se analizeze subiectul din punct de vedere clinic și prin alte tehnici de examinare.

Rezultatele examenului imagistic, dar și testele metabolice și genetice au permis diferențierea etiologică a epilepsiilor. În unele cazuri, diagnosticul s-a presupus în funcție de tipul leziunilor.

Tabelul 2.

**Repartiția epilepsiilor în funcție de etiologie (abs., %)**

N/o	Vârsta copilului	Forma epilepsiei sau sindromului epileptic	Abs.	P±ES (%)	95 <sub>CI</sub>
<b>1</b>	<b>0-28 zile</b>	1. Epilepsia neonatală familială benignă	4	1.5	0,73-2,27
		2. Encefalopatie mioclonică precoce (presupus)	1	0.4	0.01-0.79
		3. Sindromul Ohtahara (presupus)	2	0.8	0.26-1.34
<b>2</b>	<b>1-12 uni</b>	1. Epilepsia de vîrstă fragedă cu crize focale migratorii (presupus)	3	1.2	0.54-1.86
		2. Sindromul West	5	1.9	1.5-2.75
		3. Epilepsia mioclonică a sugarului	4	1.5	0,73-2,27
		4. Epilepsia infantilă benignă	3	1.2	0.54-1.86
		5. Epilepsia infantilă familială benignă	3	1.2	0.54-1.86
		6. Sindromul Dravet (confirmat)	2	0.8	0.26-1.34
		7. Encefalopatia mioclonică în tuburări neprogressive	2	0.8	0.26-1.34



3	1-5 ani	1. Convulsii febrile plus (presupus)	2	0.8	0.26-1.34
		2. Epilepsia cu crize mioclonic-atonice	2	0.8	0.26-1.34
		3. Epilepsia benignă cu spike-uri centrotemporale	3	1.2	0.54-1.86
		4. Epilepsia nocturnă autosomal-dominantă de lob frontal	2	0.8	0.26-1.34
		5. Epilepsia occipitală cu debut tardiv			
		6. Epilepsia cu absențe mioclonice	1	0.4	0.01-0.79
		7. Sindromul Lennox-Gastaut	3	1.2	0.54-1.86
		8. Encefalopatia epileptică cu spike-unda continuă în timpul somnului	2	0.8	0.26-1.34
4	La toate vârstele	Epilepsii structural-metabolice	131	50,6	47.49-53.71
		Epilepsii neprecizate	82	31.7	28.81-34.59
Total	EP și SE		259	100.00	100.00

**Discuții.** În anul 2009 Liga Internațională de Combateră a Epilepsiei (ILAE) a format un grup de lucru, constituit din experți în domeniul epilepsiei (EP) și epileptologiei, care a avut drept scop elaborarea unui protocol unic actualizat privind clasificarea relevantă a epilepsiilor. Obiectivul principal al acestei revizuirii a fost de a explica procesul existent până în prezent și planul de viitor vizavi de EP și sindroamele epileptice (SE), precum și de a invita specialiștii din domeniu în continuare la discuții despre termenii și conceptele nou propuse. Scopul revizuirii clasificăției a deschis unele căi noi de a actualiza comunitatea cu privire la activitatea desfășurată de către grupul operativ privind clasificarea epilepsiilor și sindroamelor epileptice.

Berg AT și Scheffer IE relatează că bazele concepționale și terminologia clasificării crizelor epileptice și epilepsiilor s-au bazat pe ideile dezvoltate de aproape un secol în urmă. Grație dezvoltării progreselor tehnologice și științifice majore din ultimii ani, EP a beneficiat pe deplin de cunoștințe care revoluționează înțelegerea fiziopatologiei și tratamentului epilepsiilor, din care motiv este necesar să ne schimbăm gândirea noastră clinică, la fel, și să ne decidem de vocabularul mai vechi în abordarea acceselor convulsive. Termenii și conceptele noi incluse vizavi de etiologie și tipurile de crize se fac resimțite în recomandările propuse de grupul de lucru ILAE [8].

Renunțarea la structura clasificării din a.1989 și înlocuirea cu o abordare multidimensională flexibilă, în care să se poată sublinia caracteristicile cele mai relevante pentru o anumită formă de boală, este unul din scopurile prezentei clasificări [9].

Să ne reamintim unele definiții referitor la unii termeni ce definesc EP:

1. Criza epileptică reprezintă un eveniment tranzitoriu caracterizat prin semne și/sau simptome clinice datorat unei activități anormale, excesive și hipersincrone a unui grup de neuroni cerebrali din substanța cenușie, cu sau fără pierderea stării de conștiință.

2. Sindromul epileptic este o tulburare epileptică, caracterizat printr-un complex de semne și simptome, care definesc o condiție epileptică unică.

3. Epilepsia este o afecțiune neurologică croni-

că a creierului, plurietiologică, caracterizată printr-o predispoziție durabilă a acestuia de a genera crize epileptice, care se produc spontan și de criteriu evolutiv, care rezultă din descărcări electrice neuronale paroxismale, necontrolate, cu sediu în substanța cenușie a SNC, urmate de consecințe neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale. Această definiție a epilepsiei implică apariția cel puțin a unei crize epileptice [10].

4. Status-ul epilepticus reprezintă persistența sau repetitivitatea convulsiilor clinice sau electrice 5 minute și mai mult, conștiința fiind abolită, cu persistența între episoadele de convulsii subintrante a stării de obnubilare. Riscuri: obstrucția căilor aeriene, acidoză, hipotensiune, hipertermie, edem cerebral, hipoglicemie, alterarea funcțiilor SNC [11].

Crizele epileptice se manifestă sub forma unor contracții violente, involuntare și sacadate ale mușchilor, adesea însoțite de pierderea conștiinței. Crizele repetate pot fi cauzate de o formă de epilepsie. Criza poate avea loc pe fonul unui creier sănătos, în anumite circumstanțe. Acestea se pot croniciza, devenind repetitive, pe un anumit fon premorbid (traume, infecții, ictusuri, anomalii de dezvoltare ale SNC).

Crizele pot fi:

- provocate,
- neprovocate,
- ocazionale.

Riscul de recurență este de 45% în cazul unei crize neprovocate. După 2 accese neprovocate riscul crește la 70%.

**Crizele provocate** sunt “acute simptomatice”, simptome ale unei patologii definite.

Factori provocatori:

- Patologiile acute ale SNC (ictus, traumatism, infecții, SM – acutizarea, MAV – hemoragii) + intervenții chirurgicale în perioada de 7 zile.

- Patologii sistemice inclusiv toxice și metabolice (de exemplu – hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, insuficiența renală, hepatică acută).

- Administrarea substanțelor toxice, narcotice, alcoolului, unor medicamente.

- Sevraj de medicamente, alte substanțe.

- Convulsii febrile [8].

**Criza neprovocată** apare în absența factorului potențial provocator ori în afara intervalului stabilit pentru apariția crizelor acute simptomatice.

**Crize ocazionale** sunt niște crize izolate ce apar la o persoană care nu este epileptică, fiind provocate de un factor sau de un grup de factori identificabili. Crizele “ocasionale” nu sunt patologice. Apar fără o cauză apreciabilă. Definirea lor este importantă pentru modul în care se va gândi terapia. Indică un risc de dezvoltare a epilepsiei.

Definiția EP propusă în anul 2005 a suportat unele modificări. Documentele în vigoare abordează subiecte care oferă definiții noi pentru aprecierea EP și un limbaj comun pentru comunitatea internațională. Comisia de clasificare și terminologie a EP (2009-2013) a urmat politica și a prezentat o propunere de a rafina conceptul vizavi de EP. Peste definiția EP s-a intervenit timp de 3 ani. Aceasta, în mare măsură, s-a modificat, sub influența referențelor din comunitatea globală. A fost clar că a existat o lipsă de claritate cu privire la un număr mare de probleme legate de EP [12].

Astfel, recunoașterea bolii epileptice s-a bazat pe definiția operațională (practică) propusă de experții ILAE, formulată în anul 2014, care propune ca EP să se considere o patologie a creierului definită prin oricare din următoarele condiții:

1. Minim două crize neprovocate (sau reflexe) la distanță temporală mai mare de 24h una de alta, care apar fără o cauză clară;
2. O criză neprovocată (sau reflexă) și probabilitatea unei crize ulterioare similare riscului recurenței generale (cel puțin 60%), după două convulsii neprovocate, în următorii 10 ani;
3. Diagnosticul unui sindrom epileptic [3, 12].

În lucrarea noastră definiția propusă ne-a ajutat să clasificăm accesele convulsive în corespundere cu cerințele internaționale vizavi de această boală a creierului.

Deoarece baza fundamentală a EP nu este bine înțeleasă și epilepsiile nu pot fi clasificate științific, spre

deosebire de multe alte domenii ale medicinei [13], grupul operativ al ILAE a elaborat un protocol pentru dezvoltarea unui demers actualizat privind clasificarea relevantă a epilepsiilor. Obiectivul principal al acestei revizuirii a fost de a explica procesul existent până în prezent al clasificării epilepsiilor și planul de viitor, precum și de a invita în continuare specialiștii la discuții vizavi de termenii și conceptele nou propuse. Scopul ultimei revizuirii a clasificății epilepsiilor a deschis unele noi căi de a sensibiliza comunitatea cu privire la activitatea desfășurată a grupului operativ privind clasificarea EP și SE [9].

Utilizarea în continuare a unei clasificății depășite (din aa.1981, 1989) pentru diagnosticarea epilepsiilor și a sindroamelor epileptice este un lucru inutil, scriu unii autori. Mergând în pas cu timpul, este complicat să rămânem indiferenți față de progresele semnificative în Neurobiologie și Neurogenetică, care au modificat înțelegerea noastră despre apariția crizelor epileptice și a bolii. Clasificarea actualizată enunță un concept modern privitor la epileptogeneză, făcând-o relevantă în practica clinică, totodată și un instrument de comunicare între clinicieni, dar și pentru domeniile de cercetare [12].

Pentru a indica nivelurile specifice de diagnostic, în clasificare au fost introduse unele noi concepte, care sugerează patru nivele de diagnostic ale EP: (1) recunoașterea crizei epileptice; (2) specificarea categoriei EP în funcție de tipul crizei; (3) aprecierea tipului SE și (4) determinarea etiologiei (specifice) a EP. S-au extins categoriile etiologice până la șase, concentrându-se pe cazurile care necesită implicații terapeutice speciale [9]. S-a propus un protocol pentru discutarea conceptelor cheie mai degrabă decât să se prezinte o clasificare definitivă, deoarece prezentarea unei clasificări finale necesită deliberări suplimentare și discuții pe un termen lung.

Comisia care a activat pe parcursul anilor 2013-2017 a venit cu o nouă clasificare a Epilepsiilor și Sindroamelor Epileptice [8, 15] (figura 1).

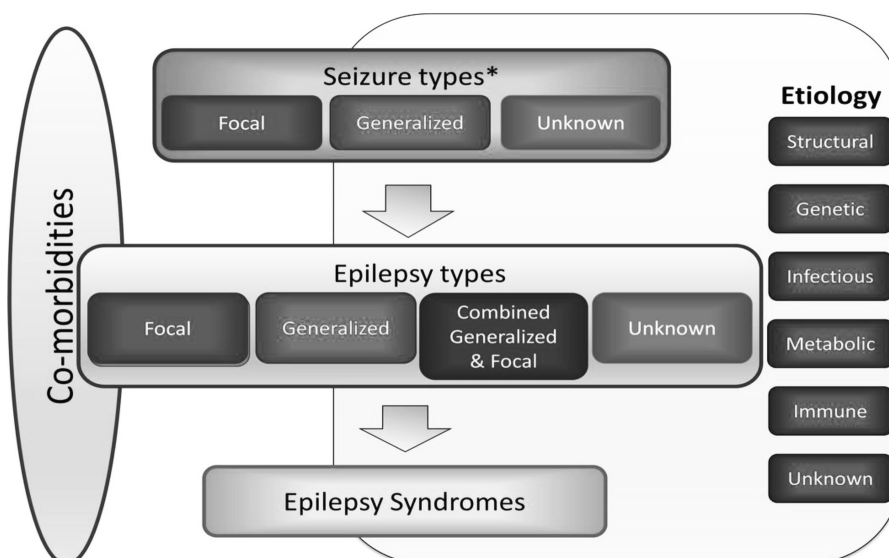


Fig. 1. Clasificarea epilepsiilor (ILAE 2017): Clasificare și terminologie [15].

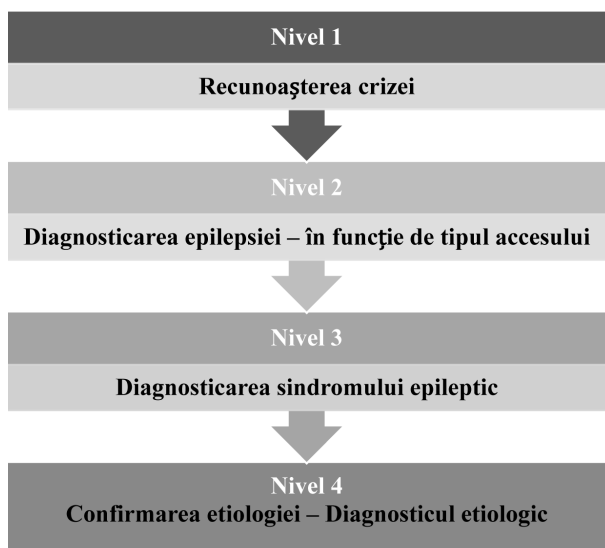


Fig. 2. Protocolul epilepsiei (2017) – etapizarea diagnosticării epilepsiilor (pași succesivi) [15]

Deoarece baza fundamentală a EP nu este bine înțeleasă și acestea nu pot fi clasificate științific, spre deosebire de multe alte domenii ale medicinei s-a recomandat revenirea la conceptul „Clasificare”, utilizat pentru tulburările bazate pe caracteristicile clinice, fără a beneficia de o bază științifică fundamentală [13]. O astfel de abordare a fost, de asemenea, concepută pentru a promova flexibilitatea în clasificarea EP. Scopul a fost de a merge pe calea posibilității utilizării oricăror particularități sau proprietăți (de ex., trăsăturile EEG sau o serie de alte caracteristici) [8].

Noua clasificare a EP și SE a fost realizată ținând cont de etapizarea diagnosticului: identificarea prezenței crizelor, tipul crizelor, prezența sindroamelor epileptice, etiologia crizelor și a sindroamelor epileptice (figura 2, tab. 4), propunând etapizarea diagnosticului epilepsiilor [15].

Tabelul 4.

#### Clasificarea Epilepsiilor și Sindroamelor epileptice (ILAE, 2017)

1	Tipul crizelor: focale, generalizate, necunoscute
2	Tipul epilepsiei (clasificate în funcție de tipul crizelor): a) Focală b) Generalizată c) Combinată (mixtă): generalizată și focală d) Necunoscută
3	Sindroame epileptice determinate în funcție de vârstă
4	Etiologia epilepsiei: a) Structurală b) Genetică c) Infecțioasă d) Metabolică e) Imună f) Necunoscută
5	Comorbidități

Experții menționează că această Clasificare nu reprezintă un produs final, deoarece este în proces de dezvoltare, care va dura încă mult timp pentru a ajunge la o formă decentă. Pe lângă toate, această clasificare, poate fi utilizată pentru diagnosticarea, tratarea și îngrijirea pacientului cu EP.

Odata cu stabilirea punctului de vedere clinic (sau cu suportul video-EEG, sau ambele), se poate face diagnosticul EP, prin aprecierea tipurilor de crize prezente la pacient. În unele cazuri clinicienii nu au resursele necesare pentru a lua decizia vizavi de un diagnostic cert. Însă, tipul crizei poate fi utilizat pentru un diagnostic posibil. În alte cazuri, medicii pot avea pur și simplu prea puține informații disponibile pentru a fi capabili de a face un diagnostic de certitudine, cum ar fi, de exemplu, atunci când un pacient a avut doar un singur eveniment convulsiv [9]. Clasificarea curentă ne ajută să recunoaștem criza, să ne orientăm în aprecierea tipului de criză, să presupunem un oarecare SE sau o boală epileptică, la fel, și etiologia bolii. În multe cazuri determinarea cauzei este un punct de pornire în inițierea tratamentului.

În anul 2010 grupul de lucru ILAE redenumeste SE în sindroame electroclinice. A fost propusă o clasificare utilă a sindroamelor electroclinice și a altor epilepsii (tab. 5).

Tabelul 5.

#### Sindroame electroclinice și alte epilepsii (ILAE classification report 2010)

1	A) <b>Tipurile de criză</b> (generalizate, focale și nespecificate/necunoscute)
2	B) <b>Sindroame electroclinice</b> și alte epilepsii (entități clinice, care corespund unui număr de caracteristici electroclinice stricte, în funcție de vârsta de debut : la nou-născut, în copilăria fragedă, la copil, la adolescență, la adult) și mai puțin specifice vârstei
3	(C) <b>Constelații distinctive</b> (în plus față de sindroame electroclinice, există un număr de entități, care reprezintă constelații clinic specifice pe baza unor leziuni specifice sau altor cauze)
4	(D) Epilepsia atribuită și determinată de cauze <b>structural-metabolice</b> (epilepsii secundare unor leziuni structurale sau metabolice, care nu corespund criteriilor unor modele electroclinice specifice)
5	(E) Epilepsia de cauze <b>necunoscute</b>

În anul 2016 au fost introduse următoarele terminologii suplimentate:

(F) Condiții cu crize epileptice care tradițional nu sunt diagnosticate ca o **formă de epileptie în sine** (crize neonatale benigne; crize febrile) [3]. Totodată, conform convenției clasificatorului se recomandă redenumirea «Sindroamelor electroclinice» în «Sindroame epileptice» [14].

Această schemă a fost considerată un mecanism de pornire pentru continuarea procesului de realizare a unei clasificări științifice mai exacte.



Un demers complex al ILAE este manualul editat în a.2017, care conține clasificarea tipurilor de convulsii oferă îndrumări cu privire la modul de angajare a clasificării epilepsiilor. Cu detalii este expusă semiologia convulsiiilor. Alterarea gradului de conștientizare în timpul oricărui tip de acces este importantă pentru aprecierea tipului de criză. «Manualul utilizatorilor» –

ILAE 2017 va sprijini adoptarea noului sistem privitor la EP și SE [14].

Tabelul care urmează rezumă modificările clasificării privitor la terminologie (ILAE 2017), redefinite din varianta clasificării din a.1981. Mai multe dintre aceste modificări au fost deja încorporate în revizuirea terminologiei din 2010 și revizuirile ulterioare (tab. 6).

Tabelul 6.

**Modificări în clasificarea tipului acceselor convulsive din 1981 până în 2017.**

N/o	Modificările efectuate până în a. 2017 vizavi de terminologia epilepsiei și sindroamelor epileptice
1	Redefinirea <b>definiției epilepsiei</b>
2	Clasificare nouă a <b>crizelor epileptice</b>
3	Revizuirea <b>clasificației</b> epilepsiilor și sindroamelor epileptice
4	Etapizarea <b>diagnosticării</b> epilepsiilor și sindroamelor epileptice ( <b>4 Nivel-uri</b> de diagnostic)
5	Termenul « <b>criză focală</b> » înlocuiește termenul « <b>criză parțială</b> »
6	Termenul « <b>criză focală cu componente motorii sau autonome vizibile</b> » înlocuiește « <b>criză parțială simplă</b> »
7	Termenul « <b>criză focală cu dereglarea nivelului de conștiența</b> » înlocuiește « <b>criză parțială complexă</b> »
8	Termenul « <b>criză epileptică bilaterală</b> » înlocuiește « <b>convulsii secundare generalizate</b> »
9	Termenii « <b>discognitiv</b> », parțiale simple, parțiale complexe, psihice și generalizat secundar au fost eliminați
10	<b>Nivelul stării de conștiență</b> (anterior nu se utiliza pentru clasificare) este utilizat ca un clasificator pentru convulsiiile focale (în funcție de gradul de alterare a stării de conștiență)
11	Au fost adăugate unele noi <b>tipuri</b> noi de criză. Termenii listați nu se utilizau anterior. (1) Crize <b>generalizate</b> : absențe cu mioclonia pleoapei, absență mioclonică, mioclonic-atonă, mioclonic-tonico-clonic, spasme epileptice. (2) Noi tipuri de crize <b>focale</b> includ: automatisme, accese autonome, tulburări comportamentale, cognitive, emoționale, hiperkinetice, senzoriale și accese tonico-clonice focale bilaterale. Accesele atonice, clonice, mioclonice, tonice, precum și spasmele epileptice, pot fi focale, generalizate sau necunoscute.
12	Este apreciat debutul bolii în funcție de <b>tipul crizei</b> . A fost eliminată denumirea «debut cu crize parțiale», deoarece anumite tipuri de accese pot fi fie atât generalizate, cât și cu debut focal sau necunoscut
13	Inițial (până la precizarea etiologiei) se recomandă clasificarea în funcție de tipul crizei: « <b>epilepsie generalizată și/sau focală</b> » și « <b>epilepsie necunoscută/neprecizată generalizată și/sau focală</b> »
14	Redefinirea termenului « <b>sindroamele electroclinice</b> » în « <b>sindroame epileptice</b> »
15	Introducerea termenului « <b>constelații distinctive</b> » (pentru specificarea implicațiilor terapeutice)
16	<b>Clasificarea etiologică</b> a epilepsiilor
17	Introducerea <b>termenilor</b> : EP genetică, structurală, infecțioasă, metabolică, traumatică, imună, necunoscută
18	Termenul « <b>criptogen</b> » a fost înlocuit cu « <b>necunoscut</b> ». Tipurile cu debut necunoscut pot avea caracteristici care pot fi în continuare clasificate
19	În clasificare au fost introduse <b>comorbiditățile</b>

Grupul operativ ILAE definește clasificarea operațională a EP și SE, la fel și a crizelor epileptice, considerându-le ca o grupare de accese, având scopul de comunicare în domeniul îngrijirii clinice, de predare și de cercetare. A fost propus un proiect care v-a permite diagnosticarea epilepsiilor la mai multe niveluri, în funcție de informațiile și resursele disponibile. Conform experților ILAE, protocolul de diagnostic al EP și SE trebuie să urmeze câțiva pași sau niveluri de diagnostic [9].

În prima instanță, clinicienii trebuie să recunoască dacă este vorba despre un eveniment paroxistic, dacă este o criză epileptică sau un alt tip de criză (**Nivel 1**). La acest nivel de diagnostic clinicienii trebuie să înțeleagă despre ce fel de criză este vorba. Descrierea unui tip de criză ar trebui să contureze în minte o en-

titate specifică, chiar dacă uneori există variate subcategorii. Alegerile trebuie să fie făcute de către părțile interesate pentru a evidenția caracteristicile grupărilor convulsive care sunt utile pentru scopuri specifice. Astfel de părți interesate includ pacienți, familii, profesioniști medicali, cercetători, funcționaliști (modelul EEG), chirurg (terapia chirurgicală), epidemiologi, educatori medicali, farmacologi etc. [9].

Următorul nivel (**Nivel 2**) de diagnostic propune clasificarea EP în funcție de tipul accesului. Un diagnostic în ceea ce privește tipul EP deja poate fi făcut la acest nivel. Medicii trebuie să facă eforturi pentru a face un diagnostic la acest nivel ori de câte ori este posibil. Timp de mulți ani, în practica de zi cu zi a fost folosit Conceptul de EP focală și/sau generalizată [9]. În publicația Comisiei ILAE din 2010, se sugerează

că termenii “focal” și “generalizat” să fie rezervați pentru tipul accesului, mai degrabă decât pentru EP în sine [13]. Ulterior, grație experiențelor în practica clinică în ceea ce privește utilitatea termenilor «Epilepsii focale» și «Epilepsii generalizate», se propune restituirea acestor termeni, cu avertismentul că utilizarea lor nu ne oferă o Clasificare dihotomică, în care

ar putea fi incluse toate epilepsiile [8]. Prin urmare, au fost adăugate categoriile de «Epilepsie generalizată și/sau focală» și «Epilepsie necunoscută/neprecizată generalizată și/sau focală» [9].

Clasificarea tipurilor de criză a suportat modificări substanțiale, astfel că, în anul 2017 a fost propusă o clasificare actualizată a acestora (tab. 7) [14].

Tabelul 7.

**Clasificarea tipurilor de criză (ILAE 2017) [14]**

Accese focale		Accese generalizate		Accese necunoscute/neprecizate
Conștient	Inconștient	Motorii		Motorii
Accese motorii a) automatisme b) atonice c) clonice d) spasme epileptice e) hiperkinetice f) mioclonice g) tonice		a) tonico-clonice b) clonice c) tonice d) mioclonice e) mioclonic-tonic-clonice f) mioclonic-atonice g) atonice h) spasme epileptice		a) tonico-clonice b) spasme epileptice
Accese nonmotorii a) autonome b) tulburări comportamentale c) cognitive d) emoționale e) sensoriale		Nonmotorii (absențe) a) tipice b) atipice c) mioclonice d) cu mioclonia pleoapelor		Nonmotorii c) tulburări comportamentale
Focale bilaterale tonico-clonice				Inclasabile

**Crizele focale** reprezintă o descărcare neuronală paroxistică cu originea în rețelele neuronale în limitele unei emisfere, descărcarea este limitată la un anumit sector din structurile corticale numit focar epileptic. Acestea pot fi cu conștiența clară, afectată sau neclară și cu crize bilaterale tonico-clonice. Aspectul clinic depinde de localizarea focarului (temporal, parietal, frontal, occipital). Convulsiile focale pot fi asociate

cu o varietate de simptome, semne și comportamente, printre care se citează afectarea gradului de conștientizare, receptivitate, retragere sau conștiență (tabelul 8). Starea de conștiență este importantă pentru prezentarea oricărui tip de acces focal. Manifestările electroencefalografice în aceste cazuri sunt unilaterale și focale. Criza focală se poate însă generaliza în una sau ambele emisfere, redenumindu-se criză bilaterală.

Tabelul 8.

**Tipuri de crize focale**

N/o	Motorii	Automatisme	Emoționale sau afective	Autonome	Cognitive	Senzoriale
1	astatice	agresiune	agitație	asistolă	acalculie	auditive
2	disartrie	manuală	furie	bradicardie	afazie	gustative
3	distonic	oro-facială	anxietate	răceală	insuficiență de	olfactive
4	postura lui scrimier	perseveranță sexuală	plâns	montare	atenție	somato-vestibulare
5	hipomotorii	dezinhibare	frică	înroșirea feței	deja vu	vestibulare
6	hipokinetică	vocalizare	râs (gelastice)	gastrointestinale	disfazie	vizuale
7	hipomotorii		paranoia	căldură	halucinații	
8	necoordonare	mersul pe jos / alergare	plăcere	hiperventilație	iluzii	
9	jacksoniene			hipoventilației	tulburări de	
10	paralizie			greață sau vărsături	memorie	
11	pareză			paloare	neglijare	
12	pedalare			palpitații	gândire forțată	
13	împingere			piloerecție	insuficiență de	
14	pelvine				reacție	
15	versive					
16	conservare					

Pentru crizele focale distincția dintre diferite tipuri (ex.: parțiale simple și parțiale complexe) a fost eliminată, deoarece determinarea caracteristicilor crizelor (nivelul de conștiință, localizarea etc.) se face importantă pentru diagnosticul diferențial, studii randomizate, tratament chirurgical, descrierea lor nu e interzisă.

#### **Exemple de descriere a crizelor focale:**

1. Fără dereglarea nivelului de conștiință (*în loc de parțiale simple*);

2. Cu componente motorii sau autonome vizibile (*în loc de parțiale simple*);

3. Cu implicarea fenomenelor fizice ori senzoriale subiective (*în loc de aura*);

4. Cu dereglarea nivelului de conștiință – “discognitive” (*în loc de parțiale complexe*);

5. Care evoluează spre criza convulsivă bilaterală (*în loc de secundar generalizate*).

**Crizele generalizate**, se încep dintr-un focar și se răspândesc rapid bilateral, pot include structuri corticale și subcorticale, dar nu neapărat cuprind tot cortexul, printre acestea cităm următoarele tipuri de crize: (1) tonico-clonice, (2) clonice, (3) tonice, (4) mioclonice, (5) atonice, (6) spasme epileptice, (7) absențe tipice, (8) absențe atipice. Sunt determinate de contracții axiale ale membrilor, pot fi crize în flexie, în extensie și mixte [12].

#### **Descrierea tipului de criză :**

**Crizele tonico-clonice**, sunt contracții bilaterale simetrice tonice, apoi contracții clonice bilaterale. Pe traseul EEG se înregistrează – descărcări de vîrfuri, cicluri vîrf-undă sau polivîrf-undă bilaterale și simetrice în toate derivațiile.

**Crizele clonice**, sunt secuse musculare clonice bilaterale, ritmice cu frecvența de 2-3 Hz, frecvent asimetrice care încetinesc progresiv și au durată variabilă. Pe traseul EEG se înregistrează – descărcări polivîrf-undă și vîrf-undă bilaterale, neregulate.

**Crizele tonice**, sunt contracții musculare susținute și difuze, cu durată de secunde până la minute, fiind asociate cu tulburări vegetative și alterarea stării de conștiință. Interesează de obicei musculatura extremității cefalice și mușchii axiali ai centurilor și membrilor. Pe traseul EEG se înregistrează – trasee cu polivîrfuri.

**Crizele mioclonice**, sunt contracții spontane, involuntare a unui mușchi sau grup de mușchi, membrilor și trunchiului, care pot determina cădere. Pierderea conștiinței nu apare obligatoriu. Pe traseul EEG se înregistrează – trasee cu descărcări de polivîrf-undă bilaterale, apar sincron.

**Crizele atonice**, sunt determinate de diminuarea sau abolirea bruscă a tonusului muscular cu durată scurtă (1-2 sec), fără a fi precedate de mioclonii sau crize tonice, ceea ce determină o cădere deseori traumatizantă. Durata crizei este variabilă. EEG înregistrează trasee cu vîrfuri lente, neregulate.

**Spasmele epileptice** sunt determinate de contracții axiale ale membrilor, pot fi crize în flexie, în extensie și mixte. Includ spasmele infantile, dar deoarece spasmele pot continua sau chiar în unele cazuri apar *de novo* după vârsta infantilă, a fost ales termenul mai general de “*spasme epileptice*”. Crizele evoluează cu tulburarea conștiinței și sunt mult mai frecvente în perioada de veghe decât în somn; deseori se asociază cu retard mental și întârziere psihomotorie; se determină un traseu bioelectric EEG specific, care acompaniază crizele sub formă de hipsaritmie tipică sau modificată.

**Absențele tipice** au debut brusc, evoluează cu pierdere completă a conștiinței (10-20 sec.), conservarea tonusului muscular, asocierea de automatisme simple, pot apărea clonii palpebrale sau ale capului cu durată de 5-30 de secunde, manifestări vegetative, EEG – complexe vîrf-undă de 3 cicluri pe secundă, bilaterale, sincrone cu debut și sfârșit brusc pe un traseu de fond normal. Acest tip de criză nu apare *de novo* la adult (pseudoabsență).

**Absență atipică** are debut mai lent, avînd durată de 20-60 sec., evoluează cu dereglarea incompletă a conștiinței, miclonii, atonie, automatisme ale membrilor, semne asociate: căderea capului, a trunchiului, clonii asimetrice și fenomene vegetative, EEG – complexe vîrf-undă sub 3 cicluri pe secundă și vîrfuri care încep și se sfîrșesc progresiv. Activitatea de fond este anormală. Acest tip de criză se poate manifesta și după vârsta de 20 ani.

**Crizele nespecifice**, pot fi motorii și nonmotorii, totodată crizele pot fi inclasabile [12].

Exemple de diagnostic la acest nivel:

- (1) Epilepsie focală cu automatisme oro-faciale
- (2) Epilepsie generalizată cu accese tonico-clonice

La nivelul următor (**Nivel 3**), scopul trebuie să fie de a identifica un sindrom epileptic, este o etapă la care se face un diagnostic de sindrom epileptic.

**Sindromul epileptic** se referă la un grup de caracteristici care încorporează tipuri specifice de crize epileptice și caracteristici EEG, care tind să apară împreună. Ele sunt determinate de un model clinic distinctiv și de un traseu EEG specific. Pot fi asociate cu modificări imagistice, particularități etiologice, prognostic, tratament și implicații speciale. Astfel de exemple includ EP absență a copilăriei, EP mioclonică juvenilă și EP benignă cu spike-uri centrotemporale [8]. Adesea aceste caracteristici sunt dependente de vîrstă, cum ar fi vîrsta la care a debutat și vîrsta la care se remite criza (în cazuri speciale), variația diurnă, și, uneori, prognosticul. Este important de remarcat că un sindrom epileptic nu are o corelație unu-la-unu cu un diagnostic etiologic și servește pentru un scop definit, cum ar fi ghidarea managementului. Varianta propusă oferă resurse excelente pentru înțelegerea parametrilor de diagnostic a tipului de criză și caracteristicilor

EEG ale multor sindroame epileptice stabilite [15].

Sindromul epileptic reprezintă o entitate nosologică caracterizat prin particularități clinice cvasiconstante privind tipul de criză, etiologia, caracteristicile EEG, vârsta de debut, prognosticul, răspunsul la tratament, etc. Ele pot fi asociate cu modificări imagistice, etiologie, prognostic, tratament și implicații speciale.

Sindroamele epileptice pot fi:

- **Sindromul epileptic benign** este caracterizat de prezența crizelor epileptice ce sunt ușor de tratat sau care nu necesită tratament și care se remit fără sechele.

- **Sindromul epileptic idiopatic** considerat a fi genetic și de obicei dependent de vârstă, este un sindrom ce constă numai din epilepsie, fără leziuni structurale cerebrale și fără alte semne sau simptome neurologice.

- **Sindromul epileptic simptomatic** este un sindrom în care crizele epileptice sunt rezultatul unei leziuni difuze sau focale, evolutive sau fixe a SNC, obiectivată clinic printr-un deficit neurologic și biologic printr-o anomalie evidențiable neuroimagic.

- **Encefalopatia epileptică** este definită ca o condiție în care deteriorarea cognitivă, senzorială și/sau motorie este considerată o consecință a activității epileptice.

Sindroamele epileptice sunt specificate în funcție de vârstă: perioada neonatală, perioada sugarului (1-12 luni), perioada copilului între 1-12 ani, perioada adolescentului (13-18 ani) [13, 16].

#### **I. Sindroame epileptice neonatale:**

- (1) Epilepsia neonatală familială benignă
- (2) Encefalopatie mioclonică precoce (sdr. Aicardi)
- (3) Sindromul Ohtahara (OS)

#### **II. Sindroame epileptice ale sugarului:**

- (1) Epilepsia de vârstă fragedă cu crize focale migratorii
- (2) Sindromul West (WS)
- (3) Epilepsia mioclonică a sugarului
- (4) Epilepsia infantilă benignă
- (5) Epilepsia infantilă familială benignă
- (6) Sindromul Dravet (DS)
- (7) Encefalopatia mioclonică în tuburări neprogresive

#### **III. Sindroame epileptice ale copilului:**

- (1) Convulsii febrile plus (CF+) – pot debuta la sugar
- (2) Sindromul Panayiotopoulos
- (3) Epilepsia cu crize mioclonic-atonice (mai înainte – astatice, sindromul Doose)
- (4) Epilepsia benignă cu spike-uri centrotemporale (BECTS)
- (5) Epilepsia nocturnă autosomal-dominantă de lob frontal (ADNFLE)
- (6) Epilepsia occipitală cu debut tardiv (tip Gastaut)
- (7) Epilepsia cu absențe mioclonice
- (8) Sindromul Lennox-Gastaut
- (9) Encefalopatia epileptică cu spike-unda continuă în timpul somnului (CSWS)

(10) Sindromul Landau-Kleffner (LKS)

(11) Epilepsia absențe a copilăriei (CAE)

#### **IV. Sindroame epileptice ale adolescentului-adultului:**

- (1) Epilepsia juvenilă cu absențe (JAE)
- (2) Epilepsia juvenilă mioclonică (JME)
- (3) Epilepsia cu crize generalizate tonico-clonice
- (4) Epilepsia mioclonus progresivă (PME)
- (5) Epilepsia autosomal-dominantă cu caracteristici auditive (ADEAF)
- (6) Alte epilepsii familiale de lob temporal

#### **V. Epilepsii cu relația de vârstă mai puțin specifică:**

(1) Epilepsia familială focală cu focare variabile (la copil și adult)

(2) Epilepsiile reflexe.

În figura 3 sunt prezentate sindroamele epileptice în funcție de vârsta copilului [13].

Printre sindroamele epileptice se citează constelațiile specifice sau sindroamele chirurgicale, printre care sunt descrise următoarele:

1. Epilepsia mesială temporală cu scleroza hipocampală;
2. Sindromul Rasmussen;
3. Crizele gelastice cu hamartom hipotalamic;
4. Epilepsia hemiconvulsii-hemiplegie;

Acest tip de epilepsii nu corespund criteriilor nici uneia din categoriile diagnostice, pot fi deosebite inițial pe baza prezenței ori absenței unei condiții structurale sau metabolice și ulterior pe baza modului primar de debut al crizelor (generalizate – focale).

Au fost efectuate modificări în redenumirea termenilor: „sindroamele electroclinice” au fost redefinite în sindroame epileptice, la fel „constelații distinctive” (pentru specificarea implicațiilor terapeutice) – în „sindroamele chirurgicale”.

Următorul nivel de diagnostic (**Nivel 4**) constă în aprecierea etiologiilor specifice (genetică, structurală, infecțioasă, metabolică, imună, necunoscută), responsabile de apariția crizelor. O problemă critică este de a considera etiologia epilepsiei la toate nivelurile de diagnostic. Grupul operativ ILAE a avut o dezbatere cu privire la opțiunea preferată pe termen lung pentru acest nivel de diagnostic, iar sugestiile au inclus „etiologia epilepsiei”, „epilepsii cu etiologii specifice” și „epilepsii cu etiologie necunoscută”. Acest nivel de diagnostic reflectă eforturile științifice actuale și deschide poarta către o abordare cu precizie a cauzei EP, necesar pentru determinarea tratamentului specific. Capacitatea de a face un diagnostic etiologic este în corelație cu revoluția rapidă în genetică și în alte domenii, cum ar fi neuroimagică [15].

Conceptul de EP genetică presupune rezultatul direct al unui defect genetic cunoscut sau presupus, în care crizele sunt simptomul central al tulburării. Un defect genetic poate apărea la un nivel cromozomial sau molecular. Termenul „Genetic” cuprinde mai mul-



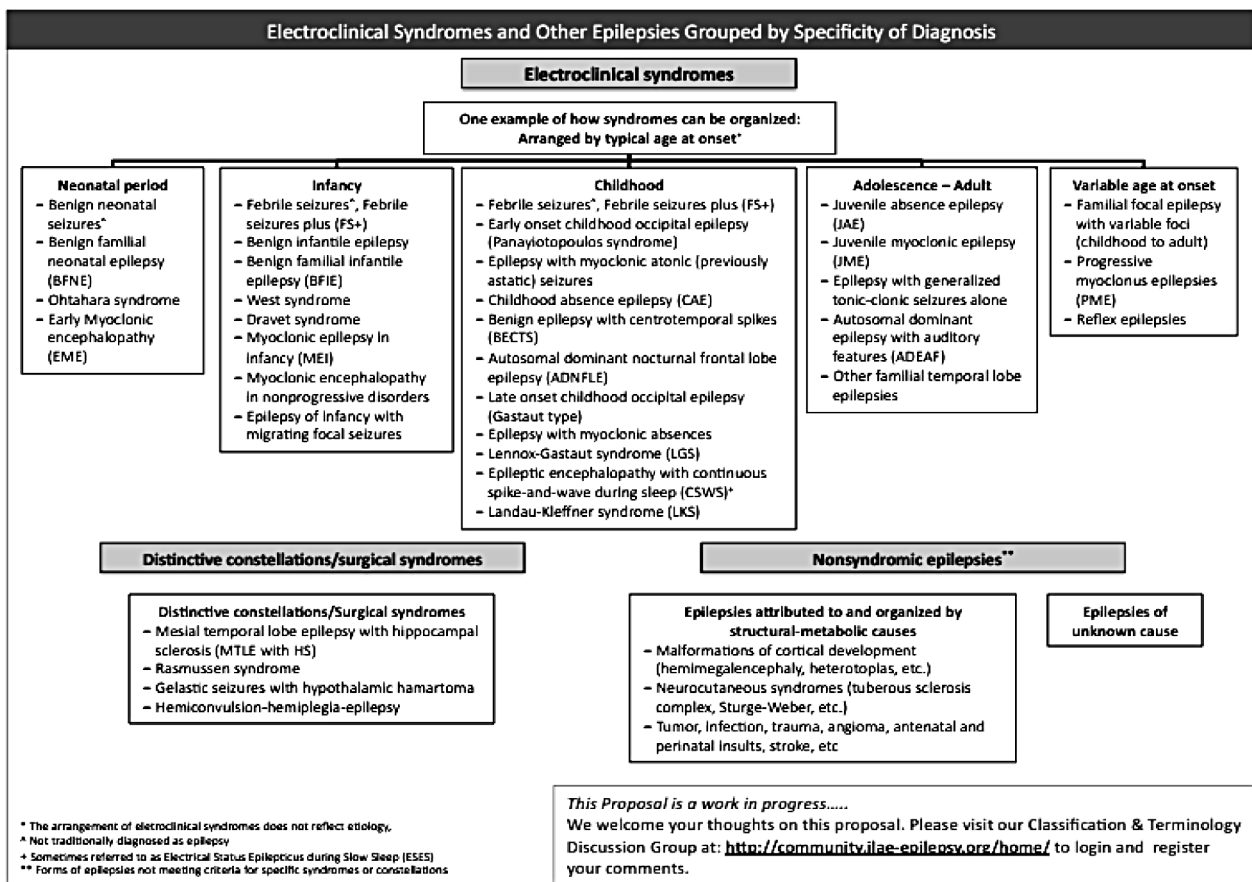


Fig. 3.

te concepte, dintre care unul sau, uneori, toate se pot aplica la un anumit pacient. Cel mai simplu este când mutatia genetică cauzatoare este cunoscută. Mutatiile genice specifice sunt cunoscute doar în minoritate la pacienții cu EP. Pot apare mutații *de novo*, care nu sunt mai puțin frecvente. Sunt găsite din ce în ce mai multe, mutații *de novo*. Acest lucru explică absența unui istoric familial de crize epileptice și adesea reticenta familiei de a accepta că genele ar putea juca un rol etiologic esențial. În mod ideal, trebuie să fie identificată gena și mecanismele care au contribuit la această mutație. Acest grup include și SE, pentru care este caracteristică agregarea familială, ca în EP generalizate genetice. Având o etiologie genetică nu se exclude o contribuție de mediu în apariția epilepsiei. În ultimii ani au fost descoperite peste 40 de mutații responsabile de dezvoltarea epilepsiilor genetice [12].

Printre tipurile de anomalii genetice care determină tipul epilepsiei cităm următoarele.

- 15q13.3 MICRODELETION SYNDROME – crize generalizate (absențele, mioclonice, clonice)
- 18q- SYNDROME – debut precoce; crize autonome (aritmie, apnoe)
- INV-DUP (15) OR IDIC (15) – crize focale, generalizate
- DEL 1p36 - crize focale, generalizate
- ANGELMAN SYNDROME – crize generalizate

- DOWN SYNDROME (TRISOMY 21) – crize focale, generalizate
- KLEINFELTERS SYNDROME (XXY) – crize generalizate
- MILLER DIEKER SYNDROME (DEL 17p)
- PALLISTER KILLIAN SYNDROME (TETRASOMY 12p) – toate tipuri
- RING 14 (r14) SYNDROME – crize focale, sindrom Ohtahara
- RING 20 (r20) SYNDROME – crize nocturne a lobului frontal
- TRISOMY 12p – crize generalizate
- WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME (DEL 4p) – crize generalizate

În unele cazuri, SE nu poate fi recunoscut chiar dacă etiologia este stabilită și nivelul 4 din Clasificare poate fi îndeplinit. O cauză genetică poate fi asociată cu mai multe SE. Prin efectuarea unui diagnostic de SE sau un diagnostic etiologic este important să vizăm dacă abordarea terapeutică poate fi posibilă. Putem oferi câteva exemple: (1) prezența mutațiilor SCN1A în sindromul cu denumirea “epilepsie familială genetică cu convulsii febrile plus” (GEFS+), include fenotipul de convulsii febrile, caz în care medicația nu este necesară, în contradicție cu un pacient cu „Sindromul Dravet”, care presupune mutația SCN1A [17], necesi-



ând tratament plurimedicamentos; (2) un alt exemplu, presupune o condiție metabolică cu deficit de transport de glucoză tip 1. Un astfel de deficit poate cauza diverse SE cum ar fi «Epilepsia juvenilă absență» și «Epilepsia cu convulsii mioclonic-atonice», care necesită abordări terapeutice speciale, de asemenea, și «Encefalopatia Glut1», pentru care dieta ketogenică constituie o abordare terapeutică uzuală [18, 19]. Diagnosticul epilepsiilor genetice se face prin testarea genetică moleculară pentru modificări ale secvenței într-o serie de gene asociate cu epilepsia în copilărie.

Epilepsiile care apar ca rezultat al unei cauze structurale sau metabolice separate, deseori sunt unite într-un grup, pentru a le putea separa de conceptul genetic, deoarece ambele pot fi deseori inseparabile. Printre acestea sunt citate epilepsiile secundare unor leziuni structurale sau metabolice, care nu corespund criteriilor unor modele electroclinice specifice. Cauzele unor astfel de epilepsii sunt multiple și includ următoarele entități: (1) malformații corticale (hemi-megalencefalie, heterotopii, etc.); (2) sindroame neurocutanate (scleroza tuberoasă, Sturge-Weber, etc.); (3) tumori; (4) infecții; (5) traume; (6) leziuni cerebrale perinatale; (7) srtoke; (8) etc. Imaginile IRM pot furniza informații cu privire la oricare din malformațiile structurilor cerebrale sau a altor tipuri de leziuni frecvent observate în EP.

Cauzele infecțioase și imune sunt pentru prima dată incluse în clasificarea epilepsiilor, presupunând unele forme de EP, care necesită abordări specifice de diagnostic (puncție lombară, examinări imunologice și imagistice speciale).

Epilepsiile determinate de cauze care în cea mai mare parte sunt necunoscute, certifică necesitatea investigațiilor ulterioare, pentru a identifica cauza epilepsiei. Aceste epilepsii constituie 1/3 din toate epilepsiile, sunt cel mai puțin înțelese. În trecut erau denumite – criptogene.

Crizele neonatale benigne și convulsiile febrile au fost specificate într-un compartiment aparte ca «condiții cu crize epileptice care tradițional nu sunt diagnosticate ca o formă de epileptie în sine».

Etiologia definitivă a EP poate fi cunoscută, cu toate că factorii care influențează fenotipic „Variabilitatea”, de obicei, nu sunt încă înțeleși. De exemplu: modificările de gene sau influența factorilor de mediu. Multe diagnoze etiologice noi sunt în curs de dezvoltare, cum ar fi encefalopatia mioclonică cu regres intelectual (CHD2). Aceste tipuri de epilepsii sunt similare cu sindromul Dravet, etc. [20].

Este evident că la toate nivelurile de diagnostic al EP, ar trebui să se ia în considerație mai multe cauze. La unii pacienți, etiologia nu va fi cunoscută. Este necesar de a extinde în continuare cunoașterea etiologiei EP, pentru identificarea grupurilor distincte. În multe cazuri, etiologiile multiple se aplică de comun și pot fi utilizate reciproc, deoarece acestea nu sunt menite

să fie incluse în grupuri care să se excludă reciproc. De exemplu, scleroza tuberoasă este o boală complexă, având atât o cauză genetică, cât și una structurală. Ambele grupuri etiologice furnizează un suport diferit, pentru căi terapeutice relativ diverse: tuberectomia și ținta terapeutică la mamifere – inhibitorul rapamycin-ei (mTOR) [15].

Ultimul compartiment al clasificării propuse include comorbiditățile, o unitate nouă apărută în clasificarea EP. Pe de o parte, pacienții pot avea o serie de comorbidități asociate la orice nivel al cadrului de diagnosticare. Pe de altă parte, activitatea epileptiformă implică abundențe și interferează cu neurodezvoltarea, cu încetinirea cognitivă și de multe ori cu regresul în dezvoltare, uneori, are consecințe psihice și comportamentale. Ameliorarea activității epileptiforme are potențialul de îmbunătățire a consecințelor de dezvoltare ale disordinilor instituite [21]. Activitatea epileptiformă poate provoca regresul neuropsihic la copilul cu dezvoltarea anterior normală, sau la altul, la care dezvoltarea a fost întotdeauna întârziată, ulterior arătând o dezvoltare de platou sau o regresie. Aceasta fiind o problemă critică din punct de vedere clinic, este adesea reflectată în observațiile părinților.

Pe parcursul diagnosticului vor fi identificate și gestionate în mod corespunzător următoarele performanțe: psihologice, de învățare, cognitive, de memorie, caracteristicile comportamentale, socializarea (prezența comportamentelor autistice severe). Descrierea comorbidităților specifice v-a permite recunoașterea bolii și tratamentul corect al EP [15].

Astfel, EP se prezintă ca o tulburare de rețea a creierului, caracterizată printr-o predispoziție de durată pentru a genera crize epileptice și consecințe neurobiologice, cognitive și psihosociale ca rezultat al acestei afecțiuni. Epilepsia nu are o evoluție previzibilă. Epilepsia poate apărea la orice vârstă și se poate agrava după o ameliorare. Afectează inițial o anumită arie a creierului și poate să se extindă într-o altă arie cerebrală. Unele tipuri de epilepsie dispar când copilul ajunge la adolescență. Alte tipuri pot persista toată viața.

#### **Particularitățile epilepsiei la copil:**

1. Hiperexcitabilitatea relativă a SN imatur poate duce la crearea unui proces ce va constitui un substrat pentru dereglările severe convulsive. Unul dintre aceste substraturi este dezvoltarea hipersincroniei grupelor de neuroni.

2. Creierul imatur poate fi predispus să dezvolte circuite care pot menține hipersincronizarea neuronală, din cauza conexiunilor interneuronale în joncțiunile sinaptice și nonsinaptice, care lipsesc în creierul adultului. De exemplu, densitatea sinaptică în creierul imatur către vârsta de 2 ani este de două ori mai mare decât în creierul adultului.

3. Creierul imatur mai poate dezvolta conexiuni anormale după lezare în anumite arii, ex. hipocamp sau cortexul limbic.

**Crizele neonatale** sunt diferite de cele la alte vârste, sunt crize cu debut din momentul nașterii până la vârsta de 2 luni. Crizele de tip epileptic pot prezenta primul simptom de suferință neurologică a nou-născutului. Nou-născutul nu este capabil să susțină o descărcare epileptică generalizată de tipul crizei tonico-clonice generalizate sau a absențelor, crize ce nu pot fi întâlnite la această vârstă. La ei sunt frecvente crizele subtile motorii.

Cel mai frecvent la nou-născuții crizele sunt limitate sau atipice: crize aversive; accese de nistagmus; crize operculare; mișcări de înot sau pedalare; crize de apnee, fenomene vasomotorii; crize tonice cu extensia membrelor, mimînd crizele de decerebrare sau decorticare; crize clonice multifocale sunt cele mai frecvente tipuri de criză întâlnite la nou-născutul la termen, se caracterizează prin clonii ritmice, migratorii de la un membru la altul și focale (sunt repetitive și localizate la un singur membru); crize mioclonice masive – mișcări bruște, de mare amplitudine, prin contracția musculaturii axiale producând flexia capului, abducția brațelor, extensia membrelor inferioare etc.

Marea majoritate a crizelor sunt simptomatice și apar ca reacție a creierului la o leziune acută. Crizele sunt de durată scurtă, dispărînd singure sau prin tratament etiologic specific. Deși aceste crize pot fi de origine epileptică, fiind generate de descărcări hiper-sincrone ale unei populații neuronale, apariția lor în relație cu tulburarea SNC, face ca ele să nu fie considerate epileptice. Există însă și crize epileptice ce apar ca urmare a unei tulburări cronice a SNC cu debut în perioada neonatală și care pot fi extrem de rezistente la terapia specifică.

**Crizele epileptice la sugar** sunt polimorfe. Se clasifică în mod curent în crize focale și generalizate, cu sau fără de pierderea conștiinței. Crizele focale prezintă frecvent o asociere de: fenomene motorii manifestate prin clonii ale pleoapelor, clonii sau hipertonia unei comisuri labiale, a unui membru sau hemicorp, clonii oculare, deviația conjugată a capului și ochilor; automatisme cu privire fixă, masticăție; crize vegetative prin midriază, cianoză, bradicardie sau tahicardie, hiperpnee sau apnee.

Examenul neurologic în momentul crizei va permite evidențierea unor deficite neurologice motorii (paralizia tranzitorie postcritică), sau tulburări de limbaj, ajută la stabilirea diagnosticului topografic (sursa focarului epileptogen). Modificările EEG intercritice sunt prezente numai în situații foarte limitate semnificative pentru diagnosticul de epilepsie. Nu există epilepsie fără crize clinice. Diagnosticul în epilepsie nu poate fi stabilit niciodată numai pe baza de înregistrare EEG intercritică și nu poate niciodată fi exclus pe bază de înregistrare intercritică.

Clasificarea a fost elaborată în ajutorul persoanelor cu EP, pentru a le ameliora calitatea vieții. Perspectivele de viitor țintesc studiul rolului plasticității

creierului în cadrul EP, ceea ce presupune o experiență fascinantă. Se intenționează de a examina modificările plasticității în rețelele din creier, modificările la acest nivel care au loc în EP, modelele animale de epileptogeneză, și modul în care am putea influența aceste procese. Reorganizarea creierului în EP și felul cum plasticitatea creierului afectează funcțiile motorii, cognitive și structurale, trebuie să fie studiate. Este important să se ajungă, în cele din urmă, asupra cunoașterii proceselor evolutive din creierul epileptic și modul în care am putea folosi diferite tehnici de modulare pentru tratarea EP refractare.

La toate nivelurile de diagnostic, ar trebui să ia în considerare mai multe cauze ale epilepsiei pacientului. **Examenul clinic** întrunește identificarea tipului de criza, determinarea etiologiei, anamneza detaliată, evaluarea neurologică, evaluarea psihologică. **Examenul paraclinic** se face prin investigații biochimice și metabolice; investigații toxicologice; puncție lombară; EEG, cu probele de sensibilizare (hiperventilație, stimularea luminoasă intermitentă, de somn); monitorizarea video-EEG, electrocortigrafia, cartografierea creierului; CT cerebral (calcificări cerebrale, tumori cerebrale); MRI cerebral (displazii difuze, leziuni vasculare, demialinizările și altele), MRA, SPECT, PET; Radiografia simplă de craniu (calcificări, TCC); Angiografia (malformații arterio-venoase); explorările izotopice (chirurgia epilepsiei).

### Concluzii.

1. Boala epileptică reprezintă o cauză majoră de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu frecvența crescută printre copii, se poate observa la orice vârstă, dar cea mai vulnerabilă este vârsta de sugar, care are particularitățile sale predispozante pentru dezvoltarea crizelor (pragul convulsivant scăzut și excesul de excitație).

2. Este dificil de stabilit diagnosticul de epilepsie și formele acesteia la copiii de vârstă mică, deoarece epilepsia se asociază deseori cu tulburări de neurodezvoltare.

3. Examenul electroencefalografic (cel mai sigur test de apreciere a tipului de criză a formei epilepsiei) este unul oportun în diagnosticarea epilepsiilor la etapele timpurii, modificările epileptice corelând cu debutul epilepsiei. Traseele electroencefalografice sunt marcate printr-o variabilitate mare a traseelor: descărcări epileptiforme generalizate, lateralizate, hipsaritmice, etc.

4. Diagnosticul unui sindrom epileptic necesită mai multe etape: (1) recunoașterea crizei, distincția ei epileptică, (2) clasificarea epilepsiei în funcție de tipul crizei, (3) confirmarea sindromului epileptic, (4) clasificarea epilepsiei în funcție de etiologie. Toți acești pași sunt respectați în clasificarea modernă a epilepsiei și sindroamelor epileptice (ILAE 2017).

5. Factorii etiologici implicați în epilepsiile copilului mic sunt variabili. Examenul imagistic, testările genetice și metabolice favorizează diagnosticul etiologic al epilepsiilor, furnizând informații cu privire la oricare din malformațiile structurilor cerebrale sau a altor tipuri de leziuni frecvent observate, dar și modul în care se va gândi tratamentul.

6. Parte din epilepsiile copilului au cauze necunoscute, constituind 1/3 din toate epilepsiile, sunt cel mai puțin înțelese, necesitând investigații suplimentare pentru extinderea în continuare a cunoașterii etiologice.

7. Tulburările psihologice, de învățare, cognitive, de memorie, comportamentale, de socializare etc., deseori se întâlnesc la copiii cu epilepsie. Identificarea pe parcursul diagnosticului al comorbidităților specifice v-a permite recunoașterea bolii și tratamentul corect al epilepsiei.

#### **Bibliografie.**

1. Ilciuc I, Bărcă A, Hadjiu S. Epilepsia și sindroamele epileptice la copii. În: Monografie, Chișinău, 2000, p. 100.

2. Millet D. The Origins of EEG. In: International Society for the History of the Neurosciences – ISHN, 2002.

3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550

4. McAbbe GN, Wark JE. A practical approach to uncomplicated seizures in children. In: *Am Fam Physician*, 2000, 62(5): 1109–1116.

5. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. In: *Curr Opin Neurol*, 2003, 16(2): 165–70.

6. Vining EP. Pediatric seizures. In: *Emerg Med Clin North Am*, 1994, 12(4): 973–988.

7. Freitag CM, May TW, Pfafflin M, Konig S, Rating D. Incidence of Epilepsies and Epileptic Syndromes in Children and Adolescents: A Population-Based Prospective Study in Germany. In: *Epilepsia* 2001, 42(8): 979–985.

8. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. In: *Epilepsia* 2011, 52: 1058–1062.

9. Scheffer IE, French J, Hirsch E et al., Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Ter-

minology. *Special Report, Epilepsia Open*, \*\*(\*) : 1–8, 2016 doi: 10.1002/epi4.52016.

10. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In: *Epilepsia* 2005, 46: 470–472.

11. Brophy G.M., Bell R., Claassen J. et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: *Neurocrit Care*, 2012, 17(1): 3–23.

12. Fisher RS, Helen Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy 2016. In: Available at: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf>. Accessed July 7, 2016.

13. Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. In: *Epilepsia*, 2010, 51: 676–685.

14. Fisher RS, Cross JH, D'Souza, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. In: *J Epilepsia*, First published: 8 March 2017, Full publication history DOI: 10.1111/epi.13671.

15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia*, 2017. doi:10.1111/epi.13709

16. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. In: *Epilepsia*, 51: 676–685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

17. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. In: *Nat Genet* 2000, 24: 343–345.

18. Mullen SA, Marini C, Suls A, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. In: *Arch Neurol*, 2011, 68: 1152–1155.

19. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. In: *Ann Neurol*, 2012, 72: 807–815.

20. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. In: *Nat Genet* 2013, 45: 825–830.

21. Jehi L, Wylie E, Devinsky O. Epileptic encephalopathies: optimizing seizure control and developmental outcome. In: *Epilepsia* 2015, 56: 1486–1489.

Подольский Вл. В.

**ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА**

*ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной Академии медицинских наук Украины»,  
Украина, г. Киев*

**SUMMARY**

**CHANGES IN THE REPRODUCTIVE HEALTH OF FERTILE AGED WOMEN WITH VIOLATIONS OF AUTONOMIC HOMEOSTASIS AS A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM**

**Key words: autonomic nervous system, violations of reproductive health, autonomic homeostasis, somatoform autonomic dysfunction, fertile aged women.**

*The provided research of the state of reproductive health, different organs and systems of the body of fertile aged women with violation of autonomic nervous system allowed to define most important factors of appearance of changes in reproductive health.*

**Введение**

Состояние репродуктивного здоровья (РЗ) женщин является важнейшей характеристикой развития общества. От уровня здоровья женщин зависит здоровье будущих поколений [1].

Вопросы здравоохранения являются приоритетными, поскольку здоровье народа является крупнейшей общественной и индивидуальной ценностью, а здоровье населения страны в значительной мере влияет на процессы и результаты экономического, социального и культурного развития страны. Поэтому здоровье народа являются вопросами национальной безопасности и важным критерием социального развития и благополучия страны [2].

Изменение условий существования современной женщины, повышения ее роли в жизни общества, кроме положительного всеобщего значения имеет и определенные негативные воздействия.

Прежде всего, это связано со значительной физической, психоэмоциональной и стрессорной нагрузкой на женский организм [3].

К таким изменениям условий существования современной женщины можно отнести социально-экономические условия жизни, массовую миграцию населения, информационную перегрузку в психологически значимых сферах жизни, что обусловлено политической, социально-экономической и морально-этической дестабилизацией общества, что в итоге приводит к психоэмоциональному перенапряжению [4].

Такие условия существования современной женщины в Украине, где в течение последних двух лет идут боевые действия, осуществляются террористические акты, значительное количество лю-

дей вынуждена покинуть свои дома - эти события сложного периода новейшей истории нашей страны обуславливают очень высокий уровень социальной напряженности, что влияет на состояние здоровья женщин путем стрессорной нагрузки на организм [5].

Вегетативная регуляция представляет собой один из важнейших механизмов адаптации организма к стрессогенным условиям.

Именно поэтому, изучение клинических проявлений изменений вегетативного гомеостаза (ВГ) может позволить объективно оценить влияние стрессорной реакции на организм, а значит и на состояние репродуктивной системы женщины [6].

Известно, что вегетативная нервная система (ВНС) играет большую роль в обеспечении гомеостаза организма, различных форм физической и психической деятельности, принимает участие в работе сердечнососудистой, дыхательной и других, наиболее важных систем организма влияет на обмен веществ и регулирует деятельность эндокринной системы в организме.

Такая многогранность деятельности этой системы в организме женщины, безусловно, прямым или опосредованным образом может влиять и на состояние репродуктивной системы [7].

Изменения ВГ могут проявляться в виде синдрома вегетативной дисфункции (СВД) и соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС), что по старой классификации соответствует термину вегетососудистая дистония, нейроциркуляторная астеня, которые клинически проявляется чаще по гипертоническому, гипотоническому и кардиальному типам [8].



Среди многих нарушений РЗ в современных условиях приобретают значение изменения в состоянии РЗ, обусловленные перенесенными абортми, бесплодием и доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки (лейомиома матки). Эти, разные, на первый взгляд, изменения РЗ связаны между собой тесными причинно-следственными взаимосвязями и могут представлять логическую цепь последовательного их развития: аборт – бесплодие – лейомиома матки [9].

Именно поэтому, мы остановились на исследовании этих изменений РЗ у женщин с нарушением ВГ.

### Материалы и методы исследования

Нами было клинически обследовано 360 женщин с нарушениями ВГ (СВД и СДВНС по гипертоническому, гипотоническому и кардиальному типам) и изменениями РЗ (состояние после искусственного аборта (АА), бесплодие и лейомиома матки). Все обследованные женщины, таким образом, были распределены на 4 группы, в зависимости от изменений вегетативного гомеостаза: I группа – женщины с нарушениями ВГ в виде СВД (90 женщин), II группа - женщины с нарушениями ВГ в виде СДВНС, которые по клиническим проявлениям имели гипертонический тип нарушений (90 женщин), III группа - женщины с нарушениями ВГ в виде СДВНС, которые по клиническим проявлениям имели гипотонический тип нарушений (90 женщин), IV группа - женщины с нарушениями ВГ в виде СДВНС, которые по клиническим проявлениям имели кардиальный тип нарушений (90 женщин).

Кроме этого, каждая из перечисленных групп была разделена на 3 подгруппы, в зависимости от изменений РЗ, в 1 подгруппу входили женщины фертильного возраста (ЖФВ), которые перенесли АА (30 женщин), 2 подгруппу входили ЖФВ с бесплодием (30 женщин), 3 подгруппу входили

ЖФВ, которые имели лейомиому матки (30 женщин). Контрольную группу составили 30 женщин без нарушений ВГ.

Наши исследования проведены в разных направлениях (рис. 1)

А именно были проведены:

- эпидемиологические исследования в популяции ЖФВ (кагортные и проспективные, определение катамнеза состояния РЗ)
- клинические и инструментальные методы исследования (общеклинические рутинные исследования, УЗИ, доплер, кольпоскопия, гистеро- и лапароскопия, пайпель-биопсия)
- определение состояния ВГ (шкала вегетативных симптомов А.М.Вейна; проведения функциональных проб (ортостатической, клиностатической, пробы Ашнера, соллярный рефлекс Томару, коженно-сердечный рефлекс); компьютерная кардиоинтервалография)
- исследование психоэмоционального здоровья (определение уровня психоэмоционального стресса по шкале Л.Ридера; определение личного и ситуативного беспокойства по шкале Спилбергера-Ханина; цветной тест М. Люшера для определения психоэмоциональной и социальной адаптации)
- исследование биотопов организма (изучение микробиоценоза половых органов включало определение видового и количественного состава микрофлоры в соответствии с приказом № 234 МОЗ Украины от 2006 года)
- определение состояния иммунитета (уровня хемокинов MCP-1, уровня цитокина фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), антифосфолипидных антител против кардиолипина и фосфатидилсерина)
- выяснение гормональной регуляции менструальной функции (концентрацию половых гормонов: прогестерона, тестостерона; гонадотропных гормонов гипофиза: фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, а так-

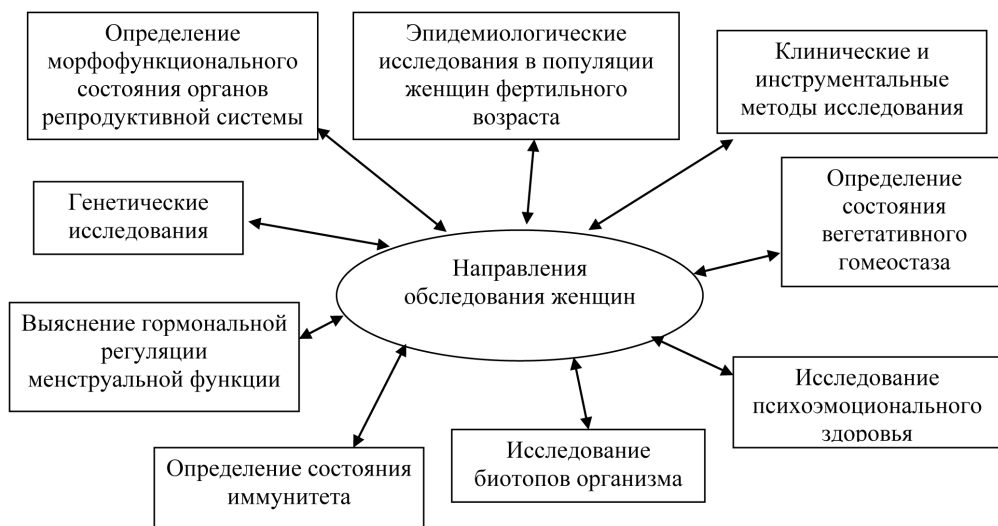


Рисунок 1 - Направления обследования женщин



Таблица 1

**Исследуемые параметры, характеризующие состояние репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста, выявленные в результате клинико-эпидемиологических исследований, абс.ч., %**

Параметр, характеризующий состояние репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста	Значение параметров (на 1000 обследованных)
Артифициальный аборт	15,0 (1,5)
Бесплодие	24,0 (2,4)
Доброкачественные опухоли матки (лейомиома)	53,0 (5,3)

же пролактина и кортизола - исследованы иммуноферментным методом с учетом фаз менструального цикла, состояния вегетативного гомеостаза и нарушения РЗ у ЖФВ)

- генетические исследования (определение эпигенетических факторов риска, молекулярно-генетический анализ (в крови) полиморфных вариантов генов GSTT1 (T1-полиморфизм гена Глутатио-С-трансферазы), GSTM1 (M1-полиморфизм гена Глутатио-С-трансферазы), ACE (ген ангиотензин преобразующего фермента) распределение генотипов гена ФНО- $\alpha$  (G-308A) (из тканей репродуктивных органов выделенных при оперативных вмешательствах)

- определение морфофункционального состояния органов репродуктивной системы (цитологический метод, общегистологический метод, гистохимический метод, иммуногистохимический метод, определение онкомаркеров в плаценте путем косвенного стрептавидин-пероксидазного метода обнаружения: экспрессии маркеров пролиферации Anti Human Ki67 Clon MIB-1 (Dako), онкомаркеров - Anti Human p53 Protein Clon: DO-7 (Dako); Anti Human PEA Carcinoembryonic Antigen (Dako); маркера клеточной дифференцировки Cytoceratina AE1/AE3 (Emergo Europe) и мезинхимального фактора Mouse Anti-Swine Vimentin Clone: v9 (Dako).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Данные клинико-эпидемиологических исследований, клинической характеристики женщин с нарушениями ВГ и особенности дальнейшего состояния РЗ показали, что по сравнению с данными официальной статистики, частота таких изменений РЗ, как АА, бесплодие и лейомиома матки несколько выше (табл. 1).

Распространенность вегетососудистой дистонии, как проявления нарушений ВГ среди ЖФВ в промышленном районе г. Киева, в г. Киеве и в Украине в целом достаточно высока, что требует выяснения патогенетических механизмов развития изменений РЗ у женщин с нарушением ВГ.

Полученные данные исследования ВГ у ЖФВ с изменениями РЗ позволяют утверждать, что динамика показателей variability сердечного ритма у женщин, которые перенесли АА при наличии СДВНС по гипертоническому и кардиальному типам указывает на низкую устойчивость к изменениям факторов окружающей среды, в частности стрессорным факторам; комбинация таких изменений РЗ, как бесплодие с любым из типов СДВНС характеризуется преобладанием центральных механизмов регуляции сердечного ритма и доминированием симпатикотонических воздействий, при изменении внешних или внутренних условий среды играет роль фактора риска и может быть предпосылкой возникновения других нарушений гомеостаза (табл. 2).

Таблица 2

**Исследование вегетативного тонуса у женщин с изменениями репродуктивного здоровья на фоне нарушений вегетативного гомеостаза (по шкале М.Вейна)**

Группа женщин с нарушениями репродуктивного здоровья	Определение показателя вегетативного тонуса у женщин с изменениями репродуктивного здоровья и нарушением вегетативного гомеостаза							
	Средняя сумма баллов симпатических проявлений, абс.ч.				Средняя сумма баллов парасимпатических проявлений, абс.ч.			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Женщины, которые перенесли артифициальный аборт	56,84± ±3,70	66,12± ±7,99	48,61± ±4,88	63,46± ±4,86	55,96± ±3,75	46,35± ±4,61	63,02± ±6,29	50,77± ±5,53
Женщины с бесплодием	57,07± ±3,52	79,27± ±8,93	42,74± ±5,6	66,35± ±6,19	54,59± ±3,39	33,97± ±5,61	68,4± ±6,89	44,04± ±6,83
Женщины с лейомиомой матки	54,54± ±3,27	61,41± ±5,66	26,27± ±5,66	49,77± ±3,92	57,26± ±3,4	50,25± ±4,98	84,9± ±7,02	62,66± ±5,7

Примечание:  
 1 - синдром вегетативной дисфункции;  
 2 - соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы за гипертоническим типом;  
 3 - соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы за гипотоническим типом;  
 4 - соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы за кардиальным типом.

Сочетание СДВНС по гипотоническому типу и миомы матки является предпосылкой выраженного парасимпатического влияния и преобладания гуморального механизма регуляции сердечного ритма, в сочетании с дисбалансом гормонов также является фактором риска стойких наруше-

ний нейрогуморальной регуляции; использование комбинации кардиоинтервалографии и ортостатической пробы позволило определить слабость механизмов вегетативного обеспечения поддержания гомеостаза у женщин исследуемых групп (таблица 3).

Таблица 3

**Оценка вегетативных показателей у женщин с изменениями репродуктивного здоровья на фоне нарушений вегетативного гомеостаза**

Группа женщин с нарушениями репродуктивного здоровья	Определение показателя вегетативного тонуса у женщин с изменениями репродуктивного здоровья и нарушением вегетативного гомеостаза							
	Среднее значение вегетативного индекса Кердо				Среднее значение минутного объема крови мл/мин			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Женщины, которые перенесли искусственный аборт	0,47±0,29	7,53±1,34	-2,44±1,07	2,26±1,43	2822,74±210,57	2705,57±220,43	2850,79±209,34	2791,77±209,51
Женщины с бесплодием	0,3±0,14	10,16±2,93	-4,76±2,99	4,53±3,14	2793,69±203,16	2570,32±215,06	2814,8±205,04	2745,42±206,19
Женщины с лейомиомой матки	-0,24±0,13	5,24±3,32	-9,55±6,46	2,3±1,66	2826,95±208,28	2775,92±234,47	2920,54±253,07	2844,77±220,87
Примечание: 1 - синдром вегетативной дисфункции; 2 - соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы за гипертоническим типом; 3 - соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы за гипотоническим типом; 4 - соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы за кардиальным типом.								

Результаты исследования состояния ВГ у ЖФВ с изменениями РЗ позволили создать логическую схему, которая показывает взаимосвязи между состоянием ВНС, механизмами ее регуляции: центрального и периферического и взаимосвязей ее нарушений с изменениями РЗ: состояниями после АА, бесплодием и лейомиомой матки (рис. 2).

Исследование психоэмоционального состояния у женщин с изменениями РЗ и нарушением ВГ показало, что изменения в психоэмоциональном состоянии происходит у женщин со всеми видами изменений РЗ на фоне нарушений ВГ и характеризуются проявлениями психоэмоционального стресса высокого и среднего уровней, снижением резервных возможностей организма, проявляющихся дезадаптацией и выраженной личной и ситуативной озабоченностью, которые зависят от различных изменений ВГ.

Качественные и количественные показатели выделенной из половых путей микрофлоры у женщин с СВД при преобладании симпатических проявлений характеризовались незначительной концентрацией и частотой регистрации стафилококков с патогенными свойствами и энтеробактерий. Концентрация лактобактерии не достигала уровня здоровых женщин.

В группе женщин с СВД при парасимпатических проявлениях характерным признаком нарушений микроэкологии половых путей была высокая

частота регистрации гарднереллеза (32%) и герпес-вирусной инфекции (15%) в сочетании с представителями условно-патогенной флоры. Двух- и трехкомпонентные ассоциации условно-патогенной микрофлоры оказывались у 45% пациенток.

У обследованных женщин с СДВНС по кардиальному типу условно-патогенные бактерии высевались с низкой частотой и в небольших концентрациях.

У больных по гипертоническому и гипотоническому типу СДВНС показатели обсемененности влагалища значительно превышали уровень контаминации половых путей женщин по кардиальному типу заболевания и женщин с СВД. Наблюдалось повышение частоты выявления в высоких концентрациях грамположительных кокков и энтеробактерий вместе с грибами рода Кандида, которые входили в состав трех- и четырехкомпонентных ассоциаций микроорганизмов. Ассоциативные формы инфицирования наблюдались у 63-65% женщин.

У пациенток с гипертоническим и гипотоническим типом нарушений наблюдается высокая частота регистрации вируса герпеса 25-29%, гарднереллеза - 38-37%, и уреоплазма - 32-34%.

Микроэкология половых путей у женщин, которые перенесли АА, у женщин с бесплодием, и у женщин с лейомиомой матки с нарушениями ВГ,

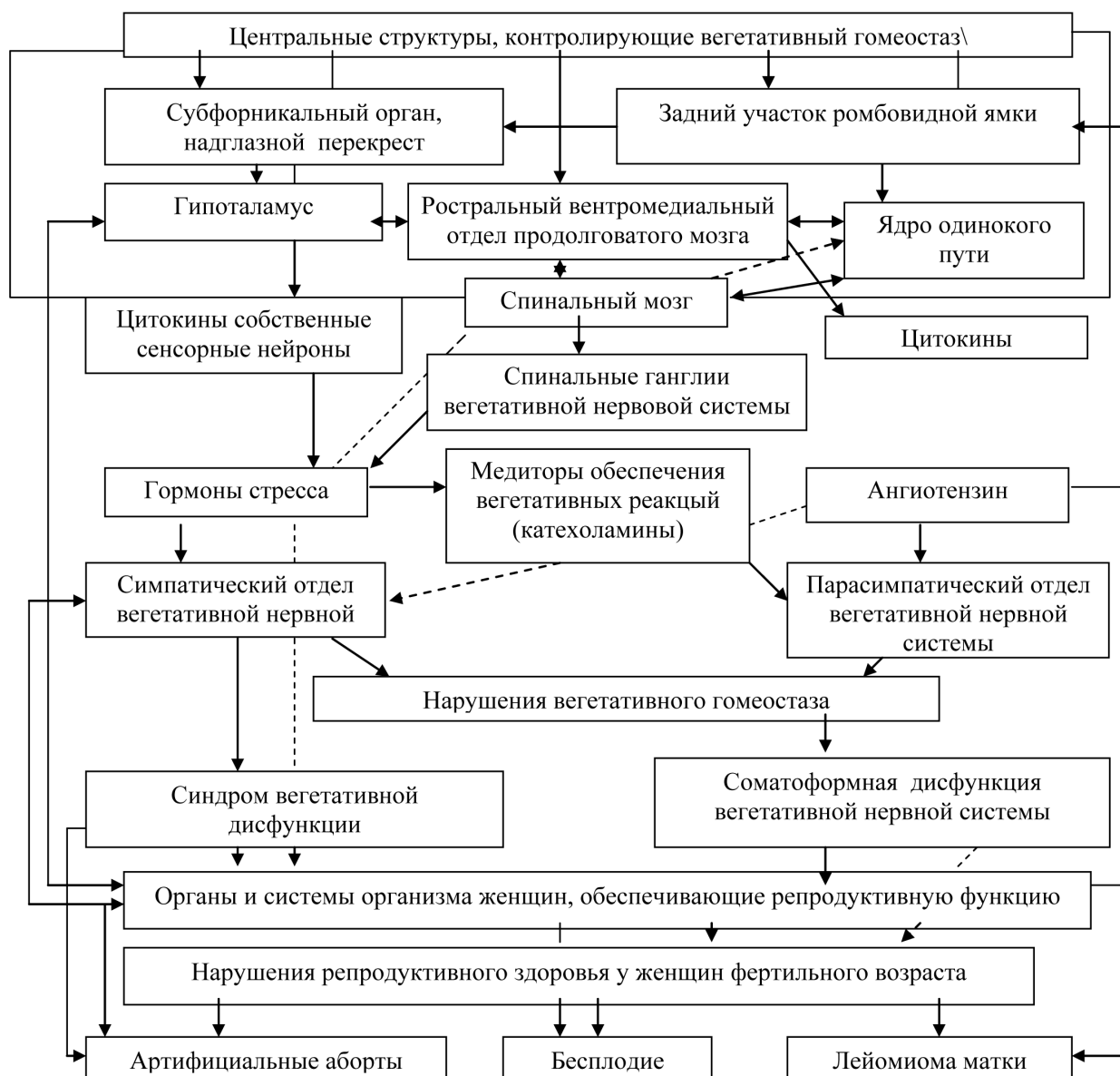


Рисунок 2 - Схема взаимосвязей между состоянием вегетативной нервной системы, механизмами ее регуляции (центральными и периферическими) и взаимосвязей ее нарушений с изменениями репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста (перенесенным артифициальным аборт, бесплодием и лейомиомой матки).

характеризуется более значительными изменениями биоценоза влагалища.

Увеличение показателей бактериальной обсемененности влагалища женщин с изменениями РЗ и нарушениями ВГ различными инфекционными агентами свидетельствует о повышении у этих женщин риска развития воспалительных заболеваний и о целесообразности проведения своевременного бактериологического контроля за состоянием микроэкологии половых путей.

Стресс и его влияние на состояние различных органов и систем организма может иметь резко негативные последствия, которые сопровождаются

нарушением вегетативной регуляции, в свою очередь может приводить к изменениям в иммунной системе организма.

Анализ показателей сывороточных иммуноглобулинов (Ig) подтвердил повышение уровня IgG у обследованных женщин с изменениями РЗ и нарушениями ВГ клинически по гипертоническому и кардиальному типам (табл. 4).

У всех женщин с изменениями РЗ и СДВНС был повышенным уровень IgA, что указывает на наличие патогенетического механизма контроля концентрации провоспалительных хемокинов в тканях организма.

Уровень IgM был повышенным у женщин с гипотоническим и гипертоническим типами СДВНС (табл. 4).

Таблица 4

**Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотках крови женщин фертильного возраста с изменениями репродуктивного здоровья и нарушениями вегетативного гомеостаза в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы**

Группы женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза в виде СДВНС	Значение показателя				
	МСП-1, пг/мл	TNF- $\alpha$ , пг/мл	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л
Женщины с СДВНС по гипертоническому типу	25,6 $\pm$ 4,4	148,1 $\pm$ 67,7	14,4 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 0,3	1,75 $\pm$ 0,3
Женщины с СДВНС по гипотоническому типу	46,5 $\pm$ 29,2	37,6 $\pm$ 18,1	13,8 $\pm$ 1,0	3,4 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2
Женщины с СДВНС по кардиальному типу	40,6 $\pm$ 22,0	25,8 $\pm$ 6,8	15,3 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 90,3	1,5 $\pm$ 0,2
Женщины без нарушений вегетативного гомеостаза (контрольная группа)		27,6 $\pm$ 10,8	11,0 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1
p*		2-1<0,05 1-4<0,02	3-4<0,03 1-4<0,05	2-4<0,01 3-4<0,01 1-4<0,01	2-4<0,01 1-4<0,02

Примечание: p\* - достоверность разницы показателей между группами женщин с СДВНС по гипертоническому типу (I), женщин с СДВНС по гипотоническому типу (II), и женщин с СДВНС по кардиальному типу (III) и женщин без нарушений вегетативного гомеостаза (IV), при p<0,05

Существенные различия наблюдали относительно уровней ФНО- $\alpha$ . Такое повышение уровней ФНО- $\alpha$  наблюдали чаще у женщин с СДВНС по гипертоническому и гипотоническому типам (табл. 4).

Таким образом, полученные результаты подтверждают значение провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ , в развитии дисфункции ВНС.

У женщин, которые перенесли АА при СДВНС по гипертоническому типу концентрация ФНО- $\alpha$  была самой высокой среди женщин с другими изменениями РЗ. У женщин с бесплодием и при всех нарушениях ВГ наблюдается повышение концен-

трации кардиолипидных и антифосфатидилсериновых антител. Повышение концентрации ФНО- $\alpha$  как следствие апоптоза, вызванного патогенной репрезентацией кардиолипина и фосфатидилсерина является вторичной реакцией системы иммунитета при выявленном повышении концентрации специфических антител. Таким образом, повышение уровня антикардиолипидных и антифосфатидилсериновых антител может быть признаком длительного оксидативного стресса, который связан, прежде всего, с нарушением ВГ (табл. 5).

Таблица 5

**Уровни цитокинов и антифосфолипидных антител в сыворотке крови женщин с изменениями репродуктивного здоровья и нарушением вегетативного гомеостаза в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы**

Группы женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза в виде СДВНС по гипертоническому типу	Значение показателя		
	Антикардиолипидные антитела, мкг/мл	Антифосфатидилсериновые антитела, мкг/мл	TNF- $\alpha$ , пг/мл
Женщины, которые перенесли искусственный аборт	8,1 $\pm$ 1,7	3,87 $\pm$ 0,6	39,9 $\pm$ 5,6
Женщины с бесплодием	9,4 $\pm$ 1,2	4,3 $\pm$ 0,9	33,7 $\pm$ 5,1
Женщины с лейомиомой матки	6,8 $\pm$ 1,4	3,1 $\pm$ 0,7	45,6 $\pm$ 5,9
Женщины без нарушений вегетативного гомеостаза и изменений репродуктивного здоровья (контрольная группа)			
p 1-4	1,2 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,2	27,6 $\pm$ 10,8
p 2-4	<0,05	<0,05	<0,05
p 3-4	<0,04	<0,04	<0,04
p 3-4	<0,04	<0,04	<0,05

Примечание: p - достоверность разницы показателей между группами женщин с СДВНС по гипертоническому типу, которые перенесли искусственный аборт (I), женщин с бесплодием (II), женщины с лейомиомой матки (III), и женщин без нарушений вегетативного гомеостаза (IV) при p<0,05

Сочетание изменений РЗ у женщин с нарушениями ВГ сопровождаются значительными изменениями регуляторных механизмов менструальной функции.

Изменение взаимосвязей стресс-ассоциированных гормонов в организме женщин с нарушениями ВГ ухудшает состояние их РЗ.

Особенности изменений гормонального баланса у обследованных женщин зависят от типа нарушений ВГ и изменений РЗ.

Исследование концентрации гормонов гипоталамуса и половых гормонов показало недостаточность II фазы менструального цикла и преобладание выработки гормонов второй фазы менструального цикла.

На состояние здоровья ЖФВ в современных условиях имеют влияние различные факторы риска, среди которых большинство можно отнести к эпигенетическим факторам риска, исследование которых является чрезвычайно актуальным.

На сегодня общие методы молекулярной медицины находят свое место в клинической практике, расширяют диагностические возможности и помогают решать вопросы разработки профилактических мероприятий.

Возможность генетической обусловленности нарушений состояния РЗ требует углубленного изучения. Действие вредных факторов и факторов окружающей среды на организм женщины может быть генетически детерминирована, поэтому нами были изучены эпигенетические факторы, которые могут влиять на состояние здоровья женщин с изменениями РЗ и нарушениями ВГ.

Результаты исследований показали, что у женщин с нарушениями ВГ к эпигенетическим факторам риска вызывающих такие нарушения можно отнести курение, чрезмерное употребление алкоголя, психотропных средств и лекарств.

Изменения РЗ у ЖФВ с нарушениями ВГ происходят на фоне действия многих эпигенетических факторов, которые в сочетании с полиморфизмом генов могут принимать участие в возникновении этих изменений, если женщина перенес-

ла АА, страдает бесплодием или болеет лейомиомой матки.

Генотипическое тестирование ЖФВ с нарушениями ВГ и изменениями РЗ позволило впервые определить частоту распространения делеционного полиморфизма гена Глутатио-С-трансферазы и инерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин превращающего фермента у женщин с изменениями РЗ в виде бесплодия и лейомиомы матки в украинской популяции.

Было обнаружено похожие генетические особенности в развитии нарушений фертильности у женщин репродуктивного возраста, имели изменения РЗ в виде бесплодия и миомы матки на фоне нарушений РЗ, а комбинация генотипов ID гена ангиотензин превращающего фермента и аллелей генов Глутатио-С-трансферазы T1 и Глутатио-С-трансферазы M1 увеличивает риск развития бесплодия у женщин почти в 13 раз.

Распределение полиморфных вариантов генов у обследованных женщин выявили закономерности связанные с влиянием генов на показатели артериального давления, что касалось преимущественно женщин с СДВНС по гипертоническому и гипотоническому типам. У женщин, которые перенесли АА и имели делеционный полиморфизм гена Глутатио-С-трансферазы M1, генотипы ID, DD гена ангиотензин превращающего фермента чаще выявляли нарушения ВГ в виде СДВНС по гипертоническому и кардиальному типам.

Нами также были выяснены особенности распределения генотипов полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  в тканях репродуктивных органов выделенных во время оперативных вмешательств у женщин с нарушениями ВГ и изменениями РЗ.

Результаты проведенных генетических исследований свидетельствуют об увеличении частоты генотипов GG и GA полиморфной G-308A гена ФНО- $\alpha$ , которые встречаются у женщин с бесплодием при нарушении ВГ в виде СДВНС по сравнению с женщинами страдающих бесплодием при СВД (табл. 6).

Таблица 6

**Распределение генотипов гена ФНО- $\alpha$  (G-308A) у женщин фертильного возраста с бесплодием и нарушениями вегетативного гомеостаза в виде синдрома вегетативной дисфункции и соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы**

Группы женщин с бесплодием и нарушением вегетативного гомеостаза в виде СВД и СДВНС	Генотипы гена ФНО- $\alpha$ (G-308A)		
	GG	GA	AA
	%	%	%
Группа женщин с первичным бесплодием и СВД	44,1	15,8	5,3
Группа женщин с вторичным бесплодием и СВД	35,3	17,4	4,3
Группа женщин с первичным бесплодием и СДВНС	78,9	32,4	23,5
Группа женщин вторичным бесплодием и СДВНС	78,3	35,3	29,4



Полученные результаты указывают на наличие возможной взаимосвязи между гомозиготным носительством полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  и проявлениями нарушений ВГ в виде СДВНС у женщин с лейомиомой матки.

Выявление полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  у жен-

щин с нарушениями ВГ и изменениями РЗ свидетельствуют о наличии генотипически обусловленных предпосылок для возникновения неспецифического иммунного ответа и развития гиперпластических процессов при таких изменениях РЗ как бесплодие и лейомиома матки (табл. 7).

Таблица 7

**Распределение генотипов гена ФНО- $\alpha$  (G-308A) у женщин фертильного возраста с лейомиомой матки и нарушениями вегетативного гомеостаза в виде СВД и СДВНС**

Группы женщин с лейомиомой матки и нарушением вегетативного гомеостаза в виде СВД и СДВНС	Генотипы гена ФНО- $\alpha$ (G-308A)		
	GG	GA	AA
	%	%	%
Группа женщин с СВД и лейомиомой матки	21,1	-	-
Группа женщин с СДВНС и лейомиомой матки	73,7	5,3	-

Результаты исследования полиморфизма гена ФНО позволяют провести параллели между генетическими и иммунологическими исследованиями по показателю ФНО и его роли в патогенезе развития, как изменений РЗ, так и нарушений ВГ у женщин с этой патологией.

Учитывая, что индукция процессов апоптоза в клетках возникает в процессе нарушений окислительно-восстановительных реакций преобладание гетерозиготного полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  у женщин с СДВНС может свидетельствовать о взаимосвязи реакций оксидативного стресса вызванных нарушениями ВГ и индукцией процессов апоптоза при гиперпластических процес-

сах органов репродуктивной системы. Эти результаты подтверждены проведенными исследованиями морфофункционального состояния органов репродуктивной системы.

Исследование цитологических мазков показало наличие воспалительных и пролиферативных проявлений у обследованных женщин. Выявленные изменения были доброкачественными как в многослойном плоском эпителии, так и железистом эпителии. Наиболее выразительные доброкачественные пролиферативные изменения наблюдались у женщин с изменениями РЗ в виде бесплодия и миомы матки при наличии СВНС по гипертоническому типу (рис. 3, 4, 5).

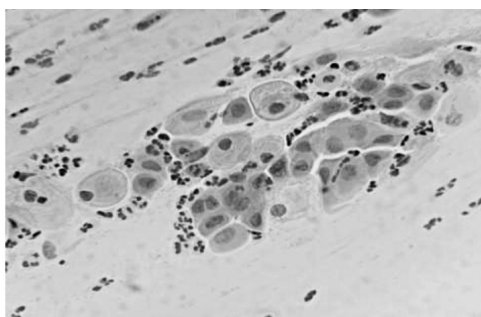


Рисунок 3 - Мазок из цервикального канала женщины с СДВНС по гипертоническому типу с бесплодием. Пласт клеток многослойного плоского эпителия с атипией ядер и с выраженным дискератозом (легкая дисплазия шейки матки - CIN 1). Окраска по Папаниколау. Ок.10, об. 40

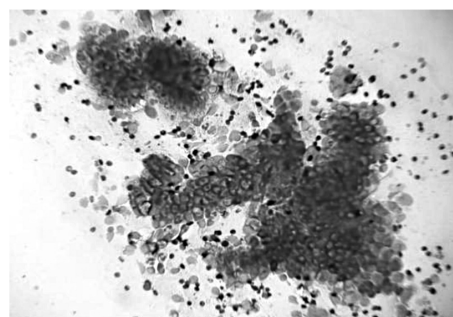


Рисунок 4 - Мазок из цервикального канала женщины с СДВНС по гипотоническому типу и бесплодием. Пласты пролиферирующих клеток железистого эпителия. Окраска по Папаниколау. Ок.10, об.40.

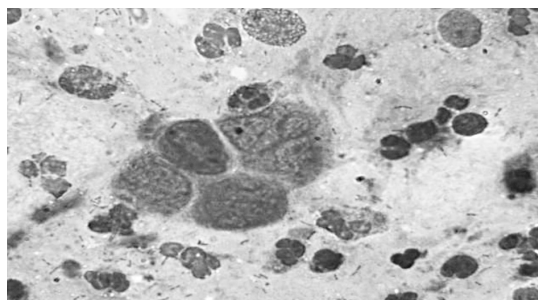


Рисунок 5 - Мазок из цервикального канала женщины с СВД и лейомиомой матки. Группа атипичных клеток многослойного плоского эпителия (умеренная дисплазия шейки матки - CIN 2 (HSIL)). Окраска по Романовскому-Гимзе. Об. 90, ок.10.



*Рисунок 6а - Проба с 5% раствором уксусной кислоты. Ацетобелый эпителий*



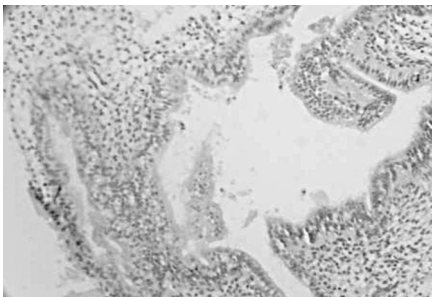
*Рисунок 6б - Проба с 5% раствором Люголя. Йодотрицательная зона в пределах ацетобелого эпителия*



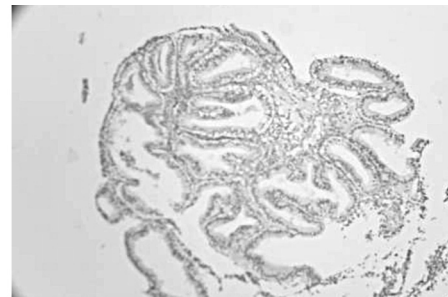
*Рисунок 6в - Проба с 5% раствором уксусной кислоты. Эктопия цилиндрического эпителия*



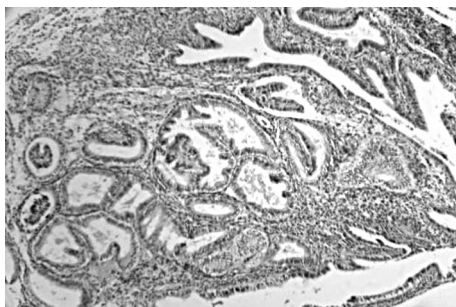
*Рисунок 6г - Проба с 5% раствором Люголя. Йодотрицательная зона в пределах эктопии цилиндрического эпителия*



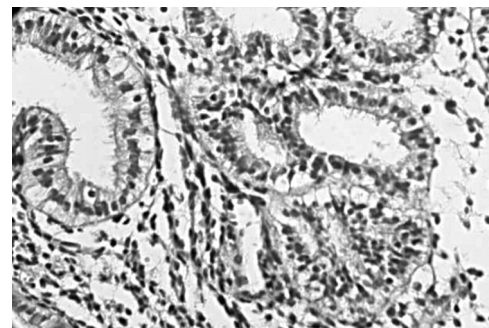
*Рисунок 7 - Очаг простой гиперплазии эндометрия. Микрофото. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок.10; Откр.20.*



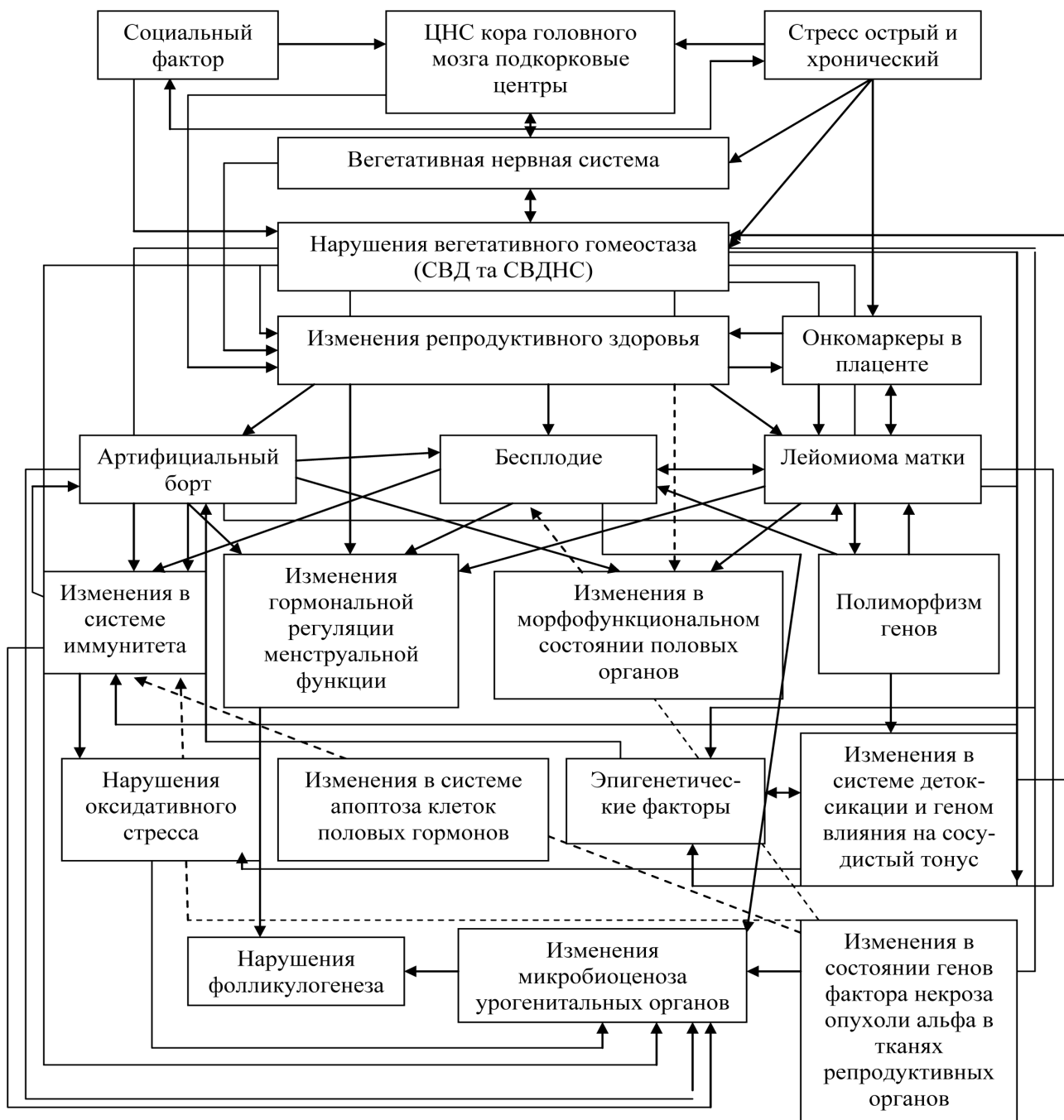
*Рисунок 8 - Полип эндометрия. Полутонкий срез. Микрофото. Окраска толуидиновым синим. Ок.10. Об.40.*



*Рисунок 9 - Очаг комплексной неатипичной гиперплазии эндометрия на фоне лимфо-плазмоцитарной инфильтрации. Микрофото. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок.10; Откр.20.*



*Рисунок 10 - Очаг комплексной неатипичной гиперплазии эндометрия. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. 10; Об.40 .*



У 20% женщин с изменениями РЗ и нарушениями ВГ наблюдались проявления доброкачественной микрогландулярной гиперплазии (рис. 6а, 6б, 6в, 6г).

Изменения РЗ у ЖФВ с нарушениями ВГ приводят к появлению доброкачественных патологических изменений в клетках слизистой оболочки матки. Так, у женщин с СДВНС по гипертоническому типу наблюдалось резкое отклонение структур эндометрия в сторону гиперплазии. У 9,1% женщин с бесплодием и у 40% женщин с лейомиомой матки, гиперпластические изменения в виде полипов у этих женщин оказывались соответ-

ственно у 18,2 и 6,6% и в виде микрополипов у 9,1 и 20 % в соответствии. Резкие гипопластические изменения эндометрия отмечались у 25% женщин, которые перенесли АА (рис. 7, 8, 9, 10).

### Выводы

Таким образом, проведенные клинико-эпидемиологические и социологические исследования по изучению состояния РЗ у ЖФВ с нарушениями ВГ показали, что в популяции ЖФВ в современных условиях актуальными являются изменения РЗ, которые проявляются АА, бесплодием и лейомиомой матки. У таких женщин чаще встре-

чаются нарушения ВГ в виде СВД и СДВНС по трем наиболее частым клиническим проявлениям. Исследование различных органов и систем организма женщин с изменениями РЗ и нарушениями ВГ позволило выяснить наиболее частые патологические проявления, которые, безусловно, являются патогенетическими звеньями развития изменений РЗ на фоне нарушений ВГ.

### Литература

1. Podol'skii V.V. Reproduktyvne zdorov'ya zhinok – vazhlyva problema suchasnosti // Zdorov'e zhenshchyny. – 2003. – №1 (13). – S.100-104.

1. Podolsky V.V. Women's Reproductive Health is an Important Problem of Today // Health of a Woman. - 2003. - №1 (13). - P.100-104.

2. Kamins'kyy V.V., Markin L.B. y dr. Zberezhenya reproduktyvnoho zdorov'ya zhinky - osnova formuvannya zdorovoyi natsiyi // Zdorov'ya Ukrainy. - 2008. - №9. S 58-59

2. Kaminsky V.V., Markin L. B. and others. Preservation of reproductive health of a woman is the basis of the formation of a healthy nation // Health of Ukraine. - 2008. - №9. From 58-59

3. Podol's'kiy V.V. Osobennosti psikhoemotsional'nogo sostoyaniya u zhenshchiny v srovnennykh usloviyakh. Reproduktyvnoye zdorov'ye zhenshchiny 2003; 1(13): 106-108

3. Podolsky V.V. Features of the psychoemotional state in a woman in modern conditions. Female reproductive health 2003; 1 (13): 106-108

4. Chaban O.S. Yakist zhyttya patsiyenta z pozytyvnykh medychnoyi psikhologiyi // Mystetstvo likuvannya. – 2008. - №5(51). – S. 40-43

4. Chaban O.S. Quality of life of the patient from the standpoint of medical psychology // Art of treatment. - 2008. - No. 5 (51). - pp. 40-43

5. Podol's'kii V.V. Reproduktyvne zdorov'ya zhinok fertil'nogo viku z porushennyami vegetativ-

nogo gomeostazu // Metodichni rekomendatsii. – K., 2016. – 32 s.

5. Podolsky V.V. Reproductive health of women of fertile age with disorders of vegetative homeostasis // Methodical recommendations. - K., 2016. - 32 p.

6. Podol's'kyy V.V. Stan reproduktyvnoho zdorov'ya z porushennyami vehetatyvnoho homeostazu // Zdorov'e zhenshchyny №9(85) – 2013-s.139-142

6. Podolsky V.V. Condition of reproductive health with disorders of vegetative homeostasis // Health of woman №9 (85) - 2013-p.139-142

7. Podol's'kyy V.V. Osoblyvosti stanu vehetatyvnoho homeostazu u zhinok fertyl'noho viku z zminamy reproduktyvnoho zdorov'ya // Zdorov'e zhenshchyny №6 (102) – 2015-s.157-162

7. Podol's'ky V.V. Features of the state of vegetative homeostasis in women of fertile age with changes in reproductive health // Woman's Health №6 (102) - 2015-p.157-162

8. МКБ-10 / ICD10. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney (10-y peresmotr). Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv. Klinicheskoye opisaniye i ukazaniya po diagnostike / Pod red. YU.L. Nullera, S.YU. Tsirkina. - SPb.: Overlayd, 1994. – 297 s.

8. CD-10 / ICD10. International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders. Clinical description and guidelines for diagnosis / Ed. Yu.L. Nuller, S.Yu. Circink. - SPb. : Overlaid, 1994. - 297 p.

9. Podol's'kyy V.V. Vehetatyvnyy homeostaz ta yoho porushennya u zhinok fertyl'noho viku z zminamy reproduktyvnoho zdorov'ya // Perynatolohyya y pedyatryya 3(63). – 2015- st. 38-46

9. Podolsky V.V. Vegetative homeostasis and its disturbance in women of fertile age with changes in reproductive health / Perinatology and Pediatrics 3 (63). - 2015 38-46



V. Bodnar<sup>1,3</sup>, Ludmila Eţco<sup>1,2</sup>, Viorica Varodi<sup>4</sup>, Alina Craciun<sup>2</sup>

## O NOUĂ METODĂ DE TRATAMENT AL ALGIILOR PELVIENE CRONICE DE CAUZĂ GENITALĂ

1. IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)
2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)
3. Spitalul Municipal Sighetu Marmației, România (manager de spital – Dan Dunca)
4. Spitalul Județean de Urgență Satu-Mare, România (manager de spital – Adrian Marc)

---

### SUMMARY

---

#### AN INOVATIVE METHOD OF TREATMENT OF CHRONIC PELVIC PAIN IN WOMEN

**Key words:** chronic pelvic pain, methods of treatment, antioxidant therapeutic complex.

**Actuality:** Nowadays, the pelvic pain of genital origin has a high frequency, it causes a particular activity limitation and can even lead to disability. Some classification and clinical evaluation methods of chronic pelvic pain have been elaborated, but still, a unique algorithm of diagnosis is missing. This is why chronic pelvic pain is often misdiagnosed, subsequently there are difficulties in choosing an optimal treatment and appreciate its efficiency. The lack of a unified diagnostic method, evaluation and treatment of chronic pelvic pain is causing a lot of discussions, but still the problem remains unsolved and up to date.

**Materials and methods:** This study evaluates the efficiency of a new alternative treatment method of chronic pelvic pain in women. The method represents a local administration of an antioxidant therapeutic complex, also, it was compared with the classic treatment applied in gynecological clinics. The study included 233 women with chronic pelvic pain. Their clinical and paraclinical dynamics were surveyed for five years, which was a sufficient period of time to appreciate the efficiency of the method.

**Results:** The study offered data that sustain that the new method of treatment offers net superior results in comparison to the classic treatment used nowadays. It is easier to apply and it's well tolerated, with no secondary, undesired effects. It demonstrates a low rate of pain relapse and a fast socio-professional rehabilitation, as in most of the cases women didn't need hospitalisation (or just for one day), which, from the economical point of view, is more profitable. The quality of life is increasing continuously once the treatment is applied, the first results being visible immediately after administration, having with a good psychological effect.

**Conclusion:** The classical treatment administered to women with chronic pelvic pain is often incomplete and has unsatisfying results, leading to chronicisation. The implementation of the new, alternative method of treatment, proposed by the author, offers new perspectives, as it diminishes the pain faster and more efficient as duration, with a low relapse probability. Thus, it is favorable for both the patient and the healthcare provider, improving the statistical indexes and minimizing expenses.

---

### РЕЗЮМЕ

---

#### НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ У ЖЕНЩИН

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, методы лечения, антиоксидантный терапевтический комплекс.

**Актуальность:** В наши дни, тазовая боль генитального происхождения встречается очень часто, данная боль приводит к определенным ограничениям и даже к инвалидности. Некоторые определения и клинические исследования тазовой боли были произведены, но, на данный момент единый метод диагностики отсутствует и по этой причине выбор метода лечения и оценка его эффективности проблематичны. Это аргументирует актуальность проблемы, которая много обсуждается, но еще не решена.

**Материалы и методы:** Это исследование анализирует новый альтернативный метод лечения хронической тазовой боли генитального происхождения. Сам метод состоит в местном применении антиоксидантного терапевтического комплекса, он был сравнен с классическим лечением применявшимся в гинекологических отделениях. Исследование включило 233 пациенток которые находились под постоянным проспективным клиническим и параклиническим наблюдением в течении пяти лет – этого периода времени было достаточно, чтобы оценить эффективность метода и вероятные рецидивы.

**Результаты:** Получение результаты доказывают, что новый метод лечения, предложенный автором, имеет намного лучшие результаты и больше преимуществ, сравнительно с классическим лечением, используемым



в гинекологических клиниках. Этот метод легко применяем, хорошо переносится, побочные эффекты отсутствуют, процент рецидива маленький. Он позволяет быструю общественно-профессиональную реабилитацию. В большинстве случаев пациенты не нуждались в госпитализации, либо были госпитализированы один день, то, что с экономической точки зрения выгодно. Качество жизни улучшается с начала применения и растет даже после окончания лечения. Скорость эффекта оказывает хорошее психологическое влияние на пациенток.

**Выводы:** Классическое лечение, применяющееся женщинам с тазовой болью, часто не полное, соответственно его результаты не оправдывают ожидание и приводят к хронизации. Использование метода предложенного автором способствует уменьшению боли, что было клинически доказано дополнительно к данным найденным в литературе. Этот метод благоприятен для пациенток и для лиц ответственных за здравоохранение, так как уменьшает затраты и улучшает статистические данные.

**Actualitatea:** În prezent algiile pelviene de cauză genitală au o frecvență crescută și cu tendință de creștere, producând un disconfort deosebit, ce poate ajunge până la invaliditate [1, 2, 3].

Cercetările efectuate de mai mulți autori [4, 5, 6] au permis de a identifica un șir de particularități în structura și evaluarea clinică a algiiilor pelviene cronice de cauză genitală la etapa actuală, ceea ce, la rândul său, condiționează schimbări în abordarea conduitei pacientelor cu patologia dată.

Cea mai răspândită greșeală în acest caz constă în administrarea remediilor antibacteriene. Deseori, de-a lungul a câtorva ani, pacientelor li se administrează antibiotice din diferite grupe, inclusiv cele de rezervă, ceea ce conduce la cultivarea tulpinilor de microorganisme rezistente la antibiotice, înmulțirea vegetativă a florei condiționat-patogene, cronicizarea procesului, alergizarea organismului, deprimarea funcției sistemului imun [7, 8].

În pofida numărului mare de publicații ce vizează problema dată, nu există până în prezent o concepție unică în diagnosticul și tratamentul durerilor pelviene cronice, iar la 30-60% din paciente cauza rămâne neelucidată [9, 10]. Deseori aceste paciente, timp îndelungat, se tratează fără succes, din motivul diferitor patologii ginecologice. Îndeosebi, este dificil de explicat cazurile formării sindromului algic în lipsa schimbărilor anatomice și la persistența durerilor chiar și după înlăturarea focarului patologic.

Aceste aspecte creează dificultăți atât în alegerea metodei de tratament al pacientei cu dureri pelviene ideopatiche, cât și în aprecierea eficacității tratamentului. Uneori diagnosticul final la pacientele cu acuze la dureri pelviene cronice așa și rămâne neidentificat.

Susținem totalmente afirmația mai multor autori [11, 12] că, uneori, diagnosticul final la ginecopatele cu plângeri la dureri pelviene cronice rămâne nestabilizat. Însă dacă dispariția simptomelor de durere pelviană cronică (abolirea durerii) va fi obținută empiric, noi vom izbuti să realizăm scopul nostru principal. Denumirea pe care o va primi afecțiunea este un moment secundar.

S-a constatat că tratamentul de rutină acceptat actualmente este deseori incomplet și rezultă prin

cronicizarea afecțiunii. S-a constatat că chiar și cele mai eficiente și noi preparate au determinat apariția formelor rezistente de agenți infecțioși.

Din aceste motive, în prezent, sunt luate în considerare și alte metode alternative, care ar ameliora rezultatele tratamentului algiiilor pelviene cronice de cauză genitală, precum ar fi aplicarea complexului terapeutic constituit din preantioxidanți și antioxidanți, atât pe plan medical, cât și financiar [13].

Scopul studiului constă în abordarea unei noi metode terapeutice alternative prin administrarea complexului antioxidant în tratamentul algiiilor pelviene cronice de cauză genitală.

**Material și metode.** În vederea realizării scopului de cercetare, din totalul de 7123 ginecopate internate în secția ginecologie a spitalului Municipal Sighetu Marmăției în perioada anilor 2007-2016 cu diferite afecțiuni, la 395 (5,5%) a fost stabilit diagnosticul de "algii pelviene cronice" (APC).

233 (50,1%) din ele (selectate randomizat) au fost incluse în lotul de studiu științific, după o examinare riguroasă, conform unui "Chestionar observațional de supraveghere retro- și prospectivă a pacientei cu algii pelviene cronice, cu tratament diferențial", special elaborat.

*Criterii de includere* a pacientelor în studiu au fost:

- confirmarea diagnosticului de algii pelviene cronice de origine genitală;
- durata maladiei din momentul stabilirii diagnozei 6 luni;
- tratamentul precedent neefectiv, cu condiția îndeplinirii standardelor și recomandărilor clinice existente;
- lipsa infecțiilor sexual-transmisibile;
- tablou citologic de gradele I-II, conform testului Babeș-Papanicolau;
- consințământul pacientei la participare în studiul științific după o informare amplă asupra protocolului studiului;
- respectarea indicațiilor medicului.

*Criterii de excludere* a pacientelor din studiu au fost:

- sarcină;
- procese inflamatorii acute sau în curs de acutizare;

- patologia extragenitală în acutizare și decompensare;
- afecțiuni oncologice;
- cito-testul Babeș-Papanicolau de gradele III-IV;
- miom uterin de dimensiuni mari;
- endometrioza diseminată;
- maladiile altor organe și sisteme fără substrat morfologic precis, excluse prin investigații paraclinice și imagistice;
- lipsa de dorință a pacientei de a participa în studiul științific;

Studiul s-a efectuat cu respectarea normelor de etică medicală cu participarea unui număr de 233 (118A/115B) de paciente care sufereau de algii pelviene cronice de cauză genitală, care și-au dat acordul să participe la realizarea acestui studiu, exprimându-și consimțământul în ceea ce privește consultarea fișelor de caz în dinamică până la 5 ani, folosirea datelor de investigații clinice, instrumentale și de laborator și utilizarea datelor în prezenta cercetare. Fiecărei paciente i s-a explicat în rezumat sensul cercetării științifice și faptul că nu este supusă unui risc legat de o eventuală agravare a stării de sănătate.

În lotul de bază – I(A) – la 118 paciente, internate în secția de ginecologie cu diagnoza "Algii pelviene cronice de cauză genitală", rezistente la tratamentul clasic, s-a aplicat o metodă nouă de tratament (complex local antioxidant), propusă de unul dintre autori (V. Bodnar), cu supravegherea prospectivă continuă clinică (după "Chestionar") și de laborator (aprecierea stării sistemului antioxidant de apărare a organismului) prin metoda spectroscopiei "Raman" [14, 15].

În lotul de comparație – II(B) – la 115 paciente a fost utilizat tratamentul clasic ce se efectuează curent în clinicile ginecologice (antibio-terapie, analgezice, sedative, sanarea vaginului, blocate cu novocaină).

În lotul de control (martor) – III(C) – s-au inclus 60 de ginecopate clinic practic sănătoase pentru aprecierea stării sistemului antioxidant, ca să fie stabilite valorile normale ale indicatorilor de laborator studiați.

*Metoda de tratament al algiiilor pelviene cronice propusă de autor* (V. Bodnar) constă în următoarele: preventiv se pregătește și se aspiră în seringă de 20 cm<sup>3</sup> "cocktailul", care conține substanțe anestezice, antialgice, antiinflamatoare și neurotrofice preantioxidante – lidocaină (xilină) 1% - 10 ml, dexametazonă 8 mg - 2 ml, vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) 5% - 2 ml și vitamina B<sub>6</sub> (piridoxină) 5% - 5 ml.

Intervențiile – procedurile se efectuează în cabinetul de proceduri ginecologice, cu pacienta în decubit dorsal și în poziție ginecologică. Inițial se face aseptizarea vaginului, insistând pericervical unde se vor face infiltrațiile, luându-se toate măsurile de aseptie și antisepsie. Se pune în evidență colul uterin, cu ajutorul valvelor, și se trece la procedura infiltrării medicației propuse. Acest cocktail este infiltrat în punctele stabilite, pericervical în jurul colului uterin, corespunzător

orelor 12-3-6-9 se efectuează foarte lent între 3-5 minute, urmărind tot timpul reacțiile pacientei pentru a sesiza posibile manifestări adverse. Tratamentul indicat se continuă zilnic timp de 7 zile.

Administrarea medicației propuse era indicată în primul rând ginecopatelor cu dureri pelviene insuportabile, întrucât tratamentul clasic de algii pelviene pe parcursul a mai multor ani a fost urmat de multiple eșecuri și recidive. Procedura se aplica numai după efectuarea probei la lidocaină (xilină). La etapa inițială s-au atestat unele dificultăți în timpul tratamentului: la unele paciente, mai ales dacă infiltrația se face în ritm rapid, se poate produce o stare de amețeală.

Tratamentul descris este justificat prin faptul că rezultatele apar imediat după administrare – în primul rând anestezicul (lidocaina sau xilina) blochează durerea, având un efect psihologic pozitiv. Antiinflamatorul steroidian (dexametazona) în timpul următor contribuie la ameliorarea simptomatologiei prin reducerea edemului pelvian. Antioxidanții și preantioxidanții, vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) și vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) prin anihilarea efectului radicalilor liberi consolidează rezultatul pozitiv și previn recidivele [13].

**Rezultate și discuții.** În articolul de față sunt expuse rezultatele administrării unei noi metode alternative de tratament al algiiilor pelviene de cauză genitală, în comparație cu tratamentul clasic, aplicate unui număr de 233 de paciente, supravegheate pe o perioadă de 5 ani, timp suficient pentru aprecierea eficacității metodei propuse ca durată și ca eventuale recidive.

Analiza datelor obținute (tab.1) a stabilit că cea mai afectată de algii pelviene cronice este vârsta reproductivă (15-49 ani), estimată în lotul de bază în 80,5±3,6% cazuri și în lotul de comparație în 93,9±2,2% cazuri (p<0,01), vârsta medie fiind de 36,2±4,4 ani și 33,0±4,4 ani, corespunzător, p>0,05.

Prin analiza factorilor socio-comunitari de risc pentru algii pelviene cronice de cauză genitală s-a stabilit că 52,5±6,3% paciente din lotul de bază și 40,9±4,6% erau din mediu rural (p>0,05); 42,4±4,5% și 47,0±4,6%, corespunzător, nu erau angajate în câmpul muncii (p>0,05). Între pacientele angajate în câmpul muncii în lotul de bază prevalau muncitoarele (64,7±5,8%); în lotul de comparație – prevalau casnicele (78,0±6,0%). În 12,7±2,2% și 33,0±4,4% cazuri, corespunzător, conform datelor anamnestice, condițiile de muncă în loturile studiate erau nocive (p<0,01). În 42,4±4,5% cazuri în lotul de bază și 45,2±4,6% în lotul de comparație (p>0,05) pacientele prezentau deprinderi nocive (fumătoare înrăite).

Analizând datele obținute în funcție de nivelul de școlarizare, am constatat că, în ambele loturi, pacientele mai des aveau studii medii 86,4±3,1% și 71,3±4,2%, corespunzător, p<0,05.

Datele anamnezei au arătat că instalarea menarhei mai des a avut loc la vârsta de 12-14 ani (71,2±3,7% în lotul de bază și 61,7±4,5% în lotul de comparație,

Tabelul 1

## Caracteristica clinico-anamnestică a ginecopatelor cu algii pelviene cronice

Indice	Lotul de bază n=118		Lotul de comparație n=115		P
	abs.	%±m	abs.	%±m	
Vârsta, ani					
- media de vârstă		36,2±4,4		33,0±4,4	>0,05
- 15-49 ani	95	80,5±3,6	108	93,9±2,2	<0,01
Mediul geografic de trai					
- rural	62	52,5±6,3	47	40,9±4,6	>0,05
Nivelul de școlarizare - studii medii	102	86,4±3,1	82	71,3±4,2	<0,05
<i>Domeniul de activitate:</i>					
angajate în câmpul muncii	68	57,6±4,5	61	53,0±4,6	>0,05
- muncitoare	44	64,7±5,8	42	68,9±5,9	>0,05
- funcționare	24	35,3±5,8	19	31,1±5,9	>0,05
neangajate în câmpul muncii	50	42,4±4,5	54	47,0±4,6	>0,05
- casnice	39	78,0±6,0	44	81,5±5,3	>0,05
- studente	9	18,0±5,4	5	9,3±3,9	>0,05
Condiții de muncă nocive	15	12,7±2,2	38	33,0±4,4	<0,01
Deținătoare a deprinderilor nocive fumatul	50	42,4±4,5	52	45,2±4,6	>0,05

$p>0,05$ ), iar în 47,5±4,6% cazuri și 45,2±4,6% cazuri, corespunzător ( $p>0,05$ ), menstruațiile erau abundente. În lotul de bază pacientele au indicat că au început viața sexuală până la 18 ani în 58,5±4,5% cazuri, având pe parcursul vieții în 14,4±3,2% cazuri 3 și mai mulți parteneri sexuali, în lotul de comparație acești indicatori erau de 31,3±4,3% și 42,6±4,0% cazuri, corespunzător ( $p<0,001$ ).

85,6±3,2% paciente din lotul de bază la momentul efectuării studiului erau căsătorite, la 14,4±3,2% căsătoria nu era legitimată oficial, în lotul de comparație situația dată era exprimată prin cifre de 86,1±3,2% și 13,9±3,2% corespunzător ( $p>0,01$ ). Toate pacientele au confirmat că au folosit una din metodele uzuale de contracepție, totodată fiecare a 3-a din ambele loturi studiate a folosit dispozitivul intrauterin.

Tabelul 2

## Funcția reproductivă a ginecopatelor în loturile studiate

Indice studiat	Lotul de bază n=118		Lotul de comparație n=115		P
	abs.	%±m	abs.	%±m	
<i>Sarcini</i>					
au avut	118	100,0	105	91,3±2,7	<0,05
în medie	2,9		2,2		
numeral					
1	30	25,4±4,0	34	32,4±4,5	>0,05
2	30	25,4±4,0	34	32,4±4,5	>0,05
3 și >		80,5±3,6		32,2±4,3	<0,05
<i>Nașteri</i>					
au avut	118	100,0	101	87,8±3,0	<0,05
în medie	2,1		1,6		
numeral					
1	46	39,0±4,4	60	59,4±4,8	<0,01
2	39	33,1±4,3	33	32,7±4,6	>0,05
3 și >	33	28,0±4,1	8	7,0±2,4	<0,01
<i>Avorturi (medicale sau spontane)</i>					
au avut	52	44,1±4,6	47	40,9±4,0	>0,05
în medie	1,9		1,6		
numeral					
1	25	48,1±6,9	28	59,6±7,1	>0,05
2	18	34,6±6,5	10	21,3±5,8	<0,05
3 și >	9	17,3±5,2	9	19,1±6,0	>0,05

Pacientele ambelor loturi studiate au confirmat că în 100% cazuri au avut sarcini și nașteri, iar în 44,1±4,6% cazuri în lotul de bază și 40,9±4,0% cazuri în lotul de comparație au avut avorturi, p>0,05 (tab.2). Pacientele din lotul de bază au informat că au avut în anamneză în medie 2,9 sarcini, 2,1 nașteri și 1,9 avorturi medicale și/sau spontane, în lotul de comparație acești indicatori erau exprimați prin cifrele 2,2, 1,6 și 1,6 corespunzător. Totodată, în lotul de bază, mai des

s-au atestat 3 și mai multe sarcini (49,2±4,6%) și 3 și mai multe nașteri (32,2±4,3%) vs lotul de comparație (32,2±4,3% și 7,0±2,4%, p<0,01). În lotul de bază în 5,8±3,3% cazuri s-au înregistrat 5 și mai multe avorturi, pe când în lotul de comparație acest indice era egal cu zero. Datele prezentate despre funcția reproductivă a pacientelor sugerau o predispoziție majoră pentru diferite complicații și apariția durerilor pelviene cronice în lotul de bază.

Tabelul 3

**Patologia extragenitală și prezența focarelor cronice de infecție în anamneza pacientelor loturilor studiate**

Indice	Lotul de bază n=118		Lotul de comparație n=115		P
	abs.	%+m	abs.	%+m	
<i>Patologia extragenitală</i> Total cazuri	47	39,38±4,4	43	37,4±4,5	>0,05
Anemia	15	12,7±3,0	20	17,4±3,5	>0,05
Sistemul cardiovascular :	12	10,2±2,7	9	7,7±1,2	<0,05
Sistemul renal	12	10,2±2,7	9	7,8±2,5	>0,05
Sistemul digestiv (inclusiv hepatita virală)	4	3,4±1,7	3	2,6±1,5	>0,05
<i>Focare cronice de infecție</i>					
Sinusită	56	47,5±4,6	17	14,8±3,1	<0,001
Carie dentară	31	26,3±4,0	30	26,1±4,0	>0,05
Otită	12	10,2±2,8	8	7,0±2,4	>0,05
Colecistită	9	7,6±2,4	35	30,4±4,2	<0,01

Structura patologiei ginecologice evidențiată în anamneză la pacientele cu algii pelvine cronice în ambele loturi studiate era identică: pe I loc s-au plasat dereglările ciclului menstrual, pe al II-lea – tumorile benigne ale uterului (miom) și pe locul III – maladiile inflamatorii ale anexelor.

Patologia extragenitală s-a determinat în 39,8±4,4% cazuri în lotul de bază și 37,4±4,5 în lotul de comparație, p>0,05, cele mai des fiind întâlnite anemiile (12,7±3,0% și 17,4±3,5% cazuri, p>0,05), maladiile sistemului cardiac și celui renal (câte 10,2±2,7%) și sistemului digestiv (inclusiv hepatita

virală) (3,4±1,7 și 2,6±1,5% cazuri, p>0,05) (tab.3). Atrage atenția prezența focarelor cronice de infecție în anamneza pacientelor loturilor studiate: afecțiunile sistemului ORL (sinusita, otita) și caria dentară: în lotul de bază (57,7±4,5% cazuri și 26,3±4,0% cazuri) și în lotul de comparație (21,8±3,8 și 26,1±4,0% cazuri, corespunzător), maladiile sistemului ORL fiind aproape de 3 ori mai des răspândite în lotul de bază.

De menționat că în lotul de comparație de 4 ori mai des se înregistra colecistita (30,4±4,2 și 7,6±2,4, corespunzător, p<0,01).

Tabelul 4

**Prezența, intensitatea durerii la pacientele cu algii pelviene cronice, raportarea ei cu episodul obstetrico-ginecologic și asocierea cu alte circumstanțe până la tratamentul în loturile studiate**

Indice	Lotul de bază n=118		Lotul de comparație n=115		P
	abs.	%±m	abs.	%±m	
Prezența durerii	118	100,0	115	100,0	-
Intensitatea durerii:					
- gradul I (0-3)	8	6,8±2,3	7	6,1±2,2	>0,05
- gradul II (4-6)	99	83,9±3,4	90	78,3±3,8	>0,05
- gradul III (7-9)	11	9,3±2,7	18	15,6±3,4	>0,05
Momentul apariției durerii este raportat					
<i>cu episodul obstetrico-ginecologic</i>	89	75,4±4,0	81	70,4±4,2	>0,05
- inflamația genitală	89	100,0	75	92,6±2,4	>0,05
- nașterea	0	-	2	2,5±2,1	-
- avortul	0	-	4	4,9±2,4	-
<i>asociat cu alte circumstanțe</i>	29	24,5±4,0	34	29,6±4,3	>0,05

- schimbarea modului de viață	17	19,1±3,6	19	23,5±3,9	>0,05
- șoc psihoemoțional	24	27,0±4,1	24	25,0±4,0	>0,05
- conflicte familiale	18	20,2±3,8	17	21,0±4,0	>0,05
- conflicte la locul de muncă	18	20,2±3,8	26	32,1±4,3	<0,05
- conflicte la locul de trai	10	11,2±3,2	12	14,8±3,3	>0,05
<i>însoțit de altă simptomatologie</i>	79	66,9±4,3	89	77,4±3,9	>0,05
- tulburări menstruale	52	58,4±4,5	62	76,5±3,4	<0,01
- disconfort	52	58,4±4,5	56	69,1±4,2	>0,05
- tulburări de somn	19	21,4±3,9	20	25,0±4,0	>0,05
- subfebrilitate	5	5,6±2,1	2	2,5±2,1	>0,05
- leucoree patologică	3	3,4±1,5	5	6,2±2,2	>0,05

Din tabelul 4 rezultă că tabloul clinic al algii-  
lor pelviene cronice până la tratament la pacien-  
tele din ambele loturi de studiu era asemănător.  
La adresare toate pacientele lotului de bază ex-  
primau prezența durerii de intensitatea gradului II  
(4-6 puncte) în 83,9±3,4% cazuri și în 78,3±3,8%  
cazuri, lotul de comparație,  $p>0,05$ , iar de inten-  
sitatea gradului III – în 9,3±2,7% și 15,6±3,4%,  
corespunzător,  $p>0,05$ .

Atât în lotul de bază cât și în lotul de comparație  
momentul apariției durerii era raportat cu episodul ob-  
stetrico-ginecologic (75,4±4,0% și 70,4±4,2% cazuri,  
corespunzător,  $p>0,05$ ).

În lotul de bază la toate 89 paciente (100% cazuri)  
durerea a apărut pe fundalul inflamației de cauză gi-  
necologică, în lotul de comparație la 75 (92,6±2,4%)  
paciente, pe când la 2 paciente (2,5±2,1%) durerea era  
cauzată de procesul inflamator apărut după naștere, iar  
la 4 (4,9±2,4%) el era provocat de avorturi.

La fiecare a 4-a pacientă din lotul de bază și a 3-a  
din lotul de comparație durerea era asociată cu alte  
circumstanțe: conflicte la locul de muncă și în familie  
(40,4±4,5% și 53,1±43,6% cazuri,  $p<0,05$ , șoc psiho-  
emoțional (27,0±4,1 și 25,0±4,0% cazuri,  $p>0,05$ ),  
schimbarea modului de viață (19,1±3,6 și 23,5±3,9%  
cazuri, coresponzător,  $p>0,05$ ).

În ambele loturi studiate pacientele menționau că  
debutul durerilor era brusc și apăsarea cel mai des la efort  
fizic, la fiecare a 3-a femeie era sub formă de arsură cu  
localizarea în fosele iliace și iradierea în zona anală.

În 66,9±4,3% cazuri la pacientele din lotul de  
bază și în 77,4±3,9% cazuri în lotul de comparație  
durerea pelviană cronică de cauză genitală era înso-  
țită și de altă simptomatologie, așa ca tulburări men-  
struale (58,4±4,5% și 76,5±3,4% cazuri), disconfort  
(58,4±4,5% și 69,1±4,2% cazuri), tulburări de somn  
(21,4±3,9 și 25,0±4,0% cazuri, coresponzător, ( $p>0,05$ ).

Într-un număr de 43 (36,4±4,4%) cazuri, în lotul  
de bază, tratat după metoda propusă de V. Bodnar,  
s-au înregistrat complicații, 41 (95,3±1,9%) cazuri din  
ele au apărut imediat și erau minore, rezolvându-se  
prin tratament local simplu, fără a fi nevoie de interna-  
re în staționar. Hemoragia postprocedură s-a instalat  
în 7 (17,1 ±3,4%) cazuri, în lotul studiat, la nivelul  
plăgii produse de acul cu care s-a efectuat infiltrația.

Ea a fost tratată prin masajul regiunii și aplicarea unui  
tampon steril. Parestezia locoregională a apărut în 3  
(7,3±2,4%) cazuri, ceea ce se datorează aplicării xi-  
linei în componența „cocktailului”. Echimozele au  
apărut în 11 (26,8±4,1%) cazuri la pacientele în vârstă  
de 65-77 de ani, la care infiltrațiile pericervicale sunt  
dificile (atrofie genitală), ceea ce a justificat în cazul  
dat să fie efectuată infiltrația medicamentoasă în plan-  
șeul perineal. Pe parcurs, echimozele s-au rezolvat de  
la sine, fără a fi nevoie de vreo intervenție terapeu-  
tică. Două (4,7-71,9%) cazuri au avut complicații tar-  
dive – infecții postprocedură, care s-au rezolvat prin  
aplicarea antibioterapiei, fără a necesita intervenții  
chirurgicale invazive. Leziuni nervoase sau elemente  
trombotice nu s-au înregistrat.

În lotul de comparație s-au atestat 6 (5,2±1,3%)  
cazuri de complicații tardive, în formă de reacții aler-  
gice, tromboflebite, leziuni nervoase.

După tratament, pe parcursul supravegherii timp  
de 5 ani, rezultatele obținute la pacientele lotului de  
bază și lotului de comparație se deosebeau esențial în  
funcție de metoda de tratament aplicată (tab.5).

În lotul de bază s-a constatat dispariția durerii la  
97,5±1,4% paciente și persistența lor în 2,5±1,4% ca-  
zuri. Pe când în lotul de comparație durerea a dispărut  
numai în 17,4±3,5% cazuri, în 44,3±4,6% cazuri per-  
sista, iar în 12,2±3,0% cazuri se intensifica,  $p>0,001$ .  
Dispariția inflamației în lotul de bază s-a apreciat în  
96,6±1,7% cazuri, se reducea în 2,5±1,4% cazuri,  
fără schimbări rămânea în 0,8±0,8% cazuri. Pe când  
în lotul de comparație acești indicatori se evidențiau  
în modul următor: dispăreau în 16,5±3,4% cazuri, se  
reduceau în 64,4±4,5% cazuri și rămâneau fără schim-  
bări în 19,1±3,6% cazuri ( $p<0,001$ ).

În lotul de bază 83,9±2,9% paciente remarcă  
dispariția totală a disconfortului, 15,3±3,3% paciente  
– reducerea lui, pe când în lotul de comparație dis-  
pariția totală a disconfortului s-a evidențiat numai la  
7,0±2,4% paciente, 81,7±3,6% paciente menționau  
reducerea lui, iar la 11,3±2,8% paciente acest fenom-  
en rămânea fără schimbări ( $p<0,01$ ).

Rezultatele clinice superioare ale tratamentului pa-  
cientelor cu algii pelviene cronice de cauză genitală  
prin metoda propusă de autor vs metoda clasică au fost  
confirmate și prin alți indicatori, prezentați în tab.6.



**Eficacitatea clinică a tratamentului pacienților  
cu algii pelvine cronice de cauză genitală prin diferite metode**

Indice	Lotul de bază n=118		Lotul de comparație n=115		P
	abs.	%±m	abs.	%±m	
<i>Durerea</i>					
- dispariția	115	97,5±1,4	20	17,4±3,5	<0,001
- persistența	3	2,5±1,4	51	44,3±4,6	<0,001
- intensificarea	0	-	14	12,2±2,9	-
- recidiva	0	-	30	26,1±4,1	-
<i>Inflamația</i>					
- dispariția	114	96,6±1,7	19	16,5±3,4	<0,001
- reducerea	3	2,5±1,4	74	64,4±4,5	<0,001
- fără schimbări	1	0,8±0,8	22	19,1±3,6	<0,01
<i>Disconfortul</i>					
- dispariția	99	83,9±2,9	8	7,0±2,4	<0,01
<i>totală</i>					
- reducerea	18	15,3±3,3	94	81,7±3,6	<0,001
- fără schimbări	1	0,8±0,8	13	11,3±2,8	<0,01

Tabelul 6

**Numărul zilelor de spitalizare, de refacere și timpul necesar pentru reluarea activității obișnuite  
a pacienților cu algii pelvine cronice în funcție de metoda de tratament**

Indice	Lotul de bază n=118		Lotul de comparație n=115		P
	abs.	%±m	abs.	%±m	
Numărul mediu al zilelor de spitalizare	432	3,7±1,6	635	5,5±2,1	p>0,05
Numărul mediu al zilelor de refacere (concediu medical)	448	3,8±1,6	1373	11,9±1,7	p<0,01
Timpul necesar pentru reluarea activității obișnuite după tratament					
<2 ore	10	8,5±2,5	0	-	-
2-24 ore	61	51,7±5,0	1	0,9±0,8	<0,001
2-7 zile	46	39,0±4,5	25	21,7±3,8	<0,05
8-30 zile	1	0,8±0,8	73	63,5±4,4	<0,001
>1 lună	0	-	16	13,9±3,2	-

Conform datelor prezentate numărul mediu al zilelor de spitalizare ale 118 pacienți din lotul de bază pentru tratamentul algii pelvine cronice prin metoda descrisă în articol, a constituit 3,7±1,6%, pentru refacere (concediu medical) după tratament 3,6±1,6 zile; în lotul de comparație cu tratament clasic acești indicatori au fost 5,5±2,1% și 11,0±1,7 zile, corespunzător (p<0,01).

Din datele prezentate în tabelul 7 reiese că 28,8±4,2% pacienți din lotul de bază nu au avut nici o reinternare pe parcursul a 5 ani, 34,7±4,4% au fost reinternate o dată, 29,7±4,2% – de 2 ori și 6,8±2,3% pacienți au avut câte 3 reinternări. În lotul de comparație 12,2±3,0% pacienți s-au reinternat pe parcursul a 5 ani de supraveghere de 3 ori, 34,8±4,4% – de 4 ori, 39,1±4,5% – de 5 ori și 13,9±3,2% – de 6 ori, corespunzător, (p<0,05).

Lipsa efectului tratamentului așteptat s-a înregistrat la 4 pacienți ale lotului de bază (3,4±1,6%), cauza principală fiind intervenirea afecțiunilor intercurente

Tabelul 7

**Numărul de reinternări ale pacienților în staționar pe parcursul supravegherii de 5 ani în loturile studiate**

Numărul de reinternări	Lotul de bază n=118		Lotul de comparație n=115		P
	abs.	%±m	abs.	%±m	
0	34	28,8±4,2	0	-	-
1	41	34,7±4,4	0	-	-
2	35	29,7±4,2	0	-	-
3	8	6,8±2,3	14	12,2±3,0	<0,05
4	0	-	40	34,8±4,4	-
5	0	-	45	39,1±4,5	-
6	0	-	16	13,9±3,2	-

(cel mai des a micozelor vaginale). În lotul de comparație lipsa efectului tratamentului s-a înregistrat de 4,1 ori mai des, la 16 (13,9±3,2%) pacienți (p<0,01).

Astfel, potrivit datelor obținute, studiul nostru a demonstrat că metoda nouă de tratament cu complex antioxidant are rezultate net superioare și avantaje, în comparație cu tratamentul clasic aplicat în clinicile ginecologice la moment:

- Este simplu de efectuat;
- Suportat foarte bine de paciente;
- Fără efecte secundare;
- Cu recidive la distanță într-un procent nesemnificativ;
- Cu inserție socio-profesională rapidă, lucru benefic atât pentru paciente cât și pentru societate;
- Nu necesită în cele mai multe cazuri spitalizare;
- La unele paciente eventual doar spitalizare de zi;
- Sub aspect economic este mult mai ieftin;
- Calitatea vieții începe să crească odată cu derularea tratamentului inițiat și crește în continuare post-tratament;
- Rezultatele tratamentului apar imediat după administrare, având un efect psihologic pozitiv.

### **Concluzii:**

1. Tratamentul algiiilor pelviene cronice de cauză genitală constituie o problemă actuală, mult discutată și încă nerezolvată.

2. Tratamentul clasic aplicat ginecopatelor cu algii pelviene cronice până în prezent dă rezultate nesatisfăcătoare așteptărilor.

3. Implementarea metodei descrise în articol va contribui la ameliorarea algiiilor pelviene, cu dovezi adiționale, pe lângă cele deja existente în literatura de specialitate cercetată, prin urmărirea ginecopatelor rebele la tratamentul clasic, de la internare – intervenție – convalescență și integrare socio-profesională.

4. Această reorientare în tratamentul algiiilor pelviene cronice de cauză genitală va fi benefică pentru paciente, va reduce cheltuielile din sănătate și va ameliora evoluția indicelui demografic, care constituie o problemă de securitate națională.

### **Bibliografia**

1. Dragomir Dragoș-Daniel V. Durerea cronică ginecologică. Diagnostic. Tratament. Iași, Junimea, 1992, 123 p.
2. Engeler D., Baranovski A.P., Elneil S. et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain, 2012, 132 p.

3. Alebtekin Ahangri, BSc, PT. Prevalence of Chronic Pelvic Pain among women: an updated review. In: Pain Physician, 2014, N17, p. 141-149.

4. Nelson P., Apte G., Justiz R. et al. Chronic female pelvic pain – part 2: differential diagnosis and management. In Pain Pract 2012, N 12, p. 111-141.

5. Ambrose K., Golightly Y. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. In: Best Pr Res Clin Rheumatol 2015, N 29(1), p. 120-130.

6. Bodnar V. Algiile pelviene cronice de origine genitală. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2017, N 2(72), p. 62-70.

7. Haggerty C., Ness R. Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. In: expert Review of Anti-Infective Therapy, 2006, Vol. 4, N2, p. 235-247.

8. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease. In: Obstetrics and Gynecology, 2010, Vol. 116, N2, part 1, p. 419-428.

9. Tu F.F., Hahn D., Steye S.F. Pelvic congestion syndrome – asociated pelvic pain: a systematic review of diagnosis and management. In: Obstet Gynecol Surv, 2010, N65, p. 332-340.

10. Iacob G. Durerile pelvi-perineale la femeie, considerații diagnostice și terapeutice. În: Durerea, 2008, N 2, v.XVIII, p.1-7.

11. Montenegro M.L., Vasconcelos E.C., Candido Dos Reis F. I et al. Physical therapy in the management of women with chronic pelvic pain. In: Int J Clin Pract, 2008, N62, p. 263-269.

12. Kuznetova I.V. Chronic pelvic pain. In: Obstet Gynecol., 2013, N 5, p.91-97.

13. Bodnar V., Ețco L., Craciun A. Nivelul de antioxidanți determinat prin folosirea spectroscopiei Raman, la aplicarea unei noi metode de tratament al algiiilor pelviene cronice. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2017, N1(71), p. 13-19.

14. Ermakov I.V. et.al. Resonance Raman detection of carotenoid antioxidants in living human tissues. In: Optics Letters, 2001, Vol. 26, N15, p.1179-1181.

15. Zidichouski J.P., Mastaloudis A., Poole S.J. et al. Clinical validation of a non-invasive, Raman spectroscopy method to assess carotenoid nutritional status in humans. In: Journal of American College of Nutrit, 2009, V. 28, N6, p. 687-693.

Dorina Savoschin, Marina Arama, Adela Horodisteanu-Banuh, Natalia Chiper  
**MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPII: EXPERIENȚA DIFERITOR ȚĂRI**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

SUMMARY

THE MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN:  
EXPERIENCE OF DIFFERENT COUNTRIES

**Key-words: community-acquired pneumonia, children, respiratory rate.**

*Community-acquired pneumonia is a common infectious disease, which is characterized by a high prevalence, being also a major cause of childhood mortality worldwide.*

*The presented paper is a review of scientific publications and clinical guidelines focused on the diagnosis, risk factors, and management of community-acquired pneumonia in different countries.*

РЕЗЮМЕ

МЕНЕДЖМЕНТ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ: ОПЫТ РАЗНЫХ СТРАН

**Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, частота дыхания**

*Внебольничная пневмония является распространенным инфекционным заболеванием, которое характеризуется высокой распространенностью, будучи также одной из основных причин детской смертности во всем мире.*

*Данная работа представляет собой обзор научных статей и клинических протоколов рассматривающих методы диагностики, факторы риска и ведения внебольничной пневмонии у детей разных стран.*

**Pneumonia comunitară (PC)** la copil, în conformitate cu protocoalele clinice naționale și internaționale standardizate evocă prezența semnelor clinice de pneumonie apărute la un copil sănătos, în condiții de habitat zilnic (extraspitalicesc). Pneumonia comunitară este o pneumonie acută, de etiologie infecțioasă, care debutează la domiciliu, la un subiect cu plămâni sănătoși. Pneumonia este numită comunitară, dacă pacientul nu a fost spitalizat pe parcursul ultimelor 14 zile înainte de apariția semnelor de boală. [2,14,18,19].

**Actualitatea.** Pneumonia este principala cauză infecțioasă de deces la copii în întreaga lume, provocând circa 15-20% din totalul deceselor în rândul copiilor sub 5 ani. Astfel, pneumonia ucide mai mulți copii de această vîrstă decât orice altă boală din orice regiune din lume. De exemplu, din cele aproximativ 9 milioane de decese ale copiilor atestate în 2007 în lume,[27] aproximativ 20%, sau 1,8 milioane [28] s-au datorat pneumoniei. Deși punerea în aplicare a intervențiilor sigure, eficiente și accesibile a redus mortalitatea cauzată de pneumonie de la 4 milioane în 1981 [12] la puțin peste un milion în 2013 [13], pneumonia rămâne a fi responsabilă aproape de o cincime din decesele înregistrate în copilărie la nivel mondial.

În ciuda amprentei enorme asupra vieții umane,

relativ puține resurse globale sunt folosite pentru combaterea acestei probleme. Mortalitatea din cauza pneumoniei la copii este strict legată de malnutriție, sărăcie și accesul insuficient la asistență medicală. Ca urmare, mai mult de 98% din decesele cauzate de pneumonie la copii apar în 68 de țări în care progresele înregistrate în reducerea mortalității copiilor sub cinci ani sunt limitate [25].

Conform datelor OMS, numărul cazurilor noi de pneumonie înregistrate anual atinge cifra de 151,76 milioane în țările în curs de dezvoltare, depășind astfel de 37,2 ori numărul acestora în țările dezvoltate (tabel1)[4].

În Federația Rusă, maladiile respiratorii ocupă locul III în structura cauzală a mortalității la copiii de 0-17 ani, fiind depășite doar de cauze externe și anomalii de dezvoltare. Totuși, în toate regiunile din Federația Rusă, în ultimii ani, se atestă o reducere a mortalității cauzate de pneumonie la copiii sub un an, rata mortalității la 10 000 de nașteri a scăzut semnificativ (de la 16,1 în 1995 la 3,5 în 2009)[32].

În Republica Moldova, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, în 2011 au fost înregistrate 451,485 cazuri noi de maladii ale aparatului respirator, pneumoniile fiind diagnosticate în fiecare al zecelea caz de boală a aparatului respirator [33].

**Estimările incidenței și numărul de cazuri noi pe an de pneumonie la copiii cu vârsta sub 5 ani,  
în diferite regiuni ale lumii[4]**

Regiuni	Populația totală, vârsta 0–4 ani (milioane)	Incidența estimată (episod/ per copil/an)	Estimarea numărului de cazuri noi pe an (milioane)
Africa	105,62	0,33	35,13
America	75,78	0,10	7,84
Est - Mediteraneană	69,77	0,28	19,67
Europeană	51,96	0,06	3,03
Asia Sud-Est	168,74	0,36	60,95
Vest - Pacifică	133,05	0,22	29,07
Total țări în curs de dezvoltare	523,31	0,29	151,76
Total (țări dezvoltate)	81,61	0,05	4,08
Total	604,93	0,26	155,84

**Incidența** europeană a PC, definite ca febră, semne clinice și prezența în radiografia toracică a infiltrărilor pulmonare la un copil anterior sănătos este de 33/10 000 la copiii cu vârsta 0-5 ani și de 14,5 /10 000 la cei de 0-16 ani. Băieții au o incidență mai mare a PC la toate vârstele. Copiii <5 ani și cei născuți între 24 și 28 săptămâni de gestație suferă mai des de PC cu o evoluție severă [9].

**Factorii de risc** la copii pentru apariția PC se împart în medicali (prematuritatea, vârsta copiilor sub un an, malnutriția sau alte tulburări de nutriție; stările imunocompromise; infecția virală recentă a căilor respiratorii superioare) și sociali (copiii instituționalizați, statutul socio-economic precar al părinților)[18,19].

**Clasificare.** Criteriile pe baza cărora se clasifică pneumoniile sunt numeroase. Cel mai folosit în literatura de specialitate actuală este cel care ține seama de mediul în care survine infecția și conform căruia pneumoniile sunt de două tipuri: comunitare și nosocomiale. Este de asemeni de rutină subdivizarea PC în pneumonii care pot fi îngrijite în ambulatoriu și pneumonii care necesită internarea în spital [15]. O altă clasificare a pneumoniilor comunitare la copii este cea după gradul de severitate [21,22] conform căreia deosebim următoarele forme: moderată – se caracterizează prin semne de infecție a tractului respirator inferior, cu manifestări de insuficiență respiratorie, care nu necesită oxigenoterapie, absența semnelor de toxicoză infecțioasă, modificarea stării de conștiință și prezența semnelor de deshidratare a copilului. Forma severă/foarte severă – se caracterizează prin prezența următoarelor semne: tahipnee (până la 2 luni >60/min, de la 2-12 luni >50/min, 1-5 ani >40/min) și tirajul intercostal, al cutiei toracice sau orice semn general de pericol. Iar forme cu risc înalt sunt considerate toate cazurile de pneumonie ce survin la copii cu malnutriție, la prematurii în primele 2 luni de viață, copiii cu maladii congenitale cardiace și pulmonare, cei proveniți din medii dezavantajate socio-economic [21,22].

Următoarele manifestări clinice sunt sugestive

pentru diagnosticul de pneumonie: febră asociată cu cel puțin una dintre următoarele manifestări clinice: tahipnee, tuse, tiraj, senzație de lipsă de aer, dificultate respiratorie, durere toracică, diminuarea murmurului vezicular, raluri umede (subcrepitante/crepitante), cianoză [9,14,18,19].

Nu există criterii clinice de certitudine pentru diferențierea pneumoniei virale de cea bacteriană. Următoarele semne clinice sugerează etiologia bacteriană: febra > 38,5°C, stare toxică, geamăt, tuse productivă, cianoză, modificări clinicoradiologice de condensare pulmonară, iar etiologia virală este atestată în caz de vârstă mică, febra < 38,5°C, wheezing, modificările radiologice de: hiperinflație, accentuarea desenului pulmonar și atelectazie lobară sau segmentară. Semnele de pneumonie de etiologie atipică (Mycoplasma pn., Mycoplasma hominis, Chlamydia pn.) se caracterizează prin afectarea copiilor de vârstă preșcolară și școlară; prezența tusei; sindromului febril sau subfebrilității prelungite [14,18].

Republica Moldova a fost printre primele țări din Regiunea Europeană a OMS care au implementat inițiativa de Conduită Integrată a Maladiilor la Copii (CIMC), începând cu anul 1998 ca cea mai rentabilă strategie de îmbunătățire a sănătății mamei și copilului. La acea vreme, principala cauză a mortalității copiilor cu vârsta sub 5 ani în RM erau afecțiunile respiratorii și aproximativ 50% din cauzele de deces au fost estimate ca fiind posibil de prevenit, în timp ce mortalitatea la domiciliu se ridica la rate alarmante de peste 20%[24]. Semnele specifice pentru pneumonie în conformitate cu CIMC, sunt respirația accelerată, tusea, tirajul cutiei toracice sau prezența stridorului în repaus, prezența semnelor generale de pericol [5]. Managementul de caz este o piatră de temelie a strategiilor de control al pneumoniei. Se compune din determinarea severității bolii, utilizând semne clinice simple. Criteriile evaluării severității maladii în baza cărora se decide efectuarea spitalizării pacientului cu PC sunt comune pentru majoritatea țărilor, astfel în SUA, Ma-

rea Britanie, Japonia, Canada, Africa de Sud, Brazilia, România, Republica Moldova spitalizarea pacientului cu PC se va face dacă este prezent unul sau mai multe din următoarele criterii: tahipneea (are cea mai mare valoare predictivă pentru diagnosticul de pneumonie, în special la copii  $\leq 3$  ani), prezența tirajului (suprasternal, intercostal, subcostal), geamătul, participarea aripilor nazale în actul respirator, dereglarea conștiinței și hipoxemia ( $SpO_2 < 90\%$ ), vârsta mică a copilului, refuzul alimentației, familie incapabilă să observe și să supravegheze copilul etc. [2,9,11,14,18,19,23,31]. Totodată există unele particularități ale acestor criterii în dependență de țară - de exemplu vârsta copilului, astfel în România se vor spitaliza toți copii cu PC cu vârsta mai mică de 3 luni [14], în RM până la 12 luni [18,19], în Canada cei cu vârsta până la 6 luni [11], în Africa de Sud [31], Brazilia se vor spitaliza copiii mai mici de 2 luni [16]. În calitate de criteriu de spitalizare în Marea Britanie va servi prezența temperaturii corpului  $> 38,5^\circ C$ , iar în Japonia determinarea infiltratelor mai mult sau egală cu 2 treimi dintr-un câmp pulmonar la radiografia toracelui și în cazul depistării în sângele periferic a neutrofilelor ( $500 < \text{neutrofile sau} > 10000$ ), iar în Africa de Sud prezența malnutriției severe [9, 23,31]. Aceste criterii sunt în conformitate cu criteriile de spitalizare elaborate de OMS: vârsta  $< 2$  luni, iar pentru cei mai mari de 2 luni indicații pentru spitalizare constituie prezența semnelor generale de pericol (copil somnolent sau inconștient, incapacitatea de a bea sau să mănânce a pacientului, prezența convulsiilor, prezența mișcărilor de piston a capului). Alte criterii de spitalizare elaborate de OMS sunt lipsa răspunsului la asistența medicală acordată ambulator sau înrăutățirea stării clinice [29,30].

**Investigații** efectuate în cazul pacienților cu PC sunt: analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, radiografia cutiei toracice, pulsoximetria (se efectuează la orice copil cu tahipnee sau semne de hipoxie) [14,18,19,32].

Radiografia toracică confirmă diagnosticul de pneumonie. Această investigație este absolut indicată în următoarele situații: la copilul  $< 5$  ani cu febră mare și hiperleucocitoză de cauză necunoscută; modificările clinice de pneumonie sunt incerte; modificări clinice de pneumonie severă; suspiciune de pleurezie; evoluția pneumoniei este prelungită și neinfluențată de antibioterapie. Radiografia toracică oferă puține informații asupra etiologiei pneumoniei. Radiografia de control (în evoluție sau la externare) nu este indicată de rutină.

În SUA, la pacienții ce primesc tratament ambulator efectuarea radiografiei cutiei toracice nu e necesară, iar pacienților care necesită îngrijiri în staționar li se efectuează radiografia cutiei toracice în 2 proiecții: anteroposterioară și laterală [2]. În Marea Britanie radiografia cutiei toracice se face doar la cei spitalizați, se efectuează doar incidența anteroposterioară. În Ja-

ponia, Brazilia, Canada radiografia toracică se indică la toți pacienții suspecți de PC, iar diagnosticul se stabilește la asocierea semnelor radiologice de pneumonie cu tuse, febră, dispnee [9,11,16,23].

**Tratamentul.** Strategia terapeutică în PC este determinată de asigurarea unor măsuri generale de îngrijire și susținere a copilului, tratamentul etiotrop și de recuperare. Măsurile generale sunt: poziționarea copilului: în pat cu trunchiul mai ridicat și schimbarea poziției la fiecare 1-2 ore, așezându-l în decubit lateral drept și stâng, pentru a evita staza pulmonară. Regim hidric optimizat la gradul de deshidratare produs de febră, tahipnee, transpirație (se dă prioritate la lichide orale). Terapie simptomatică - cuprinde restabilirea permeabilității căilor aeriene, fluidificarea secrețiilor prin administrarea medicamentelor care reduc vâscozitatea sputei și îmbunătățesc tusea; sunt indicate la pacienții ce prezintă tuse chinuitoare, neproductivă ce agravează starea pacientului. Conform unor studii, ambroxolul potențează pătrunderea în țesutul pulmonar a preparatelor antibacteriene, cum ar fi amoxicilina, eritromicina [3], sporind astfel eficacitatea tratamentului cu antibiotice pentru procesele bacteriene în plămâni și ameliorând evacuarea secreției bronșice [19], combaterea sindromului febril prin utilizarea metodelor fizice de combatere a febrei și a antipireticilor.

Tratamentul etiotrop este decisiv pentru evoluția clinică a PC bacteriene. Astfel, programarea tacticii de administrare a AB necesită o ajustare ideală la calitățile factorului etiologic; asocierea complicațiilor morbide, caracteristicile și efectele adverse ale preparatului AB, tratamentul precedent (până la 3 luni) cu AB (antibioerezistență a agentului patogen). Antibioterapia este indicată în toate formele de pneumonie de intensitate severă, precum și în formele ușoare și medii de boală la care există suspiciunea etiologiei bacteriene. Tratamentul etiologic se inițiază după criterii de probabilitate statistică. În funcție de vârstă, se indică terapie de primă intenție. Amoxicilina este recomandată ca preparat de primă intenție în alegerea antibioticului oral pentru terapia tuturor copiilor cu PC, pentru că este un remediu eficient împotriva majorității agenților patogeni care cauzează PC, este bine tolerată și ieftină. Alternative sunt preparatele co-amoxiclav, cefaclor, eritromicină, azitromicină și claritromicină. Antibioticele administrate oral sunt sigure și eficiente fiind recomandate copiilor care prezintă chiar PC severă. Administrarea intravenoasă a antibioticelor se indică în tratamentul PC la copii atunci când aceștia nu pot tolera fluide orale sau absorbii antibiotice orale (de exemplu, din cauza vărsăturilor), sau prezintă semne de septicemie sau complicații ale pneumoniei [9].

În SUA, tratamentul PC la pacienți în condiții de ambulator se caracterizează prin faptul că terapia antibacteriană nu este indicată de rutină pentru preșcolari, cu excepția cazului în care e suspectată infectarea bacteri-



ană. La copiii sănătoși anterior, pe deplin imunizați, cu manifestări ușoare sau moderate ale maladiei, la care suspectăm o afectare de etiologie bacteriană se administrează amoxicilina. Pacienților spitalizați, pe deplin imunizați, cu prevalența joasă a tulpinii pneumococice înalt rezistente la peniciline se administrează amplicilina sau penicilina G, iar la pacienții imunizați incomplet, cu prevalența înaltă a pneumococului penicilin rezistent se prescriu cefalosporine de generația a III-a. În cazul în care este suspectată prezența bacteriilor atipice, se administrează beta-lactame+macrolide [2]. În Marea Britanie copiii mai mici de 2 ani, cu simptome ușoare de infecție a căilor respiratorii inferioare, nu li se indică antibiotice ca tratament, iar în cazul stabilirii diagnosticului clinic de pneumonie cert se administrează amoxicilină. Dacă tratamentul de primă linie este ineficient sau există suspecție de infecție bacteriană atipică, copiilor de orice vârstă li se administrează suplimentar macrolide [9].

În Japonia, tratamentul în condiții de ambulator de prima intenție a copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 luni – 5 ani va fi: amoxicilină +/- acid clavulanic sau sultamicilină sau cefeme cu spectru larg de acțiune per os [23].

În Canada, tratamentul ambulatoriu de primă intenție al copiilor diagnosticați cu PC cu vârsta cuprinsă între 3 luni – 5 ani constă din administrarea amoxicilinei sau eritromicinei sau claritromicinei [11].

În Brazilia, copilului mai mare de 2 luni i se indică ambulator în calitate de preparat de prima linie amoxicilina, iar ca preparate de linia a 2-a servesc: amoxicilină+acid clavulanic sau cefuroxim sau+ eritromicină (la copiii mai mari de 3 ani)[16].

Schimbarea antibioticului este indicată dacă persistă starea toxică și febra după 2-3 zile de tratament antibacterian.[14,18,19.]

Pentru a soluționa și micșora la nivel global impactul acestei maladii a fost elaborat un plan de acțiuni de către OMS și UNICEF (2009) Global action Plan for Prevention and control of Pneumonia (GAPP).

În viziunea GAPP, măsurile de control și combatere a pneumoniei se reunesc în 3 categorii:

1. Protejarea copiilor – asigurarea unui mediu cu risc scăzut de îmbolnăvire

2. Prevenirea îmbolnăvirilor de pneumonie

3. Tratamentul cazurilor de pneumonie

Combaterea pneumoniei trebuie să includă toate cele 3 categorii de măsuri, însă în dependență de mediul specific fiecărei țări, se vor stabili anumite priorități. În focarele de mortalitate înaltă prin pneumonie, se vor pune pe prim plan intervențiile menite să reducă mortalitatea, ținând cont de faptul că fiecare copil are dreptul la protecție, profilaxie și tratament efektiv.

Reducerea mortalității și morbidității prin pneumonie:

1. Protecție – asigurarea unui mediu sănătos: alimentație exclusiv la sân în primele 6 luni de viață,

nutriție adecvată, prevenirea greutății insuficiente la naștere, reducerea poluării din locuințe și clădiri, spălarea pe mâini.

2. Profilaxie – vaccinare contra rujeolei, tusei convulsive, streptococcus pneumoniae, Hib; prevenirea infectării cu HIV a copiilor; profilaxia cu cotrimoxazol a HIV-purtătorilor și copiilor expusi; suplimente cu zinc pentru copiii ce au suportat diaree.

3. Tratamentul copiilor bolnavi – managementul îmbolnăvirilor la domiciliu, în centrele de sănătate și spitale.

Conform strategiei GAAP, se promovează o noua abordare a pneumoniei – cunoștințele în acțiune. De-a lungul ultimilor 20 de ani au fost acumulate dovezi cu privire la eficacitatea unor strategii specifice pneumoniei. Au fost stabilite siguranța și eficacitatea vaccinurilor contra celor 2 agenți responsabili pentru majoritatea pneumoniilor la copii – *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae tip b*. Introducerea în calendarele naționale de vaccinare a vaccinurilor contra rujeolei și tusei convulsive a redus substanțial rata mortalității și morbidității la copii. Alte intervenții pentru supraviețuirea copiilor, inclusiv promovarea alăptării exclusiv la sân în primele 6 luni de viață și îmbunătățirea mediului de viață pentru a reduce răspândirea germenilor, au un rol important în controlul pneumoniei.

Conform strategiei GAAP au fost elaborate recomandări pentru acțiuni naționale de amploare în controlul pneumoniei:

1. Desemnarea unui grup național de inițiativă pentru controlul pneumoniei.

2. Implicarea autorităților în procesul de control al pneumoniei, inclusiv pentru alocarea fondurilor naționale.

3. Analiza situației epidemiologice naționale la zi.

4. Identificarea lucrurilor ce pot fi îmbunătățite și a eventualelor colaborări cu alți membri ai societății pentru a preveni pneumonia.

5. Creșterea ratei de vaccinare, a accesului la servicii medicale.

6. Promovarea alimentației exclusive la sân în primele 6 luni de viață.

7. Colaborarea cu agențiile Națiunilor Unite și potențialii donatori [8].

### Bibliografie

1. American Thoracic Society. Hospital acquired Pneumonia in adults: diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711-25.

2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53:25-76.

3. Bonnetti P. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections // *Investig. Medica Internacional*. 1993; 20: 99–103
4. Bulletin of the World Health Organization Igor Rudan, Cynthia Boschi-Pinto, Zrinka Biloglav, Kim Mulholland, Harry Campbell Volume 86, Number 5, May 2008, 408-416.
5. Condiuța Integrată a Maladiilor la copii, ”Apreciați și clasificați Copilul Bolnav în vîrsta de la 2 luni pînă la 5 ani ”.OMS și UNICEF. Departamentul pentru sănătatea și dezvoltarea copilului, Ministerul Sănătății al RM, 2003.
6. Di Ciommo V, Russo P, Attanasio E, et al. Clinical and economic outcomes of pneumonia in children: a longitudinal observational study in an Italian paediatric hospital. *J Eval Clin Pract* 2002;8:341e8.
7. Esposito S, Bacteremic Pneumococcal Community-acquired Pneumonia in Children Less Than 5 Years of Age in Italy *Pediatric Infectious Disease Journal*:July 2012 - Volume 31 - Issue 7 - p 705–710.
8. GAAP.WHO,UNICEF noiembrie 2009.
9. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66:1-23.
10. Integrated Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). Geneva: World Health Organization and The United Nations Children’s Fund (UNICEF); 2013
11. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ*. 1997;156:S703-S711.
12. Leowski J. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: Global estimates. *World Health Statistics Quarterly*. 1986; 39:138–44.
13. Levels and Trends in Child Mortality: Report 2014. United Nations Inter Agency Group for Child Mortality Estimation. UNICEF, WHO, The World Bank, United Nations Population Division. New York, 2014.,3 Global Health Observatory. Proportions of child deaths by cause. ([http://www.who.int/gho/child\\_health/en/index.html](http://www.who.int/gho/child_health/en/index.html)), WHO, Geneva Accessed on 24 July 2014.
14. Nanulescu M. Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie. Editura medicală Amaltea 2014.
15. Nicolaescu O. Pneumoniile și supurațiile pulmonare Rezumat. Fiziopatologie. Patogenie. Anatomie patologică. Epidemiologie. Etiologie Modul PNEUMOLOGIE. pag.7.
16. Nascimento-Carvalho CM. Pharmacotherapy of childhood pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:225-231.
17. OMS. Buletin informațional № 331 noiembrie 2014.
18. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Pneumonii comunitare la copil” (aprobat de Consiliul de Experti al MS, proces verbal nr.4 din 06.12.2012).
19. Protocol clinic național Pneumonii comunitare la copii, Chișinău, 2009, etc
20. Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases *Respir Care*. 2007; 52(9): 1176–1193.
21. Șciuca S., Pneumologie pediatrică, Chișinău 2000, „Tipografia centrală”.
22. Șciuca S., Esențialul în pneumologia copilului, Chișinău 2007, “Tipografia centrală”.
23. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, et al. Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with focus on pneumonia. *Pediatr Int*. 2011;53:264-276.
24. UNICEF Evaluarea Inițiativei de Condiuța Integrată a Maladiilor la Copii în Republica Moldova Anii 2000-2010.
25. UNICEF. Countdown to 2015. Tracking progress in maternal, neonatal and child survival: the 2008 report. New York, UNICEF, 2008.
26. Wauer R. R., Schmalisch G., Bohme B., Lehmann D. Randomized double blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome // *eur. J. Pediatr*. 1992;151: 357–363.
27. WHO. World Health Statistics. Geneva, WHO, 2009.
28. WHO The Global Burden of Disease: 2004 update. Geneva, WHO, 2008.
29. World Health Organization., Integrated management of childhood illness: caring for newborns and children in the community. Geneva: WHO, 2011.
30. World Health Organization., Recommendations for management of common childhood conditions: evidence for technical update of pocket book recommendations: newborn conditions, dysentery, pneumonia, oxygen use and delivery, common causes of fever, severe acute malnutrition and supportive care. Geneva: WHO, 2012 [online]. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44774>. Accessed April 28, 2013.
31. Zar HJ, Jeena P, Argent A, Gie R, Madhi SA, Working Groups of the Paediatric Assembly of the South African Thoracic Society. *S Afr Med J*. 2005;95:977-990.
32. Российское респираторное общество Федерация педиатров стран СНГ Московское общество детских врачей Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика Научно-практическая программа Москва 2011
33. <http://particip.gov.md>.

V. Pădure, I. Opalco, Ludmila Ețco, Șt. Gațcan, Ch.Grecu  
**CARACTERISTICILE PERIOADEI PERINATALE ASOCIATĂ CU PROCESELE INFLAMATORII  
ÎN CAZUL MORTINATALIȚĂȚII PRETERMEN**

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

**SUMMARY**

**CHARACTERISTICS OF PERINATAL PERIOD ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY PROCESSES  
IN CASE OF PREMATURE STILLBIRTH**

**Keywords: stillbirth, intrauterine infection, polyhydramnios, chorioamnionitis**

*Maternal or fetal infections account for 50% of the causal structure of mortality in underdeveloped or developing countries, as opposed to highly developed countries where the same rate is 10-25%. Purpose of the study: evaluation of perinatal period peculiarities associated with inflammatory processes in preterm stillbirth.*

**Materials and methods:** *to achieve the aim of the proposed study, we analyzed 237 patients who were born during 2015-2017 within the PMSI Institute of Mother and Child.*

**Results:** *complication of polyhydramnios pregnancy is associated with a 2-fold greater likelihood of complication with stillbirth, a similar trend with complicated pregnancy with intrauterine infection and an increase in chronic infections of the lower genital tract. The relative risk of intrauterine infection on the preterm stillbirth phenomenon increases proportionally with the term of gestation. Preterm pregnancy complicated with uterine death in the fetus is commonly preceded by corioamnionitis, and birth is complicated by partial retention of placenta or amniotic membranes.*

**РЕЗЮМЕ**

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА, СВЯЗАННОГО С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ  
В СЛУЧАЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ МЕРТВОРОЖДАЕМОСТИ.**

**Ключевые слова: мертворождаемость, внутриутробная инфекция, многоводие, хориоамнионит.**

*Инфекции матери или плода составляют 50% причинно-следственной структуры мертворождаемости в слаборазвитых или развивающихся странах, в отличие от высокоразвитых стран, где такой же показатель составляет 10-25%. Цель исследования: оценить перинатальные особенности, связанные с воспалительными процессами в преждевременной мертворождаемости.*

**Материалы и методы:** *для достижения цели предлагаемого исследования было проанализировано 237 пациенток, родивших в течение 2015-2017 гг. В Институте Матери и Ребенка.*

**Результаты:** *Выявлена тесная связь между мертворождаемостью при недоношенной беременности с наличием многоводия, внутриутробной инфекцией и обострениями хронических инфекций мочевыводительной системы. Уровень относительного риска влияния внутриутробной инфекции на возникновение мертворождаемости при недоношенной беременности прямопропорционально сроку гестации.*

**Cuvinte-cheie: mortinatalitate, infecție intrauterină, polihidramnios, corioamnionită.**

Mortinatalitatea constituie aproximativ jumătate din mortalitatea perinatală. OMS a estimat 2,6 mln cazuri în 2009, 3 milioane cazuri de mortinatalitate în 2004, față de 3,3 milioane cazuri în 2000 și 4,1 milioane în 1995 [25]. În țările dezvoltate, unul din 200 de copii este născut mort.

Decesele fetale cauzate de infecții bacteriene au substrat matern ce ține de răspunsul inflamator placentar, dar nu a răspunsului inflamator fetal.

În țările dezvoltate, între 10% și 25% dintre cazurile de mortinatalitate sunt cauzate de o infecție,

în timp ce în țările în curs de dezvoltare, care au rate sporite de naștere a unui copil mort, aportul de infecție este cu mult mai mare. Infecțiile bacteriene ascendente, care se atestă atât înainte cât și după ruperea membranelor sunt provocate de microorganisme, precum ar fi *Escherichia coli*, streptococi grupa B, și *Ureaplasma urealyticum*, care sunt de obicei cea mai frecventă cauză infecțioasă a nașterii unui copil mort [17].

Etiologia depinde de circumstanțele clinice, de exemplu, în țările dezvoltate comparativ cu cele în curs de dezvoltare, decesul intrauterin în timpul sarcinii, cauzat de infecții bacteriene are loc mai frecvent

în perioada de gestație timpurie, iar cel provocat de infecții virale se produce mai frecvent în perioada de gestație tardivă [28].

Infecția poate provoca decesul intrauterin al fătului prin mai multe mecanisme inclusiv infecția directă, leziuni placentare și boli materne severe [33].

După datele statistice, în anii 2009-2015 în Republica Moldova rata mortalității este relativ constantă (2009 – 6,8‰, 2010 – 7,2‰, 2011 – 7,1‰, 2012 – 6,7‰, 2013 – 7,1‰, 2014 – 6,2‰, 2015 – 6,1‰, 2016 – 6,5‰), fără tendință de diminuare, cu predominarea mortalității antenatale (5,6‰) (fig.1) [1,2].

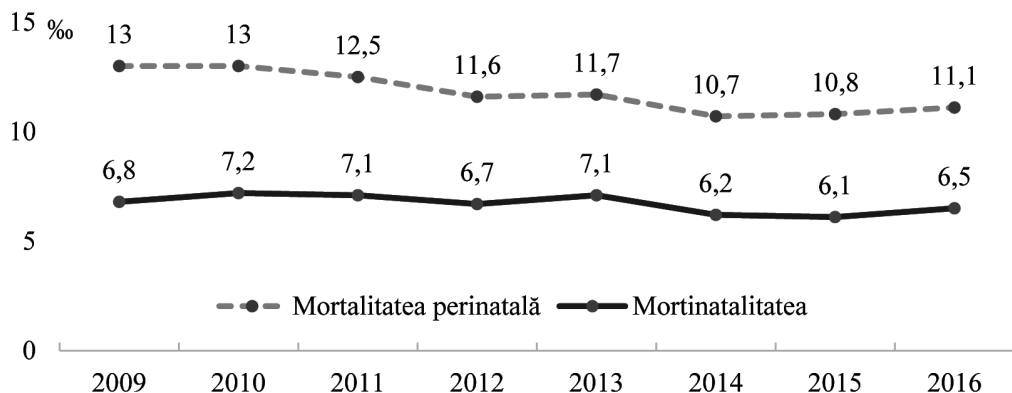


Fig. 1. Dinamica mortalității perinatale și mortinatalității în Republica Moldova (a. 2009-2016).

Agenții infecțioși detectați în țesuturile uterine și în lichidul amniotic în cazul sarcinilor soldate cu deces antenatal sunt: virusurile CMV, adenovirusuri, Enterovirusuri, rujeola, parvovirusul B19, VZV (mai puțin frecvent) și HSV; bacterii precum micoplasme și ureaplasme, bacterii anaerobe depistate în boala parodontală, incluzând *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* și *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [16,19].

Dovezi emergente sugerează faptul că virusul (CMV) induce daune fetale ce ar putea rezulta din afectarea placentei, cu afectarea fetală ulterioară de complexul citokinic și / sau hipoxie indusă datorită vasculopatiei trombotice (inclusiv făt mort). Un astfel de prejudiciu poate fi dependent în mare măsură de momentul infecției virale, astfel că maturizarea trofoblastelor placentare modifică proteinele de pe

suprafața celulară, dintre care unele sunt receptori pentru infecții virale. CMV subminează dezvoltarea citotrofoblastului în compartimentele materne și fetale [24,32].

Infecțiile materne sau fetale reprezintă 50% din structura cauzală a mortinatalității în țările slab dezvoltate sau în curs de dezvoltare, spre deosebire de țările înalt dezvoltate unde această rată este de 10-25%. Cauzele neinfecțioase implicate în decesul antenatal includ anomalii congenitale, insuficiența placentară, abrupția placentară și asfixia.

Totuși, din mai multe considerente legătura între infecție și mortinatalitate, rămâne neclară. Cel mai principal este că infecția rar apare ca noțiune nosologică în anamneză sau examenul clinic al mamei și fătului. Evaluarea histologică a placentei, culturile microbiene placentare și fetale pot scăpa unele infecții

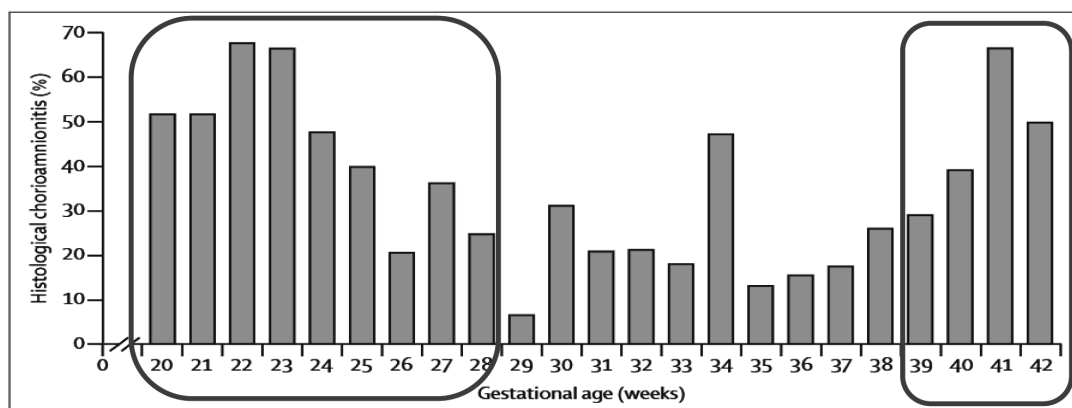


Fig. 2. Corioamnionita asociată decesului in-utero (dispersia conform termenului de gestație /Prof, Dr Robert L Goldenberg, Elizabeth M McClure. Infection-related stillbirths. The Lancet journal Volume 375, No. 9724, p1482-1490, 24 April 2010)

importante. Cu toate acestea, chiar în prezența semnelor de infectare, rămâne dificil de a stabili motivele precise ale mortalității. Mai mult, infecția poate iniția un lanț de evenimente care conduce la nașterea unui făt mort, iar implicarea sa în mortalitate nu poate fi direct apreciată (de exemplu, infecțiile ruzelei cauzează anomalii congenitale) [35].

**Scopul studiului:** evaluarea particularităților perioadei perinatale asociate cu procesele inflamatorii în mortalitatea pretermen.

**Obiectivele studiului:**

1. Evaluarea factorilor medicali infecțioși implicați în mortalitatea prematurilor cu stabilirea contingentului de risc.

2. Aprecierea complicațiilor perinatale raportate implicării factorilor medicali infecțioși în caz de mortalitate pretermen.

**Material și metode**

Pentru îndeplinirea scopului studiului propus au fost analizate 237 paciente care au născut pe parcursul anilor 2015-2017 în clinica IMSP Institutul Mamei și Copilu-

lui. Pacientele au au fost eșalonate în 2 loturi (fig. 2):

- lotul I (de bază) – 86 cazuri mortalitate pretermen, dintre care 11 – la termenul 26-27 s.a.<sup>+6z</sup> și 42 – la termenul 28-32 s.a.<sup>+6z</sup>, 33 cazuri – cu termenul de gestație 33-36 s.a.<sup>+6z</sup>.

- lotul II (de control) – analizate 151 cazuri de naștere cu nou-născuți vii dintre care 9 – la termenul 26-27 s.a.<sup>+6z</sup> și 73 – la termenul 28-32 s.a.<sup>+6z</sup>, 69 cazuri – cu termenul de gestație 33-36 s.a.<sup>+6z</sup>.

Colectarea datelor s-a efectuat cu ajutorul chestionarului mortalității, elaborat special pentru studiul actual. Baza de date a fost creată prin intermediul programului Microsoft Excel 2016. Analiza datelor s-a realizat utilizând programul Microsoft EXCEL 2016, EpiInfo7, IBM SPSS Statistics 22 cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Criteriile de excludere: sarcină gemelară, nașteri la termen, nașteri la termene mai mici de 26 săptămâni (din cauza lipsei cazurilor cu acest termen de gestație în lotul de control, fapt ce nu permitea analiza statistică comparativă).

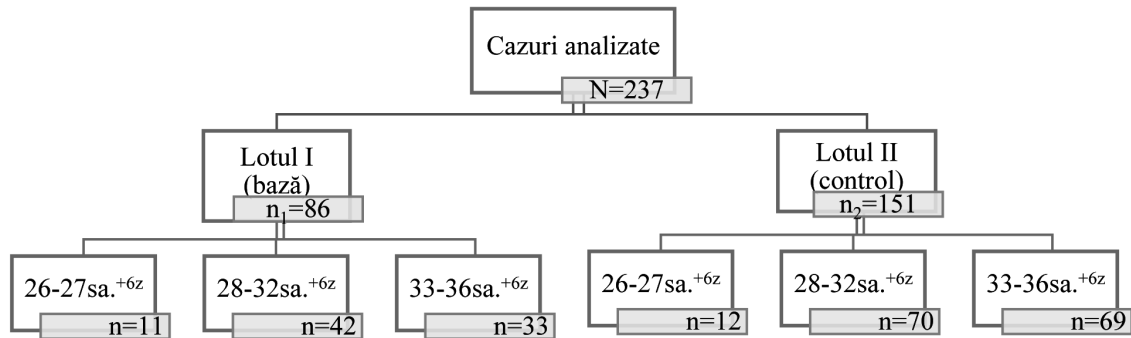


Fig. 3. Designul studiului

Cu scopul modelării studiului de apreciere a factorilor de risc ai mortalității și configurării caracte-

risticii de studiu au fost structurați factorii de risc cu substrat infecțios ai mortalității prematurilor.

Tabelul 1.

**Divizarea loturilor analizate în funcție de intervalul termenului de gestație.**

Criteriu	Lot I N=86		Lot II N=151		Semnificație	
	n <sub>1</sub>	P±ES (%)	n <sub>2</sub>	P±ES (%)	t	p
26-27sa. <sup>+6z</sup>	11	12,79±3,60	12	7,95±2,20	1,67	p>0,05
28-32sa. <sup>+6z</sup>	42	48,84±5,39	70	46,36±4,06	0,36	p>0,05
33-36sa. <sup>+6z</sup>	33	38,37±5,24	69	45,7±4,05	1,10	p>0,05

Prin prisma evaluării statistice a variabilității indicatorilor în loturile analizate, cu dispersia conform termenului de sarcină la momentul nașterii și transpunerea corespunzătoare analizei ANOVA, am demonstrat o uniformitate a loturilor, concluzionând în baza lipsei diferenței statistice  $p > 0,05$  (fig.3).

Pentru determinarea ratei de influență a unor factori infecțioși anamnestici asupra fenomenului de mortalitate s-au luat în calcul frecvența infecțiilor specifice, a endometritei

post-partum în sarcina precedentă, a pielonefritei cronice, inflamațiilor cronice ale organelor genitale, prezența focarelor de infecții extragenitale (tab. 2).



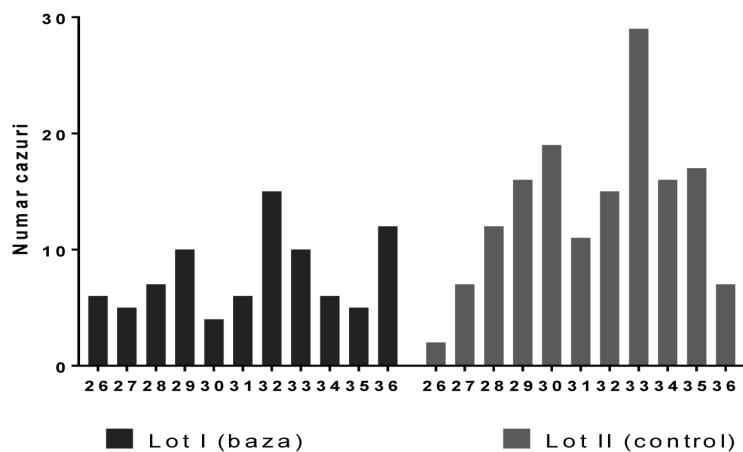


Fig. 4. Distribuția cazurilor conform termenului de gestație.

Tabelul 2.

**Anamneza somatică complicată de procesele inflamator-infecțioase**

Criteriu	Lot I N=86	Lot II N=151	RR	RR <sub>1</sub>	RR <sub>2</sub>	RR <sub>3</sub>	p
	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>					
Endometrită	6	4	1,70 [0,90-2,87]	2,20	1,58	1,56	p>0,05
Pielonefrită cr.	15	19	1,26 [0,60-1,63]	1,48	1,27	1,26	p>0,05
Inflamații cronice ale organelor genitale	31	16	2,28 [1,43-2,98]	1,78	2,60	2,01	p<0,001
Focare de infecții cronice extragenitale	17	11	1,84 [1,14-3,27]	2,33	2,08	1,52	p<0,001
Leucociturie	13	19	1,14 [0,60-1,63]	1,05	1,31	0,94	p>0,05
Bacteriurie	9	15	0,98 [0,52-1,61]	1,48	0,95	0,83	p>0,05

RR – Riscul Relativ dintre loturile I și II

RR<sub>1</sub> – sublotul 26-27sa.<sup>+6z.</sup>

RR<sub>2</sub> – sublotul 28-32sa.<sup>+6z.</sup>

RR<sub>3</sub> – sublotul 33-36sa.<sup>+6z.</sup>

Pielonefrita cronică fără acutizări în timpul sarcinii nu a fost asociată cu probabilitatea complicării sarcinii cu deces antenatal. (RR=1,26, p>0,05). Cel

mai mare risc asupra fenomenului de mortinatalitate a fost asociat cu inflamațiile cronice ale organelor genitale (RR=2,28, p<0,001) și focarele cronice de infecții extragenitale (OR=1,84, p<0,001). Diferență statistic veridică a ratei depistării antenatale a leucocituriei și bacteriuriei în ambele loturi de studiu nu a fost depistată, fapt ce indică lipsa corelării fenomenului mortinatalității cu acești factori în parte (tab. 3).

Tabelul 3.

**Complicațiile inflamator-infecțioase ale sarcinii raportate la riscul de deces antenatal**

Criteriu	Lot I N=86	Lot II N=151	RR	RR <sub>1</sub>	RR <sub>2</sub>	RR <sub>3</sub>	p
	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>					
Polihidramnios	25	13	2,15 [1,30-2,91]	1,78	2,29	2,18	p<0,01
Oligoamnios	19	13	1,82 [1,26-2,82]	1,48	2,27	1,60	p<0,01
Infecție intrauterină	33	17	2,33 [1,61-3,30]	2,06	2,60	2,02	p<0,001
Acutizarea infecțiilor cronice ale tractului genitourinar inferior	39	19	2,56 [1,62-3,31]	1,62	2,73	2,75	p<0,001
Placentă patologică USG (edem, chist, calcinate)	23	11	2,18 [1,52-3,10]	2,06	2,13	2,19	p<0,001

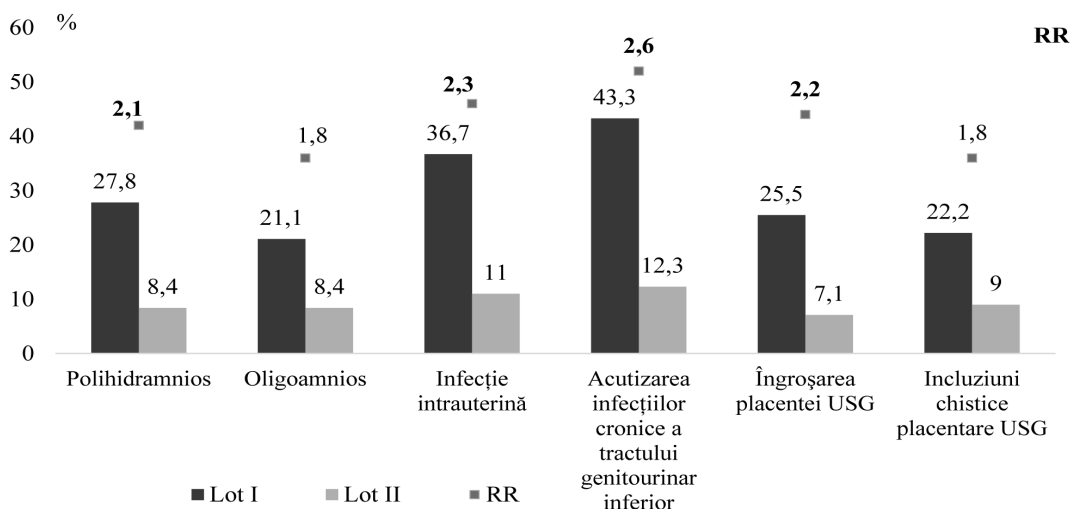


Fig. 5. Evoluția patologică a sarcinii, corelarea riscului relativ (RR).

Evaluarea substratului infecțios al evoluției patologice a sarcinii atestă faptul că o sarcină complicată cu polihidramnios este asociată cu o probabilitate de 2 ori mai mare de a se complica cu mortinatalitate (RR=2,15, CI:1,30-2,91,  $p<0,05$ ), tendință similară având și sarcina complicată cu infecție intrauterină (RR=2,33, CI:1,61-3,30,  $p<0,001$ ) și acutizarea infecțiilor cronice ale tractului genitourinar inferior (RR=2,56, CI:1,62-5,31,  $p<0,001$ ). Marcherii ecografice ai infecției intrauterine sunt de asemenea asoci-

ate cu o rată sporită a decesului prenatal (RR=2,18, CI:1,51-3,19,  $p<0,001$ ) (tabelul 3).

Evaluând influența infecției intrauterine asupra fenomenului mortinatalității pretermen, am constatat că riscul adițional crește proporțional cu termenul de gestație (RR<sub>1</sub>=2,06; RR<sub>2</sub>=2,60; RR<sub>3</sub>=2,20 ( $p<0,001$ )) (fig. 4).

În lotul de bază sarcina s-a complicat mai frecvent cu polihidramnios, comparativ cu lotul de control, diferențele putând fi corelate datorită indicelui de veridicitate semnificativ statistic ( $p<0,01$ ).

Tabelul 4.

#### Evoluția și complicațiile nașterii în loturile de studiu

Criteriu	Mortinatalitate		NN.vii		Semnificația	
	N=86		N=151		RR	p
	n <sub>1</sub>	P±ES (%)	n <sub>2</sub>	P±ES (%)		
Corioamnionită	24	27,91±4,84	8	5,30±1,82	2,48	$p<0,001$
Hipertermie (>37,5C)	11	12,79±3,60	9	5,96±1,93	1,59	$p>0,05$
Hemoragii hipotone	8	9,30±3,13	5	3,31±1,46	1,77	$p>0,05$
Retenția placentei/ resturi placentare	17	19,77±4,29	7	4,64±1,71	2,19	$p<0,05$
Durata totală a nașterii	225,7±4,47	-	417,9±13,04	-	-	$p<0,001$

În urma evaluării caracterului evoluției nașterii precum și a dispersiei complicațiilor în travaliu în loturile de studiu am constatat că: sarcina prematură complicată cu deces in utero al fătului este precedată frecvent de corioamnionită (RR=2,48; [CI:1,75-3,10],  $p<0,001$ ), iar nașterea este complicată cu retenția parțială a placentei sau membranelor amniotice (RR=2,19; [CI:1,43-2,81],  $p<0,05$ ) (tabelul 4).

#### Concluzii:

- Complicarea sarcinii cu polihidramnios este asociată cu o probabilitate de 2 ori mai mare de a se complica cu mortinatalitate (RR=2,15, CI:1,30-2,91,  $p<0,05$ ), tendință similară având și sarcina complicată cu infecție intrauterină (RR=2,33, CI:1,61-3,30,  $p<0,001$ ) și acutizarea infecțiilor cronice ale tractului genitourinar inferior (RR=2,56, CI:1,62-5,31,  $p<0,001$ ).

- Riscul relativ al influenței infecției intrauterine asupra fenomenului mortinatalității pretermen crește proporțional cu termenul de gestație (RR<sub>1</sub>=2,06; RR<sub>2</sub>=2,60; RR<sub>3</sub>=2,20 ( $p<0,001$ )).

- Sarcina prematură complicată cu deces in utero al fătului este precedată frecvent de corioamnionită, (RR=2,48; [CI:1,75-3,10],  $p<0,001$ ), iar nașterea este complicată cu retenția parțială a placentei sau a membranelor amniotice (RR=2,19; [CI:1,43-2,81],  $p<0,05$ ).

#### Bibliografie

1. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova. Demografia. Chișinău, 2014. 118 p.
2. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova. Ocrotirea sănătății populației în Republica Moldova. Chișinău, 2014. 43 p.

3. Fuior-Bulhac L. Impactul masei fetale și al volumului lichidului amniotic asupra rezultatelor perinatale în cazul retardului de creștere intrauterină al fătului. *Buletin de perinatologie*, 2014, nr. 2, p.35-43.
4. Iliadi-Tulbure C. Retardul de dezvoltare intrauterină (RCIU) al fătului: aspecte contemporane de diagnostic și metoda optimă de finalizare a sarcinii. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2008. 128 p.
5. Ețco Ludmila. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului la 25 de ani: istoria, activitatea științifică și perspectivele. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale*, 2(11)2007, p. 7-15.
6. Ețco Ludmila. Proiectul instituțional „Determinarea factorilor de risc major în morbiditatea și mortalitatea perinatală”: rezultate și evaluări. În: *Buletin de perinatologie* 2(42), 2009, p. 3-8.
7. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, Utz B, Adaji S, van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG* 2014; 121 (Suppl. 4): 141–153.
8. Anjali Choudhary<sup>1</sup>, Vineeta Gupta. Epidemiology of Intrauterine Fetal Deaths: A Study In Tertiary Referral Centre In Uttarakhand. *IOSR Journals (IOSR Journal of Dental and Medical Sciences)*, 2014; Volume 13, Issue 3, Ver. II, p. 3-6.
9. Chow SS, Craig ME, Jacques CF, et al. Correlates of placental infection with cytomegalovirus, parvovirus B19 or human herpes virus 7. *J Med Virol* 2006; 78: 747–56.
10. Elizabeth M. McClure. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 August ; 14(4): 182–189.
11. Gibbs Ronald S. et al. *Danford's Obstetrics and Gynecology*, 10th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 417-430.
12. Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002; 26: 75–8.
13. Group B Streptococcus (GBS) Associated Stillbirths in a High Burden Setting (Stillborn). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02339077>.
14. Jason Gardosi. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013;346:f108 doi: 10.1136/bmj.f108 (Published 24 January 2013).
15. Jay E Lawn, Hannah Blencowe, Robert Pattison, Simon Cousens, Rajesh Kumar, Ibinabo Ibiebele, Jason Gardosi, Louise T Day, Cynthia Stanton. Stillbirth: Where? When? Why? How to make the data count? *The Lancet. Stillbirths*, April 2011, p. 49-64.
16. Maidji E, Genbacev O, Chang HT, Pereira L. Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta. *J Virol* 2007; 81: 4701–12; 14: 151–7.
17. Management of stillbirth. *ACOG Practice Bulletin*. Number 102. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):748-61. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819e9ee2.
18. Mohsin M1, Bauman AE, Jalaludin B. The influence of antenatal and maternal factors on stillbirths and neonatal deaths in New South Wales, Australia. *Journal of Biosocial Science*. Volume 38, Issue 5 September 2006, pp. 643-657. DOI: 10.1017/S002193200502701X.
19. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:318–416.
20. Rawlinson WD, Hall B, Jones CA, et al. Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing? *Pathology.* 2008; 40:149–60. [PubMed: 18203037].
21. RCOG. Green-top guideline no. 31: the investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press; London: 2013.
22. ROBERT M. SILVER. Fetal Death. *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 109, No. 1, January 2007, p. 153-167.
23. Sator A, Ramirez NC, Bartholomew D, Davis J, Nuovo GJ. Histologic correlates of viral and bacterial infection of the placenta associated with severe morbidity and mortality in the newborn. *Hum Pathol* 2004; 35: 536–45.
24. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet.* 2006; 367(9521):1487–94.
25. The Midlands and North of England Stillbirth Study (MiNESS). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02025530*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025530?term=The+Midlands+and+North+of+England+Stillbirth+Study+%28MiNESS%29&rank=1>.
26. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Holm JP, Ravise JM, Erwich JJHM. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta* 2008; 29: 71–80
27. Unterscheider J, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e16.
28. Unterscheider J., et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality—case studies from the multicenter PORTO study *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014,14:63 <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/63>.
29. Vashevnik S, Walker S, Permezel M. Stillbirths and neonatal deaths in appropriate, small and large birthweight for gestational age fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:302-6.

Aliona Velciu, Maria Timošco, Tudor Strutinschi  
**INTENSITATEA PROCESULUI DE MULTIPLICARE A ESCHERICHIILOR  
ÎN TUBUL DIGESTIV SUB ACȚIUNEA FACTORULUI ALIMENTAR**

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM  
(Director – conf.cerc. dr. în șt.biol. Valentina Ciochină)*

---

**SUMMARY**

---

**INTENSITY OF THE ESCHERICHI MULTIPLICATION PROCESS IN THE DIGESTIVE TUBE THROUGH FOOD FACTOR**

**Key words:** reproduction process, escherichia, digestive tract, food factor, optimal or sanogenic health of the organism.

**Actuality:** *In laboratory conditions on model animals (guinea pigs) has been experimentally proved the direct dependence of the intensity of the process of reproduction of Escherichia in the digestive tract on the degree of the influence of the food factor (various food rations and additives), which makes it possible to regulate it.*

**Material and methods of research:** *In two series of experiments were studied the quantitative indices of the body weight of animals and representatives of bacteria of the genus Escherichia in the intestinal contents. The difference in the obtained results was determined in comparison with them at the beginning of the experiments and in the control groups.*

**Results:** *The results of studies of two series of experiments confirmed the existence of a dependence of the intensity of the process of multiplication of Escherichia in the digestive tract on the degree of action of the food factor. The best calorie structure of a food ration intended for the person and the food additive, providing a positive effect on the process of reproduction of Escherichia in the digestive tract.*

**Conclusion:** *It has been experimentally established that the nutritional factor plays a decisive role in the process of reproduction of Escherichia in the digestive tract of model animals (guinea pigs), ensuring the positivity and optimality of its intensity for maintaining optimal or sanogenic health of the organism.*

---

**РЕЗЮМЕ**

---

**ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССА РАЗМНОЖЕНИЯ ЭШЕРИХИЙ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ  
ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПИЩЕВОГО ФАКТОРА**

**Ключевые слова:** процесс размножения, эшерихии, пищеварительный тракт, пищевой фактор, оптимальное или саногенное здоровье организма.

**Актуальность:** *В лабораторных условиях на модельных животных (морских свинках) экспериментально доказана прямая зависимость интенсивности процесса размножения эшерихий в пищеварительном тракте от степени воздействия пищевого фактора (различных пищевых рационов и добавок), что дает возможность его регулировать.*

**Материал и методы исследований:** *В двух сериях опытов изучались количественные показатели живой массы тела животных и представителей бактерий рода Escherichia в содержимом кишечника. Определяли различие полученных результатов по сравнению с ними в начале опытов и в контрольных группах.*

**Результаты:** *Результаты исследований двух серий опытов подтвердили существование зависимости интенсивности процесса размножения эшерихий в пищеварительном тракте от степени воздействия пищевого фактора. Отобрана лучшая структура калорийности пищевого рациона предназначенного для человека и пищевая добавка, обеспечивающие положительный эффект на процесс размножения эшерихий в пищеварительном тракте.*

**Заключение:** *Экспериментально установлено, что пищевой фактор выполняет определяющую роль в процессе размножения эшерихий в пищеварительном тракте модельных животных (морских свинок), обеспечивая положительность и оптимальность его интенсивности для поддержания оптимального или саногенного здоровья организма.*

**Introducere.** La etapa actuală se cunoaște că procesul de multiplicare a escherichiilor în tubul digestiv

se inițiază imediat după naștere și în mare măsură este influențat de incidența și de cantitatea acestor micro-



organisme în mediul ambiant [1, 3, 7, 12, 19], precum și de gradul de rezistență al acestora la factorii fizici și chimici [12, 15, 17, 20].

Unii autori atenționează că bacteriile genului *Escherichia* dispun de proprietăți atât utile, cât și nocive pentru organism și evoluția lui [6, 13], considându-le condiționat patogene [8, 14, 20, 21], iar alții atribuie aceste bacterii la microflora nosocomială, care persistă în mediul ambiant și se caracterizează printr-o polirezistență majoră la substanțele antimicrobiene existente [7, 15, 21]. De aceea, aceste microorganisme prezintă risc de îmbolnăvire cu infecții gastrointestinale diareice acute (în special, pentru copiii mai mici de un an) [7, 19, 21].

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM, în baza raportului cantitativ dintre bacteriile genurilor *Escherichia*, *Bifidobacterium* și *Lactobacillus*, a elaborat și recomandat pentru practică „Modalitatea expres de evidențiere a stării bacteriocenozei intestinale” care include și determinarea nivelului cantitativ al escherichiilor. Pe exemplul rezultatelor cercetărilor conținutului intestinal al vițelilor în dinamică de vârstă s-a constatat că în cazul eubiozei (sau stării sanogene a bacteriocenozei intestinale) la animalele cu vârsta de 3 zile numărul lor atingea un nivel în limita de 2,75-4,00 log/g, iar al disbacteriozei – de 4,05-7,17 (starea patologică preventivă sau de dismicrobism și de 7,27-8,50 log/g). Această diferență s-a observat și la vârsta de 30 zile, când valoarea numerică a escherichiilor era în limitele respective stării bacteriocenozei intestinale: sanogene și patologice, preventive și finale de 4,95-6,55; 6,60-7,80 și de 7,85-9,17 log/g [18].

Savanții au demonstrat că produsele și adaosurile alimentare contribuie la modificarea funcționalității tubului digestiv, deoarece influențează asupra microflorei intestinale, iar aceasta, la rândul său, îndeplinește un rol multifuncțional în metabolism, digestie [2-4, 9, 11, 17, 22, 23] și imunitate [10, 16, 22] etc., ceea ce asigură menținerea sănătății sau poate duce la dezvoltarea patologiei [5, 6, 12, 14, 18].

Cele expuse au argumentat scopul prezentelor cercetări, care a prevăzut studierea intensității procesului de multiplicare a escherichiilor în tubul digestiv sub acțiunea factorului alimentar (diferitor rații și aditive alimentare).

**Material și metode.** Cercetările s-au realizat în două serii de experimente. Prima serie a fost dedicată studierii experimentale a gradului de influență al unor rații alimentare cu diverse structuri calorice, iar a doua – a rației selectate cu adăugarea aditivilor alimentari.

Experiențele s-au efectuat în condiții de laborator pe 8 loturi egale de cobai, câte 5 animale în fiecare. În ambele serii loturile cu nr. 1 au servit în calitate de martor și au inclus cobai întreținuți în condiții de vivariu. Animalele acestor loturi au primit rație alimentară standardă. Loturile cu nr. II, III și IV au fost experimentale și au inclus animale care au primit trei variante de rații (prima serie) și 3 aditivi alimentari (seria a doua). Aditivii au fost adăugați la rația alimentară selectată în prima serie și predestinată omului. Pe parcursul perioadei investigaționale s-au analizat mostrele de conținut intestinal (rectal), acumulat de la toate animalele la începutul și finalul studiilor. Utilizând metode microbiologice clasice [7], s-au determinat indicii cantitativi ai reprezentanților microbieni intestinali din genul *Escherichia*, iar rezultatele obținute și analizate în mod comparativ sunt exprimate în logaritmi zecimali ai numărului de celule microbiene vii la 1g de conținut intestinal (lg).

**Rezultate și discuții.** Cum a fost menționat, în prima serie de experimente s-a atras atenția principală la gradul de acțiune al rațiilor alimentare cu diferită structură calorică asupra dezvoltării organismului și microorganismelor genului *Escherichia* în tubul lor digestiv. Aceste studii s-au realizat prin determinarea adaosului la masa corporală și a diferenței indicilor cantitativi ai escherichiilor în conținutul intestinal (rectal), comparativ cu inițialul, fiind exprimate în procente. Rezultatele obținute ale creșterii masei corporale vii sunt reflectate în tabelul 1.

Tabelul 1.

**Masa corporală a cobailor în funcție de rația alimentară cu diversă structură calorică**

Lotul	Masa corporală medie a unui animal, g		Adaos la masa corporală comparativ cu inițialul, %
	Inițial	Final	
0	415,00±2,62	452,50±2,12	9,03
I	413,00±3,16	544,00g±2,60	31,71
II	413,33±3,14	545,83±2,48	32,05
III	419,00±2,60	504,00±2,30	20,28

**Notă:** Lotul I - martor (cobai întreținuți în condiții de vivariu și care au primit rația alimentară standardă); lotul II – a primit rația alimentară cu prima structură calorică; III – a primit rația alimentară cu a doua structură calorică și IV - a primit rația alimentară cu a treia structură calorică.

Conform datelor tabelului 1, se poate afirma că rațiile alimentare cu toate structurile calorice experimentate au contribuit la mărirea masei corporale a

cobailor, ceea ce este confirmat de către adaosul la masa vie a corpului, comparativ cu inițialul, el fiind de 31,71; 32,05 și 20,28%. Observăm că în lotul mar-

tor adaosul la masa corporală tot s-a mărit, însă doar cu 9,03 %, totodată cea mai mare diferență s-a observat în lotul III experimental, în care adaosul la masa corporală a cobailor, comparativ cu inițialul, a sporit cu 32,05 %.

În continuare s-au determinat indicii cantitativi ai escherichiilor în conținutul intestinal al aceluiași cobai, iar datele obținute despre valoarea lor numerică sunt incluse în tabelul 2.

Tabelul 2.

**Indicii cantitativi ai reprezentanților microbieni intestinali din genul Escherichia pe fundalul utilizării rațiilor alimentare cu diversă structură calorică.**

Numărul lotului	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log)		Diferența, %	
	Inițial	Final	De inițial	De martor
I	6,67±0,25	6,82±0,15	+ 2,24	0
II	6,25±0,27	4,82±0,14	-22,88	-29,32
III	6,61±0,34	4,43±0,15	-32,98	-35,04
IV	6,41±0,15	4,74±0,15	-26,05	-30,49

**Notă:** Loturile de cobai au fost identice celor indicate în tabelul 1.

Conform acestor date, se poate afirma că în tubul digestiv al animalelor din lotul martor (I) numărul de celule microbiene ale escherichiilor la finalul experienței, comparativ cu inițialul, era în creștere (cu 2,24 %), iar la animalele ce au primit rații alimentare nou-elaborate (loturile II-IV) – în scădere (cu 22,88; 32,98 și 26,05 %). Având în vedere că surplusul microorganismelor genului Escherichia prezintă risc de îmbolnăvire cu maladii diareice acute, diminuarea indicilor lor cantitativi confirmă faptul că rațiile nou-elaborate au un efect pozitiv asupra procesului lor de multiplicare. Deci intensitatea acestui proces la bacteriile nominalizate în tubul digestiv al cobailor loturilor experimentale II-IV, diminuând, a avut caracter pozitiv. Important este că toate structurile au demonstrat grad diferit de acțiune, dar pozitivă. Cea mai pronunțată influență s-a dovedit a avea rația alimentară cu structura calorică nr.2, care a fost experimentată în lotul III, apoi cea cu nr.3 și nr.1.

Așadar, în urma testării rațiilor alimentare cu structurile calorice elaborate a fost selectată cea cu structura calorică mai pozitivă, conform acțiunii sale asupra indicilor cantitativi ai microorganismelor din genul Escherichia. Asemenea concluzie s-a făcut, preponderent, în baza indicilor cantitativi ai acestor bacterii care au diminuat (în medie cu 32,98 %), iar în lotul martor acest indice s-a mărit (cu 2,24 %).

Seria a doua de experimente, a prevăzut experimentarea rației alimentare cu structura calorică selectată în prima serie și cu adăugarea unor aditivi alimentari. Experimentele prezentei serii s-au realizat de asemenea pe cobai, iar gradul de influență a aditivilor alimentari a fost determinat conform aceluiași indici cantitativi ai masei corporale a animalelor experimentale, precum și ai microorganismelor din genul Escherichia în conținutul intestinal (tab.3).

Tabelul 3.

**Masa corporală a cobailor după folosirea diverselor adaosuri alimentare**

Loturile	Masa corporală, g		Diferența, %	
	Inițial	Final	Cu inițialul	Cu martorul
I	390,0±3,80	419,25±3,57	7,50	0
II	400,0±4,30	462,50±9,65	15,65	8,15
III	385,0±3,60	455,00±3,16	18,80	11,30
IV	367,5±4,07	417,50±3,88	13,60	6,10

**Notă:** Loturile: I – lot martor: a primit rația alimentară elaborată pentru om cu structura calorică selectată în prima serie; II, III și IV – loturi experimentale: au primit aceeași rație alimentară, cu adăugarea următorilor aditivi alimentari: II – + aditivul „Presan”; III – + aditivul „Stim” și IV – + aditivul „Medulac WM”.

Analiza datelor obținute a relevat faptul, că în urma folosirii adaosurilor alimentare masa corporală a animalelor de laborator s-a mărit atât în lotul martor (cu 7,5 %), cât și în loturile experimentale II-IV (respectiv cu 15,65; 18,80 și 13,60 %). Indicii semnificativi crescuți a masei corporale la animalele

experimentale s-au observat și comparativ cu lotul martor (respectiv cu 8,15; 11,30 și 6,10 %). Deci s-a demonstrat că toți aditivii alimentari experimentați au influențat benefic asupra organismului, dar mai exprimat cel testat în lotul III. De aceea se poate afirma că gradul de acțiune al adaosului alimentar

„Stim” asupra macroorganismului a fost comparativ mai mare.

În continuare au fost studiate indicii cantitativi ai reprezentanților microbieni intestinali din genul *Escherichia*. Rezultatele obținute la cercetarea conținutului intestinal, pe parcursul procesului investigațional, sunt relatate în tabelul 4.

Conform datelor din tabelul 4 în lotul martor a avut loc o creștere neesențială a numărului bacterii-

lor din genul *Escherichia* la 1g de conținut intestinal fiind mai mare cu 10,09 %, comparativ cu inițialul. În schimb la animalele din loturile experimentale indicii cantitativi ai escherichiilor au diminuat cantitativ, fiind mai mici în loturile II, III și IV cu 20,20; 36,71 și 13,16 % respectiv. Prin urmare diferența dintre datele obținute la animalele din loturile experimentale a fost impunătoare, comparativ și cu cele din lotul martor.

Tabelul 4.

**Indicii cantitativi ai escherichiilor la cobai pe fundalul utilizării diversilor aditivi alimentari**

Lotul	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log)		Diferența, %	
	Inițial (începutul experimentelor)	Final (10 zile după administrarea perorală)	Față de inițial	Față de martor
I	6,54±0,27	7,20±0,37	+10,09	
II	6,88±0,40	5,49±0,19	-20,20	-23,75
III	6,89±0,40	4,36±0,08	-36,71	-39,44
IV	6,38±0,27	5,54±0,19	-13,16	-23,05

**Notă:** Loturile de cobai au fost identice celor indicate în tabelul 3.

Astfel, putem afirma că toți aditivii alimentari testați au demonstrat un grad înalt de acțiune asupra bacteriilor determinate, însă efectul cel mai pronunțat s-a atestat în lotul III (Stim), adică cel elaborat în premieră, fiind cu destinație sanobiotică.

Așadar, în cazul folosirii aditivului în mod experimental am constatat că factorul alimentar îndeplinește un rol determinant în procesul de multiplicare a escherichiilor în tubul digestiv al animalelor de model (cobailor), ceea ce considerăm că va contribui la menținerea optimă sau sanogenă a sănătății organismului și microbiocenozei lui intestinale (pe exemplul escherichiilor). Acest fapt este confirmat de intensitatea și existența dependenței lui de gradul de acțiune al factorului alimentar (diferitor rații sau aditivi alimentari).

**Bibliografie**

1. **Aliona Velciu.** Homeostaza sanguină la copiii născuți în condiții ecologic nefavorabile. În: *Analele științifice ale USM, seria “Științe chimico-biologice”*. Chișinău, 2005, p. 71-73.
2. **Aliona Velciu, Maria Timoșco.** Starea sănătății și microbiocenozei intestinale la copii de vârstă postnatală timpurie în dependență de modul de alimentare. În: *Bul. de perinatologie* 2013, Nr. 4. p. 28-32.
3. **Alvaro E., Andrieux C., Rochet V. et al.** Composition and metabolism of the intestinal microbiota in consumers and non-consumers of yogurt. In: *Br. J Nutr.* 2007, 97(1), p. 126-133.
4. **Blaut M., Clavel T.** Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. In: *J Nutr.* 2007, 137(3 Suppl 2), p. 751S-755S.
5. **Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P.** Interactions and competition within the microbial commu-

nity of the human colon: links between diet and health. In: *Environ. Microbiol.*, 2007, 9(5), p. 1101-1111.

6. **Guarner F.** Enteric flora in health and disease. In: *Digestion*, 2006, 73, p. 5-12.

7. **Juravliov Tatiana, Rusu Galina, Bîrca Ludmila ș.a.** Structura etiologică a bolilor diareice acute la copiii până la 3 ani în baza datelor IMSP SCMBCC. În: *Sănătate publică, Economie și Management în medicină*, 2012, 5(44), p. 144

8. **Kocourková I., Ládníková R., Zizka J., Rosová V.** Effect of oral application of a probiotic *E. coli* strain on the intestinal microflora of children of allergic mothers during the first year of life. In: *Folia Microbiol. (Praha)*, 2007, 52(2), p. 189-193.

9. **Lesniewska V., Rowland I., Cani P.D. et al.** Effect on components of the intestinal microflora and plasma neuropeptide levels of feeding *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium lactis*, and inulin to adult and elderly rats. In: *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006, 72(10), p. 6533-6538.

10. **Matsuzaki T., Takagi A., Ikemura H. et al.** Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. In: *J Nutr.* 2007, 137(3 Suppl 2), p. 798S-802S.

11. **Puccio G., Cajazzo C., Meli F. et al.** Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. In: *Nutrition*, 2007, 23(1), p. 1-8

12. **Salminen S., Isolauri E., Onnela T.** Gut flora in normal and disordered states. In: *Chemotherapy*, 2004, 41 (1) Suppl, p. 5-15.

13. **Rosenberg E., Koren O., Reshef L. et al.** The role of microorganisms in coral health, disease and evolution. In: *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, 5(5), p. 355-362.

14. **Swidsinski A., Loening-Baucke V., Theissig F.**

et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. In: Gut, 2007, 56(3), p. 343-350.

15. Sosa A. de J., Byarugaba D. K., Amabile-Cuevas C. F. et al. Antimicrobial Resistance in Developing Countries, DOI 10.1007/978-0-387-89370-9, Springer Science+Business Media, LLC 2010, 554 p.

16. Taylor C.J., Mahenthiralingam E. Functional foods and pediatric gastro-intestinal health and disease. In: Ann. Trop. Paediatr., 2006, 26(2), p. 79-86.

17. Timoșco M. Stresul și flora microbiană intestinală. Chișinău, 2005, 172p.

18. Timoșco Maria, Florea Natalia, Velciu Aliona, Bogdan Victoria. Starea de dismicrobism intestinal - factor amenințător în sănătate. În: Sănătate Publică și Management în Medicină, 2012, 44 (5), p. 141-144.

19. Velciu A., Timoșco M., Sainsus N. Constituirea bacteriocenozei intestinale la copii în condiții de maternitate. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” Chișinău, 2004, V. 1. Ed.5, p. 508-512.

20. Иванова Е.И., Рычкова Л.В. Распространение и патогенный потенциал гемолитических эшерихий в кишечном биоценозе детей. В: Инфекционные болезни, 2017, том 15, приложение 1, с.111.

21. Михайлова Л.В. Факторы персистенции эшерихий, колонизирующих кишечник людей, страдающих дисбактериозом. В: Наука и образование в XXI веке. АР-Консалт Москва 2014. Сб. научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 30 декабря 2013 г. Часть I, с. 111-113.

22. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит, 2006, 590с. ISBN 5-299-00319-6.

23. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция. В: Национальная программа оптимизации и вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз Педиатров России. М, 2010, с.39-42.

© Maria Manceva, Lilia Sinițina

Maria Manceva, Lilia Sinițina  
**PARTICULARITĂȚI MORFOPATOLOGICE ALE COMPLEXELOR PLACENTARE  
ASOCIATE NAȘTERII PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE  
INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI**

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

SUMMARY

**MORPHOPATHOLOGICAL PARTICULARITIES OF PLACENTA COMPLEXES ASSOCIATED WITH PREMATURE DELIVERY WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION OF THE FETUS**

**Key words:** Intrauterine Growth Retardation (IUGR), premature birth, mifepristone, misoprostol.

**Objective** of the study was to evaluate the morphopathological features of the placental complex in women with a syndrome of intrauterine growth retardation, depending on the method of labor pre-induction.

**Study design:** *The study included 53 placentas from patients with IUGR who gave birth at the age of 28-36 + 6 weeks of pregnancy. All cases were divided into 3 groups depending on the method of pre-induction of labor: Group I basic - 15 placentas from patients with IUGR, where maternal pre-induction was performed by mifepristone, II comparison group - 15 placentas from patients with IUGR, in which pre-induction of labor was performed misoprostol, III control group-23 placentas from patients with IUGR who gave birth spontaneously.*

**Results:** *Finding in placental complexes damaging changes in the case of premature births with fetal growth retardation syndrome in all three lots (with pre-induction of mifepristone, misoprostol and spontaneous delivery) were manifested by high indices of  $0,7 \pm 0,1$ ;  $0,8 \pm 0,1$  and  $0,87 \pm 0,07$ , respectively, but without statistical certainty between the lots ( $p > 0.05$ ).*

**Conclusion:** *The methods used for pre-induction do not have a damaging effect on the functional state of the placenta.*



МОРФОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ  
С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

**Ключевые слова:** Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУРП), преждевременные роды, мифепристон, мизопроустол.

**Цель исследования:** оценить морфопатологические особенности плацентарного комплекса у женщин с синдромом задержки внутриутробного развития плода в зависимости от метода преиндукции родов.

**Дизайн исследования:** В исследование включены 53 плаценты от пациенток с СЗВУРП родивших на сроке 28-36 + 6 недель беременности. Все случаи были разделены на 3 группы в зависимости от метода преиндукции родов: I группа основная – 15 плацент от пациенток с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мифепристомом, II группа сравнения - 15 плацент от пациенток с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мизопроустолом, III группа контроля-23 плаценты от пациенток с СЗВУРП, которые родили самопроизвольно.

**Результаты:** Обнаруженные в плацентарных комплексах повреждающие изменения в случае преждевременных родов с синдромом задержки роста плода во всех трех группах (с преиндукцией родов мифепристомом, мизопроустолом и самопроизвольными родами) проявлялись высокими показателями  $0,7 \pm 0,1$ ;  $0,8 \pm 0,1$  и  $0,87 \pm 0,07$ , соответственно, однако без статистической достоверности между лотами ( $p > 0,05$ ).

**Заключение:** Используемые для преиндукции методы не оказывают повреждающего действия на функциональное состояние плаценты.

**Actualitate.** Problema pregătirii pentru naștere, a declanșării nașterii înainte de termen la graviditatea cu evoluție complicată, la care se referă RDIUF la termen prematur de sarcină, este foarte actuală [1, 3, 6]. Acest fapt este condiționat de un șir de circumstanțe cum ar fi: căile de naștere biologic nepregătite; creșterea frecvenței anomaliilor contractiilor uterine; pericolul instalării hipoxiei intrauterine a fătului și, ca urmare, sporirea numărului operațiilor obstetricale, a traumatismelor obstetricale și neonatale. Creșterea frecvenței patologiei somatice preexistente precum și îmbunătățirea diagnosticului prenatal i-a determinat pe specialiști să pledeze pentru declanșarea nașterii pretermen [2, 4, 5].

**Scopul studiului** vizează elucidarea particularităților morfopatologice în complexe placentare din nașteri premature cu RDIUF în funcție de metoda de preinducție a nașterii.

**Materiale și metode.** Explorările morfologice s-au efectuat în cazul a 53 complexe placentare, acestea fiind repartizate în 3 loturi: lotul I (de cercetare  $L_{1A}$ ,  $n=15$  cazuri), ce a inclus complexe placentare recoltate de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii mifepriстон; lotul II (de cercetare  $L_{1B}$ ,  $n=15$  cazuri), ce a inclus complexe placentare de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii misoprostol; și lotul III (de control,  $n=23$  cazuri), ce a inclus complexe placentare de la mame la care nașterea a survenit spontan. S-au utilizat metode de morfometrie (organometrie, macrometrie) și investigații histologice. S-au prelevat câte 3-4 probe tisulare, care se fixau în sol. Formol de 10% pe o perioadă de 6-12 ore, ulterior fiind procesate conform standardului morfopatologic utilizând rețeaua de histoprocésare „DIAPATH” și colorația automatizată „Rafaello”. La etapa de colorație s-a utilizat metoda hematoxilina-eozină (H&E). Examinarea histologică s-a efectuat pe secțiuni în serie, la microscopia convențională

cu utilizarea microscopului Micros. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG.

Analiza statistică prin metoda variațională s-a efectuat în baza datelor histomorfologice obținute prin testarea a 2-3 secțiuni în câmpul de vedere  $\times 20$ , utilizându-se pachetul de Soft STATISTICA 7.0. al companiei StatSoft. Inc (SUA), 2006.

**Rezultatele studiului.** Investigația macroscopică organometrică a stabilit că în lotul I (de cercetare  $L_{1A}$ ), ce a inclus complexe placentare aparținând mamelor care au folosit pentru preinducția nașterii mifepriстон, greutatea medie a placentei a constituit  $316,7 \pm 17,7$  g; în lotul II (de cercetare  $L_{1B}$ ), ce a inclus complexe placentare de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii misoprostol, greutatea medie a placentei a constituit  $301,3 \pm 16,7$  g, iar în lotul III (de control), ce a inclus complexe placentare provenind de la mame la care nașterea a survenit spontan –  $321 \pm 12,4$  g, fără diferențe statistice între loturi ( $p > 0,05$ ) (Figura 1.).

De menționat că în loturile studiate s-au atestat câte 1-2 placente hipoplazice și placentopatii malformative în formă de inserție patologică a cordonului ombilical, așa ca inserția periferică, marginală și velamentoasă, după cum urmează: în lotul I (de cercetare  $L_{1A}$ ) – 5 (33,3%), în lotul II (de cercetare  $L_{1B}$ ) – 6 (40,0%) și în lotul 3 (de control) – 10 (43,5%).

Cercetările histopatologice ale complexelor placentare în loturile examinate au pus în evidență un șir de particularități cu implicarea diferitelor structuri morfofuncționale.

O particularitate evidentă atestată în placa corioamniotală placentară este ectazia rețelei vasculare arteriale, care uneori era asociată cu calcifiere focală a peretelui vascular și congestie vasculară (Figura 2) și manifesta o intensitate variată în loturile cu preinducție a nașterii și în lotul de control.



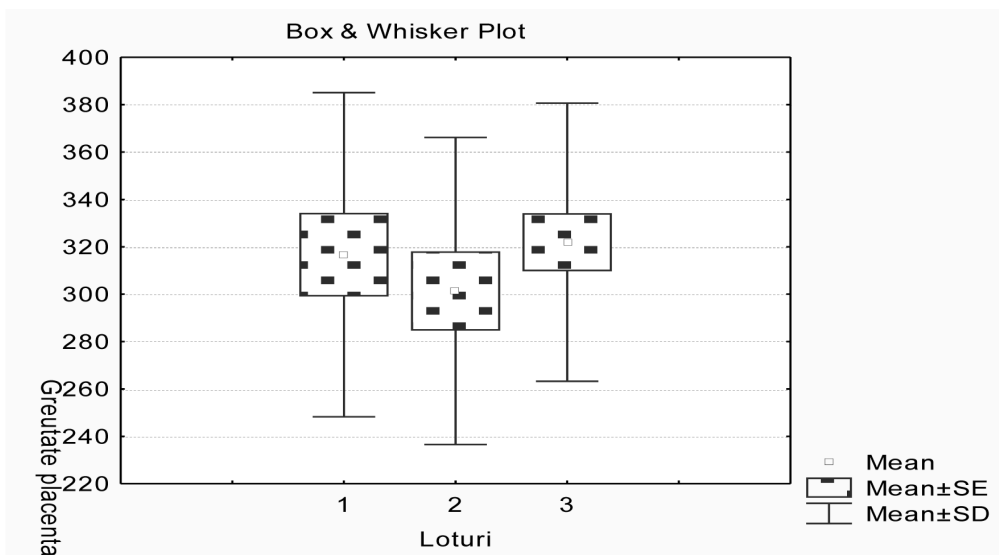


Fig. 1. Date comparative ale greutății placentare în cazul retardului de dezvoltare intrauterină al fătului născut prematur în funcție de loturi, unde 1 – lotul de cercetare  $L_{1A}$ , 2 – lotul de cercetare  $L_{1B}$  și 3 – lotul de control.



Fig. 2. Dilatarea rețelei arteriale cu calcifierea zonală a peretelui vascular în membrana corioamniotală placentară.  $\times 25$  Colorație H&E

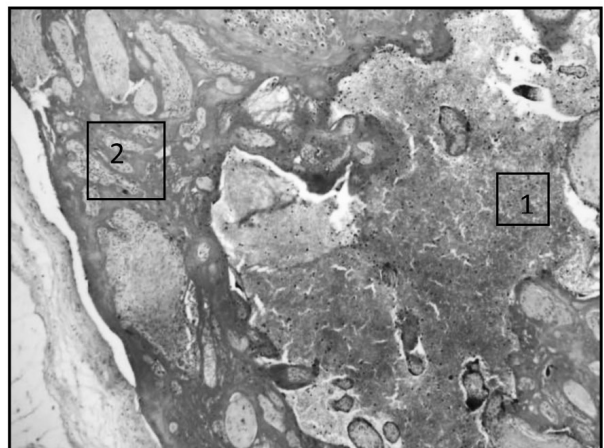


Fig. 3. Aneurism intervilos (1) cu infarct ischemic perifocal (2).  $\times 25$  Colorație H&E.

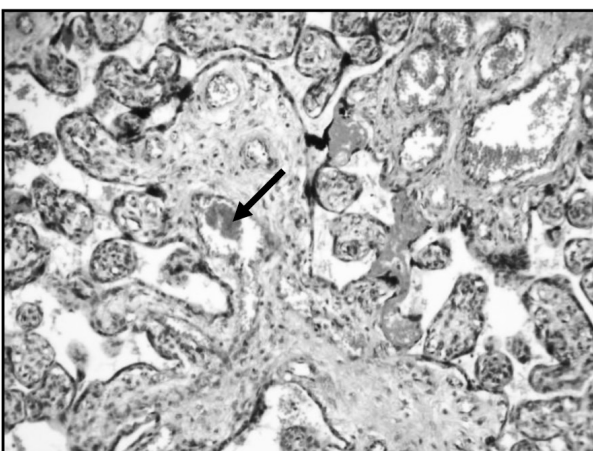


Fig. 4. Microaneurism cu dilatarea rețelei venoase în vilozitățile adiacente.  $\times 75$  Colorație H&E

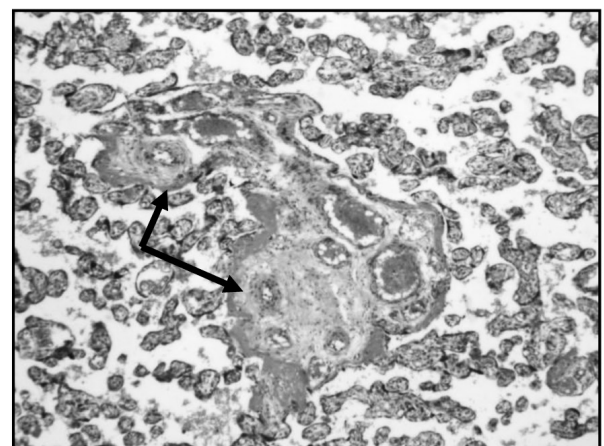


Fig. 5. Arteriopatie hipertrofico-stenozantă în vilozitate intermediară.  $\times 25$  Colorație H&E.

Nu în ultimul rând, puteau fi decelate modificări displazice hipertrofico-stenozante ale rețelei vasculare fetale, mai evidente în lotul de cercetare L<sub>1A</sub>, preponderent în vilozitățile de calibru mare circumscrise pe alocuri de un strat dens de fibrinoid, secundate de angiectazie venoasă în rețeaua vasculară adiacentă (Figura 4.). Frecvent s-au stabilit trombi de fibrină intravasculari cu migrarea compensatorie subepitelială a colateralelor vasculare, contribuind astfel la ameliorarea funcționabilității barierei fetoplacentare (Figura 5). Uneori, puteau fi atestate, în aceeași vilozitate corială, atât particularități hipertrofico-stenozante, cât și trombotico-obliterante asociate cu depuneri marcante de fibrinoid (Figura 6).

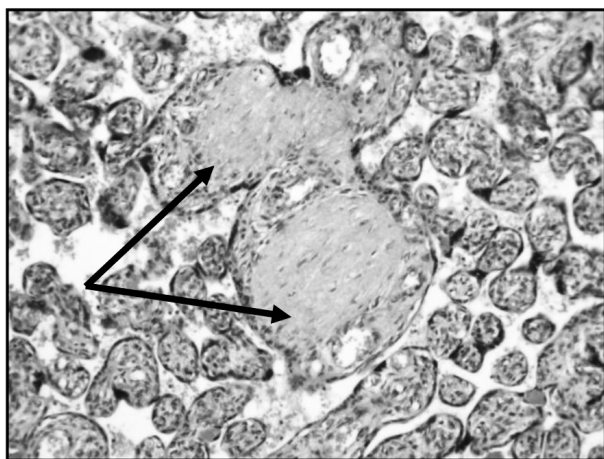


Fig. 6. Trombi de fibrină în rețeaua vasculară fetală cu deplasarea compressivă spre periferie a vaselor funcționale.  $\times 100$ . Colorație H&E.

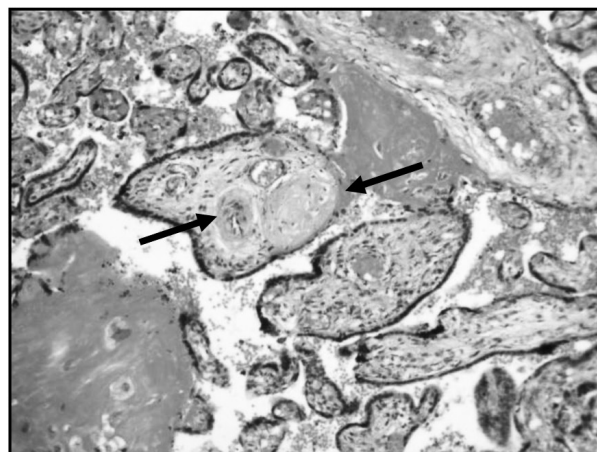


Fig. 7. Arteriopatie hipertrofico-stenozantă ( $\rightarrow$ ) asociată cu trombi de fibrină intravasculari ( $\leftarrow$ ).  $\times 100$ . Colorație H&E.

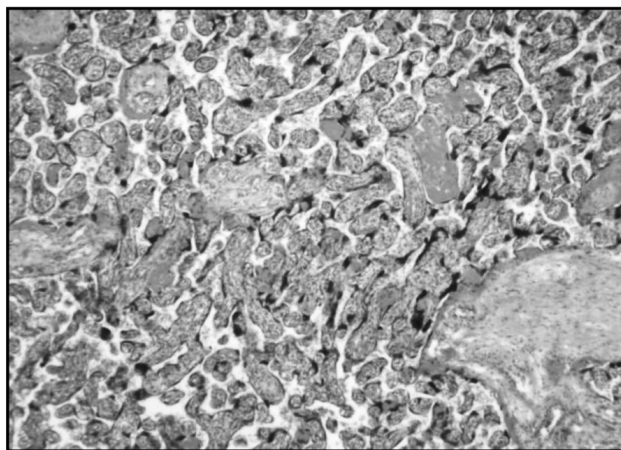


Fig. 8. Reacție sclerogenă a stromei vilare, depuneri de fibrinoid cu proliferarea în muguri a sincițiului și formarea unor microvilozități.  $\times 25$ . Colorație H&E.

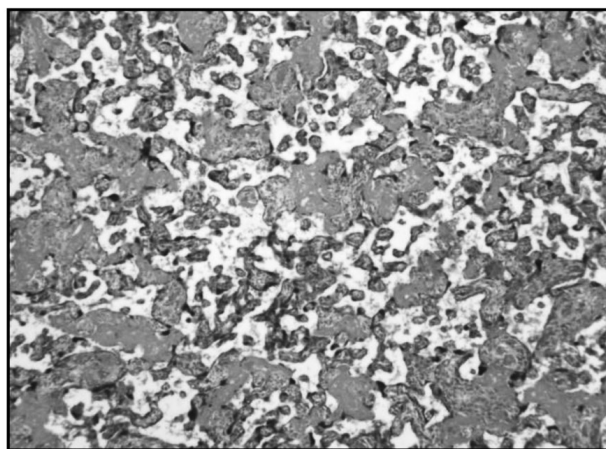


Fig. 9. Depuneri abundente de fibrinoid cu procese de necroză epitelială și proliferare a sincițiului.  $\times 75$ . Colorație H&E.

Uneori, modificările atestate erau însoțite de un edem pronunțat al corioamniionului vilar intermediar care, pe alocuri, era manifestat prin hidropizie stromală vilară însoțită de congestie vasculară marcantă în rețeaua fetală deplasată pronunțat spre periferie și

Totodată, se atestau depuneri de fibrinoid de diversă intensitate, ce erau însoțite de o reacție sclerogenă a stromei vilare și/sau necroză a epitelului vilar, reducerea considerabilă a spațiului intervilar, în prezența proliferării în muguri a sincițiului, pe alocuri cu neoformarea compensatorie a unor microvilozități coriale, acestea fiind mai accentuate în loturile de cercetare L<sub>1A</sub> și de control (Figura 6). În cadrul modificărilor lezionale atestate în loturile cercetate, se înscrie și calcifierea de diversă intensitate a diferitelor elemente structurale placentare, cu predominare în membrana bazală deciduală și vilozitățile de ancoră subiacente, cu proliferarea compensatorie focală a sincițiului în zonele limitrofe (Figura 7).

aglutinare focală a unor vilozități de calibru mic (Figura 8).

O altă particularitate evidentă în toate loturile studiate este relevarea în complexe placentare a leziunilor inflamatorii, atestate în 73,6% din cazuri, cu pre-



valarea tipului ascendent de contaminare, manifestate prin infiltrarea de divers grad de intensitate și răspândire a complexului placentar cu granulocite, adesea cu prezența trombovasculitelor și edemului (Figurile 10-13).

Astfel, complexitatea modificărilor atestate histologic ne demonstrează prezența în complexele placentare din loturile cercetate cu RDIU fetal a unei game lezionale vaste după etiologie, caracter și răspândire, ce caracterizează placentopatia cu efect clinic tardiv

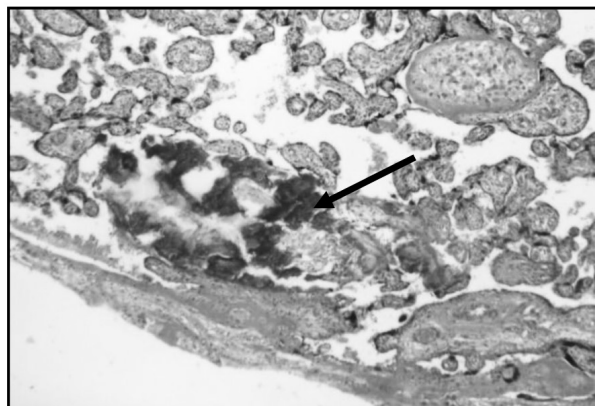


Fig. 10. Calcifiere focală cu implicarea membranei deciduale bazale și a vilozităților coriale adiacente.  $\times 75$ . Colorație H&E

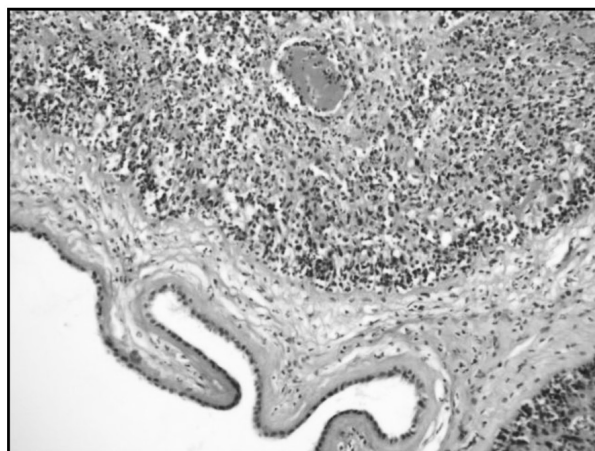


Fig. 12. Corioamnionită difuză parietală leucocitară cu trombo-vasculite solitare.  $\times 75$ . Colorație H&E.

Așadar, complexele placentare din nașteri premature cu RDIUF manifestă particularități vasodilatative, inclusiv anevrismale, trombotice, displazice în formă de angiopatie hipertrofico-stenozantă, ischemice și inflamatorii, reflectând manifestările placentopatiei cu fenomene compensatorii de diversă intensitate. Procesul inflamator atestat la un nivel înalt (73,6% din cazuri) poate fi apreciat drept un factor lezional prezent în complexele placentare cu impact în evoluția placentopatiei.

manifestată, în special, prin disfuncții circulatorii compensate, evaluate la diferite nivele ale complexului placentar, cu impact în creșterea intrauterină a fătului.

Analiza statistică variațională a stabilit că leziuni histopatologice au fost atestate în toate loturile supuse studiului, constituind în lotul 1 –  $0,7 \pm 0,1$ ; în lotul 2 –  $0,8 \pm 0,1$  și în lotul 3 –  $0,87 \pm 0,07$ , fără diferență statistică între loturi ( $p > 0,05$ ) (Figura 14).

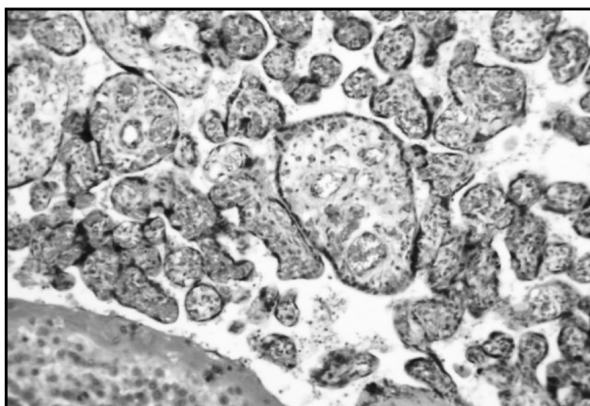


Fig. 11. Vilozități intermediare cu hidropizia stromei și „angiomatoză” compensatorie.  $\times 100$ . Colorație H&E

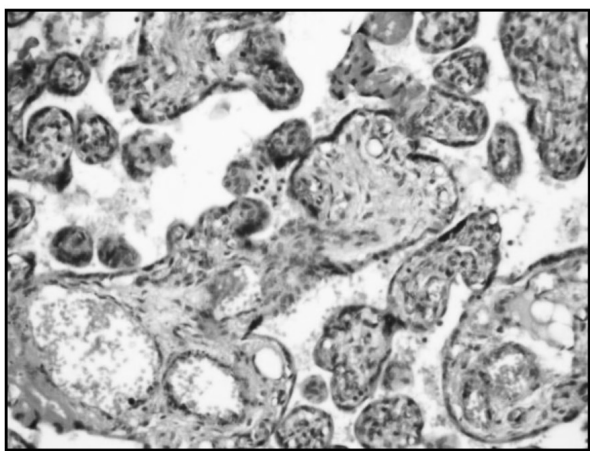


Fig. 13. Intervilită leucocitară perivilară în afecțiunea inflamatorie de tip ascendent.  $\times 100$ . Colorație H&E.

### Concluzii

1. Particularitățile morfopatologice atestate atât în loturile cu aplicarea de metode diferite de preinducție a nașterii (utilizarea remediilor *mifepriston* și *misoprostol*) cât și în lotul de control (naștere spontană) indică prezența în complexele placentare a placentopatiei cu efect clinic tardiv soldate cu RDIUF ce evoluează cu disfuncții compensate ale circulației utero-placentare și fetoplacentare.

2. Modificările lezionale atestate în complexele



Fig. 14. Date comparatve ale leziunilor histopatologice în complexe placentare provenite de la mame cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului născut prematur în funcție de loturi, unde 1 – lotul de cercetare  $L_{1A}$ , 2 – lotul de cercetare  $L_{1B}$  și 3 – lotul de control.

placentare din nașteri premature cu RDIUF în loturile care au folosit pentru preinducția nașterii *mifepriston*, *misoprostol* și fără preinducerea nașterii manifestau indici sporți de  $0,7 \pm 0,1$ ;  $0,8 \pm 0,1$  și  $0,87 \pm 0,07$ , respectiv, dar care nu prezintă diferență statistică veridică între loturi ( $p > 0,05$ ), cu certitudine pledează pentru faptul că metodele utilizate în preinducerea nașterii nu au un impact defavorabil asupra funcționalității structurilor placentare.

#### Bibliografie

1. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Dec;23(6):751-64.
2. Cozzi V, Garlanda C, Nebuloni M, Maina V, Martinelli A, Calabrese S, Cetin I. PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR. *Placenta.* 2012 Dec;33(12):1039-44.
3. D. Di Martino, F. Fuse, L. Avagliano, V. Sterpi,

T. Izzo, D. Casati, G. Bulfamante, E. Ferrazzi Placental histology and sFlt-1/PIGF ratio in intrauterine growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* Volume 50, Issue S1 2017 Pages 48–49.

4. Daayana S, Baker P, Crocker I. An image analysis technique for the investigation of variations in placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *J Soc Gynecol Investig.* 2004 Dec;11(8):545-52.

5. Wilkins-Haug L., Quade B., Morton C.C., Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. In: *Prenat Diagn.*, 2006, no. 26, p. 428-432.

6. Xu H, Pausch H, Venhoranta H, Rutkowska K, Wurmser C, Rieblinger B, Flisikowska T, Frishman D, Zwierzchowski L, Fries R, Andersson M, Kind A, Schnieke A, Flisikowski K. **Biol Maternal placenta modulates a deleterious fetal mutation.** *Reprod.* 2017 Aug 1;97(2):249-257.

Veronica Eșanu<sup>1</sup>, Ina Palii<sup>1,2</sup> Lorina Vudu<sup>3,4</sup>

**DE LA PRE SINDROM METABOLIC LA SINDROM METABOLIC ÎN 90 DE ZILE – RAPORTARE DE CAZ**

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

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

<sup>3</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Endocrinologie

<sup>4</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

**SUMMARY**

**FROM PRE-METABOLIC SYNDROME TO METABOLIC SYNDROME IN 90 DAYS - CASE REPORT**

**Keywords: Metabolic Syndrome, children, International Diabetes Federation.**

The authors present the case of a 12 year old boy, weight 88 kg (97th percentile), height - 173 cm (97 percentile), body mass index (BMI) - 29,4 (98 percentile) abdominal circumference (AC) - 95 cm ( 90 percentiles), hip circumference (HC) - 110 cm, index hip-abdominal (IHA) - 0,86, abdominal index (AI) - 0,5.

The onset of excessive weight gain occurred at 10 age, rapid weight gain was caused by hyperphagia, vicious eating and lack of sleep and physical activity. Elevated blood pressure values were subsequently observed. This fact has attracted the attention of parents, who asked the advice of a specialist. The initial and instrumental laboratory examination did not reveal major paraclinical changes, the patient was discharged home with recommendations about diet, physical activity and therapeutic education.

However, over 90 days of evidence have shown increased blood pressure (BP), elevated triglyceride levels, decreased HDL-cholesterol fraction, left heart problems, increased epicardial adipose tissue thickness (EAT) - 6,2 mm, and intima-media thickness in the common carotid artery (IMT) - 1,4 mm. SM severity score (SMSS) - 0,86 (80th percentile). The diagnosis of SM (according to the criteria of the International Diabetes Federation, 2017) has been established, but taking into account the absence of the regime at home, drug therapy (which target was the hypertensive component) has already been initiated with continued non-pharmacologic treatment recommended at first visit.

**РЕЗЮМЕ**

**ОТ ПРЕМЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ ЗА 90 ДНЕЙ – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Ключевые слова: метаболический синдром, дети, Международная Федерация Диабета.**

Авторы представляют случай мальчика 12 лет с массой тела 88 кг (перцентиль 97), рост 173 см (перцентиль 97), индекс массы тела (ИМТ) 29,4 (перцентиль 98), Z-счет по индекса массы тела – 2,11, окружность талии (ОТ) – 95 см (перцентиль 90), окружность бедер (ОБ) – 110см, индекс талия/бедро (ИТБ) – 0,86.

Избыточный вес у ребенка появился в 10 лет, когда он стал набирать быстро вес из-за малоподвижного образа жизни, гиперфагии, вредных пищевых привычек и потери сна. Позже выявили увеличение артериального давления. Это привлекло внимание родителей, которые обратились за консультацией к врачу. При лабораторных и инструментальных исследованиях не было выявлено никаких изменений. Ребенок был выписан из больницы с рекомендациями направленными на алиментарный режим, физическую активность, терапевтическое воспитание.

По истечению 90 дней произошли изменения: увеличение артериального давления (АД), увеличение триглицеридов, низкие значения ЛПВП, поражение левых отделов сердца, утолщение жирового слоя эпикарда – 6,2 мм, увеличения отношения интима медиа общей сонной артерии – 1,4 мм. Шкала степени тяжести метаболического синдрома (ШТМС) – 0,86 (перцентиль 80). Был установлен диагноз Метаболический синдром (МС) (согласно критериям Интернациональной Федерации Диабета 2007), и в контексте несоблюдения рекомендаций выписанных ранее на дом начато медикаментозное лечение (направленное на гипертонический компонент) с продолжением немедикаментозного лечения, рекомендованного на первом приеме.



**Introducere.** Sindromul metabolic (SM) este considerat una din cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. [1].

Conform datelor literaturii de specialitate, prevalența SM în rândul populației pediatrice, în funcție de definițiile utilizate, constituie 1,6 - 3,8% [3].

Această entitate clinică înglobează un cluster de dereglări severe și se atestă în cazul când sunt prezente cel puțin 3 din următoarele: disglucemie, creșterea tensiunii arteriale, niveluri crescute ale trigliceridelor, scăderea HDL-colesterolului, obezitate (în particular cea abdominală). La complexul descris pot fi adăugate: starea proinflamatorie și cea protrombotică, steatoza hepatică nonalcoolică și apneea de somn [1, 5].

Tratamentul SM este dificil și presupune o abordare multidimensională, pentru obținerea unor rezultate pozitive. Gestionarea inițială a SM implică modificări ale stilului de viață, inclusiv modificări ale obiceiurilor alimentare și activităților fizice. Studiile demonstrează că regimul alimentar adecvat, exercițiile fizice și intervențiile farmacologice pot inhiba progresia sindromului metabolic către diabetul zaharat de tip II, patologia cardiacă și cea vasculară [2].

Importanța identificării precoce a copiilor cu risc să dezvolte sindrom metabolic nu trebuie subestimată, deoarece SM apărut la o vârstă fragedă va avea cu siguranță repercusiuni în perioada adultă [4].

### Prezentare de caz clinic

Copilul D. A. se internează în Clinica de Cardiologie pediatrică cu următoarele acuze: cardialgii cu caracter înțepător, fără iradiere, cu o durată de câteva minute, ce nu se modifică în timpul actului respirației sau mișcării mâinilor și centurii scapulare, apar în cazul efortului emoțional, câteodată – în stare calmă, cedează fără intervenție medicamentoasă, palpitații în stare de repaus, cefalee cu localizare occipitală, preponderent seara, epistaxis, vertij, acufene, dispnee la efort fizic moderat, sforăit, somnolență diurnă.

**Anamneza generală:** vârstă de 13 ani, de sex masculin, mediu de proveniență – rural.

**Perioada pre – și postnatală (primul an de viață):** copil conceput natural (mama – 23 ani, tata – 25 ani), sarcina – fără particularități, naștere pe cale naturală (termenul de 40 săptămâni), cu greutatea<sub>n</sub> – 3600 g, talia<sub>n</sub> – 51 cm. A fost alimentat la sân din prima zi până la vârsta de 24 luni (primele 6 luni – exclusiv la sân), cu inițierea diversificării la vârsta de 6 luni. I-a fost administrată vitamina D până la vârsta de 1 an. Vaccinoprofilaxia – conform calendarului național de vaccinare.

**Anamneza familială:** SM, obezitate, HTA, DZ, patologia glandei tiroide – absente.

**Istoricul obezității:** debutul creșterii ponderale excesive a avut loc la vârsta de 10 ani, câștigul ponderal rapid fiind legat de sedentarism, hiperfagie, obiceiuri alimentare vicioase și privare de somn. Nu

au fost întreprinse măsuri de stopare a procesului de creștere în greutate din partea pacientului și nici a familiei. Ulterior, la vârsta de 12 ani, se adresează la Departamentul de Medicină Urgentă (DMU) cu valori crescute ale tensiunii arteriale (TA), fiind transferat și evaluat clinicoparaclinic în Clinica de Cardiologie. S-a stabilit diagnosticul de pre-SM, fiind externat cu recomandări de a urma terapie nemedicamentoasă (recomandări alimentare și exerciții fizice) pentru a obține micșorarea valorilor TA și a IMC (a fost luat în evidența cardiologului și endocrinologului pediatru). Peste 3 luni se adresează repetat cu valori crescute ale TA, cu eșec la capitoulul îndeplinirea recomandărilor de ordin nonfarmacologic prescrise la domiciliu, din cauza nerespectării acestora de către pacient și părinți.

**Ancheta alimentară:** în alimentația pacientului sunt prezente aproape toate grupele de alimente, abateri fiind la capitoulul cantitatea de alimente, frecvența meselor și modul de preparare a bucatelor. Tipurile de alimente menționate în ancheta nutrițională au fost studiate în funcție de clasificarea lor în cele 6 mari grupe din alcătuirea piramidei alimentare. În funcție de această clasificare, s-a evidențiat consum crescut de carne, produse din carne, pește, ouă, nuci, alune, semințe, lapte și produse din lapte, dulciuri și puține legume, fructe, cereale.

Erori la capitoulul alimentație s-au determinat și în ceea ce privește orarul meselor (mese haotice, lipsa uneia din mesele principale, mese la ore nepotrivite, program de masă dezorganizat, gustări frecvente, porții mari), la capitoulul calitatea produselor: consum predilect de alimente cu conținut caloric ridicat. Băuturile carbogazoase sunt consumate săptămânal, produse de tip fast-food – ocazional. Consumă alimente în timpul emisiunilor TV, jocului la computer/tabletă/telefon.

**Activitatea fizică:** vizionarea programelor TV, jocul la computer/ tabletă/telefon îi ocupă peste 6 ore din zi. Doarme pe noapte până la 8 ore (pe timpul vacanțelor – inversarea regimului somn-veghe). Se deplasează la liceu cu un mijloc de transport (automobil), motivația pacientului precum și a părinților fiind distanța pe care o are de efectuat este mare și nu are timp suficient pentru a merge pe jos până la destinație. Activitățile desfășurate în timpul liber – lecții de chitară. Activitățile sportive în cadrul liceului/timpului liber – absente.

**Nocivitățile personale:** consumul de alcool, droguri, fumatul activ – absente, fumat pasiv – prezent (tata).

**Atmosfera și climatul psihosocial în cadrul familiei și în cadrul instituției de învățământ:** raporturi punctate de conflicte mici și trecătoare.

**Parametri antropometrici:** masa – 88 kg (percentila 97), talia – 173 cm (percentila 97), IMC – 29,4 (percentila 98), scorul Z al IMC – 2,11, circumferința abdominală (CA) – 95 cm (percentila 90), circumfe-

rința fesieră (CF) – 110 cm, indicele abdomino-fesier (IAF) – 0,86, indicele abdominal (IA) – 0,5. Scorul de severitate al SM (SSSM) – 0,86 (percentila 80).

**Parametri hemodinamici:** frecvența contracțiilor cardiace (FCC) – 82 bătăi/minut, saturația oxigenului (SpO<sub>2</sub>) – 98% TA – 140/85 mm Hg (maxim în anamneză – 180/85 mm Hg, predominant în orele de seară).

**Parametri paraclinici:**

- Hemoleucograma: fără particularități.
- Indicii spectrului lipidic: colesterol total (CT) – 4,6 mmol/l, trigliceride (TG) – 2,57 mmol/l, HDL-colesterol – 0,9, LDL-colesterol – 2,5 mmol/l (formula: LDL colesterol = CT – HDL-colesterol - (TG / 5), indicii spectrului glucidic: glicemia bazală – 4,6 mmol/l, testul de toleranță la glucoză per os (TOTG) – 3,6/5,5/5,5 mmol/l, insulina – 14 uUI/mL, acidul uric – 308 mmol/l.

- Scorul de severitate al SM (SSSM) – 0,86 (percentila 80).

- Statutul hormonal (hormoni tiroidieni) – în limitele normei.

- ECG în 12 derivații standard: bloc parțial de ramură dreaptă a fascicolului Hiss, FCC – 80 bătăi/minut.

- Conform datelor EcoCG Doppler Color, au fost calculate: masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) – 175,6 (percentila 95), indicele masei miocardului VS (IMMVS) – 40 (percentila 95), scorul Z al masei VS – 0,7, **grosimea relativă a peretelui posterior al VS (GRPPVS) – 0,35 (hipertrofie concentrică a VS).**

- Grosimea țesutului adipos epicardial (ecocardiografic) – 6,2 mm.

- Grosimea intima-medie la nivelul arterelor carotide (ecografic) – 1,4 mm.

**Tratament:** la prima adresare a pacientului, tratamentul a fost ținut pe dietă, activitate fizică, educația terapeutică. În contextul în care nu au fost respectate recomandările la domiciliu ale echipei multidisciplinare (cardiolog și endocrinolog), deja la a doua adresare a apărut necesitatea inițierii terapiei medica-

toase, ținută pe componentul hipertensiv, rămânând în vigoare și terapia nemedicamentoasă.

**Discuții:** particularitatea cazului este reprezentată de faptul că alimentația dezechilibrată, absența unui regim de activitate fizică, lipsa implicării familiei în activitatea copilului, nerespectarea recomandărilor specialiștilor la prima adresare au determinat instalarea SM, cu repercursiuni negative asupra organismului, fiind necesară inițierea deja a tratamentului medicamentos, pentru prevenirea complicațiilor.

**Concluzii:** copiii cu sindrom metabolic au risc cardiovascular crescut. SM instalat în perioada copilăriei este asociat cu schimbări în geometria cardiacă, indicând un debut precoce al modificărilor potențial nefavorabile ale miocardului. Respectiv, din perioada copilăriei, se schițează patologia cardiovasculară specifică vârstei adulte, patologii care este cu atât mai refractară la tratamentul nonfarmacologic și, potențial, la cel farmacologic, cu cât debutul este mai precoce.

**Bibliografie**

1. Burciu Neculai A. M. Sindromul metabolic –un ucigaș tăcut. În: Jurnalul Medical de Bucovina. Suceava, România, 2017, volum 3, nr.1, p. 1. ISSN 2501-5176.

2. Salvatore N., Vito B., Mariaconetta D., Levantino P. Metabolic Syndrome: from the Pathophysiology to the Treatment. A Comprehensive Review. In the: International Journal of Sciences, 2017, volume 6, pp. 1-8. ISSN: 2305-3925.

3. Vanlancker, T., Schaubroeck, E., Vyncke, K., Cadenas-Sanchez, C., et. al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. In the: European Journal of Pediatrics, 2017, 176 (2), pp. 241.

4. Yue E W., Chong L. Z., Qing Z. Metabolic syndrome in children (Review). In the: Experimental and Therapeutic Medicine, 2016, 12 (4), pp. 2390-2394. ISSN: 1792-0981.

5. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: учебное пособие. Москва, 2013, с.4.

V. Ciobanu, Alina Craciun  
**SARCINA ECTOPICĂ CERVICALĂ:  
REVIUL LITERATURII ȘI PREZENTARE DE CAZ CLINIC**  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF  
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)

SUMMARY

CERVICAL ECTOPIC PREGNANCY: REVIEW OF LITERATURE AND A CASE REPORT

**Key words:** Cervical ectopic pregnancy, endovaginal ultrasound, hysterectomy.

*Cervical pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy with an estimated incidence of 0.15-1% of all ectopic pregnancies. It is defined as the implantation of pregnancy in the cervix. Predisposing factors are previous abortion, previous caesarian, Asherman syndrome, exposure to DES, IVF, leiomyoma etc. Early detection by endovaginal ultrasound is desirable in order to plan management early and avoid serious and often life threatening complications.*

*The management of a cervical pregnancy includes medical and surgical options. Medical options includes methotrexate therapy and intraamniotic administration of potassium chloride. Surgical options include uterine artery embolisation, dilatation, curettage and tamponade, hysterectomy.*

*We report a case of cervical pregnancy of a 33-year-old woman with previous lower segment cesarean and two curettages, resulting in hysterectomy.*

РЕЗЮМЕ

ШЕЕЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Ключевые слова:** шеечная беременность, эндовагинальный УЗИ, гистерэктомия.

*Шеечная беременность является редкой разновидностью внематочной беременности с предполагаемой частотой 0,15-1% из всех внематочных беременностей и определяется как имплантация беременности в шейку матки. Предрасполагающими факторами являются предшествующий аборт, кесарево сечение, синдром Ашермана, внутриматочные контрацептивные средства, ЭКО, лейомиома и т. д. Ранняя диагностика с помощью эндовагинальной УЗИ, желательна для раннего планирования лечения и для предотвращения серьезных и опасных для жизни осложнений.*

*Лечение шеечной беременности включает медицинские и хирургические методы. Медицинские варианты включают терапию с метотрексатом и внутриматочное введение калия хлорид. Хирургические варианты включают эмболизацию маточной артерии, выскабливание и тампонаду, гистерэктомию.*

*Мы представляем случай 33-летней пациентки с шеечной беременностью, с кесаревым сечением и двумя выскабливаниями в анамнезе, которые закончился гистерэктомией.*

**Actualitate.** Problema sarcinii extrauterine rămâne până în prezent actuală și este una din cele mai grave stări ginecologice care prezintă un pericol major pentru sănătatea și viața femeii. În ultimele decenii se menționează o creștere a incidenței sarcinilor extrauterine de 3-5 ori, aceasta fiind asociată cu incidența în creștere a bolii inflamatorii pelviene, a endometriozei, sarcinilor obținute prin fertilizare in vitro, maladiilor sexual-transmisibile, tabagismului, cu eșecul contracepției de urgență etc. [5]. Frecvența sarcinilor ectopice variază de la 6% la 16% din numărul total de sarcini și constituie 47% în structura afecțiunilor ginecologice acute și 8,6% din decesele materne. Incidența este de 100-175 de sarcini extrau-

terine pe an la 100 000 femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 44 ani [5].

Conform unui studiu recent efectuat în Republica Moldova, pe parcursul a cinci ani, în secțiile de ginecologie din republică au fost internate 22 392 paciente cu sarcini extrauterine. 13% din acestea au fost internate cu forme necomplicate, iar restul 87% au fost cu forme complicate [4].

Sarcina ectopică (extrauterină) reprezintă grefarea aberantă și evoluția zigotului în alt loc decât cel genetic prestabilit – cavitatea uterină [24] (fig.1). Cuvântul *ectopic* provine de la cuvântul grecesc *ektopos*, ceea ce înseamnă în afara locului. Conform OMS, sarcina extrauterină se clasifică în:

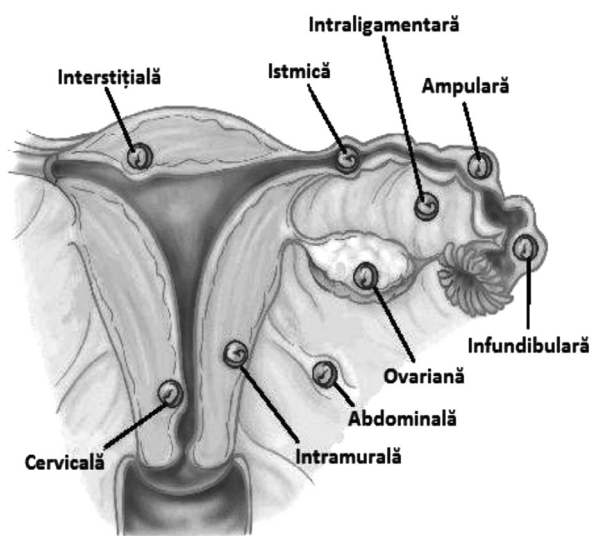


Fig. 1. Variante de localizări ale sarcinilor extrauterine

- tubară: istmică, ampulară, pavilionară, interstițială, poate fi și bilaterală;
- abdominală: primară (pe suprafața peritoneală) și secundară (pe ostiumul tubar, cu reimplantarea ulterioară după avortul tubar pe suprafața peritoneală);
- cervicală (în canalul cervical);
- ligamentară (erodează mezosalpingele și se localizează între foițele ligamentului larg);
- ovariană: intrafoliculară și extrafoliculară;
- uterină: cornuală, angulară, în diverticulul uterin, în cornul rudimentar, pe cicatricea uterină, intramural.

Sarcina extrauterină cervicală este implantarea oului fertilizat în mucoasa canalului cervical sub orificiul intern [24]. În funcție de situația geografică, unele surse de literatură notează că frecvența acestora printre sarcinile extrauterine este estimată de la 1:1000 până la 1:8000 [39] și printre numărul total de sarcini variază între 1:16000 – 1:95000 [1, 28]. Conform altor surse, incidența sarcinilor cervicale variază de la 0,15% [2, 4, 14] până la 1,0% din totalul sarcinilor ectopice [1, 20]. Cea mai mare incidență a sarcinilor cervicale este legată de numărul mare de chiuretaje și este raportată în Japonia – 1:978 din totalul de sarcini, iar cea mai mică incidență este raportată în SUA – 1:56730 [26, 29].

**Istoric.** Pentru prima dată sarcina extrauterină a fost descrisă de către Albucasis (936-1013). Până în secolul XVII această patologie nu era cunoscută pe larg, fiind doar amintită sporadic în unele tratate de anatomie patologică (Riolani – 1611; Mauricean – 1637, Vessal - 1669) [24]. Primul diagnostic de sarcină ectopică a fost stabilit de Ernst Ludwig Heim, care a descris sarcina extrauterină într-o carte în anul 1812 [13]. Sarcina ectopică cervicală a fost descrisă mai detaliat în anul 1817 de către Sir Evrard Home și definită, ca termen de sarcină cervicală, de către Rokitanski, în Vienna, în 1860. În anul 1911, Rubin a stabilit patru

criterii de diagnostic ale sarcinii ectopice cervicale [30]. În anul 1959, Paalman și McElin au formulat 4 criterii pentru stabilirea diagnosticului de sarcină cervicală. Mai târziu, în 1980 a fost efectuat un studiu care a demonstrat că 6 din 28 paciente cu sarcină cervicală decedază și că majoritatea femeilor necesită tratament chirurgical prin histerectomie și transfuzie de sânge în volume mari [34]. Inițial, diagnosticul definitiv era stabilit la examenul histopatologic al uterului, după histerectomie. În 1978 se raportează primul caz de sarcină extrauterină cervicală diagnosticat prin examen ultrasonografic [27]. Apariția metodei examenului ultrasonografic endovaginal, precum și examinarea b-HCG, au permis de a stabili diagnosticul precoce. În 1978, s-a inițiat un studiu care a cuprins 120 cazuri clinice de sarcină cervicală și care ulterior a relevat că proporția cazurilor diagnosticate preoperator a crescut de la 35% (anii 1978-1982) la 87,5% (anii 1991-1994) [36].

**Etiopatogenia sarcinii cervicale.** Cauzele exacte ale apariției sarcinii ectopice cervicale nu au fost stabilite cu certitudine, dar au fost atribuiți mai mulți factori de risc în etiologia acestora: dilatarea și chiuretajul cavității uterine, operația cezariană, utilizarea dispozitivelor intrauterine, aspirațiile cavității uterine, fertilizarea in vitro, cicatricile uterine, endometrioza, sindromul Asherman etc. [9, 17, 18, 31, 32, 38]. Există posibilitatea implantării sarcinii în bontul cervical, la paciente cu histerectomie subtotală în antecedente. Primul astfel de caz a fost raportat de Conner E., în 1979 [6].

Patogenia implantării cervicale a produsului de concepție, în pofida numeroaselor opinii, nu este pe deplin cunoscută și rămâne până în prezent o problemă neelucidată. Una din teoriile implantării cervicale pornește de la dereglarea/accelerarea procesului de migrare a oului fetal până la nivelul uterin. Acest fenomen trebuie să dureze aproximativ 3 zile și constă dintr-o etapă de stagnare la nivel ampular și o etapă de pasaj al zonei istmice, trompa uterină având rol de menținere a zigotului pentru finalizarea pregătirilor la nivelul endometrului. Această etapă este importantă prin faptul că pe parcursul duratei sale se produc modificări esențiale pentru succesul nidației: sub stimulul progesteronic, endometrul devine receptiv în zilele 20-24 ale ciclului menstrual, iar la nivelul zigotului au loc diviziuni mitotice, care în ziua a 3-a intră în faza de morulă – momentul pătrunderii în cavitatea uterină. În cazul în care procesul de migrare a oului fetal este accelerat, endometrul nu este suficient pregătit pentru a căpuși oul fetal și este dereglat procesul de nidare, cu avansarea și fixarea oului fetal în canalul cervical [16].

O altă teorie explică implantarea cervicală prin modificarea și/sau alterarea endometrului sub acțiunea anumitor factori (endometrioza, sindromul Asherman, dispozitivele intrauterine, leiomiomele etc.),



care, de asemenea, duc la dereglarea procesului de nidare, astfel oul fetal migrează și se implantează în canalul cervical [4].

După implantarea produsului de concepție în colul uterin, trofoblastul traversează mucoasa endocolului, iar prelungirile acestuia pătrund în grosimea peretelui cervical. Acesta este mai sărac în fibre musculare, iar odată cu avansarea sarcinii se distinde progresiv și se poate rupe [37], astfel riscul de hemoragie masivă devine foarte mare.

**Prezentare de caz clinic:** Pacienta C.M. de 33 ani, se internează cu următoarele acuze: eliminări sangvinolente din căile genitale, dureri slabe în regiunea suprapubiană, greață și vomă matinală. Din anamneza bolii, acuzele enumerate au apărut cu 3 zile în urmă. Din anamneza obstetrical-ginecologică s-a constatat: menarha la 14 ani, ciclul menstrual regulat, menstrre cu durată de 3-4 zile, în cantități moderate. În urmă cu 16 ani – 1 naștere per vias naturalis, în urmă cu 7 ani – 1 avort medical prin chiuretajul cavității uterine, în urmă cu 3 ani – 1 naștere prin operație cezariană, în urmă cu 2 ani – chiuretajul cavității uterine (polipi endometriali). Conform datei ultimei menstruații se constată amenoree timp de 7 săptămâni și 3 zile. Pacienta a făcut de sine stătător un test de sarcină, cu rezultat pozitiv. Anamneza somatică, epidemiologică, alergologică – neagravată.

La examenul obiectiv se constată tegumentele și mucoasele vizibile de culoare obișnuită, calde, fără erupții; limba umedă, curată. Sistemul cardiorespirator – fără particularități, tensiunea arterială și pulsul în limitele normei. Temperatura corpului – normală. Abdomenul la palpare moale, suplu, puțin doli în regiunea inferioară. Ficatul și splina nu se palpează. Semnele de iritare a abdomenului – negative. Semnul de tapotament Jordani – negativ bilateral. Actele fiziologice – în limitele normei.

La examenul vaginal se constată organe genitale externe corect dezvoltate, vaginul liber, colul uterin mărit în dimensiuni (diametrul 4 cm), bombat, cianotic, canalul cervical întredeschis. Uterul mărit în dimensiuni, corespunde la aprox. 6-7 s.a., dur, mobil, dureros la palpare. Anexele bilateral nu se palpează. Fornixul posterior liber, dureros la palpare. Eliminări sangvinolente, cantități moderate.

A fost stabilit diagnosticul prezumtiv de sarcină extrauterină cervicală 7-8 s.a. S-au efectuat investigații clinico-paraclinice și de laborator. Analiza generală a sângelui a reflectat o anemie gr I: Hemoglobina – 96 g/l, Eritrocite –  $2,9 \times 10^{12}/l$ , Hematocritul – 28%; examenul biochimic al sângelui, examenul sumar al urinei, ECG – fără particularități. La examenul ultrasonografic endovaginal s-a determinat: uterul de dimensiunile: 55 mm x 53 mm x 62 mm. Miometrul omogen. Endometrul neomogen, cu incluziuni lichidiene, M-ecoul – 17 mm. În colul uterin se determină sac gestațional localizat sub orificiul intern al cana-

lului cervical (fig.2). CRL – 14,7 mm, corespunde la 7 săptămâni și 6 zile de amenoree. BCF (+). Punga vitelină 3,5 mm. Placenta pătrunde în peretele anterior al colului uterin, pe tot parcursul său, până la seroasă, cu vascularizare vădită în regiunea ei, vasele coreale dilatate varicos. Se determină hematom retroamniot 19 x 9 mm. Ovarul drept nu se vizualizează. Ovarul stâng conține un chist al corpului galben de 28 mm. Spațiul Douglas liber.

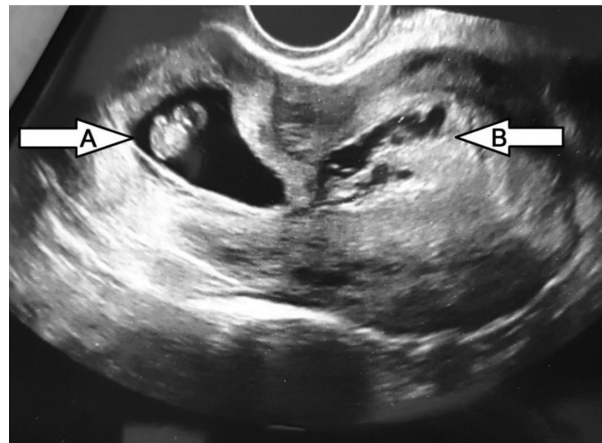


Fig. 2. Sarcina ectopică cervicală la examenul USG endovaginal. A – sarcină în colul uterin; B – reacție deciduală a endometrului.

Luând în considerare sarcina ectopică cervicală cu termenul 7-8 s.a., cu eliminări sangvinolente care creșteau în intensitate, datele ultrasonografice care constată lezarea peretelui anterior al colului uterin, cu vascularizare vădită în regiune și vase coreale varicos dilatate, cu risc foarte mare de hemoragie și de traumatism al vezicii urinare, la pacienta cu planificarea familială completă, s-a luat decizia de a efectua intervenție chirurgicală – histerectomie totală fără anexe. Intervenția a fost efectuată în mod clasic, fără particularități (fig. 3, 4), cu drenarea cavității abdominale.

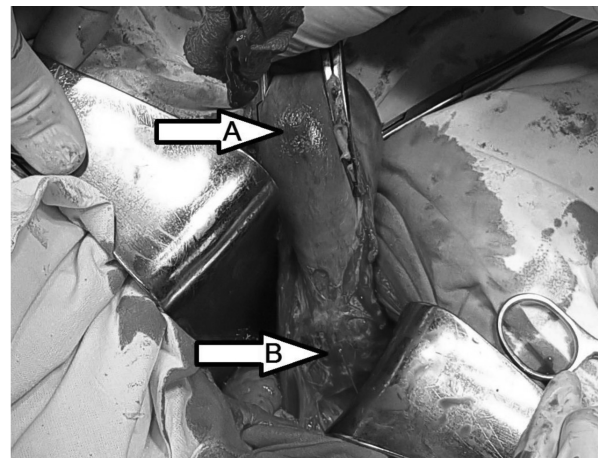


Fig. 3. Imagini din timpul intervenției: A – uterul separat de anexe; B – colul uterin cu sarcina cervicală. Se observă vascularizarea vădită în regiune



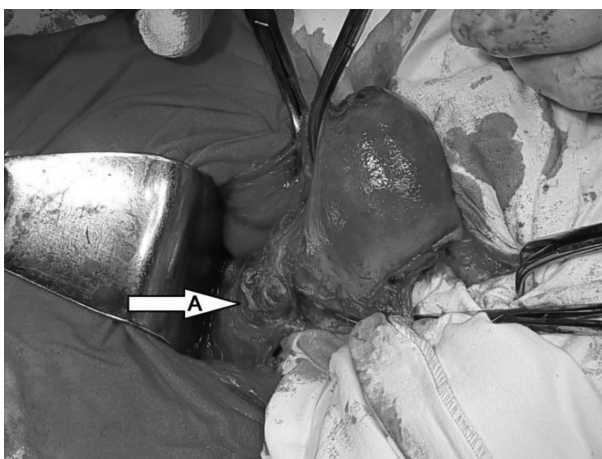


Fig. 4. Imagini din timpul intervenției: A – sarcina cervicală. Se observă că peretele anterior al colului uterin este lezat de placentă.

Hemoragia intraoperatorie a fost estimată la 450 ml. Preparatul (fig. 5, 6) a fost expedit la examen histopatologic. Tubul de dren a fost înlăturat peste 48 ore. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Pacienta a fost externată la domiciliu, în a 6-a zi, în stare satisfăcătoare, cu recomandările necesare.

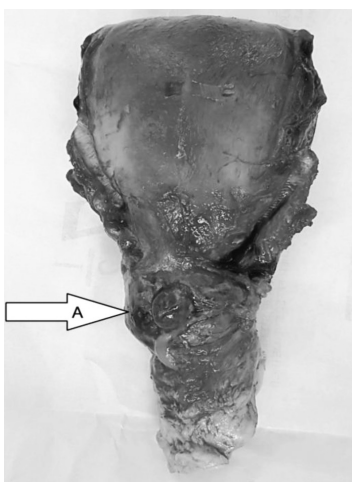
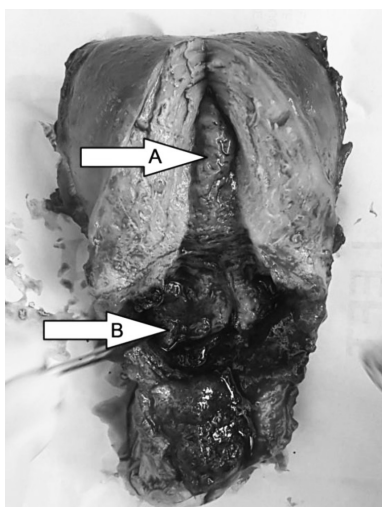


Fig. 5. Preparatul după histerectomie totală fără anexe. A – sarcina cervicală.

Fig. 6. Preparatul anatomic trimis la examenul histopatologic. A – cavitatea uterină; B – sarcină în colul uterin.



**Discuții:** În anamneza pacientei din cazul clinic prezentat se regăsesc cei mai frecvenți factori de risc pentru apariția sarcinii cervicale: chiuretajul cavității uterine și operația cezariană. Conform datelor literaturii de specialitate, pe primul loc printre factorii de risc se află chiuretajul cavității uterine, care se întâlnește în 69% dintre cazuri, pe locul doi situându-se operația cezariană, care se atestă în 35% dintre cazuri [26].

Manifestările clinice de bază în sarcina cervicală sunt hemoragia din căile genitale, care se întâlnește în 91% cazuri și durerea acută – în 28%; în 6% dintre cazurile depistate precoce, simptomele sunt absente, diagnosticul fiind stabilit la examenul ultrasonografic de rutină [26, 36]. În cazul clinic raportat pacienta prezenta hemoragie din căile genitale, iar durerea era ușoară, suprapubiană.

Semnele clinice la examenul bimanual care caracterizează sarcina extrauterină sunt uterul în formă de clepsidră sau colul uterin dilatat în formă de butoiăș. Aceste semne au fost prezente și în cazul pacientei raportate, dar diagnosticul definitiv a fost confirmat de examenul ultrasonografic. Rolul acestei examinări paraclinice este notat în literatură începând cu anul 1978, când Raskin a descris primul caz de sarcină cervicală diagnosticat prin ultrasonografie [27]. Un rol major l-a avut Timor-Tritsch și echipa sa, care în anul 1993 au stabilit criteriile ultrasonografice de diagnostic ale sarcinii cervicale și au descris managementul conservator al sarcinii cervicale în evoluție, prin introducerea locală de methotrexat, sub ghidaj ultrasonografic [35]. O clasificare îmbunătățită a acestor criterii de diagnostic a fost propusă de Ushakov, în 1997, care a stabilit 8 criterii, menționând și rolul examenului Doppler color [36]. Datele literaturii din ultimii ani [5, 7, 8, 11, 12, 25, 26, 31, 19, 33] demonstrează o dată în plus rolul definitiv al examenului ultrasonografic, care contribuie la creșterea numărului de sarcini cervicale raportate.

Elementele ecografice vizibile într-o sarcină uterină sunt: sac ovular înconjurat de un inel hiperecogen în interiorul canalului cervical, orificiul intern al canalului cervical închis, poziția sacului ovular sub nivelul arterelor uterine, cavitate uterină goală, decidualizarea endometrului [5].

De asemenea, prin intermediul acestei examinări, cu implicarea tehnologiilor de ultimă generație, se face ușor diagnosticul diferențial dintre sarcina cervicală și avortul spontan în evoluție, tumorile cervicale, leiomiomul cervical degenerat, tumoarea trofoblastică sau placenta praevia etc.

Tratamentul variază de la caz la caz, în funcție de starea pacientei, de vârsta gestațională și viabilitatea sarcinii etc. și presupune utilizarea metodelor conservatoare sau tratamentul chirurgical radical. Managementul conservator constă în administrarea de methotrexat, injectarea locală intraamniotală de KCl, embolizarea arterelor uterine, dilatarea și chiuretajul

cu tamponare. Tratatamentul chirurgical constă în histerectomie totală cu păstrarea anexelor.

În cazul clinic prezentat, nu s-a aplicat tratamentul conservator din motiv că peretele anterior al colului uterin era lezat: trofoblastul a pătruns până la seroasă, cu o vascularizare vădită în regiune, cu dilatarea varicoasă a vaselor coreale, astfel riscul de hemoragie era foarte mare, precum și riscul de traumatism al vezicii urinare. De asemenea, contează locul implantării: cu cât sarcina cervicală e mai sus implantată în canalul cervical (ca și în cazul clinic raportat), cu atât capacitatea de creștere și sângerare este mai mare [23].

Tratatamentul cu methotrexat a fost inițiat de către Farabow în 1983 [10]. De atunci și până în prezent au fost raportate în literatura de specialitate multe cazuri de tratament cu utilizarea dozelor mici sau mari ale acestui preparat, a dozelor unice sau multiple, în combinație cu administrarea mifeprostonei sau injectarea locală intraamniotică a KCl [7, 12, 17, 25, 26, 31, 33, 38].

O metodă de tratament conservator mai nouă presupune embolizarea cu obstrucția arterelor uterine cu ramurile cervicale (selectiv), cu scopul de a devasculariza treptat sacul embrionar, cu oprirea evoluției acestuia, ratatinarea și resorbția ulterioară [15]. Primele 3 embolizări cu succes au fost efectuate în 1991, în centrul Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School [22]. Această metodă poate fi folosită ca terapie singulară ori în combinație cu administrarea de methotrexat sau injectarea locală intraamniotică de KCl [15, 26, 39].

O tehnică clasică de înlăturare a sarcinii este chiuretajul blând, urmat de tamponarea colului uterin cu cateter Foley 16F sau 18F pentru controlul hemoragiei. Unii autori [4] recomandă cu scop de stopare a hemoragiei aplicarea primară a suturilor pe colul uterin la orele 3 și 9, apoi înlăturarea sacului sub ghidare ultrasonografică.

Histerectomia totală este indicată atunci când hemoragia pune în pericol viața pacientei, în caz de diagnostic al sarcinii cervicale în al doilea trimestru, când planificarea familială este completă sau în caz de eșec al tratamentului conservator [3, 5, 17, 18, 21, 31, 32]. Pacienta din cazul clinic la care ne-am referit în acest articol și-a încheiat planificarea familială, datele ultrasonografice arătau că exista riscul de hemoragie masivă și de traumatism al vezicii urinare, fapt ce argumentează alegerea metodei optime de tratament în acest caz – histerectomia totală fără anexe.

#### **Concluzii:**

- Sarcina cervicală este o formă de sarcină extrauterină rar întâlnită, care poate avea consecințe grave determinate de riscul de hemoragie masivă;

- Principalii factori de risc în etiologia sarcinii cervicale sunt chiuretajul cavității uterine și operația cezariană în antecedente;

- Standardul de aur în determinarea și precizarea diagnosticului rămâne examenul ultrasonografic cu Doppler;

- Tratatamentul sarcinii cervicale, în termenele mici de sarcină și în lipsa hemoragiei, este conservator, iar tratamentul chirurgical va fi metoda de elecție în cazul hemoragiei masive, atunci când intervenția se face în trimestrul II și când planificarea familială este completă, pentru a preveni consecințele care pot fi foarte grave.

#### **Bibliografie:**

1. Bouyer J., Coste J., Fernances H. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population based study of 1800 cases. In: Hum Reprod 2002, N 17, pag. 3224-3230.

2. Breen J.L. A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies. In: Am J Obstet Gynecol 1970, N 106, pag 1004-1019.

3. Cardaniuc C., Surguci M., Friptu V. et al. Abdomenul acut de cauză ginecologică, Chișinău, 2010, 79 pag.

4. Cernetchi O., Ștemberg M., Petrovici V. Sarcina ectopică cervicală: particularități clinico-morfologice evolutive și aspecte de tratament. Buletin de Perinatologie, 2012, N1, p.37-44.

5. Cernetchi O., Tihon L., Stavinschi L. Protocol clinic național Sarcina ectopică, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău, 2015, 24 pag.

6. Conner E. Cited in LeCocq F. Discussion of iliac artery ligation in cervical pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1979, 134:149.

7. Correia L., Simoes M., Luz R. et al. Cervical ectopic pregnancy: ultrasound diagnosis and conservative management, In: Acta Obstet Ginecol Port, 2014, Nr. 8 (1), pag. 84-87.

8. D'Almeida J., Hegde P., Rao S. Cervical Ectopic Pregnancy – Diagnosed or Misdiagnosed, In: Indian Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2015, Nr. 2 (3), pag. 198-201.

9. Dicker D., Feldberg D., Samuel N. et al. Etiology of cervical pregnancy. Association with abortion, pelvic pathology, IUD's and Asherman's syndrome. In: J Reprod Med 1985, N 30, pag. 25-27.

10. Farabow W.S., Fulton J.W., Fletcher V. et al. Cervical pregnancy treated with methotrexate. In: N C Med J, 1983, Nr. 44, pag. 91-93.

11. Genc M., Genc B., Kurt S., Solak A. A Case of Cervical Ectopic Pregnancy: Management and Review of the Literature, In: American Journal of Medical Case Reports, 2014, vol. 2, pag. 9-15.

12. Guzowski G., Sieroszewski P. Invasive ultrasound in the management of cervical ectopic pregnancy. In: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014, Nr 172, pag. 7-9.

13. Heim E.L., Erfahrungen und Bemerkungen über Schwangerschaften ausserhalb der Gebärmutter, In Commission bei Hitzig, the Bavarian State Library, 1812, 40 pag.

14. Hemmodi S., Shylasree T.S., Bhal K, Cervical pregnancy. In: The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics 2005, Vol. 4, N 1, <http://ispub.com/IJGO/4/1/3205> (citată la 30.05.2016)
15. Horoianu I-A., Horoianu V-V., Joița D. et al. Embolizarea în sarcina ectopică cervicală. În: revista Ginecologia, 2014, Nr.3 (1), pag. 6-12
16. <http://www.spitalulfilantropia.ro/files/01.-Scurt-istoric.-Gametogeneza.-Ovulatie.-Fecundatie.-Nidatie.-Placentatia.pdf>
17. Kaur Pandher D., Shehgal A. Diagnosis and management of cervical ectopic pregnancy – Report of three cases. Nepal Med Coll J, 2009, N 11, pag. 64-65.
18. Khatib Y., Khashikar A., Wani R. et al. Cervical ectopic pregnancy: A case report of missed diagnosis. In: Med J DY Patil Univ, 2016, N 9, pag. 741-743.
19. Kurjak A., Chervenak F.A., Vlădăreanu R. Tratat de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, Donald School, ediția a treia, Editura Medicală Amaltea, 2012, pag. 128-143.
20. Marcovici I., Rosenzweig B.A., Brill A.I. et al. Cervical pregnancy: case reports and current literature review. In: Obstetrical and Gynecological Survey, 1994, Vol. 49, N 1, pag. 49-55.
21. Marian N., Cheaburu C., Dogotari L. Sarcină cervicală (Caz clinic). În Buletinul AȘM. Științe Medicale, 2013 nr. 3 (39), pag. 123-125.
22. Meyerovitz M.F., Lobel S.M., Harrington D.P. et al. Uterine Artery Embolization in Cervical Pregnancy. In: Journal of Vascular and Interventional Radiology, 1991, Vol. 2 (1), pag. 95-98.
23. Munteanu I. Tratat de Obstetrică. București, 2000, pag. 840-868.
24. Paladi Gh., Cernetchi O. Obstetrica patologică, 2007, pag. 247-266.
25. Petousis S., Margioulas-Siarkou C., Kalogiannidis I. et al. Conservative management of cervical pregnancy with intramuscular administration of methotrexate and KCl injection: Case report and review of the literature. In: World Journal of Clinical Cases, 2015, Vol. 3, Nr 1, pag. 81-84.
26. Prameela R.C., Dev S.V. Cervical ectopic pregnancy: 10 year experience at tertiary care hospital and current literature review. In: Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2016, N 5, pag. 734-742.
27. Raskin M.M. Diagnosis of cervical Pregnancy by ultrasound. A case report. Am J Obstet Gynecol 1978, N 130, pag. 234-235.
28. Rock J.A., Damario M.A., Ectopic pregnancy. In: TeLinde's Operative Gynaecology 9th ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2003, p. 507-536.
29. Rock J.A., Thompson J.D. In: TeLinde's Operative Gynaecology 18th ed., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pag. 523-524.
30. Rubin I.C. Cervical pregnancy. In: Surg Gynecol Obstet, 1911, N 13, pag. 625-633.
31. Samal S.K., Rathod S. Cervical ectopic pregnancy. In: J Nat Biol Med 2015, N 6, pag. 257-260.
32. Sharma A., Ojha R., Mondal. et al. Cervical intramural pregnancy: report of rare case. In: Niger Med J, 2013, N 54, pag. 271-273.
33. Singh S. Diagnosis and management of cervical ectopic pregnancy. In: Journal of Human Reproductive Sciences, 2013, Vol. 6 (4), pag. 273-376.
34. Studdiford W.E. Cervical pregnancy, Am J Obstet Gynecol, 1945, N 49, pag. 169-185.
35. Trimor-Tritsch I.E., Monteagurdo A., Mandeville E.O. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography. In: Am J Obstet Gynecol, 1997, Nr. 17, pag. 737-739.
36. Ushakov F.B., Elchalal U., Aceman P.J. et al. Cervical pregnancy: past an future. Obstet Gynecol Surv, 1996, N 52 pag. 45-59.
37. Vârtej P. Vîrtej I., Poiană C. Ginecologie endocrinologică, ediția a IV-a, editura ALL, București, 2014, pag. 461-477.
38. Weibel H.S., Alserri A., Reinhold C. et al. Multi-dose methotrexate treatment of cervical pregnancy. In: J Obstet Gynaecol Can, 2012, N 34, pag. 359-362.
39. Yitzhak M., Orvieto R., Nitke S. et al. Cervical pregnancy – a conservative stepwise approach. In: Hum Reprod, 1999, Nr 14, pag. 847-849.

Natalia Gavriiliuc<sup>1,2</sup>, Ina Palii<sup>1,2</sup>, A. Ciubotaru<sup>3</sup>, O. Repen<sup>3</sup>, Tatiana Zahariuc<sup>2</sup>, Eugenia Crivceanschi<sup>2</sup>  
**UN CAZ RAR DE COARCTAȚIE DE AORTĂ, COMPLICATĂ CU RUPTURĂ  
DE ANEURISM GIGANTIC LA COPIL – RAPORT DE CAZ**

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

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

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

SUMMARY

A RARE CASE OF AORTIC COARCTATION COMPLICATED WITH RUPTURE  
OF HUGE ANEURISM AT THE CHILD - CASE REPORT

**Key words: aortic coarctation, congenital aortopathies, children.**

*Congenital aortopathies (CAo) occupies an important place in cardiovascular pathology in children. These pathologies include: aortic stenosis (AoSt), aortic coarctation (AoCo), bicuspid aortic valve (BAV), and aortic-related genetic diseases: Marfan syndrome (MS), Ehlers-Danlos syndrome.*

*One of the most common is CoAo, which is a current medical problem with both high morbidity and severe complications that can develop instantly. It frequently develops asymptotically and is a cause of complications such as aneurism, dilation, dissection, rupture, often fatal. These patients require regular assessments in specialized centers to avoid the onset of these complications and reduce the risk of sudden death.*

РЕЗЮМЕ

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ ОСЛОЖНЁННЫЙ  
С РАЗРЫВОМ ГИГАНТСКОЙ АНЕВРИЗМЫ У РЕБЕНКА.

**Ключевые слова: коарктация аорты, врожденные аортопатии, дети.**

*Врожденные аортопатии занимают важное место в сердечно-сосудистой патологии у детей. К ним относятся: стеноз аорты (StAo), коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан и связанные с аортой генетические заболевания: синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса. Одним из наиболее распространенных является Co Ao, который является текущей медицинской проблемой как с высокой заболеваемостью, так и с серьезными осложнениями, которые могут развиваться мгновенно. Он часто развивается бессимптомно как причина осложнений, таких как аневризм, дилатация, рассечение, разрыв, часто фатальный. Эти пациенты требуют регулярных оценок в специализированных центрах, чтобы избежать возникновения этих осложнений и снизить риск внезапной смерти.*

**Introducere.** Coarctăția de aortă (Co Ao) este o malformație cardiacă congenitală critică, ce necesită o abordare terapeutică urgentă și numără 5-8 % cu o prevalență de 3 la 10 000 nou-născuți vii [3].

Datele ecocardiografice și cele ale unei TC/RMN a aortei oferă informații despre localizarea, structura și extinderea CoAo, precum și despre diametrele aortice, însă fenomenul de "run-off" diastolic este considerat cel mai sugestiv pentru un diagnostic de CoAo semnificativă [1, 7].

Criteriile de risc în aortopatiile congenitale (AoC) pentru survenirea unei complicații severe ca aneurismul cu ruptură, disecția de aortă sunt:

- diametrul aortei ascendente > 40 mm;
- bicuspidie aortică plus diametrul aortei ascendente > 40 mm;

- > 40 mm la cei cu factori de risc asociați: coarctăție de aortă operată sau nu, istoric de disecție de aortă la o rudă de gradul I, regurgitare aortică sau stenoză aortică severă fără criterii ferme de corecție chirurgicală;

- rata progresiei > 2 mm/an, diametrul aortei ascendente/suprafața corporală >2,75 cm/m<sup>2</sup> ;

- sindromul Marfan – diametrul aortei ascendente 35 mm sau 30 mm la cei cu factori de risc asociați: istoric de disecție de aortă la o rudă de gradul I, indicație de protezare valvulară aortică, rata progresiei > 2 mm/an [5, 9].

Aneurismul aortei reprezintă o patologie cu evoluție progresivă și potențial letal. Aneurismele în CoAo sunt extrem de rare la copii. Există două tipuri de aneurisme în coarctare: tip copil și tip adult [4, 8].



Tipul adult este bine cunoscut și este însoțit de ateroscleroza peretelui aortic sau de alte modificări histochimice [5, 6].

Tipul copil este împărțit în două subtipuri: subtipul unu, care apare în locul de coarctare și subtipul 2 – apare în peretele aortic în locul pre- sau postcoarctare (descriș mai jos). Tipul copil se întâlnește extrem de rar [2, 9].

### Prezentare de caz clinic.

Copilul C.V. în vârstă de 8 ani se internează în secția Reanimare chirurgicală, IMSP IM și C cu următoarele **acuze**: sindrom de impregnare infecțioasă (paliditate cu nuanță surie, astenie nemotivată, fatigabilitate, transpirații nocturne), sindrom astenovegetativ (iritabilitate, labilitate emoțională, apatie, dificultate de concentrare, tulburări de somn cu caracter polimorf, cefalee), sindrom dispeptic (lipsa poftei de mâncare, greață, senzație de vomă, abdomen balonat), sindrom algic osos, cu caracter migrator, sindrom febril prelungit, însoțit de tuse uscată frecventă, preponderent pe parcursul zilei, dispnee la eforturi mici, palpitații, slăbiciune la nivelul membrelor inferioare.

**Din istoricul bolii** : simptomatologia debutează cu semne de bronșită, care în pofida terapiei administrate în condiții de domiciliu, decurge cu agravare, fapt ce a servit drept motiv de internare a copilului în spitalul raional pentru 10 zile, unde la efectuarea examenului radiologic s-a depistat o opacifiere omogenă totală a plămânului stâng, cardiomegalie marcantă. Fiind suspectată pneumonie masivă și dată fiind dinamica negativă a stării generale a pacientei, cu lipsa eficacității terapiei administrate la nivel raional, copilul este transferat de urgență în secția Reanimare chirurgicală, IMSP IM și C. Aici este examinat în consiliu (chirurg, cardiocirurg, cardiolog, pulmonolog, imagist), fiind recomandată efectuarea aortografiei toracice prin TC. S-a stabilit diagnosticul clinic de coarctare de aortă postductală, stenozarea extrinsecă a bronhiei principale pe stânga, cu colabarea totală a plămânului stâng. Copilul a fost transferat în secția MCC, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” pentru tratament chirurgical pe indicații vitale.

**Antecedente personale fiziologice**: copil născut de la I sarcină, care a evoluat normal până la termenul de 40 săptămâni, naștere naturală, fără complicații, masa<sub>n</sub> = 2860 g, talia<sub>n</sub> = 49 cm. A fost vaccinată conform calendarului național de vaccinare.

**Anamneza patologică**: copilul nu se consideră ca frecvent bolnav. În supravegherea medicilor specialiști nu s-a aflat.

**Antecedente erodocolaterale**: frate decedat la trei zile după naștere cu MCC severă incompatibilă cu viața.

**Anamneza alergologică, epidemiologică** : neagravată.

**Dezvoltarea fizică** a copilului: m – 20 kg (percen-

tila 3), t – 122 cm (percentila 25-50), IMC – 13,4 (percentila 5), scorul Z al IMC – -1,64.

**Datele examenului clinic obiectiv** au relevat următoarele modificări: faciesul toxic, palid cenușiu, cu ochii încercânați. Tegumente palide, extremități inferioare reci. La percuția toracelui – submatitate pe dreapta, matitate pe stânga. Palpator, frează vocal accentuat. Tabloul auscultativ pulmonar relevă respirație aspră pe dreapta însoțită de crepitație accentuată, pe stânga „plămân mut”, frotație plurală bazal pe stânga (FR – 34 respirații/minut, SpO<sub>2</sub> = 94%). Tabloul auscultativ precordial a notat o atenuare a zgomotelor cardiace, suflu cardiac, sistolic accentuat în punctul aortic, cu transmitere în spate, zona scapulară. (FCC – 132 bătăi/minut). Puls absent la nivelul arterei femurale bilateral și prezent pe artera brahială bilateral. Hipertensiune la nivelul membrelor superioare (TA membrele superioare maxim înregistrată – 200/90 mm/Hg, la momentul examinării 150/80 mmHg, TA membrele inferioare – 80/50 mm/Hg – decalaj semnificativ, sugestiv pentru CoAo).

**Examele paraclinice de laborator și instrumentale** au evidențiat următoarele modificări:

- Hemoleucograma: anemie (Hb-88 g/l), leucocitoză cu deviere marcantă spre stânga (leucocite – 12,0\*10<sup>9</sup>/l, nesegmentate – 24%), în dinamică se menține anemia (Hb – 95g/l), și leucocitoza (leucocitele – 12\*10<sup>9</sup>/l), reactant de fază acută elevat (VSH – 45 mm/oră).

- Indici biochimici ai sângelui: markerii injuriei miocardului elevați (LDH – 713 U/l, CK – MB -39 U/l), reactant de fază acută elevat (PCR – 12 mg/l);

- Indicii coagulogramei: indicele protrombinic – 89%; fibrinogenul – 3,5.

- Analiza generală a urinei: reacție alcalină, prezenți urați (++)

- Radiografia cutiei toracice (proiecție frontală) : desen pulmonar intensificat, plămânul stâng prezintă o opacifiere omogenă totală cu deplasarea mediastinului spre stânga, hilul drept deformat, grilajul costal păstrat, mediobazal pe dreapta – infiltrație pneumonică cu reacția pleurei interlobare, sinusul pleural drept liber, stângul opacifiat. Concluzie: Colaps pulmonar total pe stânga. Pneumonie hilobazală pe dreapta.

- Ecografie cavitate pleurală: prezent lichid liber pe stânga pe partea anterioară ≈ 31 mm, iar pe partea posterioară, inferior de scapula ≈ 50×30 mm. În plămânul stâng la nivelul polului superior se determină o formațiune lichidiană ≈ 32×35 mm, cu pereții ≈ 5 mm, iar deasupra ei o colecție de lichid de ≈ 20 mm.

- ECG 12 derivații standard : ritm sinusal, tahicardie (FCC – 116 b/min), axa electrică cu deviere spre dreapta, cu semne de hipertrofie de ventricul drept și dereglarea proceselor de repolarizare. În dinamică: se menține tahicardia sinusală (FCC-109 b/min.), cu înrăutățirea proceselor de repolarizare.



- Eco-CG doppler color: Funcția de pompă este păstrată (FEVS – 68%). Septul interatrial bombat în atriu drept cu  $\approx 4,0$  mm. Îngroșați pereții ventriculului stâng. Sunt dilatate cavitățile stângi ale cordului. PSAP – 24 mm Hg. Prezent lichid minimal în cavitatea pericardului. Aorta descendentă îngustată  $\approx 6,0$  mm cu dilatare poststenotică  $\approx 25$  mm, flux prin aorta descendentă 4,6 m/s cu GP max - 84 mm/Hg.

MCC: Coarctăție de aortă, canal arterial permeabil?

- Conform datelor EcoCG Doppler color, au fost calculate masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) – 114,2 (percentila 95), scorul Z al masei VS – 2,6, indicele masei miocardului VS (IMMVS) – 62, 5 (percentila 95), GRPPVS – 0,42 (hipertrofie



Fig. 1. Aortografia toracică prin TC: aneurism sacciform al aortei toracice descendente, cu semne de ruptură.

S-a solicitat **consultația cardiocirurgului** pentru stabilirea tacticii de tratament. Diagnosticul stabilit: MCC. Coarctăție de aortă cu localizare tipică. Dilatare poststenotică – Aneurism aortic cu ruptură. Atelectazie totală a pulmonului stâng. Necesită tratament chirurgical de urgență.

**Tratament.** Luând în considerare datele anamnestice, datele clinice, datele paraclinice, copilul a fost trasferat de urgență în Clinică Cardiocirurgie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” pentru tratament chirurgical (pe indicații vitale) cu diagnosticul de MCC. Co Ao, forma tipică, istmică. Aneurism gigantic poststenotic al aortei descendente cu ruptură. Valvulopatie mitrală. Insuficiență de valvă mitrală gradulele I-II. Insuficiență cardiacă CF II NYHA. Atelectazia totală a plămânului stâng. Până la corijarea chirurgicală s-a recomandat și inițierea tratamentului insuficienței cardiace, asociat cu tratamentul antibacterian și cel simptomatic.

S-a efectuat intervenția chirurgicală principală: rezecția aneurismului aortei descendente cu prote-

concentrică a VS). Scorul Z aortic în funcție de suprafața corporală – 5,78 (N = -2,+2).

- Ecografie organe abdominale: hepatomegalie ușoară.

- Ecografie renală: rinichii cu ecogenitate relativ sporită, sistemul colector renal dilatat deformat bilateral.

Pentru stabilirea diagnosticului clinic s-a efectuat **aortografia toracică prin TC**, unde se prezintă date imagistice TC sugestive pentru aneurism sacciform al aortei toracice descendente, cu semne de ruptură (figura 1). Coarctăție de aortă postductală, (figura 2). Stenozarea extrinsecă a bronhiei principale pe stânga, cu colabarea totală a plămânului stâng. Pleurezie pe stânga.



Fig. 1. Aortografia toracică prin TC: Coarctăție de aortă postductală.

zarea aortei descendente. Retoracotomie. Înlăturarea cheagurilor care compresau bronhia principală stângă.

**Discuții.** Cazul dat confirmă faptul că aneurismul de aortă este o complicație severă, cu pericol pentru viață, în cadrul aortopatiilor congenitale la copii, ned diagnosticate și tratate la momentul oportun. Cunoașterea prevalenței și a rezultatelor generale pe termen lung ale bolilor congenitale aortice, în special cele cu risc de dezvoltare a aneurismelor, disecțiilor, se bazează până în prezent pe populații cu eșantion mic, atât la cei adulți cât și la vârsta pediatrică, însă cu o investigație de înaltă performanță.

Asocierea aneurismelor cu Co Ao este deja recunoscută, fiind prezente multiple publicații în literatura de specialitate. Este important să se depisteze această complicație la timp, deoarece riscul de ruptură, ulterior cu survenirea decesului este inevitabil. Aortografia toracică prin TC rămâne mijlocul principal de diagnostic. În unele cazuri, aneurismele sunt descoperite numai în timpul intervenției chirurgicale. Intervenția

echipei multidisciplinare formată de cardiolog, cardiolog, chirurg, imagiști rămâne a fi crucială la etapa de management de diagnostic și terapie la acești pacienți.

#### **Concluzie**

CoAo, complicată cu anevrism gigantic poststenoic al aortei descendente necesită un diagnostic cât mai precoce. Inițierea tratamentului suportiv cardiac pentru evitarea suprasolicitării cardiace în combinație cu tratamentul chirurgical sunt etapele esențiale în managementul acestor cazuri.

#### **Bibliografie**

1. Beaton A.Z., Nguyen T., Lai W.W., Chatterjee S., et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. In the: American journal of cardiology, 2009 103(2), pp.266-270.
2. Bonser, R.S., Ranasinghe, A.M., Loubani M., Evans J.D., et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. In the: Journal of the American College of Cardiology, 2011, 58(24), pp.2455-247.
3. Criado F.J. Aortic dissection: a 250-year perspective. In the: Texas Heart Institute Journal, 2011, 38(6), p.694.
4. Dugas A., Therasse É., Kauffmann C., Tang A., et al. Reproducibility of abdominal aortic aneurysm diam-

eter measurement and growth evaluation on axial and multiplanar computed tomography reformations. In the: Cardiovascular and interventional radiology, 2012, 35 (4), pp.779-787.

5. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. In the: Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2014, 72 (12), pp.1169-1252.

6. Evangelista A., Flachskampf F.A., Erbel R., Antonini-Canterin, F., et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. In the: European Journal of Echocardiography, 2010, 11(8), pp.645-658.

7. Gautier, M., Detaint, D., Fermanian, C., Aegerter, P., et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. In the: The American journal of cardiology, 2010, 105 (6), pp.888-894.

8. Keramati A.R., Sadeghpour A., Mani A., Chandok G. et al. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus. In the: BMC medical genetics, 2010, 11(1), p.143.

9. Opatowsky A.R., Perlstein T., Landzberg, M.J., Colan S.D., et al. A shifting approach to management of the thoracic aorta in bicuspid aortic valve. In the: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2013, 146(2), pp.339-346.

## **REVIUL LITERATURII**



© Mihaela Burac

Mihaela Burac

### **IMPACTUL ENDOMETRULUI ÎN INFERTILITATE**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)  
Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)*

Infertilitatea reprezintă una dintre problemele medico-sociale majore în majoritatea țărilor din Europa și din lume. Deși s-au realizat progrese vizibile în ultimele decenii în diagnosticul și tratamentul acestei patologii, incidența ei constituie 8-30% [7], dintre care infertilitatea feminină atinge 40-60% [30] și este în creștere continuă. În structura cauzelor infertilității feminine, patologia endometrului ocupă un loc aparte.

Endometrul este unica structură morfofuncțională care sub influența mecanismelor moleculare și neuro-endocrine avansate suferă o serie de modificări ciclice biochimice și morfologice la fiecare 28-30 zile. Modificările endometrului adecvate la nivel de țesut, celular, molecular permit să-și îndeplinească funcția sa de bază – asigurarea unei implantații de succes a ovulului fecundat, dezvoltarea corionului și embrionului.

Perturbarea structurală sau funcțională a endometrului va avea drept consecință o implantare nereușită care clinic se va manifesta prin infertilitate și pierderi perinatale [14,27].

Endometrul reprezintă un sistem multicomponent, elementele celulare ale căruia se află într-o interdependență complexă. Este unul dintre cele mai dinamice țesuturi din organism, pentru care este caracteristic schimbarea permanentă și rapidă a procesului de proliferare, diferențiere și apoptoză celulară [32]. Cauzele de bază ale patologiei endometrului sunt reglarea hormonală neadecvată, procesele inflamatorii cronice (endometrita cronică) care duc la procese degenerative în endometru cu inhibarea sensibilității acestuia către acțiunea hormonală.

Implantarea embrionului reprezintă un proces complex succesiv. Conform conceptelor moderne, un rol important în acest proces are interacțiunea reciprocă a endometrului, pe de o parte, și blastocistului - pe de altă parte. Implantarea embrionului este controlată de citokine, prostaglandine, factori de creștere, molecule de adeziune, factori celulari [30]. Succesul implantării depinde în multe privințe de calitatea embrionului precum și de starea morfofuncțională a endometrului. Perturbarea receptivității endometriale în perioada de implantare (19-22 zi, în ciclul de 28 zile) sau nesincronizarea proceselor fiziologice endometriale cu cele ale ovocitului fecundat a fost observată în așa maladie, cum ar fi endometrioza, sindromul ovarelor polichistice, afecțiuni tubare [3,17,25,36]. În literatura de specialitate se poartă discuții despre efectul posibil al fibromului uterin asupra receptivității endometrului [31]. În ultimul timp, se acordă o atenție deosebită studiului stării morfofuncționale a endometrului, precum și elucidării de noi markeri biologici secretați în fereastra de implantare. Se cercetează rolul următoarelor citokine și al factorilor de creștere: factorul inhibitor al leucemiei (LIF); interleukinele – IL-1, IL-6; factorul de creștere granulocitar-macrofag GM-CSF; factorul de creștere vasculo-endotelial VEGF; factorul de creștere beta 1 TGF- $\beta$ 1; factorul de creștere care leagă heparina HB – EGF; factorul de creștere insulin-like 1 IGF1; factorul de creștere beta 2 TGF - $\beta$  [6,16,31,34]. Unul dintre cei mai studiați biomarkeri ai ferestrei de implantare reprezintă pinopodiile. Pinopodiile sunt niște proeminențe microscopice pe suprafața apicală a celulelor epiteliale ale endometrului, care ies în afară în cavitatea uterină. Dezvoltarea pinopodiilor este dependentă de creșterea nivelului de progesteron la mijlocul fazei secretorii și, după unele studii, de expresia factorului inhibitor al leucemiei (LIF), a integrinei  $\alpha$ V $\beta$ 3 [26]. Alte studii au demonstrat rolul important al genei *HOXA 10* în apariția pinopodiilor.

Alte aspecte studiate pe larg sunt expresia receptorilor estrogenici (ER) și a progesteronului (PR), ca markeri ai receptivității endometriale. Dezvoltarea

endometrului are loc sub influența progesteronului și a estrogenului. Progesteronul este factorul primordial care asigură dezvoltarea endometrului și succesul implantării. Transformarea endometrului în faza secretorie depinde de un nivel adecvat al progesteronului ca urmare a peakului estrogenic în faza de proliferare. Nivelul progesteronului circulant are o mare variabilitate, astfel că anume mărirea nivelului de progesteron în faza luteinică, dar nu nivelul lui concret, definește receptivitatea endometrului către nidarea embrionară. Estrogenul și progesteronul acționează asupra endometrului prin receptori nucleari specifici: pentru estrogen – ER -  $\alpha$ , ER- $\beta$ , și pentru progesteron – PR-A, PR-B. Receptorii estrogenici sunt codificați de către 2 gene localizate pe cromozomi diferiți, în timp ce receptorii progesteronici se formează prin mecanisme de slicing alternativ. Expresia acestor receptori se modifică pe toată durata ciclului menstrual. În special, expresia ER -  $\alpha$ , și PR-B scade în perioada ferestrei de implantare [2,12,22]. Un alt factor cu rol important în receptivitate este reprezentantul familiei interleukinelor-6 – factorul inhibitor al leucemiei (LIF). LIF este sintetizat în diferite țesuturi și organe și joacă un rol important în reglarea sistemului reproductiv feminin [4]. Receptorii pentru LIF (LIF-R și glicoproteina gp130) sunt localizați pe suprafața blastocistului și a placentei, precum și pe suprafața epitelului glandular și superficial al stratului funcțional [10]. Interacțiunea LIF cu receptorul LIF-R declanșează o varietate de căi de semnalizare, activând funcția secretorie a endometrului, ceea ce îi asigură receptivitatea. Se presupune că LIF joacă un rol semnificativ în implantarea blastocistului și progresia sarcinii [24]. Expresia LIF este maximală în celulele epiteliale la suprafața endometrului. Nivelul acestei interleukine se modifică pe parcursul întregului ciclu menstrual, cu o expresie maximală în timpul ferestrei de implantare [10]. În prezent, LIF este cel mai studiat marker al receptivității endometriale.

Studiile internaționale cercetează pe larg asocierea infertilității cu procesul inflamator cronic endometrial [23,27,32,36]. Dacă la pacientele cu infertilitate secundară (avorturi spontane, sarcini stagnate, avorturi la cerere etc.) prezența procesului inflamator al endometrului este indiscutabilă, în caz de infertilitate primară starea endometrului este practic neinvestigată.

Actualmente, savanții cercetează diferite aspecte ale infertilității primare și secundare, cauzele acestora, particularitățile morfofuncționale, histologice, microbiologice, imunohistochimice, fiecare în parte sau în diferite combinații. Cu toate acestea, puține studii elucidează starea morfofuncțională a endometrului la femeile cu infertilitate primară [38]. Unii autori descriu apariția unei disfuncții endometriale la pacientele infertile ca un complex de modificări morfologice reversibile sau condiționat reversibile ale endometrului, care se bazează pe perturbarea mecanismelor mo-

leculare ce ulterior conduc la rezultate nesatisfăcătoare în plan reproductiv [37]. Pentru diagnosticarea stării endometrului au fost implementate o serie de metode – de la studiul morfologic, descris de Noyes, Hertig și Rock, 1950, până la aprecierea receptivității endometriale și a studiilor genomice largi.

O multitudine de studii au demonstrat rolul important al endometritei cronice în apariția disfuncției endometriale, care este însoțită de perturbarea receptivității endometrului și de patologii reproductivă.

Timp de aproape 50 de ani, a existat concepția greșită conform căreia endometrul este lipsit de invazia microbiană în absența infecției. Totodată un interes deosebit al cercetătorilor internaționali reprezintă studiile referitoare la existența și impactul microbiomului asupra diferitor stări patologice [21]. Un amplu proiect de studiu a fost inițiat de SUA (Human Microbiome Project), începând cu anul 2007 ce vine să confirme importanța acestui aspect. În cadrul acestui studiu a fost cercetată acțiunea microbiomului uman în diferite aspecte și implicațiile acestuia în fiziologia și patologia umană în toate domeniile, inclusiv în ginecologie. S-a stabilit că factorul cauzal important al disfuncției endometriale în infertilitate este reprezentat de microbiomul endometrial [8,11,13,19,20,28].

Definirea comunităților microbiene în diferite organe ale corpului prin tehnici de secvențiere a ADN-ului microbial a fost posibilă datorită progreselor recente în genomică și bioinformatică. Astfel că în ultimul deceniu au fost studiate și implementate în practica medicală metode de studiu cu amplificarea ADN-ului prin modificări ale reacției de polimerizare în lanț (PCR). Organele și țesuturile care se credea că sunt sterile, cum ar fi tractul urinar inferior, placentă, pot fi gazdă a bacteriilor comensale în absența infecției, iar tractul reproductiv feminin superior nu este o excepție [1,33]. Sunt studii care au examinat probe de fluid endometrial și vaginal și au demonstrat invazia microbiană a endometrului, precum și faptul că microbiomul endometrial este în mare parte, dar nu exclusiv, asemănător cu cel vaginal și este compus din diferite microorganisme (în special *Lactobacillus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* și *Enterobacter* spp.) care afectează rezultatele reproductivă [15]. Pe baza lucrărilor date s-a impus necesitatea studierii anumitor teorii privind mecanismele care stau la baza implantării reduse în cazul microbiomului endometrial patologic precum și a influenței acestuia asupra sistemului imunitar al gazdei, modificărilor morfologice în endometru. De asemenea se cercetează acțiunea unor factori și maladii asociate cum sunt: contracepția, terapiile hormonale, antibioticele, bolile cronice, tulburările locale ale tractului reproductiv feminin, stresul, indicele de masă corporală, vârsta.

Rezultatele studiilor au arătat că disfuncția endometrială este asociată cu expresia anormală a mai multor factori (citokine, interleukine, factori vasculo-

endoteliali, etc.) [29,39], precum și cu endometrita cronică [40]. Termenul de “disfuncție endometrială” cel mai bine redă esența modificărilor patologice ale endometrului. Diagnosticarea lor la timp și aplicarea unor măsuri de tratament complex contribuie la restabilirea stării fiziologice a endometrului. În practica clinică, studiul histologic al endometrului este o verigă importantă în diagnosticul disfuncției endometriale. Principalele indicații pentru studiul histologic al endometrului sunt: manifestări clinice ale disfuncției endometriale (infertilitatea primară), endometrul morfofuncțional modificat (polipi glandulari, nodul miomatos submucoasă, etc.) [3,5]. Cu toate că examenul histologic are o istorie îndelungată, principiile investigațiilor histologice s-au modificat semnificativ în ultimii ani datorită implementării noilor tehnologii de microscopie. Astfel, histologia rămâne o investigație indispensabilă și informativă în practica medicală generală și, în special, cea ginecologică, fiind un standard de investigare a endometrului. Biopsia Pipelle, aspirația și raclajul cavității uterine sunt principalele metode de investigare a endometrului. Pentru studiul histologic al disfuncției endometriale în infertilitate este recomandată biopsia endometrială Pipelle cu descrierea următoarelor aspecte: prezența sau absența modificărilor inflamatorii, corespunderea stării endometrului cu ziua ciclului menstrual, starea glandelor, stromei, componentului vascular etc [9,35]. Opiniile cercetătorilor referitoare la perioada ciclului menstrual potrivită recoltării biopsiei, cu investigarea histologică și imunohistochimică, pentru diagnosticul stării morfofuncționale a endometrului sunt contradictorii. Se recomandă efectuarea biopsiei în prima fază a ciclului menstrual (8-11 zi), pentru diagnosticarea disfuncției endometriale și a markerilor inflamatorii atunci când în stroma endometrială este observată cea mai redusă cantitate de celule imunocompetente [38,39].

Actualmente, ca o completare a metodelor histologice convenționale, pentru precizarea anumitor markeri sau patologii se efectuează investigațiile imunohistochimice [3,18,25]. Imunohistochimia este o metodă de identificare a unităților celulare necunoscute prin marcarea lor cu anticorpi specifici. Studiul imunohistochimic al endometrului include evidențierea unor serii de markeri caracteristici pentru diferite patologii, de la cele reproductivă până la oncologice. Pentru disfuncția endometrială sunt specifici anumiți markeri ai inflamației ca: limfocitele T citotoxice (CD8 +), T-helper (CD4 +), limfocitele B (CD20 +), plasmocitele (CD138 +). Studiile actuale demonstrează importanța și specificitatea plasmocitelor (CD 138+) în procesul inflamator cronic al endometrului ca un standard de aur în diagnosticul disfuncției endometriale [18]. Diagnosticul este stabilit prin evaluarea rezultatelor histologice și imunohistochimice, care trebuie să reflecte în mod obligatoriu starea endometrului conform zilei



cicului menstrual, prezența sau absența endometritei cronice, potrivirea imaginii histologice.

Aceste date vin să confirme conceptul conform căruia prezența unui mediu uterin suboptimal este un factor primordial nu doar într-o concepție ineficientă, dar și al unei diferențieri trofoblastice și placentării anormale. Elaborarea de noi intervenții de diagnostic și terapeutice ar putea implica tratamente farmacologice pentru restabilirea factorului endometrial în preconcepție. Relația dintre aparatul receptor, sistemul imunitar, microbiomul endometrial și succesul sau eșecul implantării rămâne neelucidată. Deși sunt date certe că acestea au un rol major în implantare, cunoștințele actuale referitoare la fiziologie cât și fiziopatologie, rămân incomplete, ceea ce impune necesitatea studiilor ulterioare.

#### **Bibliografie:**

**1. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J., Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al.** Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4: e1602. harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6: 237ra65.

**2. Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, Kukushkina V, Saare M, Velthut-Meikas A, Krjutškov K, Aghajanova L, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K, Giudice L, Simón C, Salumets A.** Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci Rep.* 2017 Aug 30;7(1):10077. doi: 10.1038/s41598-017-10098-3.

**3. Bouet PE, El HH, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C.** Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106–10.

**4. Camargo-Díaz F, García V, Ocampo-Bárceñas A, González-Marquez H, López-Bayghen E.** Colony stimulating factor-1 and leukemia inhibitor factor expression from current-cycle cannula isolated endometrial cells are associated with increased endometrial receptivity and pregnancy. *BMC Womens Health.* 2017 Aug 22;17(1):63. doi: 10.1186/s12905-017-0418-7.

**5. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J.** Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):152–6.

**6. Cecilia T., Valdes M.D., Amy M.D., Schutt M.S., and Carlos Simon, M.D., Ph.D.** Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* Vol. 108, No. 1, July 2017.

**7. Danielle G., Tsevat BA; Harold C., Wiesen-**

**feld, MD, CM; Caitlin Parks, MD; Jeffrey F. Peipert, MD, PhD.** Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* January 2017.

**8. Eric Jauniaux, Professor, University College London, Uk And Federico Prefumo.** The search for the ideal microbiota in human reproduction. 2017. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

**9. Ettore Cicinelli, M.D., Dominique De Ziegler, M.D., Roberto Nicoletti, M.D., Giuseppe Colafoglio, M.D., Nicola Saliani, M.D., Leonardo Resta, M.D., Donatella Rizzi, Ph.D., and Danila De Vito, M.D.** Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertility and Sterility*. Vol. 89, No. 3, March 2008

**10. Franasia JM, Holoch KJ, Yuan L, et al.** Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus  $\alpha\beta 3$  testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1724-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.

**11. Franasia JM, Scott RT.** Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2015; 104:1364-71

**12. Gao Y, Hong X, Wang Z, Zhu Y.** Endometrial receptivity and conception outcome among women with light menstrual bleeding of unidentified etiology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Sep 30. doi: 10.1002/ijgo.12335.

**13. Ido Sirota, MD, MHA, Shvetha M. Zarek, MD, and James H. Segars, MD.** Potential Influence of the Microbiome on Infertility and Assisted Reproductive Technology. *Semin Reprod Med.* 2014 January; 32(1): 35–42. doi:10.1055/s-0033-1361821.

**14. Inhorn M, Patrizio P.** Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015; 21:411-26.

**15. Inmaculada Moreno, Ph.D. and Jason M. Franasia, M.D., T.S. (A.B.B.).** Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril.* Vol. 108, No. 1, July 2017.

**16. Jason M. Franasia, M.D., T.S. (A.B.B.) and Richard T. Scott, M.D., H.C.L.D./A.L.D. (A.B.B.).** Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. *Fertil Steril.* Vol. 107, No. 6, June 2017.

**17. Khan K, Fujishita A, Kitajima M, et al.** Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(11):244656. doi: 10.1093/humrep/deu222.

**18. Kitaya K., Yasuo T.** Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66: 410–5.

**19. Linda C. Giudice, MD, PhD.** Challenging dogma: the endometrium has a microbiome with functional consequences. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* December 2016: 682-683.



20. **Lois A. Salamonsen, Ph.D., Tracey Edgell, Ph.D., Luk J. F. Rombauts, M.D., Ph.D., Andrew N. Stephens, Ph.D., David M. Robertson, Ph.D., Adam Rainczuk, Ph.D., Guiying Nie, Ph.D. and Natalie J. Hannan, Ph.D.** Proteomics of the human endometrium and uterine fluid: a pathway to biomarker discovery. *Fertility and Sterility®* Vol. 99, No. 4, March 15, 2013 . 1086-1092.
21. **Pelzer E, Willner D, Huygens F, Buttini M.** Is diversification of the endometrial microbiome significant for reproductive success? *Placenta* 2015; 36: A1eA60
22. **Valdes CT, Schutt A, Simon C.** Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* 2017 Jul; 108(1):15-18. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.033.
23. **Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP.** The microbiome of the urinary tract: a role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 81-90
24. **Wong TT.** Effects of specific and prolonged expression of zebrafish growth factors, *Fgf2* and *Lif* in primordial germ cells *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;30(1):347-51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.014.
25. **Yu-qing Chen, Rui-li Fang, Yuan-na Luo and Can-qiao Luo.** Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Women's Health* BMC. 2016. 16:60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3.
26. **Zhang Qiong, M.D., Hao Jie, M.D., Wang Yonggang, M.D., Xu Bin, M.D., Zhao Jing, M.D., and Li Yanping, Ph.D.** Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* Vol. 108, No. 3, September 2017.
27. **Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др.** Клинико - морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015. Т.67. № 6. С17–25.
28. **Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М.** Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65. №4. С. 6-14.
29. **Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., Воробьева Е. Е., Хелашвили И. Г., Мирошниченко Л. Е.** Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Уральский медицинский журнал.* 2013, 109 (4): 60–4.
30. **Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В., Маланина Е.Н., Бодасаров А.Ю., Вознесенская Н.В.** Эффективный молекулярный метод оценки тяжести дисфункции эндометрия при бесплодии и невынашивании беременности. *Проблемы репродукции,* 6, 2016. doi: 10.17116/gergo201622658-65.
31. **Кравчук Я.Н., Калугина А.С..** Оценка рецептивности эндометрия с помощью биомаркеров. // *Журнал акушерства и женских болезней.* ТОМ LXI ВЫПУСК 6/2012. УДК: 618.177-089.888.11: 618.145-07.
32. **Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В.** Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА* 4, 2017. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717425-32>
33. **Назарова В. В.** Микробиота влагалища при физиологическом микробиоценозе и при бактериальном вагинозе. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. 62. №5. С. 66-74.
34. **Пономаренко К.Ю.** Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2017. – Т. 66. – No 4. – С. 90–97. doi: 10.17816/JOWD66490-97
35. **Сухих Г. Т. Шуршалина А. В.** Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
36. **Тапильская Н. И., Карпеев С. А., Кузнецова И. В.** Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология.* 2014; 1: 104–9.
37. **Толибова Г.Х.** Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65. №6. С. 52–60.
38. **Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А.** Эндометриальная дисфункция: алгоритм клиноморфологического исследования: учебное пособие для врачей. СПб., 2016.
39. **Шалепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М.** Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65. №4. С. 65–75.
40. **Яковчук К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Дига М.А., Аникин С.С., Симачева С.А.** Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию. *Российский вестник акушера-гинеколога* 5, 2016: 37-41.

Iu. Dondiuc<sup>1</sup>, Mihaela Burac<sup>2</sup>, Alina Ușanli<sup>1</sup>  
**CONGRESUL XVIII INTERNAȚIONAL AL FEDERAȚIEI RUSE "MAMA ȘI COPILUL"**  
**MOSCOVA, 27-29 SEPTEMBRIE 2017**

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

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

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

2. *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

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

În perioada 27-29 septembrie 2017, la Moscova, Federația Rusă a avut loc al XVIII-lea Congres Internațional "Mama și Copilul". Acest eveniment a întrunit experți internaționali, savanți de valoare, clinicieni și lectori invitați atât din Federația Rusă, cât și din străinătate, care au împărtășit cunoștințele lor în domeniul tehnologiilor, inovațiilor și al măsurilor de prevenire a stărilor patologice în toate aspectele sănătății femeii.

Congresul „Mama și Copilul” a inclus o varietate de sesiuni paralele plenare și secționale, seminare interactive, mese rotunde, analize clinice efectuate de experți. Mai mult de cinci sute de rapoarte au răsunat în cadrul unui program științific de trei zile al congresului, abordând următoarele probleme actuale ale perinatologiei: reducerea morbidității și mortalității materne și infantile, diagnosticul prenatal, prognosticul și tratamentul sindroamelor obstetricale mari și ale stărilor de urgență, posibilitățile de diagnostic molecular și tratament epigenetic în obstetrică, ginecologie, neonatologie, probleme demografice ale sănătății reproductive a femeilor și planificarea familiei, aspectele avortului spontan și ale nașterilor premature, infecțiile în obstetrică, ginecologie, neonatologie, tehnici noi în chirurgia fetală, tehnologii noi de diagnostic și tratament al tumorilor benigne ale sistemului reproductiv, ginecologia endocrinologică, patologia glandei mamare, infertilitatea în cuplu, etc..

În deschiderea Congresului a luat cuvântul academicianul Suhih G.T. (Moscova, Rusia), care a subliniat faptul că în Federația Rusă este în continuă creștere durata de viață, natalitatea atingând nivelul de 12,9 în anul 2016, iar mortalitatea maternă și neonatală prezintă indici minimali, respectiv 8,3 la 100000 nou-născuți (NN) vii și 6,0 la 1000 NN. În structura mortalității neonatale, indiferent de termenul de gestație, a prevalat hipoxia fetală și asfixia nou-născutului – 58%, malformațiile congenitale – 20,2%, infecția intrauterină – 10,4%, boala hemolitică a NN – 0,5% și alte cauze, printre care

trauma obstetricală, hemoragiile intraventriculare – 10,8% etc. Raportorul Baibarina E.N. (Moscova, Rusia) a atras atenția participanților asupra realizărilor și problemelor existente în ocrotirea sănătății femeilor și copiilor menționând faptul că în Federația Rusă în anul 2016 au avut loc 1 mln 893 mii nașteri, dintre care rata operației cezariene a variat între 16 – 27%, iar în centrele perinatologice mari ajung până la 40-50 %. Rata nașterilor obținute prin FIV este în creștere în ultimii 10 ani și reprezintă 2,2% din numărul total de nașteri. Președintele FIGO, prof. Purandare C.N. (India) a menționat, în discursul său, necesitatea comunicării interdisciplinare pentru atingerea progresului în cercetările științifice cu utilizarea tehnologiilor moderne. De asemenea, a menționat rolul schimbărilor epigenetice în patogeneza sindroamelor obstetricale mari și a diagnosticului molecular al acestora.

O sesiune aparte în plenara forumului a fost consacrată managementului serviciului perinatal (managementul organizării asistenței medicale mamei și copilului); în cadrul ei au fost abordate preponderent problemele mortalității materne – indicatorul principal ce caracterizează starea serviciului de asistență medicală destinată mamei și copilului, dar și a sistemului de sănătate în general. În luările lor de cuvânt specialiștii în domeniu: Pestrikova T. (Habarovsk, Rusia), Mihailov A. (Sankt-Petersburg, Rusia), Dondiuc I. (Chișinău, Moldova) au relatat că, în pofida progresului semnificativ atins de către unele țări în cadrul realizării Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului (1990-2015), nu a fost pe deplin atinsă ținta propusă de reducere cu 2/3 a deceselor materne către anul 2015.

În concluzie, s-a ajuns la consensul că sunt necesare eforturi considerabile și în continuare pentru ameliorarea nivelului mortalității materne încă destul de înalt în țările din spațiul postsovietic. În acest scop, trebuie realizate obiectivele noi ale comunității mondiale în cadrul inițiativei globale de Dezvoltare Durabilă până în anul 2030, aprobată de 170 de țări

și teritorii, care prevede lichidarea deceselor materne legate de sarcină și naștere.

Pe parcursul programului Congresului au fost prezentate și alte comunicări interesante, ce au abordat tema sarcinii cu risc sporit. Și-au expus opiniile experții de talie internațională acad. Makatsarya A.D. (Moscova, Rusia), prof. Podzolkova N.M (Moscova, Rusia), care au evidențiat particularitățile administrării progesteronului la pacientele cu trombofilii, tromboembolii în anamneză, au expus algoritmul terapiei complicațiilor în sarcina cu termen mic.

S-a acordat o atenție deosebită măsurilor de pregătire preconcepțională, anume metodelor citogenetice, genetice și moleculare în screeningul cuplurilor înainte de sarcină pentru depistarea trombofiliilor și anomaliilor cromozomiale (Krecetova L.V., prof. Tetrushvili N.K., Moscova, Rusia). Autorii s-au referit la multe stări patologice (trombofilii, infecții, patologii extragenitale etc.), care pot și trebuie să fie diagnosticate și prevenite înainte de survenirea sarcinii. Prin măsurile întreprinse se va optimiza tratamentul și profilaxia acestor maladii la pacientele din grupul de risc.

Două sesiuni plene au avut ca temă stările hipertensive în sarcină, în particular preeclampsia (acad. Strijakov A.N., prof. Ignatko I.V., Moscova, Rusia). Cele mai importante aspecte evidențiate în discuții au fost diagnosticul precoce al acestei stări prin determinarea predictorilor moleculari ca: ADN fetal, micro ARN, polimorfismul genelor sistemului reninangiotensină, care se modifică considerabil în ser la pacientele cu această patologie. În opinia autorilor factorii de risc în preeclampsie sunt: anamneza eredocolaterală agravată a gravidei prin hipertensiune familială, hipertensiunea arterială cronică, obezitatea, anamnezic complicat cu infertilitate, preeclampsia, nașteri premature și decolarea prematură a placentei. Riscul preeclampsiei crește considerabil în sarcina multiplă și sarcina obținută prin programele de reproducere medicală asistată (FIV). Rolul microangiopatiei trombotice în dezvoltarea preeclampsiei severe, sindromului HELLP, sindromului antifosfolipidic sever, patogeniza insuficienței multiple a organelor au fost reflectate în raportul acad. Makatsariya A.D. Autorii au prezentat propriile date privind diagnosticul și tratamentul microangiopatiilor.

În cadrul Congresului s-a desfășurat a VII-a Conferință științifico-practică privind pierderile de sarcină (avorturi spontane, avorturi spontane recurente, nașterile premature) ca problemă socială. Președintele FIGO Purandare C.N., a analizat tendințele internaționale privind profilaxia și tratamentul avortului spontan recurent, rolul factorului preimplanțat (PIF) ca un biomarker universal al supraviețuirii embrionului, al nașterilor premature și al sarcinilor cu risc sporit. Au fost discutate principiile actuale în pregătirea preconcepțională și susținerea

gestagenică, conduita sarcinilor în termen mic la pacientele cu avort spontan recurent, de asemenea tratamentul medicamentos și fizioterapeutic în sarcina la termen mic, interacțiunile imune și hormonale (Stepanova E.O., Moscova, Rusia), utilizarea metodelor de imunocitoterapie (Bespalova O.N., Moscova, Rusia), prevenirea patologiei extragenitale în timpul sarcinii prin cooperarea cu specialiști din diverse domenii. O serie de rapoarte din cadrul conferinței au avut ca temă probleme ale chirurgiei fetale. Kurter M.A. și coautorii (Moscova, Rusia) au descris tehnicile de corecție chirurgicală intrauterină a spinei bifide, iar Kostiukov K.V. și Gladkova K.A. (Moscova, Rusia) s-au axat asupra sarcinii gemelare monocoriale agravate prin retenția în dezvoltare a unui făt, sindromul transfuzor-transfuzat etc..

Două sesiuni plene și câteva secționale au dezbătut problemele actuale de ginecologie: infertilitatea în cuplu, endometrioza, sindromul ovarelor polichistice, infecțiile și microbiocenoza tractului genital inferior și celui superior, anomaliile de statică, menopauza, patologia oncologică a colului uterin, uterului și glandelor mamare.

În cadrul secțiunii plene dedicată impactului endometriozei în infertilitate, au prezentat interes deosebit datele raportate de către Kalughina A.S. (Sankt-Peterburg, Rusia) referitoare la păstrarea maximală a fertilității și a rezervei ovariene în cazul chisturilor endometriale ovariene, una din metode fiind utilizarea matricelor hemostatice (prof. Bejenari V.F., Sankt-Peterburg, Rusia), cu ligaturarea ulterioară a țesutului ovarian sănătos. A fost argumentată superioritatea metodei suturării țesutului ovarian în cazul patologiei date, față de aplicarea coagulării bipolare sau argono-plasmatică. Toate aceste metode trebuie neapărat însoțite de tratament hormonal postoperator. Unele comunicări științifice au avut ca temă infecțiile cronice și cele acute ale organelor genitale inferioare și celor superioare, în special endometrita cronică. Prof. Malțeva L.I. a prezentat date referitoare la etiopatogeneza acestei patologii, dar și privind tratamentul epigenetic care este necesar de administrat timp de minimum 3 luni. Un interes aparte au trezit lucrările despre patologia oncologică a colului uterin. S-au pus accentele pe metodele de profilaxie, screening și diagnostic al leziunilor precanceroase și canceroase precum și pe tratamentul acestora (Bairamova G.R., Moscova, Rusia; Podina N.V., Stavropol, Rusia).

Mai mulți raportori (Andreeva E.N., Hamoshina M.B., Grishin I.I., Moscova, Rusia) s-au referit în prezentările lor la metodele de conduită a pacientelor cu infertilitate, celor în menopauză și cu prolapsul organelor genitale.

În cadrul show-room-ului științific a avut loc congresul ecografistilor la care s-au abordat principiile moderne ale diagnosticului ultrasonografic și imagistic în obstetrică, ginecologie și perinatologie. Docto-

rul Dan V. Valsky (Israel) a analizat rolul principiilor dopplerometriei în obstetrică și metodologia investigației, iar prof. Cristoph Lees (Londra, Marea Britanie) s-a referit la tendințele diagnosticului prenatal modern. Un interes deosebit au prezentat rapoartele privind aspectele diagnosticului intrauterin al anomaliilor congenitale cardiace, anomaliile cordonului ombilical, placentei și sistemului nervos central (Philippe Jeanty, Tennessee, USA; Feodorov E.V., Moscova, Rusia; Abramean M.A., Moscova, Rusia). Teme cum sunt aspecte moderne ale diagnosticului ultrasonografic al rezervei ovariene, aplicarea ultrasonografiei în permeabilitatea tubară și a cavității uterine, în depis-

tarea tumorilor ovariene, endometriozei au fost dezbătute de către Grynberg M. (Paris, Franța), Gus A.I. (Moscova, Rusia), Sladkyavicius P. (Malmö, Suedia).

Astfel, Congresul ”Mama și Copilul” a abordat unele dintre cele mai importante și actuale probleme în dezvoltarea perinatologiei și tendințele viitoare în acest domeniu, ce au fost discutate de către specialiști de talie internațională. Interacțiunea componentelor științifice, academice și clinice a conferit acestui Congres statutul de platformă internațională unică pentru un schimb eficient de experiență și cunoștințe în domeniu.