

1(61) ■ 2014

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

ARTICOLE ORIGINALE

Ivanov D.O., Shabalov N.P.

К ВОПРОСУ О СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ
ОТВЕТЕ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

3

ORIGINAL PAPAERS

Ivanov D.O. , Shabalov N.P.

DIVERSITATEA RASPUNSULUI INFLAMATOR SISTEMIC
IN SEPSIS NEONATAL.

10

V.G. Dubinina, A.I. Ribin, O.V. Cuznetova, M.A. Lisenco
SYSTEMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH
PLATINOREZISTENT OVARIAN CANCER

15

A.S. Zicov, E.N. Bachman, I.A. Moghilevchina
PREMATURE RUPTURE
OF THE MEMBRANES DIAGNOSIS.

20

V. Pădure, I. Opalco

THE INFLUENCE OF LATENCY PERIOD ON MATERNAL
AND FETAL OUTCOMES WHERE PREMATURE BIRTHS
COMPLICATED BY PREMATURE RUPTURE
OF THE AMNIOTIC MEMBRANES.

26

Svetlana Jubîrcă

SOME MEDICO-SOCIAL ASPECTS
OF JUVENILE PREGNANCIES AND BIRTHS
IN MOLDOVA IN THE LAST FIVE YEARS.

35

**Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu,
Vitalie Scurtu, Iuliana Holban**
INHERITED THROMBOPHILIA AND
REPRODUCTIVE PATHOLOGY

40

**Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu,
Vitalie Scurtu, Iuliana Holban**
HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND
REPRODUCTIVE PATHOLOGY

47

**Victoria Hlistun, Natalia Șirocova, Natalia Ușurelu, V. Egorov,
Angela Parii, Angela Muntean, Victoria Racilă, Victoria Sacară**
GENES PHASE II (GSTM1, GSTT1, GSTM1) OF THE
DETOXIFICATION OF XENOBIOTICS
IN MOLDAVIAN WOMEN WITH REPRODUCTIVE LOSSES

52

Svetlana Diacova

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT OF OTITIS MEDIA WITH
EFFUSION IN CHILDREN SVETLANA DIACOVA

В.Г. Дубинина, А.И. Рыбин, О.В. Кузнецова, М.А. Лысенко
ДИЗРЕГУЛЯЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ
ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

А.С. Зыков, Е.Н. Бачман, И.А. Могилевкина
ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА
ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

V. Pădure, I. Opalco
INFLUENȚA DURATEI PERIOADEI ALICHIDIENE ASUPRA
REZULTATELOR MATERNE ȘI FETALE ÎN CAZUL
NAȘTERILOR PREMATURE COMPLICATE CU RUPERA
PREMATURĂ A PUNGII AMNIOTICE

Svetlana Jubîrcă
UNELE ASPECTE MEDICO-SOCIALE ALE SARCINILOR
ȘI NAȘTERILOR JUVENILE
ÎN REPUBLICA MOLDOVA 2008-2012.

**Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu,
Vitalie Scurtu, Iuliana Holban**
TROMBOFILIA EREDITARĂ ȘI
PATOLOGIA REPRODUCTIVĂ

**Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu,
Vitalie Scurtu, Iuliana Holban**
HIPERHOMOCISTEINEMIA ȘI
PATOLOGIA REPRODUCTIVĂ

**Victoria Hlistun, Natalia Șirocova, Natalia Ușurelu, V. Egorov,
Angela Parii, Angela Muntean, Victoria Racilă, Victoria Sacară**
GENELE DE FAZA A II-A (GSTM1, GSTT1, GSTP1)
A DETOXIFICĂRII XENOBIOTICELOR LA FEMEI CU
PIERDERI REPRODUCTIVE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Svetlana Diacova
OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI OTITEI
MEDII EXSUDATIVE LA COPII

Danilov Lucian
PARTICULARITĂȚILE FLOREI MICROBIENE ÎN PATOLOGII-
LE INFLAMATORII ACUTE ȘI
CRONICE OROFARINGIENE LA COPII

55

Danilov Lucian
PECULIARITIES OF MICROBIAL FLORA IN ACUTE AND
CHRONIC INFLAMMATORY
OROPHARYNGEAL PATHOLOGIES IN CHILDRENE.

REVISTĂ LITERATURII

REVIST OF THE LITERATURE

**Mariana Sprincean, Elena Halabudenco, Natalia Barbova,
Ana Mișina, Tatiana Samoilenco**
SINDROMUL KLINEFELTER – PARTICULARITĂȚILE
POLIMORFISMULUI CLINIC ȘI CITOGENETIC

61

**Mariana Sprincean, Elena Halabudenco, Natalia Barbova,
Ana Mișina, Tatiana Samoilenco**
PECULIARITIES OF CLINIC AND CYTOGENETIC
POLYMORPHISM OF KLINEFELTER SYNDROME

Aliona Lupașcu., Ludmila Ețco., V. Petrov.
ADMINISTRAREA ANTENATALĂ A SULFATULUI DE MAG-
NEZIU CA NEUROPROTECTOR ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ.

66

Aliona Lupașcu., Ludmila Ețco., V. Petrov.
ANTENATAL NEUROPROTECTIVE ADMINISTRATION OF
MAGNESIUM SULPHATE IN PRETERM BIRTHS

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

S.Gladun, I. Opalco
METODE ENDOSCOPICE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI
TRATAMENTUL INFERTILITĂȚII LA FEMEI

70

S.Gladun, I. Opalco
ENDOSCOPIC METHODS IN THE DIAGNOSTIC AND
TREATMENT OF FEMALE INFERTILITY

I. Opalco, Diana Madan
MARCHERII BIOCHIMICI CA FACTORI DE PREDICȚIE
ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ

75

I. Opalco, Diana Madan
BIOCHEMICAL MARKERS FOR THE PREDICTION
OF PRETERM BIRH

INFORMAȚII SCURTE

SHOT INFORMATION

Carauș, M. Moldovanu
NAȘTEREA ÎN PREZENTAȚIE PELVINĂ

80

Carauș, M. Moldovanu
LABOUR IN BREECH BIRTH



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

Honorary Chairman of the editorial board – prof. **GLADUN Eugen**, doctor habilitate in medical sciences, corresponding member of the Academy of Sciences of Moldova (ASM)
Executive Chairman of the editorial board - prof. **STRATULAT Petru**, doctor habilitate in medical sciences, Director on Research, Innovation and Technological Transfer of the Mother and Child Institute (MCI);
Vice President - **GAȚCAN Stefan**, M.D., General director of the MCI
Vice President - prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU "N. Testemițanu"
Responsible Secretary - **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Cojocarua Ala, Sacară Victoria, Paliu Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Ețco Ludmila, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suih Ghenadie (Russia); Stamatina Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Zaporozhan Vladimir (Ukraine); Uvarova Elena (Russia); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Anstacilis Aris (Greece); Jan Carlo di Renzo (Italy); Caganov Boris (Russia); Ivanov Oleg (Russia); Aprodu S.Gabriel (Romania); Șifman Efim (Russia); Valiulis Alghis; Rusnac Tudor (Russia); Gardosi J. (Great Britain); Șunico Elizaveta (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Covanova Natalia (Russia); Apostolis Athanasiadis (Greece); Nejele Dvazdiene (Lithuania); Grepe Natalia (Russia).

Adresa redacției:

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

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

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

Ivanov D.O.¹, Shabalov N.P.²**DIVERSITY OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN NEONATAL SEPSIS**¹- Federal Center of blood, heart and endocrinology by V.A. Almazov, St-Petersburg, Russia²- Military Medical Academy, St-Petersburg, Russia**SUMMARY****DIVERSITY OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN NEONATAL SEPSIS.**

Key words: SIRS (systemic inflammatory response syndrome), “hypoergic”, “hyperergic” variants of neonatal sepsis.

A survey of 94 infants of the first week of life was made. The “A” group was presented by newborns who had hypoergic variant of sepsis (17 preterm newborns with the gestational age >32 weeks and 11 term newborns). The “B” group was presented by newborns who had hyperergic sepsis (16 preterm infants with the gestational age >32 weeks and 27 term infants). The group of comparison was comprised by 23 newborns with acute pneumonia. The following lab-tests were made: level of 12 acute-phase proteins, IgG, IgM, IgA; levels of STG, TTG, T3, the analyses of leukocyte formula, four leukocyte indexes of reactivity.

On the bases of obtained data patterns of 2 lab-clinical variants of the SIRS were suggested. Pattern SIRS in hypoergic variant of sepsis is a deficient condition with prevalence of proteases in the spectrum of mediators against hypothyroidism of septic genesis. Pattern SIRS in hyperergic variant of sepsis – is a “cytokine storm” with maintained hormonal provision of protein-synthetic processes and immunity.

РЕЗЮМЕ**К ВОПРОСУ О СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ОТВЕТЕ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ**

Обследовано 94 ребенка первой недели жизни. Группу «А» составили новорожденные с гипоэргическим вариантом сепсиса (17 недоношенных со сроком гестации >32 недель и 11 доношенных). Группа «В» - новорожденные с гиперэргическим вариантом сепсиса (16 недоношенных со сроком гестации > 32 недель и 27 доношенных). Группа сравнения представлена 23 новорожденными с острой пневмонией.

Лабораторное обследование включало определение уровней 12 белков острой фазы, IgG, IgM, IgA, уровней СТГ, ТТГ, Т3, анализ лейкоцитарной формулы с определением 4 лейкоцитарных индексов реактивности.

На основании полученных данных было выделено 2 клинико-лабораторных варианта SIRS.

Характер SIRS при гипоэргическом варианте сепсиса — дефицитное состояние с преобладанием протеаз в спектре медиаторов и гипотиреозидизм септического генеза.

SIRS при гиперэргическом варианте сепсиса — это «цитокиновый шторм» с сохранением гормонального обеспечения процессов белкового синтеза и иммунитета.

Introduction. Systemic inflammatory response syndrome-(SIRS) is the pathogenetic basis of sepsis [1]. The neonatal SIRS developed in particular immunological status of newborn, birth stress and more often in premature i.e. initially immunodeficiency organism.

Years of research in the field of neonatal sepsis led us to the conclusion that there are at least 2 variants of sepsis. Initially by complex survey of children on 27 hemostatic parameters we were able to identify objective criteria to differentiate two patterns of DIC

- “decompensated” and “overcompensate” for neonatal sepsis [2]. Comparison of these data with the full range of clinical and laboratory data made it possible to formulate the concept of 2 clinical-laboratory variants of neonatal sepsis, “hypoergic” and “hyperergic” [3-5].

The **aim** of this study was to formulate a pattern of 2 clinical-laboratory variants of SIRS in neonatal sepsis on the basis of acute phase proteins spectrum, immunological parameters, hormonal profile, indexes of cellular reactivity. This fact would help to create an

appropriate "patterns of blood" in combination with the previously formulated pattern of DIC- syndrome.

Methods. We examined 71 newborns with sepsis occurred in the first week of life in the dynamics of pathological process (from 2 to 14 times). There were 28 children with hypoergic variant "A" (17 of them were preterm with gestational age > 32 weeks) and 43 with hyperergic variant «B» - (including 16 preterm newborns with gestational age > 32 weeks). Mortality rate in variant "A" was 63,1% and in variant «B» – 13,7%. A comparison group was comprised by infants with neonatal pneumonia - 23 children. Normative data for all hemostatic parameters were obtained and published previously [6].

Research methods included the determination of platelet hemostasis: platelet count and assessment of their functional activity, studied by two methods: microscopic and using aggregometer. Microscopic identification was performed by the method of aggregation O'Brein JR (1963) modified by Chumakova GN, et al. (1987). As agregants were used ADP (Calbiochem Behring Corp.), epinephrine (Calbiochem Behring Corp.), ristocetin. To evaluate the dynamic properties of the platelet aggregometer "THROM-LITE 1006" was also used. Platelet counts were determined by two methods: phase-contrast microscopy and in some cases with an automatic counter.

All parameters of coagulation hemostasis were determined using reagents of Behring company (Germany). Tests of overall coagulation: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) batroxobin time (BT) were measured by enzymatic method. The contents of fibrinogen (FG), fibronectin (FN), antithrombin III (AT-III), C1-inhibitor (C1-IN), a1-antitrypsin (a1-AT), a2-macroglobulin (a2-MG), **a-fetoprotein (a-FP)**, plasminogen (PG) were investigated by direct radial immunodiffusion. The level of von Willebrand factor

(vWF) was determined by agglutination of standard lyophilized platelets. The concentrations of FG, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII coagulation factors and protein C (Prot. C) and high molecular kininogen (CMC) were determined by enzymatic method. Determination of factor XIII was assessed by stability of the clot in the monochloroacetic acid. The content of degradation products of fibrin and fibrinogen (FDP) were examined by semiquantitative agglutination of staphylococci.

Determination of immunoglobulin in the serum was performed by radial immunodiffusion (Mancini G. et al., 1965). Circulating immune complexes (CIC) were determined by two methods: by precipitation in polyethylene glycol-6000 (PEG), and in some children by method of Kositskaya AS, et al. (1986) using 0.025% acetic acid.

Determination of hormone levels (somatotropin-growth hormone (GH), thyrotropin- thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3)) in blood plasma were made using reagents of Hema company (Moscow), on the basis of technology from Fitzgerald International Industries, Inc. (USA).

Determination of circulating blood volume (CBV) was produced using circulating blood deficiency indicator (CBDI) of "REC" company. The work of device is based on the low-frequency conductometry and does not require the introduction of substances into the blood, reducing research to 15 minutes.

The measurement of osmolarity was carried out on osmometer OMKA 1C-01, on measuring the temperature of bioliquid freezing.

Absolute and relative content of all white blood cell forms was assessed by the standard method. Leukocyte reactivity indexes were calculated: the index of the nuclear shift (NSI), leukocytic intoxication index (LII), lymphocyte index (LI), as well as proposed by us index of immunoreactivity (IIR).

$$NSI = \frac{\text{myelocytes} + \text{metamyelocytes} + \text{stab neutrophils}}{\text{segmented neutrophils (seg)}}$$

$$IIR = \frac{\text{lymphocytes} + \text{eosinophils}}{\text{monocytes neutrophils}} \quad LI = \frac{\text{lymphocytes}}{\text{monocytes neutrophils}}$$

$$LII = \frac{[5 \text{ promyelocytes} + 4 \text{ myelocytes} + 3 \text{ metamyelocytes} + 2 \text{ stab neutrophils} + \text{segmented neutrophils}] + [\text{plasmocytes} + 1]}{[\text{lymphocytes} + \text{monocytes}] \times [\text{eosinophils} + 1]}$$

LII proposed by JJ Kalf-Caliph in 1941 is used nowadays to evaluate the toxicity of pneumonia and infectious diseases. Since it was not designed to analyze septic condition and there was no promyelocyte in the formula, we have modified this formula including promyelocytes with coefficient 5.

In total were made: -3195 studies of the functional

activity of platelets;

-21 340 definitions of the parameters of coagulation hemostasis and proteins of "acute phase";

-2952 determinations of CIC and the three classes of immunoglobulin, 539 determinations of the functional activity of macrophages (NBT-test);

-280 of certain hormones;

-4725 definitions of CBV and the osmolarity of blood plasma;

-17,040 calculated indices of cell reactivity;

The results of all above mentioned studies were matched with the whole spectrum of clinical and "routine" laboratory data, including life history and diseases of parents, condition of the mother during pregnancy and childbirth, clinical and laboratory dynamics of the present condition in newborn.

Results. In hypoergic variant "A" gram-negative flora dominated: *Pseudomonas aeruginosa* – in 40%, *K. pneumoniae* - in 33%, *Acinetobacter* – in 34%, *E. Coli* – in 20%. Only in 6% of patients *S. epidermidis* was allocated. In 73% of children *Candida* was seeded. In hyperergic variant «B» *S.aureus* and *S.epidermidis* were found in 77% of newborns, in 35,3% - there was a combination with *E Coli* and *Kliebsiella*. *Candida* was found 3 times less than in variant «A» (22%). *Pseudomonas aeruginosa* was revealed only in one child (3% of patients) with a «B» variant of sepsis.

Contents of 12th acute phase proteins, including members of the coagulation cascade and anticoagulants during the height period are shown in the Table 1. There were differences in the concentration of investigated proteins: FG, FN, CMC, α 2-MG, AT-III, VIII_f, PG. Variant «A» had hypocoagulation with significantly lower levels of the above proteins, thrombocytopenia with low aggregation activity. Variant

«B» in spite of the current active DIC had high levels of these proteins and tendency to a reduce but higher level of platelets than variant «A».

A common factor, regardless of sepsis variant, was increasing of α 1-AT, C1-IN, and von Willebrand factor (vWF) in 100% of the patients. However, the values of α 1-AT (2.9g/l) and C1-IN (0.62 g/l) at hypoergic variant compared to hyperergic variant (2.1 g/l and 0.3 g/l, respectively) were significantly higher. Low levels of total plasma protein ($M \pm m = 29.2 \pm 2.7$ g/l), its hyperosmolarity (in "A" variant - 309-312 mOsm/l and in "B" variant- 298-303 mOsm/l), deficit in blood volume (CBV in group "A") -76.5-78.5 ml/kg and in «B» -79.7 - 91.5 ml/kg) - also support the abovementioned theory. This correlates with a higher and more prolonged hypotension (up to 2 weeks) in variant «A» which required constant inotropic support. Systolic blood pressure in the form «A» was in average 35 ± 4 mm Hg and in variant "B" – 50.0 ± 7.0 and the hypotension period was short (2 - 3 days).

Elevated levels of C-reactive protein (CRP) and Alpha-1-acid glycoprotein (AGP) or orosomucoid (ORM) occurred in both groups but not in all patients (ORM - in 91% of children and CRP - in 66% of patients regardless of the sepsis variant) (see Table 1).

The levels of the IgM and IgA are presented in Table 1 and levels of circulating immune complexes (CIC) and the NBT-test - in Fig. 1.

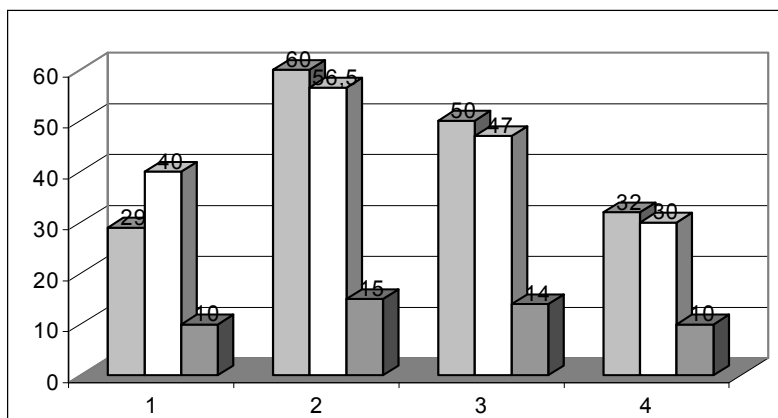


Figure 1. Blood levels of circulating immune complexes (CIC - left column) and the phagocytic activity of leucocytes test with nitro blue tetrazolium (NBT stimulated and basal – respectively central and the right column) in healthy newborns (1), in patients with neonatal pneumonia (2), with hyperergic variant B (3) and hypoergic variant A (4) of neonatal sepsis. CIC and the NST test data are presented in conventional units.

Table 1

Levels of acute phase proteins and immunoglobulins in the blood plasma at the height of different variants septic process ($M \pm m$)

Variant	FG g/l	FN g/l	AT-III g/l	α 1-AT g/l	α 2-MG g/l	C1-IN g/l	VIII _f %	PG ug/l	vWF %	OM g/l	CMC %	IgA g/l	IgM g/l
Healthy newborns	2,0 $\pm 0,3$	0,16 $\pm 0,01$	0,17 $\pm 0,002$	1,8 $\pm 0,02$	2,4 $\pm 0,1$	0,18 $\pm 0,01$	81,0 $\pm 1,1$	45,0 $\pm 3,0$	121,8 $\pm 15,2$	0,42 $\pm 0,01$	100,8 $\pm 1,1$	34% had +	0,34 $\pm 0,03$
Sepsis «A»	1,0* 0,2 \pm	0,12* $\pm 0,01$	0,08* $\pm 0,02$	2,94* $\pm 0,19$	0,5* $\pm 0,17$	0,62* $\pm 0,12$	63,5* $\pm 5,4$	32,0* $\pm 5,5$	309,0 $\pm 27,5$	1,31* $\pm 0,2$	53,0* $\pm 4,0$	0,46* $\pm 0,07$	0,66* $\pm 0,05$
Sepsis «B»	3,0 * $\pm 0,2$	0,26* $\pm 0,02$	0,24* $\pm 0,01$	2,3* $\pm 0,26$	2,32* $\pm 0,29$	0,31* $\pm 0,09$	137,1* $\pm 15,1$	67,9* $\pm 4,8$	336,1 $\pm 27,2$	1,63* $\pm 0,05$	65,1* $\pm 5,4$	0,28* $\pm 0,1$	1,34* $\pm 0,06$
Pneumonia N =23	2,3 $\pm 0,8$	0,23 $\pm 0,03$	0,19 $\pm 0,01$	2,1 $\pm 0,1$	1,6 $\pm 0,2$	0,24 $\pm 0,02$	109,9 $\pm 10,2$	78,0 $\pm 11,0$	221,1 $\pm 30,5$	0,7 $\pm 0,09$	101, $\pm 12,2$	0,17 $\pm 0,05$	0,5 $\pm 0,17$

* P < 0,05 (differences between the variants of sepsis)

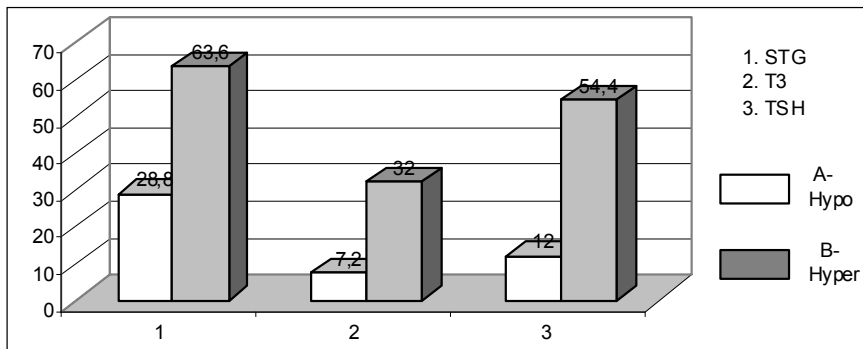


Figure 2. Blood levels of hormones: somatotropin (STG), thyrotropin (TSH) and triiodothyronine (T3) for 2 variants of neonatal sepsis. Variant «A» - hypoergic and variant «B» - hyperergic. TSH and T3 are given in comparable units (mIU/L x 10 and ng/ml x 10)

In the first examination conducted on the 1st-3rd days of life low levels of IgG were revealed (in group «A» in average = 3.7 g/l while in group «B» in average = 4.4 g/l) that indicates a low level of passive immunity in all children with neonatal sepsis. The lower figures in the group «A» probably are associated with a greater proportion of preterm infants (60.7%).

If variant «A» (hypoergic) at the height stage there was lower IgM, CIC as well as indicators of NBT - test both stimulated and basal production of levels of reactive oxygen species. The difference between stimulated and basal activity characterizes the low «reserve» of functional activity. This is consistent with lymphopenia observed for a long time (up to 1 month), shift of leukocyte formula to the promyelocytes in the absence of metamyelocytes and myelocytes, presence of toxic granulation of neutrophils in the absence of neutrophilia, often full absence of eosinophils. At the same time, the IgA levels were higher and correlated with the concentration of α 1-AT and vWF.

In hyperergic variant CIC, IgM levels and functional activity of phagocytes (NBT-test) were initially higher and increased over time in a 3-3.5 times correlating with increased levels of monocytes, lymphocytes, eosinophils, LI and IIR index.

All 100% of septic patients had hormonal dysfunction

(Figure 2), but its character was different. The first determination of hormone levels (1-3 days of life) in the group «A» found low values of TSH or T3 in 97% of newborns. In group «B» such newborns accounted for only 7.8 %.

Hormonal profile in the height stage of the process in hypoergic and hyperergic variants of neonatal sepsis were significantly different. None of the patients with hyperergic variant had low content of T3. While in the hypoergic variant there were registered: 1) the syndrome of «low T3» (T3 <1.0 ng/ml, range 0.5-1.0, TSH is not changed) – in 31.3% of children; 2) the central suppression of TSH production (TSH 0.06-0.47 mIU/l, T3 0.58-0.81 ng/ml) occurred in 47.2% and 3) low levels of all three hormones (GH, TSH, T3) – in 18.7% of children. So in hypoergic variant of sepsis in the majority of children took place as a dysfunction of the pituitary-thyroid system at birth and hypothyroidism of septic origin in the height of SIRS. Reduced secretion of TSH may be related with the effect of dopamine due to prolonged inotropic support.

Children with hyperergic variant of SIRS were characterized by more maturity of the axis hypothalamus - pituitary - thyroid gland. Episodes of decreased TSH levels (<1.7 mIU/L) without decreasing of T3 were observed in 34.6% of children in this group. In

Table 2

Leukocyte indexes of blood reactivity at the height of different variants septic process (M ± m)

Indexes		LI M (range)	LII M (range)	NSI M (range)	IIR M (range)
Variant «A» N=28	Beginning process	0,3** (0,1-0,7)	4,4** (0,3-10,0)	0,17 (0,02-0,4)	2,6 (1,1-4,1)
	Height process	0,71** (0,02-2,3) *	8,8** (1,1-19,7) *	3,1 (0,4-3,8)	1,76 (0,5-3,5) *
Variant «B» N=43	Beginning process	0,42** (0,1-1,0)	2,7** (0,1-7,8)	0,54 (0,01-4,3)	2,3** (1,0-4,2)
	Height process	1,8** (0,6-4,2) *	4,2** (1,3-7,8) *	1,9 (0,3-11,2)	8,8** (3,5-19,0) *
Pneumonia N=23	Beginning process	0,3** (0,16-0,6)	1,6 (1,6-4,8)	0,53 (0,02-1,9)	2,65** (0,4-5,4)
	Height process	0,9** (0,3-1,2)	1,3 (0,6-3,2)	0,18 (0,04-0,4)	3,8** (2,1-6,8)

* P < 0,05 (differences between the variants of sepsis) ** P < 0,05 (differences between stages of the process)

Standard values for leukocyte index of reactivity

Age	NSI	LII	IIR	LI
1 day of life	0,01-0,37	0,27--3,56	2,14-8,59	0,17-0,63
2 day of life	0,02-0,40	0,17- 2,85	2,20-8,47	0,21-0,73
3 day of life	0,01-0,28	0,12- 1,27	1,65-7,80	0,29-0,95
4 day of life	0,02-0,25	0,09- 1,02	1,85-9,52	0,38-1,27
5 day of life	0,03-0,34	0,08- 0,84	2,26-8,73	0,48-1,48
6 day of life	0,03-0,23	0,09- 0,89	2,32-8,82	0,50-1,29
7 day of life	0,03-0,33	0,07- 0,65	2,56-9,97	0,64-1,81
8 day of life	0,03-0,33	0,07- 0,71	2,71-10,18	0,64-1,80
9-15 day of life	0,02-0,33	0,05- 0,57	2,70-10,34	0,68-2,13
1 month	0,02-0,18	0,03- 0,34	4,05-18,14	1,09-3,91

hyperergic variant 15.4% of children had elevated levels of T3 (more than 2.8 ng/ml). The main feature of this variant was a high incidence of resistance to growth hormone (GH > 50 ng/ml, range 51 - 135 ng/ml). It was noted in 65.3% of children with variant «B» and only 25.5% in the variant «A». According to our data, high content of growth hormone in the early stages of sepsis and its progressive reduction over time and the increase in T3 level are favorable signs. Poor outcome was associated with low levels of all the abovementioned hormones.

Blood analysis and leukocyte indexes of reactivity are presented in Tables 2 and 3.

Two variants of neonatal sepsis were significantly different for quantitative and qualitative composition of leukocytes at the beginning of the process. Initially, in variant «A» total number of leukocytes was an average of 7.3×10^9 , nuclear shift (increased NSI) was absent in 70% of newborns, 91% of children had lymphopenia (mean 0.69×10^9). In variant «B» the number of leukocytes at baseline was 23.0×10^9 , 67% of children had an increased NSI, being regenerative in nature.

At the beginning of the process children in both groups were characterized by high LII and low LI and IIR, reflecting lower immune reactivity in which developed sepsis. In variant «A» initially high was LII in 75% of children, LI in 47% of children was below norm and IIR was in 46% below norm.

At the height stage in 100% of children in group «A» was marked aneosinophilia (in the form of episodes from 3 to 11 times and in 21% with lethal outcome - throughout the disease). Nuclear shift to promyelocytes was detected in 81% of children in variant «A» in the background of normal or decreased content of neutrophils. Myelocytes and metamyelocytes were absent in the blood (ie, there was a «failure» resembling acute myeloid leukemia). Simultaneously there was observed toxic granularity in neutrophils. This character of NSI was observed for a long time (up to 38 days of life or death). We decided it was a sign of depletion of bone marrow pool reserve of neutrophils. A similar shift was observed in the form of a

single episode in 12.3% of children in group «B». In hypoergic variant NSI is not regenerative. Episodes of neutropenia were observed in 59% of the children. Monocytopenia was observed in 60% of patients (mean minimum value was 0.2×10^9). The maximum absolute value of the monocytes content was 3.9×10^9 .

In hyperergic variant increased or normal level of neutrophils was in 81% of children and only 32% of children had a single episode of eosinopenia. The absolute content of lymphocytes significantly varied between episodes of lymphopenia to lymphocytosis (minimum values were 1.7×10^9 and the maximum 10.6×10^9) that is significantly higher than in the group «A».

The most informative criterion characterizing the different variants of SIRS was a combination of cell reactivity indices each of which reflects only a part of the process. High levels of LII correlate with the severity of endotoxemia but in different variants of SIRS it seems to reflect a different qualitative characteristic of the inflammatory mediator spectrum. So in sepsis «A» high LII was combined with low IIR, and in sepsis «B» high LII was combined with a high IIR that allowed us to use this feature as a differential. LII has revealed differences between the variants in absolute values - the value of the index > 3.4 is a characteristic feature of hypoergic variant «A».

Increasing of indexes LI and IIR in favorable dynamics of clinical status is a good sign and indicates the increase in the relative content of lymphocytes. However, LI reflects only the proportion of their content in relation to the neutrophils. IIR reflects imbalance of basic cells that produce cytokines and imbalance in the cytokine profile in the presence of lymphopenia. Deficit of eosinophils means a lack of inflammation antimediators hence the lack of detoxification component in the spectrum of mediators.

Thus, the main hallmark of 2 SIRS variants by analyzing criteria is the dynamics of the complex index LII, IIR and LI. Each index individually and one-time assessment does not allow differentiating the variant of SIRS and predicting of trend. NSI in «A» variant usually masks low bone marrow reserve.

Pneumonia in the initial stage of the development has a number of common features with variant «B», however all indexes were within normal limits.

Discussion. Clinical-laboratory variants of SIRS in neonatal sepsis are not identified either in Russian or foreign literature. However, there were attempts to detect differences in the spectrum of cytokines IL1b, IL6, IL8, CSF (colony-stimulating factors) for gram-positive and gram-negative sepsis, but their results were contradictory [7-11]. There is a common opinion about the “imbalance” of inflammation mediators, including cytokines in sepsis [10, 12-14]. In our opinion, the contradictory of literature data indicates the existence of heterogeneity of SIRS and the presence of variants associated with both the features of the original reactivity and the type of pathogen.

Our data on the initial low concentrations of TSH and T3, low content of total protein, IgG in hypoergic variant «A» indicate the immaturity of the system hypothalamus - pituitary - thyroid gland at birth and suggest the failure mechanisms of immunological protection and hormonal support.

The predominance of gram-negative bacteria as the causative agents of sepsis in the group «A» requires a higher level of endotoxemia. ET leading to a reduction of marginalized pool of leukocytes, exposure of vascular endothelium triggers the activation of proteolytic cascade systems of the plasma [15]. Our data on the high content of α 1-AT **providing 88% of anti-protease activity** of plasma and C1-IN suppressing contact activation of thrombin and kallikrein-kinin system confirmed the fact of «proteolytic explosion» in sepsis [15-18]. Obviously in variant «A» there is no appropriate level of antimediators in particular due to lack of eosinophils and low protein synthetic capacity of the organism.

In hypoergic variant «A» we revealed more pronounced violation of ability of phagocytes to a full answer in the NBT-test due to neutropenia. We associate this fact with higher levels of ET able to activate neutrophils with elastase releasing [19], damage cells and stimulate apoptosis of neutrophils [19-21] and low T3 level [22-24].

Hypothyroidism of septic origin, noted by us only in hypoergic variant, consistent with the idea of ET damaging effect especially for TSH receptor on thyroid follicular cells. Damage of the entire hypothalamic-pituitary - thyroid axis in patients who died indicated Leon Sans et al [22,25,26]. In general, this variant of SIRS can be described as «deficient». It is necessary to keep in mind not only the shortage of protein, energy deficit and deficit of lymphokines due to lymphopenia and the possible shortage of cytokines of monocytic origin. There are reports on the limitation of monocytic response of preterm children to ET («endotoxin tolerance») [27], decreased IL8 production in sepsis [28].

Thus, endotoxemia in hypoergic sepsis «A» has a distinguishing quality characteristic from variant «B».

This is evidenced not only by differences in the spectrum of acute phase proteins, but also analysis of the complex indexes of cell reactivity we used.

Children with hyperergic variant did not have marked signs of thyroid function depression either at baseline or during the septic process. Among the causative agents gram-positive flora dominated so we could expect a stimulating influence of the staphylococcal enterotoxin as superantigen on the proliferation of lymphocytes and their contribution to the corresponding hypercytokinemia and toxemia. However, we believe that in this variant of SIRS ET of gram-negative bacteria is involved which is received through the intestinal mucosa. Increased intestinal permeability in sepsis, serious injury, shock is regarded as a trigger of multiple organ failure [8]. The concentration of ET, probably, is different in hypo- and hyperergic variant of SIRS.

ET, depending on the concentration may have different effects on the axis hypothalamus - pituitary - adrenal and pituitary glands - the thyroid gland [29-31]. Increase production of T3 (15.4% of children), we observed only in hyperergic variant. In the same group distinguishing feature of the hormonal profile was the high basal level of growth hormone. The body's resistance of septic patient to endogenous (and exogenous) growth factor is associated with two factors: 1) reduction of the receptor expression for the growth hormone in the liver cells under the influence of cytokines and as a result reduction of the production of insulin-like growth factor - IGF1; 2) the presence of common signaling way of the growth hormone and IL-1 β in the liver cells which prevents the realization of anabolic effects of GH [32, 33].

High levels of acute phase proteins (not only in comparison with the variant «A» but higher than the norm) in variant «B» and total plasma protein, we associate with the conservation of energy and plastic resources in this variant of sepsis and their hormonal support. This is confirmed by the absence of low T3 in all children of this group, absence of neutropenia and lymphopenia, aneosinophilia, **higher basal NBT-test and IgM and higher values of LI and IIR**. We attribute this as with the peculiarities of the reactivity and with the type of pathogen contributing to a different cytokine profile. The presence of antimediators by eosinophilic origin ensures detoxification and allows maintaining a «balance» in the protease/ antiprotease coagulation link. However, despite this fact there is no balance in the cytokine network in accordance with clinical data. We tend to agree with the characteristic of this SIRS as a «cytokine storm» [34].

References

1. Lawrence K. Pediatric sepsis and multiorgan dysfunction syndrome: progress and continued challenges. Crit Care Nurs Clin North Am. 2011 Jun;23(2):323-37.
2. Ivanov DO, Petrenko Y., Kurzina EA, Fedoseyeva TA. Features hemostasis in newborn after severe perina-

tal pathologist. Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology. VA Almazova. 2013; 2:29-37.

3. Shabalov NP, Ivanov, DO. Neonatal sepsis. Pediatrics. Journal of them. GN Speranskii. 2003; 5 46-56.

4. Shabalov NP, Ivanov, DO, Shabalova NN. Neonatal sepsis. News pharmacotherapy. 2000. 7:62-68.

5. Ivanov, DO, NP Shabalov Petrenko Y. Neonatal sepsis. The experience of hypotheses. Children's Medicine Northwest. 2012; 3 (3) : 37-45.

6. Shabalov NP, Ivanov DO, Shabalova NN. Hemostasis in the dynamics of the first week of live as a reflection of mechanisms of adaptation to extrauterine life newborn. Pediatrriia. 2000; 3:22-28

7. Atici A, Satar M,Alpar N Serum interleukin-1 beta in neonatal sepsis. Acta Paediatr 1996 Mar;85(3):371-4

8. Bone R.C. Gram-negative Sepsis: a Dilemma Of Modern Medicine. Clin Microbiol Rev 1993; 6(1): 57-68.

9. Marie C, Muret J, Fitting C et al Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophils in septic and nonseptic systemic inflammatory response syndrome. Blood 1998 May 1;91(9):3439-46

10. Protonotariou E, Malamitsi-Puchner A, Giannaki G, Rizos D et al Patterns of inflammatory cytokine serum concentrations during the perinatal period . Early Hum Dev. 1999 Sep; 56(1):31-8

11. Srugo I, Berger A, Lapidot Z et al Interleukin-1 secretion by blood monocytes of septic premature infants. Infection 1991 Mey-Jun;19(3): 150-4

Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? Biomarkers. 2011 Jul; 16 Suppl 1:S11-21.

12. Antonelli M. Sepsis and septic shock: pro-inflammatory or anti-inflammatory state? J. Chemother 1999 Dec; Vol. 11(6), P. 536-440.

13. Bistrian BR Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. Crit Care Med 1999 Mar;27(3):452-3.

14. Philip AG White blood cells find acute phase reactant in neonatal sepsis. Pediatrriia 1989; (6) : 38-41

15. Balduyck M., Albani D., Jourdain M. Et al Inflammation-induced systemic proteolysis of inter-alpha-inhibitor in plasma from patients with sepsis. J. Lab. Clin. Med. 2000 Feb; Vol. 135(2), P. 188-198.

16. Bistrian BR Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. Crit Care Med 1999 Mar;27(3):452-3.

17. Han M, Lin Z, Zhang Y. The alteration of copper homeostasis in inflammation induced by lipopolysaccharides. Biol Trace Elem Res. 2013 Aug;154(2):268-74.

18. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun; 25(3):328-36.

19. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG Prediction of microbial infection and mortality in medical patients

with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. Clin Infect Dis 1999 Aug;29(2):398-407

20. Srugo I, Berger A, Lapidot Z. et al. Interleukin-1 secretion by blood monocytes of septic premature infants. Infection 1991 Mey-Jun; 19(3): 150-4

21. Watson RW, Redmond HP, Wang JH. et al. Neutrophils undergo apoptosis following ingestion of Escherichia coli. J Immunol 1996 May 15; 156(10) : 3986-92

22. Annane D., Sebille V., Troche G. et al. T3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000 Feb 23; Vol. 283(8) : 1038-1045.

23. Bertok L J. Endotoxins and endocrine system. Clin Endocrinol Metab. 1998 Sep ;83(9):3071-7

24. Rivest S. Interactions between the immune and neuroendocrine systems. Prog Brain Res. 2010; 181:43-53. doi:

25. Leon-Sanz M, Lorente JA, Larrodera L et al. Pituitary-thyroid function in patients with septic shock and its relation with outcome. Eur J Med Res. 1997 Nov 28; 2(11):477-82

26. Solomkin JS, Bass RC, Bjornson HS et al. Alteration of neutrophil responses to tumor necrosis factor alpha and interleukin-8 following human endotoxemia. Infect Immun 1994 Mar; 62(3):943-7

27. Sumita S, Ujike Y, Namiki A. Suppression of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness. Crit Care Med 1994 Oct; 22(10):1603-10

28. Marie C, Muret J, Fitting C et al. Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophils in septic and nonseptic systemic inflammatory response syndrome. Blood 1998 May 1; 91(9): 3439-46

29. Angelousi AG, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. Eur J Endocrinol. 2011 Feb; 164(2):147-55.

30. Meadow W, Rudinsky B. Inflammatory mediators and neonatal sepsis. Rarely has so little been known by so many about so much. Clin Perinatol. 1995 Jun; 22(2) : 519-36

31. Protonotariou E, Malamitsi-Puchner A, Giannaki G, Rizos D et al. Patterns of inflammatory cytokine serum concentrations during the perinatal period. Early Hum Dev 1999 Sep; 56(1):31-8

32. Hiimskerk VH Daemen MA, Buurman WA. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) in immunity and inflammation. Cytokine Growth Factor Rev. 1999 Mar; 10(1) : 5-14.

33. Monneret G., Labaune J.M., Isaac C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. Acta Paediatr 1997 Feb; Vol. 86(2), P. 209-212.

34. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan; 36(1):296-327.

В.Г. Дубинина, А.И. Рыбин, О.В. Кузнецова, М.А. Лысенко
**ДИЗРЕГУЛЯЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ
ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ**

Одесский национальный медицинский университет

SUMMARY

SYSTEMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH PLATINOREZISTENT OVARIAN CANCER

Diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors remains one of the most complicated problems of Gynecologic Oncology. Despite the high sensitivity of many diagnostic method, is insufficient specificity for differentiating benign and malignant tumors of the ovary.

The aim of the study was the comparative analysis of the sensitivity of ovarian adenocarcinoma with stage IC – III C to adjuvant chemotherapy with platinum drugs depending on the state of the nitric oxide system in the body of patients, which is one of the markers of pathology and sanogenesis status.

Materials and methods: A comparative analysis was performed of 54 clinical cases of ovarian cancer in stage IC - III C which have undergone optimal or suboptimal cytoreductive surgery. In all cases histological variant of ovarian cancer was adenocarcinoma. Criteria for assigning patients into groups was the sensitivity of ovarian cancer to platinum drugs. In group I included patients with ovarian cancer recurrence within 3 years. In group II, 22 patients were included in the missed ovarian cancer recurrence during 5 years of surveillance.

Results and conclusions: The study was found significant decrease of nitric oxide system activity in patients with ovarian adenocarcinoma resistant to platinum dishes, which is an index of sanogenesis reduction in these patients. Status of nitric oxide system in patients body influences the susceptibility or resistance of tumors to chemotherapy with platinum preparations.

REZUMAT:

DEREGLARILE SISTEMICE LA PACIENTELE CU CANCER OVARIAN PLATINOREZISTENT.

Problema diagnosticării și tratamentului tumorilor ovariene maligne rămâne una din cele mai complicate din oncoginecologie. Necătând la sensibilitatea înaltă a multor metode de diagnostic, specificitatea lor este insuficientă pentru diferențierea tumorilor benigne și maligne ale ovarelor.

Scopul studiului a fost analiza comparativă a sensibilității adenocarcinomei ovarelor cu stadiul IC – III C la chimioterapia adjuvantă cu preparate de platină în dependență de starea sistemului oxidului de azot în organismul pacienților, care este unul din markerii patologiei și stării de sanogeneză.

Materiale și metode: A fost efectuată o analiză comparativă a 54 de cazuri clinice de cancer ovarian în stadiul IC – III C la care li s-a efectuat intervenția chirurgicală de citoreducție optimală sau suboptimală. În toate cazurile varianta histologică a cancerului ovarian a fost adenocarcinoma. Criteriul de repartizare a pacientelor în grupe a fost sensibilitatea cancerului ovarian la preparatele din platină. În lotul I au fost incluse pacientele cu recidivarea cancerului ovarian pe parcursul a 3 ani. În lotul II au fost incluse 22 de paciente la care a lipsit recidivarea cancerului ovarian pe parcursul a 5 ani de supraveghere.

Rezultate și concluzii: În studiu a fost constatată micșorarea semnificativă a activității sistemului oxidului de azot la pacientele cu adenocarcinoma ovarelor, rezistentă la preparatele de platină, ceea ce este un indice al micșorării sanogenezei la aceste paciente. Starea sistemului oxidului de azot în organismul pacientelor influențează asupra sensibilității sau rezistenței tumorii la chimioterapia cu preparatele de platină.

Проблема диагностики и лечения злокачественных новообразований яичников является одним из самых трудных разделов онкогинекологии. У большинства больных раком яичников (РЯ) заболевание выявляется на поздних стадиях, а результаты их лечения остаются неутешительными.

Несмотря на высокую чувствительность многих современных методов диагностики, их специфичность недостаточна для дифференциации доброкачественного и злокачественного процессов в яичниках [1; 2; 4; 6; 7].

По данным Международного агентства по из-

учению рака ежегодно в мире регистрируется более 165 000 новых случаев РЯ, и более 100 тыс. женщин погибают от злокачественных новообразований яичников. По показателям смертности РЯ опережает рак тела и шейки матки, занимая 5-е место среди причин смерти от всех опухолей у женщин. Летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%. За последнее десятилетие отмечено в Европе увеличение пятилетней выживаемости больных злокачественными опухолями яичников на 3% (с 32% до 35%), а в США — на 4% (с 36% до 39%) объясняется не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминированных форм рака яичников и герминогенных опухолей. Такие неутешительные данные имеют определенное объяснение [1; 3; 7; 8-10; 14].

На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения РЯ стадий IV-IIIС является оперативное вмешательство с последующим курсом послеоперационной химиотерапии. При этом, препаратом выбора в настоящее время (а по мнению большинства ученых, - и в ближайшие 30-40 лет) являются препараты платины.

Известно, что платина, обладающая мощным цитостатическим эффектом, действует системно и вызывает ряд так называемых побочных эффектов (side-effects). При этом цитостатический эффект платины реализуется посредством такого варианта гибели клеток, как некроз, приводя к системной интоксикации и, следовательно:

- отказу от дальнейшего лечения со стороны пациентки;
- отказу от дальнейшего лечения пациентки со стороны врача;
- невозможности продолжения терапии ввиду декомпенсации одной из систем организма пациентки.

Данные обстоятельства приводят к нарушению необходимых лечебных доз применяемого препарата, и, следовательно, являются одной из причин неэффективности проводимого лечения и высокой летальности больных с РЯ [11; 13].

Кроме того, по данным ряда исследователей, примерно в 20-30% случаев у больных РЯ отмечается первичная резистентность к препаратам платины, а в 38-50% случаев регистрируется вторичная резистентность [9; 10; 11; 13].

Таким образом, прогнозирование чувствительности опухоли яичника к препаратам платины является одной из актуальных проблем современной онкогинекологии.

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ чувствительности аденокарциномы яичников стадии IC-IIIС к адьювантной химиотерапии препаратами платины в зависимости от состояния системы оксида азота в организме пациенток, являющегося одним из маркеров дизрегуляторной патологии и состояния саногенеза.

Материал и методы исследования. С 2007 года на базе отделения онкогинекологии Одесского областного онкологического диспансера был проведен сравнительный анализ 54 клинических случаев рака яичников стадии IC-IIIС, которым была выполнена оптимальная либо субоптимальная циторедуктивная операция в объеме пангистерэктомии I типа, оментэктомии с последующей адьювантной химиотерапией препаратами платины. Во всех случаях гистологическим вариантом РЯ была аденокарцинома. Отбор больных для исследования осуществлялся по принципу «случай-контроль». До начала специального лечения всем пациенткам было проведено анкетирование с целью определения клиничко-анамнестических характеристик заболевания, а также оценка состояния системы оксида азота. Критерием деления пациенток на группы была выбрана чувствительность РЯ к препаратам платины. Первую группу составили 32 пациентки с рецидивом РЯ в течение трех лет наблюдения. Вторую группу составили 22 пациентки с отсутствием рецидива заболевания в течение пяти лет наблюдения. Исследование проводилось по схеме «случай-контроль». Критерием резистентности к препаратам платины служила регистрация рецидива РЯ путем выполнения компьютерной томографии органов малого таза и определения уровня СА-125 в крови в течение 5 лет наблюдения.

Состояние системы оксида азота оценивали по величинам его основного метаболита – NO₂- в плазме крови и моче. Определение проводили по методике, в основу которой положен способ определения конечного стабильного продукта неферментативного окисления NO, нитрит – аниона [NO₂-], образующегося в результате взаимодействия NO с водой, что дает возможность судить о качестве образованного оксида азота. Для обнаружения [NO₂-] использовали реактив Грисса (раствора сульфаниламида и N-нафтил этилендиамина дигидрохлорида в 30% ледяной уксусной кислоте) в качестве цветообразующего реагента (дает малиновое окрашивание при наличии NO₂ в жидкостях). Полученные результаты соотносили со стандартной калибровочной кривой, полученной на основе серийных разведений растворов нитрита натрия в диапазоне концентраций от 10 до 1000 мкмоль. Содержание NO₂- в биологических жидкостях рассчитывали по формуле:

$$\text{NO}_2 \text{ (мкмоль/л)} = \text{Еиссл.} \times \text{K}(\text{NaNO}_2) \text{ мкмоль/л:} \\ \text{ЕстNaNO}_2$$

Где, Еиссл. и Ест. – поглощение исследуемой пробы и стандартного образца соответственно;

К – концентрация NaNO_2 , рассчитанная по калибровочной кривой.

В качестве объекта гистохимических исследований использовались столбики яичниковой ткани, полученные посредством биопсии яичниковой ткани. Полученный материал фиксировался 4% раствором параформальдегида на протяжении 24 часов. Из фиксированного материала изготавливались криостатные срезы толщиной 11 мкм. на полученных срезах по прописи Д.Э. Коржевского (1996) определялась активность маркера NO-синтазы. Полученные препараты изучались с помощью светового микроскопа. Оценка результатов гистохимических реакций осуществлялась по количеству, размерам и цветности гранул фармазанов следующим образом:

- серое, серовато-желтое окрашивание мелких гранул фармазанов свидетельствует о следовой активности NO-синтазы в ткани яичников;

- серо-желтое окрашивание мелких и средних гранул фармазанов говорит о слабой активности NO-синтазы в ткани яичников;

- желтое, желто-коричневое окрашивание мелких и средних гранул фармазанов означает, что тканевая активность NO-синтазы умеренная;

- желто-коричневое, коричневое окрашивание средних гранул фармазанов является показателем высокой активности NO-синтазы в ткани яичников.

По характеру локализации гранул выделяли следующие факторы:

- наличие изучаемых гранул по внутреннему контуру сосудов является показателем активности

эндотелиальной NO-синтазы в ткани яичников;

- окрашивание цитоплазмы стромальных и эпителиальных клеток – свидетельствует о суммарной активности макрофагальной и эндотелиальной NO-синтазы.

Оценка активности NO-синтазы проводилась по всей площади изготовленного препарата. Полученные результаты подвергались статистической обработке.

Результаты исследования.

Средний возраст пациенток составил $55 \pm 8,1$ лет и достоверно не отличался между группами.

Сравнительный анализ распределения РЯ по стадиям в обеих группах показал отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами (табл. 1).

Таблица 1

Распределение стадий РЯ у больных исследуемых групп, абс. (%)

Стадия РЯ	I группа (n=32)	II группа (n=22)	P
IC	3 (9,4%)	2 (9,1%)	> 0,05
IIA	2 (6,3%)	2 (9,1%)	> 0,05
IIIB	5 (15,6%)	4 (18,2%)	> 0,05
IIIC	4 (12,5%)	3 (13,6%)	> 0,05
IIIA	5 (15,6%)	4 (18,2%)	> 0,05
IIIB	7 (21,8%)	4 (18,2%)	> 0,05
IIIC	6 (18,8%)	3 (13,6%)	> 0,05

Анализ клинико-anamnestических характеристик пациенток обеих групп показал достоверное отсутствие различий по всем исследуемым показателям (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика групп больных

Рассматриваемый критерий	I группа (основная) n=32		II группа (контрольная) n=22		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Профессиональные вредности	21	65,6	14	63,6	>0,05
Нарушения индекса массы тела	17	53,1	11	50,0%	>0,05
Нарушения менструальной функции	18	56,3	15	68,2	>0,05
Отягощенный репродуктивный анамнез	11	34,4	7	31,8	>0,05
Отягощенный генеалогический анамнез	25	78,1	16	72,7	>0,05
Сопутствующая эндокринная патология	10	31,3	7	31,8	>0,05
Сопутствующая патология молочных желез	13	40,6	8	36,4	>0,05
Сопутствующая патология органов желудочно-кишечного тракта	11	34,4	7	31,8	>0,05

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что исследуемые группы были сформированы рандомизированно и могут быть сравнимы.

Сравнительный анализ состояния системы оксида азота в организме больных РЯ, резистентных и чувствительных к химиотерапии препаратами

платины показал следующее (табл. 3).

При анализе активности оксида азота в крови пациенток первой группы было обнаружено, что средняя концентрация нитритов в плазме крови больных РЯ с резистентностью опухоли к химиотерапии препаратами платины составила $6,1 \pm 1,5$ мкмоль/л, тогда как в группе больных без выяв-

Таблица 3

Содержание нитритов в плазме крови и моче (M±m)

Исследуемая среда	I группа (n=32)	II группа (n=22)	Достоверность P
Плазма крови	6,1±1,5 мкмоль/л	10,3±1,2 мкмоль/л	p<0,05
Моча	3,9±0,6 мкмоль/л	4,1±0,4 мкмоль/л	p>0,05

ленного рецидива опухоли (чувствительных к препаратам платины) – 10,3±1,2 мкмоль/л, т.е. наблюдаемое различие статистически достоверно. Более того, сравнение активности оксида азота в моче пациенток обеих групп не выявило достоверного различия этих показателей. Содержание нитритов в моче женщин первой группы составило 3,9±0,6 мкмоль/л, тогда как концентрация данного метаболита оксида азота в моче больных РЯ, чувствительных к платиновой химиотерапии, была равна 4,1±0,4 мкмоль/л. Данное обстоятельство позволяет говорить о том, что различная активность оксида азота в плазме крови пациенток обеих групп не является результатом усиления экскреции метаболитов данного вещества мочевыделительной системой, либо отличий в содержании прекурсоров NO в рационах питания.

При гистохимической оценке активности NO-синтазы в сосудах опухолевой яичниковой ткани больных, чувствительных к препаратам платины, определялись мелкие сероватые, с легким желтоватым оттенком, гранулы диформазапов. Гранулы были рассеяны ближе к внутреннему контуру сосуда. Эпителий слизистой оболочки характеризовался наличием части клеток с серовато-желтой или серовато-коричневой окраской цитоплазмы. В остальных клетках контур тела обозначен мелкими сероватыми гранулами. В строме ткани яичников определялись поля серовато-коричневой диффузной окраски, на фоне которой имелись клетки с телами, контурированными мелкими сероватыми или черными гранулами. Также определялись отдельные железистые крипты, в которых тела части клеток имели желтоватый контур. В первой группе распределение активности NO-синтазы в ткани яичников было следующим (табл. 4).

Высокая тканевая активность оксида азота в первой группе не наблюдалась, а во второй группе составила 13,6% (3 женщины). Умеренная активность NO-синтазы в ткани яичников была выявлена у 8 (36,4%) пациенток с аденокарциномой яичников, чувствительной к химиотерапии препаратами платины, тогда как в группе больных с резистентными к платине опухолями умеренной активности оксида азота в ткани яичников выявлено не было. При этом слабая и следовая активность оксида азота были зарегистрированы у 3 (9,4%) и 11 (34,4%) больных первой группы соответственно, тогда как отсутствие активности NO-синтазы было

Таблица 4

Активность оксида азота в яичниковой ткани, абс. (%)

Активность NO-синтазы	I группа (n=32)	II группа (n=22)	Достоверность P
Высокая активность	-	3 (13,6%)	p<0,05
Умеренная активность	-	8 (36,4%)	p<0,05
Слабая активность	3 (9,4%)	11 (50,0%)	p<0,05
Следовая активность	11 (34,4%)	-	p<0,05
Отсутствие активности	18 (56,3%)	-	p<0,05

выявлено в 56,3% (18 пациенток) случаев. В то же время, умеренная и слабая активность NO-синтазы отмечалась у 8 (36,4%) и 11 (50,0%) пациенток второй группы соответственно. Следовая либо отсутствие активности оксида азота не отмечались ни в одном случае в группе больных РЯ без выявленного рецидива в течение 5 лет наблюдения.

Следует отметить, что у женщин, у которых при гистологическом исследовании выявлялась: сочность окраски ядер и выраженность цитоплазмы клеток стромы; визуальный эффект нагромождения ядер цитоплазмы; неправильность конфигурации расширенных крипт, что явилось основанием для диагностики у них пролиферативных процессов ткани яичников, проведение гистохимического исследования активности NO-синтазы показало следующее. В просвете сосудов и в лакунах определялись эритроциты желтовато-коричневой или коричневой окраски. Строма проявляла сероватую диффузную окраску, на фоне которой видны клетки с серовато окрашенной цитоплазмой, имеющей мягкий желтоватый оттенок. В деформированных клетках цитоплазма эпителиоцитов сероватой, но более густой, чем в строме, окраски, с легким розоватым оттенком. Обследование пациенток, у которых пролиферация яичниковой ткани дополнялась наличием полипозных разрастаний по внутренней оболочке капсулы, не выявило отличий активности NO-синтазы по отношению к вышеприведенному описанию. Единственной особенностью данных случаев было наличие в строме ткани яичников отдельных вытянутых

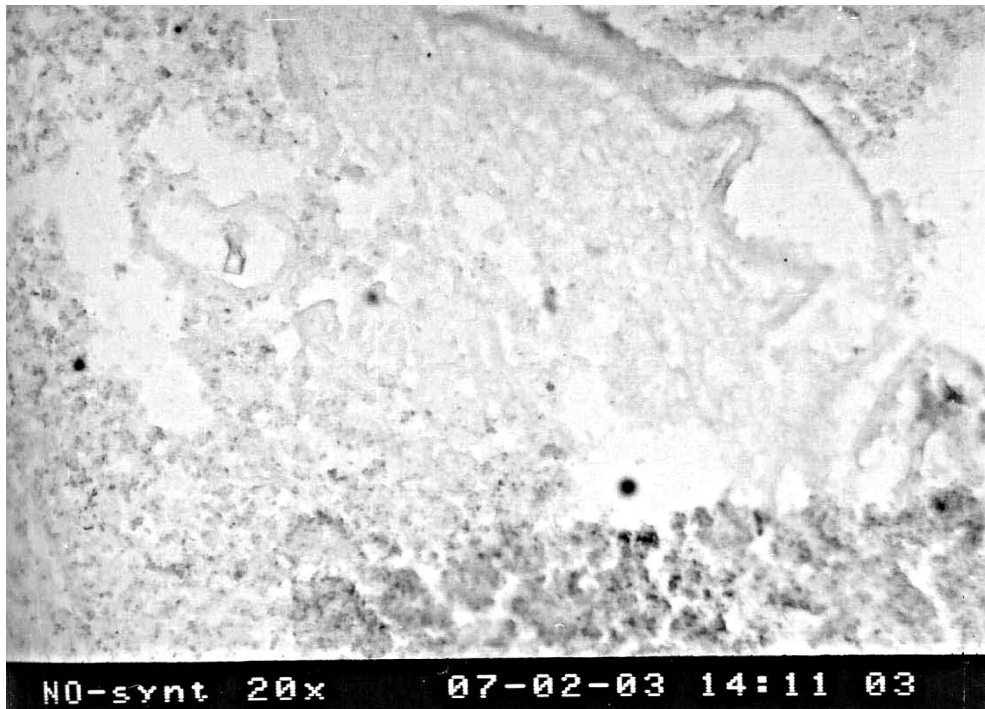


Рисунок 1. Активность оксида азота в ткани яичника платиночувствительной пациентки с РЯ.

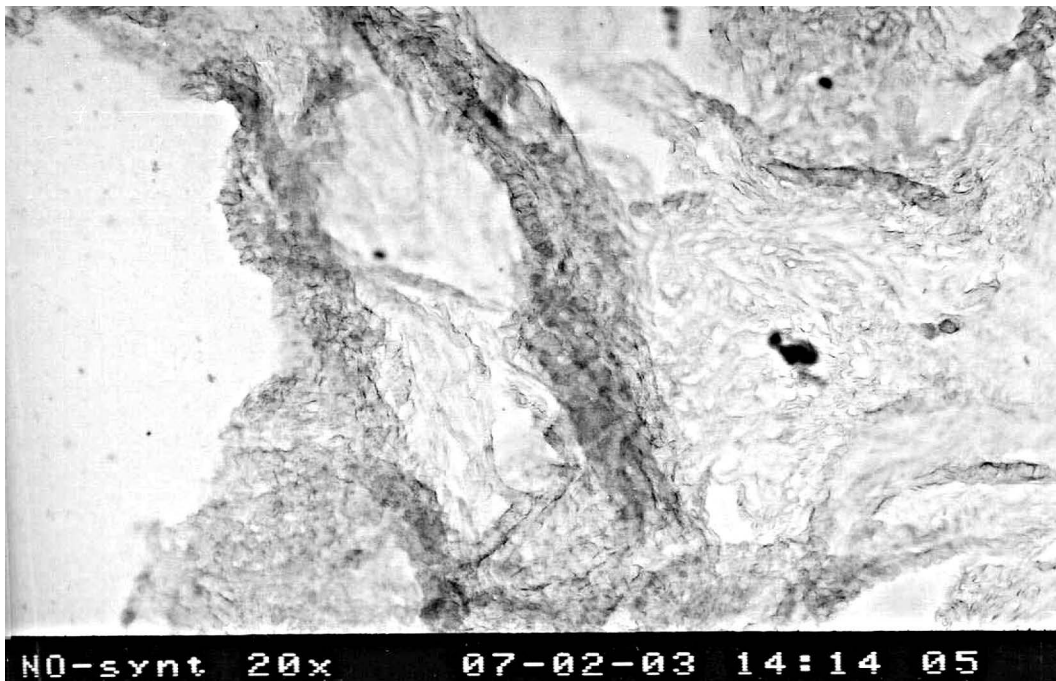


Рисунок 2. Активность оксида азота в ткани яичника платинорезистентной пациентки с РЯ.

клеток, цитоплазма которых имела диффузную, желтовато-коричневатую окраску цитоплазмы.

Выводы.

1. В исследуемых группах не было выявлено достоверной корреляции между стадией заболевания, клинико-анамнестическими характеристиками больных раком яичников и чувствительностью опухоли к препаратам платины.

2. Общая активность оксида азота у больных аденокарциномой яичников, резистентных в платиновой химиотерапии, достоверно ниже таковой в группе пациенток с аденокарциномой яичников, чувствительной к терапии препаратами платины.

3. Местная активность оксида азота у больных аденокарциномой яичников, резистентных в платиновой химиотерапии, достоверно ниже таковой

в группе пациенток с аденокарциномой яичников, чувствительной к терапии препаратами платины.

4. Выявленное достоверное снижение активности системы оксида азота у больных с аденокарциномой яичников, резистентной к препаратам платины, является свидетельством достоверное более выраженной дизрегуляторной патологии и снижения саногенеза у таких больных. Состояние системы оксида азота в организме пациенток влияет на чувствительность либо резистентность опухоли к химиотерапии препаратами платины.

Список литературы.

1. Аксель М.А., Баринов В. В., Бокина Л. И. Лекции по онкогинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 425 с.
2. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. – М.: МИА, 2007. – 304 с.
3. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии М.: СТРОМ, 2010. – 128 с.
4. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб.: Фолиант, 2004. – 333с.
5. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів / За ред. В.М. Запорожана. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. — 332 с.

6. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. Посібник. – Одеса: ОДМУ, 2002. – 308 с.

7. Запорожан В. М., Цегельський М. Р., Рожковська Н. М. Акушерство і гінекологія. Підручник: У двох томах. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2005. – 420 с.

8. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.

9. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. – М.: Практическая медицина. – 2006. – 503с.

10. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.

11. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Мед. – 2005. – 698с.

12. Урманчеева А. Ф., Тюляндина С. А., Моисенко В. М. Практическая онкогинекология: избранные лекции. - СПб.: «ТОММ», 2008. – 400 с.

13. Химиотерапия злокачественных новообразований / Под ред. Э.Чу и В.Т. де Вита (перевод с англ.) – М.: Практика. – 2008. – 447с.

14. Щепотин И.Б., Бондарь Г.В., Ганул В.Л. Алгоритмы современной онкологии. – Киев: Книга плюс, 2006. - 304 с.

© А.С. Зыков, Е.Н. Бачман, И.А. Могилевкина

А.С. Зыков, Е.Н. Бачман, И.А. Могилевкина
ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК
*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО; Донецкий национальный
медицинский университет им.М.Горького, Донецк, Украина,
Областной перинатальный центр, Хмельницкий, Украина*

SUMMARY

PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES DIAGNOSIS.

Keywords: pregnancy, premature rupture of the membranes, sensitivity and specificity, “fern” test, protein-1, insulin-like growth factor binding.

Objective. Calculation of predictive value, sensitivity and specificity of the diagnostic test ActimPROM for premature rupture of membranes detection.

Material and methods. In prospective study 27 pregnant women between 24 and 41 gestational weeks who have been admitted to the Donetsk Regional Center for Maternal and Child Protection during June 1- August 1, 2011 with suspected premature rupture of the membranes (PROM) without uterine contractions were included. “Fern” test and ActimPROM have been used. The tests diagnostic capabilities were calculated in comparison to final clinical diagnosis of PROM. Both tests prognostic values were compared. Sensitivity, specificity and predictive value of the tests were evaluated by statistical package MedStat (Lyakh J.E., Gurianov V.G., 2004-2012) using logistic regression and constructing ROC - curve. $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Results. On admission there was: in 21 cases suspected and in 6 – obvious leakage of water due to premature rupture of the membranes. Test ActimPROM has demonstrated sensitivity of 100% (95% CI, 82.4% -100%), specificity - 83.,3% (95% CI 35,9% -99,6%), the likelihood ratio + LR = 6,0 (95% CI 1,0-35,9). The “fern” test sensitivity was 73,7% (95% CI 48,8% -90,9%), specificity - 33,3% (95% CI 4,3% -77,7%), the likelihood ratio + LR = 1,1 (95% CI 0,6-2,1). -LR = 0,8 (95% CI 0,2-3,1). According to logistic regression analysis, the “fern” test is unsuitable for PROM detection.

Conclusions. Use of ActimPROM test increases precision of premature rupture of the membranes diagnosis. Simplicity and speed in getting the test results let us to recommend its use in obstetric practice. We do not recommend use of the “fern” test in view of its low diagnostic properties.

РЕЗУМАТ

DIAGNOSTICUL RUPTURII PREMATURE A MEMBRANELOR

Cuvinte-cheie: sarcina, RPM, sensibilitatea și specificitatea, testul "fern", proteina-1.

Obiectivul. Calcularea valorii predictive, sensibilității și specificității testului ActimPROM pentru diagnosticarea rupturii premature a membranelor (RPM).

Materiale și metode. Studiul prospectiv a inclus 27 de femei gravide între 24 și 41 de săpt. de sarcina, care au fost admise la Centrul Regional din Donetsk pentru Ocrotirea Mamei și Copilului în perioada 1 iunie - 1 august, 2011, cu suspexie la ruptura prematură a membranelor fără contracții uterine. Testele "Fern" și ActimPROM au fost utilizate. Capacitățile de diagnostic ale testelor s-au calculat în comparație cu diagnosticul clinic final de RPM. Valorile prognostice ale ambelor teste au fost comparate. Sensibilitate, specificitate și valoarea predictivă a testelor au fost evaluate prin pachetul statistic MedStat (Lyakh JE, Gurianov VG, 2004-2012) folosind regresia logistică și construirea curbii ROC. $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Resultate. La internare s-au înregistrat: 21 de cazuri de suspexie și 6 cazuri de scurgere evidentă a lichidului ca urmare a rupturii premature a membranelor. Testul ActimPROM a demonstrat sensibilitate de 100% (95% CI, 82.4%-100%), specificitate – 83.3% (95% CI 35,9%-99,6%), raportul probabilității + LR = 6,0 (CI 95%, 1,0-35,9). Sensibilitatea testului "fern" a fost de 73,7% (95% CI 48,8%-90,9%), specificitate - 33,3% (95% CI 4,3%-77,7%), raportul probabilității + LR = 1,1 (95% CI 0,6-2,1). -LR = 0,8 (95% CI 0,2-3,1). Conform analizei de regresie logistică, testul "fern" nu este potrivit pentru detectarea RPM.

Concluzii. Utilizarea testului ActimPROM crește precizia diagnosticului de RPM. Simplitatea și viteza în obținerea rezultatelor testului ne permite a-l recomanda pentru utilizare în practică obstetricală. Noi nu recomandăm utilizarea testului "fern", având în vedere proprietățile sale reduse de diagnostic.

Своевременная диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) помогает расставить приоритеты в оказании помощи при ведении беременности и родов, осложненных данной патологией.

Известно, что чувствительность и специфичность нитразинового теста в диагностике ПРПО составляют от 90 до 97% и от 16 до 70%, соответственно, а чувствительность и специфичность феномена «папоротника» - от 51 до 98% и от 70 до 88% соответственно [7, 9]. Информативность нитразинового теста (чувствительность 73,3% и специфичность 72,4%) и феномена «папоротника» (чувствительность 42,1% и специфичность 75,9%) существенно снижается по мере увеличения времени от момента разрыва плодных оболочек [8]. В случае длительного ПРПО эти тесты дают не больше информации, чем клиническое акушерское исследование [5].

В основе современных иммунологических методов определения околоплодных вод во влагалищном отделяемом лежит выявление таких веществ, которые содержатся в больших количествах в околоплодных водах. Благодаря получе-

нию антиген-специфичных моноклональных антител, не реагирующих на примесь мочи, спермы и другие возможные компоненты влагалищного отделяемого, в клиническую практику было внедрено два иммунохроматографических теста, основанных на выявлении плацентарного α -микроглобулина-1 (ПАМГ-1) и протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1).

Тест, базирующийся на определении ПАМГ-1, содержание которого в околоплодных водах составляет 2000 – 25000 нг/мл, обладает, согласно данным литературы, высокой чувствительностью (98,9%) и специфичностью (100%) [4]. Порог чувствительности теста составляет 5 нг/мл, что обеспечивает 99% точность обнаружения ПРПО даже при недоношенной беременности [2, 4]. Данный тест (AmniSure) широко используется в России [2] и не зарегистрирован на Украине.

В 1982 году был обнаружен протеин-1 связывающий инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1), а в 1993 году - выпущен в производство тест, базирующийся на его определении [10]. В Украине доступен тест ActimPROM, основанный на определе-

нии ПСИФР-1 в пробах влагалищного отделяемого. В норме данный протеин отсутствует во влагалищном отделяемом. В околоплодных водах его содержание в 100 раз выше, чем в других жидкостях организма, что позволяет проводить экспресс диагностику микроколичеств околоплодных вод при подозрении на разрыв плодных оболочек.

Целью настоящего исследования явилось определение прогностической ценности, чувствительности и специфичности диагностического теста ActimPROM для определения преждевременного разрыва плодных оболочек.

Материал и методы исследования

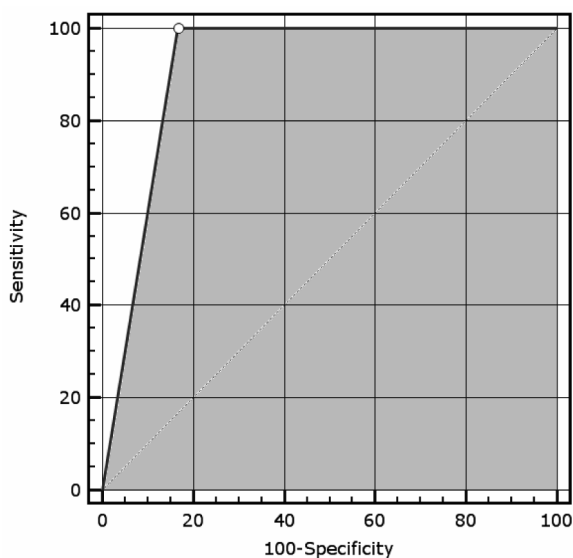
В проспективное исследование были включены 27 беременных в сроке гестации 24 – 41 неделя с подозрением на подтекание околоплодных вод, поступившим в Донецкий региональный центр охраны материнства и детства с 1 июня по 1 августа 2011 года. На момент поступления у всех женщин отсутствовала родовая деятельность (латентная фаза). Из исследования были исключены беременные, которым требовалось срочное родоразрешение по акушерским или экстаргенитальным показаниям, а также беременные, у которых предполагаемая длительность безводного промежутка на момент поступления превышала 24 часа. Для оценки подтекания околоплодных вод использовали тест папоротника, регламентированный приказом МОЗ Украины от 29.12.2005 №782 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» и тест ActimPROM. Тесты для определения подтекания околоплодных вод проводились при первичном осмотре беремен-

ной. Диагностические возможности тестов рассчитывались в сравнении с окончательным клиническим диагнозом преждевременного отхождения околоплодных вод. Прогностические возможности обоих тестов сравнивались между собой.

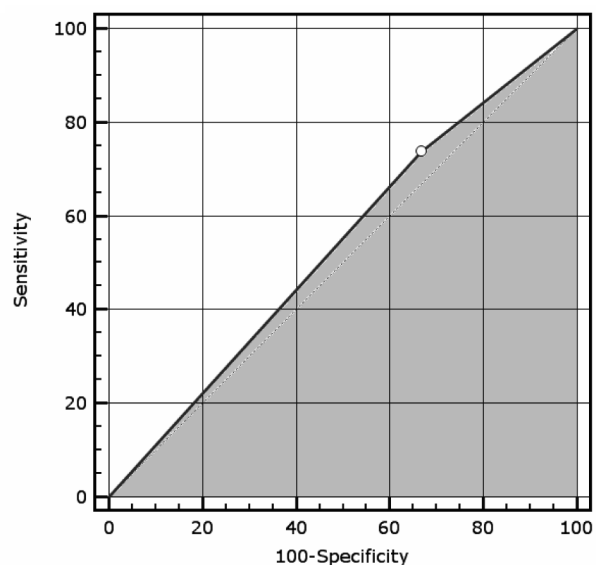
Материал для исследования забирали во время осмотра шейки матки в зеркалах. Для проведения теста папоротника отделяемое из заднего свода помещали на предметное стекло и изучали после высыхания под микроскопом (при увеличении $\times 40$). Для проведения теста ActimPROM материал забирали из заднего свода влагалища стерильным тампоном, прикладываемым к тесту. После этого, согласно инструкции, тампон с содержимым погружали в буферный раствор на 10–15 сек. Затем в буферный раствор погружали нижний конец тест-полоски на 15–20 сек., после чего тест-полоску вынимали и помещали на горизонтальную поверхность. Результат оценивали через 5 мин. Положительным считали результат, если на тест-полоске появлялись две темно-голубые линии, отрицательным – при наличии одной (контрольной) линии. Отсутствие контрольной линии на тест-полоске свидетельствовало об ошибках при проведении теста и требовало его повторения. Оценка теста проводилась исследователем и лечащими врачами, обученными данной методике.

Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность тестов оценивались с использованием пакета статистических программ MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004–2012 г.г.), применяя логистическую регрессию и построение ROC-кривых [6]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Верх



1



2

низ

Рис. 1. Кривые операционных характеристик теста ActimPROM (1) и теста “папоротника” (2)

Некоторые клинические характеристики обследованных беременных с подозрением на ПРПО

Характеристики исследуемых групп	Беременные с подозрением на ПРПО (n = 21)	Беременные с явным подтеканием околоплодных вод (n = 6)
Возраст, лет (M±m)	28,6 ± 0,81	26,2 ± 1,25
Паритет 0 (первородящие)	15	4
Осложнения в течении беременности	Угроза прерывания беременности	3
	Анемия беременных	1
	Кольпит	4
Метод родоразрешения	Самостоятельные роды	4
	Вакуум – экстракция плода	1
	Кесарево сечение	1
Сроки гестации на момент поступления в стационар	24 – 33 недели	2
	34 – 36 недель	-
	37 и более недель	4

Таблица 2.

Результаты тестов для определения родового излития околоплодных вод

Результат теста	Беременные с подозрением на ПРПО (n = 21), n (%)	Беременные с явным подтеканием околоплодных вод (n = 6), n (%)
Подтвержденные клинический диагноз ПРПО	11 (52,4%)	6 (100%)
Положительный тест «папоротника»	11 (52,4%)	5 (83,3%)
Отрицательный тест «папоротника»	8 (38,1%)	1 (16,7%)
Положительный тест ActimPROM	14 (66,7%)	6 (100%)
Отрицательный тест ActimPROM	6 (28,6%)	0 (0%)

Родоразрешение в случае подтвержденного ПРПО проводили в соответствии с вышеуказанным приказом МОЗ Украины, согласно которому в случае беременности 34 недели и более, при отсутствии самостоятельного начала й родовой деятельности, индукцию родов назначали спустя 24 часа от момента излития вод. В случае беременности менее 34 недель, назначали профилактику СДР плода глюкокортикоидами на 48 часов. Решение об индукции родов принимали с учётом состояния матери, плода и данных клинико-лабораторных обследований. Антибиотикопрофилактику ампициллином или цефалоспорином 2 поколения в случае беременности менее 34 недель назначали сразу, а в случае беременности более 34 недель - спустя 18 часов от момента отхождения околоплодных вод.

Результаты исследования и обсуждение

Среди 27 беременных, включенных в исследо-

вание, у 21 имело место подозрение на подтекание вод, а у 6 – явное подтекание вод (обильное промокание подкладной и жидкие выделения без запаха). Все беременные были в сроке гестации 24 – 41 неделя. Некоторые характеристики обследованных женщин представлены в таблице 1.

В 4 случаях из 6 у женщин с явным подтеканием околоплодных вод при ультразвуковом исследовании (УЗИ) было выявлено умеренное маловодие. Из 21 беременной с подозрением на подтекание околоплодных вод после дообследования (данные УЗИ, положительный симптом кашлевого толчка, т.е. подтекание околоплодных вод при осмотре шейки матки в зеркалах при покашливании) диагноз ПРПО был установлен у одиннадцати.

В динамике наблюдения у 6 из 11 женщин с подозрением на ПРПО, отмечалось появление признаков восходящей инфекции – лейкоцитоз выше 9,0 Г/л. У одной беременной был диагностирован хориоамнионит (лейкоцитоз - 21 Г/л + клинические проявления).

Две беременные из группы с явным ПРПО в сроке 32 и 33 недели были родоразрешены через 1 неделю после поступления в стационар. Им была проведена профилактика инфекционных осложнений и синдрома дыхательных расстройств новорожденных. Четыре пациентки этой группы родили в течение 8–72 часов после отхождения вод. Один ребёнок, рождённый в сроке 33 недель, с диагнозом двухсторонняя внутриутробная пневмония находился на лечении в отделении детской реанимации, а затем на 2 этапе выхаживания новорожденных в течение 60 дней. Остальные дети выписаны из стационара на 3–5 сутки без осложнений.

Средняя длительность безводного промежутка составила 21,5 (95%ДИ 6 – 110) часов у женщин, поступивших с явным подтеканием вод, и 42,2 (95%ДИ 11 – 124) часов среди тех, кто поступил с

подозрением на ПРПО, и у кого клинически впоследствии было подтверждено излитие вод.

Результаты тестов проведенных для определения дородового излития околоплодных вод представлены в таблице 2.

По результатам логистического регрессионного анализа были построены ROC – кривые, представленные на рисунке 1.

Площадь под ROC-кривой для ActimPROM составила 0,92 (95% ДИ 0,74–0,99), и отличалась от 0,5, $p < 0,001$. Чувствительность теста (sensitivity) составила 100% (95% ДИ 82,4%–100%), специфичность (specificity) – 83,3% (95% ДИ 35,9%–99,6%), ложно-положительный прогноз – 5,0% (95% ДИ 0%–19,7%), ложно-отрицательный прогноз – 0% (95% ДИ 0%–34,4%), отношение правдоподобия $+LR = 6,0$ (95% ДИ 1,0–35,9).

Площадь под ROC-кривой для симптома «папоротника» составила 0,54 (95% ДИ 0,33–0,73), и не отличалась от 0,5, $p = 0,765$. Чувствительность теста составила 73,7% (95% ДИ 48,8%–90,9%), специфичность – 33,3% (95% ДИ 4,3%–77,7%), ложно-положительный прогноз 22,2% (95% ДИ 5,8%–45,4%), ложно-отрицательный прогноз 71,4% (95% ДИ 26,8%–99,0%), отношение правдоподобия $+LR = 1,1$ (95% ДИ 0,6–2,1), $-LR = 0,8$ (95% ДИ 0,2–3,1). По результатам логистического регрессионного анализа тест «папоротника» является непригодным для определения ПРПО.

Полученные нами данные показали, что тест ActimPROM характеризуется высокой чувствительностью (100%), что связано с высокой концентрацией ПСИФР-1 в околоплодных водах, и совпадают с данными других исследователей. Что касается специфичности теста, исследователи сообщают о приближении её к 90% [3] и 92,9% [1]. Полученные нами данные о более низкой специфичности теста можно объяснить малой выборкой. Кроме того, возможны ошибки в интерпретации теста (учёт результата позже, чем через 5 минут), а также влияние примеси крови во влагалищном отделяемом на результат. В рамках нашего исследования не проводилось изучение состояния микрофлоры влагалища у женщин с подозрением на ПРПО. Вместе с тем, наличие кольпита в 57% случаев, возможно, могло повлиять на информативность теста. Изучение влияния микрофлоры влагалища на специфичность теста требует дополнительных исследований. На сегодняшний день при использовании теста, в случае положительного результата и отсутствии явных признаков ПРПО (клинических и дополнительных обследований), целесообразным является дополнительное исследование влагалищной микрофлоры.

Таким образом, использование теста ActimPROM позволяет повысить точность диагностики дородового излития околоплодных вод в случае подозрения на ПРПО. Простота и быстро-

та в получении результатов теста позволяет рекомендовать его применение в акушерской практике. Мы настоятельно не рекомендуем использовать тест «папоротника» ввиду его низких диагностических свойств.

Литература

1. Козлов П.В. Прогностическое значение определения протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности // Вопросы акушерства и гинекологии.- 2010.- №5.- С.23-27.

2. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению // Status Praesens.- 2011.- с.20.

3. Ходжаева З.С., Сидельникова В.М. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007.- Т.6, №1.- С.47 – 50.

4. Cousins L.M. Smok D.P., Lovett S. M., Poeltler D.M. Amnisure placental alpha macroglobulin -1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes // American Journal of Perinatology.- 2005.- №22.- P. 762 – 770.

5. Gorodeski I.G., Haimovitz L., Bahari C.M. Reevaluation of the pH, ferning and Nile blue sulphate staining methods in pregnant women with premature rupture of the fetal membranes // J. Perinat. Med. – 1982.- №10. – P.286 - 292.

6. Davis J., Goadrich M. The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves // Proceeding ICML '06 Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning.- ACM New York, NY, USA, 2006.- P. 233-240, ISBN:1-59593-383-2 doi>10.1145/1143844.1143874

7. de Haan H.H., Offermans P.M., Smits F., Schouten H.J., Peeters L.L. Value of the fern test to confirm or reject the diagnosis of ruptured membranes in modest in nonlaboring women presenting with nonspecific vaginal fluid loss // Am J Perinatol.-1994.- №11.- P.46–50.

8. Kubota T., Takeuchi H. Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnostic tool for rupture of the membranes // J Obstet Gynecol Res.- 1998.- №24.- P.411-417.

9. Rosemond R.L., Lombardi S., Boehm F.H. Ferning of amniotic fluid contaminated with blood // Obstet Gynecol.-1990.- №75.- P.338–340.

10. Rutanen E-M., Pekonen F., Karkkainen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes // Clinica Chimica Acta.- 1993.- №214.- P.73-81.

V. Pădure, I. Opalco

INFLUENȚA DURATEI PERIOADEI ALICHIDIENE ASUPRA REZULTATELOR MATERNE ȘI FETALE ÎN CAZUL NAȘTERILOR PREMATURE COMPLICATE CU RUPEREA PREMATURĂ A PUNGII AMNIOTICE

*IMSP Institutul Mamei și Copilului
(Director - dr.med., conf.cercet. Ștefan Gațcan)*

SUMMARY

THE INFLUENCE OF LATENCY PERIOD ON MATERNAL AND FETAL OUTCOMES WHERE PREMATURE BIRTHS COMPLICATED BY PREMATURE RUPTURE OF THE AMNIOTIC MEMBRANES.

Keywords: *preterm birth, maternal and fetal morbidity, infection, neonatal complications.*

Actuality: *approximately 2-3% of preterm deliveries are complicated with preterm premature rupture of amniotic membranes (pPROM), which in 30-50% of cases is a predisposing factor of maternal and neonatal complications (distress syndrome, neonatal infections and intraventricular hemorrhage), and in 1-2% of cases is a cause of neonatal mortality. Preterm premature rupture of amniotic membranes increase by 4 times perinatal mortality, by 3 times fetal morbidity, inclusive the rate of distress syndrome (10-40%), and in 40-70% present essential cause of newborn death which represent: newborn hypoxia, abnormal uterine contractions, preterm placental abruption.*

The aim of the study: *multifactorial analysis of maternal and fetal outcomes in dependence of latency period in patients with pPROM.*

Materials & Methods: *the evaluation of maternal and fetal outcomes was effectuated in 266 cases of premature deliveries preceded by pPROM, in 2013 Institute of Mother and Child Care, Chisinau, Republic of Moldova, which are divided in 4 groups: first group include the patients with latency period less than 18 hours (n=138), the second group include the patients with latency period 18-24 hours (n=11), third group include the patients with latency period 24-48 hours (n=32), fourth group include the patients with latency period more than 48 hours (n=85).*

Results: *in case of latency period more than 24 hours, the risk of chorioamnionitis is higher by 2.5 times that in case of latency period less than 24 hours, OR=4,08 (1,74<OR<9,54), RR=3,5 (1,6<RR<7,5), p<0,001; the risk of fetal hypoxia is higher by 3 times if latency period exceeding 24 hours, OR=3,38 (1,03<OR <11,09), RR=3,18 (1,02<RR<9,89), p<0,05; also risk of congenital pneumonia in newborns increases 2 times, OR=2,28 (1,03<OR<5,04), RR=2,08 (1,02<RR<4,23), p<0,05; and the risk of neonatal sepsis increase by 4 times, OR=4,5 (1,2<OR<16,81), RR=4,2 (1,18<RR<14,19), p<0,05.*

Conclusions: *In premature delivery with latency period more than 24 hours it was observed higher risk of maternal septic complications (chorioamnionitis, endometritis, pyelonephritis) and neonatal septic complications (pneumonia and neonatal sepsis), in the same time with increasing risk of hypotone haemorrhagia in the third period of labor.*

РЕЗЮМЕ

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ МАТЕРИНСКИХ И НЕОНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ БЕЗВОДНОГО ПРОМЕЖУТКА У ПАЦИЕНТОК ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ ОСЛОЖНЕННЫМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Актуальность: *преждевременное излитие околоплодных вод осложняет около 2-3% родов и в 30-50% случаев является predisposing фактором возникновения материнских и неонатальных осложнений (дистресс синдром, неонатальные инфекции и внутрижелудочковые кровотечения), и является в 1-2% случаев причиной неонатальной смертности [1,2,3].*

Преждевременное излитие околоплодных вод при преждевременных родах увеличивает в 3-4 раза перинатальную заболеваемость, увеличивает частоту возникновения дистресс синдрома (10-40%), и в 40-70% является predisposing фактором возникновения неонатальной смертности в результате гипоксии, аномалии родовых сил, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [8,9]. Учитывая вышесказанное, было проведено исследование, целью которого является многофакторный анализ материнских и неонатальных исходов в зависимости от длительности безводного промежутка у пациенток преждевременными родами осложненными преждевременным излитием околоплодных вод.

Материалы и методы: *было обследовано 266 случаев преждевременных родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод имевших место в Институте Матери и Ребёнка в 2013 году, которые были разделены на 4 группы: первую группу составили пациентки с продолжительности безводного промежутка мень-*

șe 18 часов ($n=138$), вторую группу - пациентки с продолжительности безводного промежутка менее 18-24 часов ($n=11$), третью группу - пациентки с продолжительности безводного промежутка 24-48 часов ($n=32$), и четвертую группу - пациентки с продолжительности безводного промежутка больше 48 часов ($n=85$).

Результаты: было выявлено что, у пациенток с продолжительности безводного промежутка больше 24 часов, в 3,5 раза чаще был диагностирован хориоамнионит чем у пациенток с продолжительности безводного промежутка меньше 24 часов $OR=4,08$ ($1,74<OR<9,54$), $RR=3,5$ ($1,6<RR<7,5$), $p<0,001$; отмечено увеличение частоты интранатальной гипоксии плода в 3 раза, $OR=3,38$ ($1,03<OR<11,09$), $RR=3,18$ ($1,02<RR<9,89$), $p<0,05$; также у детей от пациенток с продолжительности безводного промежутка больше 24 часов, в 2 раза чаще диагностируется врожденная пневмония $OR=2,28$ ($1,03<OR<5,04$), $RR=2,08$ ($1,02<RR<4,23$), $p<0,05$; и увеличение риска неонатального сепсиса в 4 раза, $OR=4,5$ ($1,2<OR<16,81$), $RR=4,2$ ($1,18<RR<14,19$), $p<0,05$.

Выводы: в результате полученных данных отмечено увеличение риска возникновения инфекционных осложнений у матерей (в 3 раза) и новорожденных (в 2 раза) с продолжительности безводного промежутка больше 24 часов.

Cuvinte-cheie: naștere prematură, ruperea prematură a pungii amniotice, morbiditate maternă și fetală, infecție, morbiditate, complicații neonatale.

Actualitate

Ruptura prematură de membrane (RPM, RPPA) – reprezintă ruperea membranelor la o vârstă gestațională cuprinsă între 22 și 36⁺⁶ săptămâni de amenoree complete, cu cel puțin o oră înainte de debutul travaliului.

Ruptura prematură a pungii amniotice (RPPA) complică circa 2-3% dintre toate nașterile și este factor de inițiere a 30-50% dintre nașterile premature astfel constituind un factor predispozant al complicațiilor materne și fetale neonatale (SDR, infecții neonatale și hemoragii intraventriculare) inclusiv o cauză a decesului neonatal în 1-2% [1,2,3].

Nașterea prematură reprezintă 5–12 % dintre toate nașterile ceea ce afectează considerabil sănătatea populației prin ponderea sporită a handicapului fetal, morbidității și mortalității fetale [4,5,6]. Mortinatalitatea printre nașterile premature este de 8-13 ori mai mare decât la nașterile la termen. Mortalitatea în cadrul nașterilor premature este caracterizată de indici procentuali sporiți și constituie cauză a 70% din mortalitatea neonatală precoce, și a 65-75% din mortalitatea infantilă [7,8].

Complicarea nașterii premature cu RPPA mărește de 4 ori mortalitatea perinatală, morbiditatea fetală de 3 ori, inclusiv crește rata distress-sindromului (10-40%), iar în 40-70% cazuri reprezintă o cauză esențială a decesului nou-născuților prin complicațiile pe care le implică: hipoxia nou-născuților, anomalia forțelor de contracție, decolarea prematură a placentei normal inserate [8,9].

Infecția intrauterină subclinică este cauza etiologică prevalentă a RPPA. Majoritatea cazurilor de infecție intrauterină a lichidului amniotic nu se manifestă clinic, fapt ce împiedică depistarea bolii conform semnelor patognomonice.

Literatura contemporană de specialitate relevă că rata sepsisului neonatal, după nașterile premature complicate cu RPPA, variază în limitele 2-20%, iar incidența decesului neonatal cauzat de infecții este de 5%. [10,11]

În contextul relațiilor anterioare, este evident faptul că nașterea prematură complicată cu ruperea prematură

a pungii amniotice are repercusiuni mari asupra societății, deoarece nașterea unui copil prematur în cadrul unei familii provoacă o traumă psihologică părinților. Aceasta este de asemenea o problemă majoră pentru sistemul ocrotirii sănătății luând în considerare cheltuielile mari pentru îngrijirea copiilor prematuri, mai ales datorită riscului mare de asociere a complicațiilor infecțioase, frecvenței înalte a invalidității printre copiii născuți prematur, mai ales cei cu masa foarte mică. Astfel, se impune necesitatea de a institui studii care ar avea ca scop principal îmbunătățirea prognosticului fetal și matern.

Nașterea prematură trebuie privită ca o problemă importantă de sănătate publică, iar scopul intervențiilor medicale să fie direcționat spre a prelungi cursul sarcinii pentru reducerea morbidității și mortalității perinatale. Pornind de la aceste constatări am formulat **scopul** prezentului studiu: Analiza multifactorială a rezultatelor materno-fetale în funcție de durata perioadei alichidiene la pacientele cu naștere prematură survenită pe fundalul ruperii premature a membranelor amniotice.

Pentru realizarea scopului s-au propus următoarele **obiective** ale studiului:

1. Estimarea rezultatelor materne și fetale în funcție de durata perioadei alichidiene la pacientele cu naștere prematură.

2. Analiza multifactorială a stării copiilor născuți înainte de termen, în funcție de evoluția nașterii complicate cu ruperea prematură a pungii amniotice.

Material și metode: Evaluarea conduitei nașterii cu ruperea prematură de membrane a fost efectuată pe 266 cazuri de nașteri premature precedate de ruperea prematură a pungii amniotice, ce au avut loc pe parcursul anului 2013 în clinica IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Criterii de includere în studiu: parturientele care dezvoltă travaliu prematur survenit pe fundalul RPPA la termenul 26–36⁺⁶ s.a, făt viu și lipsa anomaliilor congenitale depistate antenatal.

Astfel, cazurile analizate ($N=266$) au fost eșalonate în 4 loturi de studiu în funcție de durata perioadei alichidiene:

Lotul I – 138 pacientele care au născut prematur condiționat de RPPA cu durata perioadei alichidiene de până la 18 ore.

Lotul II – 11 paciente cu durata perioadei alichidiene de 18-24 ore.

Lotul III – 32 paciente la care durata perioadei alichidiene era cuprinsă între 24 și 48 ore.

Lotul IV – 85 paciente la care durata perioadei alichidiene era mai mare de 48 ore.

Pentru analiza evoluției sarcinii și a nașterii premature apărute în urma ruperii premature a pungii amniotice (RPPA) au fost utilizate metode de cercetare: metoda interviului, metoda de anchetă, examenul clinic, examenul obstetrical.

Indicii statistici au fost calculați utilizând MS Office Excel 2010, Student Test, EpiInfo 7 (Stat Calc) și

analizați conform normelor statistice impuse de biostatistica medicală.

Rezultate.

Vârsta medie a pacientelor incluse în studiul prospectiv pe 2013 a fost respectiv de $28,63 \pm 0,2$ (lotul I), $28,54 \pm 2,59$ ani (lotul II), $28,46 \pm 0,0,88$ ani (lotul III) și $28,36 \pm 0,33$ ani (lotul IV), ceea ce reprezintă o uniformitate a vârstei pacientelor studiate ($p > 0,05$ în fiecare caz comparabil). Astfel, cazurile analizate ($N=266$) eșalonate în 4 loturi de studiu în funcție de durata perioadei alichidiene au următoarea repartizare structurală conform termenului de sarcină (figura 1).

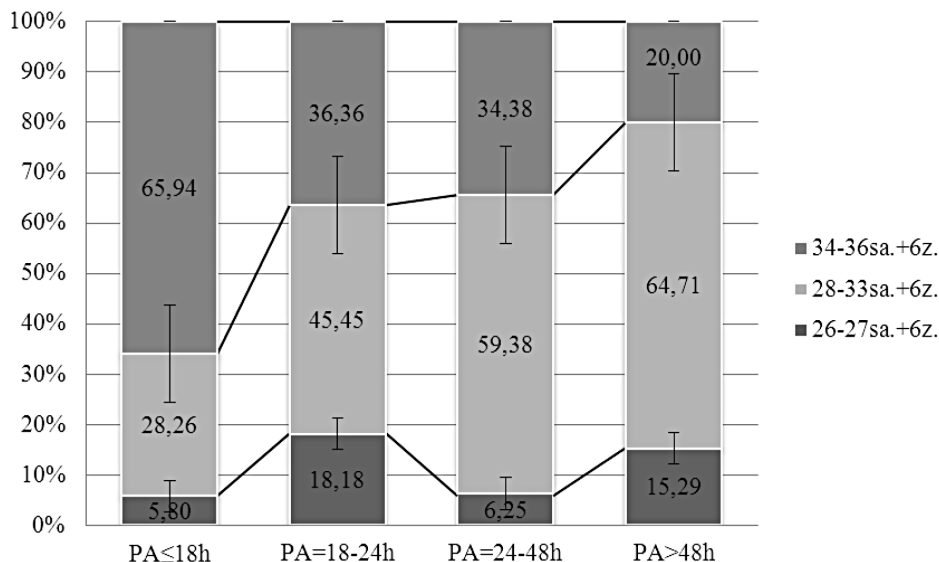


Fig. 1 Repartizarea loturilor de studiu conform termenului de sarcină

Repartizarea pacientelor în loturi corespunzător termenelor de sarcină este variabilă, dar cu tendință spre uniformizare datorită indicilor erorilor medii (figura 1). Aceasta ne permite să aplicăm metodele statistice de calcul cu veridicitate.

Analiza loturilor incluse în studiu cu scop de a determina particularitățile clinico-anamnestice ale pacientelor s-a bazat pe mai multe criterii ale anamnezei obstetricale. Rezultatele obținute au fost introduse în tabelul 1, calculând indicele de veridicitate p cu scopul aprecierii relevanței statistice.

În toate cele 4 loturi de studiu prevalau femeile primigeste, rata lor din toate cazurile analizate fiind $1/2 - 1/3$, totuși determinându-se o ușoară scădere a ratei acestora în lotul IV cu o perioadă alichidiană mai mare de 48 ore. Comparând rata primiparelor și a multiparelor din grupurile de referință corespunzătoare loturilor I și IV, se observă prevalența primiparelor în lotul I, iar a multiparelor în lotul IV acest fapt putând fi explicat prin frecvența înaltă a avorturilor multiple la pacientele din lotul IV ($p < 0,05$), asociată cel mai des cu inerția inițială a motricității uterine $OR_1 = 1,86$ ($1,13 < OR < 3,0$), $RR_1 = 1,45$ ($1,07 < RR < 1,97$), $p < 0,05$. În același context poate fi explicată diferențierea con-

form raportului dintre primigeste.

Antecedentele obstetricale, ca 3 și mai multe avorturi medicale, influențează evoluția sarcinilor ulterioare prin creșterea de 4 ori a riscului de naștere prematură survenită în urma RPPA cu prelungirea duratei perioadei alichidiene mai mult de 48 ore, $OR = 4,05$ ($1,07 < OR < 15,33$), $RR = 3,8$ ($1,95 < RR < 13,79$), $p < 0,05$.

Nu s-a depistat influența vădită a avorturilor spontane asupra diferențierii duratei alichidiene, indicele de veridicitate fiind mai mare de 0,05, ceea ce demonstrează uniformitatea loturilor de studiu conform acestor factori.

S-a observat o ponderabilitate dublă a cazurilor cu nașteri premature în anamneză (14,49%) la gravidele care au născut prematur pe fundalul RPPA cu durata alichidiană mai mică de 24 ore, comparativ cu cele la care durata alichidiană este mai mare de 24 ore (6,84%). Nașterile premature în antecedente favorizează probabilitatea nașterilor ulterioare complicate cu RPPA în primele 24 de ore ale perioadei alichidiene, $OR = 2,25$ ($0,95 < OR < 5,29$), $RR = 2,07$ ($0,95 < RR < 4,51$), $p < 0,05$, (tab.1).

Influența indicelui de ponderabilitate asupra diferențierii perioadei alichidiene în cazul nașterilor premature complicate cu RPPA nu se atestă, fapt exprimat prin va-

loarea indicelui de veridicitate, p fiind mai mare de 0,05.

Luând în considerare specificul de acordare a asistenței medicale în cadrul centrului, în 60-70% cazuri pacientele erau din mediu rural, iar analiza statistică a datelor demografice nu reprezintă importanță comparativă a indicilor caracteristici loturilor de studiu, indicele de veridicitate p fiind mai mare de 0,05 demonstrând de lipsa influenței factorilor analizați asupra duratei perioadei alichidiene.

Vârsta medie a gravidelor nu are influența vădită asupra variabilității duratei perioadei alichidiene, loturile de studiu încadrându-se în același interval, calculele de diferențiere statistică fiind ne semnificative ($p > 0,05$).

În toate loturile de studiu s-a depistat persistența unui substrat infecțios care precedă nașterea. Se atestă o tendință de creștere a frecvenței antecedentelor in-

fecțioase atât renale cât și vaginale în lotul pacientelor la care durata perioadei alichidiene depășește 24 ore, $p < 0,05$. Infecțiile căilor genitale au un aport considerabil ca factor de risc pentru ruperea prematură a pungii amniotice asociate cu travaliul prematur, $OR = 2,5$ ($0,98 < OR < 6,34$), $RR = 2,25$ ($0,96 < RR < 5,24$), $p < 0,05$; iar prin creșterea duratei perioadei alichidiene asociindu-se complicațiile septice, se impune necesitatea atenției sporite asupra sanării oportune a căilor de naștere în scopul prevenirii RPPA.

Infecția intrauterină este un cofactor de primă importanță cu efect asupra integrității pungii amniotice, condiționează un risc dublu de dezvoltare a nașterii premature pe fundalul RPPA cu o durată a perioadei alichidiene mai mare de 24 ore, $OR = 2,15$ ($1,02 < OR < 4,5$), $RR = 1,95$ ($1,07 < RR < 3,77$), $p < 0,05$; (tab. 1).

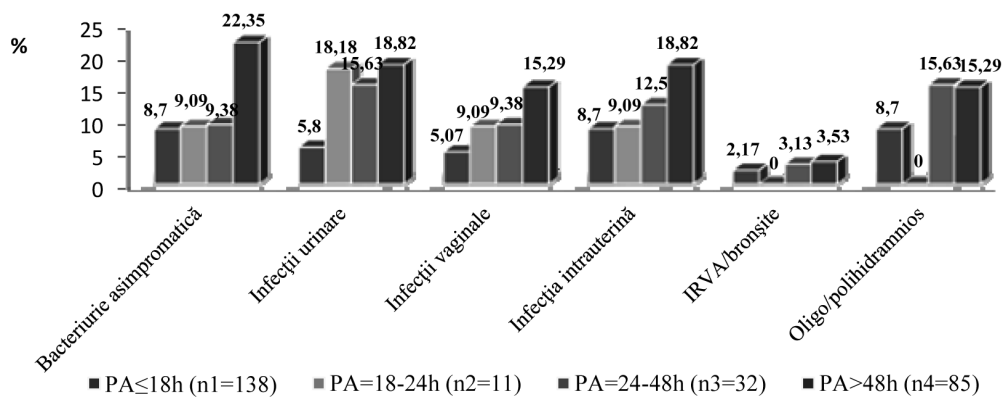


Fig. 2 Manifestări inflamatorii pe parcursul sarcinii

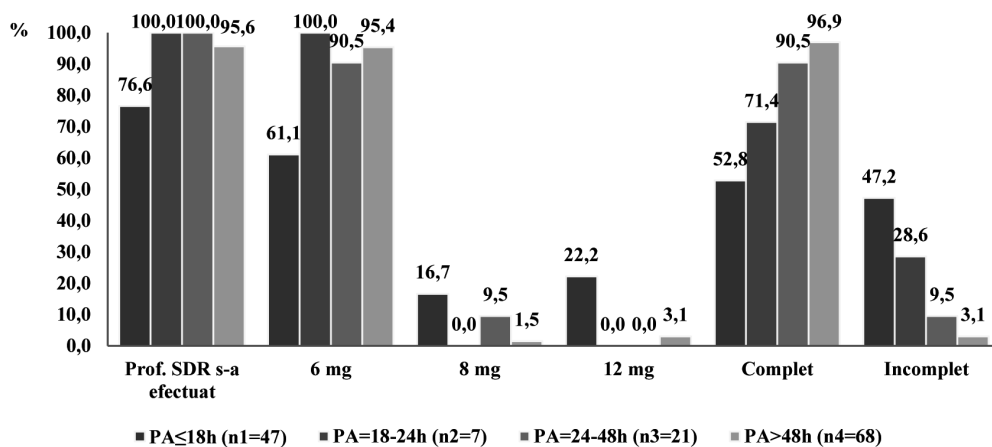


Fig. 3 Profilaxia SDR

Din totalul de paciente examinate, conform termenilor de gestație, 143 au necesitat efectuarea profilaxiei SDR. Frecvența efectuării profilaxiei SDR este mai mare în grupul de gravide la care sarcina și nașterea s-au complicat cu RPPA cu perioadă alichidiană îndelungată (95,59%), spre deosebire de grupul de gravide unde nașterea prematură a fost complicată cu RPPA cu perioadă alichidiană mai mică de 24 ore (76,6%) (fig.3). Prevalează utilizarea dozei de 6 mg dexameta-

zon în toate loturile analizate. Acest decalaj în frecvența efectuării profilaxiei SDR, în funcție de durata perioadei alichidiene, impune necesitatea abordării unor noi metode de diagnostic al probabilității nașterii premature, în special înainte de lezarea integrității pungii amniotice cu scopul efectuării oportune a corticoterapiei.

În lotul cu perioadă alichidiană mai mare de 48 ore, nașterea s-a complicat mai frecvent cu corioamniotită (21,18%), decât în cazurile cu durata perioadei

alichidiene mai mică de 48 ore, respectiv în 5,07% cazuri cu durata perioadei alichidiene mai mică de 18 ore, 9,09% cu PA în intervalul 18-24 ore, și la 12,5% cazuri cu PA 24-48 ore. Astfel este evidentă interdependența între durata perioadei alichidiene și complicațiile intra- și neonatale (tab.1 și 2). Pentru analiza riscurilor complicațiilor intra- și neonatale s-au grupat loturile de studiu întru crearea a 2 grupuri compara-

bile mai mari: I grup cu durata PA mai mică de 24 ore și al II-lea grup cu durata PA mai mare de 24 ore. Concluzia este că odată cu mărirea duratei alichidiene mai mult de 24 ore riscul dezvoltării corioamnionitei crește de 3,5 ori mai mult decât la o perioadă alichidiană mai mică de 24 ore: OR=4,08 (1,74<OR<9,54), RR=3,5 (1,6<RR<7,5), p<0,001; (tab. 1).

Tabelul 1

Evoluția și complicațiile nașterii în loturile de studiu

Nr. crt.	Criteriu	PA≤18h (n ₁ =138)		PA=18-24h (n ₂ =11)		PA=24-48h (n ₃ =32)		PA>48h (n ₄ =85)		Semnificația	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	t	p
1.	Corioamnionită	7	5,07	1	9,09	4	12,50	18	21,18	3,31	p<0.001
2.	Distocie dinamică	7	5,07	0	0,00	2	6,25	5	5,88	0,55	p>0.05
3.	Hemoragii hipotone	6	4,35	1	9,09	3	9,38	11	12,94	2,12	p<0.05
4.	Hipoxie fetală	4	2,90	0	0,00	2	6,25	8	9,41	2,02	p<0.05
5.	Vacuum extracția fătului	2	1,45	0	0,00	1	3,13	3	3,53	1,07	p>0.05
6.	Durata totală a nașterii	315,87± 4,47		323,2± 26,1		317,91± 13,24		399,6± 6,34		5,67	p<0.001
7.	≤3 ore (naștere rapidă)	8	5,80	0	0,00	3	9,38	5	5,88	0,42	p>0.05
8.	3-6 ore	35	25,36	3	27,27	12	37,50	22	25,88	0,8	p>0.05
9.	6-12 ore	47	34,06	2	18,18	8	25,00	33	38,82	0,14	p>0.05
10.	>12 h	1	0,72	2	18,18	1	3,13	4	4,71	2,2	p<0.05
11.	Operații cezariene urgente	45	32,61	4	36,36	6	18,75	18	21,18	2,31	p<0.05
12.	Operații cezariene planice	2	1,45	0	0,00	2	6,25	3	3,53	1,39	p<0.05

Hemoragii hipotone, la sfârșitul perioadei a III-a au fost depistate de 3 ori mai frecvent la pacientele cu nașteri premature pe fundalul RPPA cu perioada alichidiană mai mare de 24 ore, în special la cele cu PA mai mare de 48 ore, comparativ cu cele din loturile cu PA ≤24h (tab.1).

Riscul dezvoltării hipoxiei fetale intranatale este de 3 ori mai mare în cazul travaliului ce evoluează pe fundalul unei perioade alichidiene mai mare de 24 ore: OR=3,38 (1,03<OR <11,09), RR=3,18 (1,02<RR<9,89), p<0,05; (tab.1).

În urma studiului statistic interrelațional al loturilor de studiu se constată faptul că odată cu mărirea perioadei alichidiene durata totală a nașterii are o tendință vădită de creștere, p<0.05.

Aceste date reliefează complexitatea riscurilor asociate nașterii premature cu RPPA, prin numărul sporit de complicații intranatale și postnatale imediate.

Printre lăuzele care au născut prematur în urma RPPA cu perioadă alichidiană mai mare de 48 ore, de 3 ori mai frecvent s-a constatat hipertermia (12,94%), p<0.05, în comparație cu cele la care travaliul prematur a fost asociat cu o perioadă alichidiană mai mică de 48 ore (4,35-9,0%). La fel complicațiile septice, precum endometrita, acutizarea pielonefritelor, prevalează în lotul de nașteri premature cu perioadă alichidiană mai mare de 48 ore (tab. 2).

Aceste date impun necesitatea aprecierii prenatale a valorilor adecvate ale leucocituriei și bacteriuriei

pentru a acționa prompt în scopul diminuării riscului RPPA și al complicațiilor septice.

Prelungirea perioadei alichidiene are un efect nefast asupra nou-născuților prematuri prin starea lor în perioada neonatală imediată apreciată cu ajutorul scorului Apgar. Astfel copiii născuți după o perioadă alichidiană mai mare de 18 ore au un risc de 2 ori mai mare de a fi apreciați cu un scor Apgar de 4-6 puncte, atât în primul minut (OR=2,79 (1,84<OR<6,54), RR=1,98 (1,31<RR<3,90), p<0,01) cât și în minutul 5 (OR=2,56 (1,03<OR<8,45), RR=2,49 (1,02<RR<6,25), p<0,01).

Durata sporită a perioadei alichidiene are repercusiuni nefaste asupra stării nou-născuților, fapt demonstrat de numărul sporit al complicațiilor neonatale. Astfel, în cazul unei perioade alichidiene mai mare de 24 ore riscul dezvoltării pneumoniei congenitale la nou-născuți crește de 2 ori, OR=2,28 (1,03<OR<5,04), RR=2,08 (1,02<RR<4,23), p<0,05, (tab. 3).

Totodată există o corelare direct proporțională a duratei perioadei alichidiene și sepsisului neonatal. În cazul perioadei alichidiene mai mare de 24 ore (în special mai mare de 48 h), riscul dezvoltării sepsisului neonatal crește de 4 ori, OR=4,5 (1,2<OR<16,81), RR=4,2 (1,18<RR<14,19), p<0,05, (tab. 3).

Astfel, influența duratei perioadei alichidiene asupra nou-născuților ne impune maximă prudență când trebuie să decidem prelungirea ei în cazul RPPA, fiind acceptabilă doar din necesitățile stricte ale efectuării profilaxiei SDR.

Tabelul 2.

Complicații postnatale

Nr. crt.	Criteriu	PA≤18h (n1=138)		PA=18-24h (n,=11)		PA=24-48h (n,=32)		PA>48h (n,=85)		Semnificația	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	t	p
1.	Hipertermie > 37,5°C	6	4,35	1	9,09	4	12,50	11	12,94	2,29	p<0.05
2.	Endometrite	2	1,45	0	0,00	2	6,25	7	8,24	2,18	p<0.05
3.	Pielonefrite acutizare	4	2,90	1	9,09	3	9,38	8	9,41	1,96	p<0.05
4.	Supurarea plagii perineale	2	1,45	0	0,00	1	3,13	2	2,35	0,7	p>0.05
5.	Bacteriurie	8	5,80	1	9,09	5	15,63	14	16,47	2,59	p<0.01
6.	Leucociturie	14	10,14	1	9,09	6	18,75	19	22,35	2,49	p<0.05

Tabelul 3.

Complicațiile neonatale în funcție de durata perioadei alichidiene

Nr. crt.	Complicații	PA≤24h (n,=149)		PA>24h (n,=117)		t ₁₋₂	P ₁₋₂
		N	%	N	%		
1.	Pneumonie	11	7,38	18	15,38	2,1	p<0.05
2.	Sepsis	3	2,01	10	8,55	2,31	p<0.05
3.	HIV	3	2,01	1	0,85	0,81	p>0.05
4.	Sdr. convulsiv	1	0,67	3	2,56	1,17	p>0.05
5.	Enterocolită ulcero necrotizantă	1	0,67	2	1,71	0,75	p>0.05
6.	SDR	31	20,81	37	31,62	1,99	p<0.05
	Hemocultură pozitivă	1	0,67	3	2,56	1,17	p>0.05

Concluzii

În cazul nașterilor premature cu perioadă alichidiană mai mare de 24 ore (cu precădere mai mare de 48 ore) s-a observat un risc mai mare de dezvoltare a complicațiilor septice materne (corioamnionită, endometrită, acutizarea pielonefritei) și neonatale (pneumonia congenitală la nou-născuți și sepsisul neonatal), concomitent cu sporirea riscului de dezvoltare a hemoragiilor hipotone în perioada a III-a a nașterii.

Complicațiile intra- și postnatale atât materne cât și fetale sunt dependente de durata perioadei alichidiene. Cel mai frecvent au loc complicații de natură infecțioasă în cazul perioadei alichidiene mai mare de 48 ore, fapt ce are repercusiuni majore asupra sănătății mamei și nou-născuților, totodată antrenând și sporirea cheltuielilor financiare ale statului pentru investigații și tratament.

Bibliografie

1. Alfredo Ovalle, Elena Kakarieka, Gustavo Rencoret, Ariel Fuentes, José María del Río, Carla Morong, Pablo Benítez. „Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un spital público de Santiago.” Rev. méd. Chile vol.140: 19-29 no.1 Santiago Jan. 2012.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371(9606):75-84.
3. Tanya M. Medina, M.D., and D. Ashley Hill, M.D., Preterm Premature Rupture of Membranes: Diagnosis and Management. Orlando, Florida Am Fam Physician. 2006 Feb 15;73(4):659-664.
4. Bastek J A, Sammel M D, Pare E, Srinivas S K, Posencheg M A, Elovitz M A. Adverse neonatal out-

comes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. Am J ObstetGynecol 2008; 199: 367–368 Stratulat P, Strătilă M, Bivol O. Evaluarea rezultatelor implementării tehnologiilor Programului național de ameliorare a asistenței medicale perinatale în Republica Moldova //Buletin de perinatologie. 2002. N3. P.3-41.

5. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. No 43, May 2003. Obstet Gynecol 2003;101:1039-47.

6. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Cooper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. Obstet Gynecol 1996;87:643-8.

7. Julio Mateus, Karin Fox, Sangeeta Jain, Sunil Jain, Richard Latta. Preterm Premature Rupture of Membranes: Clinical Outcomes of Late-Preterm Infants. CLIN PEDIATR January 2010 vol. 49 no. 1 60-65

8. Thomson A, Norman J. Biology of preterm labour. Norman J, Greer I (eds). Preterm Labour, managing risk in clinical practice. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005. 26-75.

9. Samuel Parry M.D., Jerome F. M.D. Strauss. Premature Rupture of The Fetal Membranes. The New England Journal of Medicine. Volume 338 Number 10. p.663-669. March 5, 1998; Maymon E, Chaim W, Sheiner E, Mazor M. A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. Arch Gynecol Obstet 1998;261(4):173-181;

10. Hacker Moore Gambone. Essentials of Obstetrics and gynecology. 4th edition. p: 172-179, 2008.

Svetlana Jubîrcă
UNELE ASPECTE MEDICO-SOCIALE ALE SARCINILOR ŞI NAŞTERILOR JUVENILE
ÎN REPUBLICA MOLDOVA 2008-2012.

Instituția Medico-Sanitară Institutul Mamei și Copilului
(director general – dr.med. Șt.Gațcan)

SUMMARY

SOME MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF JUVENILE PREGNANCIES AND BIRTHS IN MOLDOVA IN THE LAST FIVE YEARS.

Keywords: *teenage pregnancy, obstetrical complications*

Introduction. *Teenage pregnancy is considered a high risk pregnancy because of the high incidence of complications. Objective: The purpose of this study was to determine the trend of increase frequency (5,9%) of teenage pregnancy in the Republic of Moldova during 2005-2012.*

Materials and methods: *selective retrospective study included analysis of 798 (2,9±0,1%) of teenagers delivered who were given birth in our clinic Institute of Mother and Child Care in the same time period. Lot of research was divided into three subgroups according to age: 13-15 years old (n = 56), 16 years old (n = 110) and 17-18 years old (n = 632).*

Results: *we found that adolescents are at high risk of associated obstetrical complications: anemia 617 (77,3±1,48%) cases, mostly aged 13-15 years old, HTAS 40 (5,01±0,77%) cases, preeclampsia in 49 (6,1±0,85%) cases in the group at the age of 17-18 years old. High risk of preterm birth was at the age of 17-18 years old (16,2 ± 1,3%). However, teenagers (adolescents) were more predisposed to have traditional vaginal birth 82.8% without any serious complications.*

Conclusions, *over the past few years, it has been found the increasing trend of pregnancy among teenagers at the age of 13-15 years old. At the earlier age, complications in pregnancy and childbirth have a seldom effect due to increased attention from medical institutions. Most pregnant teenagers and those who are giving birth are socially vulnerable, from low income families, in most cases solitary and psychological unstable.*

РЕЗЮМЕ

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
У ПОДРОСТКОВ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА 2008-2012

Ключевые слова: *подростковая беременность, акушерские осложнения*

Резюме: *Беременность и роды у подростков относятся к категории беременностей высокого риска, это связано с высокой частотой осложнений. Актуальность данного исследования определена тенденцией увеличения частоты подростковой беременности в Республике Молдова до 5,9% на протяжении 2005-2012 годов.*

Материалы и методы. *При ретроспективном исследовании было проанализировано 798 родов у девочек-подростков, родивших в Центре Матери и Ребенка за этот промежуток времени. Исследуемая группа была разделена на три подгруппы в зависимости от возраста: 13-15 лет (n = 56), 16 лет (n = 110) и 17-18 лет (n = 632).*

Результаты. *В ходе исследования мы обнаружили, что подростки подвержены высокому риску, связанному с большинством акушерских осложнений: анемия в 617 случаях (77,3±1,48%), преимущественно в возрасте 13-15 лет, гипертония во время беременности в 40 случаях (5,01±0,77%), преэклампсия в 49 случаях (6,1±0,85%), в группе 17-18 лет. Отмечен высокий риск преждевременных родов в возрасте 17-18 лет 16,2%. Вместе с тем, роды у большинства подростков закончились через естественные родовые пути в 658 случаях (82,5±1,35%), без тяжелых осложнений.*

Заключение. *В течение последних 5 лет отмечается тенденция роста беременностей и родов у подростков 13-15 лет. Осложнения во время беременности и родов у подростков более раннего возраста встречаются реже в связи с более пристальным вниманием со стороны медицинских учреждений. Также нами установлено, что забеременевшие и родившие подростки в основном из социально неблагополучных, материально необеспеченных семей, в большинстве случаев матери одиночки, находящиеся в психологически неблагоприятной среде.*

Introducere. *Sarcina și nașterea la adolescente continuă să fie o problemă socială complexă, care are atât consecințe economice cât și medicale. În fiecare*

an, 73 milioane de fete sub 18 ani, devin mame (UN-FPA, 2013).

Există numeroase inconsistente în terminologia

utilizată pentru a descrie o mamă adolescentă. Stabilirea unui interval clar în care să încadrăm aceste mame este dificil de realizat datorită inconsistențelor legate de ceea ce înseamnă o persoană tânără/adolescentă, în diferite țări și chiar la nivelul aceleiași țări, dar în domenii diferite (din punct de vedere legislativ, educațional, al sistemului sanitar sau al protecției sociale).

Analizând situația în Moldova, vârsta majoratului este de 18 ani, ceea ce presupune dobândirea capacității depline de exercițiu, conform articolului 20 din Codul Civil. Prin căsătorie minorul dobândește capacitatea de exercițiu la vârsta de 16 ani, când există avizul Direcției generale de asistență socială și protecția copilului din respectiva unitate administrativ-teritorială, conform articolului 14 care prevede că "pentru motive temeinice, se poate încuviința încheierea căsătoriei cu reducerea vârstei matrimoniale, dar nu mai mult decât cu doi ani. Reducerea vârstei matrimoniale va fi încuviințată de autoritatea administrației publice, în baza cererii acestora și acordului părinților minorului. Conform definiției date de Organizația Mondială a Sănătății, prin adolescentă se înțelege orice tânără cu vârsta cuprinsă între 15 și 19 ani, această definiție fiind cea luată în considerare în acest studiu, în ceea ce privește mamele adolescente.

Cazurile de sarcini juvenile apar în țări dezvoltate și mai puțin dezvoltate, în zone urbane și rurale, la orice nivel social, indiferent de vârstă și venit. Cu toate acestea, în general pentru toate regiunile, este specific faptul că adolescentele cu nivel de școlarizare mai redus, analfabete, sărace, cele care trăiesc în mediul rural sunt expuse la un risc mai mare de a rămâne însărcinate, decât colegele lor cu studii medii și din familii cu venituri, care locuiesc în orașe [4].

Graviditatea la adolescente a fost de multe ori raportată ca fiind asociată cu rezultatele negative ale ei [10, 14, 26, 33]. Datele unor cercetători indică coraportul nașteri/avorturi la adolescente ca 1/5 (16,4%/69,1%) în favoarea avortului [40]. În același timp, rata sarcinilor repetate cu antecedente de avort medical constituie 40%, de nașteri repetate 17,9% (Semark C., 2001). Structura întreruperii de sarcină în Republica Moldova pe parcursul anilor 2008-2012 este majorată în grupele de vârstă 15-19 ani constituind 98,0-99,3%, comparativ cu adolescentele până la 15 ani 0,4-0,9%.

Conform datelor din literatura mondială, adolescentele gravide sunt predispuse la o serie de probleme medicale maternelor: anemie, pielonefrită, preeclampsie, RPPM, infecțiile TORCH, nașterea prematură [9], RDIU [27], hemoragia postnatală, iar rata mortalității în urma complicațiilor la naștere este mult mai mare la adolescente, decât la femeile mature [7, 9, 11].

În al doilea rând, mamele adolescente au probleme și în perioada post-partum. Există o rată crescută de depresie post-partum, o probabilitate mai mare de o

moarte prematură și o amenințare mai mare pentru abuzul, pe viitor, de substanțe nocive (alcool, tutun etc.) [7, 11, 28].

În al treilea rând, mai există și riscuri sporite pentru nou-născuții mamelor adolescente, și anume: prematuritatea, greutatea mică la naștere, retard de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIU), traumatism obstetrical, mortalitatea neonatală și postnatală ridicată, precum și sănătatea nutrițională slabă [7, 11, 23, 27].

Există relativ puține cercetări despre impactul pe care îl are neglijarea timpurie a copilului asupra vieții sale de mai târziu. Legătura dintre abuz, neglijare și maternitatea adolescentă este cercetată în câteva studii (Lanctot & Smith, 2001). Potrivit lor copiii născuți de mame adolescente sunt mult mai predispuși de a avea tulburări cognitive și de sănătate. Acești copii, de asemenea, au un risc mai înalt pentru a se confrunța cu neglijare și abuz de-a lungul vieții lor, în special pentru copiii care sunt născuți prematur [28]. Dar cercetările lui Jonathan D. Klin (2005) sugerează că rezultatele sociale negative pe termen lung nu sunt inevitabile [24]. Mai mult decât atât, fetele născute de mame adolescente sunt mult mai predispuse de a deveni gravide în adolescență [11].

Din punct de vedere economic, sarcinile la femeile minore sunt conjugate cu cheltuieli enorme pentru realizarea programelor de susținere socială, crearea fondurilor pentru asigurarea cetățeanului tânăr, care temporar nu este apt de muncă și întrerupe procesul educațional (Lehana și Rhyn, 2003; Olausson, Cnattingius, Halund și Weitoft, 2001).

Costurile de îngrijire a sănătății mamelor adolescente și copiilor lor sunt mai ridicate din cauza existenței a numeroase riscuri pentru sănătate, asociate cu sarcina juvenilă. Deși există riscuri potențiale asociate cu sarcina, indiferent de vârsta mamei, totuși adolescentele se confruntă cu aceste riscuri mai des. Un motiv pentru acest fapt este, că adolescentele sunt mult mai predispuse de a avea un stres psihologic când devin gravide, de a nega sarcina și, ulterior, de a întârzia să se prezinte la medic pentru a fi luate la evidență și pentru asistență prenatală (Dawley, 2009; Guttmacher, 2010) [21, 37].

Actualitatea studiului prezent este determinată de tendința creșterii numărului de sarcini la adolescente, la care imaturitatea sistemelor de adaptare, labilitatea psiho-emoțională, indexul de sănătate scăzut conduc la dezvoltarea complicațiilor pe parcursul gravidității, nașterii și perioadei de lăuzie atât la mame, cât și la nou-născuți.

Astfel în RM pe parcursul anilor 2003-2012 s-a înregistrat oscilații mari în numărul nașterilor juvenile, cu minima ce a constituit 2,9% în 2003 și maxima creșterii în 2006 până la 10%, și indici stabil ridicați până în prezent 5,9% (Figura 1).

Scopul studiului. Având în vedere importanța acestei probleme sociale, atât la nivel internațional

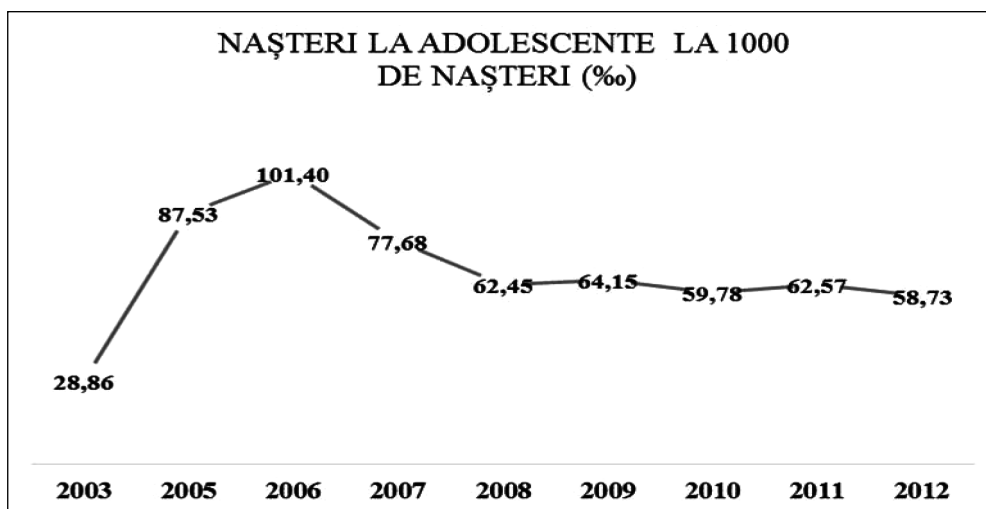


Fig.1 Frecvența nașterilor la adolescente în RM, a. 2003 - 2012.

cât și în țara noastră, ne-am propus de a efectua un studiu retrospectiv al nașterilor la adolescente înregistrate pe parcursul anilor 2008 - 2012 în republică. Scopul studiului a fost de a analiza situația socială, particularitățile conduitei sarcinii, nașterii și perioadei post-partum, la adolescentele cu vârsta cuprinsă între 13-18 ani, care au născut în IMSP IM și C pe parcursul anilor 2008-2012.

Material și metode. Este realizat un studiu retrospectiv, descriptiv după volumul eșantionului integral și selectiv. Studiul integral s-a realizat în baza datelor statisticii oficiale ale sarcinilor și nașterilor juvenile în Republica Moldova, a. 2008-2012. Studiul selectiv a inclus analiza a 798 de nașteri la adolescentele care au născut în IMSP Iși C în aceeași perioadă de timp. Lotul de cercetare a fost divizat în trei subloturi în funcție de vârstă: 13-15 ani (n=56), 16 ani (n=110) și 17-18 ani (n=632). Pentru analiză au fost utilizați indicatorii de frecvență, de structură, valorile medii.

Veridicitatea rezultatelor obținute s-a determinat prin calcularea erorilor standard, testului și pragului de semnificație.

Rezultatele obținute. Pe parcursul perioadei de evaluare în IMSP IM și C au avut loc în total 27307 de nașteri, dintre care nașterile la adolescente au constituit 798 de cazuri ($2,9 \pm 0,1\%$). Distribuția pe grupe de vârstă relevă ponderea cea mai mare a nașterilor la vârsta de 17-18 ani - 632 ($79,1 \pm 1,44\%$) cazuri, pentru vârsta 13-15 ani - 56 ($7 \pm 0,90\%$) cazuri și 16 ani - 110 ($13,8 \pm 1,22\%$) cazuri.

În urma analizei datelor socio-economice, grupul adolescentelor gravide este caracterizat prin preponderența provenienței din mediul rural ($93,8 \pm 0,85\%$), în majoritatea cazurilor din zona economico-geografică centrală (Figura 2), unde activează centrele pentru susținerea adolescentelor, și sunt disponibile mai multe surse de informații.

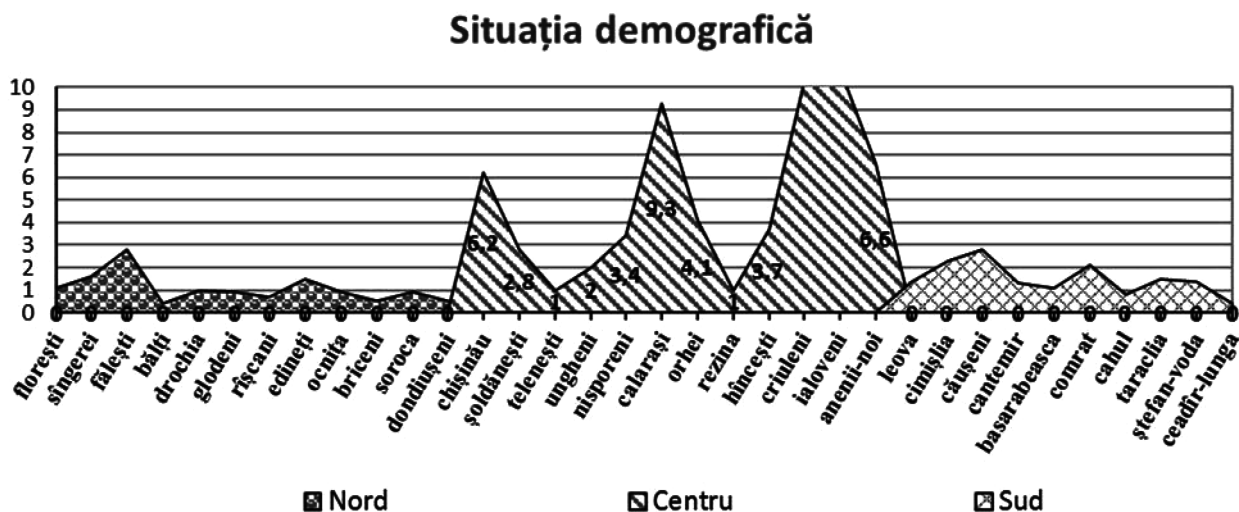


Fig. 2 Distribuția sarcinilor la adolescente în funcție de regiuni.

Cota adolescentelor care erau necăsătorite a constituit $94,5 \pm 0,81\%$. Ele aveau studii gimnaziale ($49,2 \pm 17,7\%$), nefiind încadrate în câmpul muncii ($43 \pm 17,5\%$), cu condiții familiale nefavorabile în majoritatea cazurilor. Ca urmare, în $50 \pm 17,7\%$ din cazuri sarcina era nedorită, ca rezultat fiind avorturile medi-

cale care au avut loc în 33 ($4,1 \pm 0,70\%$) de cazuri și avorturile spontane în 23 ($2,8 \pm 0,58\%$) de cazuri, punerea întârziată în evidență a sarcinii – $89,9 \pm 1,07\%$ cazuri [4]. Caracteristica generală în funcție de vârstă este prezentată pe larg în Tabelul 1.

Tabelul.1

Caracteristica generală a adolescentelor incluse în cercetare (%)

Situația demografică	13-15 ani n=56	16 ani n=110	17-18 ani n=632	Veridicitatea	Veridicitatea
				P1.3	P2.3
	1	2	3		
Starea civilă					
Căsătorie neînregistrată	23,2±5,64	60,9±4,65	30,4±1,83	> 0,05	< 0,001
Căsătorită	0	16,4±3,53	56,2±1,97	<0,001	< 0,001
Celibatară	76,8±5,64	22,7±3,99	13,5±1,36	< 0,001	< 0,05
Lucrează	0	0	7,8±1,07	<0,001	0,001
Elevă, studentă	32,1±6,23	10,9±2,97	6,2±0,96	< 0,001	> 0,05
Nu lucrează/ nu învață	67,9±6,23	89,1±2,97	13,9±1,38	< 0,001	< 0,001
Condiții familiale nefavorabile	80,4±5,30	37,3±4,61	13,5±1,36	< 0,001	< 0,001
Sarcină nedorită	76,8±5,64	22,7±3,99	13,5±1,36	< 0,001	< 0,05
Sarcină neexaminată	44,6±6,64	28,2±4,29	17,1±1,50	< 0,001	< 0,05

Din punct de vedere obstetrical, marea majoritate din adolescente au fost primipare – 722 ($90,5 \pm 1,04\%$). Patologia cel mai des diagnosticată pe parcursul sarcinii a fost anemie în 617 ($77,3 \pm 1,48\%$) cazuri, preponderent în grupul de 13-15 ani 50 ($89,3 \pm 4,13\%$), respectiv 16 ani - 84 ($76,3 \pm 4,05\%$) și 17-18 ani - 483 ($76,4 \pm 1,69\%$) cazuri. Repartizând datele după gradul de severitate, obținem: anemie de Gr I – 447 ($56 \pm 1,76\%$); Gr II – 147 ($18,4 \pm 1,37\%$); Gr III – 23 ($2,9 \pm 2,9\%$). Dintre patologiile extragenitale, cea cardiovasculară este depestată mai frecvent la vârsta mai fragedă 13-15 ani – 9 ($16,1 \pm 4,91\%$) cazuri, respectiv la 16 ani – 10 ($9,1 \pm 2,74\%$) cazuri, 17-18 ani – 51 ($8,1 \pm 1,9\%$) cazuri, HTAIS a fost depistată în 40 ($5,01 \pm 0,77\%$) cazuri, respectiv în grupa de 17-18 ani – 37 ($5,85 \pm 0,9\%$) de cazuri, preeclampsia – în 49 ($6,1 \pm 0,85\%$) de cazuri, respectiv în grupa de 13-15 ani – în 6 ($10,7 \pm 4,13\%$), 16 ani – 7 ($6,4 \pm 2,33\%$), 17-18 ani – 36 ($5,6 \pm 9,1\%$), și 3 ($0,4 \pm 0,22\%$) cazuri de eclampsie – toate în grupa de vârstă 17-18 ani. Aceste date ne relevă frecvența majoră a stărilor hipertensive la adolescentele înărcinate.

Analizând indicii de masă corporală, am observat că adaosul ponderal patologic, legat de dereglările de alimentație, la acest grup de paciente are o frecvență mai mare la vârsta de 13-15 ani – 6 ($10,7 \pm 4,13\%$) cazuri, comparativ cu 16 ani – 4 ($6,4 \pm 2,33\%$) și 17-18 ani – 56 ($8,8 \pm 1,13\%$).

Patologia tractului urinar diagnosticată pe parcursul sarcinii a fost: pielonefrită în 271 ($34 \pm 1,68\%$) de cazuri, respectiv 13-15 ani – 28 ($46,1 \pm 6,66\%$) cazuri; 16 ani – 50 ($45,4 \pm 4,75\%$) cazuri, 17-18 ani – 193 ($30,5 \pm 1,83\%$) cazuri; bacteriurie în 12 ($1,5 \pm 0,43\%$) cazuri. Infecțiile căilor genitale (colpită, vaginoză

bacteriană, candidomatoză) au fost depistate în 561 ($70,3 \pm 1,62\%$) din cazuri; sifilis – în 20 ($2,5 \pm 0,55\%$) de cazuri, SIDA – în 5 ($0,63 \pm 0,28\%$) cazuri, în majoritatea cazurilor la adolescentele din grupul de 17-18 ani. La rândul lor infecțiile TORCH au avut un nivel mai înalt – 11 ($19,7 \pm 1,58\%$) cazuri în grupul de 13-15 ani ($\chi^2=6,4$ gl=2, $p<0,05$), **relevând faptul că adolescentele la care debutul vieții sexuale este precoce sunt expuse la bolile cu transmitere sexuală.**

Patologia neurologică a fost prezentată de epilepsie – 15 ($1,9 \pm 0,48\%$) cazuri și DNC – în 12 ($1,5 \pm 0,43\%$) cazuri, respectiv la 13-15 ani – 3 ($5,4 \pm 3,02\%$), 16 ani – 2 ($1,8 \pm 1,27\%$), 17-18 ani – 7 ($1,1 \pm 0,41\%$) cazuri; TBC a fost depistată în 12 ($1,5 \pm 0,43\%$) cazuri.

Nașterea s-a produs fiziologic, pe cale vaginală în 658 ($82,5 \pm 1,35\%$) de cazuri, dintre care au fost asistate, prin aplicarea vacuum-extractorului în 36 ($14,3 \pm 1,24\%$) de cazuri, a forcepsului obstetrical – 5 ($0,7 \pm 0,29\%$) cazuri.

Travaliul a fost indus în 17 ($2,1 \pm 0,51\%$) din numărul total de cazuri, ca indicații servind: perioada alichidiană îndelungată, preeclampsia severă, sarcina supramatură. Mai frecvent travaliul a fost indus în grupul de 13-15 ani ($5,4 \pm 3,02\%$). Stimularea travaliului în legătură cu anomalia forțelor de contracție, s-a efectuat în 133 ($16,7 \pm 1,32\%$) din numărul total de cazuri, prevalând cazurile adolescentelor din grupul de 13-15 ani – 11 ($19,6 \pm 5,31\%$) cazuri, cauzată de imaturitatea organismului tânăr.

Nașterea prin operație cezariană (OC) a fost necesară în 140 ($17,5 \pm 1,35\%$) de cazuri, și a fost condiționată de următorii factori disproporția fetopelvină, poziția incorectă a fătului (oblică – 8

Structura nașterilor per vias naturalis (PVN)

Vârsta, ani	n=658		PVN fiziologică n=617		PVN asistată n=41			
	n	%±m	n	%±m	Vacuum N=36		Forceps N=5	
					n	%±m	n	%±m
13-15	49	87,5±4,41	46	82,1±5,12	3	5,4±3,02	0	–
16	96	87,3±3,18	91	82,7±3,61	5	4,5±1,98	0	–
17-18	513	81,2±1,55	480	75,9±1,70	28	4,4±0,82	5	0,7±0,33

(1,0±1,35%) cazuri), discoordonarea și insuficiența II a forțelor de contracție, decolarea prematură a placentei normal inserate, cele 15 (2,4±0,61%) cazuri din grupul de 17-18 ani, sarcina multiplă 13 (1,63±0,45) cazuri, uter cicatricial în 6 cazuri (1,0±0,40%) (toate din grupul de 17-18 ani). Atrage o atenție deosebită frecvența apariției prolăbării de cordon ombilical – 14 (1,9±0,50%) cazuri (în grupul de 16 și 17-18ani).

Tabelul. 3

Structura nașterilor prin operație cezariană

Vârsta, ani	n=140		Urgentă n=108		Programată n=32	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
13-15	7	12,5±4,42	7	12,5±4,42	0	0
16	14	12,7±3,18	13	11,8±3,08	1	0,9±0,90
17-18	119	18,8±1,55	88	13,9±1,38	31	4,9±0,86

Analizând rata nașterilor premature, ca factor de risc, menționăm că ele s-au atestat în 129 (16,2 ± 1,30%) cazuri cu frecvența cea mai mare în grupa 17-18 ani – 108 (17,8±1,52%) cazuri. În ceea ce privește RDIU au fost în total 262 (32,3±1,66%) de cazuri, cu un nivel mai înalt în grupul 17-18 ani – 108 (17,8±1,52%) cazuri.

Distribuirea cazurilor în funcție de complicațiile materne, a evidențiat următoarele aspecte: anomalia forțelor de contracție a avut loc în 174 (21,8±52,3%) de cazuri, discoordonarea forțelor de contracție – în 7 (0,9±0,33%) cazuri, insuficiența I forțelor de contracție – 45 (5,6±0,81) de cazuri, fiind mai frecvent observată în lotul de 17-18 ani (6,3±0,97%, $p^2<0,01$), insuficiența II a forțelor de contracție – în 94 (11,8±1,14%) de cazuri, insuficiența perioadei de expulzie – în 28 (3,5±0,65%) de cazuri. Traumatism obstetrical matern s-a înregistrat în 559 (70,0±1,62%) din cazuri, dintre care ruptura adâncă a vaginului a avut loc în 33 (4,1±0,7%) de cazuri, ruptura perineului a constituit 120 (15±1,26%) de cazuri, mai frecvent în rândul adolescentelor de 17-18 ani (16,5±3,6, $p^2<0,05$), luând în vedere în unele cazuri comportamentul neadecvat al parturientelor tinere și totuși, în 182 (22,8±1,49%) a fost efectuată perineotomia, mai frecvent la cele mai tenere parturiente.

S-a observat că frecvența hemoragiei hipotonice la naștere a fost prezentă în 23 (2,9±0,59%) de cazuri, nesemnificativ mai frecvent la tinerele de 13-15 ani (7,1±3,43%). Incidența chiuretajului uterin în perioada postpartum precoce a fost nesemnificativă în rândul tuturor adolescentelor 21 (2,6±0,56%), controlul manual al cavității uterine a fost efectuat în 18 (2,3±0,53%) de cazuri.

Luând în considerare frecvența infecției puerperale în rândul adolescentelor, am observat că în total s-au diagnosticat 83 (10,4±1,08%) de cazuri de endometrită, mai frecvent la adolescentele de 13-15 ani – 12 (21,4±5,48%, $p<0,05$), retenția fragmentelor placentare a fost diagnosticată în 62 (7,77±0,95%) de cazuri. Frecvența complicațiilor materne în naștere este prezentată în tabelul 4.

Numărul total de copii născuți de adolescente a fost de 811. Nou-născuții au fost înregistrați cu o greutate medie la naștere de 3124,5±58,2 grame (cea minimă fiind de 900 g și cea maximă de 4500 g), greutatea extrem de mică <1000 g a fost înregistrată în grupul de 17-18 ani, ceea ce a constituit 23 (3,6±0,74%) de cazuri. Scorul Apgar mediu la naștere a fost 6,2 ±0,19 (a fost cuprins între 4 și 9 puncte), în 2 cazuri nou-născuții au fost evaluați cu 1 punct (prezența pelvină și înșeria velamentoasă a cordonului ombilical, infecția i/u). Rata complicațiilor la nou-născuți a fost prezentată de hipoxia intrauterină cronică și acută, RDIU, traumatismul obstetrical (cefalohematom, hemoragie subarahnoidală, hemoragie intraventriculară) și anomaliile de dezvoltare (spina bifida, hernia diafragmală, anomalia sistemului osos, urinar, SNC). Caracteristicile complicațiilor nou-născuților sunt prezentate mai jos (Figura 3).

Copiii născuți prematur au fost în total în 128 (15,8±3,2%) cazuri, dintre care prematuritate de gr. III s-a depistat la 13 (10,2±8,7%) nou-născuți în grupul de 13-15ani (2,7±1,55% în grupul de 16 ani, și 1,6±0,49% în grupul de 17-18 ani), prematuritate de gr. IV s-a depistat la 16 (12,5±8,5%) nou-născuți în grupul de 13-15 ani, respectiv (1,8±1,27% și 2,2±0,58%) de cazuri; SDR a fost constatat în 20 (2,5±0,55%) cazuri. Cauza nașterii premature este imaturitatea sistemelor de adaptare a gravidelor, infecțiile căilor urogenitale și intrauterine, ce se constată mai frecvent la adolescentele de 17–18ani.

Frecvența complicațiilor materne în naștere

Complicațiile materne	13-15ani		16ani		17-18ani		Veridicitatea P1.3	Veridicitatea P2.3
	1		2		3			
	n	%±m	n	%±m	n	%±m		
Anomalia f/c	14	25,1±5,8	18	16,3±3,5	142	22,4±1,66	>0,05	>0,05
Insuficiența I f/c	3	5,4±3,02	2	1,8±1,27	40	6,3±0,97	>0,05	<0,01
Insuficiența II f/c	8	14,3±4,68	12	10,9±3,0	74	11,7±1,28	>0,05	>0,05
Insuficiența perioadei de expulzie	1	1,79±1,77	3	2,7±1,55	24	3,8±0,76	>0,05	>0,05
Discoordonarea f/c	2	3,57±2,48	1	0,9±0,91	4	0,6±0,32	>0,05	>0,05
Ruptura c/u	23	41,1±6,58	38	34,6±4,5	216	34,1±1,9	>0,05	>0,05
gr I	15	26,8±5,92	38	34,6±4,5	157	24,8±1,7	>0,05	>0,05
gr II	8	14,3±4,68	–	–	59	9,3±1,16	>0,05	>0,05
Ruptura vaginului	11	19,6±5,31	20	18,2±3,7	131	20,8±1,6	>0,05	>0,05
Ruptura perineului	5	8,9±3,81	11	10±2,86	104	16,5±3,6	>0,05	<0,05
Perineotomie	18	32,1±6,24	24	21,8±3,94	140	22,2±1,6	>0,05	>0,05
Hemoragii	4	7,1±3,43	3	2,7±1,55	16	2,5±0,62	>0,05	>0,05
Endometrită	12	21,4±5,48	11	10±2,86	60	9,5±1,16	<0,05	>0,05

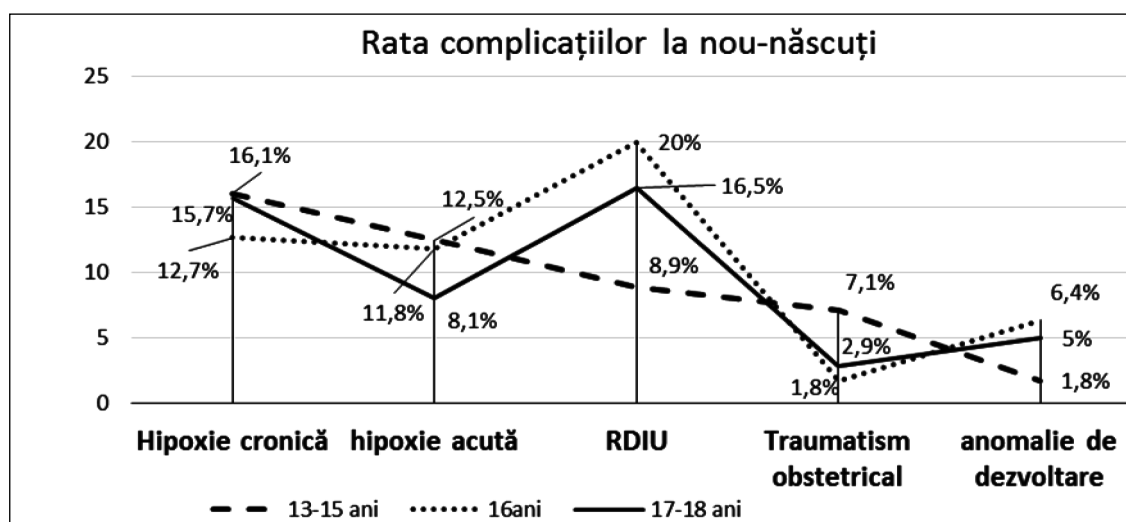


Figura 3. Rata complicațiilor la nou-născuți

Discuții

Incidența nașterii la adolescente în Republica Moldova a marcat un nivel stabil înalt pe parcursul a 5 ani (2008-2012) – de 5,9%, față de incidența globală publicată. Conform datelor OMS (2000-2007), sarcina la adolescente constituia în România – 3,5%, în Rusia – 2,8%, SUA – 4,1%, Canada, Australia – 1,4%–1,5%, Japonia – 0,5%, Germania – 1,0%, Franța – 0,8%, Marea Britanie, Italia – 2,6%. Gravidele adolescente din lotul studiat provin dintr-un mediu cu nivel socioeconomic scăzut, afirmație ce se regăsește și în literatura de specialitate [29].

Adolescența este o perioadă de creștere fizică rapidă, cu necesități nutriționale crescute pentru

creștere și dezvoltare. Dacă la aceasta se suprapun și necesitățile energetice și nutriționale adiționale sarcinii, gravidele adolescente se plasează într-un grup cu risc crescut și din punct de vedere nutrițional [25]. Studiul efectuat a evidențiat adaos ponderal patologic legat de alimentația neadecvată a adolescentelor, în grupul de 17-18 ani – 8,8±1,13%.

Trebuie menționat faptul că adolescentele gravide au un risc crescut pentru patologia extragenitală adică, anemie, pielonefrită, preeclampsie. Riscul crescut de anemie raportat în rândul adolescentelor este în conformitate cu concluziile a mai multor studii recente. [5, 23, 30]. Creșterea fizică și apariția ciclului menstrual implică creșterea necesității de

fier, cantitatea necesară a căruia de multe ori nu este suplinită de nutriție. Aceasta duce la un nivel scăzut de fier și, ca rezultat adolescentele devin mai sensibile la anemie în timpul gravidității [3]. În cazurile când gravida suferă de anemie severă sau anemia apare în trimestrul I, ne putem confrunta cu rezultate fetale mai slabe [3, 32]. În studiul nostru, anemia s-a depistat preponderent în grupul de 13-15 ani ($89,3 \pm 4,1\%$), (respectiv 16 ani ($76,3 \pm 4,05\%$) și 17-18 ani ($76,4 \pm 1,69\%$). Repartizând anemia după gradul de severitate, obținem că un risc mai mare de anemie severă au avut cele mai tinere adolescente – 3 ($5,4 \pm 3,02\%$) cazuri și adolescentele de 17-18 ani – 20 ($3,2 \pm 0,7\%$) cazuri. În studiul nostru, anemia a fost unul dintre factorii de risc pentru nașterea prematură.

Parcursul sarcinii și nașterii la adolescente pe fundal de imaturitate biologică, psihologică și socială are caracteristici disctintive. Nu există încă o opinie comună referitor la frecvența complicațiilor care apar la adolescentele însărcinate.

Dacă luăm în considerare frecvența stărilor hipertensive și preeclampsia, conform studiilor efectuate în țările industrial dezvoltate, nu se relevă risc crescut pentru dezvoltarea preeclampsiei sau proteinuriei în rândul adolescentelor [12, 14, 17, 18, 23, 30], în timp ce cercetările efectuate în țările în curs de dezvoltate au raportat riscuri crescute pentru această patologie la adolescentele însărcinate [31, 35]. Rezultatele obținute în studiul efectuat au arătat un risc crescut al acestei patologii pentru adolescentele însărcinate: HTAIS – 40 ($5,01 \pm 0,77\%$) cazuri, preeclampsie – 49 ($6,1 \pm 0,85\%$) cazuri, și eclampsie – în 3 ($0,4 \pm 0,22\%$) cazuri, date ce coincid cu cele din literatura contemporană de profil [13, 34]. Totodată un studiu francez a relevat un risc mai scăzut în rândul adolescentelor [12].

E de menționat că cei mai mulți cercetători, în mod tradițional, indică un risc mai înalt de complicații obstetricale la o vârstă juvenilă [39, 42, 43]. În studiul de față majoritatea complicațiilor au fost evidențiate în grupul de vârstă 17-18 ani. Cu toate acestea, conform altor studii, adolescentele au mai multe șanse de a avea o naștere vaginală normală [20]. În studiul nostru nașterea pe cale vaginală a avut loc în $82,5 \pm 1,35\%$ de cazuri, ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate. Nașterea prematură s-a atestat mai frecvent în grupul de 17-18 ani ($17,8 \pm 1,52\%$), ca rezultat al frecvenței mai înalte a infecțiilor la acest grup de paciente.

Opinia unor specialiști cu privire la modul de naștere asistată la adolescente diferă în mod vădit. Unii autori au raportat o rată mai mare de nașteri asistate în cazul sarcinii la adolescente [1,15]. Posibil, acest fenomen îl putem explica prin faptul că dimensiunile bazinului osos nu întotdeauna ating mărimile finale (la 10-15% se constată bazin îngust) și, ca rezultat, crește numărul de nașteri asistate și de

operații cezariene executate. Alți autori au raportat o rată mai mică, iar unele date contrazic acest punct de vedere [19,22]. Unele cercetări au arătat că riscul terminării sarcinii prin O/C este crescut în rândul adolescentelor [1, 2, 15] în timp ce alții au altă opinie [23]. Riscul scăzut se explică prin incidența mai mare a nou-născuților cu greutate mai mică în rândul adolescentelor, iar acest fapt ar fi asociat cu o șansă mai mare de a naște vaginal, cu succes [23]. Incidența nașterii prin operație cezariană în studiul efectuat de noi a fost de $17,5\%$, semnificativ mai frecvent decât în literatură de specialitate ($7,2\%$), totuși în majoritatea cazurilor a avut loc nașterea vaginală – 658 ($82,5 \pm 1,35\%$, $p < 0,001$) cazuri, ceea ce coincide cu datele din literatură.

Unii savanți raportează că un număr semnificativ mai mare de nașteri premature în rândul adolescentelor [23], comparativ cu femeile de vârstă reproductivă. De asemenea este mare numărul de sarcini suprapurtate la acest grup de paciente. Rata nașterilor premature în studiul nostru, a fost de 129 cazuri ($16,2\%$) cu un nivel mai înalt în grupul 17-18 ani – 108 ($17,8\%$) cazuri, iar nașterea suprapurtată – de $11,8 \pm 1,14\%$ cazuri. Această incidență mare de nașteri premature duce la creșterea riscurilor și pentru nou-născuți. Mulți autori din țările economic dezvoltate au raportat o asociere între sarcini, adolescență și naștere prematură [9, 16]. Rezultate similare se atestă și în India [7, 8].

Reacțiile homeostatice la adolescente sunt nestabile, fapt ce agravează prognoza pentru mamă și făt. Nivelul scăzut al secreției de estrogeni și progesteron, în perioada preconcepțională, determină formarea insuficienței feto-placentare, hipoxiei și hipotrofiei la făt [36]. Hipoxia intrauterină acută a fost mai semnificativă în grupul adolescentelor de 13-15 ani – în 7 ($12,5 \pm 4,42\%$) cazuri, RDIU în 160 ($20,1 \pm 1,42\%$) cazuri ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate. Anomaliile de dezvoltare intrauterine ale fătului s-au depistat mai des în grupul de 16 ani – $6,4 \pm 2,33\%$ cazuri. Luarea precoce a adolescentelor în evidența prenatală ar putea reduce numărul crescut al anomaliilor congenitale, ca rezultat ele vor fi identificate mai timpuriu. (Reefhuis și Honein, 2004) [38]. În pofida incidenței mari a complicațiilor perinatale în sarcina juvenilă, în grupul de minorese atestă și copii clinic sănătoși, cu perioadă perinatală favorabilă [41].

Sarcina la adolescente este deseori asociată cu consecințele sociale și psihologice nefavorabile pe termen lung pentru mamă și făt. Ca urmare, sunt necesare eforturi pentru a reduce ratele de sarcină la adolescente, pentru a schimba atitudinea lor față de debutul timpuriu al vieții sexuale și poate aceasta va fi un factor-cheie. **Sarcină neașteptată, nedorită, conform datelor unor savanți, are un impact negativ asupra stării psiho-emoționale a adolescentei în $58,0\%$**

cazuri [44]. În baza evaluărilor efectuate ne-am confruntat cu dificultăți ce țin de studierea statutului psihologic și impactului lui asupra riscului sporit de sarcini și nașteri patologice, nedispunând de date ale statutului psihologic al adolescentelor. „Maternitatea timpurie”, astfel, nu are nici un impact pozitiv asupra stării de sănătate a nou-născutului și a mamei.

Concluzii

Pe parcursul ultimilor ani numărul de sarcini și nașteri la adolescente a rămas relativ constant - în limitele a 5,9% de cazuri, dar cu tendința creșterii cotei adolescentelor însărcinate cu vârsta cuprinsă între 13-15 ani.

Un număr înalt de complicații ale sarcinii și nașterii se înregistrează în toate grupele de vârstă juvenilă, comparativ cu femeile de vârstă mai avansată. În același timp, la vârsta mai fragedă complicațiile în sarcină și naștere au o frecvență mai rară datorită atenției sporite din partea instituțiilor medicale, din momentul diagnosticării gravidității.

Toate adolescentele însărcinate și care nasc provin din familii social vulnerabile, cu stare materială precară, în majoritatea cazurilor fiind solitare și trăind într-un mediu psihologic nefavorabil.

Bibliografie

1. Al-Ramahi M., Saleh S. Outcome of adolescent pregnancy at a university hospital in Jordan. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 273:207–10. [PubMed]
2. Bacci A, Manhica G.M., Machungo F., et al. Outcome of teenage pregnancy in Maputo. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993;40:19–23. [PubMed]
3. Beard J.L. Iron requirements in adolescent females. *J. Nutr* 2000; 130 (Suppl 2S):440S–2S.
4. Boderscova L., „Aspectele medico-sociale ale sarcinii și nașterii la adolescente în Republica Moldova”, Avtoreferat, Chișinău 2005.
5. Briggs M.M., Hopman W.M., Jamieson M.A. Comparing pregnancy in adolescents and adults: obstetric outcomes and prevalence of anemia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 546–55.
6. Chahande M.S., Jadhoo A.R., Wadhwa S.K., Ud-hade S. Study of some epidemiological factors in teenage pregnancy hospital based case comparison study. *Indian J Community Med.* 2002; 27 :106–9.
7. Chapman M.V. & Shepherd L. (2008, October). Study on the incidence of teen pregnancy and childbearing in West Virginia. Charleston, WV: WV Perinatal Partnership.
8. Chen X.K., Wen S.W., Fleming N., et al. Increased risks of neonatal and postneonatal mortality associated with teenage pregnancy had different explanations. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:688–94.
9. Chen X.K., Wen S.W., Fleming N., Demissie K., Rhoads G.G., Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2007; 36 :368–73.

10. Conde-Agudelo A, Belizan J.M, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross-sectional study. *Am J. Obstet Gynecol* 2005; 192: 342–9. [CrossRef][Medline][Web of Science]

11. Dawley B. (2009, February). The adolescent pregnancy-risk and complications. Retrieved from http://www.wvperinatal.org/unplanned_preg.htm Guttmacher Institute. (2010, January). Facts on American teens' sexual and reproductive health. Washington, DC: Guttmacher Institute.

12. De Vienne C.M., Creveuil C, Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: a cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009;147:151–6. [CrossRef][Medline]

13. Eure C.R., Lindsay M.K., Graves W.Le. Risk of adverse pregnancy outcomes in young adolescent parturients in an inner-city hospital. *Am J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186 :918–20

14. Fleming N., Ng N., Osborne C., et al. Adolescent pregnancy outcomes in the province of Ontario: a cohort study. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013; 35:234–45. [Medline]

15. Geist R.R., Beyth Y., Shashar D., Beller U., Samueloff A. Perinatal outcome of teenage pregnancies in a selected group of patients. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2006; 19:189–93. [PubMed]

16. Gilbert W., Jandial D., Field N., Bigelow P., Danielsen B. Birth outcomes in teenage pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 16 :265–70

17. Gupta N, Kiran U, Bhal K. Teenage pregnancies: obstetric characteristics and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:165–71. [Medline]

18. Hamilton BE, Ventura SJ. Birth rates for U.S. teenagers reach historic lows for all age and ethnic groups. NCHS data brief, no 89. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2012. Search Google Scholar

19. <http://www.avort.md/ro/avortul/informatii-pentru-medici/146-situatia-actuala-a-sanatatii-reproducerii-in-republica-moldova>

20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084186>.

21. Imamura M, Tucker J, Hannaford P, et al. Factors associated with teenage pregnancy in the European Union countries: a systematic review. *Eur J Public Health* 2007; 17: 630–6. [Abstract/FREE Full text]

22. Jewkes R, Vundule C, Mafarah F, Jordaan E. Women's health research unit. Medical Research Council, Pretoria, South Africa. *Soc Sci Med* 2001; 52 (5): 733–44

23. Jolly MC, Sebire N, Harris J, et al. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. *Obstet Gynecol* 2000;96:962–6. [CrossRef][Medline][Web of Science]

24. Jonathan D. Klein, MD, MPH, and the Committee on Adolescence. *Pediatrics*, 2005, p. 281–286.

25. Lammi-Keefe CJ, Couch SC, Philipson EH. Handbook of nutrition and pregnancy, Humana Press;

2008. p. 101–114. Raatikainen K, Heiskanen N, Verkasalo PK, et al. Good outcome of teenage pregnancies in high-quality maternity care. *Eur J Public Health* 2006; 16: 157–61.
26. Malabarey OT, Balayla J, Klam SL, et al. Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:98–102. [Medline]
27. Maryam K, Ali S. Pregnancy outcome in teenagers in East Sauterne of Iran. *J Pak Med Assoc* 2008; 58:541–4.
28. Mc Cave, E.L. (2008). Best practices to prevent teen pregnancy. In C. Petr (Ed.), *Multidimensional evidence based practice: Synthesizing knowledge, research, and values* (pp. 62–82). New York, NY: Haworth Press.
29. Munteanu I. *Tratat de obstetrică, ediția a II-a*, Editura Academiei Române; 2006. p. 913–914.
30. Raatikainen K, Heiskanen N, Verkasalo PK, et al. Good outcome of teenage pregnancies in high-quality maternity care. *Eur J Public Health* 2006;16:157–61. [Abstract/FREE Full text]
31. Rasheed S, Abdelmonem A, Amin M. Adolescent pregnancy in Upper Egypt. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:21–4. [Medline]
32. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, et al. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 741–8.
33. SW, Fleming N, et al. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 368–73. [Abstract/FREE Full text]
34. Tebeu PM, Halle G, Lemogoum D, et al. Risk factors for eclampsia among patients with pregnancy-related hypertension at Maroua Regional Hospital, Cameroon. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118:254–6.
35. Usta IM, Zoorob D, Abu-Musa A, et al. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:178–83. [Medline].
36. Van der Klis KA, Westenberg L, Chan A, Dekker G, Keane RJ. Teenage pregnancy: trends, characteristics and outcomes in South Australia and Australia. *Aust NZJ Public Health* 2002 Apr. 26 (2):125–131
37. Vikat A, Rimpela A, Kosunen E, et al. Sociodemographic differences in the occurrence of teenage pregnancies in Finland in 1987–1998: a follow up study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 659–68.
38. Xi-Kuan Chen, Shi Wu Wen, Nathalie Fleming, Qiuying Yang and Mark C.Walker. Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable? *Human Reproduction* 2007, Vol.22, No.6 pp. 1730–1735
39. Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Черданцева Г.А., Кучумова О.Ю. Проблемы беременности у пациенток подросткового возраста / – Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004. – Т.3. – № 2. – С. 88–93.
40. Гуркин Ю.А., Сулопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. СПб б.: Фолиант, 2001.
41. Захаров С.В. Медико-социальные аспекты подросткового материнства как фактора риска заболеваемости новорожденных: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: 14.00.33 / С.В.Захаров. – 2005. – 143с.
42. Можейко, Л.Ф. Особенности течения беременности и родов у юных первородящих / Л.Ф. Можейко, Г.Л. Литвак. – Здравоохранение Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2005. – № 3. – С 33–34.
43. Петрова Я.А. Исходы беременности и родов у юных женщин, профилактика осложнений / Петрова Я.А., Милов И.М. – М.: Мать и дитя: материалы VI Рос. форума, 2004. – С. 159–160.
44. Ткаченко, Л.В. Состояние центральной и вегетативной нервной системы при беременности у юных женщин / Л.В. Ткаченко, А.В.Мухина. – М.: Материалы VII Российского Форума «Мать и Дитя», 2005. – С. 256–257.

Veaceslav Moşin, Alina Hotineanu, Adrian Creţu, Vitalie Scurtu, Iuliana Holban
TROMBOFILIA EREDITARĂ ŞI PATOLOGIA REPRODUCTIVĂ
Centrul Medical „Repromed”

SUMMARY

INHERITED THROMBOPHILIA AND REPRODUCTIVE PATHOLOGY

Keywords: *thrombophilia; factor V (Leiden mutation); prothrombin (factor II) G20210A; Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G; infertility*

Inherited thrombophilia is a genetic disorder of haemostasis that appears to predispose to blood clotting. Thrombosis have a negative impact (directly or indirectly) to any person's life. Genetic mutations in genes such as factor V, factor II and PAI-1 can shift haemostatic balance between pro- and anticoagulant forces in favor of coagulation. There is an evidence that inherited thrombophilia may increase the risk of fetal loss, vascular complications of pregnancy (like intrauterine growth restriction or preeclampsia) and consequently it can be a cause of female infertility. Women affected by infertility or pregnancy loss are advised to undergo genetic testing for mutations involved in thrombophilia in order to estimate the risk of thrombosis and decide whether patients need treatment and intervention on risk factors.

РЕЗЮМЕ

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Ключевые слова : *тромбофилия, фактор V (мутация Лейден), протромбин (фактор II) G20210A, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) 4G/5G, бесплодие*

Наследственная тромбофилия является генетическим заболеванием, которое может произойти у любого человека, наследуется от родителей и происходит из-за мутаций на уровне ДНК. Она характеризуется тем, что повышает риск тромбоза в кровеносных сосудах, которые могут оказать негативное воздействие (прямое или косвенное) на жизнь любого человека. Генетические мутации, участвующие в наследственной тромбофилии, такие как фактор V, фактор II или PAI-1, могут быть причиной женского бесплодия, или могут увеличить риск потери плода. Женщинам, страдающим от бесплодия, рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций ДНК, которые могут привести к тромбофилии, чтобы оценить риск тромбоза и решить, нужно ли им лечение или же вмешательство в отношении факторов с обратимым риском.

Introducere.

Trombofilia este o anomalie a coagulării ce creşte riscul de tromboză formarea de trombi (cheaguri) în vasele sangvine.

Condiții care favorizează coagularea pot fi: sarcina, contraceptivele orale, fumatul, terapia estrogenică, vârsta înaintată, hiperhomocisteinemia, malignitățile, stroke cu pareza extremităților, traumatismele, obezitatea, alimentația neechilibrată, intervențiile chirurgicale majore, diabetul zaharat, lupusul anticoagulant, imobilizarea prelungită, sedentarismul.

Graviditatea se asociază în mod normal cu o stare de hipercoagulabilitate fiziologică, menită să limiteze sângerarea post-partum (după naștere).

Pentru femeile gravide, cărora li s-au depistat mutații ale genelor implicate în trombofilie, dacă sarcina este bine controlată și monitorizată atent de către medicul curant, bebelușul se poate naște sănătos și la termen.

Scopul.

Diagnosticul trombofiliei ereditare se face prin testarea ADN-ului pentru anumite mutații.

Indicații pentru testare:

Analize de genetică moleculară pentru evaluarea unor mutații ce pot cauza:

- ✓ tromboze venoase, paralizie (prin accident vascular cerebral) la vârstă relativ tânără, infarct miocardic;
- ✓ infertilitate, eșec fertilizare in vitro;
- ✓ avorturi spontane;
- ✓ hipotrofie fetală;
- ✓ deces fetal în timpul travaliului;
- ✓ anomalii congenitale multiple la nou-născut;
- ✓ gravide cu preeclampsie severă, abrupția placentei, retard al creșterii intrauterine, mortinatalitate (raportul dintre numărul copiilor născuți morți și nașterile normale) [Price D.T. et al., 1997].

Teste recomandate și semnificația clinică:

- Factorul V (mutația Leiden):

Mutația - o substituție mononucleotidică în gena codificatoare a factorului V în poziția 1691 G>A - are drept consecință înlocuirea argininei cu glutamina în poziția 506 a produsului proteic (R506Q - Leiden). Mutația conferă factorului V activat rezistență la acțiunea proteolitică a proteinei C (care, împreună cu proteina S și cu antitrombina III, formează sistemul anticoagulant), creând astfel premisele formării de trombi [Gerhardt A. et al.,2000].

Mutația se moștenește autozomal dominant. Mutația FV Leiden sporește riscul trombozelor. Riscul homozigoților de a dezvolta tromboembolii este de până la 80 de ori mai mare decât cel al populației generale, în timp ce heterozigoții au un risc de doar 5-7 ori mai mare [Asselta R.,2006].

- Protrombina (Factorul II; PTH) G20210A:

Mutație moștenită autosomal dominant. Mutația duce la acumularea protrombinei de câteva ori mai mult decât în mod normal. Induce o stare de hipercoagulabilitate ușoară. Frecvența formei heterozigote a mutației în populația europeană este de 2-3%. Forma homozigotă se întâlnește foarte rar. Riscul de formare a trombilor crește de 4-8 ori [De Stefano V. et al., 2001].

- PAI-1 (Inhibitorul Activatorului Plasminogenului tisular tip 1) 4G/5G:

Inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1) deține un rol important în procesul fibrinolitic. Acesta inhibă conversia plasminogenului în plasmină, fapt ce reduce fibrinoliza - proces fiziologic de degradare

a cheagului sangvin. Genotipul mutant **4G/4G** este asociat cu creșterea nivelului plasmatic de PAI-1 și scăderea activității fibrinolitice cu o predispoziție la tromboze.

Materiale și metode.

Grupul de cercetare l-au constituit pacientele centrului medical cu probleme ale reproducerii, inclusiv avorturi spontane și pierderi de sarcină recurente. ADN-ul genomic a fost extras după kit-uri specializate (*GeneJet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit*, „*Fermentas*”) din sânge periferic. Probele de sânge au fost colectate în tuburi de unică folosință cu EDTA, prin puncție venoasă.

Pentru testarea genetică a polimorfismelor FV G1691A, FII G20210A, PAI-1 5G/4G s-au realizat reacțiile PCR/RFLP (reacție de polimerizare în lanț și polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție) cu primeri specifici preluați din articolele din literatura de specialitate [Yingying Tang et al., Abukishe et al., Akar N. et al.]. ADN-ul genomic a fost amplificat utilizând polimeraza Dream Taq („*Fermentas*”, *SUA*), la termociclul „TProfessional Basic 96” („*Biometra*”, *Germania*). Condițiile reacției sunt similare pentru toate polimorfismele cu excepția temperaturii de aliniere a primerilor: 55°C pentru FV *G1691A*, 55.6°C pentru FII *G20210A*, 56.2°C pentru PAI-1 *5G/4G*, iar condițiile protocolului standard sunt: denaturare inițială la 95°C - 3 minute, 33 cicluri: la 94°C - 30 secunde, 55-56.2°C - 30 secunde, 72°C - 30 secunde și elongația finală la 72°C - 5 minute.

Ampliconii pentru fragmentul FV au fost supuși restricției timp de 3 ore la 37°C cu enzima specifi-

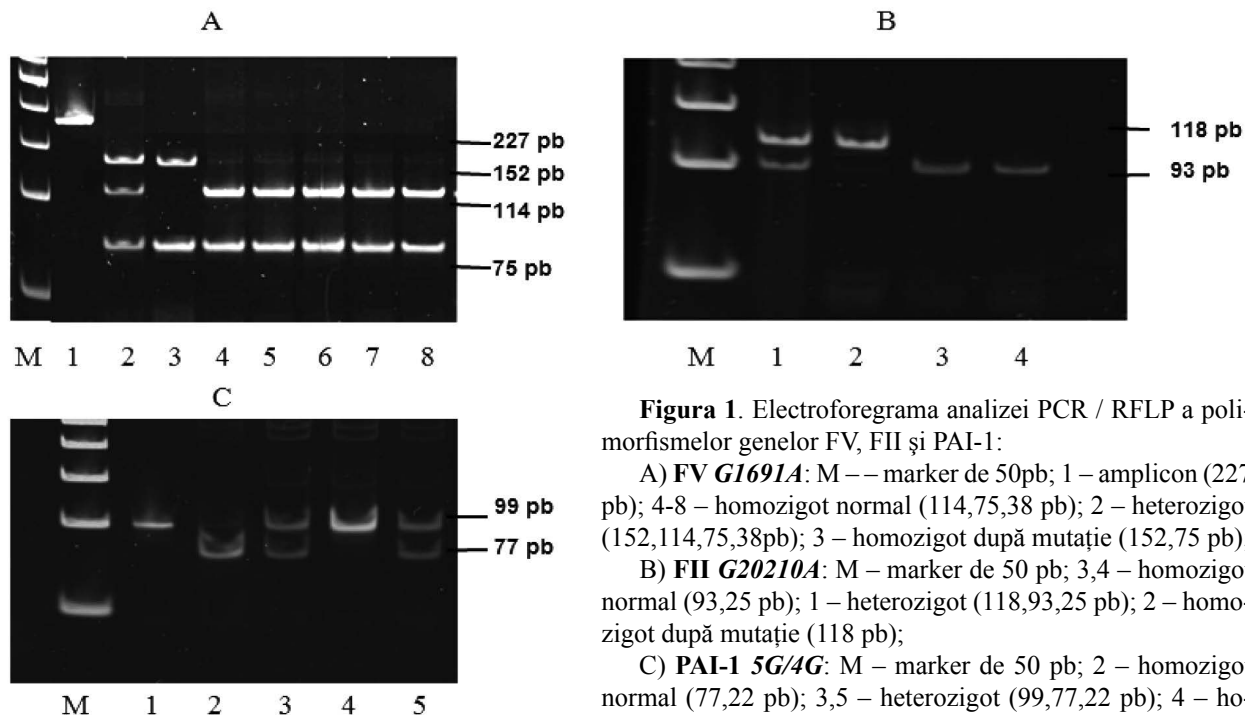


Figura 1. Electroforegrama analizei PCR / RFLP a polimorfismelor genelor FV, FII și PAI-1:

A) **FV G1691A:** M -- marker de 50pb; 1 - amplicon (227 pb); 4-8 - homozigot normal (114,75,38 pb); 2 - heterozigot (152,114,75,38pb); 3 - homozigot după mutație (152,75 pb);

B) **FII G20210A:** M - marker de 50 pb; 3,4 - homozigot normal (93,25 pb); 1 - heterozigot (118,93,25 pb); 2 - homozigot după mutație (118 pb);

C) **PAI-1 5G/4G:** M - marker de 50 pb; 2 - homozigot normal (77,22 pb); 3,5 - heterozigot (99,77,22 pb); 4 - homozigot după mutație (99 pb).

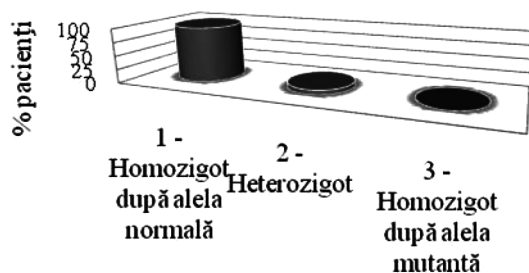
că Mnl I; ampliconii fragmentului FII – la t° de 65°C timp de 1 oră cu restricțaza TaqI, iar fragmentul PAI-1 a fost restricțat cu enzima BseLI la 55°C timp de 2 ore. Verificarea produșilor de restricție s-a efectuat prin electroforeză în gel de PAAG (poliacrilamidă) cu concentrația de 7.5%, în condițiile: 200 V timp de 3 ore. Gelul a fost colorat cu soluție de bromură de etidiu. Rezultatele au fost vizualizate la sistemul - UV SOLO (Germania). Mărimile fragmentelor sunt reflectate în figura 1.

Rezultate și discuții. Datele au fost obținute în perioada 2012 - 2013, după investigarea unui număr total de pacienți:

- pentru *factorul V (Leiden)* – 199 pacienți;
- pentru *factorul II (Protrombina)* – 116 pacienți;
- pentru *PAI-1 (4G/5G)* – 152 pacienți.

Rezultatele genotipării sunt prezentate în diagramele 1, 2 și 3. Pentru evaluarea veridicității rezultatelor obținute au fost utilizate formulele general acceptate din statistica variațională, cu ajutorul programului SISA. În acest context, au fost calculate frecvențele alelelor și claselor genotipice după formula lui Hardy-Weinberg, iar pentru compararea frecvențelor genotipurilor s-a utilizat criteriul lui Pirson – χ^2 .

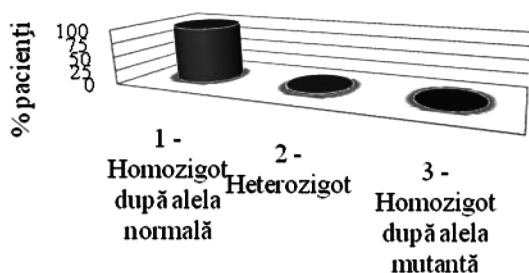
Factorul V (Leiden) (199 pacienți)



	1 - Homozigot după alela normală	2 - Heterozigot	3 - Homozigot după alela mutantă
■ % din nr. total	96%	4%	0%
■ Numărul pacienților	191	8	0

Diagrama 1. Repartiția frecvenței claselor genotipice după polimorfismul G1691A al factorului V

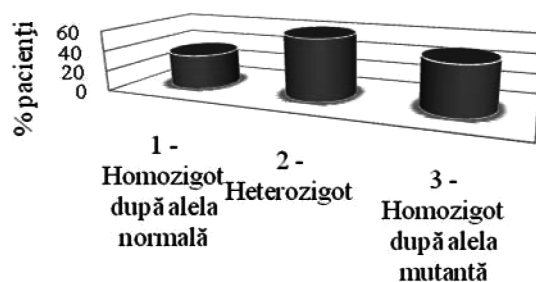
Factorul II (Protrombina) G20210A (116 pacienți)



	1 - Homozigot după alela normală	2 - Heterozigot	3 - Homozigot după alela mutantă
■ % din nr. total	96.5%	3.5%	0%
■ Numărul pacienților	112	4	0

Diagrama 2. Repartiția frecvenței claselor genotipice după polimorfismul G20210A al factorului II

PAI-1 4G/5G (152 pacienți)



	1 - Homozigot după alela normală	2 - Heterozigot	3 - Homozigot după alela mutantă
■ % din nr. total	22.4%	46.7%	30.9%
■ Numărul pacienților	34	71	47

Diagrama 3. Repartiția frecvenței claselor genotipice după polimorfismul 4G/5G al PAI-1

La compararea repartiției frecvenței genotipurilor observate în raport cu cele teoretic așteptate prin testul X^2 nu a fost elucidată deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg nici pentru un polimorfism studiat: FV *G1691A* ($X^2=0.084$; $p>0.05$);

FII *G20210A* ($X^2=0.036$; $p>0.05$); PAI-1 *5G/4G* ($X^2=0.527$; $p>0.05$).

Femeile gravide au un risc sporit pentru tromboză venoasă, embolismul pulmonar fiind o cauză majoră a mortalității materne.

Riscul de tromboză [University of Illinois, Hematology Resource Page]

Statut trombotic	Risc	Statut trombotic	Risc
Normal	1	Mutația heterozigotă a protrombinei G20210A	3
COC (Contraceptive orale)	3	Mutația heterozigotă a protrombinei G20210A + COC	16
Factor V Leiden heterozigot	5-7	Hiperhomocisteinemie	2-4
Factor V Leiden homozigot	80	Hiperhomocisteinemie + Factor V Leiden heterozigot	20
Factor V Leiden heterozigot + COC	30-35	COC + Factor V Leiden heterozigot + Hiperhomocisteinemie	50-60
Factor V Leiden homozigot + COC	>100		

Riscul trombozei venoase

La negravidă	
Factorul V (mutația Leiden)	5-6 ori
Mutația protrombinei G20210A	2-3 ori
Mutația MTHFR	1-2 ori
La gravide	
Factorul V (mutația Leiden)	9-12 ori
Mutația protrombinei G20210A	8-10 ori
Mutația MTHFR	2-3 ori

Complicații obstetricale ale trombofiliei [Moșin Veaceslav, 2010] :

- Dereglări de implantare și eșecuri repetate FIV;
- Avorturi spontane habituale;
- Preeclampsia (hipertensiunea arterială indusă de sarcină);
- Retard în dezvoltarea intrauterină a fătului;
- Oligohidroamnios;
- Dezlipirea precoce a placentei;

- Moarte intrauterină inexplicabilă a fătului;
- Tromboflebită în timpul sarcinii;
- Tromboembolism post-partum de 3-8 ori mai frecvent ca antepartum.

Trombofilia și patologia sarcinii:

- **Trimestrul I (defecte de implantare):**
 - Mutația factorului V Leiden
 - Sindromul antifosfolipidic
 - Hiperhomocisteinemia
- **Trimestrul II (tromboză placentară):**
 - Mutația factorului V Leiden
 - Mutația genei protrombinei G20210A
 - Sindromul antifosfolipidic
- **Patologia sarcinii (retard în dezvoltarea fătului, preeclampsie, dezlipirea placentei):**
 - Deficiența antitrombinei, proteinei C sau proteinei S
 - Hiperhomocisteinemia
 - Mutația factorului V Leiden

- Mutația genei protrombinei G20210A
- Sindromul antifosfolipidic.

Tratamentul trombofiliei:

Nu toate femeile depistate cu mutații pentru trombofilia ereditară au nevoie de tratament în timpul sarcinii. Gravidele ar trebui să primească o consultație la medicul specialist despre riscurile care pot apărea din cauza cheagurilor și despre complicațiile din timpul sarcinii, dar și despre severitatea trombofiliei, înainte de a decide dacă au nevoie de tratament. Pentru fiecare caz în parte schema tratamentului poate fi absolut diferită.

Factori de risc reversibili:

- Nutriție echilibrată: fructe, legume, pește, carne grasă;
- Stoparea fumatului;
- Evitarea consumului de cafea;
- Scăderea greutății, exerciții fizice, mișcare;
- Controlul hipertensiunii;
- Scăderea colesterolului;
- Evitarea folosirii estrogenilor;
- Reducerea stresului.

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

- **anticoagulantă** (mutații prezente în FV, F-II, PAI-1): Heparină, Warfarină;
- **antiagregantă** (mutații în genele glicoproteinelor receptorilor trombocitari): Aspirină, Dipiridamol, Curantil.
- Terapie de corecție a **metabolismului homocisteinei** (Hcy):
 - Acid folic (1-4 mg/zi);
 - Vitamina B6;
 - Vitamina B12;
 - Acizi grași polinesaturați (Omega-3);
 - Limitarea aportului metioninei prin dietă, aport controlat al aminoacizilor prin reducerea ingerării proteinelor.

Concluzii.

Testarea ADN-ului în vederea depistării purtătorilor mutațiilor a genelor care pot cauza trombofilia, reprezintă o condiție obligatorie în cazul în care istoricul personal sau familial al celor ce urmează să fie expuși la factori ambientali care cresc coagulabilitatea conține elemente sugestive pentru existența unei trombofilii ereditare sau dobândite.

Bibliografie.

1. Abukishe A. et al., *Molekulargenetische Diagnostik von Mutationen im Faktor-II und Faktor-V-Gen*, Hämostaseologie 2006; 26: 197–200
2. Akar N. et al., *Effect of Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism in Turkish Deep Vein Thrombotic Patients with and without FV1691 G-A*, Thrombosis Research 97 (2000) 227–230
3. Asselta R, Tenchini ML, Duga S. *Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006; 4: 26–34.
4. Colman R.W., *Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice*. 4th ed. 2001, Philadelphia
5. De Stefano V. et al., *The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation*. Br J Haematol, 2001. 113(3): p. 630-5
6. Dilara Fatma Akın, et al., *Factor V Leiden and Prothrombin 20210A Mutations among Turkish Pediatric Leukemia Patients*. Leukemia Research and Treatment, Volume 2012, Article ID 250432, 4 pag.
7. Gerhardt A. et al., *Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium*. N Engl J Med, 2000. 342(6): p. 374-80
8. Kupfermanc M.J. et al., *Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy*. N Engl J Med, 1999. 340(1): p. 9-13
9. Moșin Veaceslav, *Ginecologie reproductivă*, Chișinău, 2010, 856 p.
10. Price D.T. and P.M. Ridker, *Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective*. Ann Intern Med, 1997. 127(10): p. 895-903
11. Rees D.C., M. Cox, and J.B. Clegg, *World distribution of factor V Leiden*. Lancet, 1995. 346(8983): p. 1133-4
12. University of Illinois - Hematology Resource Page - <http://www.med.illinois.edu/hematology/Downloads.htm>
13. Yingying Tang et al., *Mutation analysis in fatal pulmonary thromboembolism - postmortem validation study and beyond*, International Congress Series 1288 (2006) 786–788

Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu, Vitalie Scurtu, Iuliana Holban
HIPERHOMOCISTEINEMIA ȘI PATOLOGIA REPRODUCTIVĂ
Centrul Medical „Repromed”

SUMMARY

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND REPRODUCTIVE PATHOLOGY

Keywords: hyperhomocysteinemia; MTHFR; MTR; MTRR; spontaneous miscarriages; thrombophilia.

Hyperhomocysteinemia defines the state in which concentrations of the non-protein forming amino acid homocysteine exceeds normal level. Mutations in the genes of folic acid cycle (MTHFR, MTR, MTRR) together with decreased intake of vitamins of B group involved in homocysteine metabolism have a great contribution to hyperhomocysteinemia. Elevated concentration of homocysteine is toxic for the blood vessels and can initiate a cascade of vascular complications, including thrombosis. At the moment, hyperhomocysteinemia may be associated with adverse events during pregnancy: placental abruption, preeclampsia, neural tube defects, intrauterine growth retardation. Genetic testing for patients allows to predict the risk of hyperhomocysteinemia and thrombotic events, indicate an appropriate treatment and monitor evolution of pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ

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

Гипергомоцистеинемия характеризуется повышением концентрации небелковой аминокислоты - гомоцистеина. Мутации в генах цикла фолиевой кислоты (MTHFR, MTR, MTRR) при дефиците витаминов особенно группы B, воздействуют на уровень гомоцистеина в крови. Повышенные концентрации гомоцистеина оказывают токсическое действие на кровеносные сосуды и могут инициировать каскад воспалительных реакций, и даже образование тромбов. Во время беременности повышенные уровни гомоцистеина могут быть причиной невынашивания беременности и таких осложнений как: отслойка плаценты, преэклампсия, дефекты нервной трубки, синдром задержки внутриутробного развития плода. Генетическое тестирование пациентов позволяет предсказать риск гипергомоцистеинемии и образования тромбов, назначения соответствующего лечения и мониторинг беременности.

Hiperhomocysteinemia

Homocisteina (Hcy) este un aminoacid neproteic ce conține sulf, absent în dieta naturală și un intermediar metabolic în reacții de transmetilare și transsulfurare – reacții importante în creșterea, funcționarea și diferențierea celulară normală [8]. În plasma sanguină Hcy se găsește sub diverse forme: 70% din totalul de homocisteină (tHcy) circulă sub forma legată de proteină prin interacțiuni disulfidice (în principal albumine) [19]; aproximativ 25% se găsesc sub formă de dimeri de homocisteină, iar restul (5%) – legate de alți tioli, inclusiv cisteină, forma de Hcy redusă și cea oxidată [22].

Nivelul de Hcy plasmatică crește cu vârsta, datorită declinului metabolic al Hcy în rinichi. Femeile au un nivel de Hcy mai scăzut decât bărbații, parțial din cauza influenței hormonilor sexuali (estrogen și progesteron) și a menstruației [20].

În condiții fiziologice optime cantitatea de Hcy la nivel celular este reglată pe două căi metabolice alternative: degradare ireversibilă prin transsulfurare sau remetilare cu formare de metionină [3]. Transsulfurarea, care decurge în mod special în ficat și rinichi, constă în condensarea Hcy cu serină din care rezultă cistationină cu participarea enzimei cistationin-β-sintază și a vitaminei B6 în calitate de cofactor. În etapa următoare, cistationin-γ-liaza degradează cistationina în cisteină și α-cetobutirat. Cisteina este oxidată la atomul de sulf cu formare de sulfat anorganic excretat prin căi urinare [3]. Pe de altă parte, cisteina este un precursor al glutationului – antioxidant esențial în detoxifierea xenobioticelor.

În mod alternativ, Hcy este remetilată la metionină folosind donor de gruparea metil-5-metiltetrahidrofolat (5-metilTHF) sau betaină [16]. Pe această cale metabolismul Hcy este strâns conectat la ciclul

folatului: enzima metionin-sintaza (**MTR**) catalizează transferul grupării metil de la 5-metilTHF la Hcy cu formare de metionină și THF (tetrahidrofolat), reacție ce decurge în toate celulele, în afară de eritrocite. MTR necesită cofactorul cobalamină (Cbl), iar complexul format Cbl(I)MTR leagă gruparea metil din care rezultă metilCbl(III)MTR. După transfer, Cbl(I)MTR este reformat și poate accepta o altă grupare metil. Totodată cobalamina este ușor oxidată la forma

Cbl(II), iar complexul Cbl(II)MTR devine inactiv. O altă enzimă – metionin-sintaza reductaza (**MTRR**) – are ca funcție reactivarea complexului Cbl(II)MTR prin metilare reductivă [14].

Ulterior conversia THF la 5,10-metilenTHF este catalizată de enzima MTHFD1, iar restabilirea donoului de grupare metil pentru remetilarea Hcy îi revine enzimei **MTHFR** care reduce 5,10-metilenTHF la 5-metilTHF, cofactor fiind vitamina B2 (riboflavina).

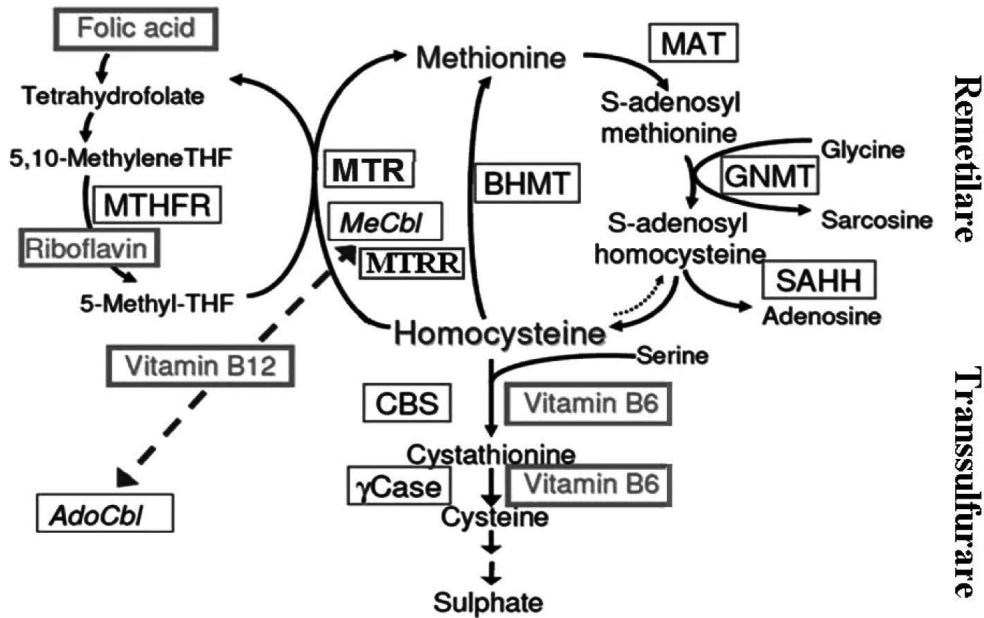


Figura 1. Metabolismul homocisteinei: calea de remetilare la metionină și calea de transulfurare cu formare de produși ca cisteina și sulfat

Hiperhomocisteinemia (HHcy)

HHcy este o consecință a deficiențelor enzimatice și/sau a carențelor nutriționale de vitamine care interferează cu metabolismul normal al metioninei și/sau Hcy. Creșterea concentrației de Hcy extracelulare este toxică pentru celule și țesuturi și poate iniția o cascadă de complicații vasculare [25]. Limitele normale ale Hcy se situează între 5 și 15 μM [11]. Valori mai mari se asociază cu formele: intermediară (15-30 μM), moderată (30-100 μM) și severă

(>100 μM) de HHcy [12]. Există o interacțiune complexă între factorii genetici, metabolici și de mediu pentru a menține nivelul homocisteinei în limitele normei. Schimbări ale unui factor, sau combinații de factori pot crește nivelul de tHcy (homocisteină totală). După Steed [25] au fost studiate 4 stări ce explică dezvoltarea HHcy: 1) dieta bogată în metionină; 2) deficiența de vitamine (B12, B6 și folat); 3) disfuncții renale; 4) anomalii genetice (în genele MTHFR, MTR, MTRR, CBS).

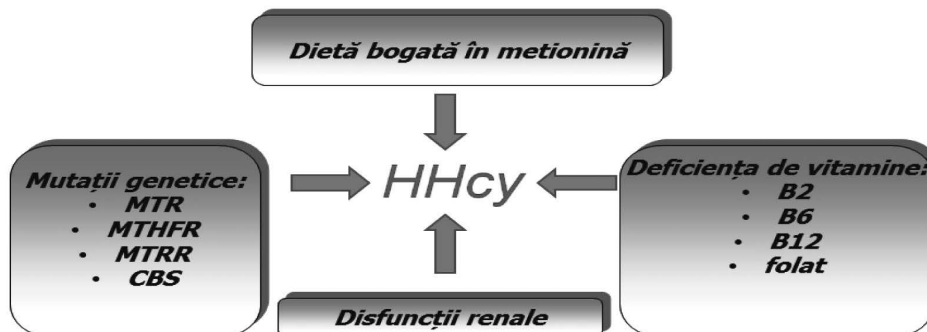


Figura 2. Factorii hiperhomocisteinemiei (HHcy): 4 căi de acumulare a homocisteinei

Să le examinăm mai detaliat:

1) Jumătate din cantitatea de metionină primită prin aport alimentar este transformată în Hcy [7]. Studiile pe animale sugerează că dieta bogată în metionină în prezența vitaminelor B6, B12 și deficiența de acid folic pot crește riscul aterosclerozei și patologiilor coronare vasculare, în timp ce dieta bogată în alimente vegetale și fructe menține nivelul Hcy în limite normale [1].

2) Cofactorii derivați din vitaminele complexului B (B2, B6, B9, B12) participă în reacții enzimatice ce reglează metabolismul Hcy. Mai multe studii demonstrează că indivizii cu hiperhomocisteinemie prezintă concentrații inadecvate ale unui sau mai multor cofactori enzimatici [23]. Iar concentrația Hcy este invers proporțională cu concentrația plasmatică a folatului, vitaminei B12 și B6 [10]. Acidul folic (forma solubilă a vitaminei B9) este necesar în dividere celulară și diferențiere, în special în timpul gravidității. Derivații acidului folic sunt donori ai unităților mono-carbonice pentru sinteza purinelor și pirimidinelor componente ale ADN-ului și ARN-ului, iar prin donarea de grupare metal – participă la reglaj epigenetic.

3) Rinichii repezintă site-ul major al metabolismului Hcy posedând cele 3 enzime: MTR, CBS și cistationin- γ -liaza [9]. Disfuncțiile renale suntacompaniate cu creșterea nivelului de tHcy, iar studiile lui *Arnadottir* evidențiază o relație invers proporțională între rata de filtrare glomerulară măsurată și nivelul de tHcy.

4) Anomalii genetice în enzimele metabolismului Hcy pot determina creșterea concentrației de tHcy, iar severitatea modificărilor depinde de site-ul mutației genice [25]. Cel mai acceptat polimorfism asociat cu variabilitatea Hcy este 677C>T în gena MTHFR care substituie Ala în Val în componența enzimei. Kang și colab. au identificat o variantă a enzimei MTHFR caracterizată prin activitate redusă și „termolabilitate” [13]. Activitatea enzimatică în cazul genotipurilor heterozigot CT și homozigot TT se reduce cu 35% și respectiv 70% [25], iar forma termolabilă este un marker genetic al HHcy moderate la subiecții cu genotipul 677TT (3). Totodată, această asociere este observată doar concomitent cu concentrații inadecvate de foliați. Studiile lui *Guenther* (1999) au arătat pe modelul *E.coli* că slăbirea legării FAD este responsabilă de reducerea activității enzimatice, iar rolul protector împotriva pierderii FAD-ului îl joacă chiar foliații [6].

Polimorfismul 1298A>C al genei MTHFR constă în schimbarea Glu cu Ala. Este relevant faptul că nici statutul homozigot, nici cel heterozigot al polimorfismului nu modifică nivelul de Hcy plasmatică [15]. Însă starea de heterozigot compound pentru C677T și A1298C se asociază cu activitate enzimatică redusă, nivel ridicat de Hcy și concentrații plasmatică scăzute de foliați [5].

În polimorfismul 66A>G al genei MTRR izoleucina este substituită cu metionina. Unele studii raportează acest polimorfism drept factor de risc pentru DTN (defecte de tub neural) [21].

Homocisteina și bolile cardiovasculare

Primele evidențe despre potențialele efecte negative ale Hcy asupra peretelui vascular au fost raportate de către McCully în 1969 [18]. La 2 pacienți cu HHcy severă datorate erorilor înnăscute ale metabolismului Hcy au fost depistate leziuni vasculare similare, iar „Teoria Homocisteinei” postulează că Hcy și derivații săi sunt toxice pentru vasele sangvine. Pe de altă parte, rezultatele unor metaanalize ce au cuprins 24100 subiecți arată că terapia de normalizare a nivelului homocisteinei nu reduce riscul infarctului miocardic și cerebral, lucru explicat prin faptul că aceste încercări s-au bazat și pe prescripția de acid folic [17]. Suplinirea terapiei cu foliați este benefică pe o parte, dar efectul antagonist este accelerarea proliferării și inflamării – procese esențiale în formarea plăcii aterosclerotice, în principal datorită rolului metabolismului folatului de a furniza unități mono-carbonice pentru sinteza purinelor și pirimidinelor din structura ADN-ului și ARN-ului [4].

Studii recente descriu 3 mecanisme patologice ce stau la baza complicațiilor vasculare provocate de Hcy: stresul oxidativ, disfuncție endotelială și remodelare vasculară – integrate în „Triada toxică” [4].

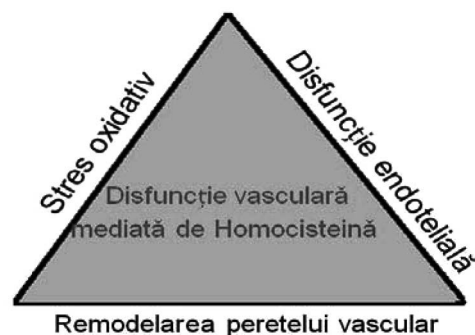


Figura 3. Triada toxică: Mecanismele patologice ce stau la baza bolilor vasculare provocate de homocisteină.

Cercetările sugerează că Hcy atacă în primul rând endoteliul vascular și inițiază o cascadă de complicații vasculare. Observațiile clinice și studiile pe animale au identificat posibilele ținte ale Hcy: EC (celule ale endoteliului), VSMCs (celule musculare), țesuturi conective, trombocite, factori de coagulare, lipide, molecule de transducere a semnalelor prin NO (oxid nitric) [25]. Totuși, nu există o ipoteză unificată ce ar explica modul în care Hcy provoacă afectarea vaselor. Efectele la nivel molecular și celular ale HHcy sunt reflectate în tabelul 1.

Materiale și metode: Grupul de cercetare l-au constituit pacientele Centrului medical cu probleme ale reproducerii, inclusiv avorturi spontane și pierderi de sarcină recurente. ADN-ul genomic a fost extras după kit-uri specializate (GeneJet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit, *Fermentas*) din leucocitele sângelui periferic. Probele de sânge au fost colectate în tuburi de unică folosință cu EDTA, prin puncție venoasă.

Tabelul 1.

Mecanismele hiperhomocisteinемiei

Efectele moleculare ale HHcy	Efectele celulare ale HHcy
Reducerea produției de NO (oxid nitric)	Disfuncție endotelială
Reducerea cantității de NO disponibil	Afectarea vasorelaxării celulelor endoteliale
Stres oxidativ	Lezarea mitocondriilor
Peroxidarea lipidelor	Proliferarea celulelor musculare netede
Inflamarea	Degradarea matrixului extracelular
Coagularea	Lezarea ADN-ului și ARN-ului
Formarea trombilor	Apoptoza

Pentru testarea genetică a polimorfismelor MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G s-au realizat reacțiile PCR/RFLP (reacție de polimerizare în lanț și polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție) cu primeri specifici preluați din articolele din literatura de specialitate [2,27,24]. ADN-ul genomic a fost amplificat utilizând polimeraza Dream Taq („Fermentas”, USA), la termociclul “TProfessional Basic 96” (Biometra, Germania). Condițiile reacției sunt similare pentru toate polimorfismele cu excepția temperaturii de aliniere a primerilor: 60.4°C pentru MTHFR C677T, 61°C pentru MTHFR A1298C, 58.4°C – MTR A2756G, 57.6°C – MTRR A66G, iar condițiile protocolului standard sunt: denaturare inițială la 95°C – 3 minute, 33 cicluri: 94°C – 30 secunde, 57.6 - 61°C – 30 secunde, 72°C – 30 secunde și elongația finală la 72°C – 5 minute.

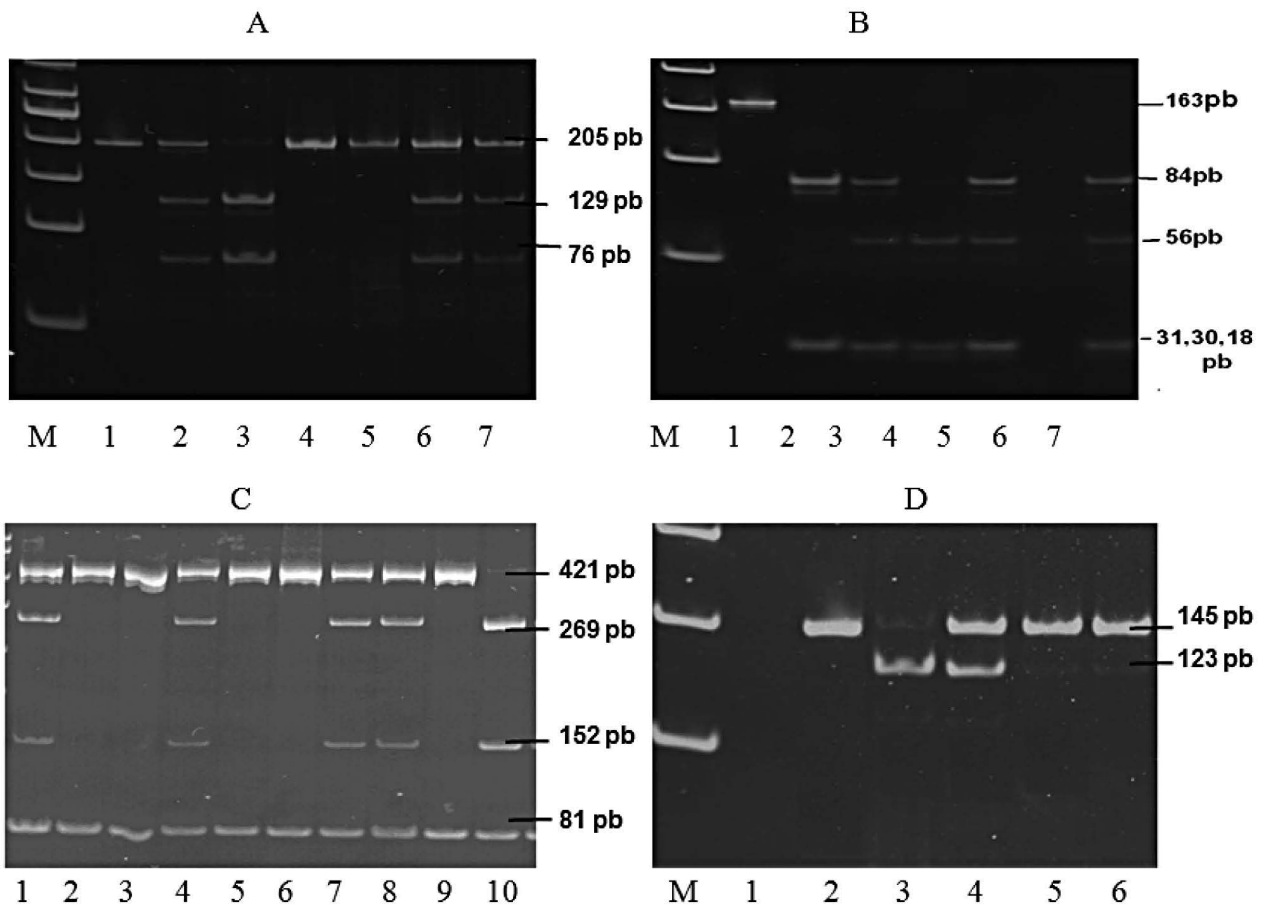


Figura 4. Electroforegrama analizei PCR / RFLP a polimorfismelor genelor ciclului folat:

A) **MTHFR C677T**: M – marker de 50 pb; 1 – amplicon (227 pb); 4 - 8 – homozigot normal (205 pb); 2 – heterozigot (205, 129, 76 pb); 3 – homozigot după mutație (129, 76 pb);

B) **MTHFR A1298C**: M – marker de 50 pb; 1 – amplicon (163 pb); 4 – homozigot normal (56, 31, 30, 18 pb); 3, 5, 7 – heterozigot (84, 56, 31, 30, 18 pb); 2 – homozigot după mutație (84, 31, 30, 18 pb);

C) **MTR A2756G**: 2, 3, 5, 6, 9 – homozigot normal (421, 81 pb); 1, 4, 7, 8 – heterozigot (421, 269, 152, 81 pb); 10 – homozigot după mutație (269, 152, 81 pb);

D) **MTRR A66G**: M – marker de 50 pb; 2 - amplicon (145 pb); 5, 6 – homozigot normal (145 pb); 4 - heterozigot (145, 123, 22 pb); 3 – homozigot după mutație (123, 22 pb).

Ampliconii au fost supuși restricției timp de 3 ore la 37°C cu enzimele de restricție specifice pentru fiecare polimorfism: Hinf I pentru MTHFR C677T, Mbo II pentru MTHFR A1298C, Hae III – MTR A2756G și Nde I – MTRR A66G.

Verificarea produșilor de restricție s-a efectuat prin electroforeză în gel de PAAG (poliacrilamidă) cu concentrația de 7,5% – sub condițiile: 200 V timp de 3 ore. Gelul a fost colorat cu soluție de bromură de etidiu. Iar rezultatele au fost vizualizate la sistemul UV SOLO (Germania). Mărimile fragmentelor sunt reflectate în figura 4.

Rezultate și discuții: Rezultatele genotipării sunt prezentate în diagramele 1 - 4. Pentru evaluarea veridicității rezultatelor obținute au fost utilizate formulele general acceptate din statistica variațională, cu ajutorul

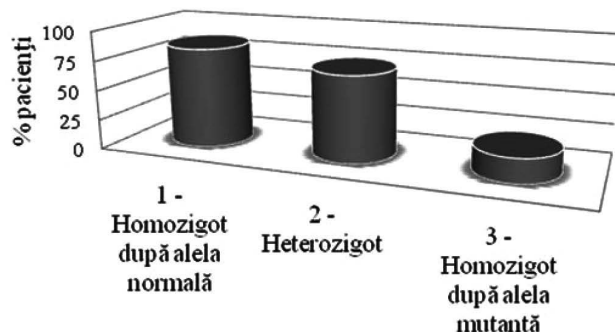
programului SISA. În acest context, au fost calculate frecvențele alelelor și claselor genotipice după formula lui Hardy-Weinberg, iar pentru compararea frecvențelor genotipurilor s-a utilizat criteriul lui Pirson – X^2 .

La compararea repartiției frecvenței genotipurilor observate și celor teoretic așteptate prin testul X^2 nu a fost elucidată deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg nici pentru un polimorfism studiat: MTHFR C677T ($X^2=0.575$; $p>0.05$); MTHFR A1298C ($X^2=3.766$; $p=0.052$); MTR A2756G ($X^2=2.332$; $p>0.05$); MTRR A66G ($X^2=2.230$; $p>0.05$);

Concluzii.

1) Homocisteina în cantitate mare are efect toxic asupra endoteliului vaselor sangvine stimulând formarea de trombi.

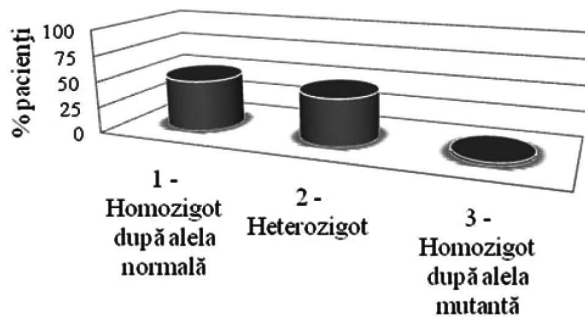
MTHFR C677T (176 pacienți)



	1 - Homozigot după alela normală	2 - Heterozigot	3 - Homozigot după alela mutantă
■ % din nr. total	47.7%	40.9%	11.4%
■ Numărul pacienților	84	72	20

Diagrama 1. Repartiția frecvențelor claselor genotipice după polimorfismul MTHFR C677T

MTHFR A1298C (97 pacienți)



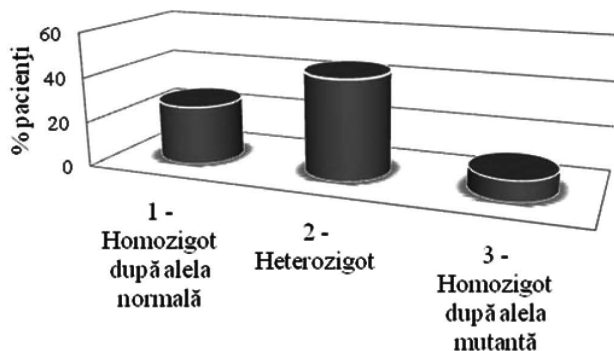
	1 - Homozigot după alela normală	2 - Heterozigot	3 - Homozigot după alela mutantă
■ % din nr. total	50.5%	46.4%	3.1%
■ Numărul pacienților	49	45	3

Diagrama 2. Repartiția frecvențelor claselor genotipice după polimorfismul MTHFR A1298C

2) Hiperhomocisteinemia constituie factor de risc pentru complicațiile sarcinii la diverse perioade, inclusiv preeclampsia, ruperea placentei, restricții de creștere intrauterină și avorturi spontane.

3) Testarea genetică după mutațiile în genele metabolismului homocisteinei și acidului folic permite estimarea riscurilor și prescrierea unui tratament corespunzător.

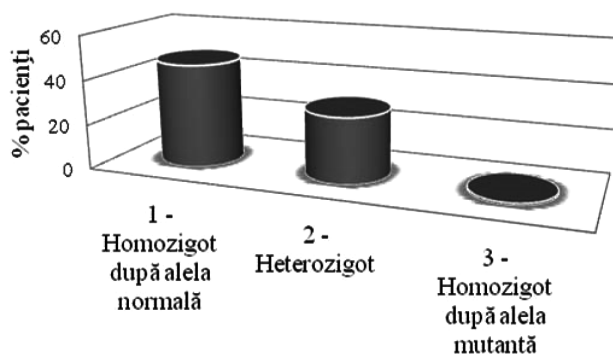
MTRR A66G (79 pacienți)



	1 - Homozigot după alela normală	2 - Heterozigot	3 - Homozigot după alela mutantă
■ % din nr. total	32.9%	55.7%	11.4%
■ Numărul pacienților	26	44	9

Diagrama 3. Repartiția frecvențelor claselor genotipice după polimorfismul MTRR A66G

MTR A2756G (76 pacienți)



	1 - Homozigot după alela normală	2 - Heterozigot	3 - Homozigot după alela mutantă
■ % din nr. total	60.5%	38.2%	1.3%
■ Numărul pacienților	46	29	1

Diagrama 4. Repartiția frecvențelor claselor genotipice după polimorfismul MTR A2756G

Bibliografie.

1. **Appel LJ, Moore TJ et al.**, *A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure.* DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336: 1117–1124, 1999.

2. **Barbosa PR, Stabler SP.**, *Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for ele-*

vated total homocysteine concentrations in pregnant women. In: *European Journal of Clinical Nutrition* 62, 1010–1021, 2008.

3. **Blom HJ**, *Genetic determinants of hyperhomocystenaemia: the roles of cystathionine beta-synthase and 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductas.* In: *Eur J Pediatr* 159:208-212, 2006

4. **Blom HJ** *Overview of homocysteine and folate*

metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. In: *J Inherit Metab Dis* 34:74-81, 2011

5. **Botto, L. D., and Yanq, Q.** 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies. In: *Am. J. Epidemiol.* 151, 862-877, 2000.

6. **Castro R. et al**, homocysteine metabolism, hyperhomocystenaemia and vascular disease: An overview. In: *J. Inherit Metab. Dis* 29: 3-20, 2006.

7. **Carlsen SM, Fulling I et al.**, Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. In: *Scand J Clin Lab Invest* 57: 521-527, 1997.

8. **Eldibany M et al.**, Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Overview, In: *Arch Pathol Lab Med*, 131, 2007

9. **Finkelstein JD.** Methionine metabolism in mammals. In: *J NutrBiochem* 1: 228-237, 1990

10. **Graham IM, O'Callaghan P et al.**, Vitamins, homocysteine and cardiovascular risk. In: *Cardiovasc Drugs Ther* 16: 383-389, 2002.

11. **Jacobsen DW, Gatautis VJ et al.**, Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. In: *Clin Chem* 40:873-881, 1994

12. **Kang SS, Wong PW et al.**, Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. In: *Ann Rev Nutr* 12: 279-298, 1992.

13. **Kang SS, Zhou J. et al.**, Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. In: *Am J Hum Genet* 43:414-421, 1988.

14. **Leclerc D, Wilson A. et al**, Cloning and mapping of cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 95:3059-3064, 1998

15. **Lievers, K. et al.**, A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk. In: *J. Mol. Med.* 79, 522-528, 2001.

16. **Li YN, Gulati S , et al**, Cloning, mapping and RNA analysis of human methionine synthase gene. In: *Hum Mol Gene* 5:1851-1858, 1996.

17. **Marti-Carvajal AJ et al.**, Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. In: *Cochrane Database Syst rev* CD006612, 2009.

18. **McCully KS**, Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. In: *Am J Pathol* 56:111-128, 1969.

19. **Mudd SH, Finkelstein JD, et al.**, Homocysteine and its disulfide derivatives: A suggested consensus terminology. In: *Arterioscler Thromb Vasc. Biol* 20: 1704-1706, 2000

20. **Nygaard O, Vollset S.E. et al.**, Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. In: *JAMA* 274: 1526-1533, 1995.

21. **Ouyang Sh, Li YN et al.**, Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis. In: *Gene* 515. 308-312, 2013.

22. **Refsum H, Ueland PM, Nygaard O, and Vollset SE.** Homocysteine and cardiovascular disease. In: *Annu Rev Med* 49: 31-62, 1998

23. **Robinson K, Mayer EL et al.**, Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. In: *Circulation* 92: 2825-2830, 1995

24. **Rohini R.N., Khanna A. et al.**, Association of maternal and fetal MTHFR A1298C polymorphism with the risk of pregnancy loss: a study of an Indian population and a meta-analysis, In: *Fertility and Sterility* 99, N. 5, 2013

25. **Steed M, Tyagi S.**, Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia, In: *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 15, Nr.7, 2011

26. **Thomas P, Fenech M.**, Methylenetetrahydrofolate reductase, common polymorphisms and relation to disease, In: *Vitamins and Hormones* 79, 2008.

27. **Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н.** Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции, 2008

Victoria Hlistun, Natalia Șirocova, Natalia Ușurelu, V. Egorov, Angela Parii, Angela Muntean,
Victoria Racilă, Victoria Sacară
**GENELE DE FAZA A II-A (GSTMI, GSTTI, GSTPI) A DETOXIFICĂRII XENOBIOTICELOR
LA FEMEI CU PIERDERI REPRODUCTIVE DIN REPUBLICA MOLDOVA**
ISMP Institutul Mamei și Copilului (director - Ștefan Gațcan)
Centrul de Sănătate a Reproduserii și Genetică Medicală (director - M. Strătilă)

SUMMARY

GENES PHASE II (GSTMI, GSTTI, GSTPI) OF THE DETOXIFICATION OF XENOBIOTICS
IN MOLDAVIAN WOMEN WITH REPRODUCTIVE LOSSES

Key words: *Glutathione S-transferase, GSTMI, GSTTI, GSTPI, recurrent pregnancy loss.*

Background: *Recurrent pregnancy loss (RPL) is a multifactor and distressing disease. There are still approximately half of the RPL patients with cause not being identified to date. It is supposed that genetic polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTs) may be associated with the risk of recurrent pregnancy loss. In this study, we aimed to investigate the relationship between the polymorphism of GSTMI, GSTTI, GSTPI and the pregnancy loss.*

Methods: *A case-control study of 100 cases with RPL and 100 healthy women was conducted. Was investigated DNA of 100 healthy children aged up to 17 years, in order to make a comparative analysis of GST polymorphisms in Moldova with other countries. They were genotyped for polymorphisms of GSTMI, GSTTI and GSTPI using PCR, PCR/RLFP methods.*

Results: *We found that the frequencies of genotypes between cases and controls have no significant difference ($p > 0.05$). 43% of the cases with RPL and 51% of the controls had the GSTMI null genotype [odds ratio (OR)=0.72, 95% confidence interval (CI)=0.49-1.07]. On the other hand, 28% of the cases and 35% of the controls had the GSTTI null genotype (OR = 0.72; 95% CI=0.47-1.10). The frequency of GSTPI gene of the cases and control is the following: GSTPI Ile/Ile=49% and 51% (OR=0.92; 95%CI=0.53-1.71); GSTPI Ile/Val=42% and 43% (OR=0.96; 95%CI=0.55-1.68); GSTPI Val/Val=9% and 6% (OR=1.55; 95%CI=0.53-4.53). However, the differences in genotype frequencies between the study and control group are not statistically significant ($P > 0.05$).*

The comparative analysis performed in the healthy population of Moldova and other countries have found that the frequency of GSTMI null genotype in Moldova (50%) is similar to that in Ukraine, Italy, Russia, Egypt and Brazil ($p > 0.05$). The frequencies of genotypes GSTTI(+) and GSTTI 0/0 in the Moldavian population are 64% and 36%, respectively differ significantly from the population investigated previously ($p < 0.05$). Frequency of the GSTPI polymorphism (GSTPI Ile/Ile=37%; GSTPI Ile/Val=53%; GSTPI Val/Val=10%) differs from the same data in Ukraine, Russia and Turkey.

Conclusion: *The polymorphism of GSTMI, GSTTI, GSTPI cannot be associated with the risk of recurrent pregnancy loss in Moldovan women.*

РЕЗЮМЕ

ГЕНЫ II ФАЗЫ (GSTMI, GSTTI, GSTPI) ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ
НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: *Глутатион S-трансфераза, GSTMI, GSTTI, GSTPI, невынашивание беременности.*

Актуальность: *Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является многофакторной болезнью. У более половины пациентов с ПНБ причина этой болезни не было выявлена. Предполагается, что генетические полиморфизмы в глутатион S-трансфераз (GST) могут быть связаны с риском ПНБ. В этом исследовании, мы стремились обнаружить взаимосвязь между полиморфизмом GSTMI, GSTTI, GSTPI и ПНБ.*

Методы: *Было проведено исследование случай-контроль в выборке 100 женщин с ПНБ и 100 здоровых женщин-без прерывания беременности в анамнезе. Все исследованные женщины проживают в Молдове. Было генотипировано ДНК 100 здоровых детей в возрасте до 17 лет для популяционного анализа GST полиморфизма в Республике Молдова. Для генотипирования полиморфизмов GSTMI, GSTTI и GSTPI использовались молекулярно-генетические методы PCR, PCR/RLFP.*

Результаты: *Нулевой генотип GSTMI был выявлен в 43% случаев в группе с ПНБ и 51% в контрольной группе (OR=0.72, 95%CI=0.49-1.07). Нулевой генотип GSTTI был установлен в 28% случаев в группе с ПНБ и*

35% в контроле (OR=0.72, 95%CI=0.47-1.10). Частота генотипов *GSTP1* Ile/Ile-49% и 51%; *GSTP1* Ile/Val-42% и 43%; *GSTP1* Val/Val-9% и 6% (в основной группе и контрольной соответственно). Однако, различия в частоте генотипов между исследуемой и контрольной группах не являются статистически значимыми ($p > 0.05$).

Сравнительный анализ популяционных частот выявил, что генотип *GSTM1*(+) встречается в РМ с частотой 50%, как в Украине, Италии, России, Египте. Частоты встречаемости генотипов *GSTT1*(+) и *GSTT1* 0/0 в популяции РМ составляют 64% и 36%, соответственно и значительно отличается от этих стран ($p < 0.05$). Частоты полиморфизма *GSTP1*(*GSTP1* Ile/Ile=37%; *GSTP1* Ile/Val=53%; *GSTP1* Val/Val=10%) отличается от данных Украины, России и Турции.

Выводы: Полиморфизмы *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* не ассоциированы с ПНБ у молдавских женщин

Introducere. Pierderea sarcinii este o afecțiune multifactorială, cauzată de diferiți factori, printre care mutații genice, anomalii structurale ale uterului, diabet zaharat, vârsta mamei, infecții genitale, etc. Riscul de pierdere a sarcinii crește sub influența factorilor de mediu, stilului nesănătos de viață, cum ar fi stresul, fumatul, consumul de cafea și alcool. În ultimii ani, problemele reproductive devin tot mai actuale și necesită atenția specialiștilor din diferite domenii ale medicinei. Dezvoltarea rapidă a tehnologiei de fertilizare in vitro ajută la soluționarea acestei probleme, dar unele aspecte genetice rămân în afara atenției medicului, care, uneori, nu permit obținerea rezultatului dorit. În ultimii 5-7 ani s-a studiat polimorfismul alelic a peste 40 de gene, predispușe în anumite condiții la apariția pierderilor reproductive [9]. Printre ele menționăm grupa genelor fazei a II-a a detoxificării, reprezentată prin superfamilia glutathion-S-transferaza (*GST*), care catalizează interacțiunea glutamatului cu atomii electrofilii N, C, S, O și răspunde de conjugarea grupelor sulfhidril cu moleculele xenobioticele [2]. Glutathionul, mediind detoxificarea joacă un rol-cheie în neutralizarea produselor peroxidării lipidelor și peroxidizilor ADN, restabilește hidroperoxidii organici din alcooli și izomerizează unii steroizi și prostaglandine. Polimorfismul genelor *GSTM1* *GSTT1* *GSTP1* poate duce la mărirea sau scăderea activității enzimelor implicate în procesul de detoxificare și în așa mod, să fie cauza dezechilibrului dintre prima și a doua fază ale neutralizării xenobioticele [8]. Este logic de presupus că urmarea acestui dezechilibru poate fi acumularea de toxine în organismul mamei și al fătului, unele din ele pot prezenta pericol pentru dezvoltarea fătului.

Scopul lucrării:

Studierea genelor de faza a II-a (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*), a detoxificării xenobioticele, la femeile cu pierderi reproductive.

Materiale și metode.

Grupuri de studiu

Acest studiu a fost realizat în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană, din Republica Moldova între 2011-2014. Grupul de pacienți a constat din 100 de femei diagnosticate cu pierderi reproductive (2 și mai multe pierderi reproductive), iar grupul control – din 100 de femei cu 2 și mai multe sarcini normale. Femeile au vârsta cuprinsă între 22 și 40 ani. În cercetare a fost inclus și un grup de 100 persoane sănătoase, etnici moldoveni

cu vârsta de până la 17 ani, pentru a determina polimorfismul *GST* și a-l compara cu alte etnii.

Detectarea genotipurilor

ADN-ul genomic a fost extras din sângele periferic cu ajutorul Qiagen Genta Puregene Kit și supus reacției de polimerizare în lanț, care a fost efectuată în amplificatorul EppendorfMastercyclerPro, utilizând anumite programe de amplificare (tab. 1).

Amplificarea regiunilor specifice de ADN s-a efectuat într-un amestec de reacție cu volumul de 25 μl care conține: 0.2 mM de fiecare dNTP (dATP, dTTP, dCTP, dGTP), 0.6-0.7 U DreamTaq DNA Polymerase, 0.5-1 μg de ADN matriță, 0.25 μM de fiecare oligonucleotid (forward-primer și reverse-primer), 2.5 μl de 10X DreamTaq™ Green Buffer (KCl, (NH₄)₂SO₄), 20 mM MgCl₂ și se adaugă H₂O până amestecul de reacție va avea un volum de 25 μl (Thermo scientific).

Trebuie menționat faptul că pentru identificarea polimorfismelor genelor *GSTM1* și *GSTT1* se efectuează un Multiplex PCR (act de implementare în CS-RGM) prin adăugare în mixul de reacție secvențele a trei perechi de primeri (*GSTM1*, *GSTT1*, *MTRR*). În cercetare a fost utilizată o pereche de primeri (gena *MTRR*) care se amplifică indiferent dacă polimorfismele *GSTM1* și *GSTT1* sunt sau nu prezente.

Secvențele oligonucleotidelor (Thermo scientific) sunt reprezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Secvența primerilor utilizați în cercetare

Nr.	Denumirea mutației	Secvența primerilor	Temperatura de aliniere
1.	<i>GSTM1</i>	F: CTG CC TAC TTG ATT GAT GGG R: CTG GAT TGT AGC ACA TGA TGC	58°C
		F:TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC R: TCA CCG GAT CAT GGG GAG CA	
2.	<i>GSTT1</i>	F: ACC CCA GGG CTC TAT GGG AA R: TGA GGG CAC AAG AAC CCT CT	58°C
		F:AAG GCC ATC GCA GAA GAC AT R:CAC TTC CCAACC AAAATT CTT CAA	
3.	<i>GSTP1</i>	F: ACC CCA GGG CTC TAT GGG AA R: TGA GGG CAC AAG AAC CCT CT	58°C
		F:AAG GCC ATC GCA GAA GAC AT R:CAC TTC CCAACC AAAATT CTT CAA	
4	<i>MTRR</i> (gena marker)	F:AAG GCC ATC GCA GAA GAC AT R:CAC TTC CCAACC AAAATT CTT CAA	58°C
		F:AAG GCC ATC GCA GAA GAC AT R:CAC TTC CCAACC AAAATT CTT CAA	

După PCR, probele s-au separat prin electroforeza în gel de poliacrilamidă cu concentrația de 7.5%, folosind markerul O'GeneRuler DNA Ladder, 100-1000 bp (Thermo scientific). Amplificarea a fost efectuată cu succes dacă banda de ADN era de mărimea corespunzătoare și nu erau prezente alte benzi. Prezența genelor *GSTM1* și *GSTT1* coincide cu prezența benzilor de 273 pb și 480 pb, iar absența acestor benzi ne indică genotipul nul (deleție). Banda de 150 pb este banda control, care este prezentă indiferent dacă genele *GSTM1* și *GSTT1* sunt pozitive sau nule. În calitate de genă control au fost folosiți primeri pentru gena *MTRR* a căror temperatură de aliniere este identică cu cea a genelor *GSTM1* și *GSTT1*.

Polimorfismul genei *GSTP1* a fost determinat prin metoda PCR-RLFP prin utilizarea enzimei de restricție *Alw26I* (Thermo scientific). Reacția are loc la temperatura de 37°C timp de 12 ore, după care se efectuează electroforeza pentru vizualizarea rezultatelor. Prezența doar a benzilor de 177 pb determină genotipul *GSTP1 Ile/Ile*. Benzile de 85 și 92 pb indică genotipul *GSTP1 Val/Val*, iar prezența tuturor celor trei benzi (85pb, 92pb, 177pb) determină genotipul heterozigot – *GSTP1 Ile/Val*.

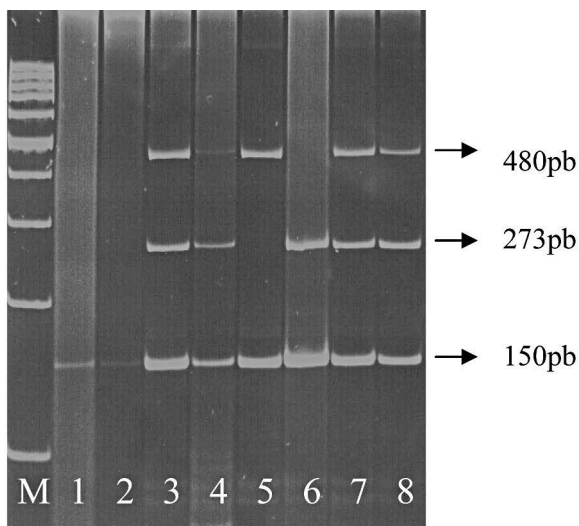


Figura 1. Electroforeograma analizei polimorfismului genelor *GSTM1* și *GSTT1*.

M – marker O'GeneRuler DNA Ladder, 100-1000 bp (Thermo scientific);
GSTM1 pozitiv – 3, 4, 6, 7, 8;
GSTM1 0/0 – 1, 2, 5;
GSTT1 pozitiv – 3, 4, 5, 7, 8;
GSTT1 0/0 – 1, 2, 6.

Gena *GSTP1*, al cărei polimorfism se manifestă prin substituții (figura 2), se întâlnește cu deosebiri nesemnificative în grupul control și cel de cercetare: *GSTP1 Ile/Ile*–51%; *GSTP1 Ile/Val*–43%; *GSTP1 Val/Val*–6% și respectiv *GSTP1 Ile/Ile*–49%; *GSTP1 Ile/Val*–42%; *GSTP1 Val/Val*–9% ($\chi^2=0.65$, $df=2$; $p=0.72$)

Analize statistice

Pentru analiza statistică am folosit calculatorul statistic online: http://gen-exp.ru/calculator_or.php. Echilibrul Hardy-Weinberg a fost testat pentru fiecare polimorfism. Testul χ^2 a fost calculat pentru a compara frecvențele rezultatelor așteptate și celor observate. Valorile $p < 0.05$ au fost considerate statistic semnificative. Compararea grupurilor conform indicilor calitativi a fost evaluată cu ajutorul indicatorilor de raport al șanselor (OR).

Rezultate:

Analiza molecular genetică, distribuția polimorfismului GST în grupul control și cel de cercetare

Polimorfismul GST prezintă interes pentru cercetare, întrucât în caz de substituții sau deleții ale genei poate fi asociat cu diferite patologii multifactoriale. Deleția genelor *GSTM1* și *GSTT1* se determină prin absența fragmentelor corespunzătoare (figura 1).

Astfel, genotipul *GSTM1* nul se întâlnește la 43% femei cu pierderi reproductive și 51% femei sănătoase (OR=0.72; 95%CI=0.49-1.07; $\chi^2=1.28$, $df=1$; $p=0.25$). Genotipul *GSTT1* 0/0 a fost identificat la 28% femei din grupul de cercetare și 35% femei din grupul control (OR=0.72, 95%CI=0.47-1.10; $\chi^2=1.14$, $df=1$; $p=0.28$).

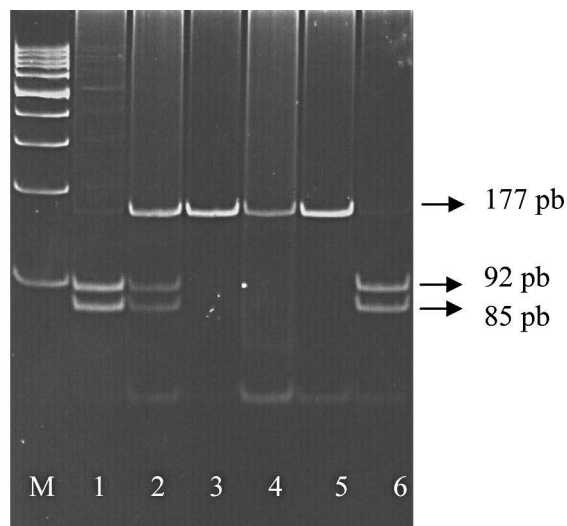


Figura 2. Electroforeograma analizei polimorfismului genei *GSTP1*.

M- marker O'GeneRuler DNA Ladder, 100-1000 bp (Thermo scientific);
 genotip homozigot Ile/Ile – 3, 4, 5;
 genotip heterozigot Ile/Val – 2;
 genotip homozigot Val/Val – 1, 6.

(tabelul 2). Se observă diferențe în distribuția polimorfismului *GST* în grupul de cercetare și grupul control (predominarea genotipurilor funcțional compromise în grupul control), însă aceste date nu sunt statistic semnificative.

Distribuția polimorfismului GST în grupul control și cel de cercetare

Genotip	Grupul de cercetare		Grupul control		χ^2		P	OR	
	N	%	N	%	χ^2	df		OR	95% CI
GSTM1 (+)	57	57	49	49	1.28	1	0.25	1.38	0.93-2.05
GSTM1 0/0	43	43	51	51				0.72	0.49-1.07
GSTT1 (+)	72	72	65	65	1.14	1	0.29	1.38	0.91-2.12
GSTT1 0/0	28	28	35	35				0.72	0.47-1.10
GSTP1 Ile/Ile	49	49	51	51	0.65	2	0.72	0.92	0.53-1.71
GSTP1 Ile/Val	42	42	43	43				0.96	0.55-1.68
GSTP1 Val/Val	9	9	6	6				1.55	0.53-4.53
Total	100	100	100	100					

Combinarea genotipurilor GSTM1, GSTT1 și GSTP1

Întrucât polimorfismele genelor GSTM1, GSTT1, GSTP1 ar putea fi asociate cu pierderi reproductive, a fost analizată distribuția combinațiilor: GSTM1+GSTT1; GSTM1 0/0+GSTP1 Val/Val; GSTT1

0/0+GSTP1 Val/Val în grupul control și cel de cercetare. Se observă o frecvență mai mare a genotipurilor normale GSTM1(+)+GSTT1(+) în grupul de cercetare comparativ cu grupul control și predominarea genotipurilor nule GSTM1 0/0+GSTT1 0/0 în grupul control (tab.3).

Tabelul 3

Combinarea genotipurilor GSTM1, GSTT1 și GSTP1

Genotip	Grup de cercetare		Grup control	
	N	%	N	%
GSTM1(+)+ GSTT1 (+)	41	41	31	31
GSTM1(+)+ GSTT1 0/0	16	16	17	17
GSTM1 0/0 + GSTT1 (+)	31	31	33	33
GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0	12	12	18	18
GSTM1 0/0 + GSTP1 Val/Val	2	2	3	3
GSTT1 0/0 + GSTP1 Val/Val	2	2	1	1

Discuții:

Compararea rezultatelor polimorfismului GST din populația noastră cu datele din alte populații

Analizând frecvența polimorfismului GST în grupul populațional general de moldoveni, constatăm predominarea genotipurilor normale: GSTM1(+)=50%; GSTT1(+)=64%; GSTP1 Ile/Ile + GSTP1 Ile/Val=90%. Aceste date sunt asemănătoare cu rezultatele obținute în urma examinării molecular-genetice a persoanelor „condiționat sănătoase” din Republica Moldova: GSTM1(+)=52.6%; GSTT1(+)=67%; GSTP1 Ile/Ile + GSTP1 Ile/Val=90.8% [5].

În urma unei analize comparative a polimorfismelor genelor GSTM1 și GSTT1 între populația sănătoasă din Republica Moldova și populația sănătoasă din alte state, se observă, că genotipul pozitiv GSTM1(+) și cel nul GSTM1 0/0 se întâlnesc cu frecvențe asemănătoare în Republica Moldova (50% și 50%) și Ucraina (45%, 55%; $\chi^2=0.4$, df=1; p=0.53), Italia (47%, 53%; $\chi^2=0.1$, df=1; p=0.75), Rusia (48%, 52%; $\chi^2=0.07$, df=1; p=0.78), Egipt (47%; 53%; $\chi^2=0.72$, df=1; p=0.37), Brazilia (60%, 40%; $\chi^2=2.76$, df=1; p=0.097). Genotipul GSTT1 (+) și GSTT1 0/0 îl po-

sedă 64% și respectiv 36% din copiii sănătoși din R. Moldova, rezultate diferite de celelalte state (p<0.05) (fig. 3) [2].

Pentru gena GSTP1 a fost studiat polimorfismul GSTP1 313 A>G, care rezultă din modificările nucleotidelor în poziția 313 prin transferul acizilor nucleici A↔G (alanina↔guanina). Acest transfer modifică codonul 105 (Ile105Val) și respectiv funcționalitatea enzimei codificată de această genă [5].

La populația sănătoasă din Republica Moldova predomină genotipul heterozigot GSTP1 Ile/Val cu frecvența de 53%. Genotipul GSTP1 Ile/Ile și GSTP1 Val/Val se întâlnesc cu frecvența de 37% și respectiv 10%, date asemănătoare cu cele din China ($\chi^2=0.25$, df=2; p=0.88) [4] și diferite de cele din Ucraina ($\chi^2=15.9$, df=2; p=0.0) [6], Turcia ($\chi^2=9.87$, df=2; p=0.007) [3], Rusia ($\chi^2=34$, df=2; p=0.0) [1] (fig. 4.).

CONCLUZII

1. Cercetarea polimorfismele genelor GSTM1, GSTT1, GSTP1 în grupul control și grupul de cercetare nu a elucidat o deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg.

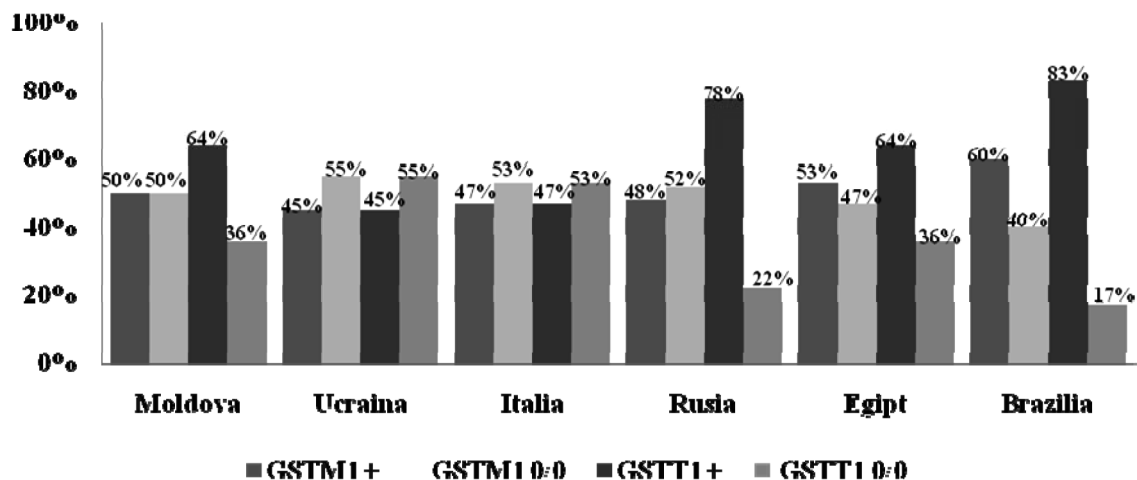


Fig. 3. Analiza comparativă a polimorfismelor genelor *GSTM1*, *GSTT1* între diferite state.

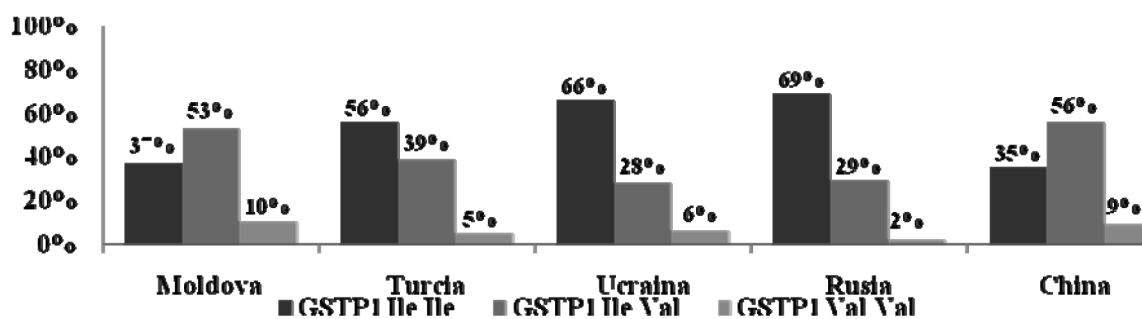


Fig. 4. Analiza comparativă a polimorfismelor genei *GSTP1* între diferite state.

2. Nu au fost identificate diferențe în grupul control și cel de cercetare în ceea ce privește frecvența genotipurilor asociate cu maladii multifactoriale ($p > 0.05$), totuși s-a observat o frecvență mai înaltă a genotipurilor funcțional compromise (*GSTM1* 0/0, *GSTT1* 0/0) în grupul control.

3. Ca urmare a analizei frecvenței polimorfismelor genelor *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* în populația sănătoasă din Republica Moldova, putem concluziona: frecvența genotipului *GSTM1*(+) a fost identificată la 50% din subiecți, similară cu cea din Ucraina, Italia, Rusia, Egipt, Brazilia ($p > 0.05$). Distribuția genotipurilor *GSTT1*(+) și *GSTT1* 0/0 în Republica Moldova (64% și 36%) diferă de cea din aceste țări ($p < 0.05$), iar a polimorfismului genei *GSTP1* este similară cu datele din China ($p = 0.88$), deosebindu-se de cele din Turcia, Ucraina, Rusia.

Bibliografie:

1. Korytina G. F., Yanbaeva D. G., Babenkova L. I., Etkina E. I., Victorova T. V. Genetic polymorphisms in the cytochromes P-450 (1A1, 2E1), microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genes, and their relationship with chronic bronchitis and relapsing pneumonia in children//Journal of Molecular Medicine, September 2005, Volume 83, Issue 9, pp 700-710.

2. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. [et al.] Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations // Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention. – 2001.- Vol 10. – P. 1239 – 1248.

3. Gunay Balta, Nazmiye Yuksek, Emel Ozyurek, Ulya Ertem, Gonul Hicsonmez, Cigdem Altay and Aytemiz Gurgey. Characterization of MTHFR, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, and *CYP1A1* Genotypes in Childhood Acute Leukemia//American Journal of Hematology 73:154–160 (2003).

4. Hong Gao, Rong He, Xiaojing He, Zhibo Zhang, Dajia Wang, Liangying Lv, Weilin Wang and Ying Huang. Correlating of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* genetic polymorphisms with the risk and expressions in children with isolated Hirschsprung disease//International Journal of Colorectal Disease, Clinical and Molecular Gastroenterology and Surgery, © Springer-Verlag 2010 10.1007/s00384-010-1013-7.

5. Cristea Olga. Răspândirea polimorfismelor genelor cu impact în dezvoltarea astmului bronșic în populația de moldoveni//Buletin de perinatologie, Nr.3/2012, pagina 12.

6. Tatarskyy P. F., Chumachenko N. G., Kucherenko A. M., Gulkovskyy R. V., Arabskaya L. P., Smirnova O. A., Tolkach S. I., Antipkin Yu. G., Livshits L. A.. Study on possible role of *CYP1A1*, *GSTT1*, *GSTM1*,

GSTP1, NAT2 and ADRB2 genes polymorphisms in bronchial asthma development in children//ISSN 0233-7657. Biopolymers and Cell. 2011. Vol. 27. N 1. P. 66–73.

7. Siqiao Liang, Xuan Wei, Chen Gong, Jinmei Wei, Zhangrong Chen, Xiaoli Chen, Zhibo Wang, Jingmin Deng* (2013) Significant association between asthma risk and the *GSTM1* and *GSTT1* deletion polymorphisms: An updated meta-analysis of case-control

studies DOI:10.1111/resp.12097//Respirology, Volume 18, Issue 5, pages 774–783, July 2013.

8. Баранов В. С. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину / Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. – Интермедика 2000 – 263с.

9. Баранов В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины, 2009–282с.

© Svetlana Diacova

Svetlana Diacova
OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI OTITEI MEDII EXSUDATIVE LA COPII
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra Otorinolaringologie
(Șef catedră Ion Ababii, Profesor Universitar, d.h.ș.m., Academician AȘM)

SUMMARY

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT OF OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN CHILDREN

Key words: *Chronic otitis media with effusion, management, screening, tympanostomy*

Introduction. *Children suffered from chronic otitis media with effusion (chronic OME), one of the most common disease of childhood, need comprehensive treatment for preventing of hearing loss and chronicity.*

Aim: *to elaborate a system of management of otitis media with effusion in children and to analyze it effectiveness.*

Subjects and Methods. *Children at the age between 1 and 7 years with chronic OME were treated by different methodological approaches. The effectiveness of different treatment modalities was assessed by hearing dynamics, general health deterioration scores and quality of life deterioration scores.*

Results. *The most effective treatment modality for chronic OME in children with recurrent and chronic somatic pathology was myringotomy with tympanostomy tube insertion in combination with adenoidectomy.*

Conclusions. *Comprehensive treatment which includes myringotomy with tympanostomy tube insertion in combination with adenoidectomy is recommended for improvement of hearing, quality of life and general health of children with chronic otitis media with effusion. Tympanostomy in proposed modification is recommended for treatment of chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media in children.*

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕНЕДЖМЕНТА ХРОНИЧЕСКОГО ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: *экссудативный средний отит, менеджмент, скрининг, тимпаностомия. Введение. Дети, страдающие хроническим экссудативным средним отитом (ЭСО), нуждаются в комплексном лечении для предотвращения нарушений слуха и дальнейшей хронизации процесса.*

Дизайн исследования. *Проспективное исследование с ретроспективным обзором анамнестических данных.*

Цель: *На основании анализа эффективности различных схем диагностики и лечения разработать принципы менеджмента хронического ЭСО у детей.*

Материалы и методы. *Дети в возрасте от 1 до 7 лет, страдающие хроническим ЭСО получали лечение в соответствии с существующими схемами. Эффективность лечения оценивалась по динамике слуха, индекса общего здоровья и индекса качества жизни.*

Результаты. *Наибольшая эффективность была продемонстрирована для комплексного метода, включающего мириготомию с введением тимпаностомической трубки и аденотомию.*

Заключение. *Комплексное лечение, включающее мириготомию с введением тимпаностомической трубки и аденотомию рекомендуется для улучшения слуха, качества жизни и общего здоровья у детей с хроническим экссудативным средним отитом. Тимпаностомия по оптимизированной методике может быть рекомендована для лечения хронического экссудативного среднего отита.*

Introducere. Otita medie exsudativă (OME) este prezența exsudatului în urechea medie în lipsa otalgiei, febrei și a altor semne sau simptome evidente de infecție acută. Semnele caracteristice acestei patologii scăderea de auz și înfundarea urechii la copilul mic se manifestă prin dereglări de atenție, neliniște în timpul nopții, uneori prin semne neurologice. OME care persistă 3 luni sau mai mult se diagnostichează ca formă cronică sau persistentă. Scăderea de auz la copilul mic pe o perioadă de câteva luni provoacă retard psihoemoțional și retardul vorbirii. Persistența exsudatului în cavitatea timpanică provoacă schimbări în mucoasă, care stau la baza cronicizării procesului și invalidității copilului. Această formă de OM se diagnostichează în majoritatea cazurilor întâmplător, în stadii avansate, când schimbările în cavitatea timpanică sunt ireversibile. [1, 2, 3, 4] Diagnosticul tardiv al acestei patologii face ca afecțiunea să fie depistată în stadii avansate, atunci când otita medie exsudativă evoluează în forme cronice.[2, 3, 5, 6, 7]

Tratamentul OME se află încontinuu în centrul atenției medicilor otorinolaringologi și pediatri. Diferite scheme și algoritmi de tratament, care sunt reflectate în Protocoalele naționale, publicate în ultimii ani în SUA, Japonia, Italia și alte țări, demonstrează că problema este actuală și necesită o abordare complexă. [3, 4, 5, 6, 7].

Eficacitatea tratamentului se evaluează în contextul dinamicii funcției organului, stării sănătății generale și calității vieții pacientului înainte și după tratamentul efectuat. [7, 8, 9, 10]. Timpanostomia, sau miringotomia cu inserția tubului timpanostomic este cea mai frecventă operație din lume. Această intervenție se utilizează pentru tratamentul chirurgical al otitelor medii exsudative, recidivante și adezive la copii. [8, 9, 10, 11].

Timpanostomia are riscul dezvoltării complicațiilor în 11–56 % dintre cazuri. Unele dintre complicațiile timpanostomiei care se descriu sunt: otoreea (precoce și tardivă), formarea granulațiilor, colesteatomei, perforația permanentă și pungile de retracție. [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

Scopul: Optimizarea sistemului de management al otitei medii exsudative cronice.

Pacienți și Metode. Pe parcursul a 5 ani copiii în vârstă de 1–7 ani cu patologie somatică recidivantă și cronică fără patologia auriculară cunoscută au fost acceptați pentru screening și divizați în 2 Loturi: Lotul R care conține copii cu patologie respiratorie și Lotul G copii cu patologie gastrointestinală. Lotul S de controlă inclus copii sănătoși.

Metodele de examinare. I. Metodele de screening: Screening-impedansmetria și Screening-otoscopia. II. Metodele examenului clinic: Examenul clinic ORL general, Otomicroscopia, Impedansmetria, Examenul audiologic.

Toți copiii diagnosticați cu OME cronică au primit tratamentul medicamentos necesar. Lipsa efectului

după tratamentul medicamentos a fost o condiție pentru includerea în grupul de bază.

Metodele de tratament, realizate în studiu: fizioterapie, adenotomie, miringotomie, timpanostomie și timpanostomie modificată, au fost analizate după 3 criterii.

1. dinamica auzului copilului înainte și după tratament.

2. dinamica indexului de sănătate generală a copilului înainte și după tratament.

3. dinamica indexului de deteriorarea calității vieții copilului înainte și după tratament.

Dinamica auzului a fost analizată de 4 ori: înainte de tratament, după o lună, după 3, 6 luni și după 12 luni de la începutul tratamentului.

Indexul de deteriorare a sănătății generale (ISG) a fost apreciat înainte de tratament și la 12 luni după tratament pe baza a 3 indicatori: cazuri de îmbolnăvire pe parcursul a 12 luni, media zilelor de îmbolnăvire pe parcursul a 12 luni, cazuri de antibioterapie. Indicii au fost prelucrați corespunzător codării. [8, 9, 10]

Indexul de deteriorare a calității vieții (ICV) a fost apreciat pe baza a 6 indicatori: Suferința fizică, Scăderea de auz percepută de părinți, Dereglări de vorbire, Stres emoțional, Limitări în activitate, Alte acuze ale părinților. [8, 9] Pentru primirea acestor indici a fost elaborat un *Chestionar pentru aprecierea calității vieții*, care are o serie de răspunsuri în limitele 1-7. Acest chestionar a fost propus să fie completat de părinții copilului înainte de tratament și la 12 luni după începutul tratamentului.

Toți copiii au fost supuși supravegherii postoperatorii cu efectuarea otomicroscopiei, audiometriei tonale sau comportamentale, în funcție de vârsta copilului. Examinările aveau o periodicitate de o dată la 3 luni.

Tube timpanostomice au fost înlăturate la 12-18 luni cu anestezie generală. În urma inspecției mucoasei cavității timpanice, s-au înregistrat schimbări ale țesutului, care prezintă un factor prognostic.

Rezultate. Majoritatea copiilor din Lotul R și Lotul G au avut semne de patologie auriculară pe parcursul anului, 89 % și 69 % corespunzător, fapt ce diferă statistic semnificativ ($P < 0.01$) de aceiași indicator la copiii din Lotul S, unde numai la 31 % a fost depistată patologia. OME a fost depistată la 66% de copii din Lotul R, la 46 % de copii din Lotul G, ceea ce diferă semnificativ de indicii copiilor din Lotul S – 22% ($P < 0.02$). Tendința spre cronicizarea OME a fost constatată la 46 % de copii din Lotul R și 30 % de copii din Lotul G, valori ce diferă statistic semnificativ față de 12 % din Lotul S.

Copiii cu persistența semnelor de OME pe parcursul a 3 luni și mai mult și lipsa efectului după tratamentul medicamentos intensiv au fost incluși în grupul de studiu al eficacității tratamentului pentru otită medie exsudativă cronică.

Noi am analizat rezultatele aplicării diferitor metode de tratamentul OME și OMEC ce au inclus metode tradiționale și contemporane –tratamentul medicamentos, adenotomia, tratamentul fizioterapeutic, miringotomia și timpanostomiasau combinații ale lor.

Dinamica auzului a demonstrat eficacitatea maximală și stabilă în Lotul de pacienții care a fost efectuat tratamentul complex – timpanostomia cu adenotomia. Îmbunătățirea Indexului sănătății generale (ISG) maximală și stabilă a fost înregistrată în același lot. Dinamica Indexului calității vieții (CV) a confirmat eficacitatea cea mai înaltă a tratamentului complex, care include timpanostomia cu adenotomia.

Datele obținute de noi corespund cu rezultatele altor cercetători. [1, 6]

Eficacitatea metodelor tradiționale în contextul durabilității rezultatelor în caz de OMEC este relativ joasă. Tratamentul medicamentos a fost efectiv în aproximativ două treimi din cazuri. Menționăm, că prin această metoda am exclus din grupul de studiu cazurile cu OME simplă sau OME, forma seroasă, care au fost ameliorate cu ajutorul tratamentului complex medicamentos, cu efect pozitiv și stabil.

Aplicarea metodei timpanostomie modificată a ameliorat semnificativ tratamentul în caz de proces exsudativ cronic și prezența exsudatului vâscos ”gelatinos” în regiunea mastoidică a cavității timpanice.

În baza analizei rezultatelor căpătate au fost elaborate principiile managementului OME cronice:

1. screeningul OME cronice.

a. Grupele de risc de dezvoltare a OMEC

i. Copiii de vârsta 1–7 ani cu patologie somatică recidivantă și cronică, cu dereglări de vorbire și comunicare

b. Metodele de screening

i. Otoscopia pneumatică și impedansmetria

2. tratamentul

a. ”așteptare și supraveghere” – 3 luni după diagnosticare a OME

b. tratamentul medicamentos al bolilor concomitente (sinusită, adenoidită, bronșită, etc.)

i. ajută în diferențierea dintre formele relativ acute și cronice

c. tratamentul fizioterapeutic nu are efect pozitiv semnificativ stabil în caz de OMEC

d. adenotomiaseparată nu are efect pozitiv semnificativ stabil în caz de OMEC

e. miringotomia are limitări în caz de OMEC

f. timpanostomiaconcomitent cu adenotomia are eficacitatea cea mai înaltă, se efectuează după 6 luni de persistența a exsudatului în urechea medie.

g. În caz de OME cronică cu exsudat vâscos se recomandă timpanostomia modificată.

3. supraveghereapacienților include otoscopia optică și audiometria pe parcursul a minimum un an după tratamentul efectuat și impedansmetria după închidere perforației timpanului.

Concluzie:

Prevalența otitei medii la copiii cu patologie somatică recidivantă și cronică este înaltă. Complexă dateelor anamnestice, otoscopice și ale timpanometriei este necesară pentru diagnostic și diagnosticul diferențial al diferitor forme de otită medie. Copiii sub 7 ani cu patologie somatică recidivantă și cronică necesită evaluare otorinolaringologică și control audiologic minimum o dată la 6 luni.

Tratamentul complex, care include miringotomia cu introducerea tubului timpanostomic, este recomandat pentru prevenirea scăderii de auz, îmbunătățirea stării generale și calității vieții copilului cu otită medie exsudativă cronică.

Majoritatea complicațiilor timpanostomiei sunt condiționate de schimbările patologice produse în urechea medie afectată, legate de natura otitelor medii exsudative și recidivante. Timpanostomia modificată este o metodă efectivă și sigură în tratamentul otitelor medii cu exsudat vâscos.

Bibliografie:

1. Arguedas A., Kvaerner K., Liese J. Otitis media across nine countries: Disease burden and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, V. 74, p. 1419–1424

2. Bluestone Ch., Klein J. Otitis media in infants and children. *PMPH-USA*, 2007 - 462p

3. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - Subcommittee of Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Management of Acute Otitis Media in Children. *Auris Nasus Larynx*, 2012, V. 39, p. 1–8

4. Meyer A, Webb K., Davey C., Daly K. Tympanometry of a diverse group of preschool aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, V. 70, p. 1523 - 1527

5. Shaikh N., Hoberman A., Rockette H., Kurs-Lasky M. Development of an Algorithm for the Diagnosis of Otitis Media. *Academic Pediatrics*, 2012; p. 1–5

6. Robb P., Williamson I. Otitis media with effusion in children: current management. *Review Article. Paediatrics and Child Health*, 2012, V. 22, Iss 1, P. 9-12

7. Grevers G. Challenges in reducing the burden of otitis media disease: An ENT perspective on improving management and prospects for prevention. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, P. 572–577

8. Lee J., Witsell D., Dolor R., Stinnett S, Hanley M. Quality of life of patients with otitis media and caregivers: a multicenter study. *Laryngoscope*, 2006, V. 116, P. 1798–1804

9. Dubé E., De Wals Ph., Ouakki M. Quality of life of children and their caregivers during an AOM episode: development and use of a telephone questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, B:75

10. Lous J., Ryborg C., Thomsen J. A systematic review of the effect of tympanostomy tubes in children

with recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 75, Iss9, 2011, P. 1058-1061

11. **Cheng J., Javia L.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pediatric tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 76, Iss 12, 2012, P. 1795-1798

12. **Diacova S., Ababii I.** Our experience in diagnosis, treatment and follow up of otitis media with effusions in infancy. 6th International Conference on Physiology and Pathology of Hearing. September 14-16, 1999, Mikolajki, Poland. Abstracts. P. 125 - 126.

13. **Diacova S., McDonald T., Beatty Ch., Wei J.** Ear drops in preventing otorrhea associated with tympanostomy tubes insertion in children. 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. May 13 - 18, 2000. ICC Berlin, Germany. Abstracts. P. 56.

14. **Diacova S., McDonald Th.** A comparison of outcomes following tympanostomy tube placement or conservative measures for management of otitis media with effusion. *Ear Nose Throat J.* 2007;86 (9):552-4

15. **Moon I., Kwon M., Park C., Lee J., Kim J., Hwang C., Chung M.** When should retained Paparella type I tympanostomy tubes be removed in asymptomatic children? *Auris Nasus Larynx*, V. 40, Iss 2, 2013, P. 150-153

16. **Rosenfeld R., Jang D., Tarashansky K.** Tympanostomy tube outcomes in children at-risk and not at-risk for developmental delays. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 75, Iss 2, 2011, P. 190-195

17. **Patel N., Sherman E., Antonelli P.** Effect of tympanostomy tube surface on occlusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 76, Iss 7, 2012, P. 960-962.

© Danilov Lucian

L. Danilov

PARTICULARITĂȚILE FLOREI MICROBIENE ÎN PATOLOGILE INFLAMATORII ACUTE ȘI CRONICE OROFARINGIENE LA COPII

*Catedră otorinolaringologie USMF „Nicolae Testemițanu”
(șef catedră I. Ababii, academician AȘ RM, prof. universitar)*

SUMMARY

PECULIARITIES OF MICROBIAL FLORA IN ACUTE AND CHRONIC INFLAMMATORY OROPHARYNGEAL PATHOLOGIES IN CHILDREN

Key words: *chronic tonsillitis, pathogenic flora, inflammation, immunity, antibiotic.*

Introduction: *The main role in the development of an inflammatory process in Waldeyer's ring is played by pathogenic and potential pathogenic microorganisms from the lymphatic tissue, and by the changes of immuno-antigen specific reaction in the body, that lead to local inflammation in tonsils. All the inflammatory process in the lymphatic tonsillar tissue takes part in the development of systemic complications in the body, worsening their pathogenesis. This pathology as a source of infection, is more often studied by different specialities such as: pediatrics, immunology, allergology, rheumatology, nephrology.*

Aim: *Study of the bacterial flora on the surface of the tonsils in children with acute infections of the superior breathing pathways and after treatment with antibiotics, in compensated and decompensated chronic tonsillitis and practical healthy children.*

Material and methods: *There were studied 460 children until 18 years for microbial flora on the surface of the tonsils and its sensitivity to the most used groups of antibiotics. 223 children had compensated chronic tonsillitis, 58 with decompensated chronic tonsillitis, 89 children with acute infections of the superior breathing pathways, 43 patients after treatment with antibiotics and 47 healthy children.*

The material was taken and studied at the medical laboratory “Synevo”, the microbiological department.

Results: *The results of the analysis of the microbial flora in the studied groups showed that the most frequent persistent microorganisms on the surface of the tonsils are: staphylococcus aureus and streptococcus pneumoniae; in acute inflammatory processes of the tonsils with affected function of the Waldeyer lymphatic ring and chronic inflammatory process has been obtained an increase of the streptococcal infection. Most of the identified antigens are highly sensitive to antibiotics like the cephalosporin group and amoxicillin with clavulanic acid, and are less sensitive to macrolides and highly resistant to synthetic penicillin.*

Conclusion: *The obtained results indicate that the status of the local inflammatory process in the Waldeyer lymphatic ring depends not only on the type of microbial flora, but also from many endogenous factors - genetic, immunological, etc.*

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ В ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ РОТОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ.

Ключевые слова: микробная флора, иммунитет, хронический тонзиллит, воспаление, антибиотик.

Введение: Основной причиной в развитии воспалительного процесса в лимфоидной ткани лимфоглоточного кольца являются патогенные и условно патогенные микроорганизмы, которые персистируют в миндалинах, приводят к изменению иммунитета, вследствие чего происходит воспалительный процесс в миндалинах.

Цель: Проведен анализ бактериальной флоры на поверхности небных миндалин у детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей, состояния после антибиотикотерапии вследствие острых инфекций верхних дыхательных путей, при хроническом компенсированном и декомпенсированном тонзиллитом и у практически здоровых детей.

Материалы и методы: Были исследованы 460 детей до 18 лет на предмет выявления микробиологической флоры персистирующей на поверхности небных миндалинах и ее чувствительность к основным группам антибиотиков. Из них 223 с хроническим компенсированным тонзиллитом, 58 детей с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, 89 детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей, 43 пациента после антибиотикотерапии вследствие острых инфекций верхних дыхательных путей и 47 практически здоровых детей. Взятые пробы исследовались в медицинской лаборатории „Супево”, департамента микробиологии.

Результаты: Результаты анализа микробной флоры в исследуемых группах показал, что самые частые микроорганизмы персистирующие на поверхности небных миндалинах являются: *staphylococcus aureus* и *streptococcus pneumoniae*, при остром воспалительном процессе в небных миндалинах и при декомпенсации функции лимфоглоточного кольца и хронизации воспалительного процесса отмечается рост стрептококковой инфекции. Большинство выявленных антигенов высоко чувствительны к цефалоспориновой группе антибиотиков и к амоксицилинам с клавулановой кислотой, менее чувствительны к макролидам и высоко резистентны к синтетическим пеницилинам.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о том, что состояние локального воспалительного процесса в лимфоглоточном кольце зависит не только от вида микробной флоры, но и от многих эндогенных факторов – генетических, иммунологических и т.д.

Actualitatea temei: Factorul de bază în dezvoltarea unui proces inflamator în inelul limfatic faringoamigdalial îl constituie microorganismele patogene sau relativ patogene, care persistă în țesutul limfatic, plus schimbările de reacție imunoantigenespecifică a organismului, care produc inflamația locală în amigdale [9].

Lupta cu infecția acută și cronică faringiană, care provoacă schimbări patologice locale și generale în organism, se consideră o sarcină prioritară a medicinei, deoarece consecințele acestor infecții sunt complicațiile cardiovasculare, articulare, renale etc.

Studiile efectuate asupra florei microbiene faringiene se efectuează mai frecvent în starea de remisiune a proceselor inflamatorii cronice. Aceste examinări, au ca scop a depistarea a streptococului beta hemolitic, însă nu trebuie să trecem cu vederea creșterea rolului altor microorganisme ca stafilococul, pneumococul, hemofilus influenzae, adenovirusii etc în etiologia proceselor inflamatorii faringiene acute și cronice.

Din cercetările E. Foșina (2007) rezultă că, în caz de amigdalită cronică, predomină simbioza dintre *Staphylococcus aureus* cu diferite feluri de streptococi și *Moraxella catarrhalis*. Cel mai frecvent întâlnit este *Staphylococcus aureus* (38 bolnavi – 47,5%). Dintre streptococi, cel mai des pe mediile de cultură a crescut pneumococul și streptococul B hemolitic – 22 (27,5%) și 26 (32,5%) respectiv. S-a observat o rată înaltă de purtători de formă capsulară a *Haemophilus*

influenzae 20% cazuri. Purtătorii de *Candida albicans* au fost de 15% [11].

E.Karpova (2008), studiind 84 pacienți cu amigdalită cronică, a depistat în faringe în 85,6% cazuri asocierea dintre stafilococi și streptococi. Din lacunele amigdaline, în 52,5% cazuri, s-a detectat *Staphylococcus aureus*, ponderea *Staphylococcus epidermidis*, a fost de 14,9% a *Streptococcus B hemolitic* – 18,2%, a diplococilor și tetracocilor - 7%, miceliilor din genul *candida* - 7,4% [8].

Cercetătorii chinezi (2002), în baza unui studiu efectuat pe 1449 de pacienți cu amigdalită cronică, cu vârsta cuprinsă între 3 și 60 de ani, au depistat streptococul beta hemolitic grupa A în 3,0% cazuri [7].

Klug T.E. (2011), face un studiu complex în ceea ce privește patogenitatea florei microbiene în amigdalele cronice, determinând următoarele date: *fusobacterium necrophorum* a fost evidențiat la 22% din pacienții cu amigdalită cronică și la 30% din persoanele sănătoase; streptococul beta hemolitic grupa A s-a depistat la 7,5% bolnavi, *Staphylococcus aureus* - 56,25%, *Haemophilus influenzae* în 6,25% cazuri - 80 de pacienți după amigdalectomie [5].

Cercetările efectuate de către Roberts A.L. (2012, USA) au constatat următorul fapt: Streptococul B hemolitic din grupa A (GAS) a fost depistat prin analiza imunofluorescentă la 37% din copiii amigdalectomizați din cauza amigdalitei hipertrofice, și la 33% din

cei amigdalectomizați din cauza amigdalitei cronice [6]. Infecția streptococică este sigur implicată în declanșarea crizei de reumatism articular acut. Acest lucru este observat clinic, când, foarte adesea, o angină acută precede cu câteva zile apariția reumatismului articular acut cu titrul ASL-O constant crescut la acești bolnavi. Amigdalita cronică are un rol important în debutul și evoluția bolilor de collagen (dermatomiozită, poliartrită, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, vasculită hemoragică). S-a demonstrat structura antigenică asemănătoare a unor patologii colagenoase și amigdalita cronică. De exemplu, vasculita hemoragică și amigdalita cronică au antigeni comuni - B 27, CW2, Cw6 [10]. La unii pacienți cu poliartrită reumatoidă, procesele sistemice inflamatorii se ameliorează după amigdalectomie [4].

Studiind flora bacteriană faringiană la 81 de pacienți cu faringoamigdalită acută (Brazilia, 2006), autorii au detectat în 40,7% cazuri prezența streptococului beta hemolitic grupa A [1].

Un alt studiu efectuat în SUA (2006) arată prezența streptococului beta hemolitic grupa A în 20,4% (112 cazuri din 548 pacienți) cazuri la copiii cu faringoamigdalită acută și în 12% cazuri (104 din 866 copii) la copii sănătoși [2].

Din cele relatate reiese că datele cercetărilor florei microbiene, depistată în faringe în caz de procese inflamatorii acute și cronice, din diferite surse de literatură, în diferite zone continentale, sunt destul de variate atât la copii, cât și la maturi. Aceasta ne demonstrează faptul că este necesară analiza florei microbiene ce persistă în faringe în fiecare zonă geografică ce ne interesează, deoarece starea sănătății omului este în rezultatul unei interconexiuni complexe între particularitățile ereditar-constituționale ale organismului uman și mediul înconjurător, societatea în care el se dezvoltă.

Perfecționarea în continuare a investigațiilor de apreciere a florei microbiene a faringelui și a sensibilității ei la diferite grupe de antibiotice în caz de patologii inflamatorii acute și cronice ale sistemului limfoepitelial faringian ne va permite determinarea unui prognostic mai just al acestor maladii și efectuarea la timp tratamentului etiopatogenetic necesar.

Scopul cercetării: Analize a florei microbiene prezente pe suprafața amigdalelor palatine și aprecierea particularităților ei la copii în caz de infecții acute ale căilor respiratorii superioare (angină, faringită și rinofaringită acută, infecție respiratorie virală acută), stare după antibioterapie în urma infecției acute a căilor respiratorii superioare, la pacienți cu diferite forme de amigdalita cronică și la copiii practic sănătoși.

Obiectivele lucrării:

1. Analiza florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică compensată și decompensată, la copiii în caz de infecții acute ale căilor respiratorii superioare (angină, faringită și rinofaringită acută, infecția respiratorie virală acută).

2. Depistarea florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copii după antibioticoterapie, în urma infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare.

3. Aprecierea florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii practic sănătoși.

4. Studiarea gradului de activitate microbiologică al agentului depistat, care s-a apreciat de la un plus (+) până la patru plusuri (++++), în grupele de copii.

Material și metode: Pentru realizarea obiectivelor propuse în studiu au fost incluși în total 460 copii sub 18 ani din mediul urban și rural al R. Moldova, cărora li s-a prelevat frotiul de pe suprafața amigdalelor palatine în decursul anilor 2012-2013. Loturile de copii au constituit: 223 pacienți cu amigdalită cronică compensată (lotul I); 58 bolnavi cu amigdalită cronică decompensată (lotul II); 89 copii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare (angină, faringită și rinofaringită acută, infecție respiratorie virală acută) (grupa III); 43 pacienți după antibioterapie (peste 1-3 zile) în urma infecției acute a căilor respiratorii superioare (lotul IV) și 47 copii practic sănătoși (lotul V).

Rezultate și discuții: În lotul I de copii au predominat pacienți cu vârsta sub 7 ani - 67% cazuri, apoi urmează lotul de copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 14 ani - 24% cazuri și între 14 și 18 ani au fost în 9% cazuri. Din 223 pacienți, fetițele constituiau în 36,3% (81 fetițe) și băieții 63,7% cazuri (142 băieți) (tabel 1).

Tabel 1.

Vârsta copiilor care s-au adresat pentru examinare

Ani \ Lotul	Lotul I de copii	Lotul II de copii	Lotul III de copii	Lotul IV de copii	Lotul V de copii
0-7 ani	67%	34%	81%	84%	72%
7-14 ani	24%	29%	19%	16%	19%
14-18 ani	9%	37%	0%	0%	9%

Analizând rezultatele obținute ale a frotiurilor de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii ce suferă de amigdalită cronică compensată, am depistat predominarea staphylococului aureus în 41,4% cazuri. Al doilea după frecvență a urmat Streptococcus pneumo-

niae - 12,1% cazuri, Neiseria spp. - 7,4%, Enterococcus spp. - 5,1%, streptococul β hemolitic gr. A în 4,3% cazuri, streptococul β hemolitic gr. C - 2,3% cazuri și Pseudomonas aeruginosae în 2% cazuri (fig.1).

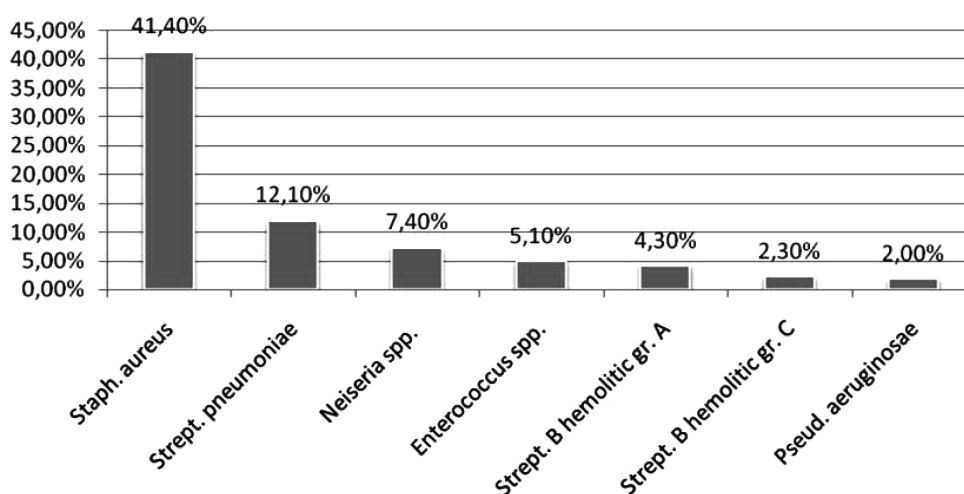


Fig. 1 Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică compensată

În 11% cazuri (24 pacienți), la copiii cu amigdalită cronică compensată, în cultura de mediu crescută din frotiul prelevat de pe suprafața amigdalelor palatine s-a depistat floră mixtă, numită în sursele de literatură medicală contemporană „biofilm”. În combinație cu staphylococul aureus cel mai frecvent s-au depistat următoarele microorganisme: în 6 cazuri detectat streptococcus pneumoniae, în 5 cazuri - Enterococcus spp., la 4 pacienți împreună cu staphylococul aureus s-a depistat streptococul β hemolitic gr. A, streptococul β

hemolitic gr. C - în 2 cazuri, streptococul β hemolitic gr. B și gr. G - câte un caz și în 2 cazuri - Pseudomonas aeruginosae. Studiarea gradului de activitate microbiologică al agenților depistați pe amigdalele palatine la acești copii a arătat, că în 32% cazuri (72 copii) gradul de activitate este de 4 plusuri (++++), în 35% cazuri (78 copii) - 3 plusuri, la 17% (38 copii) dintre pacienți gradul de activitate al florei microbiene era de 2 plusuri și în 11% cazuri (25 copii) - de plus (tab. 2).

Tabelul 2.

Gradul de activitate microbiologică al agentului depistat

Lotul	Lotul I	Lotul II	Lotul III	Lotul IV	Lotul V
Gr.de activitae					
(++++)	32%	35%	25%	25%	36%
(+++)	35%	40%	40%	39%	48%
(++)	17%	5%	25%	14%	29%
(+)	11%	11%	10%	4%	4%

Analizând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra florei microbiene la copiii cu amigdalită cronică compensată am constatat că cefalosporinele din diferite generații (cefatoxima, cefazolina, cefalexina, cefaclorul, cefuroxima, ceftriaxonul) au rezultate impunătoare asupra florei microbiene în general, demonstrând o sensibilitate de până la 90- 95%. Cercetând acțiunea antimicrobiană a penicinelor semisintetice asupra microorganismelor în acest lot de copii am stabilit următoarele: la penicilină, flora este sensibilă numai în 38% cazuri, față de oxacilină - în 85% cazuri, la ampicilină - în 37% cazuri, la amoxicilină - în 70% cazuri. Examinând acțiunea amoxicilinei în asociere cu acid clavulanic asupra florei microbiene, am constatat că acest preparat antibacterian are o acțiune pozitivă în 95% cazuri. Sensibilitatea florei microbiene față de preparatele din grupa macropenelor - eritro-

micina, claritromicina, azitromicina este pozitivă în 70%, 83% și 78% cazuri respectiv. Un efect semnificativ asupra florei microbiene are antibioticul gentamicina, sensibilitatea ei fiind pozitivă în 98% cazuri, însă din cauza efectelor sale adverse, în unele cazuri, asupra sistemului neurosensorial, acest preparat nu se indică în otorinolaringologia pediatrică.

Spre deosebire de pacienții din lotul I, la care predomină adresarea pentru examinare a copiilor sub 7 ani, în lotul II predomină adresarea copiilor cu o vârstă mai mare, și anume: de la 14 la 18 ani - în 37% cazuri, între 7 și 14 ani - 29% cazuri și până la 7 ani - 34% cazuri. Dacă în grupa I prevalau băieții, apoi în lotul II au predominat fetele - în 58,6% cazuri (tab.1).

Cercetând frotiurile de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică decompensată, am stabilit, iarăși, predominarea vădită a staphyloco-

cului aureus - în 59,7% cazuri, urmat de streptococul β hemolitic gr. A - 8,1% cazuri, streptococul β hemolitic gr. C - 6,5% cazuri, Streptococcus pneumoniae

- 4,8% cazuri, Enterococcus spp. - 3,2% și Neiseria spp. - 1,6% cazuri. Nu s-a depistat floră microbiană pe suprafața amigdaliană în 11,3% cazuri (fig.2).

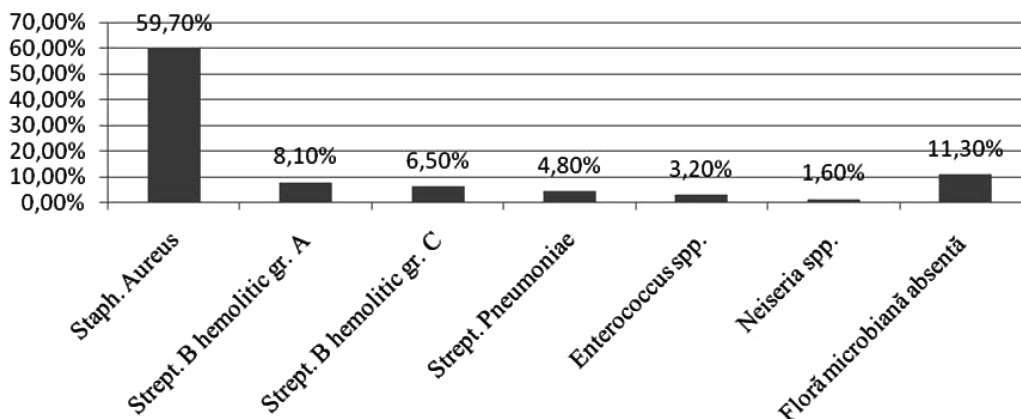


Fig. 2 Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică decompensată

Observăm că, spre deosebire de copiii bolnavi de amigdalită cronică compensată, în acest lot mai frecvent se întâlnește flora patogenă din grupa streptococului β hemolitic. Lipsa florei microbiene pe suprafața amigdaliană la un grup de pacienți din lotul II se poate explica prin faptul că acești copii urmează antibioterapie mai des și de durată mai lungă din cauza anginelor repetate.

Floră mixtă pe amigdalele palatine, la copiii cu amigdalită cronică decompensată, s-a depistat în 12% cazuri, dintre care la 2 pacienți împreună cu staphylococul aureus s-a depistat streptococul β hemolitic gr. A și la 2 copii - streptococul β hemolitic gr. C.

Gradul de activitate microbiologică al agenților depistați pe amigdalele palatine la copiii din lotul II a fost puțin mai mare decât la pacienții din lotul I și anume: în 35% cazuri gradul de activitate a fost de 4 plusuri (++++), în 40% cazuri de 3 plusuri, la 5% - 2 plusuri și în 11% cazuri - un plus (tab. 2).

Cercetând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra florei microbiene la copiii din lotul II am constatat că cefalosporinele din diferite generații au de asemenea rezultate importante asupra florei microbiene, impunând o sensibilitate a ei în jur de 90% cazuri. Acțiunea antimicrobiană a penicilinelor semisintetice, a amoxicilinei asociată cu acid clavulanic, a preparatelor din grupa macropenelor și a gentamicinei asupra microorganismelor în acest lot de copii este practic aceeași ca la copiii cu amigdalită cronică compensată.

Studiul efectuat asupra copiilor cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare (angină, faringită și rino-faringită acută, infecția respiratorie virală acută) a depistat că în majoritatea cazurilor copiii au fost consultați până la 7 ani - în 81% cazuri. În perioada 7-14 ani adresările la medic au constituit 19% cazuri. Aceasta ne demonstrează o dată în plus că până la 7 ani copiii sunt supuși cu mult mai frecvent acțiunii patologice a factorilor virali și bacterieni în comparație cu copiii mai

maturi, la care sistemul imun al organismului este deja mai dezvoltat și stabil. Fetițele în acest grup de pacienți au constituit 43% din adresări (tabelul 1).

În frotiurile de pe suprafața amigdaliană a predominat staphylococul aureus - în 38,8% cazuri, Neiseria spp. - în 12,2% cazuri. Se observă o creștere și mai mare a rolului grupei de streptococi în stările acute faringiene: Streptococcus pneumoniae, depistat în 10,2% cazuri, streptococul β hemolitic gr. - în 9,2% cazuri urmat de streptococul non β hemolitic gr. C - 5,1% cazuri. Streptococul β hemolitic gr. G a fost detectat în 3,1% cazuri (fig.3).

Lipsa florei microbiene pe suprafața amigdaliană în lotul III de pacienți (în 10,2% cazuri) poate fi explicată prin aspectul etiopatogenetic viral al inflamației mucoasei faringiene la acești copii. Floră mixtă pe amigdalele palatine în acest grup de pacienți s-a depistat în 8% cazuri, dintre care la 3 bolnavi împreună cu staphylococul aureus s-a evidențiat câte un streptococ: streptococul β hemolitic gr. A, streptococul β hemolitic gr. C și streptococul β hemolitic gr. G. Această floră s-a caracterizat cu un grad de activitate destul de mare, prevalând gradul 3 de activitate - în 40% cazuri (tabel 2).

Analizând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra agenților microbieni la copiii din lotul III, observăm că rezultatele sunt practic aceleași ca la pacienții din primele 2 loturi.

Adresarea pacienților care au primit cu 1-3 zile în urmă antibioterapie din cauza infecțiilor acute ale orofaringelui a fost cea mai mare la copiii sub 7 ani - în 84% cazuri și la cei între 7 ani și 14 ani - în 16% cazuri. Cauzele acestui fapt s-au discutat deja, menționăm suplimentar, că până la 7 ani copiii primesc antibioterapie mult mai frecvent în comparație cu cei mai maturi. În acest lot de copii au predominat băieții - în 62,8% cazuri (tab. 1).

Este interesant faptul că la acest lot de copii în

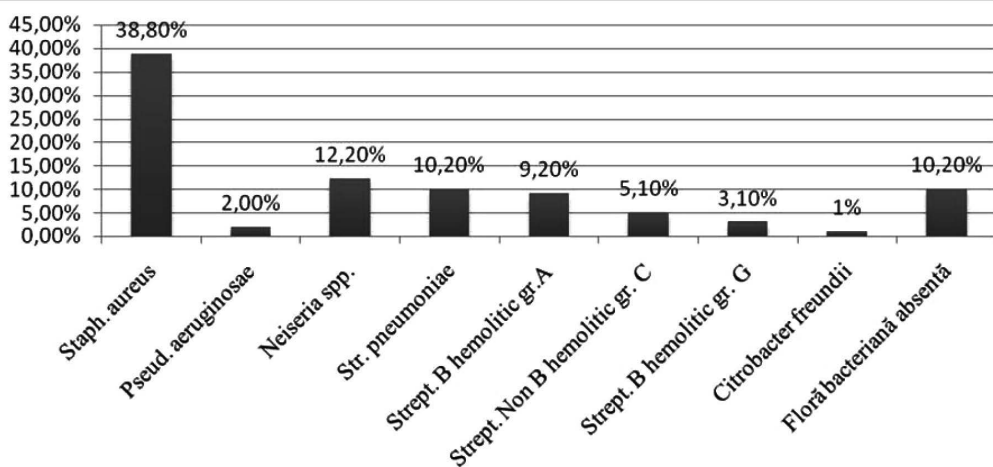


Fig. 3. Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare

frotiurile examinate se păstrează cel mai înalt nivel al prezenței staphylococului aureus - în 30,4% cazuri, dar acest procent este cel mai mic din toate loturile de cercetare. La un nivel înalt depistăm prezența streptococului pneumoniae - în 21,7% cazuri, Esherichia coli apare în 6,5% cazuri, streptococul β hemolitic gr. A se menține în 4,3% cazuri. Efectul antibioterapiei se apreciază prin faptul, că la acești copii nu s-a depistat floră microbiană în frotiu în 21,7%, acest procentaj fiind cel mai mare dintre toate loturile.

Floră mixtă în acest grup de pacienți s-a depistat în 7% cazuri. La 3 copii împreună cu Staphylococul aureus s-a evidențiat streptococul pneumoniae. Flora s-a caracterizat cu un grad de activitate destul de înalt predominând gradul 3 de activitate - în 39% cazuri și gradul 4 - în 25% cazuri, în pofida la antibioterapiei aplicate (tab. 2).

Analizând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra agenților microbieni la copiii din lotul IV, observăm că sensibilitatea microorganismelor față de diferite grupe de antibiotice rămâne înaltă ca și în loturile precedente, însă se evidențiază o ușoară creștere a rezistenței microorganismelor (cu 5-10% cazuri) către toate grupele de antibiotice.

Rezultate surprinzătoare s-au obținut în grupul copiilor practic sănătoși, care s-au adresat la medic din cauza dopurilor de cerumen în urechea externă, cu rinită vasomotorie, devieri neînsemnate ale septului nazal-predominau copii cu vârsta sub 7 ani (72% cazuri).

La acești copii suprafața amigdaliană era populată preponderent cu staphylococul aureus - în 57,9% cazuri, urmat de Streptococcus pneumoniae în 14,0% cazuri și Neisseria spp. - în 10,5% cazuri. Streptococul β hemolitic gr. A a fost depistat în 3,5% cazuri, esherichia coli apare în 3,5% cazuri. Flora microbiană a lipsit numai în 3,5% cazuri.

Floră mixtă pe amigdalele palatine în acest grup de pacienți s-a depistat în 19% cazuri, dintre care la 3

copii staphylococul auriu s-a asociat cu Streptococcus pneumoniae, la 2 copii era în combinație cu Neisseria spp. și la un copil cu streptococul β hemolitic gr. A. Flora depistată s-a caracterizat cu un grad de activitate cel mai înalt din toate loturile examinate: gradul 4 de activitate - în 36% cazuri; gradul 3 - în 48% cazuri; gradul 2 de activitate - în 29% cazuri (tabel 2). Datele obținute ne demonstrează că pe mucoasa inelului limfatic faringian, la copiii sănătoși, permanent persistă o floră microbiană patogenă sau relativ patogenă destul de activă. Analizând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra agenților microbieni la copiii practic sănătoși, am observat o creștere mai mare a rezistenței microorganismelor față de penicilinele semisintetice, inclusiv penicilina și ampicilina. La alte grupe de antibiotice flora microbiană depistată a fost sensibilă în 80-90% cazuri.

Concluzie:

Rezultatele analizei florei bacteriene orofaringiene la copii în caz de infecții acute ale căilor respiratorii superioare până și după antibioterapie, la pacienți cu diferite forme de amigdalita cronică și la copiii practic sănătoși au demonstrat că în majoritatea cazurilor se depistează Stafilococcus aureus și Streptococcus pneumoniae. În caz de acutizare procesului cronic inflamator în amigdale sau în decompensarea funcționării sistemului limfatic faringian, ce se caracterizează cu angine în anamneză, se evidențiază influența streptococului B-hemolitic.

La un nivel înalt rămâne prezența streptococului pneumoniae pe suprafața amigdalelor palatine în toate loturile de copii studiate, care este destul de rezistent față de antibioterapie. Considerăm în scop terapeutic că copiii des bolnavi de infecții respiratorii la care se depistează prezența streptococului pneumoniae necesită vaccinare contra acestui antigen.

Flora microbiană depistată pe suprafața amigdalelor palatine, în loturile de copii examinate, în majoritatea cazurilor, este destul de sensibilă la cefalospori-

ne și amoxicilină+acid clavulanic, mai puțin sensibilă la grupa macropene și este destul de rezistentă la penicilinele semisintetice.

Cunoașterea florei microbiene a orofaringelui și a sensibilității ei la antibiotice la copii are o importanță nu numai teoretică și științifică, dar și practică, cu scop de a asigura tratamentul cât mai eficient și în termene cât mai reduse al pacienților.

Pe mucoasa inelului limfatic faringian persistă o floră microbială patogenă sau relativ patogenă destul de activă. Însăși reactivitatea locală și generală a organismului față de acești antigeni depinde considerabil de mulți factori endogeni, precum cei genetici, imunologici etc.

Bibliografie

1. Araujo Filho B.C., Imamura R., Sennes L.U. Role of rapid antigen detection test for the diagnosis of group A beta-hemolytic streptococcus in patients with pharyngotonsillitis. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2006, Jan Feb. Brazil.

2. Brook I., Gober A.E. Increased recovery of *Moraxella Catarrhalis* and *Haemophilus Influenzae* in association with group A beta-hemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngotonsillitis. *J Med Microbiol*, 2006 Aug. SUA.

3. Danilov L. Amigdalita cronică la copii. Recomandări metodice. Chișinău, 2011, p.17-19.

4. Kawano M., Okada K., Muramoto H. Simultaneous, clonally identical T cell expansion in tonsil and synovium in a patient with rheumatoid arthritis and chronic tonsillitis. *Arthritis rheum*, 2003 Sep.

5. Klug T.E., Henriksen J.J., Fursted K., Ovesen T. Similar recovery rates of *Fusobacterium necrophorum* from recurrently infected and non-infected tonsils DAN MED BUL 2011, Original article, Denmark.

6. Roberts A.L., Connolly K.L., Kirse D.J., Evans A.K., Poehling K.A., Peters T.R., Reid S.D. Detection of Group A Streptococcus in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage *BMC Pediatr*.2012, p.1, Published online 2012 Jan 9, Winston-Salem, NC, USA.

7. Wong M.C., Chung C.H. Group A streptococcal infection in patients presenting with a sore throat at an accident and emergency department: prospective observational study *HKMJ*, Vol 8 No 2 April 2002, Hong Kong.

8. Карпова Е.П. Опыт применения препарата марис-спрей для горла при местном лечении хронического тонзиллита у детей. *Вестник Оториноларингологии*, 2008, стр. 85-86.

9. Маккаев Х.М. Клинико-патогенетические основы и эффективность сочетанной терапии хронического аденоидно-тонзиллита у детей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 2003, с. 6-10.

10. Овчиников А. Ю., Славский А.Н., Фетисов И.С. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания. *Медиц. реферат. журн.* Т.7. 1999. N.7

11. Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П. Коррекция нарушений микробиотоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. *Вопросы современной педиатрии* N.2, том 6. Москва 2007.

REVIUL LITERATURII



© Mariana Sprincean, Elena Halabudenco, Natalia Barbova, Ana Mișina, Tatiana Samoilenko

Mariana Sprincean^{1,2}, Elena Halabudenco¹, Natalia Barbova^{1,2}, Ana Mișina¹, Tatiana Samoilenko¹ SINDROMUL KLINEFELTER – PARTICULARITĂȚILE POLIMORFISMULUI CLINIC ȘI CITOGENETIC

¹ *Institutul Mamei și Copilului*

² *USMF „Nicolae Testemițanu”, Cursul Genetică Medicală*

Introducere.

Sindromul Klinefelter este o anomalie cromozomială gonozomală cauzată de prezența unui sau mai multor cromozomi X suplimentari, de obicei, dobândiți prin nondisjunctie în timpul gametogenezei materne sau paterne. Cariotipul cel mai caracteristic este 47, XXY, forma clasică a sindromului Klinefel-

ter (SK), întâlnită în circa 80-90% din cazuri. În restul cazurilor se descriu alte forme de cariotip, precum: mozaicisme (47,XXY/46,XY, 46,XY/48,XXX, 45,X/46,XY/47,XXY etc); variante cu linii celulare uniforme și cromozomi sexuali supranumerari (48,XXX, 48,XXYY, 49,XXXXY); și variante cu anomalii structurale ale cromozomului X (47,X,i(Xq)

Y și 47,X,del(X)Y) etc. Aneuploidia 47,XXY este cea mai frecventă anomalie cromozomială, având o incidență care variază de la 1:500 până la 1:1 000 [3]. Statisticile atestă că circa 0,2% din populația de sex masculin este afectată de SK.

Sindromul Klinefelter pentru prima dată a fost descris de Harry Klinefelter în 1942 ca o afecțiune caracterizată prin ginecomastie, hipogonadism și un nivel ridicat de FSH [2]. În anul 1959 Jacobs Strong a descris setul de cromozomi al sindromului Klinefelter și a constatat prezența cromozomului X suplimentar (22 perechi de autozomi, doi cromozomi X și un cromozom Y) în cariotipul pacienților. Ulterior, în 1965, Jacobs și Townes au cercetat și au descris diferite variante de modificări ale cromozomilor sexuali în cazul manifestărilor clinice ale acestei patologii.

Fenotipul clasic al SK la adulți este bine descris în manualele de medicină și este ușor de recunoscut, fiind o cauză frecventă de hipogonadism și infertilitate ca rezultat al azoospermiei [1]. În perioada copilăriei, însă, SK de multe ori nu este diagnosticat datorită variabilității fenotipice sau din cauza manifestărilor clinice puțin exprimate și necaracteristice, cu forme ușoare, iar pacienții rareori prezintă acuze subiective. În plus, gradul de recunoaștere și conștientizare a SK în rândul medicilor de familie este, deseori, insuficient pentru a permite diagnosticarea acestuia.

Datele literaturii de specialitate denotă că până la 65% din pacienții cu KS nu sunt niciodată diagnosticați, în timp ce 10% dintre cei afectați sunt diagnosticați prenatal și doar 25% sunt diagnosticați în prepubertate și pubertate sau la vârsta adultă [4]. Astfel, SK este adesea nedagnosticat și rareori presupus înainte de pubertate.

Scopul acestei lucrări este de a studia particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic în SK, în diferite faze ale copilăriei și adolescenței, începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică, pentru a ajuta la realizarea unui diagnostic precoce și inițierea unor măsuri de ameliorare a dezvoltării acestor copii. În vederea atingerii scopului definit, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Diagnosticarea cât mai timpurie a subiecților cu SK începând cu cele mai precoce perioade ontogenetice de dezvoltare: prenatală, neonatală, prepubertară și pubertară;

2. Identificarea diversității formelor citogenetice în SK și corelațiilor acestora cu manifestările fenotipice;

3. Determinarea incidenței formelor citogenetice în sindromul Klinefelter;

4. Elaborarea algoritmului genetic pentru evaluarea pacienților cu SK în vederea optimizării metodelor de profilaxie și diagnostic genetic.

Material și metodă. Studiul a constat din analiza retrospectivă și prospectivă a unui eșantion de peste 84 de băieți de vârstă pediatrică cu elemente clinice

sugestive pentru sindromul Klinefelter. Selecția inițială a pacienților s-a bazat pe prezența diferitor semne evocatoare precum: anomalii de dezvoltare ale organelor genitale externe, băieți cu sindroame pluriformative ce asociază hipogonadism, ginecomastie, tulburări de comportament, retard cognitiv-verbal, întârziere pubertară, talie înaltă, disproporțională, precum și nou-născuți de sex masculin cu dismorfisme craniofaciale, anomalii de dezvoltare a sistemului genital, hipospadias, criptorhism, hernie inghinală, retard în dezvoltare, examinați în cadrul consultului medico-genetic de la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM) în perioada anilor 2007-2012.

În lotul de studiu au fost incluși 32 de copii cu sindrom Klinefelter cu vârsta de până la 18 ani diagnosticați clinic și confirmați citogenetic prin cariotipare standard. Analiza citogenetică, care a inclus studiul cariotipului din culturile limfocitelor sângelui periferic, a determinat cinci variante citogenetice de bază ale sindromului Klinefelter: 1. *forma clasică - aneuploidia 47,XXY*; 2. *forma mozaică - 47,XXY/46,XY*; 3. - *variante cu linii celulare uniforme și cromozomi sexuali supranumerari - 48,XXYY, 49,XXXXY*; 4. - *variante cu anomalii structurale ale cromozomilor autozomali - 47,XXY,inv(5)*; 5. - *alte forme citogenetice - varianta sindromul Klinefelter asociat cu translocare robertsoniană - 47, XXXY, rob (13:14)*.

Pentru diagnosticarea cât mai timpurie a subiecților cu sindrom Klinefelter și evaluarea acestora pe parcursul etapelor de dezvoltare a fost elaborată și utilizată *Fișa de evaluare și diagnostic genetic* care a facilitat procesul investigațional. Această a inclus date privind evaluarea medico-genetică, anamneza eredocolaterală, informații furnizate, în mare parte, de către mame și/sau alți membri ai familiei copiilor.

Datele acumulate în timpul consultului medico-genetic al subiecților cu suspjecție la sindromul Klinefelter au permis alcătuirea pedigree-ului, arborelui genealogic al fiecărei familii. În baza datelor anamnestice (anamneza eredocolaterală, obstetricală), a datelor de laborator, rezultatelor testelor genetice (testul Barr și analiza citogenetică (cariotiparea)) a fost stabilit diagnosticul definitiv la copiii din lotul de studiu.

Toți băieții cu suspjecție la sindromul Klinefelter au fost supuși unui complex de metode de diagnostic, precum: testul Barr, cariotiparea, profilul hormonal. Astfel, testul Barr informativ în prima etapă de examinare și diagnostic a fost pozitiv în toate cazurile.

Metoda citogenetică (cariotiparea) a fost aplicată folosind preparate cromozomiale de metafază ale limfocitelor sângelui periferic în conformitate cu procedura standard și studiul cromozomilor după metoda de bandare G.

Rezultate și discuții: Analiza prospectivă și retrospectivă a eșantionului de 84 de băieți de vârstă pediatrică cu elemente clinice sugestive pentru sin-

dromul Klinefelter s-a bazat pe prezența diferitor manifestări clinice, precum: dismorfisme craniofaciale, hernie inghinală, retard în dezvoltare, anomalii de dezvoltare ale organelor genitale externe - hipospadias peno-scrotal, micropenis, testicule mici, absente bilateral, care sugerau o disgenezie gonadică, criptorhidism; sindroame plurimalformative ce asociau hipogonadism, ginecomastie, tulburări de comportament, retard cognitiv-verbal, întârziere pubertară, talie înaltă și disproporțională.

Testul cromatinei X a fost efectuat la toți pacienții incluși în studiu, iar rezultatul testului Barr a fost pozitiv și anormal în 32 cazuri de copii diagnosticați cu sindromul Klinefelter și a relevat, în majoritatea cazurilor, 1 corpuscul Barr, mai rar (în cazul polisomiilor X)

2 sau 3 corpusculi Barr. Cazurile cu procente mici de cromatină sexuală corespundeau mozaicurilor cromozomiale cu o linie 46,XY. Pentru confirmarea diagnosticului definitiv s-a efectuat analiza citogenetică pentru aprecierea cariotipului și formei citogenetice a SK.

Cea mai frecventă anomalie cromozomială diagnosticată la pacienții cu sindromul Klinefelter a fost trisomia liberă omogenă 47,XXY (27 cazuri - 84,5%), urmată de formele: mozaică (47,XXY/46,XY: 1 caz - 3,1%), polisomiile X-Y (variantele 48,XXYY: 1 caz - 3,1% și pentasomia - 49,XXXXY: 1 caz - 3,1%) și variantele cu anomalii structurale ale cromozomilor autozomali (47,XXY,inv(5): 1 caz - 3,1%) și cea asociată cu translocăție robertsoniană (47, XXXY, rob (13:14): 1 caz - 3,1%).

Tabelul 1

Distribuția cazurilor de sindrom Klinefelter diagnosticate în anii 2007 - 2012

Sindromul Klinefelter	2007	2008	2009	2010	2011	2012
47,XXY	2	6	3	4	5	7
47,XXY, inv (5)	1					
47,XXXXY, rob (13; 14)		1				
47,XXY/46,XY					1	
48,XXYY				1		
49,XXXXY			1			
Total	3	7	4	5	6	7

Băieții cu sindromul Klinefelter, forma clasică, aneuploidia 47 XXY au un fenotip clinic specific care se caracterizează în principal prin: anomalii de dezvoltare ale organelor genitale externe - hipospadias peno-scrotal, micropenis, testicule mici, absente bilateral, hipogonadism, ginecomastie bilaterală, hernie inghinală, întârziere pubertară, talie înaltă și disproporțională, precum și unele dismorfisme craniofaciale, diverse tulburări de comportament, retard cognitiv-verbal, dificultăți de adaptare psiho-socială etc.

Manifestările clinice în alte forme citogenetice ale pacienților cu SK au fost:

- Varianta 47,XXY,inv(5): retard mental ușor spre moderat, tulburări de limbaj cu retard cognitiv-verbal, dezvoltarea motorie lentă, dereglări de coordonare, comportament imatur, statura normală, dismorfism craniofacial (epicant, hipertelorism, buze proeminente), hipogonadism, ginecomastie (33-50%), micropenis, clinodactilia și sinostoza radioulnară.

- 47, XXXY,rob(13;14): retard mental moderat, caractere sexuale secundare deficitare, statură joasă, trăsături faciale dismorfe cu microcefalie, ușor prognatism, anomalii osoase: brahidactilie, clinodactilia degetului V la mâini bilateral, cifoză toracică, scolioză, deficit de atenție și tulburări de comportament.

- 47,XXY/46,XY: retard mental ușor spre moderat, tulburări ale comportamentului socio-afectiv, statură înaltă, trăsături faciale dismorfe, ginecomastie și hipogonadism.

- Varianta 48,XXYY: retard mental moderat, talie înaltă, aspect eunuoid, păr rar, ginecomastie, picioare lungi, subțiri, hipogonadism hipergonadotropic și testicule mici.

- Varianta 49, XXXXY: se caracteriza prin triada clasică: retard mental moderat spre sever, sinostoza radioulnară și hipogonadism hipergonadotropic. Alte caracteristici clinice includeau retardul cognitiv-verbal sever, problemele de comportament, masa corporală scăzută la naștere, statură joasă, dismorfisme faciale (facies grosier, hipertelorism, epicant, prognatism), ginecomastie, malformații congenitale de cord, anomalii scheletice (genu valgus, pes cavus, clinodactilia degetului mic), hipotonie musculară, hiperextensibilitate articulară, anomalii ale organelor genitale, criptorhidism, testicule mici în formă de „bob de mazăre”, micropenis, infantilismul caracteristicilor sexuale secundare.

Evaluarea datelor examenului clinic-genealogic și manifestărilor fenotipice a permis identificarea particularităților polimorfismului clinic la copiii cu sindrom Klinefelter în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică: perioada prenatală, neonatală, prepubertară și pubertară.

Diagnosticarea subiecților cu sindromul Klinefelter poate fi efectuată cunoscând particularitățile manifestărilor clinice în funcție de perioada de dezvoltare ontogenetică. Astfel, în perioada prenatală numai un procent mic de feteți cu SK sunt diagnosticați prenatal, atunci când se efectuează amniocenteza din cau-

za vârstei materne avansate. Deoarece efectul vârstei mamei este mai slab în SK comparativ cu alte anomalii cromozomiale, cum ar fi sindromul Down, diagnosticul prenatal al SK este, în principal, o descoperire întâmplătoare. Până în prezent nu s-au găsit markeri ecografici caracteristici pentru diagnosticarea prenatală prin examenul ecografic al SK, ceea ce înseamnă că nu există nici o modalitate eficientă de screening prenatal al gravidelor, decât analiza citogenetică a cariotipului fetal efectuată prin amniocenteză. S-a observat că SK poate fi diagnosticat prenatal întâmplător, în lipsa unor semne ecografice și biochimice sugestive (screeningul biochimic – triplu test) pentru SK, iar frecvența lor crește odată cu vârsta maternă.

Beneficiul identificării prenatale a SK constă în principal în posibilitatea de a pregăti părinții pentru nașterea unui copil cu asemenea afecțiune și în recomandări, întreruperea sarcinii și planificarea unei sarcini ulterioare pentru nașterea unui copil sănătos. În cazul diagnosticării prenatale a SK, părinții vor avea posibilitatea de a:

1. iniția copilului bolnav de SK terapia necesară, în timp optimal și cât mai curând posibil, în vederea optimizării dezvoltării educaționale și ameliorării comportamentului și dezvoltării cognitive-verbale.

2. promova activitatea fizică în scopul ameliorării funcției motorii.

3. monitoriza dezvoltarea pubertară, conlucrând cu alți specialiști pentru tratamentul endocrinologic și neurologic.

4. planifica împreună cu un psiholog perioada optimă de informare a pacientului despre problema de sănătate pe care o are sau în situația când cuplul decide să întrerupă sarcina – acordarea unui suport psihonoțional.

Cu toate acestea, unele aspecte ale diagnosticului prenatal rămân a fi controversate din cauza că circa 70% dintre sarcinile cu sindromul Klinefelter diagnosticate prenatal se finalizează cu întreruperea sarcinii după indicații medicale. În situațiile când diagnosticul SK nu se face prenatal, procentul diagnosticării acestuia postnatal sau în primii 10 ani de viață va rămâne redus. Circa 75% dintre persoanele de sex masculin cu SK nu vor fi diagnosticate în perioada prepubertară.

Particularitățile polimorfismului clinic în perioada neonatală. La naștere, nou-născuții de sex masculin rareori prezintă manifestări clinice, iar diagnosticul SK la această etapă nu este caracteristic. Cu toate acestea, unele malformații congenitale, au fost ocazional raportate ca fiind mai frecvente la SK decât la băieții sănătoși. Cele mai frecvente sunt: anomaliile de dezvoltare a organelor genitale externe, cum ar fi micropenisul, criptorhidia, hipospadiasul, sau alte tipuri de malformații: palatoschizisul, clinodactilia degetului mic și hernia inghinală. Unii copii pot prezenta un grad variabil de hipotonie: tonusul muscular este redus într-un procent ridicat de pacienți examinați.

nați. Depistarea acestor caracteristici fenotipice și manifestări clinice ar trebui să motiveze medicii pentru indicarea testului Barr și cariotipării la copii.

Tabelul 2

Particularitățile polimorfismului clinic în sindromul Klinefelter

Caracteristici	Nou-născut	Prepubertate	Pubertate
Masa corporală mică la naștere	+/-		
Dismorfism cranio-facial	+/-	+/-	+/-
Insuficiență gonadică	+/-	+	+
Micropenis, testicule mici	+	+	+
Hipospadias peno-scrotal	+	+/-	+/-
Criptorhidism	+	+/-	+/-
Hernie inghinală	+	+/-	
Ginecomastie		+	+
Talie înaltă și disproporțională		+	+
Retard mental		+	+
Tulburări de comportament		+	+
Malformații congenitale de cord	+/-	+/-	+/-

Particularitățile polimorfismului clinic în copilăria fragedă. Copiii cu SK au un fenotip variabil fără un anumit dismorfism cranio-facial caracteristic, de aceea ei sunt, de obicei, greu de distins de alți băieți cu cariotip normal. Copiii cu cariotipul 47,XXY pot prezenta un hipogonadism, iar reducerea creșterii penisului în copilăria timpurie poate indica deficitul de androgeni. Dintre alte manifestări se constată criptorhidia, hipostadiasul și hernia inghinală.

Particularitățile polimorfismului clinic în perioada prepubertară. În perioada preșcolară și școlară copilul cu SK prezintă dificultăți de învățare, deficit cognitiv-verbal, tulburări de limbaj, dificultăți de vorbire și probleme de ortografie, citire și matematică. Adesea se observă un grad variabil de dificultăți în exprimarea sentimentelor și de socializare. În acest sens, copiii cu SK prezintă un risc mai mare de tulburări de comportament și probleme psihologice, decât băieții normali de aceeași vârstă. Diagnosticarea precoce a sindromului este importantă, deoarece permite identificarea rapidă a problemelor cognitive-verbale și a dificultăților comportamentale, care necesită terapie de corecție individualizată și suport educațional adecvat. Anomaliile genitale asociate în SK sunt raportate sporadic și acestea nu sunt menționate ca acuze de bază ale afecțiunii în această perioadă. Totuși, în perioada prepubertară se constată semne ale dezvoltării pubertare întârziate sau incomplete, asociate cu o talie mai înaltă și o disproporționalitate a membrilor inferioare în raport cu trunchiul.

Diagnosticarea SK în copilărie oferă avantaje importante:

1. inițierea precoce a psiho-corecției și dezvoltării limbajului;

2. prevenirea tulburărilor de comportament și izolării sociale;

3. monitorizarea copilului și susținerea lui în perioada peripubertară;

4. o mai bună gestionare a acestor pacienți în timpul pubertății, conservarea fertilității și inițierea tratamentului de substituție cu androgeni înaintea apariției simptomelor de hipogonadism.

Particularitățile polimorfismului clinic în perioada pubertară. Debutul pubertății la băieții cu SK este, de obicei spontan și are loc la vârsta obișnuită. Cu toate acestea, începând cu adolescența, testiculele rămân a fi mici, nedezvoltate și nu ating niciodată dimensiunile normale. Începutul pubertății este convențional definit ca atingerea unui volum testicular de 4 ml. La subiecții cu SK volumul testicular, în general, se oprește la aproximativ 4-5 ml. Anumite modificări tubulare, cum ar fi apoptoza celulelor germinale și scleroza și hialinoza tuburilor seminiferi au loc într-un stadiu intermediar de pubertate [5].

Trăsăturile fenotipice la copiii cu SK capătă un aspect eunocoid, se dezvoltă ginecomastia. Ginecomastia este cauzată de dezechilibrul între receptorii de estrogen și receptorii pentru hormonii androgeni, ceea ce duce la acțiunea excesivă a estrogenului asociată cu deficitul de androgeni sau la o combinație a acestor efecte. Cu toate acestea, dezvoltarea ginecomastiei unilaterale sau bilaterale ar putea fi una dintre cele mai frecvente acuze, care îi determină pe băieți și părinții lor să consulte un medic. Datorită acestor manifestări clinice caracteristice, SK în perioada pubertății poate fi mai ușor depistat.

Diagnosticul în pubertate are următoarele avantaje importante:

1. prevenirea consecințelor pe termen lung a insuficienței gonadice;

2. ameliorarea tulburărilor de comportament și dezvoltării cognitiv-verbale;

3. dezvoltarea identității psihologice și sexuale;

4. prevenirea infertilității, dacă este posibil, prin crioconservare de țesut testicular la pubertate precoce și cât mai curând a probelor de material seminal ce conține un număr foarte redus de spermatozoizi;

5. prevenirea semnelor și simptomelor sindromului metabolic.

Studiul realizat ne-a permis să elaborăm și să utilizăm în cadrul consultului medico-genetic algoritmul de diagnostic al sindromului Klinefelter.

Etapele algoritmului prezentat au facilitat diagnosticarea copiilor cu sindromul Klinefelter care s-au adresat pentru consult medico-genetic.

Reieșind din cele menționate, conchidem că atât în perioada copilăriei fragede, cât și în cea prepubertară există semne clinice, care ar putea sugera timpuriu diagnosticul sindromului Klinefelter la copii. Totuși, datele cercetării noastre denotă că majoritatea pacienților cu sindrom Klinefelter au fost diagnosticați în perioada de pubertate (23 cazuri – 71,9%), 6 pacienți (18,7%) - prepubertar, și doar 3 pacienți (9,4%) - în perioada copilăriei fragede. Aceste rezultate sunt datorate faptului că manifestările clinice caracteristice SK, precum: întârzierea pubertară, tulburările de limbaj cu retardul cognitiv-verbal, comportamentul imatur, statura înaltă, hipogonadismul, ginecomastia etc., devin evidente și se constată mai frecvent în perioada de pubertate.

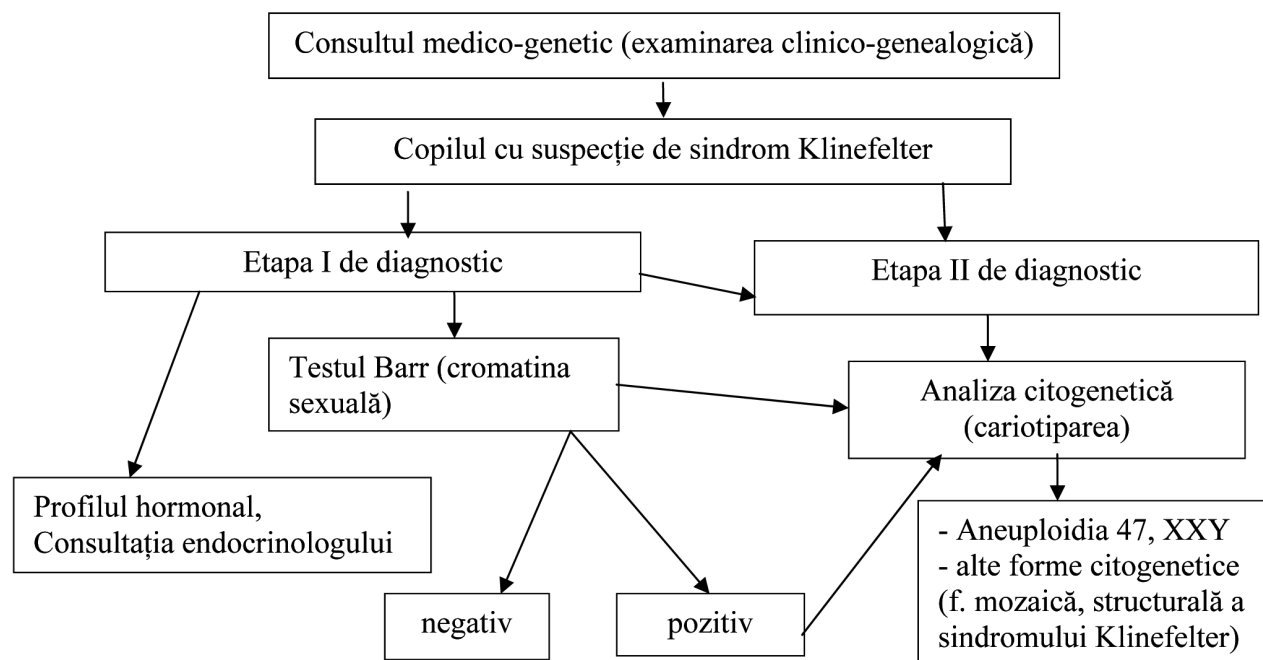


Fig.1. Algoritmul de diagnostic în sindromul Klinefelter

Concluzii:

1. Particularitățile manifestărilor clinice la băieții cu sindromul Klinefelter au un fenotip variabil și sunt corelate cu forma citogenetică a patologiei cromozomiale.

2. Efectuarea testului Barr, pozitiv în toate cazurile, poate sugera timpuriu diagnosticul de SK. Analiza cromatinei sexuale trebuie efectuată de rutină, ca test de screening la toți băieții cu suspjecție de SK.

3. Cea mai frecventă anomalie cromozomială diagnosticată la pacienții cu sindromul Klinefelter a fost trisomia liberă omogenă 47,XXY (27 cazuri - 84,5%), urmată de formele mozaice - 1 caz - 3,1%), polisomiile X-Y (variante 48,XXYY: 1 caz - 3,1% și pentasomia - 49,XXXXY: 1 caz - 3,1%) și variantele cu anomalii structurale ale cromozomilor autozomali - 47,XXY,inv(5): 1 caz - 3,1% și cea asociată cu translocăție robertsoniană - 47, XXXY, rob (13:14): 1 caz - 3,1%.

4. Majoritatea pacienților cu sindrom Klinefelter au fost diagnosticați în perioada de pubertate (23 cazuri - 71,9%), 6 pacienți (18,7%) - prepubertar, și doar 3 pacienți (9,4%) în perioada copilăriei fragede.

5. Semnele diagnostice minime la pacienții cu sindromul Klinefelter au fost: hipogonadismul, ginecomastia bilaterală, întârzierea pubertară, talia înaltă și disproporțională, obezitatea.

6. În unele cazuri de sindrom Klinefelter, semnele clinice pot lipsi sau sunt foarte discrete prepubertar, cea mai caracteristică manifestare fiind retardul mental și unele tulburări de comportament.

Bibliografie:

1. **Stratulat P., Moșin V., Strătilă M., Barbova N., Sprincean M. et. al.** Malformațiile congenitale / sub red. Stratulat P. Chișinău, 2011, 128 p.

2. **Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D, Granato S, Gandini L, Isidori AM, Lenzi A.** Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. Oxford Journals. Basic science of reproductive medicine. Volume 16, Issue 6, 2010. - p. 434 - 440.

3. **Tüttelmann F, Gromoll J.** Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. Oxford Journals. Basic science of reproductive medicine. Volume 16, Issue 6, 2010. - p. 386-395.

4. **Бочков, Н.П.** Клиническая генетика / Н.П. Бочков. - М.: ГЭОТАР- МЕД, 2006.- 480 с.

5. **Вахарловский, В.Г., Романенко О. П., Горбунова В. Н.** Генетика в практике педиатра // Руководство для врачей. Санкт-Петербург: „Феникс”, 2009 - 288 с.

6. **Джонс К.** Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер с англ. - Москва: «Практика», 2011. - 1024 с.

© Aliona Lupașcu., Ludmila Ețco., V. Petrov.

Aliona Lupașcu., Ludmila Ețco., V. Petrov.
**ADMINISTRAREA ANTENATALĂ A SULFATULUI DE MAGNEZIU CA NEUROPROTECTOR
ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ.**

Institutul Mamei și Copilului (directorul general, dr.med.,conf.cercet S.Gațcan)

Afecțiunile apărute la nivel de unitate mamă-placentă-făt sunt deseori urmate de patologii ale sistemului nervos central (SNC). Ele se manifestă pe parcursul întregii vieți, influențând calitatea acesteia și sporind cheltuielile societății [2,3,8].

Patologiile dobândite ale sistemului nervos central sunt cauze majore ale morbidității și mortalității neonatale produse în scurt timp sau pe termen lung după naștere. Fiind o problemă apărută pe parcursul sarcinii, aceasta interesează în special obstetricienii-ginecologi. Rezolvarea problemei date oferă medicilor neonatologi posibilitatea eficientizării muncii lor. Problema abordată este actuală din considerentele că aproape 50% de afecțiuni grave materne se răsfrâng

asupra stării sănătății fătului, fiind asociate cu afecțiuni ale SNC. [2,3,8,9].

Nașterea prematură (NP), rămîne a fi una din problemele majore în obstetrica contemporană, deoarece influențează considerabil indicatorii morbidității și mortalității infantile. [4,9]. Mortalitatea copiilor născuți prematur este în cursul ultimelor decenii într-o scădere progresivă, datorită transferului în utero spre centre terțiare, introducerii și aplicării corticoterapiei antenatale și creșterii continue a performanțelor centrelor de terapie intensivă neonatală. Cu toate acestea însă, în contextul morbidității infantile, asistăm la prevalența sechelelor neurologice de lungă durată. Astfel una dintre consecințele esențiale legate de prematuritate

tate este patologia sistemului nervos central (SNC).

Nou-născuții prematuri care supraviețuiesc, și în special cei sub 34 săptămâni de gestație, au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații neurologice cum ar fi: disfuncții senzoriale, cognitive, hemoragii intraventriculare (IVH) și paralizie cerebrală (PC) [1,2,3,4,5,8,9]. Etiologia afecțiunilor SNC este multifactorială și include complicații perinatale acute sau cronice, hemodinamică instabilă postnatală și malformații fetale. O bună parte din patologia nervoasă enumerată, îi revine paraliziei cerebrale, la baza căreia stau evenimente hipoxico - ischemice intrapartum [13].

Pentru aproape întreaga perioadă a secolului XX, conceptul de leziune cerebrală a fost concentrat asupra paraliziei cerebrale premergătoare asfixiei intranatale. Doar în ultimii 20 de ani această părere s-a schimbat radical, fiind susținută de studii clinice și epidemiologice, care au demonstrat că 70%-90% dintre paralizii cerebrale nu sunt datorate evenimentelor intrapartum. Conform părerii oficiale a Colegiului Regal de Obstetrică și Ginecologie, cercetările de bază în domeniul cauzelor și prevenirii afecțiunii perinatale fetale a SNC s-au focusat dramatic de la hipoxie-ischemie spre rolul primordial al infecției materne și răspunsului inflamator fetal [30, 31, 32]. În cazul unui făt prematur, datele epidemiologice sugerează că infecția intrauterină poate cauza afecțiune cerebrală la feții născuți până la termenul de 32 săptăm. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) demonstrează că atât materia albă, cât și cea cenușie sunt vulnerabile. Afectarea substanței albe se reflectă la RMN ca semnale de intensitate sporită, difuză, care probabil reflectă o astroglioză difuză cu o pierdere ulterioară de oligodendrocite producătoare de mielină [14,18,19]. Această stare patologică poate fi observată la aproximativ 80% dintre feții născuți înainte de termen. Necroza multifocală rezultantă a schimbărilor chistice în materia albă, de ex.: leucomalacia periventriculară (PVL) este observată mai rar, fiind asociată, de regulă, cu paralizia cerebrală.

Antecedentele clinice asociate cu acest tip de afecțiune includ pirexia maternă, ruptura prenatală de membrane cu o perioadă alichidiană lungă și leucocitoza maternă. În urma metaanalizelor, s-a constatat că corionamnionita clinică este în strânsă corelație cu PVL, (RR 3.0; 95% CI, 2.2–4.0) și paralizia cerebrală (RR 1.9; 95% CI, 1.4–2.50.9–2.7) [13,14]. Totuși, nu toate studiile confirmă asocierea dintre corionamnionită și paralizia cerebrală.

PC este una dintre problemele severe, ce are un impact negativ asupra calității vieții pacientului, fiind cel mai răspândit handicap motor în copilărie, cu un cost pe durata de viață estimat de aproape 1 milion dolari pe persoană. Această patologie prezintă o tulburare nonprogresivă de mișcare și postură, fiind și una dintre principalele cauze de invaliditate în copilărie [27]. Incidența acestei complicații este de 4-8% la co-

pii cu masa mică la naștere și se dezvoltă la 2-3 copii din 1000. NP este un factor de risc major pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale, vârsta gestațională, fiind invers proporțională cu severitatea complicației [19].

Etiologia PC este determinată de mai mulți factori, care au o acțiune distructivă asupra creierului în dezvoltare. Factorii de risc pentru PC sînt nașterea prematură, asfixia în naștere, encefalopatia ischemico-hipoxică [19,27]. La nivel fundamental, leziunea SNC apare în urma unui aport insuficient de oxigen și substanțe nutritive cum ar fi glucoza. În consecința acestui fapt neuronii și glia nu mai pot menține homeostază. Odată ce, aprovizionarea neuronilor cu metaboliți energetic bogăți este compromisă, din cauza hipoxiei ischemice, se produce o epuizare a mecanismelor energetic dependente ale homeostazei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală, urmată de trecerea intracelulară a Ca^{2+} și Na^+ . Aceasta creează un gradient osmotic și electrochimic, ce favorizează aportul intracelular de cationi și apă [9,12,15,19,27]. În cazul unei severități pronunțate apare un edem citotoxic, ce poate fi urmat de liza imediată a celulei.

Datele literaturii de specialitate relevă și alți factori adiționali, ce pot favoriza afectarea celulară. Unul din ei, poate fi glutamatul (NMDA), ce se acumulează extracelular datorită suportului energetic redus, care posedă o acțiune neurotoxică sporită și duce la paralizie celulară [9,12].

Pentru prima dată în anii 80 ai secolului trecut s-a observat că, la femeile cu preeclampsie, cărora li s-a administrat terapie magnezială, a scăzut considerabil rata hemoragiilor intraventriculare. Poate aceasta fi explicația că $MgSO_4$ are rol și de remediu neuroprotector?

Mai târziu în anii 90-95, Nelson și Grether în lucrările lor au arătat, că copii născuți prematur, care au fost expusi prenatal la acțiunea $MgSO_4$ pentru indicații obstetricale, cum ar fi profilaxia convulsiilor sau tocoliza, au diminuat ratele de paralizie cerebrală, în comparație cu prematurii a căror mame nu au urmat terapie magnezială [27].

În ultimul timp există dovezi că sulfatul de magneziu ($MgSO_4$) administrat foarte timpuriu, poate reduce incidența PC [7,20]. Studiile observaționale efectuate în ultimii 15 ani, au sugerat un posibil rol de protecție a SNC cu sulfatul de magneziu ($MgSO_4$) [6,7,10,11,12]. Sulfatul de magneziu blochează canalele de calciu, prevenind leziunea celulei nervoase. $MgSO_4$ este un antagonist non competitiv a receptorilor NMDA-glutamatului. În studii pe animale în vitro, în condiții de acidoză- celula nervoasă moare, iar la administrarea $MgSO_4$ moartea este prevenită [11,16].

Mii de gravide sunt expuse la $MgSO_4$ în fiecare an în Statele Unite, pentru o varietate de indicații, obstetricienii fiind obișnuiți cu utilizarea acestuia. Cu toate acestea, există unele controverse asupra faptului, dacă sulfatul de magneziu este cu adevărat un neuro protector a creierului fetal.

Pentru aproape 2 decenii, rolul sulfatului de magneziu precum că reduce riscul hemoragiilor intraveniculare și PC, a fost în mod constant demonstrat în studii mici: cazuri-control, observaționale, precum și în experimente pe animale [17]. Cu toate acestea, utilizarea MgSO₄ în acest scop, nu a câștigat acceptarea pe scară largă. O recenzie Cochrane recentă, care a inclus cinci studii bine concepute, randomizate controlate (6145 copii), a ajuns la concluzia că, atunci când MgSO₄ este administrat antenatal la femeile cu risc de naștere prematură, acesta are un rol stabilit neuroprotector pentru făt prematur, cu efecte secundare minime la mamă. Aceste studii au fost efectuate pentru a testa ipoteza, că expunerea maternă la MgSO₄ a avut efecte neuroprotectoare neonatale. Studiile au inclus femei, considerate a fi cu risc de naștere prematură timp de 24 de ore. Aceste studii sunt: MagNET, ACTOMgSO₄, MAGPIE, PREMAG, BEAM [32].

Studiul MagNET, efectuat de Mittendorf, et al (2002) a avut drept obiectiv de a determina dacă MgSO₄ administrat antenatal previne următoarele complicații HIV, leucomalacia, PC, deces. În studiu au fost incluse 149 de femei cu iminența de naștere prematură de la 24-34sa, care au primit MgSO₄ -4g în bolus. La 37%(11/30) care au primit MgSO₄, s-au dezvoltat complicații în comparație cu 21%(6/29), care au primit placebo. Rezultatele au fost statistic nesemnificative (p=07) [21].

Studiul ACTO MgSO₄ inițiat de Crowther, et. Al. 2003, cu scopul de a determina eficacitatea MgSO₄ ca neuroprotector fetal la femeile cu risc de naștere prematură. Au fost incluse 1062 femei, cu termenul de gestație <30s, doza de administrare fiind 4g/h pînă la naștere. S-a observat că PC, la copiii care au supraviețuit s-a manifestat cu frecvență mai mică în grupul cu MgSO₄, însă diferența a fost statistic nesemnificativă. De asemenea s-a observat, reducerea disfuncției motoricii grosiere la grupul tratat cu MgSO₄ [22].

Cel mai mare dintre studii, publicat în 2008 de către Dr. Rouse *et al.*, a inclus peste 2000 de femei și a evidențiat o rată de scădere a paraliziei cerebrale severe pînă la paralizie cerebrală-moderată. Acest studiu multicentric, placebo-controlat, dublu-orb recrutat, a inclus femeile (n=2241) cu risc de iminență a nasterii premature cuprins între 24 și 31 săptămâni de gestație. Femeile au fost repartizate, pentru a primi fie sulfat de magneziu, fie un placebo și follow-up a fost realizată pentru 95,6% dintre copii. Doza sulfatului de magneziu, administrată antenatal intravenos în bolus de 6 g, urmată de o perfuzie continuă de 2 g/h, a fost administrată femeilor cu risc de nasteri prematură, pentru prevenirea paraliziei cerebrale la făt. Rezultatul principal a fost acela că în grupul de bază a scăzut frecvența PC severă pînă la cea moderată. Paralizie cerebrală moderată vis-a-vie de cea severă, a apărut semnificativ mai frecvent în grupul cu sulfat de magneziu (1,9% vs 3,5%; a riscului relativ, 0,55;

interval de încredere 95% [CI], 0.32 la 0.95). Nici o femeie nu a avut complicații, ce ar putea pune în pericol viața, subliniind siguranța tratamentului cu sulfat de magneziu. Autorii studiului au concluzionat faptul că expunerea fătului la sulfat de magneziu antenatal, reduce rata paraliziei cerebrale printre supraviețuitori [23,24,25,26].

Un alt studiu mare -Cochrane meta-analiză, a confirmat recent constatările, că MgSO₄ reduce riscul absolut de 1,60% al paraliziei cerebrale la copii născuți prematuri. Nu a fost constatată nici o diferență în mortalitatea fetală, neonatală, sau privind complicații la copii și adolescenți din loturile cu utilizarea MgSO₄, nici privind complicațiile majore materne, care au fost foarte rare. Follow-up, cel puțin în vârstă școlară ar fi ideal. De asemenea, mai multe cercetări ar trebui să fie efectuate pentru a determina doza și durata de administrare, tratamentul de întreținere și dozele repetate [27,28,29,32].

Recent autorii americani, pun în lumină problema dezbaterilor. Anchetatorii de la „Research Branch”, a Institutului National al Sanatatii Copilului si Dezvoltarii Umane și de la Centrul de Medicină Moleculară și Genetică, Wayne State University, Detroit, au efectuat o revizuire sistematică și meta analiză a șase studii randomizate controlate, care implică 4796 femei și 5357 copii. În unele publicații, autorii au concluzionat, că sulfatul de magneziu ar trebui să fie luat în considerare, pentru utilizare la femei cu risc înalt de naștere prematură, ca preparat neuroprotector. Ei au acumulat dovezi convingătoare, că administrarea sulfatului de magneziu reduce semnificativ riscul de paralizie cerebrală la copii atît născuți prematur, cît și la cei născuți la termen cu asfixie în naștere [30]. În Statele Unite, utilizarea MgSO₄ pentru neuroprotecție fetală are potențialul de a preveni 1000 de cazuri de paralizie cerebrală anual. Continuând dezbaterea, într-un articol care rezumă opiniile unei mese rotunde, la a 29-a reuniunea anuală a Societății pentru Medicină materno-fetală, San Diego, 30 ianuarie 2009, doi cercetători de la divizia materno-fetală, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea Washington-St. Louis, enumeră argumentele pro și contra de utilizare sulfatului de magneziu pentru prevenirea CP. Analizînd studiile disponibile și studiile observaționale, punctele forte și punctele slabe ale fiecăruia, Alison G. Cahill și Aaron B. Caughey observă: „În ciuda studiilor bine concepute și executate, răspunsul la întrebarea dacă medicina bazată pe dovezi sprijină utilizarea magneziului pentru neuroprofilaxie în toate sarcinile înainte de termen rămâne neclar. “

Luînd în vedere diversitatea părerilor și lipsa unui consens în ceea ce privește utilizarea sulfatului de magneziu, dată fiind gravitatea PC, socotim că toate eforturile trebuie făcute pentru prevenirea fiecărui caz în parte și că este rațional de a efectua studii în acest domeniu. Anchetatorii din studiile sus

menționate, au recomandat fără echivoc utilizarea antenatală a sulfatului de magneziu pentru neuroprotecției fetale, la femeile considerate la un risc crescut de naștere prematură, iar acest lucru a fost aprobat de către autoritățile mai multor țări. Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie, în lucrarea lor, au încurajat medicii de a folosi sulfatul de magneziu cu scopul neuroprotecției fetale, oferind indicații specifice, în ceea ce privește criteriile de includere, regimuri de tratament, tocoliza concomitentă și monitorizarea materno-fetală [30,31]. Acest lucru ar trebui să încurajeze mai mult, utilizarea pe scara largă a acestui drog ușor disponibil, cu scopul de a reduce riscul, apariției patologiei neurologice adverse în acest grup vulnerabil de pacienți.

Bibliografie:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010;115:669-671
2. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics.* May 2008;121(5):e1167-77 (Medline)
3. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr.* Dec 2005;26(6):427-40
4. Aylward GP. Cognitive function in preterm infants: no simple answers. *JAMA.* Feb 12 2003;289(6):752-3 (Medline)
5. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert IL, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation. *J Pediatr.* May 2008;152(5):648-54 (Medline)
6. Cahill A, Caughey A. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:590-4.
7. Cahill AG, Stout MJ, Caughey AB. Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22:122-127.
8. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wraga LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* Apr 2006;117(4):1253-61 (Medline)
9. Hack M, Klein NK, Taylor HG. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child.* Spring 1995;5(1):176-96 (Medline)
10. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669-76.
11. Constantine M, Weiner J. Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants, A Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2009;114:354-64
12. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661
13. Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics.* 2001;108:134-141.
14. Jams JD. The epidemiology of preterm birth. *Clin. Perinatol* 2003;30:651-664.
15. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol.* 2003;102:628-636
16. Ichiba H, Tamai H, Negishi H, et al. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int.* 2002;44 (5):505-509
17. Ichiba H, Yokoi T, Tamai H, Ueda T, Kim TJ. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate. *Pediatr Int.* 2006;48:70-75
18. Khashaba MT, Shouman BO, Shaltout AA, et al. Excitatory amino acids and magnesium sulfate in neonatal asphyxia. *Brain Dev* 2006;28:375-379
19. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1994;330:188-195.
20. Leone CR and Barbosa N. Magnesium and Perinatal Asphyxia. *Neoreviews.* 2007;8:e3387-3393.
21. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007;114:289-99.
22. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque Hellot MF, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007;114:310-8.
23. Marret S, Marpeau L, Bénichou J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. *Pediatrics* 2008;121:225-6
24. Mercer B, Merlino A. Magnesium Sulfate for Preterm Labor and Preterm Birth. *Clinical Expert Series. Obstetrics & Gynecology.* 2009;114:650-668.
25. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1111-8.
26. Mushtaq AB, Bashir Ahmad C. et al, Magnesium Sulfate in Severe Perinatal Asphyxia: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics.* Vol. 123 No. 5 May 2009, pp. e764-e769

27. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8:146–150

28. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med. 2008;359:895-905.

29. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy

following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976;33:696–705

30. The Consultative Council on obstetric and pediatric mortality and morbidity.-annual report, Melbourne;2004.

31. Vannucci, R. and Perlman JM. Interventions for Perinatal Hypoxic-Ishemic Encephalopathy. Pediatrics . 1997;100:1004-1114

32. Cochrane Library, 2010

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN



© S.Gladun, I. Opalco

S.Gladun, I. Opalco

METODE ENDOSCOPICE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFERTILITĂȚII LA FEMEI

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N.Testemițanu”

Catedra obstetrică și ginecologie a FECMF

Șef catedră - dr.hab.șt.med., profesor universitar Olga Cernețchi

Institutul Mamei și Copilului (directorul general, dr.med.,conf.cercet S.Gațcan)

SUMMARY

ENDOSCOPIC METHODS IN THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF FEMALE INFERTILITY

Key words: *Infertility, laparoscopic treatment of infertility, hysteroscopy, endometriosis and infertility, Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), tubal impermeability.*

This article represents a compilation of literature search and personal clinical observations on the topic of female infertility and the use of endoscopic approaches in diagnosis and treatment of conditions related to it. The article outlines the need for the use of laparoscopy and/or hysteroscopy to assure a more precise and timely diagnosis and well as assessment of the severity of each condition. Specific examples are included.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Ключевые слова: *бесплодие в браке, лапароскопическое лечение бесплодия, гистероскопия, эндометриоз и бесплодие, синдром поликистозных яичников, трубный фактор бесплодия*

В статье представлены результаты данных литературы и собственных наблюдений эффективности использования эндоскопических методов диагностики и лечения женщин с бесплодием в браке. Обращается внимание на целесообразность проведения лапароскопии и гистероскопии в зависимости от причины бесплодия и степени тяжести патологического процесса, приводятся примеры тактики ведения пациентов в различных клинических ситуациях.

Actualmente infertilitatea prezintă o gravă problemă medicală și socială cu care se adresează de la 8 până la 15% din cupluri, rata infertilității feminine constituind cca 50% din toate cazurile cuplurilor sterile. [8]

Răspîndirea și perfecționarea metodelor reproducerii asistate a permis eficientizarea considerabilă a tratamentului infertilității, reducând întrucâtva rolul chirurgiei reconstructive, executate preponderent cu folosirea tehnologiilor endoscopice. Totuși sunt în

continuare actuale și incontestabile indicațiile pentru efectuarea laparoscopiei și histeroscopiei ca manipulații de bază în procesul de diagnosticare și tratament chirurgical al infertilității feminine. [7]

În prezent, datorită perfecționării calității sistemelor optice, a utilajului și instrumentelor a crescut sensibilitatea și informativitatea diagnosticului endoscopic, s-au lărgit cu mult posibilitățile laparoscopiei și histeroscopiei chirurgicale. [1, 3, 7]

În prezența indicațiilor pentru chirurgia reconstructivă, conform datelor prezentate de mai mulți autori în literatura de specialitate, rezultatele tratamentului laparoscopic pot fi comparate cu cele ale intervențiilor laparotomice. Prevalența avantajelor intervențiilor laparoscopice față de cele laparotomice este incontestabilă [7] și se explică prin:

1. Reducerea duratei de spitalizare.
2. Rata scăzută de ileus postoperator.
3. Recuperare postoperatorie mai rapidă.
4. Morbiditate redusă.
5. Scăderea frecvenței procesului aderențial postoperator.

Reducerea riscului apariției și gradului de exprimare a procesului aderențial la efectuarea laparoscopiei sunt eventual legate de lipsa contactului țesuturilor cu talcul de pe mănuși și fibrele de tifon, de sângerarea redusă prin acțiunea pneumoperitoneului și de lipsa uscării suprafeței organelor la efectuarea manipulațiilor într-un spațiu închis. [1, 7]

Indicațiile pentru efectuarea laparoscopiei în caz de infertilitate sunt:

I. Laparoscopia diagnostică

II. Laparoscopia operatorie

1. Liza aderențelor.
2. Fimbrioplastie.
3. Sondajul ghidat al trompelor uterine (canularea).
4. Endometrioza.
5. Drillingul capsulei ovariene (SOP).
6. Managementul hidrosalpinxului la pregătirea pentru FIV:

- tubectomia

- ocluzia tubară proximală cu salpingoneostomie

Laparoscopia diagnostică este pe larg aplicată în identificarea cauzelor responsabile de infertilitate. Una din etapele căutării diagnostice o constituie aprecierea competenței morfofuncționale a trompelor uterine. Cel mai frecvent se aplică metodele transcervicale: metrosalpingografia, laparoscopia și histero-salpingosonografia cu contrast. Cu același scop se poate de efectuat canularea trompelor uterine – metodă radiologică (salpingografia selectivă) și canularea histeroscopică sub control laparoscopic.

Conform datelor prezentate în *National Institute of Clinical Excellence (NICE) Guideline. Fertility 2004*, pacientelor care nu prezintă anamneză de boală inflamatorie pelvină, sarcină ectopică, endometrioza, cu scop de apreciere a permeabilității trompelor uterine,

li se va propune metrosalpingografia (MSG). Această investigație are o informativitate destul de înaltă, este mai puțin invazivă și mai puțin costisitoare (Grad B). În cazul pacientelor cu anamneză ginecologică complicată, pentru depistarea patologiei trompelor uterine, dar și a altor organe ale bazinului mic se recomandă laparoscopia cu cromosalpingoscopie (Fig.1, 1A). (Grad B). [7]

Laparoscopia oferă o informație amplă despre gradul procesului aderențial din bazinul mic (Fig 2., 2A), gradul de afectare a trompelor uterine și ovarelor, ceea ce face posibilă prognozarea eficienței tratamentului ulterior și permite elaborarea corectă a tacticii pentru fiecare caz clinic concret.

În caz de hidrosalpinx uni- sau bilateral depistat intraoperator la femeile cu infertilitate, este rațională efectuarea tubectomiei la toate femeile ce urmează să aplice tratamentul cu FIV, astfel fiind asigurate șanse mai mari pentru obținerea sarcinii. Ocluzia laparoscopică a trompelor în caz de hidrosalpinx prezintă o alternativă ce are același scop ca și tubectomia – creșterea eficacității tratamentului prin FIV (*NICE Guideline 2004 Infertility, Johnson et al. 2004 Cochrane Systematic Reviews 2009 Issue 4*). [cit din 7]

Necesitatea efectuării laparoscopiilor diagnostice la pacientele cu infertilitate idiopatică (în prezența ovulației, trompelor permeabile conform MSG și datelor satisfăcătoare ale spermogramei), rămâne subiectul unor discuții active. Soluția de ultima oră în caz de infertilitate idiopatică este evitarea etapei investigației laparoscopice (by-pass) (Fatum et al. (2002), Balasch (2000), Badawy et al. (2008)). Autorii citați sunt unanimi în părerea de a precedea direct la metodele reproducerii asistate (FIV, ICSI). O astfel de tactică se consideră mai avantajoasă din punct de vedere economic și mai eficientă ca timp.

În calitate de replică la această părere sunt argumentele altui grup de autori, care afirmă că la efectuarea laparoscopiei la femeile cu infertilitate și MSG normală, în 21 -78 % de cazuri se depistează modificări patologice (Cundiff et al. 1995, Tanahatoe et al. (2003), Capelo et al (2003), Nakagawa et al (2007)). Din practica clinicii noastre la fel s-a observat că tratamentul chirurgical endoscopic adecvat al acestor patologii duce în multe cazuri la instalarea sarcinii.

O categorie aparte de paciente, ce necesită abordare individualizată în alegerea tacticii de investigații și tratament o constituie femeile din grupul de vârstă avansată și cele cu factori multipli de infertilitate. În aceste situații rolul aplicării neîntârziată a FIV în locul abordării chirurgicale este incontestabil [7, 10]. Totuși este obligatorie excluderea unor astfel de stări patologice cum ar fi hidrosalpinxul, polipii endometriali etc., ce ar putea influența negativ rezultatele FIV.

Cu scopul restabilirii competenței funcționale a trompelor uterine se efectuează următoarele intervenții laparoscopice (Fig 3, 3A):



Fig. 1. Tablou laparoscopic normal



Fig. 1A. Proba pozitivă cu albastru de metilen



Fig. 2. Proces aderențial neexprimat.



Fig. 2A. Grad avansat al procesului aderențial.

1. Liza aderențelor.

2. Fimbrioplastia.

3. Cateterizarea controlată a trompelor uterine în caz de obstrucție a osteum tubaris.

Conform datelor *National Institute of Clinical Excellence (NICE) Guideline. Fertility 2004*, la femeile cu leziuni ușoare ale trompelor uterine, tratamentul chirurgical este mult mai eficient decât renunțarea la el. (Grad B). În cazul afectării medii sau grave a trompelor, FIV trebuie să fie metoda de primă alegere. (RCOG Guidelines: Grad B).

În procesul examinării cuplului cu infertilitate, în lipsa conturării trompelor la MSG, această investigație se recomandă a fi repetată pentru excluderea posibilității spasmului tubar în timpul procedurii (Fig.4). În caz de ocluzie tubară proximală confirmată se va folosi metoda cateterizării radiografice sau canulării histeroscopice sub controlul laparoscopiei (Fig.4 A). Aceste metode de abordare a problemei creează șanse reale pentru instalarea sarcinii în multe cazuri. (Na-

tional Institute of Clinical Excellence (NICE) Guideline. Fertility 2004, Grad B).

Una din cauzele frecvente ale infertilității este endometrioza, care se plasează pe al doilea loc în structura etiologiei acestei probleme. La 20-60% din pacientele care s-au adresat cu problema infertilității se atestă endometrioza cu diversă localizare.[11] La efectuarea laparoscopiei pot fi vizualizate următoarele variante de heterotopii endometrioide:

I. Endometrioză tipică (Fig. 5, 5A)

- Heterotopii negre
- Heterotopii albastre

II. Endometrioză atipică (Fig 6, 6A)

- Heterotopii roșii
- Heterotopii albe
- Heterotopii galben-maronii
- Defect peritoneal

Conform Clasificării Societății Americane de medicină reproductivă (1996), ce se bazează pe datele examinărilor laparoscopice, există următoarele stadii

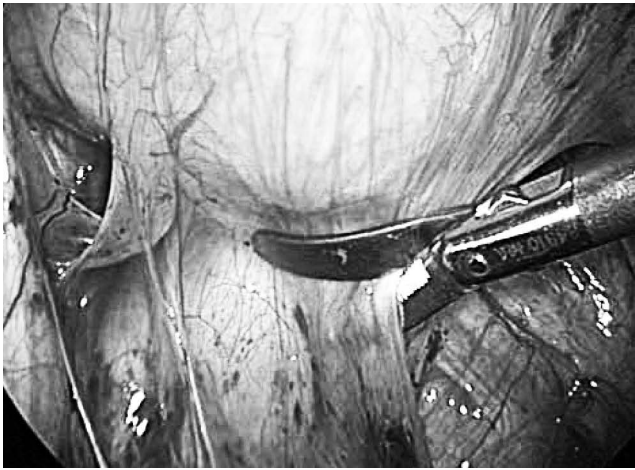


Fig. 3. Liza aderențelor cu folosirea de foarfece.

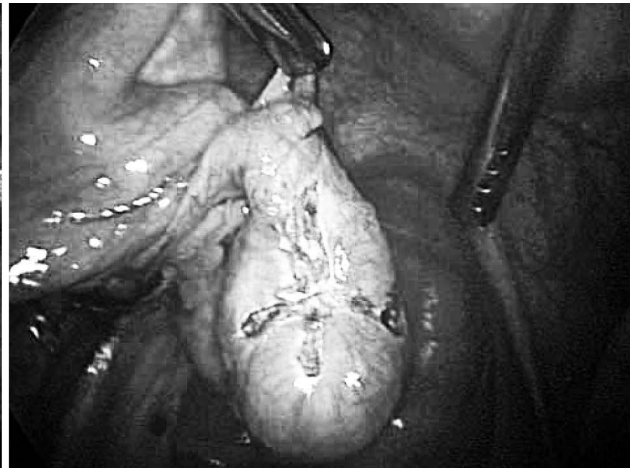


Fig. 3A. Fimbrioliza: două incizii perpendiculare pe porțiunea ampulară a trompei.



Fig. 4. Obstrucție bilaterală proximală a trompelor uterine.



Fig. 4 A. Cateterizarea histeroscopică a trompelor uterine.

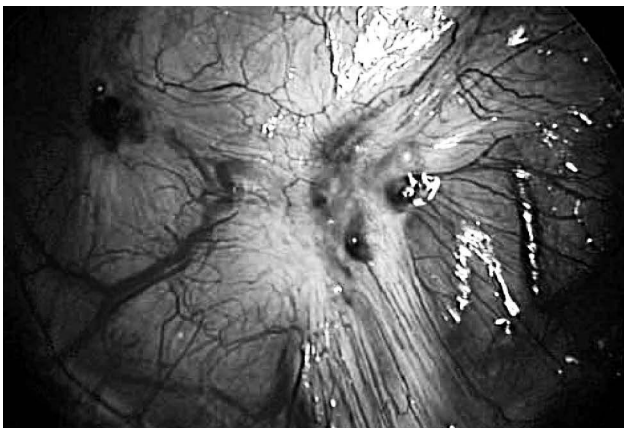


Fig. 5. Endometrioză tipică, heterotopii negre.

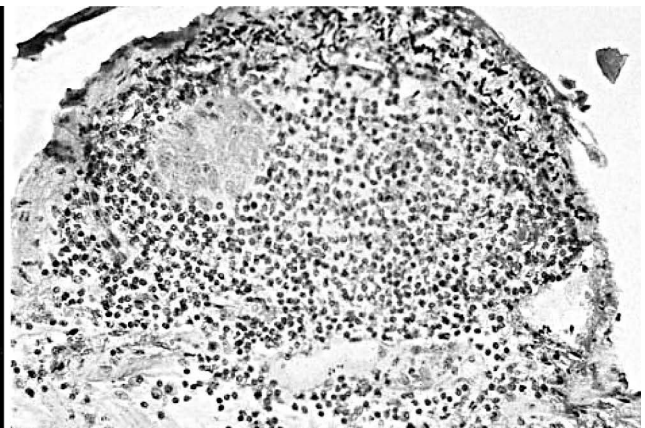


Fig. 5A. Tabloul histologic al heterotopiilor negre. Sunt prezente glande și stromă tipică.

de răspândire a endometriozei genitale externe:

- Stadiul I (minim) - 1-5 puncte
- Stadiul II (ușor) - 6-15 puncte
- Stadiul III (moderat) - 16-40 puncte
- Stadiul IV (sever) - > 40 puncte

În opinia lui *Jacobson et al.* [4], tratamentul laparoscopic al gradului minim și ușor (stadiile I și II) duce la creșterea frecvenței instalării sarcinii. Efectul tratamentului chirurgical asupra fertilității în caz de forme moderate și severe (stadiile

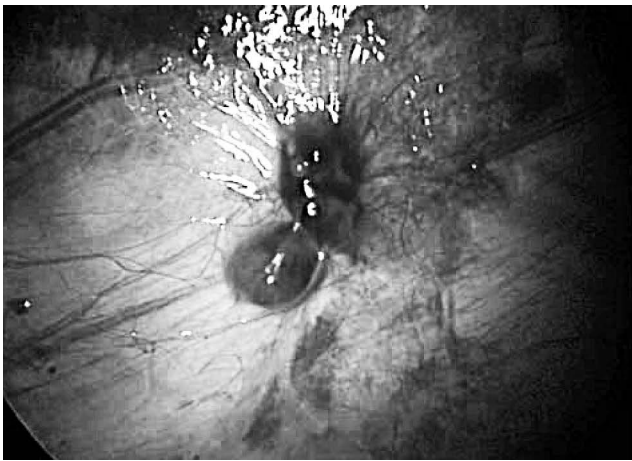


Fig. 6. Endometrioză atipică, heterotopii roșii.

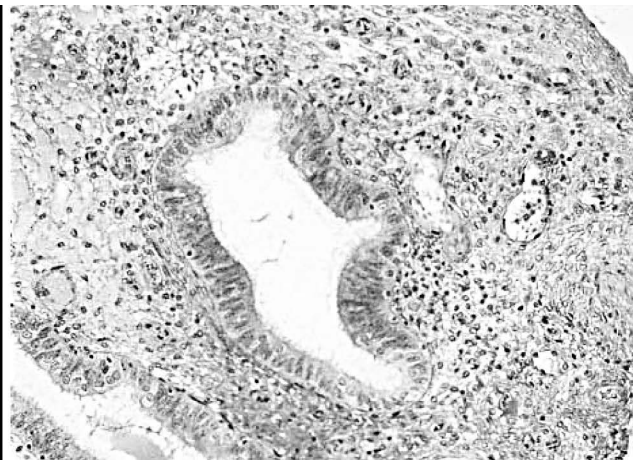


Fig. 6A. Tabloul histologic al heterotopiilor roșii. Glande active înconjurate de stromă.

III și IV) de endometrioză genitală este discutabil. Totodată, majoritatea autorilor evidențiază efectul benefic asupra șanselor pentru instalare a sarcinii a exciziei chisturilor endometriale ce depășesc dimensiunile de 3 cm.

Încă o indicație frecventă pentru tratamentul chirurgical laparoscopic o constituie sindromul ovarelor polichistice (SOP), înregistrat în 68% de cazuri printre femeile ce se adresează cu dereglări ale funcției menstruale și hirsutism. Tactica existentă și adaptată de conduită a pacientelor cu SOP presupune următoarele direcții [7, 8, 10]:

- Modificarea stilului de viață : reducerea masei corporale $\geq 10\%$
- Tratament cu Clomifen citrat sau Tamoxifen
- Reducerea rezistenței la insulină: Metformina
- Drillingul laparoscopic al capsulei ovarelor \pm inseminarea intrauterină Vs gonadotropine
- FIV/ICSI

Conform datelor RCOG Guidelines și NICE (2004), drillingul laparoscopic al capsulei ovarelor prin DTC sau lasercoagulare este o metodă eficientă de tratament al anovulației la femei cu SOP și re-

zistență la Clomifen citrat (Grade A). Totodată, este preferabilă strategia minimalizării cantitative a punctelor de DTC per capsulă ovariană (nu se va depăși numărul de 4 DTC de 40W la fiecare ovar). Ca rezultat al drillingului se reduce nivelul androgenilor circulanți cu restabilirea ciclurilor ovulatorii, frecvența ovulației ridicându-se la 80%, iar frecvența instalării sarcinii în următoarele 12 luni – la 54-58% [7].

Nu poate fi subestimată importanța histeroscopiei ca metodă endoscopică de examinare și tratament în cazul infertilității. Factorul uterin constituie cca 10% din structura etiologică a infertilității. Un real ajutor îl prezintă histeroscopia în diagnosticul polipilor cervicali și endometriali, a nodulilor miomatoși submucoși, a anomaliilor de dezvoltare a uterului, sinechiilor intrauterine, corpurilor străine în cavitatea uterului, hiperplaziei și al cancerului endometrului [1,2, 3].

Conform datelor literaturii de specialitate, depistarea patologiei intrauterine în timpul histeroscopiilor la paciente cu rezultate normale ale ecografiei atinge 20-40%, iar efectuarea obligatorie a histeroscopiei înainte de procedura FIV și tratamentul preventiv al patologiei depistate asigură șanse mult mai mari de

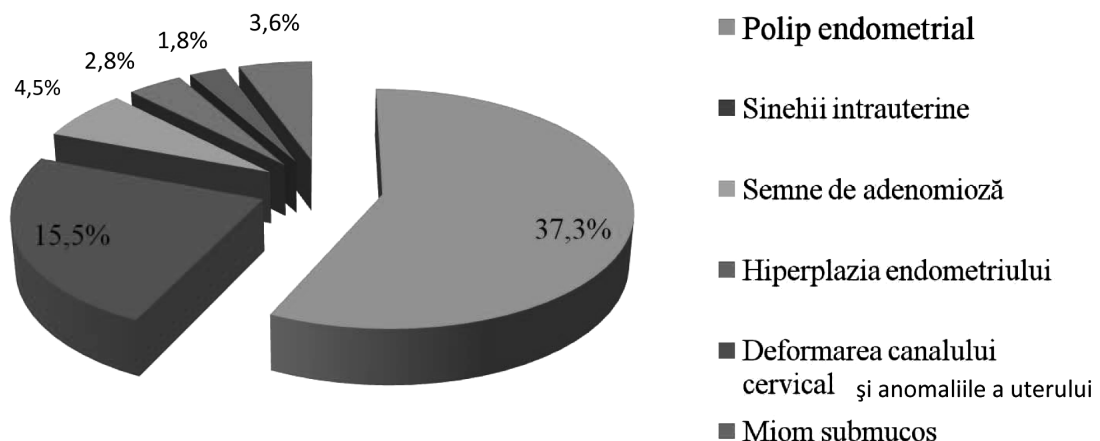


Fig. 7. Structura patologiei intrauterine depistate histeroscopic la femei cu infertilitate.

obținere a sarcinii [5, 6, 9]. Este necesară efectuarea histeroscopiei tuturor pacientelor în procesul pregătirii pentru FIV. La 43,6% din pacientele cu infertilitate cărora li s-a efectuat histeroscopia în clinica noastră, a fost depistată patologia intrauterină, totodată la jumătate din cazuri la investigațiile preventive (USG, MSG) aceasta nu a fost identificată. Datele studiului nostru privind structura patologiei intrauterine sunt prezentată în figura 7.

Conform datelor lui Makrakis E. et al., care a efectuat examinări histeroscopice la paciente cu 2 tentative nereușite de FIV în anamneză, la 36,6% din ele a fost depistată patologia intrauterină. La femeile cărora li s-a efectuat histeroscopia sarcina s-a obținut cu o frecvență statistic veridică mai înaltă față de pacientele cărora nu li s-a efectuat histeroscopia înainte de procedura FIV [6].

Astfel, metodele endoscopice contemporane de diagnostic și tratament, cum sunt laparoscopia și histeroscopia, prezintă atribute indispensabile în lupta cu infertilitatea. Aplicarea lor corectă și neîntârziată ușurează și grăbește stabilirea diagnosticului și elaborarea tacticii adecvate de tratament, cu obținerea mai rapidă a rezultatului dorit. Un rol prioritar pentru dezvoltarea și accesul la metodele endoscopice în staționatul ginecologic îl constituie perfecționarea aspectului de asigurare cu utilaje și instrumentar – problemă actuală pentru medicina din Republica Moldova.

Bibliografie

1. Cernetchi O., Ștemberg M. Metodele de diagnostic instrumental în ginecologie. Biblioteca medicului practician. Chișinău 2012., 110 p.

2. El-Mazny A., Abou-Salem N., El-Sherbiny W., Saber W. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. 2010 Jul 15.

3. Isaacson K. Operative office hysteroscopy. *OB-GYN.net*. 2010

4. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4)

5. Larusso F, Ceci O., Bettocchi S., et al. Office hysteroscopy in an vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Aug; 24(8):465-9.

6. Makrakis E., Hassiakos D., Stathis D., et al. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Mar-Apr;16(2):181-7.

7. Mohamed El Sherbiny, Laparoscopy in Infertility An Evidence Based View. *OBGYN.net*. 2011.

8. Moșin V. Ginecologie reproductivă. Chișinău, 2010, p. 856.

9. Pluccino N., Ninni F., Angioni S., et al. Office hysteroscopy in infertile women: effects of gynecologist experience, instrument size, and distention medium on patient discomfort. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Mai-Jun;17(3):344-50.

10. Tulandi T., Up to Date 19.2: May 2011

11. Tulandi T, Al-Took S: "Reproductive outcome after laparoscopic excision and electrocoagulation of mild endometriosis." *Fertil Steril* 1998, 69:229-31.

SUMMARY

BIOCHEMICAL MARKERS FOR THE PREDICTION OF PRETERM BIRTH

The medical and economic burdens of suspected spontaneous preterm labour that leads to preterm delivery (PTD) or preterm birth (PTB) are substantial for both the family and the healthcare system. The accurate diagnosis of preterm labour and prediction of PTL and prediction of PTD or PTB in symptomatic women presenting for care is an ongoing and important goal for healthcare givers to enable targeting of effective treatments and avoidance of unnecessary intervention. In this article are reflected all the information from the specific publication about the importance of biochemical markers in contemporary obstetrics practice. They are presenting facts about conditions for testing and interpretation of the results. Recently, there has been increasing interest in identifying risk assessment markers that would aid in refining the clinical estimate of the probability that PTL in symptomatic women will eventually result in PTD or PTB.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С ЦЕЛЬЮ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.

Преждевременные роды (ПР) являются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности в мире. Эффективность предотвращения преждевременных родов невелика, несмотря на большое количество научных исследований в этой области. Данная проблема заслуживает всестороннего изучения и совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, направленных на снижение количества ПР. В данной статье отражены литературные данные о важности применения биохимических маркеров в современной акушерской практике для ранней диагностики преждевременных родов (фибронектин плода, инсулиноподобный фактор роста-1, или ИФР-1. Приведены данные по проведению тестов и интерпретации полученных результатов.

Nașterile premature reprezintă o problemă importantă de sănătate a populației cu repercusiuni mari asupra societății. Aproximativ 75 % din toate decesele neonatale sunt cauzate de nașterea prematură, ce provoacă la jumătate din copii dizabilități pe termen lung. Astfel pe lângă povara personală, nașterea prematură aduce cheltuieli considerabile în asistența medicală [10].

În general majoritatea cheltuielilor se întîlnesc la nou-născuții între 28-32 s.a, dar cheltuielile per caz pe termen lung, apar la tratarea copiilor cu masa mică și extrem de mică la naștere [1].

Mai mult din jumătate din numărul total de nașteri premature se întîlnesc la femeile cu nici o aparență a factorilor de risc. Astfel, cauza acestei complicații rămîne adesea necunoscută [8,9].

Unul dintre cel mai important studiu de cercetare a fost focusat în căutarea unei noi metode pentru a prezice mai eficient și mai devreme nașterea prematură [17,21]. Mai mulți markeri potențiali au fost pe larg studiați în diferite fluide ale corpului și țesuturi [11]. Avantajele markerilor biochimici constă în faptul că pot fi efectuați pe probe de secreții de col uterin sau vaginal cu discomfort minim pentru femeile însărcinate. Utilizarea biomarkerilor pot fi limitate de prezența mai multor factori de interferență în secrețiile cervicovaginale. Predictorii mai des studiați sunt bacteriovaginoza (BV), proteine cum ar fi: fibronectina fetală (FFN), IGFBP-1 și citokine în fluidele colului uterin. Detectarea fibronectinei fetale în fluidele cervicovaginale și măsurarea ecografică transvaginală a colului uterin prezintă promisiuni speciale pentru îmbunătățirea ratei de predicție în nașterea prematură [13,14].

Fibronectina vaginală este o glicoproteină prezentă în lichidul amniotic, țesut placentar, iar componenta extracelulară în decidua bazală adiacentă spațiului intervilos al placentei. Este eliberată după deteriorarea mecanică sau inflamatorie a membranelor sau placentei înainte de naștere. FFN cervicovaginală are o valoare predictivă negativă mare pentru naștere la femeile simptomatice pînă la 2 săptămîni de testare și este un test util la gravidele care au risc de iminență de naștere prematură [15]. Predicția pozitivă, cu toate acestea, este modestă (< 20%), pentru că cele mai multe femei au un rezultat bun, din motiv că sunt tratate.

Pentru detectarea fibronectinei fetale se utilizează

diferite metode atât cantitative cît și calitative. Sistemul de testare TLiIQ este un dispozitiv electronic de reflexie optică, care transformă o reacția colorimetrică de la o casetă de unică folosință într-un format digitalizat, conceput un dispozitiv de diagnostic in vitro. Datele sunt analizate cu ajutorul mai multor parametrii. Analizatorul oferă una dintre cele trei rezultate posibile: pozitiv, negativ, sau invalid.

Un test simplu este și QuikCheck test fFN, care determină riscul de naștere prematură în 10 minute, constă într-un aplicator steril din poliester, testul și tampon de extracție a probei. Testul calitativ prevede rezultat pozitiv sau negativ. Fibronectina fetală din secreții vaginale poate fi determinată cantitativ prin metoda imunoenzimatică cu anticorpi monoclonali FDC-6 (enzyme linked immunosorbent assay.ELISA). în funcție de un prag de 50 ng / ml [8].Terapia corticosteroidă administrată antenatal este mai eficientă pînă la șapte zile de la administrare și tocoliza poate amâna nașterea cel puțin două zile. Prin urmare, în rîndul femeilor simptomatice în estimarea riscului de naștere prematură spontană are loc în termen de pînă la 7-10 zile de la data efectuării testului – constatarea în cauză va influența conduita ulterioară.

Fibronectina fetală poate fi detectată în secrețiile cervicovaginale și la gravidele cu termenul mic de sarcină [5]. Într-o sarcină fiziologică, fibronectina fetală nu poate fi depistată după 24 săptămîni de gestație, deoarece membranele fetale sunt izolate din partea superioară vaginului și a colului uterin inferior de către secrețiile dense și consistente din canalul cervical. Cu toate acestea, în cazul apariției contracțiilor uterine, această proteină reapare în secrețiile cervicovaginale din cauza separării membranelor de decidua în segmentul uterin inferior. Detectarea fibronectinei fetale în concentrații de peste 50 ng / ml în col uterin sau secreții vaginale după această vîrstă gestațională a fost asociată cu un risc crescut de travaliu spontan prematur. [6,18].

Prezența fibronectinei fetale în secrețiile cervico-vaginale s-a dovedit a fi un instrument valoros în predicția de naștere spontană prematură, testul fiind descris de către Lockwood și coaut. în 1991 [13,14]. Astfel s-a constata, că prezența fFN în lichidul cervicovaginal după 24 de săptămîni de sarcină poate fi un marker al nașterii premature, deși valoarea predic-

tivă pozitivă pentru travaliu prematur nu este înaltă [14,15]. Mai important, la gravidele simptomatice cu un rezultat negativ este asociat cu un risc scăzut de naștere - de la 7 până la 10 zile [11]. Intervențiile la gravidele cu risc crescut vor beneficia cel mai mult. Intervențiile include transferul femeilor cu risc înalt de naștere prematură la alt nivel pentru a oferi îngrijire intensivă neonatală. De altfel și calendarul de administrare a glucocorticoizilor este critic, deoarece beneficiul lor nu durează mai mult de 7 zile [28]. Și în final poate fi administrată tocoliza pentru a amâna nașterea pentru câteva zile, suficient timp pentru transferul și tratamentul cu steroizi antenatal.

O analiză detaliată a 40 studii, care au implicat peste 11.000 de femei gravide a demonstrat, că femeile simptomatice cu un test de fFN negativ au avut o probabilitate foarte mică (<2%) de naștere în termen de 7-14 zile, în timp ce 20-30% dintre femeile pozitive la fFN au născut pînă la 14 zile de la testare [18]. Există o strategie clară, rațională în utilizarea practică de zi cu zi a acestor markeri. Puține studii au evaluat prin utilizarea selectivă de detectarea fibronectinei fetale și măsurarea lungimii colului uterin.

Utilizarea acestor indici în managementul pacienților cu travaliu prematur a scăzut ratele de rezultate fals pozitive și fals negativ. Există foarte puține raporte referitor la valorile predictive ale acestor noi markeri, folosiți separat sau în combinație. Utilizarea lor, ar putea reduce în continuare ratele ridicate de rezultate fals-pozitive a indicatorilor clinici ce au în consecință prescrierea unei terapii tocolitice și cu glucocorticoizi. Determinarea fibronectinei fetale doar la pacienții ecografic selectați ar reduce utilizarea numărului de teste pentru fibronectina fetală. [13,14,23].

Peaceman și coaut., au evaluat valoarea predictivă a fFN într-un studiu multicentric de 763 de femei, care acuza iminență de naștere prematură [24]. Doar 1 din 25 (4%) dintre femeile simptomatice din studiu au născut prematur. Fibronectina fetală a fost pozitivă în 20% la gravidele incluse în studiu și negativă în 80%. Una din șase (17%), femei cu rezultat pozitiv la fFN au născut pînă la 14 zile, în timp ce doar 1 din 125 (<1%) dintre femeile cu un test negativ la fibronectina fetală a născut pînă la 14 zile. În baza datelor disponibile, s-a dovedit a fi utilă testarea fFN la femeile cu simptome de travaliu prematur, pentru a identifica gravidele cu un risc redus de naștere prematură avînd valori negative evitînduse, astfel intervenții inutile. Pe de altă parte, procentul mic de femei simptomatice, care au o fibronectina fetală pozitivă și cu un risc crescut de naștere prematură au mai multe șanse de a primi transferul adecvat și / sau internarea la un centru terțiar de îngrijire perinatală. Numărul total de nașteri, decese perinatale și ratele de naștere prematură în timpul perioadei de referință de douăsprezece luni, înainte de studiu și în timpul perioadei de studiu au fost similare sugerînd că punerea în aplicare a testării fFN nu a re-

zultat într-o creștere a nasterilor premature în centrele regionale. Din rezultatele destul de concludente reiese, că această examinare ne permite focusarea acelor gravide care mai probabil vor avea nașteri premature și pe viitor vom evita tratamentul inutil și limitarea asistenței medico-sanitare. Numai 20 % din femeile însărcinate acuză semne de iminență de naștere prematură. În inițierea unei terapii exacte este foarte util de a avea un test ce ar prezice o naștere prematură. Detectarea fFN la femeile cu iminență nașterii premature a demonstrat asocierea riscului de NP. Mai multe studii sunt concentrate asupra proteinei IGFBP-1 și utilizarea ei ca factor de predicție în nașterea prematură. IGFBP-1 este un biomarker sintetizat și secretat de către ficatul fetal și al adultului și de către celulele endometriale deciduale în timpul sarcinii. Statutul de fosforilare a proteinei IGFBP-1 variază în diferite fluide ale corpului și țesuturilor [5,6]. Proteina IGFBP-1 este prezentă în lichidul amniotic în concentrații mari, însă absentă în lichidul seminal. Concentrația în lichidul amniotic crește o dată cu vârsta gestațională de la 27 ng/ml în perioada precoce la 145,000ng/ml la termen. Concentrația în sîngele matern variază de la 58-600 ng/ml. Aceste forme diferite de IGFBP-1 pot fi distinse de către diferiți anticorpi monoclonali [4].

Forma fosforilată a IGFBP-1 produsă de către decidua, poate fi detectată de către anticorpii monoclonali specifici (Mab 6303, Medi X Biochemica, Kaunian, Finland). Din cauza contracțiilor uterine sau infecțiilor induse de proteoliză, au loc o dezmembrare în spațiul coriodecidual cu scurgeri de decidua, astfel în secrețiile cervicale și vaginale apare proteina IGFBP-1 [15].

Un test rapid imunocromatografic pentru detectarea ph-IGFBP-1 (0.10 Eg/l) a fost descoperit (Actim Partus Test Medix Biochemica) ce urmează să fie utilizat ca factor de predictiv în nasterea prematură. În lichidul amniotic forma predominantă este a proteinei este nefosforilată, dar există și forme fosforilate. Cu toate acestea, cele mai multe forme înalt fosforilate nu se găsesc în lichidul amniotic. Concentrația de IGFBP-1 în lichidul amniotic este foarte mare, fiind de 100.000 ori mai mare decît în serul matern. Nivelurile foarte ridicate de IGFBP-1 sunt deja găsite în lichidul amniotic la termen mic de sarcină [14]. Testul imunoenzimometric folosind un anticorp monoclonal special (MAB 6305, Medix Biochemica, Kauniainen Filanda) pot fi utilizate pentru a detecta aceste forme nefosforilate și mai puțin forme fosforilate în probele vaginale. Concentrațiile crescute de ph IGFBP-1 (0.10 fEg/l) în secrețiile colului uterin s-au dovedit a prezice maturarea de col uterin la sfîrșitul sarcinii. Mai multe studii au evaluat utilizarea rapidă de testare a ph IGFBP-1 ca factor de predicție a nașterilor premature în rîndul femeilor cu sarcină monofetală [9].

Testul pare a fi cel mai sensibil în prezicerea nașterii premature pînă la 7 zile [].

Studii privind ph IGFBP-1 indică faptul că markerul poate fi folosit rapid și ușor pentru a efectua metoda în estimarea riscului potențial al nașterilor premature în rândul pacienților simptomatici.

Morbiditatea și mortalitatea perinatală pot fi reduse prin aplicarea corespunzătoare a intervențiilor antenatale și succesul acestei intervenții poate fi mai bun, dacă diagnosticul se va face devreme.

Învențiile include transferul femeilor cu risc înalt de naștere prematură la alt nivel pentru a oferi îngrijire intensivă neonatală.

În al doilea rând calendarul de administrare a glucocorticoizilor este critică, deoarece beneficiul lor nu durează dincolo de 7 zile [21]. În al III-lea rând tocoliza poate fi administrată pentru a amâna nașterea pentru câteva zile, suficient timp pentru transferul și tratamentul cu steroizi antenatali.

Diagnosticul precis poate ajuta evitarea inutilă a tratamentului tocolitic. Acest lucru este de dorit din cauza reacțiilor adverse semnificative asociate cu utilizarea tocolizei. Conform studiilor privind phIGFBP-1 rezultatul negativ al testului se observă pentru majoritatea femeilor simptomatice valoarea predictivă negativă a testului înseamnă la acești pacienți sunt foarte puțin probabil să nască înainte de termen.

Acest lucru ar ajuta să concentreze intervențiile la pacienții cu risc ridicat care vor beneficia cel mai mult de ele.

A fost de asemenea studiată valoarea predictivă a combinației dintre lungimea colului uterin și utilizarea Testul Actim Partus. Un studiu efectuat cu implicarea ecografiei colului uterin și Actim Partus la femeile simptomatice au demonstrate un impact pozitiv. Rezultatul testului și lungimea colului uterin (CL) < 26 mm au fost independente predictorii ai nașterilor premature [17,23].

Eroglo și coaut. au demonstrat că atât CL și Testul Actim Partus au avut valoare predictivă negativă similară respectiv 91,1 % și 92,3%. Folosind testul Actim Partus în combinație cu CL a crescut sensibilitatea prezicerii nașterii în următoarele 7 zile de la 66.7% - 80%, atunci când limita a fost utilizat CL-25mm. Deoarece contaminarea factorilor pot interfera cu markeri biochimici, IGFBP-1 a fost examinat în fluidele corporale, care ar putea contamina colul uterin sau vaginul. Niveluri foarte scăzute sau nedetectabile a IGFBP-1 a fost raportate în plasma seminală. Această constatare a sugerat că actul sexual nu interferează cu utilizarea testului [7].

În studiul efectuat de către Pasternoster și coaut [22,23] au analizat cu ajutorul testului Actim Partus cât și determinarea calitativă a proteinei IGFBP-1 la 301 paciente, (108 simptomatice și 193 asimptomatice). Dintre pacientele simptomatice la 83,3 % testul Actim Partus a fost pozitiv și 95,6%-dintre ele au născut la termen. În concluzie, au constatat, că Testul Actim Partus este o cale sigură în aprecierea riscului nașterii premature la pacientele simptomatice. Unele studii au arătat că majoritatea gravidelor simptomatici-

ce cum nu ar fi de straniu, au născut la termen. Testând aceste gravide cu Actim Partus se economisesc banii pentru tratament și permite gravidelor să-și urmeze stilul lor de viață obișnuit. În aceste cazuri când testul Actim Partus este negativ-este un semn cert, că gravidele nu vor naște în perioada de pînă la 7 zile.

Un alt studiu efectuat de către Fuat Akerkan și coaut [2] au avut drept ca scop aprecierea valorii proteinei cervicale IGFBP-1 în prognozarea nașterii premature. Au fost incluse în studiu 77 gravide cu perioada de sarcină între 24-36 s.a. dintre care 20 gravide absolut sănătoase au constituit grupa de control. La toate li s-a efectuat testul imunocromatografic calitativ cu aprecierea proteinei cervicale IGFBP-1. Lungimea colului uterin a fost măsurată cu ajutorul USG endovaginale. Rezultatele: testul IGFBP-1 a fost negativ la toate femeile din grupa de control (n=20) și au născut după 37 s.a., în timp ce în lotul de studiu la 15 din 45 paciente testul a fost pozitiv avînd și o corelație vădită cu lungimea colului uterin. Sensibilitatea, specificitatea, valoarea prognostică pozitivă, negativă pentru testul IGFBP-1 a constituit 78%, 87%, 73%, 90% respectiv. Concluzie: Utilizarea testului pentru aprecierea proteinei cervicale IGFBP-1 este valoroasă în prognozarea nașterii premature. Valoarea prognostică negativă înaltă a tesului poate fi utilizată în evitarea implicării asistenței medicale inutile.

Un alt studiu efectuat de către Devleta Balic și coaut [5] au constatat că testul Actim Partus poate fi utilizat ca un screening test pentru prognozarea nașterilor premature la gravidele asimptomatice. Prognozarea nașterii premature la pacientele asimptomatice cu nașteri premature în anamneză cu ajutorul măsurării lungimii colului uterin și determinarea proteinei IGFBP-1 a fost cercetată și de către R.E. Bittar și coaut [25,27]. Scopul acestui studiu a fost aprecierea eficacității măsurării canalului cervical în combinație cu determinarea proteinei cervicale IGFBP-1 ca factor de prognozare a nașterii premature la gravidele asimptomatice cu un copil prematur născut în anamneză. La 105 gravide au fost măsurate lungimea colului uterin endovaginal la termenele 22-24 s.a. și determinarea proteinei cervicale IGFBP-1 în perioada 24-34 s.a. Rezultatele obținute au constatat că la gravidele cu lungimea colului uterin mai mic de 20 mm au avut risc spontan de naștere prematură între 34 și 37 s.a. ce au constituit 43,5 și 69,6 % respectiv.

Potențialul proteinei cervicale IGFBP-1 a fost mai ridicat, dacă testul era efectuat la 30 s.a. Măsurarea lungimii colului uterin în combinație cu determinarea IGFBP-1 la 30 s.a., au avut cele mai bune caracteristici. Ambele metode sunt utile în prognozarea nașterii premature la pacientele cu nașteri premature în anamneză. Combinarea acestor metode măsurarea lungimii colului uterin la 22-24 s.a. și aprecierea proteinei cervicale IGFBP-1 la 30 s.a. îmbunătățesc rezultatele prognosticului în comparație cu folosirea fiecărei metode în parte. []

Studiul efectuat de către K. Kwek [16] a constatat, că rezultatele obținute în urma aprecierii la gravidele cu suspecție de naștere prematură a proteinei cervicale IGFBP-1, pot fi utilizate în tratamentul și diagnosticul femeilor însărcinate cu risc de naștere prematură.

Rezultatele acestor studii au fost destul de concludente din care reiese, că această examinare ne permite focusarea acelor gravide care mai probabil vor avea nașteri premature și pe viitor vom evita tratamentul inutil și limitarea asistenței medico-sanitare.

Numai 20 % din femeile însărcinate acuză semne de iminență de naștere prematură. În vederea inițierii unei terapii exacte este foarte util de a avea un test ce ar prezice o naștere prematură, așa cum ar fi detectarea IGFBP-1 la femeile cu iminență nașterii premature s-a demonstrat asocierea riscului de NP.

Testul IGFBP-1 se utilizează împreună cu măsurarea lungimii colului uterin endovaginal, îmbunătățește sensibilitatea, specificitatea, nivelul valorii predictive pozitive și negative.

Testul IGFBP-1

- Este un test imunocromatografic, care detectează proteina cervicală ph IGFBP-1.

- Medix Biochemica a pantetat utilizarea proteinei cervical IGFBP-1 și a fost propusă în 13 țări: Germania, Italia, Franța, Anglia, Japonia.

- Detectarea limită este de 10 μg/l extras din probă.

- Acest test poate fi utilizat de la 24 săptămâni de gestație până la termen. Membranele fetale trebuie să fie întregi în momentul colectării probei.

- Testul poate fi stocat la t⁰+2...+8 °C, sau poate fi păstrat la t +18...+30 °C timp de 2 luni.

- Termenul de valabilitate nu trebuie să fie depășit.

Proteina cervicală IGFBP-1 crește când colul uterin începe să se maturizeze => proteina poate fi utilizată ca marker pentru naștere.

ph IGFBP-1 este absentă în lichidul seminal și urină => nu este necesar de exclus femeile care au întreținut relații sexuale recente

Testul IGFBP-1 este un test ușor și rapid de utilizat, care permite de a identifica gravidele simptomatice, ce nu au riscul să nască până la 7 zile. Rezultatul testului poate fi obținut în câteva minute.

Condițiile efectuării testului IGFBP-1:

- Membranele fetale intacte.
- Examinarea per speculum sterilă, înainte de examenul digital.

- Colectarea din cervix cu tamponul din polister.

- Ținerea tamponului timp de 10-15 sec. în cervix

- Extragerea și înmuierea testului:

- Extragerea proba și înmuier tamponul.

- Agităm proba de pe tampon timp de 10 sec.

- Scoatem tamponul și cufundăm testul în tub.

- Scoatem testul când lichidul din tub ajunge la zona de rezultat.

- Punem testul în poziție orizontală și citim rezultatul testului în 5 min.

Rezultatele testului:

Dacă este prezentă doar o singură linie de control -> testul negativ.

Dacă sunt prezente două linii -> testul pozitiv.

În cazul în care se vizualizează a doua linie de testare slabă, rezultatul poate interpretat ca pozitiv.

Morbiditatea și mortalitatea perinatală pot fi reduse prin aplicarea corespunzătoare a intervențiilor antenatale și succesul acestei intervenții poate fi mai bun, dacă diagnosticul se va face devreme. Diagnosticul sigur permite evitarea inutilă a tratamentului tocolitic. Acest lucru este de dorit din cauza reacțiilor adverse semnificative asociate cu utilizarea tocolizei.

Bibliografie

1. ACOG Practice Bulletin. Assessment of Risk Factors for Preterm Birth. October 2001

2. Akercan F, Kazandi M, Sendag F. Value of cervicalphosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1in the prediction of preterm labor, *J Reprod Med*,2004;49:368-72.

3. Anderson HF. Use of Fetal fibronectin in Women at Risk For Preterm labor. *Clinical obstetrics and Gynecology*;43(4):746-58

4. C. Skentou, C. Chan, A. Zagaliki, and K. H. Nicolaides, "Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 17, no. 3, pp. 217-219, 2001.

5. Devleta Balic. Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery, *The Journal of Maternal Fetal and Neonatal medicine*, May 2008;21(5):297-300.

6. Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: Evaluation of a bedside test, *Am J Perinatol*, 2005;22:305-9.

7. Eroglu D, Yanik F, Oktem m et al., Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest*, 2007;64:109-16

8. Faron G, Boulvain M, Irion O, Bernard PM, Fraser WD. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:153-8.

9. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is onco-fetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Path* 1991;138:537-43.

10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet*,2008;371:75-84.

11. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth, *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:S36-46.

12. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Cooper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996;87:643-8.

13. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal

fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:350-9.).

14. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectine test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ* 2002;325: 301-10.).

15. Honest H, Forbes CA, Duree KH. Screening to prevent spontaneous preterm birth: Systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*, 2009;13:1-627.

16. Kwek K, Khi C, Ting HS, Yeo GS. Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour, *Ann Acad Med Singapore*, 2004;33:780-3.

17. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1465-72.

18. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-74.

19. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798-804.

20. Lockwood CL, Senyei AE, Dische M. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-74.

21. Murphy K, Aghajafari F, Hannah M. Antenatal corticosteroids for preterm birth, *Semin Perinatol*,

2001;25:341-7

22. Pasternoster D. Cervical ph IGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2007;86:151-155

23. Paternoster D. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009;34:437-40.

24. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:13-8.

25. R.E. Bittar. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007;29:562-567.

26. Revah A, Hanna ME, Sue-A-Quan AK. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J Perin* 1998;15:621 .

27. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patient with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1146-51.

28. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrada L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:196-9.

29. Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S. Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105:280-4.

INFORMAȚII SCURTE



© I. Carauș, M. Moldovanu

I. Carauș, M. Moldovanu

NAȘTEREA ÎN PREZENTAȚIE PELVINĂ

Institutul Mamei și Copilului (directorul general, dr.med., conf.cercet S.Gațcan)

SUMMARY

LABOUR IN BREECH BIRTH

A study was made regarding the completion of pregnancy with breech presentation in a large number of women. As a result of the study some serious functional and morphological changes were noticed in the central nervous system of a large number of infants. The perinatal mortality rate has proven to be 5-6 times higher than for infants born in cephalic presenta-

tion. These circumstances served as basis of including the breech presentation in the pathology of obstetrics. An individual approach towards the completion of pregnancy in cases of breech presentation, can significantly improve the results.

РЕЗЮМЕ

РОДЫ ПРИ ТАЗОВОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ

В работе изучены результаты завершения беременности у большого числа женщин с тазовым предлежанием плода. Установлены серьезные функциональные и морфологические изменения центральной нервной системы у значительного числа новорожденных. Перинатальная смертность в 5-6 раз выше, чем у детей, родившихся в головном предлежании. Эти обстоятельства явились основанием для того, чтобы отнести тазовые предлежания плода к патологии в акушерстве. Индивидуальный подход к завершению беременности при тазовом предлежании позволяет значительно улучшить ожидаемые результаты.

La începutul mileniului trei în centrul atenției civilizației se conturează două aspecte diferite ce țin de reproducerea umană: sporirea natalității în țările economice dezvoltate și limitarea acesteia în țările sărace sau așa-zise „multifamiliale”. În contextul dat, știința a ajuns la nivelul când tehnologiile reproductive moderne permit omului să ia decizia dacă este nevoie sau nu și când s-ar putea să se nască un copil? Cu toate acestea, după prognozele actuale, situația demografică pe glob pare a nu fi chiar atât de „încântătoare”, fapt ce impune revizuirea principală a multor probleme în domeniul dat.

Obstetrica, ca și alte discipline, are o evoluție dinamică care, prin achizițiile sale științifico-practice moderne, a îmbunătățit considerabil prognosticul de naștere atât fetal, cât și matern.

În același timp, boom-ul informațional a contribuit la apariția concepțiilor și teoriilor controversate în conduita sarcinii și nașterii. Astfel, la etapa contemporană în obstetrică s-au conturat un șir de viziuni și atitudini științifice neargumentate, consecințele cărora le putem califica ca manifestări ale așa-numitei „agresii uniobstetricale”. Din acest punct de vedere și în scopul elaborării deciziilor de compromis pe diferite teme discutabile ale științei și practicii astăzi suntem martorii unei tendințe globale de reevaluare a canoanelor existente ce țin de multiplele probleme ale obstetricii.

O problemă actuală discutată în literatura de specialitate este conduita nașterilor în prezentațiile pelvine - problemă ce rămâne a fi destul de controversată și se pare că deocamdată nu are măsuri prompte de soluționare [1,2,3,4].

Problema dată este pe atât de actuală, pe cât și de importantă pentru obstetrica contemporană, deoarece este cunoscut faptul că morbiditatea și mortalitatea perinatală în prezentațiile pelvine este sporită [7].

Astfel, trauma craniocerebrală în prezentația dată, considerată ca patologică, se întâlnește în > 40% printre copiii morfnăscuți, apărând deseori în cazul evoluției unei hipoxii intrauterine ce impune în cele din urmă efectuarea de către medic a diferitelor manevre urgente. Pe parcursul anilor acest impediment a condiționat ca soluție de rezolvare a acestei patologii obstetricale propunerea diverselor metode de autoversiune,

versiune externă și internă a fătului.

Iată de ce în sînul obstetricienilor actualmente continuă interminabila discuție cum ar fi mai bine să se finalizeze nașterile în caz de prezentație pelvină a fătului- pe cale naturală sau prin operație cezariană. [6, 8, 9]

Având în vedere lipsa unei opinii unice în abordarea problemei date, vă prezentăm sugestiile noastre despre nașterile în prezentațiile pelvine ce au avut loc în IMSP IM și C - centrul perinatologic de nivelul III, unde se concentrează cea mai gravă patologie obstetricală din țară.

Scopul lucrării este de a analiza rezultatele finalizării nașterilor în cazul prezentațiilor pelvine cu copii în toate categoriile de greutate, de la 500 la 3500 g și mai mult.

Material și metode. A fost efectuată analiza retrospectivă a evoluției nașterilor cu copii în prezentație pelvină la 1656 femei, asistate în blocul de naștere nr.2 IMSP IM și C în perioada anilor 2000- 2012.

Rezultate și discuții. Analiza foilor de observație a relevat că sarcina s-a finalizat prin operație cezariană la 20 % din femei, iar pe cale naturală - la 80%. În cazul nașterilor premature, 11/100 din paciente au născut pe cale abdominală și 89/100 - per vias naturalis. În cazul nașterilor la termen numai 68% din copii s-au născut de sine stătător, pe când 32 % au fost extrași prin operație cezariană.

Ca să faci o analiză comparativă a indicilor de activitate a unei subdiviziuni obstetricale, este nevoie de a compara rezultatele activității unității respective cu alta de același rang sau cu rezultatele aceluiași colectiv pe parcursul anilor precedenți. În calitate de informare și nu de comparație, vă prezentăm totuși datele din literatura de specialitate [4]. Ca exemplu, până în 2001 rata nașterilor per vias naturalis în Japonia a constituit 56%, în țările scandinave - 40%, în Danemarca - 15,3, în America de Nord - 5%, în Federația Rusă - 81,4%.

Înainte de a discuta rezultatele studiului efectuat, pe fondul divergențelor și discuțiilor aprinse în tactica de conduită a pacientelor cu feți în prezentație pelvină, noi la fel ne punem întrebarea cum ar fi mai bine pentru toți să se nască astfel de copii: pe cale înaltă sau joasă?[1, 2]

Se știe că la copiii născuți în prezentație pelvină se produc schimbări citomorfologice neurosecretorii în hipotalamus și modificări organice în medula oblongată, ce influențează procesul de adaptare a nou-născuților în primele ore de viață. De asemenea, sunt constatate schimbări morfologice în testicule la băieții și mai frecvente cazuri de criptorhism.

Unii autori consideră oportună efectuarea cezarienei tuturor gravidelor cu această patologie, alții - numai la apariția complicațiilor în timpul sarcinii și nașterii. Practic în majoritatea țărilor cu economie performantă astăzi sunt clar stabilite criteriile și principiile de conduită a nașterilor în prezentație pelvină.

În același timp, în unele din aceste state se vorbește și se ține cont de „factorul uman” în alegerea modului de rezolvare a entității nosologice date. În același timp, 75% din specialiștii Regatului Unit al Marii Britanii se conduc în asemenea cazuri numai de experiența personală, 45% dând prioritate operației cezariene ca mod de soluție la o deschidere a colului uterin < 5 cm și 7% - la o deschidere completă.

Noi ne conducem în conduita nașterilor cu feți în prezentație pelvină de protocolul național aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova și prezentat în Ghidul “C” de perinatologie.

După datele noastre, în rândul copiilor cu masa între 500-1500 g la o frecvență minimă a operațiilor cezariene semnalăm un număr relativ mare de copii decedați, în special intranatal și neonatal precoce. Printre copiii cu masa 1500-1999 g, în nașterile unde rata cezarienilor a crescut vădit, observăm că numărul deceselor intra și neonatale este în scădere de 3,4 ori, rata operațiilor fiind de 15,8%.

În continuare, la mărirea frecvenței nașterilor pe cale abdominală până la 19-24% atestăm o continuă micșorare a cazurilor de mortalitate perinatală; la copiii de 3000 - 3500 gr numărul pierderilor perinatale intra - și neonatale s-a micșorat de 2 ori comparativ cu copiii ce au masa < 3000 g.

Astfel, mortalitatea perinatală diminuată esențial printre copii la termen, a avut loc pe fondul creșterii continue a ratei operațiilor cezariene - de la 16% printre copiii cu masa 2500 - 2999 g la 34% în categoria 3000-3499 g și la 52% printre copiii de la 3500 g și mai mult.

La fel de diferită este și aprecierea copiilor după Apgar la nașterile în prezentație pelviană. Așa, o notă satisfăcătoare de 8-10 puncte a fost dată nou-născuților extrași prin operația cezariană în 60% cazuri, pe când celor născuți pe cale naturală - numai în 40% cazuri. Cu nota Apgar 6-7 au fost apreciați respectiv 22% și 38% din copii, iar mai jos de 6 puncte - 6% și 22%. Frecvența sporită a cazurilor de notă joasă după Apgar la operația cezariană se datorează patologiei obstetricale severe (placenta praevia, preeclampsia severă, prolapsul anșelor ombilicale) și patologiei extragenitale grave.

În cazul nașterilor per vias naturalis copii cu nota

< 6 puncte s-au născut preponderent la nașterile premature cu termenul sarcinii < 31 săptămâni și cu vicii congenitale importante. Nota Apgar 6/7 mai des constatată la nașterile pe cale naturală se explică prin faptul că astfel de copii s-au născut mai frecvent decât pe cale chirurgicală în cazurile când am avut o sarcină sub 31 săptămâni, o sarcină gemelară (al doilea copil din gemeni) sau o prolapsare a anșelor ombilicale.

Rezultatele nașterilor pe cale naturală ne-au sugerat ideea că, compensarea concentrică la care căpușorul fătului este într-o oarecare măsură adaptat, nu este atât de periculoasă ca o extensie a acestuia ce afectează mult mai serios structurile anatomice și hemolicevoriene ale creierului. De aceea este nevoie de a diminua tracțiunile longitudinale prin fortificarea forțelor de expulzie, de a sincroniza acțiunile medicului și ale asistentului în momentul nașterii căpușorului fetal. La fel, deosebit de periculoasă ni se pare și expulzia fătului în varietatea posterioară, pentru prevenirea căreia este nevoie de rotat fătul în jurul axei lui longitudinale la 180°. Această manevră trebuie executată în momentul nașterii copilului până la centura ombilicală, însă când fătul se naște până la centura scapulară, astfel de rotație este contraindicată.

Atunci când reținerea înaintării căpușorului prin bazinul mic este cauzată de stabilirea centurii scapulare în diametrul transvers, pentru a preveni astfel de situații și a asigura trecerea rapidă și atentă a căpușorului, se propune păstrarea expulziei trunchiului și omoplaților prin diametrul anteroposterior. Din momentul nașterii fătului până la ombilic, nașterea trebuie să se termine de sine stătător în 1-2 scremete (1-2 min.). După nașterea feselor fătului, parturientei se oferă un repaus de 2-3 scremete. Ca regulă, scremetele devin mai puternice și mai efective, iar nașterea se termină spontan în 1-2 minute.

Analizând cauzele principale ale deceselor perinatale, am constatat că atât copii la termen cât și cei prematuri au decedat preponderent în urma unei infecții intrauterine severe, apoi din cauza viciilor congenitale și numai într-un singur caz în urma șocului dolic la un nou-născut de sex masculin.

După datele specialiștilor englezi, operația cezariană la un termen al sarcinii de 33-36 săptămâni se face în 87% cazuri; la 28-36 săptămâni - 81%; 27 săptămâni < 39% [1]. În SUA, la un termen mai mic de 26 săptămâni sarcină decizia privind cezariana se i-a individual; la 26-32 săptămâni - numai prin operație cezariană; la 32 săptămâni și peste - operația este efectuată la dorința pacientei [1]. Obstetricienii din Federația Rusă se conduc de indicațiile pentru operația cezariană atât pentru primipare, cât și pentru multipare elaborate de academicianul V.Kulakov și profesorul E.Cernuha. În opinia lor, indicații stricte pentru nașterea abdominală sunt masa fătului > 3600 g și < 2000 g; prezentația pelvină mixtă la primipare, prezentația podalică; prezentația pelvină în asociere cu alți factori nefavorabili.

Dinamica mortalității perinatale și a cezarienilor la prezentația pelvină

	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Prezența pelviană	74	5	94	6	87	60	72	4,7	91	6	124	9	116	7
Cezariene	10	14	18	19	12	14	9	130	11	12	9	7	13	11
Mortalitatea perinatală	15	205	9	98	10	115	11	1530	13	143	19	153	15	129

	2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Prezența pelviană	138	9	120	8	156	9	138	9	120	8	156	9
Cezariene	39	28	28	23	55	35	39	28	28	23	55	35
Mortalitatea perinatală	8	58	19	158	34	218	8	58	19	158	34	218

În tabelul 1 noi vă prezentăm frecvența operației cezariene și contrapunerea acesteia cu indicii mortalității perinatale la prezentațiile pelvine în perioada anilor de referință.

Conform datelor prezentate, constatăm o tendință generală în dinamica indicatorilor de bază ce se referă la finalizarea nașterilor în prezentațiile pelvine, și anume - odată cu majorarea numărului de operații cezariene scade rata mortalității perinatale.

Astfel, analiza retrospectivă a nașterilor în prezentație pelvină ne-a permis să tragem unele concluzii ce nu au caracter deliberativ, ci unul ce ține de opinia noastră personală:

- considerăm oportună lărgirea indicațiilor spre rezolvarea sarcinii prin operație cezariană cu copii ce au masa între 1000-1499 g și menținerea unei rate optime atât în categoria dată, cât și în categoria copiilor cu masa de 1500-1999 g pentru a avea indicatori perinatali favorabili;

- rata cezarienelor în jurul a 50% la copiii cu masa 3500 g și mai mare pare ar fi rațională și va depinde în mare măsură de corectitudinea indicațiilor către intervenția chirurgicală depistate prompt și la timp;

- rezultatele nașterilor pe cale naturală sunt influențate de alte situații patologice somatice și obstetricale și vor depinde, fără îndoială, și de nivelul profesional al celor ce asistă nașterile în prezentație pelvină;

- prezentațiile pelvine la sigur prezintă o situație patologică în practica obstetricală;

- pericolul pierderilor perinatale în prezentațiile pelvine este persistent în cazurile masei fătului ≤ 2500 g și ≥ 3500 g .

Bibliografie:

1. Paladi Gh., Cernetchi Olga, Tabuică Uliana. Rezultatele revizuirii tacticii de conduită a sarcinii și nașterii în unele patologii obstetricale . Buletin de Perinatologie 2011, nr. 3-4, pag. 75-82.

2. Dumont M., Nelken S. et Condamin P. Etude de 309 accouchements en presentation du siege. Revue francais de gynecologie et d'obstetrique, 1977, 12. 771-774.

3. Hofmeyr G. I., Hannah M.E// Cochrane Database Syst. Rev. 2001, Nr.1, CD 000166.

4. Hudiță D., Băncănu G.. Asistența la naștere în prezentație pelviană. Congresul Național de Obstetrică. Ginecologie, 2002, p.57-59.

5. Радзинский В. Е., Костин И.Н.. Безопасное акушерство.»Акушерство и гинекология, 2007, N 5, стр. 12-17.

6. Савельева Г.М., Курцер МА, Караганова Е.Я, Бреусенко Л.Е., Третякова М.В. Ведение патологических и осложненных родов . Акушерство и гинекология, 2011, N 3, стр. 4-10.

7. Стрижаков Д.Н., Игнатко И.В.. Тазовое предлежание плода - новый взгляд на старую проблему. Акушерство и гинекология, 2007, N 5, стр. 17-23.

8. Чернуха Е.А.. Какова оптимальная частота кесарева сечения в современном акушерстве? . Акушерство и гинекология, 2005, N 5, стр. 8-12.

9. Чернуха Е.А. Т.К. Пучко. Всех ли женщин с тазовым предлежанием плода при доношенной беременности следует родоразрешать путем кесарева сечения? Акушерство и гинекология, 2007, N 2, стр. 8-14.