

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINALS PAPAERS

Angela Pavlenco, Petrov V., Opalco I., Ala Burlacu, Vera Vozeac.
STĂRILE MATERNE ASOCIATE CU NAȘTEREA PREMATURĂ.

3

Angela Pavlenco, Petrov V., Opalco I., Ala Burlacu, Vera Vozeac.
MATERNAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH PREMATURE BIRTH.

Iulia Grosu, Scurtu V., Strătilă R., Sacară Victoria.
DIAGNOSTICUL PRENATAL AL DISTROFIEI MUSCULARE
DUCHENNE ȘI ATROFIEI MUSCULARE SPINALE PE PARCUR-
SUL 4 ANI ȘI EFICACITATEA METODOLOGIILOR DE DIA-
GNOSTIC EXISTENTE ÎN REPUBLICA MOLDOVA.

8

Iulia Grosu, Scurtu V., Strătilă R., Sacară Victoria.
PRENATAL DIAGNOSIS OF MUSCULAR DYSTROPHY AND
SPINAL MUSCULAR ATROPHY FOR LAST 4 YEARS AND EF-
FICIENCY OF PRESENT METHODOLOGY OF PRENATAL DIA-
GNOSIS IN REPUBLIC OF MOLDOVA.

Maria Manceva, Opalco I., Pădure V.
ANALIZA COMPARATIVĂ A UTILIZĂRII MIFEPRISTONULUI
ȘI MISOPROSTOLULUI PENTRU PREINDUCȚIE NAȘTERII
PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ
A FĂTULUI (RDIUF).

14

Maria Manceva, Opalco I., Pădure V.
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE USE OF MIFEPRISTONE
AND MISOPROSTOL FOR LABOR PREINDUCTION IN WO-
MEN WITH THE INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION
(IUGR) AT PRETERM.

Alina Ușanfi, Natalia Corolcova, Daniela Balagura, Maria Cemortan.
EVALUAREA FUNCȚIEI DE LACTAȚIE LA PACIENTELE DUPĂ
NAȘTERILE FIZIOLOGICE ȘI PRIN OPERAȚIA CEZARIANĂ.

21

Alina Ușanfi, Natalia Corolcova, Daniela Balagura, Maria Cemortan.
THE EVALUATION OF LACTATION FUNCTION IN WOMEN AF-
TER PHYSIOLOGICAL BIRTH AND CAESAREAN SECTION.

Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria.
REPREZENTANȚII AI MICROBIOCENOZEI INTESTINALE ȘI
STAREA SĂNĂTĂȚII ORGANISMULUI.

25

Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria.
THE REPRESENTANTATIVES OF INTESTINAL MICROBIOCE-
NOSIS AND THE ORGANISM'S STATE OF HEALT.

Mihai Botez.
LASERTERAPIA NEINVAZIVĂ ÎN TRATAMENTUL AFECȚIU-
NILOR INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN.

29

Mihai Botez.
NON-INVASIVE LASER THERAPY APPLIED FOR THE TREAT-
MENT OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE CERVIX

Velciu Aliona, Timoșco Maria, Strutinschi Tudor.
PRESINGUL MICROORGANISMELOR DIN UNELE GENURI
CONDIȚIONAT PATOGENE ASUPRA MACROORGANISMULUI
ÎN DEPENDENȚĂ DE INFLUENȚĂ FACTORULUI ALIMENTAR

35

Velciu Aliona, Timoșco Maria, Strutinschi Tudor.
PRESSING OF MICROORGANISMS FROM THE SEPARATE CON-
DITIONALLY-PATOGENES GENERA OVER THE MACROORGA-
NISM DUE TO THE INFLUENCE OF ALIMENTARY FACTOR.

**Victoria Hlistun, V. Scurtu, C. Boiciuc,
Natalia Ușurelu, Victoria Sacară**
DEREGLĂRI LA NIVELUL GENELOR CICLULUI FOLAT ȘI
METIONINIC LA FEMEI CU PIERDERI

39

**Victoria Hlistun, V. Scurtu, C. Boiciuc,
Natalia Ușurelu, Victoria Sacară**
FOLATE AND METHIONINE CYCLE GENES MUTATION IN THE
WOMEN WITH OF RECURRENT PREGNANCY LOSS
MATERIALE PENTRU DISCUȚII

MATERIALE PENTRU DISCUȚII

Zinaida Sîrbu.
SEPSIS. ȘOC SEPTIC. PROTOCOL CLINIC STANDARTIZAT (DRAFT) **44**

IN MEMORIAM
ACADEMICIANULUI E. GLADUN **59**

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI **61**

DISCUSSION PAPERS

Zinaida Sirbu.
SEPSIS. SEPTIC SHOCK. STANDARDIZED CLINICAL PROTOCOL (DRAFT)

IN MEMORY
ACADEMICIAN E. GLADUN

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS



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 Ștefan**, 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

Adresa redacției:

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

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Cojocaru Ala, Sacară Victoria, Paliș Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Ețco Ludmila, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suhiih 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); Anstaclis 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).

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.



© Angela Pavlenco, V. Petrov, Opalco I., Ala Burlacu, Vera Vozeac

Angela Pavlenco, V. Petrov, Opalco I., Ala Burlacu, Vera Vozeac
STĂRILE MATERNE ASOCIATE CU NAȘTEREA PREMATURĂ
 IMSP Institutul Mamei și Copilului
 (Director general – dr. med. conf. univ. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

MATERNAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH PREMATURE BIRTH

Keywords: premature birth, pregnancy, obstetric complications

Actuality: This paper presents the analysis of the social and medical (anamnesis, obstetrical, extragenital) factors that are linked to the development of the premature birth.

Materials & methods: The research includes 394 premature births and 255 births at term that took place in Institute of Mother and Child, Chisinau during the period of January- October 2012. The criteria of including the case in the research was the gestational age from 22⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks and the birth weight more than 500 grams.

Results: The average age of the patients was 27,04 ± 0,6 years.

The data analysis shows that the majority of the patients (73,6%) from the group of the premature birth live in the countryside, while the rest (26,4%) of the patients live in the urban areas.

In our research there were a small number of births that occur in early stage of pregnancy. The total number of the premature births under 34 weeks remains quite high, representing 45%.

The teenagers (under 19 years old) more often give birth in the gestation with a severe prematurity ≤ 32 weeks (14,1%). The women who are underweight more often give birth prematurely in the gestation up to 32 weeks, while those who are obese more often give birth at 34-36⁺⁶ weeks.

Conclusions: A significant correlation was observed in the premature birth with the obstetric complications during the current pregnancy: preeclampsia (OR 7,31, 95% IC 2.98-19.11), threat of the premature birth (OR 6,92, 95% IC 3.76-12.96), diabetes (OR 5.01, 95% IC 1.09-31.96), induced pregnancy (OR 2,09, 95% IC 0.96-4.65).

РЕЗЮМЕ

МАТЕРИНСКИЕ СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ, БЕРЕМЕННОСТЬ, АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

Актуальность: В данной работе проведен анализ социальных и медицинских (анамнестических, акушерских, экстрагенитальных) факторов, связанных с развитием преждевременных родов.

Материалы и методы: В исследование включены преждевременные (394) и срочные (255) роды, имевшие место в ОМСУ ИМР, г. Кишинев в период с января по октябрь 2012 года. Критерием включения в исследование являлись гестационный срок от 22⁺⁰ до 36⁺⁶ недель и вес при рождении более 500 граммов.

Результаты: Средний возраст исследуемых пациентов составил 27,04 ± 0,6 лет.

Анализ данных показывает, что большинство пациентов в группе преждевременных родов 73,6% проживают в сельской местности, а остальные 26,4% в городской местности.

В нашем исследовании было небольшое число рождений, которые происходят в раннем сроке беременности. Количество ПР до 34 недель остается достаточно высоким, составляя 45%.

Подростки (моложе 19 лет), чаще рождают в сроки ≤ 32 недель (14,1%). Женщины с недостаточным весом чаще рождают преждевременно в сроке до 32 недель (12,3 ± 9,48 %), тогда как те что страдают избыточным весом чаще рождают на 34-36⁺⁶неделях (22,8 ± 5,99%).

Выводы: Значимая корреляция выявлена у преждевременных родов с акушерскими осложнениями во время текущей беременности: преэклампсия (OR 7,31, 95% ДИ 2.98-19.11); угроза преждевременных родов (OR 6,92, 95% ДИ 3.76-12.96); диабет (OR 5.01, 95% ДИ 1.09-31.96); индуцированная беременность (OR 2,09, 95% ДИ 0.96-4.65).

Actualitatea: Trăvialul prematur are o etiologie multifactorială și, în prezent, este privit ca un sindrom. Factorii cauzali ai acestuia pot fi materni sau fetali. Trăvialul spontan prematur este deseori asociat cu infecții

și inflamații, mai ales în cazul gestațiilor precoce. Infecțiile tractului urinar, inclusiv bacteriuria asimptomatică, a demonstrat o asociere puternică cu nașterea prematură (NP). [1]. Flora vaginală anormală, în special vaginoza

bacteriană determinată la termene precoce, este asociată cu risc mai înalt de travaliu spontan prematur [2]. Riscul travaliului prematur este sporit la femeile cu anamnezic de naștere prematură [3]. O naștere prematură anterioară crește riscul de 4 ori, și de 6,5 ori la două nașteri premature. Vârsta gestațională la naștere, la fel, influențează riscul: cu cât mai precoce a fost nașterea, cu atât riscul de apariție a NP este mai mare.

A fost pusă în evidență relația dintre travaliul prematur spontan și unii factori asociați dezavantajului social și stilului de viață necorespunzător: nutriția deficitară, fumatul, femeile singure, consumul de cafea, abuzul de alcool și droguri recreaționale [4, 5, 6]. Violența domestică este asociată cu travaliu prematur, și această legătură este prevalentă pentru toate grupele sociale [7].

NP iatrogenă, sau nașterea ce are loc în urma indicațiilor medicale apare atunci când beneficiile materne sau fetale de naștere depășesc beneficiile de sarcină prelungită. NP iatrogenă apare la aproximativ 20% din toate NP, cu variații de la 8,7% la 35,2%, în funcție de populațiile studiate [8].

Scopul lucrării: Estimarea patologiei materne ce contribuie la creșterea incidenței nașterii premature.

Material și metode de investigare: Pentru a realiza scopul propus am efectuat un studiu retrospectiv, caz-martor al nașterilor premature ce au avut loc în clinica IMSP Institutul Mamei și Copilului în decursul anului 2012. NP a fost definită după: vârsta gestațională: de la 22⁺⁰s.a. până la 36⁺⁶ s.a. și masa fătului mai mare sau egală cu 500 grame.

Analiza cazurilor incluse în studiu s-a efectuat în baza unei anchete. Criteriile de cercetare au fost direcționate în următoarele compartimente: caracteristica generală a pacientelor, anamneza obstetricală și extragenitală, evoluția sarcinii prezente.

În vederea analizei univariabile a factorilor de risc din anamneză asociați cu nașterea prematură pacientele din eșantionul luat în studiu (N=649) au fost divizate în două loturi: pacientele ce au născut prematur și cele ce au născut la termen. Lotul pacientelor cu NP a fost eșalonat în funcție de termenul de gestație în trei subloturi:

Lotul I- pacientele ce au născut prematur la 22-36⁺⁶ s.g. (N=394).

- Lotul Ia- pacientele ce au născut prematur 22-31⁺⁶ s.g (N=106).

- Lotul Ib- pacientele ce au născut prematur 32-33⁺⁶ s.g (N=73).

- Lotul Ic- pacientele ce au născut prematur 34-36⁺⁶ s.g (N=215).

Lotul II- pacientele ce au născut la termen 37-41⁺⁶ s.g (N=255).

Pentru crearea și administrarea bazei de date precum și pentru importul și exportul de date cum ar fi Excel am utilizat programul Microsoft Office Access 2007.

Rezultatele obținute au fost analizate prin: calcularea indicatorilor de frecvență, a valorilor medii și a devierii valorii medii aritmetice. Veridicitatea rezultatelor a fost determinată prin calcularea pragului de semnificație p , cu ajutorul programului STest (valori relative). În baza „Tabelului de contingență 2x2” au fost calculați indicii RR (riscul relativ), OR % (riscul atribuabil procentual) și CI (intervalul confidențial).

Rezultatele și discuții. Pentru realizarea scopului și obiectivelor cercetării, în studiu au fost riguros selectate 394 cazuri din totalul de 415 nașteri premature ce sau produs în perioada 01.01.2012-01.10.2012 la IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Investigațiile au urmărit scopul de a determina particularitățile sociodemografice, clinice și argumentarea necesității identificării gravidelor care au o probabilitate mai mare de a naște înainte de 36⁺⁶ s.g.

Vârsta medie a pacientelor investigate constituie 27,04±0,6 ani. Studiul nostru a demonstrat că nașterea prematură are o incidență maximă la vârste cuprinse între 20 și 29 ani, ceea ce practic coincide cu perioada reproductivă a femeii (tab.1).

Tabelul 1. Vârsta gravidelor incluse în studiu

Vârsta, ani	NP tot.		Termenul sarcinii, săpt.					
	N=394		22-31 ⁺⁶ N=106		32-33 ⁺⁶ N=73		34-36 ⁺⁶ N=215	
	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%
15-19	37	9,4	15	14,1	8	11,0	14	6,5
20-24	117	29,7	33	31,1	20	27,4	64	29,8
25-29	113	28,7	25	23,6	25	34,3	63	29,3
30-34	71	18,0	19	18,0	13	17,8	39	18,1
35-39	48	12,2	13	12,3	5	6,8	30	14,0
≥40	8	2,0	1	0,9	2	2,7	5	2,3

În urma analizei datelor prezentate putem menționa că adolescentele (vârsta sub 19 ani), nasc mai frecvent în termene de sarcină cu prematuritate severă ≤32 s.a. (14,1%), iar odată cu creșterea termenului de gestație numărul nașterilor la acest contingent de femei se micșorează până la 6,5%. Conform datelor din literatura de specialitate în prezent nu se știe dacă frecvența crescută a nașterii premature în rândul adolescentelor este din cauza imaturității lor biologice sau există o prevalență crescută a altor factori asociați cu starea lor socioeconomică joasă. Femeile cu vârsta peste 35 ani (14%) nasc mai frecvent la termene de sarcină de 34-36⁺⁶ săpt., de cât la termene ≤ 34 săpt. Analizând datele din literatură, constatăm că motivele pentru frecvența crescută a nașterii premature aproape de termen în rândul femeilor mai în vârstă nu sunt cunoscute.

Tabelul 2. Date generale despre pacientele incluse în studiu

Nr. crt.	Variabile	Nașteri premature, N=394		
		nr.	%±m	p
Locul de trai				
1.	rural	290	73,6±2,58	<0,001
2.	urban	104	26,4±4,32	<0,001
Angajare în câmpul muncii				
1.	angajate	127	32,2±4,14	<0,001
2.	casnice	267	67,8 ±2,85	<0,001
Internate				
1.	sala de naștere	215	54,6±3,39	>0,05
2.	secția de patologie	179	45,4±3,72	>0,05
Durata medie de spitalizare în secția de patologie 5,06±0,4 zile				

În tabelul 2 sunt prezentate datele sociodemografice despre pacientele ce au născut înainte de termen, precum și secția în care au fost internate înainte de naștere. Analiza datelor arată că marea majoritate a pacientelor din lotul NP - 73,6% - sunt din mediul rural, iar restul 26,4% din cel urban. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că instituția în care s-a efectuat studiul este de profil republican, unde sunt concentrate majoritatea pacientelor din sectorul rural. Un număr impunător de femei (267) nu sunt angajate în câmpul muncii, incidența lor constituind 67,8%.

La toate pacientele ce au născut înainte de termen a fost apreciat indicele de masă corporală (IMC), tabelul 3.

Tabelul 3. Indicele de masa corporală în loturile femeilor cu NP

Indicele de masă (IMC)	NP tot. N=394	Termenul de sarcină, săpt.							
		22-31 ⁺⁶ N=106		32-33 ⁺⁶ N=73		34-36 ⁺⁶ N=215			
		nr.	%±m	nr.	%±m	nr.	%±m	nr.	%±m
<19	37	9,4±4,79	13	12,3±9,48	6	8,2±12,26	18	8,4±6,7	
19-25	183	46,4±3,68	44	41,6±7,43	40	54,8±7,86	99	46,0±5,00	
25-30	96	24,4±4,38	33	31,1±8,05	14	19,2±10,92	49	22,8±5,99	
>30	78	19,8±4,51	16	15,0±9,21	13	17,8±11,04	49	22,8±5,99	

p<0,05 - *

Pentru a calcula IMC am raportat greutatea gravidei la înălțime. În conformitate cu definițiile Organizației Mondiale a Sănătății pacientele au fost clasificate în: gravide cu greutate subponderală (IMC<19kg/m²), gravide cu greutate normală (19 <IMC≤25 kg/m²), cu exces de greutate (25≤IMC≤30 kg/m²) și gravide obeze (IMC>30 kg/m²).

Analizând datele privind IMC în lotul nașterilor premature putem menționa că femeile normoponderale au fost semnificativ mai multe 183 (46,4%), decât cele subponderale 37 (9,4%), obeze 78 (19,8%) și cele cu exces de greutate 96 (24,4%).

Totodată, analizând frecvența NP la diferite termene de sarcină în funcție de IMC, putem menționa că femeile subponderale au născut în medie mai frecvent la termene de până la 32 săpt. (12,3±9,48), pe când cele obeze la termenul de 34-36⁺⁶ săpt. (22,8±5,99).

Deoarece supraviețuirea nou-născuților prematuri depinde în marea măsură de termenul la care a survenit nașterea, am apreciat incidența NP în diferite vârste de sarcină (fig. 1).

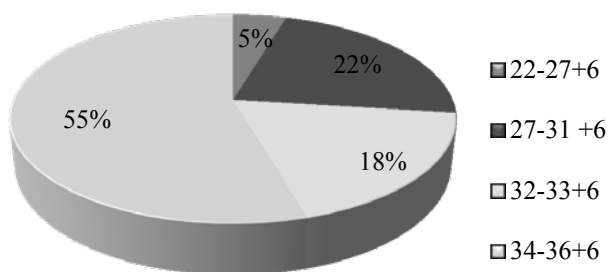


Fig 1. Repartizarea pacientelor incluse în studiu în funcție de termenul de sarcină

Conform acestor date, majoritatea NP (55%) din studiul nostru au avut loc între 34 și 37 săptămâni de gestație, cu un număr mai mic de nașteri care apar la vârste timpurii de gestație. În 5% cazuri nașterile s-au finalizat la un termen extrem de prematur (22-27⁺⁶ de săpt.). Cu toate acestea, ponderea NP până la 34 săpt. rămâne a fi destul de mare, constituind 45%, comparativ cu datele prezentate de unele țări europene (aproximativ 30%).

Cercetările științifice pe plan mondial legate de studierea factorilor de risc asociați cu NP au cunoscut o dezvoltare laborioasă în ultimul timp ca urmare a unei tendințe generale de creștere a numărului de nașteri

la termene sub 37 săptămâni. [3]. Cu toate acestea, cercetările cu privire la cauzele asociate cu nașterea prematură în Republica Moldova sunt limitate.

De aceea, noi ne-am propus să analizăm factorii

de risc pentru nașterea prematură, folosind datele acumulate în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. Acest studiu oferă o oportunitate de a aprecia impactul factorilor de risc privind apariția nașterii premature.

Tabelul 4. Analiza univariabilă a factorilor de risc din anamneză asociați cu nașterea prematură (OR)

Nr. crt.	Variabile	NP			
		OR ₁ (95%CI)	OR ₂ (95%CI)	OR ₃ (95%CI)	OR ₄ (95%CI)
I. Anamneza					
Paritatea					
1.	0	1,47 (1,06-2,04)	1,40 (0,87-2,27)	1,57 (0,90-2,75)	1,44(0,98-2,11)
2.	1	0,70 (0,50-0,99)	0,70 (0,41-1,17)	0,82 (0,46-1,48)	0,68 (0,45-1,03)
3.	2	0,89 (0,52-1,54)	1,13 (0,53-2,40)	0,47 (0,13-1,47)	0,92 (0,49-1,73)
4.	≥3	0,87 (0,41-1,88)	0,68 (0,18-2,27)	0,74 (0,16-2,85)	1,02(0,43-2,40)
5.	Uter cicatriceal (o/c)	1,42 (0,69-2,96)	1,12 (0,37-3,27)	1,37 (0,41-4,32)	1,60 (0,72-3,59)
6.	Nașteri premature	4,17 (1,65-11,19)	0,80 (0,11-4,46)	7,36 (2,40-23,41)	4,97 (1,87-13,92)
II. Complicații în sarcina actuală					
1.	Anemie	0,95 (0,68-1,33)	1,19 (0,73-1,95)	0,83 (0,48-1,45)	0,93 (0,63-1,36)
2.	Hipertensiune cronică	1,98 (0,66-6,31)	2,48 (0,61-10,11)	0,69 (0,03-6,25)	2,18 (0,66-7,61)
3.	HIS	1,05 (0,40-2,82)	0,59 (0,09-3,08)		1,66 (0,61-4,63)
4.	Preeclampsie	7,31 (2,98-19,11)	6,84 (2,39-20,44)	8,99 (3,02-27,83)	6,99 (2,71-19,08)
5.	Pielonefrite	1,23 (0,80-1,90)	1,04 (0,54-1,97)	1,31 (0,64-2,64)	1,30 (0,80-2,14)
6.	Bacteriurie asimptomatică	1,16 (0,47-1,43)	1,93 (0,63-5,86)		1,19 (0,43-3,35)
7.	Sarcină indusă	2,09 (0,96-4,65)	2,55 (0,95-6,88)	1,05 (0,22-4,29)	2,24 (0,95-5,34)
8.	Iminentă de NP	6,92 (3,76-12,96)	6,18 (2,95-13,07)	5,63 (2,49-12,85)	7,79 (4,09-15,08)
9.	Infertilitate	1,66 (0,75-3,77)	1,21 (0,35-3,980)	0,34 (0,02-2,64)	2,38 (1,02-5,62)
10.	Rh neg.	2,51 (1,21-5,29)	1,57 (0,53-4,52)	2,35 (0,79-6,88)	3,05 (1,40-6,76)
11.	Patologia gl. tiroide	1,08 (0,36-3,39)	0,80 (0,11-4,46)	1,78 (0,34-8,26)	0,99 (0,26-3,71)
12.	Diabet zaharat	5,01 (1,09-31,96)	2,43 (0,24-24,49)	9,30 (1,56-70,90)	4,89 (0,95-33,69)

OR₁ – riscul relativ estimat al factorilor asociați cu nașterea prematură (22-36⁺⁶ săpt.) vs nașterea la termen.

OR₂ – riscul relativ estimat al factorilor asociați cu nașterea prematură (22-31⁺⁶ săpt.) vs nașterea la termen.

OR₃ – riscul relativ estimat al factorilor asociați cu nașterea prematură (32-33⁺⁶ săpt.) vs nașterea la termen.

OR₄ – riscul relativ estimat al factorilor asociați cu nașterea prematură (34-36⁺⁶ săpt.) vs nașterea la termen

Reieșind din cele expuse, studiul nostru a fost axat pe analiza factorilor de risc implicați în declanșarea travaliului

premat. Variabilele referitoare la nașterea prematură au fost împărțite în două grupe, care rezultă din anamneza ginecologică și obstetricală, precum și stărilor referitoare la sarcina curentă.

Analiza univariată a diferitor stări materne asociate cu nașterea prematură este prezentată în tabelul 4.

Conform datelor anamnezei obstetricale și medicale constatăm, că avortul medical, sarcina extrauterină, anemia, HIS, pielonefrita, bacteriuria asimptomatică și patologia glandei tiroide nu sunt asociate cu risc semnificativ pentru nașterea prematură. Totodată, femeile cu naștere prematură în anamneză au risc sporit pentru naștere la termene sub 37 săptămâni (OR 4.17, 95% IC 1.65-11.19).

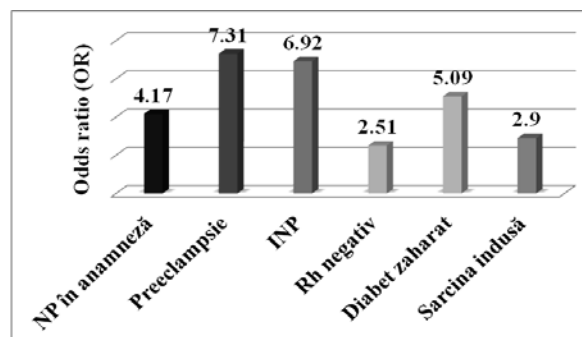


Fig. 2. Riscul relativ estimat al factorilor asociați cu nașterea prematură

De asemenea, asociații semnificative au fost observate între complicațiile obstetricale în timpul sarcinii actuale: preeclampsie - OR 7.31, 95% IC 2.98-19.11; iminență de naștere prematură - OR 6.92, 95% IC 3.76-12.96; Rh neg. - OR 2.51, 95% IC 1.21-5.29; diabet zaharat - OR 5.01, 95% IC 1.09-31.96; sarcina indusă - OR 2.09, 95% IC 0.96-4.65) și riscul nașterilor premature.

Luând în considerare analiza factorilor de risc ai prematurității este important de a se efectua în diferite grupuri de vârste gestaționale, am apreciat OR (riscul relativ estimat) al diferitor variabile în nașterile cu prematuritate severă între 22 și 31⁺⁶ săpt., în nașterile cu prematuritate moderată 32-33⁺⁶ săpt. și în nașterile premature aproape de termen între 34 și 36⁺⁶ săpt. Rezultatele analizei univariabile a factorilor de risc asociați cu nașterea prematură la diferite termene de sarcină (OR) sunt prezentate în figura 3.

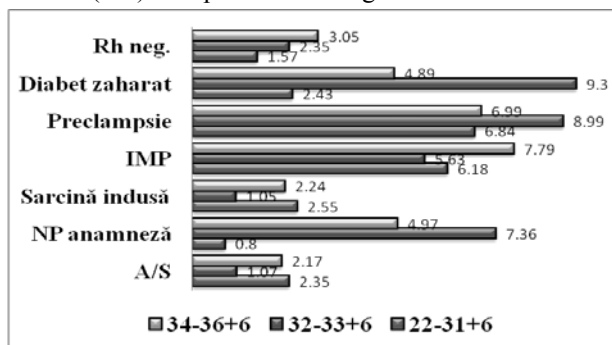


Fig. 3. Riscul relativ estimat al factorilor asociați cu nașterea prematură la diferite termene de gestație

Comparând influența factorilor de risc asupra nașterii premature la diferite termene de sarcină, putem menționa că avorturile spontane în anamneză și sarcina indusă au un risc mai mare pentru NP la termenul de 22-31⁺⁶ săpt. Nașterea prematură în anamneză, preeclampsia, diabetul zaharat prezintă risc mai mare pentru termenul de 32-33⁺⁶ săpt. Pacientele cu Rh negativ și la care sarcina prezintă este complicată cu iminență de naștere prematură au risc major de a naște la termenul de 34-36⁺⁶ săptămâni.

Mai multe studii au identificat vârsta tânără maternă ca un important factor de risc pentru nașterea înainte de termen. În studiul nostru pentru a determina dacă gravidele cu vârstă ≤ 18 ani și cele ≥ 35 ani au o probabilitate sporită de a naște înainte de termen am determinat riscul relativ estimat pentru aceste categorii de vârstă, (tab.5)

Tabelul 5. Vârsta ca factor de risc în NP

Nr. crt.	Vârsta, ani	NP, lot bază		NT, lot control		p	OR	95%, CI
		n	%	n	%			
1.	<19	19	4,8	5	2,0	0,05	2,5	0,88-7,85
2.	≥ 35	56	14,2	4	1,6	<0,001	6,9	2,79-18,02

Datele prezentate în tabelul 5 scot în evidență faptul că vârsta mamei ≤ 18 ani este asociată cu un risc semnificativ ($p=0,05$) de 2,5 mai mare de naștere prematură, de asemenea și vârsta ≥ 35 ani este asociată cu risc crescut al nașterii premature, OR constituind 6,88,

95%, CI 2,79-18,02. Acest rezultat este în concordanță și cu datele prezentate în alte studii.

Concluzii

- În baza rezultatelor studiului efectuat putem concluziona că majoritatea NP (55%) au loc între 34 și 37 s.g.
- Analiza particularităților sociodemografice și clinice au permis identificarea gravidelor care au o probabilitate mai mare de a naște înainte de 36⁺⁶ săptămâni.
- În studiul nostru am atestat un număr mai mic de nașteri produse la vârste timpurii de gestație. Ponderele NP până la 34 s.g. rămâne a fi destul de mare constituind 45%.
- Adolescencele (< 19 ani), nasc mai frecvent la termene de sarcină cu prematuritate severă - ≤ 32 s.g. (14,1%).
- Femeile subponderale mai frecvent nasc prematur la termene medii de până la 32 săpt. (12,3 \pm 9,48), pe când cele obeze la termenul de 34-36⁺⁶ săpt. (22,8 \pm 5,99).
- În nașterile premature examinate asociații semnificative cu complicațiile obstetricale în timpul sarcinii actuale au fost următoarele: preeclampsie - OR 7.31, 95% IC 2.98-19.11; iminență de naștere prematură - OR 6.92, 95% IC 3.76-12.96; diabet zaharat - OR 5.01, 95% IC 1.09-31.96; sarcină indusă - OR 2.09, 95% IC 0.96-4.65.

Bibliografie.

1. Aveyard P, Cheng KK, Manaseki S, et al. The risk of preterm delivery in women from different ethnic groups. BJOG. 2002;109:894-899
2. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD007235.
3. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006764
4. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine Tob Res. 2004;6:125-140.
5. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al; Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1913-1919.
6. Department of Health. Local data on pregnant women smoking at time of delivery. February 2010. <http://www.dh.gov.uk> (last accessed 1 September 2011).
7. Elimian A, Garry D, Figueroa R, et al. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007;110:26-30.
8. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labor. Green top guideline 1b. London: RCOG; 2002.

Iulia Grosu, V.Scurtu, R.Strătilă, Victoria Sacară.

DIAGNOSTICUL PRENATAL AL DISTROFIEI MUSCULARE DUCHENNE ȘI ATROFIEI MUSCULARE SPINALE PE PARCURSUL A 4 ANI ȘI EFICACITATEA METODOLOGIILOR DE DIAGNOSTIC EXISTENTE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general- dr. med. conf. univ. Ștefan Gațcan)
Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (director - dr. med. M.Strătilă)

SUMMARY

PRENATAL DIAGNOSIS OF MUSCULAR DYSTROPHY AND SPINAL MUSCULAR ATROPHY FOR LAST 4 YEARS AND EFFICIENCY OF PRESENT METHODOLOGY OF PRENATAL DIAGNOSIS IN R. OF MOLDOVA

Key words: prenatal diagnosis, PCR/RFLP, MPCR, markers, linkage, muscular dystrophy Duchenne/Becker, spinal muscular atrophy SMA, carrier, pregnancy, strategies, methods.

Introduction. Severity of hereditary diseases is already well known throughout the world. The monitoring and prevention of hereditary diseases are the current tasks of medical genetics and health. Prenatal diagnosis (PD) is one of the methods proposed to prevent the birth of children with congenital malformations incorrigible, monogenic and chromosomal pathologies. Muscular dystrophy Duchenne / Becker and spinal muscular atrophy are neuromuscular hereditary X-linked and respectively autosomal recessive disorders and that are frequently encountered in Moldova and can be detected through prenatal diagnosis.

Materials and methods. The research was held in the scientific department of the Centre for Reproductive Health and Medical Genetics, Laboratory of Human Molecular Genetics. After medico-genetic consultation pregnant women who are at risk of having a pregnancy affected by a hereditary disease, namely Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD/B) and spinal muscular atrophy (SMA) undergo prenatal diagnosis (PD), which Moldova is achieved by methods such as multiplex PCR, PCR / RFLP, the primer sets specific and polymorphic sites.

Purpose. Purpose of the work is to present data of prenatal diagnosis of neuromuscular disorders with high frequency in Moldova during the last four years.

Results. In total were performed 14 prenatal diagnoses: 9 - DMD/B and 5 for SMA during 2011-2014. Making the prenatal diagnosis of DMD/B and SMA has allowed the direct analysis of deletions or RFLP test and were detected 4 affected fetuses, 3 of them were with DMD / B and 1 with SMA. Have been analyzed the strategies for prenatal diagnosis of these diseases in different countries and methods of them.

Conclusions. Prenatal diagnosis is an important strategy and an effective way to prevent the birth of children with hereditary monogene diseases in families at risk. This strategy applies to all populations, but with different methodologies. The methods of modern molecular genetic prenatal diagnosis raise the efficiency and precision to 98%. Efficiency of prenatal diagnosis in Moldova is 71,4%. Analyzing different diagnostic methods used in the world was proposed the method which will be better implemented in Moldova.

РЕЗЮМЕ

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ И СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 ГОДА И ЭФФЕКТИВНОСТИ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ МЕТОДОЛОГИИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Ключевые слова: пренатальная диагностика, ПЦР/ПДРФ, МПЦР, маркеры, сцепление, Миодистрофия Дюшенна/Беккера (МДД/Б), спинальная мышечная атрофия (СМА), носительство, беременность, стратегии, методы.

Введение. Тяжесть наследственных заболеваний хорошо известна во всем мире. Лечебно-диагностические стратегии и методы анализируются и затем ставятся акценты в их развитии. Ключевой особенностью является неравномерного их распределение. Мониторинг и предотвращение наследственных заболеваний являются текущими задачами медицинской генетики. Пренатальная диагностика (ПД) является главным методом предотвращения рождения детей с моногенной и хромосомной патологии. Миодистрофия Дюшенна / Беккера и спинальная мышечная атрофия являются наследственными нервно-мышечными болезнями, которые часто встречаются в Р. Молдова и проведение ПД этих заболеваний возможно в нашей стране.

Материалы и методы. Исследования проводились в научном отделе Центра Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики, в лаборатории молекулярной генетики человека. После медико-генетического консультирования беременных женщин с высоким риском наследственных болезней, а именно МДД/Б и СМА проводится ПД. Мультиплексная ПЦР и анализ сцепления (ПЦР- ПДРФ) используются в Республике Молдова.

Цель. Анализ результатов пренатальной диагностики, проведенных за последние четыре года в Лаборатории молекулярной генетики человека и оценка эффективности ПД в РМ.

Результаты. В течение 2011-2014г. было сделано 14 пренатальных диагностических тестов: 9ПД на МДД/Б и 5 на СМА. Используя прямой поиск протяженных делеций методом МПЦР и анализ сцепления (ПЦР- ПДРФ) позволило выявить 4 плода с наследственными болезнями: 3 плода с МДД/Б и одного с СМА. Проанализировано стратегии и методы ПД, использующиеся в разных странах в настоящее время и проведен анализ эффективности применения существующих методов ПД в РМ. Эффективность составляет 71,4%.

Выводы. Пренатальная диагностика является важной стратегией и эффективным способом предотвратить рождение детей с наследственными моногенными заболеваниями. Стратегия ПД применяется во многих популяциях, но с использованием различных методов. Применение молекулярно-генетических методов при современной ПД повышает эффективность и точность до 98% по данным литературы, но эффективность ПД в РМ составляет 71,4%. Предложены современные молекулярно-генетические методы ПД, которые повысят эффективность и точность ПД.

Introducere. Distrofia musculară Duchenne/Becker (DMD/B)) și atrofia musculară spinală (SMA) sunt boli severe neuromusculare, monogenice, care au o incidență crescută în populația R.Moldova[9] și în lume[7]. DMD/B boală cu transmitere X-linkată recisiv, de obicei este clinic diagnosticată până la vârsta de 5-6 ani, vârsta medie de supraviețuire este de 25 ani. Incidența DMD este de aproximativ 1 la 3500 de băieți născuți (Tabel nr.1), iar distrofia musculară Becker (BMD), o variantă mai ușoară de DMD, are o incidență de 1 la 18 450 bărbați. În Moldova distrofia musculară progresivă s-a înregistrat la 412 pacienți, cu frecvența de 11,5 cazuri la 100 000 locuitori. Bolile ereditare din acest grup reprezintă 46% și includ pseudohipertrofia X-linkată, centura membrilor autozomale. În subgrupul de miodistrofie X-linkată, pseudohipertrofia se întâlnește cel mai des la copii, și mai apoi progresează la forma Duchenne/Becker(204 familii- 234 bolnavi) cu frecvența 6,11 la 100 000 locuitori. [9] Mutații de novo reprezintă o treime din pacienții DMD [13, Chamberlain].

Atrofia musculară spinală (SMA) este o maladie transmisă autozomal recisiv ce provoacă decesul unui copil cu o incidență raportată de circa 1 la 10 000 de nou-născuți vii [12]. Aproximativ 10-16 din fiecare 100,000 copii se nasc cu SMA.[6] Amiotrofia spinală s-a înregistrat la 137 de pacienți din 106 familii. Răspîndirea în populația Moldovei constituie 3,8 cazuri la 100 000 oameni. Frecvența bolilor ereditare neuromusculare este de 15%. În 97,1% din observații, putem presupune modul autozomal-recesiv de moștenire, iar în 2,9% modelul autozomal-dominant (s-a confirmat la nivel molecular) [9].

În cazul acestor boli importanța prevenirii apariției lor este mult accentuată, deoarece nici un tratament curativ nu este disponibil momentan. Femeilor ce prezintă risc li se poate oferi consultație genetică și teste în baza cărora se poate determina dacă ele sunt purtătoare de mutație sau nu. Opțiuni pentru femeile purtătoare sunt diagnosticul prenatal, diagnosticul genetic în cazul preimplantării sau folosirea unui ovul de donator. În articolul de față vom vorbi în special despre diagnosticul prenatal al acestor 2 maladii, despre etapele realizării, eficiența și necesitatea schimbării atitudinii populației și a medicilor în scopul realizării acestui pas.

Diagnosticul prenatal (DPN) este un act medical

complex, înalt informativ, care permite depistarea a numeroase anomalii congenitale și boli genetice în cursul vieții fetale. Acest serviciu este realizat corect numai printr-o strânsă colaborare multidisciplinară, în care medicul genetician are un rol esențial în evaluare, diagnostic și sfat genetic [5].

Anual în lume se nasc peste 2 milioane de copii cu maladii ereditare. Mai mult de jumătate din ei vor muri în primii ani de viață sau vor deveni invalizi. Ceilalți vor necesita îngrijire medicală și socială permanentă [9].

Tabelul 1

Datele epidemiologice din diferite părți ale lumii pentru DMD [7].

Populația	Date
Canadiană	1 : 4700 băieți născuți în perioada 1969 - 2008 ²
Americană	Rata prevalenței nașterii: 1 în 3,500 (2.9 la 10,000) băieți născuți ³
Europeană	11.99×10^{-5} băieți născuți vii din 1977 până în 1990 ⁴
Japoneză	Rata de incidență: 29.2×10^{-5} , rata de prevalență: 6.72×10^{-5} ⁵

Obiectivele principale ale diagnosticului prenatal sunt:

- Prezentarea viitorilor părinți a unei informații detaliate în privința riscului de a se naște un copil bolnav
- În cazul unui risc crescut- informarea părinților despre posibila neceitate de a întrerupe sarcina și urmările deciziei luate-întreruperea sarcinii sau nașterea unui copil bolnav
- Asigurarea diagnosticului timpuriu al unei patologii intrauterine și a unei tactici optime de gestionare a sarcinii
- Determinarea prognozei sănătății viitorilor copii [10].

Identificarea unui cuplu „la risc“ de a avea un copil afectat de o boală genetică sau de o anomalie cromozomială necesită luarea în discuție a următoarelor situații (Galjaard H, 1980; Milunsky A, 1979):

• **Situații cu risc scăzut (mai mic sau egal cu 1/100)**

- Femeie cu vârsta de 38 de ani sau mai mică
- Cupluri care au avut anterior un copil cu trisomie primară (trisomie 13, trisomie 18, trisomie 21)
- Cupluri cu grad primar de rudenie ce au avut un defect al tubului neural.

• **Situații cu risc moderat (1/20-1/100)**

- Mame cu vârsta de 39 de ani sau mai mare
- Toți care sunt „purtători“ ai unei translocații (ex: D/G

sau G/G)

- Copil anterior cu un defect de închidere a SNC
- Cazuri în care fiecare părinte este purtător al unei boli autozomal-recesive

• **Situații cu risc crescut (1/20 sau peste)**

- Ambii părinți sunt „purtători“ ai unor boli autozomal-recesive
- Unul din părinți este purtător de o boală autozomal dominantă
- Părinții au avut 2 copii cu defect de închidere a SNC
- Mama este „purtătoare“ a unei boli recesive X-linkate(DMD; SMA)
- Fiecare părinte este un „purtător” balansat deleție-inserție [11].

Scopul prezentei lucrări date este de a analiza rezultatele diagnosticului prenatal obținute în Laboratorul de Genetică Moleculară Umană din cadrul Centrului de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală în diagnosticul patologiilor neuromusculare cu frecvență sporită în Republica Moldova, pe parcursul a ultimilor 4 ani.

Materiale și metode. În materialul prezentat noi vom releva anume analizele molecular-genetice ce se întreprind în cazul riscului de a se naște un copil afectat de distrofia musculară Dushenne sau amiotrofia musculara spinală. În urma consultului medicului genetician și deciziei de a realiza procedura de diagnostic prenatal urmează parcurgerea anumitor etape și întocmirea metodelor de diagnostic.

Grupul de studiu. Studiul a fost efectuat în cadrul departamentului științific al IMSP Institutul Mamei și Copilului, în Laboratorul de Genetică Moleculară Umană. Persoanele care au fost supuse diagnosticului prenatal molecular-genetic sunt femei în familia cărora s-a născut un copil bolnav de miotrofia Dushenne (nepoți, frați) sau cele care au născut un copil bolnav (SMA și DMD) și prezintă risc crescut de a naște copii cu aceste maladii.

Amniocenteza (AC) o puncție amniotică ce poate fi făcută începând cu săptămâna 16 -17 de sarcină (trimestrul al II-lea). După datele aflate la dispoziție până în prezent, riscul de avort după o amniocenteză făcută înainte de săptămâna a 16-a este prea mare. După prelevarea probei, recipientele care o conțin se închid ermetic, se marchează și se trimit la laborator pentru testare și se face din nou ecografie. Complexitatea și numărul analizelor la care sunt supuse celulele și lichidul amniotic sunt impuse de riscul fiecărei sarcini în parte [5].

ADN-ul genomic se extrage după kit-uri specializate (QiAamp DNA Mini kit, Germania) din amniocitele recoltate prin metoda invazivă-amniocenteza și din sângele periferic de la membrii familiilor [14].

Analiza genetică. Din cauza materialului genetic redus ce se poate obține din lichidul amniotic se folosesc metode mai sensibile, ca reacția lanțului de polimerază (PCR), care este o metodă in vitro folosită pentru determinarea sintezei enzimatică a secvențelor specifice de ADN putând pune

astfel în evidență o varietate de dezordini genetice, precum distrofia musculară Duchenne, SMA, etc. Variante diverse ale acestei metode permit identificarea rapidă, eficientă a mutațiilor și studiarea ADN-polimorfismelor [14].

O etapă-cheie a diagnosticului prenatal o reprezintă determinarea genului fătului, care de asemenea se poate stabili prin metoda PCR și anume amplificarea regiunilor specifice ale factorului de azoospermie (AZF a, AZF b și AZF c).

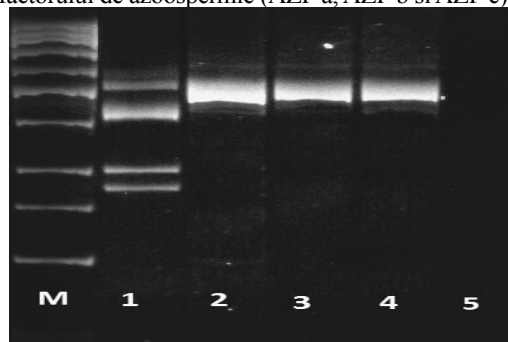


Figura 1: Electroforegrama analizei determinării genului fătului. M- marker O'GeneRuler DNA Ladder; 100-1000 pb(Thermo scientific); 1- control feminin; 2- control masculin; 3,4 – ADN fetal(masculin); 5- control negativ(H₂O)

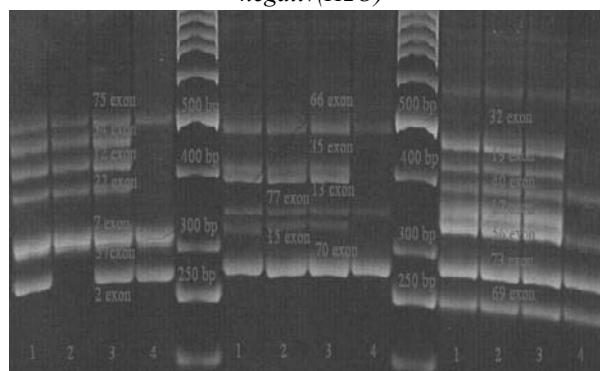


Figura 2: Electroforegrama analizei MPCR a genei distrofinei Track 1,3 – norma; track 2 – deleția exonului 2; track 3 – deleția exonilor 12-35.

Pentru diagnosticul direct al DMD/B s-a realizat PCR multiplex cu primeri specifici de căutare a delețiilor extinse în gena distrofinei (seturile de primeri după Ashton)[2]. Analiza a cuprins 20 exoni { 1,3,4,6,9,17,19,29,31,40,42,43,44,45,47,48,50,51,53,60} (Figura 2). ADN-ul genomic a fost amplificat utilizând polimeraza Dream Taq ("Fermentas", USA), la termocicluul Eppendorf MastercyclerPro (Germania) sub condițiile protocolului standart: denaturare inițială la 95°C 5 minute, 35 cicluri: 94°C 30 secunde, 59°C 45 secunde, 72°C 50 secunde și elongația finală la 72°C 5 minute.

Pentru reacția RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisms) a locusurilor pERT87-8 și pERT8715 s-a utilizat enzima TaqI pentru a restricționa producția de amplificare timp de 2 ore la 65°C.



Ladder, 100-1000 pb (Thermo scientific); A-amplicon; 1-mama probantului DMD, 2-bolnav DMD, probant; 3-ADN fetal; 4-tatal probantului DMD

Pentru diagnosticul direct al SMA a fost realizat PCR-RFLP cu primeri specifici exonilor 7 și 8 din gena SMN, iar ampliconii au fost restricționați timp de 3 ore la 37°C cu enzima EcoRV pentru exonul 7 și respectiv 3 ore la 65°C cu enzima BseNI pentru exonul 8.

Verificarea produșilor de reacție s-a efectuat prin electroforeză în gel de PAAG (7.5%/4 ore -pentru produșii SMA și polimorfismele pERT87; 8%/17ore- pentru produșii MPCR) cu fotodocumentarea rezultatelor la sistemul de vizualizare UVITEC Cambridge.

Rezultate și discuții. În Republica Moldova diagnosticul maladiilor ereditare neuromusculare și diagnosticul prenatal al acestora se bazează pe metode ca PCR, mPCR, RFLP, electroforeza ce pot detecta mutațiile punctiforme, delețiile sau mutații ce afectează splicing-ul, de exemplu pentru distrofia musculară Duchenne (DMD) sau pentru amiotrofia musculară spinală (SMA) [8].

În perioada 2011-2014 în R.Moldova au fost efectuate 13 diagnostice prenatale conform celor 2 abordări de DP existente:

1. *Diagnostic direct*-bazat pe identificarea nemijlocită a mutațiilor în gena de interes-are o precizie pînă la 100%, nu necesită prezența pacientului bolnav pentru DP și analiza informativității familiei. Este util pentru identificarea mutațiilor majore, are o valoare de diagnostic

mare, dar nu și în cazul mutațiilor minore (sporadice) [13].

2. *Diagnostic indirect*-are la bază analiza site-urilor polimorfice intra- și intergenice. Condiția esențială pentru acest tip de diagnostic este prezența copilului bolnav și/sau posibilitatea investigării ADN-ului său. Determinarea informativității presupune identificarea site-ului polimorfic ce poate fi utilizat ca marker molecular pentru discriminarea alelelor mutante de cele normale. În cazul patologieilor autozomal-recesive; părinții vor fi heterozigoți după acest polimorfism, iar bolnavul-homozigot [14].

Heterozigotivitatea după polimorfisme moleculare determină informativitatea familiei cu risc crescut de naștere a unui copil bolnav. În funcție de amplasarea alelică a markerilor pe cromozomii omologi la pacient și părinții săi, familia poate fi pe deplin informativă, parțial informativă și neinformativă. Metoda indirectă are avantajul diagnosticului fără a identifica mutația în gena respectivă, dar este imposibilă în absența copilului bolnav, întrucît nu e determinată alela polimorfă cu care e linkată gena mutantă [14].

Fiecare diagnostic prenatal se soldează cu 2 opțiuni finale (naștere, întrerupere de sarcină). Astfel, în perioada 2011-2014 au fost realizate un nr de 14 de diagnostice prenatale moleculare genetice a 2 boli și anume a anomaliilor monogenice, X-linkate și respectiv autozomal-recesive: miotrofia Duchenne și amiotrofia musculară spinală.

În scopul realizării efective a analizei ADN și economiei reactivelor utilizate prima etapă de diagnostic prenatal al DMD este determinarea genului [14]. În cazul patologieilor X-linkate analizele ulterioare sunt realizate pentru feteșii masculini. Însă în R. Moldova diagnosticul molecular-genetic este efectuat atît pentru feteșii de gen masculin cît și pentru cei de gen feminin pentru stabilirea purtătorilor heterozigoți [14].

Astfel, analizând datele obținute, din 9 DP efectuate în această perioadă pentru DMD s-a determinat că 6 feteșii sunt de gen feminin și 3 de gen masculin. 2 din feteșii masculini sunt afectați de maladie și în cazul dat s-a realizat întrerupere de sarcină-astfel a avut loc prevenirea nașterii unor copii bolnavi (Tabelul 2).

Tabelul 2

Datele rezultatelor diagnosticului prenatal pe perioada 2011-2014 pentru DMD

MDD	Număr pacienți	Rezultate			Diagnostic	
		MPCR	RFLP pERT87-8/ pERT87-15	Fetal Sex	Prenatal	Postnatal
2011	1	N	A2/A2 (alela mutantă)	46XY	afectat	întrerupere sarcină
	2	n/a	A1A2/A1A2 (alela heterozigotă)	46XX	purtător	naștere
2012	1	N	A2/ A2 (alela mutantă)	46XY	afectat	întrerupere sarcină
	2	n/a	A2/A2 (informativă)	46XX	purtător	naștere
	3	n/a	A2/A1A2 (informativă 17)	46XX	purtător	naștere
2013	1	N	A1/A2 (informativă)	46XY	neafectat	naștere
2014	1	n/a	A2/A2	46XX	purtător	naștere
	2	N	A2/A2 (informativă)	46XY	afectat	întrerupere sarcină
	3	n/a	A1A2/A1A2 (informativă)	46 XX	purtător	naștere

Notă: n/a nu a fost efectuat; XX gen feminin; XY gen masculin; N absența delețiilor; A1, A2 alele ale polimorfismelor

Astfel, pe parcursul a 4 ani faptul că feții sunt purtători de mutație s-a depistat prin diagnosticul indirect al polimorfismelor, diagnosticul direct, prin mPCR, nu a arătat deleții evidente, aceasta ne vorbește despre faptul că DMD poate fi cauzată și de duplicații, mutații punctiforme ș.a.

Astfel de patologii nu pot fi depistate prin mPCR.

Analizând experiența țărilor străine în ceea ce ține de DP al DMD (Tabelul 3) și posibilitatea utilizării diferitor metode, noi propunem creșterea efectivității și exactității acestui diagnostic prin utilizarea secvențierii genei distrofinei.

Tabelul 3

Strategii de diagnostic în diferite populații

Populația	Protocol de diagnostic	Discuții
Indiană	Analiza lipidelor din serul pacienților DMD bazată pe rezoluția mare a NMR	Concentrația colesterolului liber și a esterilor colesterolului este semnificativ mai crescută la pacienții cu Duchenne în comparație cu subiecții sănătoși. Aceste date sunt importante pentru diagnosticul DMD, mai ales când diagnosticul genetic nu se reușește.
Americană	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) urmată de Single condition amplification/internal primer sequencing (SCAIP)	Delețiile și duplicațiile ce nu sunt depistate prin MLPA se supun analizei mai sensibile SCAIP ce poate detecta mutații punctiforme.
Chineză	MLPA combinat cu mPCR și/sau analiza de linkage	MLPA detectează 10 mutații ce nu se observă prin mPCR. Protocolul oferă diagnosticul a 70-80% din toate cazurile menționate
Americană	Hibridizare genomică comparativă de înaltă rezoluție plus microarray	O metodă sensibilă și rapidă de diagnostic.
Europeană	Fluorescence multiplex quantitative PCR followed by Conformation sensitive capillary electrophoresis	Este aplicabilă pentru gene de marimi mari, în special pentru mutații necunoscute, heterogene.
Italiană	Log-PCR ,	Protocol neinvaziv, senzitiv, cu celțuiele efective, ce detectează mai mult de 85% din mutațiile genice.
Suedeză	Hibridizarea fluorescentă in situ interfazică. (FISH) se utilizează ca analizăutilizând un singur nucleu din blastomeric pentru detecția delețiilor	Detectă embrionii purtători, împreună cu cei afectați și neafectați
Olandeză	Scanarea semiautomată a gelului de electroforeză cu gradient de denaturare (DGGE) împreună cu PCR, ce acoperă 95 de ampliconi	Schimbări subtile în procesul de codificare și splicing a purtătorilor ce nu au deleții largi sau duplicații. Astfel s-au depistat 15 mutații unice.
Multicentrică [americană și olandeză]	Electroforeza gelului de denaturarea de înaltă performanță și secvențierea directă	S-a efectuat screeningul 86 de ampliconi ai genei distrofinei. Se permite depistarea majorității schimbărilor în structura genei cum ar fi: deleții, duplicații, mutații punctiforme și alte restructurări.

Pentru DP al SMA nu este nevoie de determinarea genului, deoarece ea este o maladie autozomal-recisivă, în cazul ei se cere căutarea directă a delețiilor exonilor 7 și 8 ai genei SMN. În peste 95% din cazuri această boală este determinată de anomalii ale genei SMN1 (Survival Motor Neuron 1), ce antrenează un deficit major al proteinei SMN1. Persoanele cu SMA sunt fie homozigote pentru deleția exonului 7 din SMN1 ($\Delta 7$ SMN1), fie heterozigoți compuși pentru $\Delta 7$ SMN1 și o mutație intragenică a SMN1. Deleția copieii telomerice a SMN (SMN1) este

direct implicată în SMA, deoarece absența exonului 7 sau a exonilor 7 și 8 este detectabilă la mai mult de 95% din persoanele afectate, indiferent de forma clinică de manifestare. La pacienții cu mutații, aproximativ 70-80% din produsul genei SMN este sub forma proteinei trunchiate. Toți pacienții cu atrofi musculară spinală păstrează cel puțin o copie a SMN2, însă aceasta este capabilă să genereze doar 10% din cantitatea de SMN full-length necesară, comparativ cu SMN1. Din 5 DP efectuate, doar un făt a fost depistat ca fiind afectat (Tabel 4), restul feților fiind sănătoși.

Tabelul 4

Datele rezultatelor diagnosticului prenatal al SMA pe perioada 2012-2014 în RM

SMA	Rezultate		Diagnostic	
	Nr	RFLP	Prenatal	Postnatal
2012	1	del exon 7; 8	afectat	întrerupere sarcina
	2	N	sănătos	naștere
2013	3	N	sănătos	naștere
	4	N	sănătos	naștere
2014	5	N	sănătos	naștere

Datele din literatura de specialitate arată că implementarea metodelor molecular-genetice de DP contemporan are o eficacitate de 98 %. Conform datelor noastre, eficacitatea DP în R. Moldova a acestor 2 maladii ereditare este de 71,4%.

Conform tabelelor noi atenționăm că numărul de femei supuse DP diferă de la an (2 în 2011) la an (7 în 2014) însă cu trecerea timpului se observă un nivel de informare ridicat și o atitudine mai responsabilă a femeilor însărcinate. Acest fapt se datorează atât activității intense a medicilor, a întregului sistem medical, posibilității de a oferi tuturor persoanelor de orice nivel social a unei consultații cât și interesului familiilor de a avea un copil sănătos.

Diagnosticul prenatal pentru ambele afecțiuni se face în mod standard, conform consultului genetic deoarece la momentul actual nu este posibil de a prezice dacă o femeie însărcinată ce este heterozigotă după o mutație va prezenta sau nu anumite semne ale afecțiunii[7]

În alte țări, ca și în țara noastră, diagnosticul prenatal al acestor patologii este privit ca o șansă de a crea o populație sănătoasă și de a scădea nivelul de naștere a copiilor grav bolnavi, care pot fi aproximativ ½ din copiii analizați, în familiile cu risc crescut[13].

O serie de alte metode și strategii au fost concepute pentru a include detectarea delețiilor mici sau inserțiilor, detectarea mutațiilor ce cauzează DMD și SMA și pentru a ameliora sensibilitatea testului de diagnostic. Metodele utilizate pentru analizele molecular-genetice în diagnosticul prenatal diferă de la o populație la alta, de la o etnie la alta. Diferențele depind de nivelul economic al țării, de religie și politică. Cu toate acestea, multe din aceste tehnici au limite. De exemplu, hibridizarea probelor prin amplificarea multiplexă (MAPH) pe lângă faptul că e simplă și efektivă, necesită o cantitate mare de ADN, iar tehnic este o procedură laborioasă. FISH, CA-analiza repetată a markerilor și QPCR sunt valabile în cazul confirmării persoanelor purtătoare de mutație, însă nu sunt efective pentru screeningul direct al pacienților.

Mai mult, alte metode cum ar fi SSCP (DOVAM-S) și SCALP sunt îndelungate, laborioase și nu pot detecta cu precizie duplicațiile. De asemenea, testul ce determină dacă o femeie este purtătoare este dificil în cazul în care băiatul afectat nu este disponibil (în cazul midistrofiei Duchenne). La rândul ei tehnica PTT pentru diagnosticul de purtător de mutație are limite practice.

Concluzii

1. Diagnosticul prenatal este o strategie importantă și o modalitate eficientă de prevenire a nașterii copiilor cu patologii ereditare monogenice în familia din grupul de risc.
2. Aplicarea metodelor molecular-genetice moderne sporește eficacitatea și precizia diagnosticului prenatal, permite scăderea nașterilor copiilor bolnavi cu SMA și DMD.
3. Datorită activității Laboratorului de Genetică Moleculară Umană pe parcursul ultimilor 4 ani s-a reușit nașterea a 10 copii sănătoși.
4. Eficiența DP în R. Moldova este de 71,4%. Pentru o eficiență mai înaltă se propune implementarea metodelor mai exacte de diagnostic.

5. Dezvoltarea și implementarea metodelor contemporane de diagnostic molecular-genetic în Republica Moldova îmbunătățește asistența genetică, contribuie la ameliorarea calității diagnosticului prenatal.

Bibliografie

1. **Joanne Traeger-Synodinos** Real-time PCR for prenatal and preimplantation genetic diagnosis of monogenic diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, Volume 27, Issue 2, Pages 176-191
2. **Alan EH Emery** *The muscular dystrophies*. *The Lancet*, Volume 359, Issue 9307, Pages 687-695
3. **Stylianou E. Antonarakis, John A. Phillips III** *Genetic diseases: Diagnosis by restriction endonuclease analysis*. Original Research Article *The Journal of Pediatrics*, Volume 100, Issue 6, June 1982, Pages 845-856, Haig H. Kazazian Jr
4. <http://www.patient.co.uk/doctor/duchenne-muscular-dystrophy#>
5. <http://sheddoctor.wordpress.com/2008/07/11/diagnostic-prenatal/>
6. <http://www.childrenshospital.org/health-topics/conditions/spinal-muscular-atrophy-sma>
7. **Dr. Mugdha**, *Genetic etiology and Diagnostic strategies for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A 2012 update*. *Indian Journal of Basic & Applied Medical Research*; December 2012: Issue-5, Vol.-2, P. 357-369. Potnis-Lele Department of Genetics, Immunology, Biochemistry and Nutrition, Maharashtra University of Health Sciences, 3rd Floor, Aundh Civil Hospital, Aundh, Pune – 411027 Corresponding Author Address: mugdha@lele.com
8. **Shuko Harada and Bruce R. Korf** *Overview of Molecular Genetic Diagnosis*, University of Alabama at Birmingham. Birmingham, Alabama. *Current protocols in Hum. Genet.* 76:9.1.1-9.1.7. January 2013.
9. **Sacără V.** Analiza genetică a genei distrofinei la bărbații bolnavi și femeile purtătoare cu distrofie musculară Duchenne/Becker în Republica Moldova (1992-2012), *Buletin de perinatologie*, 2012, 3 (55), pp.29-35.
10. СПб ГУЗ **Диагностический центр (медико-генетический)**. *Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней*. Методические рекомендации.. Санкт-Петербург, 2009. ISBN 978-5-94869-073-5
11. **Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu** REVISTA ROMÂNĂ DE PEDIATRIE – VOLUMUL LVIII, NR. 4, 2009:322. *DIAGNOSTICUL PRENATAL* Prenatal diagnosis . Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București.
12. **Elaine A Sugarman1, Narasimhan Nagan***, Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of 472 400 specimens
13. **Apollonia TJM Helderman-van den Enden*,1,4, Kamlesh Madan1,** „An urgent need for a change in policy revealed by a study on prenatal testing for Duchenne muscular dystrophy” *European Journal of Human Genetics* (2013) 21, 21–26; doi:10.1038/ejhg.2012.101; published online 6 June 2012.
14. **Scurtu Vitalie**, Strătilă M., Sacără V. „Diagnosticul prenatal al patologiilor neuro-musculare frecvent întâlnite în Republica Moldova.” În: *Patologia malformativă neonatală*/ Maria Stamatina (coord), Petru Stratulat (coord).- Iași: Technopress, 2013. ISBN 978-606-687-022-1

Maria Manceva, I. Opalco, V. Pădure
**ANALIZA COMPARATIVĂ A UTILIZĂRII MIFEPRISTONULUI ȘI MISOPROSTOLULUI PENTRU
PREINDUCȚIA NAȘTERII PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI
(RDIUF)**

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

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE USE OF MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL FOR LABOR PREINDUCTION IN WOMEN WITH THE INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION (IUGR) AT PRETERM

Objective: This study was undertaken to compare the efficacy of Mifepristone and Misoprostol for labor preinduction in women with the Intrauterine Growth Retardation Syndrome (IUGRS) at 22 – 36⁺⁶ weeks' gestational age.

Study design: 224 women with (IUGRS) were divided into 2 groups: I – 60 subjects were assigned to receive Mifepristone, II- 82 subjects received Misoprostol, while 82 women from the control group were in spontaneous labor.

Results: the data of cervical ripening in the main treatment group was higher (the median Bishop score was 5,9±0,2) than in the other treatment group (the median Bishop score was 5,4±0,15), $t= 2,23$, $p<0,05$.

Caesarean sections were performed in 5% of mifepristone-treated women, in 27,17% of misoprostol-treated subjects and in 4,88% of women in spontaneous labor ($RR=0,98$, $0,41<RR<-2,37$, $p>0,05$).

Conclusion: Mifepristone is more effective for labor induction than Misoprostol and there were less caesarean births and fetal distress in the mifepristone-treated group than in the misoprostol-treated group.

РЕЗЮМЕ

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИФЕПРИСТОНА И МИЗОПРОСТОЛА ДЛЯ
ПРЕИНДУКЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С СЗВУРП.**

Сравнительный анализ использования мифепристона и мизопростола для преиндукции преждевременных родов у беременных с СЗВУРП.

Цель: Сравнить эффективность применения мифепристона и мизопростола для преиндукции родов у беременных с СЗВУРП (синдром задержки внутриутробного развития плода) на сроке 22 – 36⁺⁶ недель беременности.

Дизайн исследования: В исследование вошли 224 женщины с СЗВУРП, которые в зависимости от метода преиндукции были поделены на 2 группы: I – 60 пациенток которым был назначен мифепристон, II – 82 пациенток которым был назначен мизопрогостол, а группа контроля представлена 82 пациентками со спонтанными родами.

Результаты: показатель динамики зрелости шейки матки в основной группе был достоверно выше (5,9±0,2 баллов по шкале Бишопа), по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (5,4±0,15 баллов по шкале Бишопа), $t= 2,23$, $p<0,05$.

Частота операции кесарево сечение 5% - при использовании мифепристона 23,17% - мизопростола ($RR=3,48$, $1,2<RR<10,1$, $p<0,05$), 4,88% — при спонтанных родах ($RR=0,98$, $0,41<RR<2,37$, $p>0,05$).

Гипоксия плода в родах в группе мифепристона 15%, в сравнении 9,76% в контрольной группе ($RR=1,29$, $0,79<RR<2,13$, $p>0,05$), мизопростола-21,95%, в сравнении 9,76% в контрольной группе $RR=1,49$ ($1,09$, $<RR<2,04$), $p<0,05$.

Выводы: Мифепристон эффективнее чем Мизопрогостол готовит родовые пути к предстоящим родам, не увеличивает частоту оперативных родов в отличие от Мизопростола, не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного.

Actualitate. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF) ocupă un loc de frunte în obstetrica modernă, deoarece determină o rată înaltă a morbidității și mortalității perinatale cu o tendință de creștere a greutății specifice. Actualmente în literatura medicală există o mulțime de publicații dedicate RDIUF, însă unele aspecte ale problemei nu sunt studiate în întregime. Astfel, până în prezent, nu a fost elaborată o tactică unică în ceea ce privește metoda de declanșare a nașterii.

La momentul actual nu există nici un studiu prospectiv în care ar fi indicată metoda optimală. Studiile retrospective unice au inclus pentru inducere numai feți cu CTG, Doppler și testul la oxitocină în limitele normei. Ben Haroush et al. [1] a comparat inducerea travaliului cu utilizarea prostaglandinelor la grupul de gravide cu RDIUF comparativ cu grupul de control la termen de 34-41 săptămâni. Frecvența OC și starea nou-născuților în ambele grupuri au fost identice. Într-o altă analiză

retrospectivă [7] s-a ajuns la concluzia că inducerea nu afectează incidența morbidității nou-născuților și nu duce la creșterea OC. Unii cercetători cred că metoda potrivită este OC, pentru a exclude stresul fătului asociat cu contracțiile uterine în naștere. În același timp, alți autori consideră declanșarea nașterii prin OC nejustificată, deoarece aceasta nu reduce complicațiile perinatale asociate cu RDIUF.

Potrivit lui Makarov I.O., cezariana este indicată doar dacă există un risc real pentru viața fătului (acidoza, decelerațiile tardive spontane, fluxul diastolic zero și circulația retrogradă în arterele ombilicale), fie este vorba despre mai multe indicații. În celelalte cazuri este posibilă nașterea vaginală [9].

Inducerea nașterii este o practică utilizată pe larg în lumea întreagă. Astfel, în Olanda, la 63% de gravide cu RDIUF nașterea a fost indusă de la 33 la 36 săptămâni, după 37 săptămâni – la 23% [6]. Din 14294 de sarcini primare cu RDIUF, atestate în această țară, la 29% nașterea a fost indusă. Inducerea nașterii era legată de riscul sporit al intervențiilor chirurgicale și operației cezariene urgente, însă nu s-au înregistrat deosebiri esențiale ale stării nou-născuților [4].

Decizia în ceea ce privește declanșarea nașterii trebuie să fie bazată pe termenul de sarcină, starea fătului și a colului uterin. În cazul în care a fost confirmată acidemia fătului, este indicată nașterea prin operație cezariană [10].

Atunci **când starea fătului permite nașterea pe căi naturale** (flux prin arterele ombilicale normal sau încetinit, lipsa detresei; profil biofizic >6 puncte) este foarte importantă pregătirea căilor de naștere. Dereglarea coordonării nașterii generează diverse complicații cu urmări nefaste pentru mamă și copil. Indicele obiectiv de pregătire biologică a organismului către naștere este gradul maturizării colului uterin. La o sarcină fiziologică către sfârșitul trimestrului III în cortexul femeii apare un "focar dominant" care contribuie la pregătirea organismului către naștere. Însă în cazul nașterii premature cu RDIUF aceste modificări nu se produc. În acest caz deosebit de actuală devine pregătirea gravidei către naștere cu utilizarea tehnologiilor moderne. Ele includ diverse metode ce facilitează maturizarea colului uterin. Aplicarea lor nu întotdeauna asigură rezultatul așteptat, ceea ce determină necesitatea căutării de noi metode, efective, patogenetice pentru pregătire către naștere. În acest scop este argumentată utilizarea antigestagenelor, în special Mifepristonului [5].

Pornind de la aceste constatări, am formulat **scopul** studiului prezent: de a efectua analiza comparativă a

utilizării Mifepristonului și Mizoprostolului pentru preinducția nașterii la gravidele cu RDIUF la termen prematur de sarcină.

În vederea realizării acestui scop am efectuat un studiu prospectiv, descriptiv după volumul eșantionului, integral și selectiv. Grupul de cercetare - 224 - de cazuri l-au constituit femeile gravide la care s-a determinat RDIUF în termenele de sarcină 22-36⁺⁶s.a. și care au născut în clinica Institutului Mamei și Copilului pe parcursul perioadei anilor 2009-2014. Criteriile de includere în studiu: vârsta, mediul de trai, morbiditatea maternă, modalitatea nașterii, tipul și gradul RDIUF, complicațiile obstetricale (RPPM), complicații neonatale (greutatea mică la naștere, asfixia, prematuritatea). Din studiu au fost excluse gravidele cu patologie extragenitală severă. Astfel cazurile (N=224) au fost eșalonate în 2 grupuri de studii în funcție de metoda de preinducție a nașterii: grupul I – 60 de paciente cu RDIUF la care preinducția nașterii s-a efectuat cu mifepriston (200 mg sau 400 mg per os), grupul II de comparație – 82 de paciente cu RDIUF la care preinducția nașterii s-a efectuat cu misoprostol (25 mg sau 50 mg sublingual), iar lotul de control l-au constituit 82 de gravide cu naștere prematură spontană.

Vârsta a pacientelor cu RDIUF prematur a variat în limitele 20 – 30 ani. În 116 (51,8%) cazuri pacientele erau primigeste și în 108 (48,2%) cazuri – ≥ II geste. Cel mai des gravidele cu RDIUF au avut în anamneză câte 1 avort spontan (a/s) – 22,27% cazuri, câte 2 a/s – 5,2% cazuri și ≥ 3 a/s – 2,7% cazuri; câte 1 avort medical (a/m) – 12,2% cazuri, câte 2 a/m – 1,8% cazuri. Nașteri premature în anamneză au avut 9,47% paciente, inclusiv cu mortalitate perinatală – 4,4% paciente.

Pentru a efectua analiza evoluției sarcinii, nașterii și perioadei neonatale la gravidele incluse în studiu au fost utilizate următoarele metode de cercetare: metoda interviului, metoda de anchetă, examenul clinic, examenul obstetrical, examenul instrumental.

Indicii statistici au fost calculați utilizând Baza de date Access 2013, SPSS computer software (SPSS Version 13 for Microsoft Windows, SPSS Inc.). Datele au fost analizate prin folosirea statisticii descriptive: exprimată în termeni medii, deviație standardă, Student Test, EpiInfo7(Stat Calc) și analizați conform normelor statistice impuse de biostatistica medicală.

Caracteristicile inițiale ale pacientelor sunt prezentate în tabelul 1. Cele trei grupuri au fost similare în ceea ce privește vârsta mamei, paritatea, vârsta gestațională, complicațiile sarcinii, indicațiile pentru declanșarea nașterii, starea colului uterin.

Tabelul 1. Caracteristica demografică a loturilor de studiu

Criteriu	Lot de bază (n ₁ =60)		Lot de comparație (n ₂ =82)		Lot de control (n ₃ =82)		Semnificația (p)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Vîrsta medie, ani	26,1±0,4		26,3±0,3		25,9±0,3		>0,05	>0,05	>0,05
Termenul de sarcina, spt	32,1±0,5		32,4±0,4		34,2±0,4		>0,05	>0,05	>0,05
Mediu rural	41	68,33	55	67,07	42	51,22	>0,05	>0,05	>0,05
Mediu urban	19	31,67	27	32,93	40	48,78	>0,05	>0,05	>0,05
Căsătorită	48	80,00	65	79,27	65	79,27	>0,05	>0,05	>0,05
Necăsătorită	12	20,00	17	20,73	17	20,73	>0,05	>0,05	>0,05
Studii primare	34	56,67	51	62,20	45	54,88	>0,05	>0,05	>0,05
Studii secundare	10	16,67	23	28,05	19	23,17	>0,05	>0,05	>0,05
Studii superioare	14	23,33	12	14,63	18	21,95	>0,05	>0,05	>0,05
Paritatea I	28	46,67	41	50,00	47	57,32	>0,05	>0,05	>0,05
Paritatea ≥II	32	53,33	41	50,00	35	42,68	>0,05	>0,05	>0,05

Luând în considerare faptul că studiul a inclus gravide cu diferite grade de maturitate al colului uterin, evaluarea eficacității metodelor de preinducție a nașterii a fost efectuată în funcție de starea inițială a colului uterin. Evaluarea a vizat maturitatea colului uterin în lotul de bază și de comparație deoarece în lotul de control căile de naștere erau biologic pregătite către naștere.

În urma analizei efectuate s-a observat că la majoritatea pacientelor, atât în lotul de bază (100%), cât și în lotul de control (91,46%), în momentul inițierii

pregătirii pentru naștere colul uterin era «imatur» (1-5 puncte). Col uterin insuficient de marur (6-7 puncte) a fost observat la 7 (8,54%) gravide în lotul de comparație. Astfel, valoarea medie a scorului Bishop în grupul de bază a fost de 2,7 ± 0,1 puncte, iar în grupul de comparație, această cifră a fost ușor mai ridicată - 2,98 ± 0,1 puncte. Aceste diferențe nu au fost însă confirmate statistic (p>0,05). Mai detaliat determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) până la administrarea preparatelor este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2. Determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) până la administrarea preparatelor analizate

Gradul maturizării colului uterin	Lot de bază (n ₁ =60)		Lot de comparație (n ₂ =82)		Riscul Relativ (RR)	Semnificația (t, p)	
	abs.	%	abs.	%		RR	t
Col imatur	60	100	75	91,46	0,55	2,76	p<0,01
1 punct	9	15	18	21,95	1,19	1,07	p>0,05
2 puncte	15	25	17	20,73	0,89	0,59	p>0,05
3 puncte	25	41,67	20	24,39	1,53	2,1	p<0,05
4 puncte	6	10	12	14,63	1,18	0,84	p>0,05
5 puncte	5	8,33	8	9,76	1,07	0,29	p>0,05
Col insuficient matur	-	-	7	8,54	1,8	2,76	p<0,01
6 puncte	-	-	5	6,10	1,77	2,3	p<0,05
7 puncte	-	-	2	2,44	1,75	1,4	p>0,05
Valoare medie scorului Bișop	2,71±0,1		2,98±0,1			1,9	p>0,05
Lungimea colului, mm (USG)	36,6±0,6		35,6±0,4			1,38	p>0,05

Lungimea medie a colului uterin la examenul ultrasonografic înainte de administrarea preparatelor a fost de $36,6 \pm 0,6$ mm în lotul de control și de $35,6 \pm 0,4$ mm în lotul de comparație, ceea ce confirmă imaturitatea colului uterin în ambele loturi.

Scorul Bishop și dinamica de maturizare a colului uterin după administrarea primei doze de mifepriston pentru pregătire către naștere a gravidelor din lotul de bază au fost semnificativ mai mari comparativ cu cele din lotul de comparație ($7,5 \pm 0,1$ vs $7,1 \pm 0,1$ puncte $t=2,84$, $p < 0,01$) (tab. 3).

Tabelul 3. Evaluarea gradului maturizării colului uterin înainte și după administrarea preparatelor analizate

Loturile	Indice Bishop inițial (puncte)	Indice Bishop de control după I doza (puncte)	Indice Bishop de control după II doza (puncte)	Dinamica indicelui Bishop (puncte)
Lot de bază ($n_1=60$)	$2,7 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,2$
Lot de comparație ($n_2=82$)	$2,98 \pm 0,1$	$7,1 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,1$
Semnificație (t, p)	$t=0,94$ $p > 0,05$	$t=2,84$ $p < 0,01$	$t=0,63$ $p > 0,05$	$t=2,23$ $p < 0,05$

Eficacitatea preinducției nașterii în lotul de bază a fost de 86,67%, în lotul de comparație – 67,07% ($RR=2.13$, $1.12 < RR < 4.03$), $p < 0,05$). Eșecul de la pregătirea colului uterin a fost determinat într-un singur caz în lotul de bază (1,67%), pe când în lotul de comparație – în 12

cazuri (6,1%) ($RR=1.7$, $1.36 < RR < 2.13$), $p < 0,05$). Colul insuficient de matur s-a determinat în 7 cazuri (8,33%) din lotul de bază și în 15 cazuri (18,29%) din lotul de comparație (tab. 4).

Tabelul 4. Determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) după administrarea preparatelor analizate

Gradul maturizării colului uterin	Lot de bază ($n_1=60$)		Lot de comparație ($n_2=82$)		Riscul Relativ (RR)	Semnificația (t, p)	
	abs.	%	abs.	%		t	p
Col imatur	1	1,67	12	14,73	1,70	3,07	$p < 0,01$
1 punct	0	0	2	2,44	1,75	1,4	$p > 0,05$
2 puncte	0	0	4	4,48	1,77	1,96	$p < 0,05$
3 puncte	0	0	3	3,66	1,76	1,76	$p > 0,05$
4 puncte	1	1,67	3	3,66	1,31	1,76	$p > 0,05$
5 puncte	-	-	-	-	-	-	-
Col insuf matur	7	11,67	15	18,29	1,22	1,11	$p > 0,05$
6 puncte	2	3,33	5	6,10	1,25	0,79	$p > 0,05$
7 puncte	5	8,33	10	12,2	1,18	0,76	$p > 0,05$
Col matur	52	86,67	55	67,07	2,12	2,88	$p < 0,05$
8 puncte	13	21,67	14	17,07	1,17	0,68	$p > 0,05$
9 puncte	7	11,67	6	7,32	1,3	0,86	$p > 0,05$
10 puncte	14	23,33	14	17,07	1,2	0,91	$p > 0,05$
>10 puncte	18	30,00	21	25,61	1,13	0,57	$p > 0,05$

Cea mai frecventă complicație maternă care a servit drept indicație pentru preinducția nașterii a fost ruperea prematură de membrane în 37 de cazuri (61,67%) în lotul de bază și în 52 de cazuri (63,41%) în lotul de comparație, în lotul de control această complicație a fost atestată în 52,44% cazuri.

După preinducția nașterii a gravidelor cu RDIUF apariția activității de naștere a avut loc la 22 (68,8%)

paciente. Amniotomia s-a efectuat la 7 (11,7%) femei în lotul de bază, după ce s-a ajuns la maturitatea colului uterin (o medie de $2,6 \pm 0,4$ zile de la începutul pregătirii către naștere) vs 27 (32,9%) femei în lotul de comparație și 9,76% în lotul de control.

Insuficiența forțelor de contracție a fost diagnosticată în 3,3% din cazurile lotului de bază, în 8,5% din cazurile lotului de comparație și în 3,7% din cazurile lotului de control ($p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$).

Incidența anomaliilor forțelor de contracție în toate 3 loturi a fost statistic nesemnificativă. Nașterea a avut loc vaginal la 57 (95,0%) paciente în lotul de bază vs 78 (95,12%) în lotul de control (RR=0.98(0.409, 2.37) $p>0,05$), vs 63 (76,83%) din lotul de comparație (RR 3.483 (1.197, 10.14), $p<0.05$).

S-a efectuat operație cezariană în mod urgent la 3 (5,0%) gravide din lotul de bază vs 19 (23,1%) din lotul

de comparație (RR 1.645 (1.297, 2.087), $p<0,05$).

În lotul de comparație semnificativ mai înaltă a fost determinată incidența hipoxiei intrauterine acute a fătului în naștere – 18 (21,95%) cazuri vs 8 (9,76%) cazuri în lotul de control (RR 1.298 (0.7906, 2.13) $p<0,01$), în legătură cu care fapt ce în 3 (3,66%) cazuri s-a efectuat operație cezariană în mod urgent în naștere.

Tabelul 5. Evoluție și complicații în naștere

Criteriu	Lot de bază	Lot de comparație	Lot de control	Riscul relativ (RR)			Semnificația (p)		
	(n ₁ =60)	(n ₂ =82)	(n ₃ =82)	RR ₁₋₂	RR ₁₋₃	RR ₂₋₃	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	%	%	%						
RPMA	61,67	63,41	52,44	1,03	1,247	1,259	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Amniotomie	11,67	32,93	9,76	1,55	1,136	1,837	$p<0.05$	$p>0.05$	$p<0.001$
An. epidurală	5,00	14,63	9,76	1,45	1,287	1,23	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Insuf. contr. uterine	3,33	8,54	3,66	1,37	0,945	1,44	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
primară	3,33	0	2,44	-	1,19	-	-	$p>0.05$	-
secundară	0	0,00	1,22	-	-	-	-	-	-
Activarea cu oxitocină	3,33	8,54	3,66	1,37	1,041	1,44	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Insuf. scremetelor	0	3,66	3,66	-	-	1	-	-	$p>0.05$
Activarea cu oxitocină	0	3,66	3,66	-	-	1	-	-	$p>0.05$
Discoordonarea contr. uterine	0	4,88	2,44	-	-	1,35	-	-	$p>0.05$
Hiperstimulare	0	9,76	0	-	-	-	-	-	-
Hemoragie patologică	0	4,88	0	-	-	-	-	-	-
Hipoxia fătului	15	21,95	9,76	1,19	1,298	1,49	$p>0.05$	$p>0.05$	$p<0.05$
Conduita PVN	95	76,83	95,12	3,48	0,985	3,18	$p<0.05$	$p>0.05$	$p<0.001$
o/c urgentă	5	19,51	0,00	1,56			$p=0.05$	-	
o/c urgentă în naștere	0	3,66	4,88	-	-	1,15	-	-	$p>0.05$
Epiziotomie	0	3,66	13,41	-	-	1,66	-	-	$p<0.05$
Ruptura perneului	3,33	3,66	9,76	0,94	1,427	1,5	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Ruptura vaginului	13,33	17,07	20,73	1,12	1,224	1,12	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Ruptura colului	5	10,98	18,29	1,33	1,542	1,31	$p>0.05$	$p<0.05$	$p>0.05$
Hemoragie în naștere	268,27 ±4,7	301,6 ±4,71	253,2 ±3,25	-	-	-	$p<0,001$	t=2,6, $p<0,01$	$p>0.05$
Hemoragie după o/c	566,66 ±188,8	710,53 ±37,39	700 ±175	-	-	-	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

Durata totală a nașterii la pacientele din grupul de bază a fost, în medie, de 6,49 ± 0,1 h (tabelul 6). Durata medie a perioadei I de naștere a fost de 5,93 ± 0,1 h. Durata perioadei II de naștere a fost de 21,02 ± 04 min. Perioada a III-a în toate cazurile a fost fără complicații.

În urma analizei efectuate se observă micșorarea statistic semnificativă a duratei totale de naștere în ambele loturi cu pregătirea căilor de naștere în comparație cu lotul de control (tabelul 6).

Tabelul 6. Durata travaliului în loturile de comparație

Параметры	Lot de bază (n ₁ =60)	Lot de comparație (n ₂ =82)	Lot de control (n ₃ =82)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Durata nașterii totală, ore	6,49±0,1	6,4±0,1	10,1±0,6	>0,05	<0,001	<0,001
Durata per. I, ore	5,93±0,1	5,89±0,1	9,6±0,6	>0,05	<0,001	<0,001
Durata per. II, min	21,02±0,4	19,35±0,3	20,0±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
Durata per.III, min	12,6±0,2	11,35±0,2	7,5±0,5	>0,05	<0,001	<0,001

În lotul de bază - 20 (33,3%) de copii s-au născut într-o stare satisfăcătoare: scorul Apgar la 1 minut a fost 7-8 puncte, 33 copii (55,5%) s-au născut într-o stare de asfixie ușoară cu scoruri Apgar de 6-7 puncte. Greutatea medie a copiilor la naștere a fost 1604,35±26,7g. La copii au fost observate următoarele complicații în perioada neonatală precoce: sepsis, pneumonie, boala hemolitică

a nou-născutului (tab. 7). În lotul de comparație în stare de asfixie medie s-au născut mai mulți copii – 11 (13,41%) vs lotul de bază 2 (3,33%) (RR 1,537(1,163, 2,033), p<0,05), în timp ce diferența semnificativă între lotul de bază și lotul de control lipsește (RR 0.94(0.31, 2.81), p>0,05).

Tabelul 7. Starea nou-născutului

Criteriu	Lot de bază (n ₁ =60)		Lot de comparație (n ₂ =82)		Lot de control (n ₃ =82)		Riscul relativ (RR)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	RR ₁₋₂	RR ₁₋₃	RR ₂₋₃
Masa la naștere	1604,35±26,7	-	1636,51±19,9	-	1873,9±22,8	-	-	-	-
Talia	40,8±0,7	-	41,66±0,5	-	43,7±0,5	-	-	-	-
Sex masculin	27	45,00	36	43,90	41	50,00	1,02	1,08	1,13
Sex feminin	33	55,00	46	56,10	41	50,00	0,97	0,91	0,88
Apgar 1min.medie	6,2±0,1		5,96±0,1		6,74±0,1	-	-	-	-
1-3 puncte	5	8,33	8	9,76	4	4,88	1.02	1.38	1.36
4-5 puncte	2	3,33	11	13,41	3	3,66	1.53*	0.94	1.66*
6-7 puncte	33	55,00	51	62,20	55	67,07	1.13	1.25	1.11
≥7 puncte	20	33,33	12	14,63	20	24,39	1.71*	1.33	1.27
Apgar 5 min medie	7,06±0,1	-	6,63±0,1	-	7,32±0,1	-	-	-	-
1-3 puncte	5	-	6	-	2	2,44	1.08	1.75	1.53
4-5 puncte	0	0,00	3	3,66	3	3,66			1
6-7 puncte	13	21,67	37	45,12	27	32,93	1.51*	1.25	1.28
≥7 puncte	42	70,00	36	43,90	50	60,98	1.91*	1.26	1.41*
RDIUF simetric	32	53,33	32	39,02	33	40,24	1.39*	1.35	0.97
RDIUF asimetric	28	46,67	50	60,98	49	59,76	1.28*	1.25	0.97
RDIUF I	32	53,33	44	53,66	38	46,34	0.99	1.17	1.16
RDIUF II	17	28,33	23	28,05	31	37,80	1	1.19	1.23
RDIUF III	11	18,33	15	18,29	13	15,85	1	1.1	1.08
Asfixie	7	11,67	19	23,17	7	8,54	1.34*	1.2	1.6*
Hipoglicemie	2	3,33	4	4,88	4	4,88	0.78	0.78	1
Hiperbilirubinemie	19	31,67	30	36,59	34	41,46	1.09	1.18	1.10
Anemie	4	6,67	7	8,54	4	4,88	1.11	1.19	1.29
SDR	9	15,00	18	21,95	8	9,76	1.19	1.29	1.49*
Pneumonie	7	11,67	13	15,85	8	9,76	1.14	1.11	1.28
Sepsis	0	0	4	4,88	1	1,22			1.75
Infecție uterină	6	10,00	14	17,07	7	8,54	1.25	1.10	1.4
Dereglări neurologice	10	16,67	13	15,85	12	14,63	1.03	1.09	1.04
Dereglări congenit. și cromosomiale	20	33,33	11	13,41	14	17,07	1.79*	1.58	1.14*

*-p<0,05

Post-partum majoritatea femeilor - 39 (65,0%) - a fost fără complicații. În 4 (6,7%) cazuri la examenul cu ultrasunete la a 3-a zi după naștere au fost găsite resturi

placentare. În acest caz s-a efectuat aspirație a uterului cu un efect pozitiv. Complicații după declanșarea operativă în acest grup nu au fost.

Tabelul 8. Evoluția perioadei de lăuzie

Criteriu	Lot de bază (n1=60)	Lot de compar. (n2=82)	Lot de control (n3=82)	Riscul Relativ (RR)			Semnificația		
	%	%	%	RR ₁₋₂	RR ₁₋₃	RR ₂₋₃	p1-2	p1-3	p2-3
Compl.septice	0,00	1,22	3,66	-	-	0,49	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Hipertermie	23,33	28,05	20,73	0,86	1,08	1,20	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Hemoragie uterină	0,00	6,10	0,00	-	-	2,06	p<0.05	-	p<0.05
Resturi placentare	6,67	32,93	13,41	0,25	0,6	1,62	p<0.001	p>0.05	p<0.01
Subinvol. uterului	5,00	10,98	2,44	0,57	1,44	1,71	p>0.05	p>0.05	p<0.05
Acutiz.pat. extragenit.	0,00	6,10	3,66	0	0	1,26	p<0.05	p>0.05	p>0.05

După utilizarea mifepristonului în perioada post-partum s-au determinat mai puține resturi placentare decât în grupul de comparație – 4 (6,67%) vs 27 (32,93%) (RR 1,75 (1,39 – 2,22), p<0,001).

Concluzii:

1. Mifepristonul este mai eficace decât Misoprostolul sub aspectul pregătirii colului uterin către naștere, astfel încât tendința de maturitate a colului uterin în grupul de bază a fost semnificativ mai mare ($5,9 \pm 0,2$), comparativ cu pacientele din grupul de comparație ($5,4 \pm 0,15$), $t = 2,23$, $p < 0,05$.
2. Utilizarea mifepristonului pentru preinducție contribuie la micșorarea duratei totale a nașterii ($6,49 \pm 0,1$ h vs $10,1 \pm 0,6$ h în nașterea spontană).
3. Utilizarea mifepristonului nu crește incidența de intervenții operative (5% – utilizarea de mifepriston, 4,88% – la nașterea spontană), în comparație cu utilizarea misoprostolului -23,17%.
4. După utilizarea mifepristonului s-au determinat mai puține leziuni ale canalului de naștere (5% față de 11% în grupul de comparație și de 18% în grupul de control, RR=1,542 (1,19 <RR<2,0), $p < 0,05$).
5. Utilizarea mifepristonului nu afectează în mod negativ fătul și nou-născutul în comparație cu lotul de control (15% vs 9,76%, RR=1,29 (0,79, <RR<2,13), $p > 0,05$), dar misoprostolul crește riscul de suferință fetală la naștere –21,95% față de 9,76% în grupul de control (RR=1.5 (1,1<RR<2,04), $p < 0,05$).
6. După utilizarea mifepristonului în perioada postpartum s-au determinat mai puține resturi placentare decât în grupul de comparație (6,67% – în principal, și 32,93% – în grupul de comparație).

Bibliografie

1. Ben-Haroush A, Yogev Y, Glickman H, Kaplan B, Hod M, Bar J. Mode of delivery in pregnancies with suspected fetal growth restriction following induction of labor with vaginal prostaglandin E2. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):52–7.12

2. Deborah A. Wing, MD, Cristiane Guberman, MD, Michael Fassett, MD A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond36 weeks' gestation *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 192, 445-51
3. Guacalone P.L., et al. The effects of mifepristone on uterine sensivity to oxytocin and fetal heart rate patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97(1): 30-4.
4. Kim E. Boers, MD; Linda van Wyk, MD; Joris A. M. van der Post, MD, PhD; Anneke Kwee, MD, PhD Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT . *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, april 2012 22
5. Krasnopolskiy VI, Radzinskiy VE. Podgotovka sheyki matki k programirovanyam rodam. *Meditsinskaya tehnologiya. Moskva Mediabyuro StatusPraesens*,2010-16s.
6. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G: Detection ofsmall-forgestational- age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br J Obstet Gynecol* 1992, 99(6):469-74 23
7. Manning FA. Intrauterine growth retardation.In: Manning FA, ed. *Fetal Medicine: Principles and Practice*. Norwalk,CT: Appleton and Lange; 1995.26
8. McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Feb;96(2):80-4.
9. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. *Врачебная тактика МЕДпресс-информ* 2014, 56 с.
10. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Кравчук Н.В. Выбор метода родоразрешения при задержке внутриутробного развития плода. *Журнал Актуальные вопросы акушерства и гинекологии* Том 1. Выпуск 1 2001-2002г.г.

Alina Ușanlî, Natalia Corolcova, Daniela Balagura, Maria Cemortan
**EVALUAREA FUNCȚIEI DE LACTAȚIE LA PACIENTELE DUPĂ NAȘTERILE FIZIOLOGICE ȘI PRIN
OPERAȚIA CEZARIANĂ**

USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Obstetrică și Ginecologie,
(Șef catedră – prof. univ. V. Friptu)

SUMMARY

THE EVALUATION OF LACTATION FUNCTION IN WOMEN AFTER PHYSIOLOGICAL BIRTH AND CAESAREAN SECTION

Actuality: Breastfeeding is a natural form of nutrition adequate for a newborn and is an important factor in the formation of his health, having a multifaceted impact on physical and mental development in children, the formation of their behavior, intellectual development [Korovin NA et al, 2000 ; Bulatov EM, 2005; Williams A.F., 1994; Lucas A. et al., 1998; Dee D.L. et al., 2007 ; Pivik R.T. et al., 2007]. Breastfeeding has not only nutritive, but also psychological significance due to the contact between mother and child. Breast milk has a complex and multi-component chemical composition, not only provides unique protection against infections, but also stimulates the development of an own immune system in children.

Objective: comparative analysis of lactation function in patients after physiological labor and caesarean section.

Materials and Methods: This study was realised at the Perinatal Center of Chisinau Municipality from June 2013 to January 2014. The study included 400 postpartum women, devised in 2 groups: Ist group included 340 postpartum women after physiological birth, IInd group – 60 postpartum women, after caesarean section. For statistical data were used SPSS 20 and Microsoft Excel 2010 programs.

Results: It was found that initiation of breastfeeding (within the first 30 minutes – 88,2%), has a positive effect on the formation and duration of lactation, which is not present in women after caesarean section, where 55% of new-born were breastfed after 2-3 h. Patients who were exclusively breastfed during their first year of life (85,6%) were breastfeeding their children in 86,5 % of cases. From the disorders out of lactation function more frequent was the hypogalactia (31,2%), comparing with caesarean section (53,3%), which caused the transfer of children to artificial feeding.

Conclusions: The breastfeeding has a big importance in the psycho-emotional development balance of the child. A favorable effect of breastfeeding on child growth and development as well as the health of the mother is proved. The caesarean section is a risk factor for the onset of hipogalactia.

Keywords: breastfeeding, lactation, natural childbirth, caesarean section, consequences.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ЛАКТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РОДОВ И КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.

Актуальность: Грудное вскармливание является естественной адекватной формой питания новорожденного, важным фактором формирования его здоровья, оказывает многостороннее влияние на физическое и психическое развитие детей, формирование их поведения, интеллектуальное развитие [Коровина Н.А. и др.,2000; Булатова Е.М.,2005; Williams A.F.,1994; Lucas A. et al.,1998; Dee D.L. et al., 2007; Pivik R.T. et al.,2007]. Грудное вскармливание имеет не только нутритивное, но и психологическое значение, обусловленное контактом матери и ребенка. Грудное молоко имеет сложный и многокомпонентный химический состав, не только обеспечивает уникальную защиту от инфекций, но также стимулирует развитие собственной иммунной системы у ребенка.

Цель исследования: сравнительный анализ лактационной функции у пациенток после физиологических родов и кесарева сечения.

Материалы и методы: Данное исследование было проведено на базе Перинатального Центра муниципия Кишинева с июня 2013 по январь 2014 года. В исследование были включены 400 родильниц, разделенные на 2 группы, в зависимости от метода родоразрешения: 1 группа включала 340 родильниц после физиологических родов, 2 группа – 60 после кесарева сечения. Для статистической обработки данных использовались программы SPSS 20 и Microsoft Excel 2010.

Результаты: Было выявлено, что раннее прикладывание к груди после физиологических родов (в первые 30 минут – 88,2%), благоприятно влияет на становление и продолжительность лактации, что нельзя сказать про пациенток после кесарева сечения, где большинство новорожденных (55%) прикладывались в первые 2-3 часа. Пациентки, получавшие исключительно грудное вскармливание на первом году жизни (85,6%), придерживались естественного вскармливания своих детей в 86,5% случаев. Из нарушений лактационной

функции чаще встречалась – гипоклактія, которая после физиологических родов встречалась реже (31,2%) по сравнению с кесаревым сечением (53,3%), что послужило причиной перевода детей на искусственное вскармливание. Исключительно грудное вскармливание играет большую роль в сбалансированном психо-эмоциональном развитии ребенка.

Выводы: Доказано благоприятное влияние грудного вскармливания на рост и развитие ребенка, а так же на здоровье матери. А кесарево сечение следует рассматривать как фактор риска для возникновения гипоклактії.

Actualitate: Una din problemele actuale ale ocrotirii mamei și copilului este alimentația la sân [1]. Aceasta are o semnificație socială importantă și este privită drept o revenire la modul firesc de viață, de care depinde esențial atât sănătatea mamei și copilului, cât și situația demografică (Абусуева З.А., 2009).

Alăptarea la sân este foarte importantă pentru dezvoltarea fizică și psihică ulterioară a copilului, pentru că creiază o legătură afectivă specială între el și mamă, și practic e obligatorie până la vârsta de 6 luni de viață [4,9]. Prin compoziția sa biochimică, laptele matern este adaptat nevoilor nutritive și fiziologice digestive ale sugarului născut prematur sau la termen [7,8]. Laptele matern asigură o protecție antiinflamatorie și antialergică sporită prin IgA secretorie, lactoferină, lizozim, macrofage, anticorpi [8].

Una din cauzele care dereglează fiziologia alăptării este aplicarea tardivă a nou-născutului la sân (la 12 ore și mai mult după naștere) (Абляева Э.Ш., 2000, Тихонова Т.К., 2006). În primul rând aceasta se referă la lăuzele a căror naștere a fost terminată prin operație cezariană (Драгун И.Е., 1998, Тихонова Т.К., 2006).

De aceea, are importanță studiarea particularităților instalării funcției de lactație la lăuzele după nașterea fiziologică și după operația cezariană.

Scopul studiului a fost analiza comparativă a funcției de lactație la pacientele după nașterile fiziologice și prin operația cezariană.

Obiectivul: Studiarea funcției de lactație la pacientele după nașterile fiziologice și prin operația cezariană.

Materiale și metode: Studiul actual a fost efectuat în cadrul Centrului Perinatologic al S.C.M. nr.1 din Chișinău. El a inclus 400 paciente, care au fost internate pentru nașterea în secțiile obstetricale nr. 1,2 și 3 în perioada iunie 2013 – ianuarie 2014 și care au fost divizate în două loturi de studiu în funcția de *tactica de conduită*. Lotul I (340 paciente) – nașterea prin căile naturale; Lotul II (60 paciente) – nașterea prin operația cezariană. *Criteriile de includere* a pacientelor în studiu au fost: nașterea unică, la termen, cu lipsa patologieilor obstetricale grave (preeclampsie severă complicată cu HELLP-sindrom, hemoragii masive). Informațiile necesare studiului au fost obținute prin aplicarea metodei de chestionare (anchetă din 90 întrebări) directă a pacientelor, precum și selectate din foile de observație ale acestora, după ce au fost telefonate timp de 6 luni. Pentru prelucrarea statistică a datelor s-au folosit tehnologii informaționale contemporane, ca programul

SPSS 20 și Microsoft Excel 2010.

Rezultatele obținute: În funcție de aplicarea nou-născutului la sân, conform datelor obținute, majoritatea copiilor (88,2% (300)) după nașterile fiziologice au fost aplicați la sân în primele 30 minute, fapt ce a influențat benefic la instalarea și durata lactației. Din numărul celor născuți prin operație cezariană - 55%(33) au fost aplicați la sân în primele 2-3 ore, ceea ce s-a reflectat negativ asupra instalării și duratei lactației (tab.1).

Tabelul 1

Timpul aplicării la sân a nou-născutului

Ora aplicării la sân	Nașterea fiziologică (n ₁ =340)		Operația cezariană (n ₂ =60)	
	Abs	%	Abs	%
< 30 min	300	88,2%	17	28,3%
2-3 ore	35	10,3%	33	55%
2-3 zile	5	1,5%	9	15%
Mai mult	---	---	1	1,7%

Studiul efectuat de noia depistat că după nașterile fiziologice (lotul I), în primele 2 luni de viață sunt alăptați la sân 80% (272) din copii, iar alimentația artificială și mixtă se observă în 12,1% (41) și 7,9% (27) cazuri respectiv. La 4 și 6 luni situația se schimbă. La această vârstă ¼ - 25% (85) din copii au fost transferați de la alimentația naturală la alimentația artificială și mixtă în primele 6 luni de viață.

Spre deosebire de lotul I, în lotul II în primele 2 luni de viață, au fost alăptați la sân numai 33,3% (20) din copii, hrăniți cu lapte-praf (artificial) - jumătate din copii 50% (30) și alimentația mixtă s-a atestat în 16,7% (10) din cazuri. La 4 și 6 luni rata alimentației artificiale a crescut până la 56,5% (34) și 65% (39) respectiv.

Analizând datele, privind corelația dintre alăptarea mamelor în copilărie și copiilor lor în primul an de viață, s-a observat că în lotul I raportul alimentației naturale a fost aproape același: 85,6% (291) la mame și 86,5% (294) la copii; alimentația artificială s-a atestat în 8,5%(29) și 3,5%(12), iar alimentația mixtă – în 5,9%(20) și 10%(34) din cazuri respectiv. Este interesant faptul că în lotul II, în 78,3% (47) din cazuri, mamele în primul an de viață au fost alimentate cu lapte matern, în timpul ce copiii lor au beneficiat de alimentația naturală numai în 48,3%(29) din cazuri. Alimentația artificială au primit aproximativ egal – 13,3% (8) și 11,7%(7) respectiv. În ceea ce privește alimentația mixtă, se observă o

mare diferență: mamele au fost alimentate mixt numai în 8,4%(5) din cazuri, iar șugarii lor în 40%(24), deoarece ele au impresia că producția de lapte matern nu face față cerințelor copilului.

Cercetând dereglările funcției de lactație, în lotul I

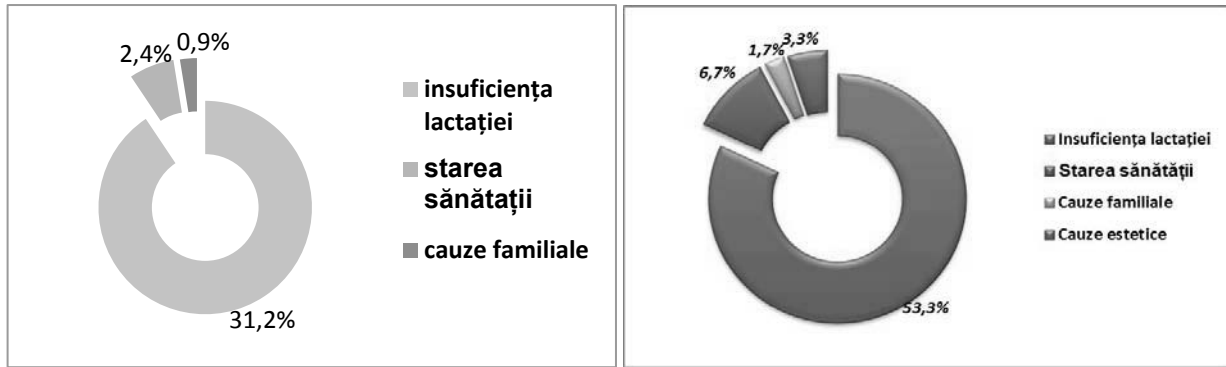


Fig.1. Cauzele transferării copiilor la alimentația artificială în ambele loturi.

Dereglările lactației în lotul II s-au observat cu mult mai des, și au constituit în total 65%(39), dintre care s-a înregistrat rata cea mai mare a insuficienței lactației – 53,3% (32). Dintre alte cauze ale transferării copiilor la alimentația artificială, înregistrate mai rar, menționăm: starea sănătății – 6,7%(4), cauze estetice – 3,3%(2), cauze familiale – 1,7%(1) din cazuri (fig.1).

Astfel, putem remarca că cea mai des întâlnită cauză a transferării copiilor la alimentația artificială este insuficiența lactației, care după nașterile fiziologice se întâlnește mai rar, în comparație cu operația cezariană.

Regimul alimentar corect al copiilor este cel care furnizează o cantitate adecvată de nutrienți, în proporții corespunzătoare și care este perfect adaptat etapei de dezvoltare în care se încadrează copilul. După datele OMS [7], alăptatul copilului în primele 6 luni se face fie la cerere, fie o dată la 2-4 ore (de 8-12 ori/zi), ceea ce corespunde datelor obținute și de către noi (fig.2).

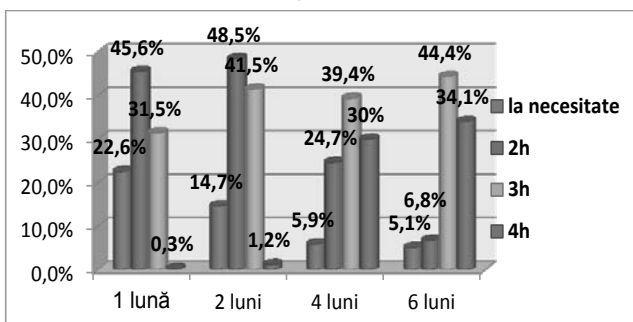


Fig.2. Reprezentarea grafică a regimului alimentar în primele 6 luni.

Analizând datele referitoare la adaosul ponderal la copii în primele 6 luni, putem menționa că în majoritatea cazurilor creșterea în greutate a fost în

s-au depistat în 34,5% cazuri de asemenea tulburări, dintre care în 31,2%(106) cauza a fost insuficiența lactației, în 2,4%(8) – starea sănătății și în 0,9%(3) – cauze familiale.

limitele normei (70,3% (239) în lotul I și 58,3%(35) în lotul II), în 25,3% (86) și 33,3%(20) respectiv, s-a remarcat creștere excesivă în masă și numai în 4,4% (15) și 8,4% (5) din cazuri s-a determinat hipotrofia.

Până la momentul actual există multe opinii privind termenul de introducere a complementului. Pacientele din studiul nostru, au introdus alimentația suplimentară la copiii lor în majoritatea cazuri între vârsta 4-5 luni, și numai ¼ la 6 luni.

Cercetând scaunul la copii s-a depistat că **aproximativ la toți** copiii, după nașterea pe cale naturală, scaunul a fost fiziologic normal în primele 6 luni de viață (84,7%). **În lotul II** frecvența constipațiilor a crescut până la 21,5%, ce este un semn indirect de subalimentare a copilului și poate fi cauzat de introducerea complementului prea devreme. Analiza frecvențe micțiunilor, a arătat că **în lotul II în 23,3% cazuri** a fost mai puțin de 6 ori/zi, ceea ce constituie un simptom al foamei a copilului sugar.

Alăptarea exclusivă la sândupă nașterile fiziologice prezintă un avantaj important – asigură o dezvoltare psihoemoțională echilibrată a copilului, fapt constatat de noi în 87,3% cazuri. În ceea ce privește nașterile terminate prin operația cezariană, copiii au fost agitați în 89,4%.

Rata cea mai mare printre patologiile depistate la sugarii din lotul I au avut-o maladiile sistemului respirator – 19,7%(67) din cazuri. Pe locul al 2-lea s-au situat patologiile sistemului digestiv – 7,9%(27), iar pe locul 3 – maladiile sistemului nervos – 3,5%(12) din cazuri. Printre patologiile întâlnite la sugari, în primele 6 luni de viață după OC, au fost maladiile sistemului digestiv, în 16,7%(10) din cazuri. Pe locul al 2-lea s-au situat patologiile sistemului respirator – 10%(6), iar pe locul 3 – maladiile sistemului cardiovascular – 5%(3) din cazuri (fig.3).

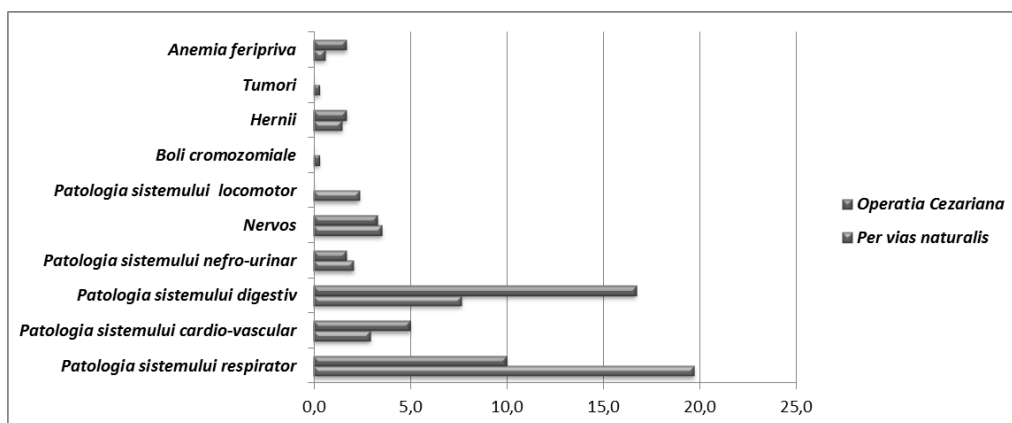


Fig.3. Maladii suportate de copii în primele 6 luni de viață.

Beneficiile alăptării naturale după nașterile fiziologice sunt: stimularea rapidă a lactației, producerea oxitocinei, care ajută la contractarea uterului, dezvoltarea sistemului imunitar la nou-născut cu ajutorul colostrului, consolidarea legăturii dintre mamă și copil [5]. O alimentație sănătoasă și adecvată necesităților organismului este cheia asigurării unei creșteri și dezvoltări armonioase somatice, dar și psihice, emoționale și afective.

Discuții: Conform datelor contemporane, numărul femeilor care suferă de insuficiența lactației crește în mod constant și constituie 26-80 % din mamele care alăptează (Бахаев В.В., 2002, Зейтц Р.И., Филиппов Е.С., 2003, Орлова С.В., 2003). După datele literaturii, din 97% copii care sunt alăptați la sân, doar 30% primesc lapte matern în exclusivitate în primele șase luni de viață, așa cum recomandă OMS și UNICEF [3,6]. Hipogalactia, ca dereglare independentă a lactației, este cauza trecerii la alimentație artificială a 30 % din copii [10]. După datele lui Kroeger M.A., Naylor A.J., Morrow A.L. (2010) starea de bine a copilului alimentat la sân trebuie să se evalueze utilizând următoarele criterii: creșterea în greutate (18-30 g/zi sau 125-210 g/săptămână), scaun fiziologic la copil (de regulă după fiecare alimentare), diureza (mai mult de 6 ori în 24 h), starea psihoemoțională satisfăcătoare. Ultimele recomandări, promovate de către Academia Americană de Pediatrie și Biroul regional European OMS în cadrul Programului CIMC, indică vârsta de 6 luni ca vârstă optimă pentru introducerea complementului [2,6].

Astfel, potrivit datelor obținute de către noi și datele literaturii, operația cezariană trebuie privită ca un factor de risc al apariției hipogalactiei, dar nu principal, ci de inițiere în dereglarea lactației.

Concluzii:

1. În urma cercetărilor efectuate, noi am constatat că funcția de lactație după nașterile fiziologice se manifestă prin creșterea duratei alimentației naturale, care este legată cu: aplicarea precoce la piept a copilului (88,2%), alăptarea mamelor în perioada de copilarie (85,6%), incidența mai rară a hipogalactiei (31,2%), alimentația adecvată a copiilor, ce în viitor asigură o dezvoltare

psihoeemoțională și somatică armonioasă.

2. Funcția de lactație după operația cezariană se manifestă prin reducerea duratei alimentației naturale, care este legată cu: aplicarea întârziată a copilului la sân (55%), rata înaltă a insuficienței de lactație (53,3%), subalimentarea copiilor, ce duce la o dezvoltare somatică și psihoemoțională neechilibrată.

Bibliografie

Cernețchi O., Eșanu T., Sîrbu Zinaida. Glandele mamare și lactația. Obsterică și ginecologie, Chișinău, 2008, p.135.

International Lactation Consultant Association (ILCA): Recommendations and competencies for lactation consultant practice. Raleigh NC, ILCA, 2003.

Ministerul Sănătății Publice, Programul Național Nr. 3 de Sănătate a Femeii și Copilului: Principii în alimentația copilului și a gravidei. Îndrumar pentru furnizorii de servicii de sănătate la nivel comunitar 2006; Ed MarLink, p. 31-32,69.

Stoicescu S. Alăptarea nou născutului sănătos. București, 2008, p.11-66,69.

Schack-Nielsen L., Michalesen K.F. Breast feeding and future health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9: p.289-296.

World Health Organization: Promoting proper feeding for infants and young children. Geneva, 2004; (<http://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding/en>).

Арутюнян А.П. Женское молоко в норме и при патологии: Автореферат дисс. канд. мед. наук., Ереван, 2000, с.18.

Бородин Е.А., Бородин Г.П. Биохимия материнского молока. Благовещенск, 2002, с. 67.

Нейлор О.Дж. Грудное вскармливание и здоровье матерей и младенцев в мире. Состояние и перспективы. // Вестник Российской Ассоциации Акушеров и Гинекологов, 2007, № 4, С. 91-94. Ярославский В.К. О лечении и профилактике гипогалактии. Обзор. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1994. Том 39, №2, с. 1012.

Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria

REPREZENTANȚI AI MICROBIOCENOZEI INTESTINALE ȘI STAREA SĂNĂTĂȚII ORGANISMULUI

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM
(director-conf. cerc., dr. biol. Valentina Ciochină)*

SUMMARY

THE REPRESENTANTIVES OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS AND THE ORGANISM'S STATE OF HEALTH.

Key-words: *Status health, intestinal microbiocenosis, dependence, sanogene, pathological.*

Background: Based on the results of studies it was proved that the intestinal microflora has a direct function and characterizes the state of organism's health (sanogenic or pathological). The features of intestinal microbiota at young children is to a great extent dependent on various factors such as (environmental, food and microbial).

Material and methods: The researches were conducted on animal and young children models (7 - 300 days after birth). The intestinal contents were studied following both healthy and model with intestinal disorders. It was determined the number of intestinal microbiota depending on the functional status of the microorganism. There were used classical bacteriological methods and agar nutrient medium, elective for each species of bacteria.

Results: There was a direct correlation between the quantitative indicators of intestinal microflora and the health of the digestive tract and the body as a whole for both children and animals. The determination of the number of bacteria of obligative genera (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Bacteroides*) can be recommend as a test to establish the state of the organism as a whole.

Conclusion: It is shown that sanogene state was characterized by increase in the number of bacteria of obligative genera (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* *Bacteroides*), while the pathological state was characterized by the increase of conditional-patogene genera (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Proteus* and *Clostridium*).

The most informative was the process of colonization of the digestive tract by intestinal opportunistic microbial representatives (genera *Proteus*, *Clostridium*), because in the case of a pathological condition, they could be easily detected, while in sanogene state they were absent..

РЕЗЮМЕ

ПРЕДСТАВИТЕЛИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ОРГАНИЗМА..

Ключевые слова: состояние здоровья, кишечный микробиоценоз, *зависимость*, саногенный, *патологический*.

Актуальность: На основе полученных результатов исследований доказано, что кишечная микрофлора организма находится в прямой зависимости и характеризует состояние его здоровья (саногенное или патологическое). Особенности кишечного микробиоценоза у детей раннего возраста в большей мере находилась в зависимости от воздействия различных факторов (экологический, *пищевой*, *микробный*).

Материал и методы исследований: Исследования проводились на модельных животных и на детях раннего возраста (7 – 300 дней после рождения). Было изучено кишечное содержимое кишечника как здоровых, так и следуемых с кишечными расстройствами. Был определен количественный состав кишечного микробиоценоза в зависимости от функционального статуса макроорганизма. Используются классические бактериологические методы и агаризованные питательные среды, элективные для каждого вида бактерий.

Результаты: Была установлена прямая зависимость между количественными показателями кишечной микрофлоры и состоянием здоровья пищеварительного тракта и организма в целом как у детей, так и у животных. Определение численности бактерий облигатных родов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Bacteroides*) можно рекомендовать в качестве теста для определения состояния организма.

Выводы: Показано, что саногенному состоянию было характерно повышение численности бактерий облигатных родов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Bacteroides*), а патологическому – факультативных родов (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Proteus* и *Clostridium*).

Самым информативным оказался процесс колонизации пищеварительного тракта кишечными условно-патогенными микробными представителями (родов *Proteus* и *Clostridium*), потому что в случаях патологического состояния они обнаруживались, а саногенного – отсутствовали.

Material și metode. Atingerea scopului propus a fost posibilă în rezultatul executării a două serii de experimente, dintre care prima a inclus cercetări pe animale de model

(purcei) la vârsta de 0-30 zile, iar a doua – copii la vârsta fragedă (0-300 zile). În calitate de material de cercetare a servit conținutul intestinal. Mostrele acestuia au fost

colectate de la copii și animale clinic sănătoase (lotul cu nr. 1) și cu simptome de disfuncții intestinale diareice (lotul cu nr.2), respectiv la vârsta de 7, 90 și 300, precum și la 7, 15 și 30 zile după naștere. S-au determinat indicii cantitativi ai florei microbiene intestinale din genurile obligative și facultative (Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides, Escherichia, Enterococcus, Proteus și Clostridium) la 1g de conținut intestinal, utilizând metode microbiologice clasice. Rezultatele obținute prin analiza comparativă sunt exprimate în logaritmi zecimali, iar deosebirea respectivă vârstelor – în %. Starea sănătății organismului (copiilor și animalelor) în dinamica de vârstă a fost apreciată atât obiectiv (conform existenței sau lipsei simptomelor de disfuncții intestinale diareice), cât și experimental (conform nivelului cantitativ

evidențiat al reprezentanților microbiciozei care s-au determinat) [13].

Rezultate și discuții. Rezultatele obținute în prima serie de experimente (pe animale model), analizate prin prizma sanocreatologiei au demonstrat existența dependenței directe între starea sănătății organismului animal și valoarea numerică a reprezentanților microbieni, apartenenți ai genurilor Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides, Escherichia, Enterococcus, Proteus și Clostridium. Cele afirmate sunt confirmate de către datele medii ale cantității celulelor microbiene la 1g de conținut intestinal și deosebirea comparativă a indicilor lor numerici cu considerația microorganismelor din genurile nominalizate la animalele cu status sănătos și cele bolnave, expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

Indicii cantitativi ai florei microbiene intestinale la purceii sugari cu și fără disfuncții intestinale diareice

Lo-tul	Genul de micro-organism	Cantitatea celulelor microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali(lg), conform vârstei (zile)			Deosebirea respectivă vârstei (zile), %		
		7	15	30	7	15	30
I	1	9,24±0,10	9,42±0,11	9,60±0,10			
	2	8,37±0,20	8,46±0,13	8,42±0,12			
	3	7,50±0,16	7,54±0,14	7,59±0,15			
	4	7,17±0,12	7,36±0,10	7,53±0,11			
	5	8,71±0,13	9,07±0,12	9,22±0,10			
	6	0	0	0			
	7	0	0	0			
II	1	6,11±0,17 **	6,74±0,16 **	7,57±0,15 **	-33,87	-28,45	-23,12
	2	6,49±0,20*	6,20±0,17*	6,25±0,18*	-22,46	-26,71	-22,44
	3	9,17±0,18*	9,07±0,19*	8,95±0,19*	+22,26	+20,29	+17,91
	4	8,64±0,17*	8,72±0,15*	8,79±0,17*	+20,50	+18,47	+16,86
	5	7,41±0,14 **	7,68±0,13 **	8,17±0,16 **	-14,92	-15,32	-12,47
	6	6,12±0,16 **	5,17±0,14 **	2,13±0,13 **	+100,00	+100,00	+100,00
	7	5,20±0,19*	4,25±0,18*	1,64±0,17*	+100,00	+100,00	+100,00

Rezultatele sunt autentice: *P <0,02; **P <0,05

Notă: Loturile de purceii sugari: 1 – lot-martor (animale clinic sănătoase); II – lot-experimental (animale bolnave - cu simptome de disfuncții intestinale diareice).

Genurile de microorganisme: 1 – Bifidobacterium, 2 – Lactobacillus, 3 – Escherichia, 4 –Enterococcus; 5 - Bacteroides; 6 – Proteus; 7 – Clostridium

Semnele „-” și „+” indică valorile numerice respective mai mici sau mai mari comparativ cu lotul-martor (I).

Datele acestui tabel ne permit să observăm, că la animalele din lotul experimental (II) la vârsta de 7 zile valoarea numerică a bifidobacteriilor, lactobacililor și bacterioizilor era mai mică comparativ cu cele din lotul-martor (în mediu respectiv cu 33,87; 22,46 și 14,92 %). Numărul diminuat al acestor microorganisme s-a

evidențiat și la purceii de vârstă mai înaintată (de 15 și 30 zile), când s-a înregistrat o deosebire respectiv cu 28,45; 26,71; 15,32 % și cu 23,12; 22,44; 12,47 %.

Concomitent s-a depistat și sporirea cantitativă a reprezentanților microflorei condiționat patogene (escherichiilor și enterococilor), fiind la vârsta de 7, 15 și 30 zile respectiv mai mare cu 22,26 și 20,50 %; cu 20,29 și 18,47 %, precum și cu 17,91 și 16,86 %. În același timp la animalele cu disfuncții intestinale diareice suplimentar s-au evidențiat bacterii de putrefacție (din genurile Proteus și Clostridium), însă la cele din lotul-martor (I) acestea lipseau.

Deci în baza a astfel de date se poate afirma, că indicii cantitativi ai reprezentanților microbieni intestinali la purceii cu simptome de disfuncții intestinale diareice se deosebeau considerabil de aceștia la animalele clinic sănătoase. Asemenea deosebire s-a observat atât la

microorganismele din genurile obligative, cât și din cele facultative, dar cea mai evidentă se referea la protei și clostridii, constituind câte 100,00 % fiecare.

Rezultatele obținute în experimente model (pe porci) au argumentat continuarea studiilor în asemenea direcție la copiii de vârstă fragedă, adică executarea seriei a doua

de investigații științifice. Condițiile experimentării au fost identice celor din prima serie.

Nivelul cantitativ al microorganismelor din unele genuri, reprezentante ale microflorei intestinale, determinat pe parcursul procesului investigational (la 7, 90 și 300 zile după naștere) este reflectat în tabelul 2.

Tabelul 2

Indicii cantitativi ai florei microbiene intestinale la copii cu și fără disfuncții intestinale diareice

Lotul	Genul de micro-organism	Cantitatea celulelor microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali(lg), conform vârstei (zile)			Deosebirea respectivă vârstei (zile), %		
		7	90	300	7	90	300
I	1	10,89±0,17	9,53±0,14	10,97±0,14			
	2	9,17±0,14	8,49±0,16	9,20±0,11			
	3	6,07±0,11	7,88±0,10	6,57±0,13			
	4	5,93±0,15	6,19±0,13	5,63±0,12			
	5	8,78±0,13	8,98±0,15	9,73±0,16			
	6	0	0	0			
	7	0	0	0			
II	1	8,48±0,13**	7,57±0,10**	8,00±0,12**	-22,13	-20,56	-27,07
	2	7,43±0,14*	6,84±0,17*	7,11±0,10*	-18,97	-19,43	-22,71
	3	8,74±0,11*	9,77±0,12*	8,07±0,16*	+43,98	+23,98	+22,33
	4	6,63±0,12*	6,57±0,14*	6,38±0,17*	+11,80	+ 6,13	+13,32
	5	7,59±0,14**	7,79±0,15**	8,60±0,11**	-13,55	-13,25	-11,61
	6	5,26±0,17**	4,17±0,07**	1,17±0,07**	+100,00	+100,00	+100,00
	7	4,47±0,15*	2,25±0,12*	1,19±0,09*	+100,00	+100,00	+100,00

Rezultatele sunt autentice: *P <0,02; **P <0,05

Notă: Loturile, genurile de microorganisme și semnele sunt similare celor din tabelul 1.

Analizând datele tabelului 2 putem afirma, că rezultatele realizării seriei a doua de studii confirmă faptul despre existența dependenței directe între prezența sau lipsa simptoamelor de disfuncții intestinale diareice și nivelul cantitativ al reprezentanților determinați ai microflorei intestinale. Adică ultimul la copiii sănătoși și bolnavi se deosebea considerabil. În primul caz, indicii numerici ai microorganismelor din genurile obligative tubului digestiv (Bifidobacterium, Lactobacillus și Bacteroides) erau totdeauna diminuați, comparativ cu aceștea la copiii clinic sănătoși (respectiv vârstelor de 7, 90 și 300 zile cu 22,13; 18,97 și 13,55 %; cu 20,56; 19,43 și 13,25 %; cu 27,07; 22,71 și 11,61 %). Considerăm important de menționat că la asemenea copii se înregistra și sporirea valorii numerice ale bacteriilor din unele genuri facultative (respectiv aceloraș vârste cu 43,98; 23,98 și 22,33 % - Escherichia și cu 11,80; 6,13; 13,32 % - Enterococcus).

Atenționăm că microorganismele acestor genuri sunt considerate și de categorie condiționat patogenă, prezentând permanent pericol pentru sănătatea

organismului. În afară de acestea în toate monstrele de conținut intestinal colectat de la asemenea copii (lotul II) persistau și cele de putrefacție (din genurile Proteus și Clostridium), fiind de aceeași categorie. Deci în 100,00% cazuri de disfuncții intestinale diareice bacteriile acestor genuri erau prezente (cantitativ respectiv în limitele de 1,17-5,26 și de 1,19-4,47 lg/g), dar lipseau în cele ale copiilor clinic sănătoși.

Așadar, s-a constatat existența permanentei dependențe directe a sănătății tubului digestiv și organismului integral de tabloul numeric al reprezentanților obligativi și facultativi ai microbiocenozei intestinale. Asemenea concluzie este confirmată atât de către rezultatele obținute în experimentele model, cât și în studiile acelorași indici la copii de vârstă fragedă (7 – 300 zile după naștere). În baza datelor tabelelor 1 și 2 se poate recomanda tabloul numeric al principalilor reprezentanți microbieni intestinali în calitate de test al aprecierii stării sănătății tractului digestiv (sanogenă sau patologică), dar și al organismului integru.

Concluzii

1. Starea sanogenă a tubului digestiv s-a caracterizat prin dominarea indicilor cantitativ ai bacteriilor din genurile obligative (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Bacteroides*), iar cea patologică - ai celor din genurile facultative (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Proteus* și *Clostridium*).
2. Cel mai informativ s-a dovedit a fi procesul de colonizare a tubului digestiv cu reprezentanți microbieni intestinali de categorie condiționat patogenă din genurile *Proteus* și *Clostridium*, deoarece în cazurile stării patologice a tubului digestiv ele se evidențiau, iar de stare sanogenă – lipseau.

Bibliografie

1. **Ahmed M., Prasad J., Gill H. et al.** Impact of consumption of different levels of *Bifidobacterium lactis* HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects. // *J Nutr. Health Aging*. – 2007. - 11(1):26-31.
2. **Aliona Velciu, Timoșco Maria, Sainsus Natalia ș.a.** Dinamica particularităților bacteriocercozei intestinale la copii de vârstă fragedă în condițiile presingului ecologic. În: *Anale științifice USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău. - 2006. - Ediția VII. - Vol. II. - P. 38-42.
3. **Gill H.S., Guarner F.** Probiotic and human health: a clinical perspective. // *Postgrad. Med. J.* - 2004. – 80(947) : 516-526.
4. **Kim P.I., Jung M.Y., Chang Y.H. et al.** Probiotic properties of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains isolated from porcine gastrointestinal tract. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2007. - 74(5):1103-1111.
5. **Maria Timoșco, Aliona Velciu, Natalia Florea, Victoria Bogdan.** Microorganismele din genurile obligatorii tractului gastrointestinal uman cu unele proprietăți potențiale sanobiotice. // *Imfo-med.* - 2010. – 1(16):36-39.
6. **Maria Timoșco, Aliona Velciu, Natalia Florea, Victoria Bogdan.** Diversitatea lactobacteriilor și rolul speciilor obligatorii tubului digestiv în menținerea optimală a statusului funcțional intestinal. // *Sănătate Publică și Management în Medicină*. 2011. Nr. 4. p. 19-22.
7. **Strutinschi T., Timoșco Maria, Velciu Aliona ș.a.;** „Influența rațiilor alimentare cu diversă structură calorică asupra unor reprezentanți ai microflorei intestinale condiționat-patogene. // *Sănătate Publică și Management în Medicină*. - 2012. Nr. 5. (44):138-140.
8. **Timoșco Maria, Florea Natalia, Velciu Aliona și Bogdan Victoria.** „Starea de dismicrobism intestinal - factor amenințător în sănătate”; // *Sănătate Publică și Management în Medicină*. - 2012. Nr. 5. (44):141-144;
9. **Timoșco M., Velciu A., Bogdan V.** Nivelul cantitativ al unor genuri de microorganisme obligative tubului digestiv ca factor determinant al stării funcționale intestinale. În: *Biotehnologia microbiologică – domeniu științific al științei contemporane. Materialele conferinței internaționale 6-8 iulie 2011*. CEI, IMB AȘM Chișinău - 2011. – P.111
10. **Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria.** Starea sănătății tubului digestiv în funcție de apariția simptomelor de disfuncții intestinale. // În: *Mat. cong. VII al fiziologilor din RM. Fiziologia și sănătatea*. Chișinău. – 2012. – P.384-391.
11. **Sullivan A., Nord C.E.** Probiotics and gastrointestinal diseases. // *J. Intern. Med.* – 2005. – 257(1) : 78-92.
12. **Velciu A., Timoșco M., Popanu L.** Explorarea modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv. // *Anale științifice ale USM, seria “Științe medico – biologice”*. - 2006. P. 80-84.
13. **Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciocină Valentina.** Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. *Recomandare metodică*. Tipografia AȘM. ISBN 978-9975-62-298-1. Chișinău – 2011. – 40 p.
14. **Vijaya Kumar S.G., Singh S.K., Goyal P. et al.** Beneficial effects of probiotics and prebiotics in human health. // *Farmazie*. – 2005. – 60 (3): 163-171.
15. **Westerbeek E.A., et al.** The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. // *Clin. Nutr.* - 2006. - 25 (3):361-370.
16. **Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П.** Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Спец Лит. – 2006. – 590с.: ISBN 5-299-00319-6.
17. **Фурдуй Ф.И., Вуду Г.А., Вуду Л.Ф. и др.** Причины и факторы биологической деградации человека и пути его выживания. // *Сб. Стресс, адаптация, функциональные нарушения и саноскреатология*. Кишинев. – 1999. – С.22-35.

M. Botez

LASERTERAPIA NEINVAZIVĂ ÎN TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN

IMSP Institutul Mamei și Copilului
(Director general – dr. med. conf univ. Ștefan Gașcan)

SUMMARY

NON-INVASIVE LASER THERAPY APPLIED FOR THE TREATMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE CERVIX.

Key-words: nonspecific inflammatory diseases, cervix, test Babes-Papanicolau, laser therapy non-invasive, preventions cancer of cervix.

Background Traditional treatment of cervical inflammatory diseases usually has consequences like recurrences or evolution to malignancy. Application of effective method of treatment of chronic inflammatory diseases of the cervix is still challenge for practicing doctors.

Material and methods To enhance the efficiency of treatment for chronic nonspecific inflammatory diseases of the cervix (cervicitis) the author studied the possibilities of alternative, nonmedicamentous therapy modalities in 252 women (whose mean age was $28,0 \pm 1,3$ years), by monitoring a set of clinical and laboratory parameters, including Babes-Papanicolau test. Alternative individualized treatment for the above disease was performed by replacing conventional topical treatment using vaginal douches and various beads from Betadine procedure using non-invasive laser therapy, the authors proposed.

Results It was proved that alternative treatment by laser therapy non-invasive of cervicitis were reasonably effective: recovery occurred in $88,1 \pm 3,1\%$ of patients in the comparison group $57,1 \pm 5,8\%$ ($p < 0,01$), recurrences were observed in $11,9 \pm 8,3\%$ and $42,9 \pm 2,0\%$, respectively ($p < 0,01$). In procedure using non-invasive laser therapy we didn't adverse reactions, intolerance and allergy, which makes alternative treatment more expedient economically sound and easy to use the main thing is that doesn't let transformation of the inflammatory process in malignancy.

Conclusion Proposed method of non-invasive laser therapy is effective and safe method in treatment of chronic inflammatory diseases of the cervix. Application of non-invasive laser therapy is one of the prophylaxes measures to prevent cervix cancer.

РЕЗЮМЕ

НЕИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Ключевые слова: хронические неспецифические воспалительные заболевания шейки матки (цервицит), цитотест Бабеш-Папаниколау, неинвазивная лазеротерапия, предотвращение малигнизации процесса (рак шейки матки).

Актуальность Традиционное лечение воспалительных заболеваний шейки матки, как правило, имеет последствия в виде рецидивов или эволюции в направлении малигнизации. Применение эффективного метода лечения хронических воспалительных заболеваний шейки матки до сих пор провокация для практикующих врачей.

Материал и методы С целью повышения эффективности лечения хронических неспецифических воспалительных заболеваний шейки матки, в частности цервицита, изучена возможность использования альтернативной немедикаментозной методики у 252 гинекологических больных, средний возраст которых составлял $28,0 \pm 1,3$ лет, под контролем комплекса клиничко-лабораторных показателей, включающих проведение в 100% случаев, до и после лечения, цитологического теста Бабеш-Папаниколау. Альтернативное индивидуализированное лечение указанной патологии осуществляли путем местного введения во влагалище свечей с бетадином сеансами неинвазивной лазеротерапии по методике предложенной автором.

Результаты Доказано что альтернативный метод лечения цервицитов является достаточно эффективным: в $88,1 \pm 3,1\%$ случаев наступает выздоровление в сравнении с $57,1 \pm 5,8\%$ случаев, пролеченных бетадином ($p < 0,01$). Рецидив в основной группе наступил у $11,9 \pm 8,3\%$ пациенток по сравнению с $42,9 \pm 2,0\%$ пациенток в группе с традиционным лечением ($p < 0,01$). При проведении сеансов лазеротерапии не отмечалось побочных явлений непереносимости и аллергии, что делает данный метод лечения более целесообразным, экономически выгодным и доступным в применении, и главное, позволяет предотвратить переход воспалительного процесса в злокачественный.

Заключение Предложенный метод неинвазивной лазерной терапии является эффективным и безопасным методом в лечении хронических воспалительных заболеваний шейки матки. Применение неинвазивной лазерной терапии является одной из мер профилактики по предотвращению рака шейки матки.

Actualitate. Afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) ocupă un loc primordial în structura mortalității și morbidității feminine de pretutindeni [1,2,7].

Termenul de „cervicită”, ce include toate inflamațiile colului uterin, reprezintă o patologie foarte frecventă în clinica afecțiunilor ginecologice [2]. Deoarece în majoritatea cazurilor afectarea inflamatorie a vaginului se însoțește și de inflamația colului uterin, mulți medici de specialitate preferă termenul de colpită sau cervico-vaginită [3]. Practic 33% din totalitatea femeilor care se prezintă voluntar (de rutină) la medicul de specialitate indică ca motiv de adresare la consultația ginecologică colpita [4,15].

Primele simptome ale cervicitei ca proces inflamator sunt de obicei secrețiile vaginale ce devin tot mai pronunțate imediat după menstruație, pruritul, congestia organelor genitale externe durere în timpul raporturilor sexuale (până la dispareunie), metroragii după contactele sexuale și/sau între menstruații, senzație de arsură în timpul micțiunii, lombalgii ori hipogastralgiei resimțite uneori numai în timpul contactului sexual, iar în cazurile grave de cervicită se pot manifesta prin secreții abundente, urât mirositoare, însoțite de prurit și de dureri abdominale (colicative chiar).

Cervicita poate evolua ani de zile, doar cu o leucoree mai mult sau mai puțin abundentă, iar femeia se obișnuiește în timp cu starea, dar fără dureri, febră ori tulburări menstruale sau afectarea vieții sexuale. Dar cel mai frecvent se dezvoltă inflamații ale organelor pelvine din vecinătate și apar:

- parametrita (inflamația ligamentelor ce susțin uterul și organele pelvine), ce se manifestă prin: dureri lombare sau abdominale, dismenoree, dispareunie, metro-metroragii;
- salpingita (inflamația trompei uterine) ce poate cauza infertilitate prin obstrucția tubară secundară proceselor inflamatorii;
- infecții acute sau cronice ale tractului urinar.

De asemenea, nu trebuie trecut cu vederea nici rolul favorizant al congestiei cervicale cronice în apariția cancerului de col uterin (de fapt o cervicită, un proces inflamator cronic pierdut de sub control și netratat la timp, cât și lipsa profilaxiei în ultimă instanță), de la igiena organelor genitale externe și până la controalele de rutină, adică de 1-2 ori pe an pot condiționa cancerul de col uterin. Cervicita cronică nu determină neoplazii, dar favorizează apariția acestora, ceea ce se deduce fără putință de tăgadă din toate statisticele naționale și internaționale. De aceea, tratamentul cervicitei cronice poate fi considerat astfel o măsură profilactică definitorie în lupta împotriva cancerului de col uterin ori a altor tumori maligne localizate.

Datele statistice arată că șase femei mor, în fiecare zi, în România, din cauza cancerului de col uterin și, în fiecare an, peste 3000 sunt nou diagnosticate. Boala menționată reprezintă prima cauză de mortalitate prin cancer la femeile cu vârstă cuprinsă între 15 și 44 de ani. În lume, cancerul de col uterin este pe locul doi ca

frecvență dintre toate cancerurile la femeile cu vârstă sub 45 de ani [5].

Deseori, cervicita nu se manifestă clinic și este descoperită exclusiv în timpul unui examen Babeș-Papanicolau de rutină, de obicei obligatoriu, impus de medicul de specialitate alertat de aspectul clinic și o evoluție cu tentă trenantă sau recidivantă.

Ținând cont de toate aceste funcții, prevenirea și tratarea afecțiunilor de la nivelul colului uterin are importante efecte benefice asupra sănătății femeii, mai ales dacă ținem cont că celulele ce tapetează colul (la joncțiunea epiteliului malpighian cu cel cilindric de pe col) suferă, de obicei, modificări ușoare spre severe până pot deveni de tip canceros, iar factorii de risc ai adenocarcinoamelor sunt comuni cu cei ai cervicitelor cronice, iar modificările precanceroase sunt reprezentate la început printr-o displazie. Displazia nu duce întotdeauna la apariția cancerului de col, dar trebuie urmărită și tratată pentru a se evita dezvoltarea eventuală a unei neoplazii redutabile.

În pofida extinderii concepțiilor actuale asupra genezei mării majorități a maladiilor ginecologice și sporirea arsenalului medicamentelor utilizate în practica cotidiană, rezultatele tratamentului AICCU nu sunt eficiente, vindecarea lor survine numai în 45,0-69,2% [6].

Variantele terapiei locale, utilizate de specialist în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin se bazează în cele mai multe cazuri pe formulele remediilor ce, deseori, nu duc la sanarea completă a focarului, totodată ducând la dereglarea microbiocenozei și imunității locale [8, 17].

Indiscutabil, că rezultatul pozitiv al tratamentului AICCU va depinde atât de metode medicamentoase tradițional aplicate, cât și de căutarea noilor metode de tratament medicamentos, deoarece medicina modernă nu poate fi concepută fără noile tehnologii.

Una din cele mai importante descoperiri din acest domeniu este laserul. Laserul s-a impus cu succes în medicină, ca un instrument de cercetare, dar, în mod special, în diagnosticare, profilaxie, terapie medicală și chirurgie.

Aplicarea medicală (în clinică) a laserului neinvaziv este bazată pe acțiunea fotobiologică datorită cuantumului energetic absorbit de structurile biologice ce își modifică astfel statusul energetic. Rezultă o restructurare fizică și chimică a polimerilor proteici în special. În particular, acțiunea laserului este ținută pe activitatea enzimatică și proprietățile structural-funcționale ale membranelor celulare. Iradierea cu laser influențează factorii fundamentali ai inflamației, normalizând microcirculația tisulară și reactivitatea specifică a organismului [9,10,11].

Deoarece AICCU ocupă un loc primordial în structura morbidității și mortalității feminine de pretutindeni, iar aplicarea metodelor obișnuite la moment în tratamentul acestor afecțiuni cuprinde o serie de manevre și atitudini extrem de diverse, efecte inconstante cu recidive și dificil de aplicat, tratamentul prin laserterapie neinvazivă

devine astfel de o stringentă actualitate si/sau prezintă o importantă practică deosebită, mai ușor de implementat ce să se adreseze unor populații mari de femei.

Scopul studiului prezentat constă în aprecierea clinică și citodiagnostică a valorii terapeutice a laserterapiei neinvazive în cazul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin.

Material și metode Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare din totalul de 3660 ginecopate, ce s-au adresat la centrul Medical Themis-Art (Iași, România) în perioada anilor 2009-2012, la 378 (10,3%) a fost stabilit diagnosticul „cervicită inflamatorie cronică” (AICCU). 252 paciente din ele (selecțate randomizat) cu afecțiuni inflamatorii cronice nespecifice ale colului uterin (infecțiile sexual-transmisibile au fost excluse din studiu la etapa selectării eșantionului) au fost riguros examinate, conform unui “Chestionar observațional” prospectiv, special elaborat. În lotul de bază – I (A) – la 126 paciente a fost utilizată metoda laserterapiei neinvazive a AICCU (propusă și aplicată de autorul cercetării), în lotul de comparație – II B – la 126 paciente a fost utilizat tratamentul obișnuit, ce se efectuează current (spălături, supozitoare cu betadină) în cabinetele ginecologice de pretutindeni. Toate pacientele au fost tratate de autor în condiții de ambulator cabinet CMI, autorizat, conform brevetului BTL nr. 10/25.10.2000 pentru aplicarea laser neinvaziv, cu aparatura BTL-10 (staționar) și BTL-2000 (portabil).

Procedurile în lotul A și B s-au efectuat numai după prelevarea și obținerea rezultatului citotestului Babeș-Papanicolau, atât inițial, cât și după tratament, care rămâne una din metodele de bază în diagnosticul proceselor maligne și de fond ale colului uterin.

Studierea și aprecierea florei și gradului de puritate al colului uterin s-au efectuat conform metodelor clasice binecunoscute. Însă la examenul respectiv este obligatoriu de respectat următoarele condiții: excluderea contactelor sexuale, a spermicidelor și a contraceptivelor vaginale în ziua recoltării, ultima micțiune cu 3-4 ore înainte de examinare și recoltarea probei până la efectuarea tușeului vaginal.

Metoda iradierii cu laser neinvaziv se utiliza folosindu-se aparatura de tipul BTL_10 și BTL-2000, ce generează iradiere în sectorul roșu, cu o putere la ieșire la capătul sondei de 30 mW. Cu ajutorul accesoriului optic special pentru ginecologie, anexat la sondă se iriază direct cervixul (terapia laser are influența direct în zonele afectate). Durata procedurii constituie 1'23"-1'44" o dată pe zi, seria de tratament comporta de la 5 până la 9 (de regulă 6) ședințe. Stabilirea parametrilor de laserterapie (densitatea, aria, distanța și puterea) se efectuează automat, din softul aparatului. Pe tot parcursul efectuării terapiei preconizate, ghidul utilizatorului ne oferă informații despre corectitudinea programului tratamentului efectuat, iar atestatul de calificare ne dă garanția utilizării corecte a aparatului.

În lotul de comparație pentru tratament s-a utilizat

soluții de lavaj vaginal sau supozitoare vaginale cu betadină, deoarece betadina este un remarcabil agent antimicrobian cu spectru larg (bactericid, viucid, fungicid, protozoalucid) [17]. Fiecare ovul conține 200 mg de polivinilpirolidonă (PVP-iodine complex).

Posologie: un ovul pe zi, timp de 7-14 zile. Ovulul se introduce profund în vagin, seara la culcare. Contraindicații: alergie la iod, hipertiroidie.

Indicii eficacității terapiei efectuate se socoteau: acuzele pacientelor, statutul clinic local, indicii paraclinici (de laborator), vindecarea, prezența/ lipsa complicațiilor și/sau recidivelor.

Prelucrarea statistică computerizată a rezultatelor obținute a fost efectuată cu aplicarea setului de programe statistice SPSS (Statistical Package for the social sciences).

Rezultate și discuții Analiza datelor obținute a stabilit că vârsta cea mai afectată de AICCU este de 21-39 ani, estimată în lotul de bază în 60,3±5,6% cazuri, cu referire la lotul de comparație, unde sa apreciat în 58,7±5,7% cazuri ($p>0,05$), ceea ce demonstrează, că majoritatea ginecopatelor se află în perioada de activitate sexuală deplină, la o vârstă reproductivă optimă pentru sarcină și naștere, apte de muncă și creativitate. Conform datelor obținute de Corniescu Fl. și colaboratorii [12] leziunile de col uterin au fost întâlnite cel mai frecvent (72,5%) la pacientele cu vârstă între 20 și 40 de ani.

Merită să menționăm faptul că fiecare a 5-a femeie cu activitate sexuală, atât în lotul de bază, cât și în lotul de comparație, a fost afectată de AICCU în vârsta de până la 20 ani (date anamnestice), ce se explică probabil prin debutul precoce al raporturilor sexuale, înainte de majorat.

Prin analiza factorilor socio-comunitari de risc al AICCU, s-a depistat că 61% din paciente erau din mediul rural, 36,7% – din mediul urban, 34% – nu erau angajate în câmpul muncii.

Analizând datele obținute în funcție de nivelul de școlarizare am constatat, că cea mai mare parte dintre acestea aveau studii medii – 59,5±5,6% în lotul de bază și 54,8±7,1% – în lotul de comparație, $p>0,05$, care putea influența asupra nivelului de educație și instruire. Nivelul redus de educație a fost citat în multe surse de literatură ca fiind un factor semnificativ de risc pentru AICCU, și este inclus în grupul factorilor de risc sociali, economici și totodată dependent de tradiții și obiceiuri [13,14,15]. Analizând reacția neuropsihică, apreciată de psihologi și psihiatri, pe care o avea pacienta suferindă de AICCU, s-a stabilit că fiecare a 2-a pacientă în ambele loturi de studiu din momentul stabilirii diagnosticului „cervicită cronică” a devenit mai stresantă, iar fiecare a 6-a era chiar disperată.

La studierea anamnezei reproductive s-a constatat că vârsta medie de instalare a menarhei în lotul de bază este identică cu lotul de comparație (13,1±0,04 ani și 13,8±0,05 ani, $p>0,05$), totodată s-a evidențiat faptul că fiecare a 3-a femeie din lotul de studiu a prezentat unele dereglări ale funcției menstruale, ce s-au manifestat prin neregularitatea și abundența menstruațiilor, fapt

ce coincide cu datele precizate și de alți autori [16]. Numărul mediu de sarcini ce a revenit unei paciente a fost de $1,7 \pm 0,3$ în lotul de bază și $1,8 \pm 0,3$ în lotul de comparație, $p > 0,05$. În lotul de bază o singură sarcină au avut $45,2 \pm 6,6\%$ femei, $2-37,3 \pm 7,2\%$, 3 și mai multe – $17,5 \pm 8,1\%$, în lotul de comparație acești indicatori erau concomitent următorii: $43,2 \pm 6,5\%$, $37,3 \pm 7,2\%$ și $19,0 \pm 8,0\%$, $p > 0,05$. La 96 ($76,2 \pm 1,8\%$) de femei atât în lotul de bază, cât și în lotul de comparație în anamneză s-au menționat avorturi medicale și/sau spontane.

Toate pacientele la consemnarea anamnezei ginecologice au declarat că au folosit una din metodele uzuale de contracepție: fiecare a 2-a – prezervative, fiecare a 3-a – contraceptive orale, metode combinate (COC), fiecare a 5-a – dispozitive intrauterine de contracepție, fiecare a 10-a – spermicide. Atât în lotul de

bază, cât și în lotul de comparație, fiecare a 5-a femeie a avut în anamneză 3 și mai multe nașteri. La $33,3 \pm 4,2\%$ de paciente în ambele loturi de studiu în anamneză au fost diagnosticate maladiile cronice inflamatorii ale bazinului mic, iar la fiecare a 2-a pacientă anamneza obstetrico-ginecologică era complicată, ceea ce corespunde datelor literaturii contemporane [2,13].

Patologia extragenitală s-a determinat la $2/3$ ginecopate, mai des au prevalat în ambele loturi de studiu cele ale sistemului renal (inclusiv pielonefrita cronică) – câte $28,6 \pm 7,5\%$, ale sistemului digestiv – $27,8 \pm 7,5\%$ și $32,5 \pm 7,3\%$; sistemului respirator – $21,4 \pm 7,9$ și $20,6 \pm 7,95$; sistemului ORL – $20,6 \pm 7,9\%$ și $25,4 \pm 7,7\%$, $p > 0,05$. Atrage atenția faptul că ponderea la $2/3$ din patologia endocrină aparține patologiei glandei tiroide, mai precis prin hipotiroidie.

Tabelul. 1. Tabloul clinic și citodiagnostic al AICCU la ginecopatele lotului de studiu în funcție de tratamentul aplicat

Tabloul clinic	Laserterapie locală neinvazivă n=126				Tratament local cu betadină n=126				P ₁ (1-3) P ₂ (2-4)
	până la tratament		după tratament		până la tratament		după tratament		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Prurit, arsură, disconfort vaginal	83	65,8±4,2	4	3,2±1,5	76	60,3±4,3	26	20,6±3,6	P ₁ >0,05 P ₂ <0,05
Leucoree vaginală	72	57,1±5,4	3	2,4±1,3	122	96,7±1,5	59	46,8±4,2	P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
Dureri periodice sau permanente	55	43,6±4,3	10	7,9±2,4	99	78,5±3,6	24	19,0±3,5	P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Hiperemie, edem, congestia mucoasei	42	33,3±4,2	23	18,2±3,4	82	65,1±4,2	86	68,3±4,3	P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Eliminări patologice la control vaginal	27	21,4±3,6	6	4,8±1,9	29	23,0±3,7	45	35,7±4,2	P ₁ >0,05 P ₂ <0,05
Citotestul Babeș-Papanicolau Tip I Tip II	0 126	- 100,0	105 21	83,3±3,6 16,7±3,6	0 126	- 100,0	72 54	57,1±5,8 42,9±2,0	<0,001 <0,05

Nu este exclusă și apariția secundară a AICCU într-o interconexiune sangvinică sau limfatică, uneori de la distanțe apreciabile (focarele stomatologice sau ORL) destul de des întâlnite în anamneza pacientelor din loturile studiate.

Durata supravegherii pacientelor cu patologia colului uterin a cuprins dimensiuni largi de la câteva luni până la 5 ani și mai mult, iar perioada de timp care a trecut de la apariția primelor simptome clinice (subiective) ale AICCU până la începutul curei de tratament a variat de la 90 ± 30 zile până la 14 ± 5 luni, iar în medie a constituit 60 ± 20 zile în ambele loturi, frecvența recidivelor varia de la 1 până la 5 ori pe an, în medie 3 episoade de acutizare.

Din Tabelul.1. rezultă că tabloul clinic al AICCU până la tratament la pacientele din ambele loturi de studiu era asemănător. Se observă că la adresare, în $65,8 \pm 4,2\%$ cazuri din lotul de bază și în $60,3 \pm 4,3\%$ cazuri din lo-

tul de comparație ($p > 0,05$), pacientele exprimau acuze de prurit, arsuri în regiunea organelor genitale externe, disconfort vaginal. Totodată s-a evidențiat că în lotul de comparație predominau plângerile la leucoree vaginală în $96,7 \pm 1,5\%$ cazuri și dureri periodice sau permanente de diferită localizare ($78,5 \pm 4,1\%$), pe când în lotul de bază acești indicatori veridici erau mai mici ($57,1 \pm 4,4\%$ și $43,6 \pm 4,3\%$ cazuri, corespunzător, $p < 0,001$). La controlul obiectiv al colului uterin în valve s-a depistat că eliminările patologice erau în aceeași cantitate atât în lotul de bază, cât și în lotul de comparație – $21,4 \pm 3,4\%$ și $23,0 \pm 3,7\%$ cazuri, corespunzător, $p > 0,05$, iar hiperemia, edemul și congestia mucoasei colului uterin erau pronunțate aproape de 2 ori mai des în lotul de comparație vs de lotul de bază ($65,1 \pm 4,2\%$ și $33,3 \pm 4,2\%$ cazuri, corespunzător $p < 0,01$).

După tratament rezultatele obținute la pacientele

lotului de bază și lotului de comparație se deosebeau esențial în funcție de metoda de tratament aplicată.

Analiza acuzelor pacientelor și autoaprecierea lor privind rezultatelor tratamentului efectuat prin laserterapie neinvazivă, vs metoda locală de sanare cu soluție sau supozitoare de betadină, a arătat că prurit, arsură și disconfort vaginal în lotul de bază prezentau 4 (3,2±1,5%) paciente, pe când în lotul de comparație 26 (20,6±3,6%) (p<0,001). Plângeri de leucoree vaginală pacientele lotului de bază prezentau numai în 3 (2,4±1,3%) cazuri, iar în lotul de comparație în 46,8±4,2% cazuri (p<0,01). Dureri periodice sau permanente de diferită localizare s-au atestat în 10 (7,9±2,4%) cazuri în lotul de bază și în 24 (19,0±3,5%) cazuri în lotul de comparație, p<0,05.

Dinamica simptomelor clinice de pe urma laserterapiei s-a justificat prin dispariția pruritului, arsurilor, disconfortului vaginal în medie la a 5-a zi de tratament, normalizarea caracterului eliminărilor vaginale la a 3-a zi, iar după finalizarea curei de laserterapie starea s-a normalizat complet.

Precizăm că efecte secundare și reacții adverse la aplicarea laserterapiei neinvazive nu s-au înregistrat.

În lotul de comparație dispariția simptomelor indicate a avut loc cu 1-2 zile mai târziu. S-a constatat neeficacitatea tratamentului (pacientele acuzau dureri periodice de diferită localizare, leucoree), ceea ce a necesitat prelungirea tratamentului până la 14 zile. Hiperemia, edemul și congestia mucoasei colului uterin s-au constatat de 3,8 ori mai rar la pacientele lotului de bază, vs la pacientele lotului de comparație – în 23 (18,2±3,4%) cazuri și 86 (68,3±4,3%) cazuri, p<0,01, iar eliminările patologice la controlul vaginal a pacientelor din lotul de bază se evidențiau de 7,4 ori mai rar decât la pacientele lotului de comparație – 6 (4,8±1,9%) și 45 (35,7±4,2%) cazuri, corespunzător, p< 0,05.

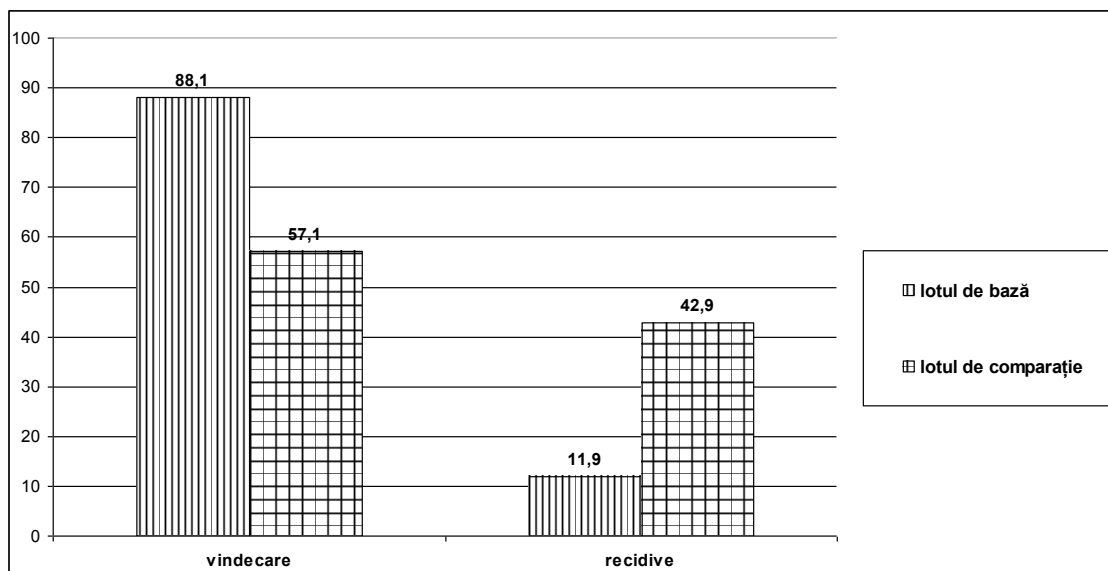
Așadar, conform rezultatele obținute se observă că

până la tratament la pacientele ambelor loturi în 100,0% cazuri erau prezente simptome subiective și/sau obiective clinice ale AICCU, însă după tratamentul diferențiat efectuat la pacientele lotului de bază ele erau prezente în 46 (36,5±4,3%) cazuri în lotul de bază, iar în lotul de comparație în 240 (190,5±0,9%) cazuri (p<0,001), adică de 5,2 ori mai rar, ceea ce demonstrează că tratamentul AICCU prin laserterapie, (metoda propusă în studiu) s-a dovedit a fi unul mai eficient și optimal.

Rezultatele clinice mult superioare ale tratamentului pacientelor prin laserterapie, comparativ cu metoda locală cu aplicarea betadinei, au fost confirmate prin citotestul Babeș-Papanicolau. Pentru lucrarea de față toate pacientele care au fost selectate după citotestul diagnostic Babeș-Papanicolau, s-au plasat în tipul II BP-test, adică în stadiile ce nu au depășit posibilitățile curabile prin metoda obișnuită sau prin laserterapia neinvazivă, stadii în care se poate vorbi despre vindecare. După tratament, în lotul de bază la 105 paciente (83,3±3,6%) s-a depistat frotiu de tip I (normal), în lotul de comparație acest indicator era veridic următor la 72 (57,1±5,8%) paciente, <0,001. Citotestul de tip II în lotul de bază după tratament s-a constatat la 21 (16,7±3,6%) de paciente, pe când în lotul de comparație la 51 (42,9±2,0%), p<0,05.

În lucrarea de față, prelevarea frotiului citobacteriologic s-a efectuat inițial, pentru a elimina din studiu cazurile venerologice, ce au fost îndrumate spre clinica de specialitate, interesându-ne, în aceste condiții, numai caracterul citotestului BP, degrevat de eventualele afecțiuni genitale din domeniul dermato-venerologiei. Studiul nu a urmărit de fapt a efectua o legătură între conținutul biologic vaginal și procesul inflamator de tip AICCU, obiectul cercetării constituindu-l relația dintre procesul inflamator cervical, determinat prin citotestul BP, și eficiența metodei de tratament propusă pentru cele două loturi.

Figura 1. Eficacitatea tratamentului AICCU prin diferite metode (%)



În urma aplicării tratamentului cu laser după metoda propusă (Fig.1) s-a constatat că 111 (88,1±3,1%) paciente s-au vindecat, iar în lotul de comparație cu tratament obișnuit s-au vindecat 72 (57,1±5,8%) paciente $p<0,001$. Recidive s-au menționat în lotul de bază la 15 (11,9±8,3%) paciente, în lotul de comparație la 54 (42,9±2,0%) femei, $p<0,01$. Rezultatele investigațiilor demonstrează diminuarea autentică de 3,6 ori a frecvenței recidivelor AICCU la ginecopatele din lotul de bază, ceea ce permite a considera laserterapia neinvazivă ca una din cele mai electiv metode nemedicamentoase de tratament al AICCU în comparație cu metodele obișnuite. De menționat, că tratarea ginecopatelor cu AICCU prin metoda laserterapiei neinvazive ar reprezenta astfel, proporțional, și o formă de profilaxie a malignizării procesului patologic (inflamator cronic) complicație ce se atestă de regulă după 8-10 ani de evoluție AICCU netratate, sau tratate inconsecvent, indiferent de cauză.

Concluzii

1. Rezultatele investigațiilor clinice și de laborator demonstrează că în urma aplicării tratamentului cu laser neinvaziv, după metoda propusă de noi s-a majorat de 1,5 ori vindecarea și s-a diminuat de 3,6 ori frecvența recidivelor AICCU la ginecopatele din lotul de bază, ceea ce permite pentru moment a considera această metodă una din cele mai efective metode de tratament al AICCU, în comparație cu metodele obișnuite.
2. Efecte secundare și complicații la aplicarea laserterapiei neinvazive după metoda propusă, nu s-au înregistrat.
3. Tratamentul cervicitei cronice prin aplicarea laserterapiei neinvazive poate fi considerată astfel și o măsură profilactică definitivă în lupta împotriva cancerului de col uterin.

Bibliografie

1. **Botez M.** Indicațiile de folosire a terapiei laser LLLT în domeniul ginecologiei. Revista Buletinul medicina Familiei (BMI) 2011, vol.7, p.32-35.
2. **Prilepsckaja V.** et al. Possibilities of the diagnosis and treatment of the cervix uteri. Obstetrics and Gynecology. 2013, N9 p. 90-96.
3. **Lusk M., Konecny P.** Cervicitis: a review, In: Current Opinion in Infections Disease, 2008, vol1., p.49-65.

4. **Hay F.** Bacterial vagiosis. Iu.: Medicine., 2005 v 33 N10,p. 58-61.
5. **Botez M., Anton C., Mircu R., Anton E.** Noninvazive lasertherapy for ont patients with chronic inflammatory disorders of cervix. In. Rev. Med. Chir. Soc Med Nat 2012, vol 116, N4, p 1131-1135.
6. **Ermolaev O.** et al. Optimization of treatment for benign diseases of the cervix uteri Via Deepsanitization of the cervical canal by the vibroaspiration method (VAG-01 therapy) Obstetric and Ginecol. 2011, N5 p. 104-109.
7. **Ețco L., Botez M.** Aspecte epidemiologice si etiopatogenetice in debutul si evolutia afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin. Sănătate publică, Economie și management în medicină. 2013 N3 (48), p. 209-215.
8. **Kira E.** Role of probiotics in the treatment of vaginal infections. Ross. Vesnic akush. Ginecol., 2910, N5, p. 33-39.
9. **Fenyo M.** Theoretical and Experimental Basis of Biostimulation by Laserirradiation. Optics and Laser Technology. 1984, p. 209-215.
10. **Baxter G. D.** et al Low Level Laser Therapy: Current Clinical Practice in Northern Ireland. Physiotherapy. 1991, v 77, p. 171-178.
11. **Ohshiro I.** et al Immunological aspects of LLLT. Laser therapy. 1993, v5 N2, p.34-35.
12. **Cornitescu Fl et al.** Erori de diagnostic citologic corectate colposcopic. Mat. Conferintei Naț. a Soc. Române de Colposcopie si Patologie a Tractului genital inferior. Volum de rezumate, 2003 p.16.
13. **Marazzo S. M., Martin D. A.** Management of women with cervicites. In Clinical Infections Diseases, 2007, vol 44 (suppl 3), p. 102-121.
14. **Massad L. S.** et al 2012 up dated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test end cancre precursors. Gynecol. 2013, 121, p. 829-846.
15. **Morse S. A.** et al Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS. Mosby, USA, 2003.
16. **Cranciuc E.** Factorii etiopatogenetici în cervicitele cronice (studiu efectuat în Zona Moldovei între 1994-1997. Tthe British Journal of Family Planning. 1998, 3,4, p. 63-65.
17. **Taran A.** Utilizarea remediului antimicrobial betadine in clinica chirurgicală. Curier medical. 2003, N5 p. 55-60.

Velciu Aliona, Timoșco Maria, Strutinschi T.

PRESINGUL MICROORGANISMELOR DIN UNELE GENURI CONDIȚIONAT PATOGENE ASUPRA MACROORGANISMULUI ÎN DEPENDENȚĂ DE INFLUENȚĂ FACTORULUI ALIMENTAR.

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM
(Director-conf. cerc., dr. biol. Valentina Ciochină)

SUMMARY

PRESSING OF MICROORGANISMS FROM THE SEPARATE CONDITIONALLY-PATOGENES GENERA OVER THE MACROORGANISM DUE TO THE INFLUENCE OF ALIMENTARY FACTOR.

Key-words: *pressing, opportunistic-patogen microorganism, macroorganism, food factor.*

Background: *the colonization by microorganisms of the digestive tract in infants occurs depending on the environmental conditions (mother's organism and the air in maternity rooms). The results obtained proved that the food factor contributed in reducing the number of opportunistic microorganisms, the increase the number of which is hazardous to the health of infants that is the reducing of their pressing over the development of the macro organisms.*

Materials and methods: *The aim of this work was achieved by determining the number of members of opportunistic microorganisms genus Escherichia and Proteus in the intestinal contents of model animals (guinea pigs), depending on exposure to the three variants of the food factors using classical bacteriological methods.*

Results: *It was found that all three options to use food factors have contributed to reducing the number of opportunistic microorganisms genus Escherichia și Proteus, that is partial detoxification of animals' organisms mainly on the basis of quantitative indicators of Proteus, which fell by an average of 53.86%, while in the control group increased by 36.01%.*

Conclusion: *Dietary factors significantly contributed to the diversification of the number of bacteria and reduction of the pressure of opportunistic microorganisms over the process of macroorganism's development. This conclusion is mainly based on quantitative indicators of Proteus, which fell by an average of 53.86%, while the control group increased by 36.01%.*

РЕЗЮМЕ

ПРЕСИНГ МИКРООРГАНИЗМОВ ОТДЕЛЬНЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ РОДОВ НА МАКРООРГАНИЗМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПИЩЕВОГО ФАКТОРА..

Ключевые слова: *пресинг, условно-патогенные микроорганизмы, макроорганизм, пищевой фактор.*

Актуальность: *заселение микроорганизмами пищеварительного тракта у детей раннего возраста происходит в зависимости от условий окружающей среды (организма матери, воздуха родильных залов). Полученные результаты исследований доказали, что пищевой фактор способствовал снижению количества условно-патогенных микроорганизмов, нарастанию числа которых представляет опасность для здоровья детей раннего возраста, то есть уменьшению их пресинга на процесс развития макроорганизма.*

Материал и методы исследований: *Цель работы была достигнута путём определения количественного состава условно-патогенных микроорганизмов рода Escherichia и Proteus в содержимое кишечника модельных животных (морских свинок) в зависимости от воздействия на него трех вариантов пищевого фактора, используя классические бактериологические методы.*

Результаты: *Было установлено что все три варианты использованного пищевого фактора способствовали снижению количества условно-патогенных микроорганизмов рода Escherichia și Proteus, то есть частичной дезинтоксикации организма животных, преимущественно на основе количественных показателей протеев, которые снизились в среднем на 53,86%, а в контрольной группе увеличились на 36,01%.*

Выводы: *Пищевой фактор значительно способствовал разнообразию численности бактерий и уменьшению пресинга условно-патогенных микроорганизмов на процесс развития макроорганизма. Такой вывод сделан, преимущественно, на основе количественных показателей протеев, которые снизились в среднем на 53,86%, а в контрольной группе увеличились на 36,01%.*

Introducere. Actualmente se cunoaște, că colonizarea tubului digestiv al copiilor în perioada timpurie post-natală se realizează cu diverse specii de microorganisme, preponderent cu cele caracteristice mamelor și mediului ambiant [8, 10, 13, 20, 26]. Unii cercetători au constatat, că acest proces în majoritate este în dependență de

condițiile în care se nasc copii [16, 24].

În lucrările noastre precedente s-a constatat, că din microorganismele condiționat patogene care au o răspândire largă în mediul ambiant sunt cele ce aparțin genurilor Escherichia și Proteus. Concomitent, s-a remarcat că sporirea indicilor lor cantitativi este caracteristică

stării patologice a tubului digestiv (de dismicrobism, disfuncții intestinale diareice, maladii gastrointestinale infecțioase) [1, 2, 6, 8, 10, 18, 23]. De aceea microorganismele acestor genuri sunt considerate ca de risc, permanent prezentând pericol mai ales pentru copiii de vârstă fragedă, deoarece sunt provocatori ai disfuncțiilor intestinale diareice de etiologie bacteriană [11, 17, 22]. În această ordine de idei maladiile provocate de aceste genuri de microorganisme în staționare sunt considerate ca infecții nozocomiale [13, 20, 26]. Cunoașterea participării acestor microorganisme în patogeneza afecțiunilor intestinale ne argumentează prescrierea coordonată a metodelor eficiente de tratament [9].

Investigațiile realizate în cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM au evidențiat, că numai într-un sector al municipiului Chișinău disfuncțiile intestinale diareice de origine bacteriană înregistrate constituiau circa 71,65 % [1]. În baza rezultatelor științifice personale și informației existente în literatura de specialitate cercetătorii acestui institut au afirmat, că sănătatea macroorganismului la copiii de vârstă fragedă permanent se găsește în dependență de dieta alimentară [5, 21].

Analiza unor surse bibliografice existente a evidențiat, că indicii cantitativi ai microorganismelor din genurile Escherichia și Proteus în conținutul intestinal diferă de la caz la caz, având impact semnificativ asupra macroorganismului și metabolismului lui [2, 3]. De aceea valoarea lor numerică a servit ca bază la propunerea modalității de apreciere a stării sănătății tubului digestiv [14]. Concomitent se comunică despre existența dependenței acesteia de modul de alimentare (enterală sau parenterală) [7], precum și de utilizarea diverselor preparate farmaceutice (fiind cu acțiune pro-, pre- sau antibiolică) [4, 9, 12, 15, 25].

Cele expuse au argumentat scopul prezentei lucrări, care a prevăzut studierea presingului microorganismelor

din unele genuri condiționat patogene asupra macroorganismului în dependență de influență factorului alimentar.

Material și metode de cercetare. Scopul studiului a fost realizat în 2 serii de experiențe, dintre care I-a a prevăzut administrarea adaosurilor alimentare, iar a II-a excluderea acestora din rația alimentară.

De la toate animalele supuse experimentării au fost cercetate mostrele de conținut intestinal (rectal) în următoarele 2 etape: inițial (la începutul experienței) și la final (peste 10 zile după administrarea factorului alimentar).

Investigațiile au fost realizate în condiții de laborator pe 20 de cobai, divizați în patru loturi egale, câte 5 în fiecare. Primul s-a considerat ca lot – martor și a inclus cobai întreținuți în condițiile vivariului cu utilizarea factorului alimentar cu componența standardă, iar II-IV - loturi experimentale au primit factorul alimentar cu componența selectată în cadrul laboratorului „Sanocreatologia sistemului digestiv” al IFS al AȘM în anul 2012 [13]. În lotul II s-a utilizat adaosul alimentar biologic activ „Presan”, (elaborat în acelaș laborator); III – adaosul alimentar „Stim”, (elaborat în premieră și testat în cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM, având destinație sanobiotică) și IV – adaosul alimentar cu destinație lacto-bifidogenă „Medulac – WM”.

Adaosurile alimentare nominalizate s-au administrat animalelor peroral timp de 10 zile, o dată pe zi. Mostrele de conținut intestinal au fost studiate microbiologic la inițialul și finalul experimentelor prin metode bacteriologice clasice [10]. S-au determinat indicii cantitativi ai reprezentanților microbieni din genurile Escherichia și Proteus pe medii nutritive electiv agarizate, iar rezultatele obținute prin analiza comparativă sunt exprimate în logaritmi zecimali la 1g. de conținut intestinal.

Rezultate și discuții. Cercetarea mostrelor de conținut intestinal (rectal) al animalelor realizate la inițialul și finalul experimentelor a permis de a primi rezultatelor expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

Nivelul cantitativ al microorganismelor intestinale din unele genuri condiționat patogene la cobaii aflați sub influența factorului alimentar cu diverse adosuri

Numărul lotului	Genurile de microorganisme	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (lg)		Deosebirea, %	
		Inițial	Final	Față de inițial	Față de lotul martor
I	1	6,67±0,25	6,82±0,15	< 2,24	
	2	3,11±0,14	4,23±0,15	< 36,01	
II	1	6,25±0,27	4,82±0,14	>22,88	>29,32
	2	3,17±0,15	1,90±0,14	>40,06	>55,08
III	1	6,61±0,34	4,43±0,15	>32,98	>35,04
	2	3,23±0,35	1,49±0,19	>53,86	>64,77
IV	1	6,41±0,15	4,74±0,15	>26,05	>30,49
	2	2,90±0,14	1,95±0,15	>32,75	>53,90

Rezultatele sunt autentice: P < 0,02.

Notă: Loturile sunt indicate în text.

Genurile de microorganisme: 1 – Escherichia, 2 – Proteus.

Referitor la indicii cantitativi ai microflorei intestinale din genurile condiționat patogene la cobaii aflați sub influența factorului alimentar cu diverse adosuri datele tabelului 1 ne denotă, că în cazul utilizării factorului alimentar cu componența standardă (lotul I) deosebirea între numărul de celule microbiene ale escherichiilor la finalul experimentelor era sporită neesențial (numai cu 2,24%) față de inițialul lor, iar ale proteilor era cu mult mai mare (36,01 %). Aceste date ne confirmă faptul, că organismul cobailor se supunea intoxicației cu substanțele toxice sintetizate de protei (indol, scatol, putrescină, cadaverină ș.a.).

Analizând tabloul deosebiri indiciilor cantitativi ai microflorei intestinale la animalele din loturile experimentale (II-IV) putem relata, că el era diferit și se caracteriza prin diminuarea esențială a cantității bacteriilor condiționat patogene din genurile Escherichia

și Proteus cu 22,88 și 40,06 %; 32,98 și 53,86 % și cu 26,05 și 32,75 %, respectiv loturilor II, III și IV. Aceste rezultate confirmă, că toate trei variante ale factorului alimentar experimentat au contribuit la detoxifierea parțială a organismului cobailor din loturile experimentale, dar pe exemplul microorganismelor din genul Proteus comparativ mai pronunțat a influențat cel cu adaosul alimentar „Stim (lotul III), apoi cu „Presan” și „Medulac – WM” (loturile II și IV).

În continuare pe parcursul a 10 zile după excluderea adaosurilor alimentare testate s-au executat observații asupra cobailor experimentali în scopul determinării gradului de menținere a indiciilor cantitativi ai bacteriocenozei intestinale. Rezultatele obținute sunt reflectate în tabelul 2.

Tabelul 2

Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la cobai după excluderea adaosurilor alimentare

Numărul lotului	Genurile microorganismelor	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (lg)		Deosebirea, %	
		Inițial	Final	Față de inițial	Față de lotul martor
I	1	6,82±0,15	6,88±0,32	< 0,87	
	2	4,23±0,15	4,41±0,44	< 4,25	
II	1	4,82±0,14	5,83±0,25	< 20,95	>15,26
	2	1,90±0,14	2,07±0,15	< 8,94	>53,06
III	1	4,43±0,14	6,54±0,31	< 47,62	>4,94
	2	1,49±0,19	2,43±0,15	< 63,08	>44,89
IV	1	4,74±0,15	5,73±0,35	< 20,88	>16,71
	2	1,95±0,15	2,20±0,22	< 12,82	>50,11

Rezultatele sunt autentice: P < 0,02.

Notă: Loturile de cobai și genurile de microorganisme sunt identice celor indicate în tabelul 1.

Analizând datele tabelului 2 s-a constatat, că excluderea adaosurilor alimentare a contribuit la sporirea indiciilor cantitativi ai escherichiilor și proteilor, ceea ce confirmă existența impactului negativ cu 20,88- 47,62 % și de 12,8 - 63,08 % respectiv, față de inițial (după administrarea factorului alimentar cu adaosuri alimentare). Este important de menționat, că față de lotul-martor deosebirea indiciilor cantitativi ai acestor bacterii era diminuată

(respectiv cu 4,94-16,71 și cu 44,89-53,06 %). Datele acestui tabel ne demonstrează existența dependenței directe a valorii numerice a reprezentanților determinați ai microflorei intestinale din genurile condiționat patogene de componența factorului alimentar.

La finele experimentelor toate animalele au fost supuse cântăririi. Datele medii sunt relatate în tabelul 3.

Tabelul 3

Masa corporală a cobailor după excluderea adaosurilor alimentare testate

Lotul	Masa corporală, g		Deosebirea comparativă cu inițialul, %	
	Inițial	Final	Față de inițial	Față de lotul martor cu martorul
I	1677 : 4 = 419,25	1816 : 4 = 454,00	8,28	
II	1850 : 4 = 462,50	2315 : 4 = 578,75	25,1	27,47
III	1820 : 4 = 455,00	2326 : 4 = 581,50	27,80	28,08
IV	1670 : 4 = 417,50	1920 : 4 = 480,00	14,97	5,72

Notă: Loturile de cobai au fost identice celor din tabelul I.

Datele tabelul 3 denotă, că organismul animalelor din loturile experimentale (care au primit adaosurile alimentare nominalizate) s-a dezvoltat mai benefic comparativ cu cel al cobailor din lotul-martor, chiar și după excluderea acestora. Cele expuse sunt confirmate prin faptul, că masa corporală a cobailor a continuat să crească până la finele experimentelor depășind datele inițiale cu 25,1; 27,80 și 14,97 %, și a lotului martor cu 27,47; 28,08 și 5,72 %.

Așadar, s-a evidențiat, că factorul alimentar a contribuit considerabil la diversitatea valorii numerice a bacteriilor nominalizate și la diminuarea presingului microorganismelor din genurile condiționat patogene (*Escherichia* și *Proteus*) asupra procesului de dezvoltare a macroorganismului.

Concluzii:

1. Indicii cantitativi ai bacteriocenozei intestinale de categorie condiționat patogenă pot fi menținuți la nivel optim cu ajutorul factorului alimentar (pe exemplul celui testat în lotul III).
2. Excluderea adaosurilor alimentare nu este argumentată, deoarece contribuie la modificări negative ale compoziției microbiocenozei intestinale.
2. Valoarea numerică a microorganismelor din genurile condiționat patogene *Escherichia* și *Proteus* poate fi foarte informativă în cazul necesității aprecierii stării (sanogene, intermediare sau patologice) a bacteriocenozei intestinale.

Bibliografie:

1. **Aliona Velciu.** Dinamica constituirii bacteriocenozei tractului gastrointestinal la copii în perioada postnatală timpurie și menținerea ei la nivel sanogen. //Autoreferat al tezei de dr.biol. Chișinău. – 2010. – 29p.
2. **Aliona Velciu, Maria Timoșco.** Impactul microorganismelor din genul *Escherichia* la copii cu divers status funcțional. În: Materialele conferinței științifice cu participare Internațională consacrată aniversării a 65-a USM. Vol. I. Chișinău. - 2011. – P. 139.
3. **Blaut M., Clavel T.** Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and diseases. //J Nutr - 2007. - 137(3 Suppl 2):751S-755S.
4. **De Roos N.M., Katan M.B.** Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and carcinogenesis: of review of papers published between 1988 -1998. //Amer. J. Clin. Nutr. – 2000. – 71(2): 405-411.
5. **Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P.** Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. //Environ. Microbiol. - 2007. - 9(5):1101-1111.
6. **Hammerman C., Kaplan M.** Probiotics and neonatal intestinal infection. //Curr. Opin. Infect. Dis. – 2006. - 19(3):277-282.
7. **Harvey R.B., Andrews K., Droleskey R.E. et al.** Qualitative and quantitative comparison of gut bacterial colonization in enterally and parenterally fed neonatal pigs. // Curr. Intest. Microbiol. – 2006 - 7(2):61-64.
8. **Galețchi P., Rusu G., Stasii E. ș.a.** Dismicrobismul intestinal la copii. Chișinău.–2001.– 42p.
9. **Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S.** Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbi-

- otics. //Int. J Food Microbiol. – 2007. - 115(1):1-11.
10. **Guandalini S.** Probiotics for children: use in diarrhea. //J. Clin. Gastroenterol.-2006. - 40(3): 244-248.
11. **Guarner F.** Enteric flora in health and disease. //Digestion. – 2006. – 73:5-12.
12. **Konstantinov S.R., Awati A., Smidt H. et al.** Specific response of a novel and abundant *Lactobacillus amylovorus* – like phylotype to dietary prebiotics in the guts of weaning piglets. // Appl. Environ. Microbiol. – 2004. – 70 (7): 3821-3830.
13. **Langhendries J.P.** Early bacterial colonisation of the intestine: why it matters? //Arch Pediatr. - 2006 - 13(12):1526-1534.
14. **Maria Timoșco, Lucia Popanu, Aliona Velciu.** Explorarea modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv. În: Analele științifice ale USM, seria “Științe chimico-biologice”. Chișinău, 2006, p. 80-83.
15. **Medici M., Vinderola C.G., Weill R. et al.** Effect of fermented milk containing probiotic bacteria in the prevention of an enteroinvasive *Escherichia coli* infection in mice. // J. Dairy Res. – 2005. – 72 (2): 243-249.
16. **Penders J., Thijs C., Vink C. et al.** Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. //Pediatrics. – 2006. - 118(2):511-521.
17. **Quigley E.M.** New perspectives on the role of the intestinal flora in health and disease. //J. Gastrointest. Liver. Dis. – 2006. - 15(2):109-110.
18. **Sainsus Natalia, Timoșco Maria, Velciu Aliona.** Disfuncțiile diareice și bacteriocenoza intestinală la copii de vârstă fragedă. În: Anale științifice USMF „N. Testemițanu”. Ediția VI. Vol. II. Chișinău, 2005, p. 51-55.
19. **Salminen S., Isolauri E., Onnela T.** Gut flora in normal and disordered states. // Chemotherapy. – 2004. – 41 (1) Suppl. : 5-15.
20. **Salminen S., Benno Y., de Vos W.** Intestinal colonization, microbiota and future probiotics? //Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2006. – 15(4):558-562.
21. **Strutinschi T., Timoșco Maria, Velciu Aliona ș.a.** „Impactul rațiilor alimentare cu diversă structura calorică în optimizarea nivelului cantitativ al unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale // Mater. Cong.VII al fiziologilor din Moldova. – 2012. – p.349-355.
22. **Taylor C.J., Mahenthalingam E.** Functional foods and paediatric gastro-intestinal health and disease. // Ann. Trop. Paediatr. – 2006. - 26(2):79-86.
23. **Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciochină Valentina ș.a.** Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. Chișinău: 2011. 38 p.
24. **Velciu A., Timoșco M., Sainsus N.** Constituirea bacteriocenozei intestinale la copii în condiții de maternitate. //Anale științifice a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” Chișinău - 2004. - V.1. Ed.5. - P.508-512.
25. **Waligora-Dupriet A.J., Campeotto F., Nicolis I., et al.** Effect of oligofructose supplementation on gut microflora and well-being in young children attending a day care centre. //Int. J. Food Microbiol. – 2007. - 113(1):108-113.
26. **Westerbeek E.A., van den Berg A., Lafeber H.N. et al.** The intestinal bacterial colonization in preterm infants: a review of the literature. //Clin Nutr. - 2006 - 25(3):361-368.

Victoria Hlistun, V. Scurtu, C. Boiciuc, Natalia Uşurelu, Victoria Sacară
**DEREGLĂRI LA NIVELUL GENELOR CICLULUI FOLAT ŞI METIONINIC LA FEMEI CU PIERDERI
REPRODUCTIVE**

ISMP Institutul Mamei și Copilului (Director general - dr.med.comf. univer.Ștefan Gașcan)
Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (Director - dr.med. M. Strătilă)

SUMMARY

FOLATE AND METHIONINE CYCLE GENES MUTATION IN THE WOMEN WITH OF RECURRENT PREGNANCY LOSS

Key words: MTHFR gene, MTR gene, MTRR gene, polymorphism, recurrent pregnancy loss

Background: Pathogenesis in recurrent pregnancy loss (RPL) is complex and involves the interaction of multiple genetic and environmental factors. It is supposed that genetic polymorphisms in MTHFR (C677T and A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (G66A) genes may be associated with the risk of recurrent pregnancy loss. In this study, we aimed to investigate the association between the polymorphism of MTHFR, MTR, MTRR genes and the pregnancy loss.

Methods: In this study we determined the genotypic frequencies of the MTHFR, MTR, MTRR gene polymorphisms in a sample of 274 women from Moldova, 166 with 2 and more miscarriages and 108 without history of miscarriages, with 2 healthy births. The genomic DNA was extracted from the peripheral blood collected on EDTA. The methods used to study polymorphisms were PCR and PCR-RFLP. Statistical analysis was performed using www.gen-exp.ru site.

Results: The results of this study showed that women with recurrent pregnancy loss have a higher proportion of the MTHFR677TT, MTHFR 677CT, MTR2756AG, MTRR66GG genotype compared with the control group, does not present significant differences between the study group and control ($p>0.05$). The test Hardy-Weinberg was applied for the control and research group.

Have been established no statistically significant differences ($p>0.05$) between the observed and theoretically expected genotypic frequencies for MTHFR677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G polymorphisms, but for MTRR G66A polymorphism have found the Hardy-Weinberg disequilibrium in control and research groups ($\chi^2=22.81$, $p=0.000$, respectively $\chi^2=28.31$, $p=0.000$).

Conclusion: Our study revealed the role of folate and methionine cycle genes polymorphisms (MTHFR, MTR, MTRR) in the etiology of recurrent pregnancy loss showed no correlation between the results obtained from the two groups ($\chi^2<5$, $p>0.05$), but the risk of pregnancy loss is higher for women carrying MTR 2756AG genotype, OR=1.38, 95% CI [0.81-2.34], as well as MTRR 66AA genotype (OR=1.19, 95% CI [0.21-6.59]).

РЕЗЮМЕ

**НАРУШЕНИЕ В ГЕНАХ ФОЛАТНОГО И МЕТИОНИНОВОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ
НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ**

Ключевые слова: MTHFR ген, MTR ген, MTRR ген, полиморфизм, невынашивание беременности.

Актуальность: Патогенез привычного невынашивания беременности (ПНБ) сложный и включает взаимодействие нескольких генетических и экологических факторов. Предполагается, что генетические полиморфизмы в генах MTHFR (C677T и A1298C), MTR (A2756G) и MTRR (G66A) могут быть связаны с риском ПНБ. В этом исследовании, мы изучали корреляции между этими полиморфизмами и ПНБ.

Методы: Определялись генотипические частоты полиморфных генов MTHFR, MTR, MTRR у 274 женщин из Молдовы, из которых 166 женщин с двумя и > потерями и 108 без потерь с 2 нормальными родами. Геномную ДНК экстрагировали из периферической крови. Были использованы следующие молекулярно-генетические методы: PCR и PCR-RFLP. Статистическая обработка с использованием сайта www.gen-exp.ru.

Результаты: Результаты данного исследования показали, что женщины с привычным невынашиванием имеют более высокую долю MTHFR677TT, MTHFR 677CT, MTR 2756AG, MTRR 66GG генотипа по сравнению с контрольной группой, но данные величины не являются статистически значимыми ($p>0,05$). Тест Харди-Вайнберга был проведен в группе исследуемой и контрольной группе и при сравнении наблюдаемых генотипических частот и теоретически ожидаемым для MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$), но для полиморфизма MTRR G66A наблюдалось статистически значимое отклонение от распределения Харди-Вайнберга в исследуемой и контрольной группе ($\chi^2=22,81$, $p=0,000$, соответственно $\chi^2=28,31$, $p=0,000$).

Выводы: Исследование не выявило существенных различий между частотами генотипов в двух исследуемых группах ($\chi^2<5$, $p>0,05$), но риск ПНБ выше в 1,5 раза для женщины, несущих MTR 2756AG генотип, OR=1.38, 95% CI [0.81-2.34], а также несущих MTRR 66AA генотип (OR=1.19, 95% CI [0.21-6.59])

Introducere. Pierderea reproductivă constituie una din componentele importante ale eșecului reproductiv la specia umană. Literatura de specialitate, arată că între 40 și 60% cazuri, cu toate investigațiile efectuate, această maladie este declarată, în final, idiopatică. În acest context, cercetarea medicală își îndreaptă atenția, în ultimii ani, spre diverse mecanisme care ar putea să conducă la elucidarea cauzelor pierderilor reproductive. Unele din aceste mecanisme vizează dezvoltarea și funcționarea placentei, vascularizația acesteia, sau alterarea altor procese fiziologice și moleculare care pot influența în sens negativ dezvoltarea produsului de concepție [7].

La nivel molecular, se studiază metabolismul folaților și al homocisteinei, fiind condiționate nu doar de aportul extern de folați, dar aflându-se și sub influența modului în care funcționează o serie de proteine și enzime implicate, expresia genelor ce codifică aceste proteine este subiect important de studiu. Variantele alelice ale unor gene ce codifică compuși implicați în metabolismul folaților și homocisteinei au fost cercetate, în încercarea de a găsi eventualii factori de risc genetici ce se pot asocia cu pierderi de sarcină. Cu acest scop, în populația din Republica Moldova, se cercetează polimorfismele genelor *MTHFR* (*C677T* și *A1298C*), *MTR* (*A2756G*) și *MTRR* (*G66A*).

Metilentetrahidrofolat reductaza (*MTHFR*) este o enzimă care catalizează reducerea 5,10-metilenetetrahidrofolatului la 5-metilenetetrahidrofolat, un cofactor în remetilarea homocisteinei la metionină [3]. S-a demonstrat că purtătorii genotipului *677TT* au o activitate enzimatică de 30%, comparativ cu genotipul *677CC*, iar heterozigoții compuși (*677CT*+*1298AC*) au o activitate enzimatică de 65% din activitatea normală a enzimei [1]. Variantele genotipice ale *MTHFR A1298C* determină o scădere a activității enzimaticice mai pronunțată la genotipul homozigot (*C/C*) decât la cel heterozigot (*A/C*) [10].

Metionin sintaza (*MTR*) catalizează reacția de remetilare a homocisteinei la metionină, esențială pentru menținerea intracelulară a metioninei și a concentrațiilor normale de homocisteină [5].

Metionin-sintaza-reductaza (*MTRR*) catalizează regenerarea metilcobalaminei, un cofactor pentru *MTR*.

Astfel, activitatea *MTR* este întreținută de către *MTRR*. Polimorfismele genelor *MTR* (*A2756G*) și *MTRR* (*G66A*) determină nivelul de homocisteină și hipometilarea ADN-ului [4]. Deci formele mutante și heterozigote ale acestor gene sunt asociate cu risc crescut de a dezvolta hiperhomocisteinemie și anumite complicații ale sarcinii ce includ anomalii cromozomiale, malformații congenitale, pierderi recurente de sarcină, afecțiuni ale placentei și preeclampsia [3, 11]. Mai mult, pe lângă consecințele asupra embrionului sau fătului, se pot observa și fenomenele tromboembolice survenite tardiv în sarcină și chiar în perioada post-partum [11].

Scopul lucrării: Studiarea rolului polimorfismelor genelor ciclului folat și metioninei (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) în etiologia pierderilor reproductive la femei din Republica Moldova.

Materiale și metode

Grupuri de studiu. Cercetarea actuală a fost realizată ca un studiu observațional de tip caz control, la care au participat 274 de femei. Participantele la studiu au fost recrutate din rândul pacientelor care s-au prezentat pentru consult, investigații și sfat genetic în Laboratorul de Genetică Moleculară Umană, în cadrul Institutului Mamei și Copilului, între 2011-2014, precum și femei recrutate pe bază de voluntariat din populația generală. Cele 274 de femei, majoritatea moldovence, cu vârstă medie de 32 ani, au fost împărțite în două loturi: 166 de femei au constituit lotul de paciente - femei de vârstă fertilă, cu cel puțin 2 pierderi de reproducere în antecedente și 108 femei ce au avut cel puțin 2 sarcini normale, fără antecedente de avort au constituit lotul de control. Au fost colectate probe de sânge periferic (2.5 ml/probă) de la ambele grupuri, din care a fost extras ADN-ul genomic.

PCR-RFLP. Polimorfismul genelor *MTHFR* (*C677T* și *A1298C*), *MTR* (*A2756G*) și *MTRR* (*G66A*) a fost determinat prin reacția de polimerizare în lanț, efectuată în amplificatorul Eppendorf MastercyclerPro, utilizând anumite programe de amplificare (tabelul 1), urmată de restricția fragmentelor (PCR-RFLP).

Tabelul 1

Secvența primerilor utilizați în cercetare

Nr.	Denumirea mutației	Secvența primerilor	Temperatura de aliniere	Enzima de restricție
1	MTHFR(C677T)	F: 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3'	60°C	HinfI
		R: 5'-AGGCGGTGCGGTGAGAGTTG-3'		
2	MTHFR (A1298C)	F: 5'-CTTTGCGGAGCTGAAGGACTACTAC-3'	61°C	MboII
		R: 5'-CACTTTGTGACCATTCCGGTTTG-3'		
3	MTR(A2756G)	F: 5'-GGTGCCAGGTATACAGTGACTCT-3'	58°C	HaeIII
		R: 5'-GATCCAAAGCCTTTTACTACTCCTC-3'		
4	MTRR(G66A)	F: 5'-AAGGCCATCGCAGAAGACAT-3'	58°C	NdeI
		R: 5'- CACTCCCAACCAAAATTCTTCAA-3'		

Polimorfismul *C677T* a fost determinat utilizând enzima de restricție *HinfI* (Thermo scientific), iar mutația *A1298C* a fost determinată prin digestie cu enzima de restricție *MboII* (Thermo scientific). Reacțiile are loc la temperatura de 37°C timp de 12 ore, după

care se efectuează electroforeza pentru vizualizarea rezultatelor (figura 1, A și B). Polimorfismele în genele *MTR*(*A2756G*) și *MTRR*(*G66A*) au fost identificate în urma restricției cu enzimele *HaeIII* și *NdeI* (Thermo scientific). În urma electroforezei se observă benzi de diferită lungime (figura 1, C și D).

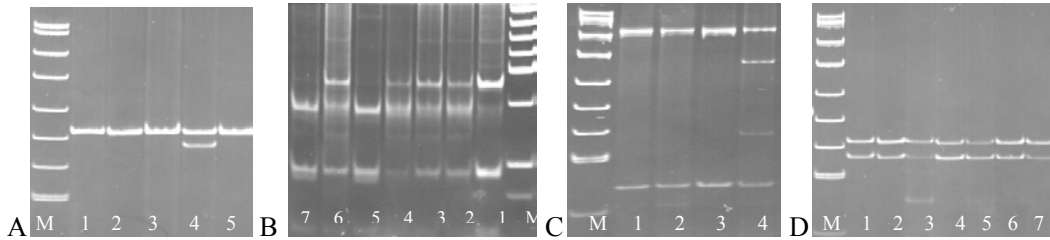


Figura 1. Electroforeogramele analizei polimorfismelor genelor *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Figura - 1A (<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>)	Figura - 1B (<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>)	Figura - 1D (<i>MTR</i> <i>A2756G</i>)	Figura - 1C (<i>MTRR</i> <i>G66A</i>)
M – marker O'GeneRuler DNA Ladder, 100-1000 bp (Thermo scientific); 677CC-1,2,3,5 (197 pb); 677CT-4 (175 pb și 197 pb); 677TT-(175pb).	M – marker O'GeneRuler DNA Ladder, 100-1000 bp (Thermo scientific); 1298AA-5, 7 (30, 56pb) 1298AC-2, 3, 4, 6 (30, 56, 80pb) 1298CC-1 (30 și 80pb)	M – marker O'GeneRuler DNA Ladder, 100-1000 bp (Thermo scientific); 2756AA-1, 2, 3 (420, 83 pb) 2756GA-4 (420, 268, 152, 83 pb)	M – marker O'GeneRuler DNA Ladder, 100-1000 bp (Thermo scientific); 66AA-(145 pb) 66AG-1, 2, 4, 5, 6, 7 (122, 145 pb) 66GG-(122 pb)

Analize statistice. Genotipurile au fost introduse într-o bază de date de tip Excel. Frecvențele genotipice au fost calculate pentru ambele grupuri și testul χ^2 a fost aplicat pentru a stabili dacă distribuția genotipurilor este în echilibru Hardy-Weinberg. S-a calculat riscul relativ - odds ratio (OR), pentru un interval de încredință de 95%. Rezultatele au fost considerate statistic semnificative la o valoare $p < 0,05$. Calculele statistice au fost efectuate cu ajutorul calculatorului online gen-exp.ru.

Rezultate și discuții. Ciclul acidului folic reprezintă o cascadă de procese reglate de enzime care au drept coenzime derivați ai acidului folic. Elementul principal al acestor procese este sinteza metioninei din homocisteină [2].

Aceasta se realizează în procesul conversiei folaților: din 5,10-metilenetetrahidrofolat la 5-metilenetetrahidrofolat, care deține gruparea metil necesară conversiei homocisteinei în metionină. Restabilirea folaților are loc cu participarea enzimei metilentetrahidrofolat-reductaza (*MTHFR*). Gruparea metil este transferată vitaminei B12 care o cedează la rândul său homocisteinei cu formarea metioninei prin participarea enzimei metionin-sintaza (*MTR*), activitatea căreia depinde de metilarea cu ajutorul metionin-sintazei-reductazei (*MTRR*) [9].

La indivizii sănătoși, nivelul homocisteinei în plasmă și metabolismul ei sunt reglate de diferiți factori ai mediului și genetici, care determină creșterea nivelului

de homocisteină [8]. Variantele genetice ale genelor implicate în metabolismul folatului și homocisteinei pot acționa ca factori predispuși în dezvoltarea anormală a fătului și în pierderi reproductive [6].

Astfel, aceste gene (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) au fost cercetate la populația Republicii Moldova. Se observă dominarea genotipului heterozigot al genei *MTHFR* (*MTHFR 677CT*) în grupul de cercetare (52%) comparativ cu grupul control (47%), (OR=0.83, 95%CI=0.51-1.35), precum și genotipul *MTHFR 677TT*, cu o frecvență de 10% în grupul pacientelor și de 8% la femeile sănătoase (OR=0.85, 95%CI=0.36-2.00). Diferențe observăm și în cazul genei *MTR*, al cărei genotip heterozigot (*MTR 2756AG*) predomină în grupul pacientelor (OR=1.38, 95%CI=0.81-2.34) (tabelul 2). În ceea ce privește formele normale ale genelor, purtătorii genotipului *MTHFR 1298AA* domină în rândul femeilor cu pierderi reproductive (50%), comparativ cu femeile sănătoase (45%) (OR=1.20, 95%CI=0.73-1.99), la fel și în cazul genotipului *MTRR 66GG* (25% femei din grupul de cercetare și 19% femei din grupul control), (OR=1.36, 95%CI=0.74-2.52) (tabelul 2). Dar se constată că nu există diferențe statistice semnificative între distribuția tuturor polimorfismelor în grupurile control și de cercetare ($p > 0,05$), probabil, din cauza grupurilor mici incluse în cercetare.

Tabelul 2.

Distribuția polimorfismului în grupul control și cel de cercetare

Genotip	Grupul de cercetare		Grupul control		χ^2		P	OR	
	N=166	%	N=108	%	χ^2	df		OR	95% CI
MTHFR 677CC	64	38	48	44	0.95	2	0.62	1.28	0.78–2.08
MTHFR 677CT	86	52	51	47				0.83	0.51–1.35
MTHFR 677TT	16	10	9	8				0.85	0.36–2.00
MTHFR 1298AA	83	50	44	45	0.57	2	0.75	1.20	0.73–1.99
MTHFR 1298AC	73	44	46	42				0.87	0.53–1.44
MTHFR 1298CC	10	6	7	7				0.82	0.30–2.24
MTR 2756AA	102	61	69	67	1.71	2	0.43	0.79	0.47–1.32
MTR 2756AG	60	36	30	29				1.38	0.81–2.34
MTR 2756GG	4	2	4	4				0.61	0.15–2.50
MTRR 66GG	41	25	19	19	1.07	2	0.59	1.36	0.74–2.52
MTRR 66GA	121	73	77	79				0.73	0.41–1.32
MTRR 66AA	4	2	2	2				1.19	0.21–6.59

Distribuția polimorfismului genei MTHFR

La nivelul genei *MTHFR* au fost studiate 2 polimorfisme: *C677T* și *A1298C*. Fiecare a fost supus testului Hardy-Weinberg, rezultatele cărora sunt

înregistrate în tabelele 3 și 4. Datele obținute au fost comparate cu cele teoretic așteptate, iar deviația statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg nu a fost înregistrată ($\chi^2 < 5$, $p > 0.05$).

Tabelul 3

Testul Hardy-Weinberg pentru grupul control și de cercetare pentru gena *MTHFR*

Genotip	Control	HWE	χ^2	P
MTHFR 677CC	0.444	0.463	0.40	0.53
MTHFR 677CT	0.472	0.435		
MTHFR 677TT	0.083	0.102		
Genotip	Cercetare	HWE	χ^2	P
MTHFR 677CC	0.386	0.415	1.48	0.22
MTHFR 677CT	0.518	0.458		
MTHFR 677TT	0.096	0.126		

Tabelul 4

Testul Hardy-Weinberg pentru grupul control și de cercetare pentru gena *MTHFR*

Genotip	Control	HWE	χ^2	P
MTHFR 1298AA	0.454	0.477	0.58	0.45
MTHFR 1298AC	0.474	0.427		
MTHFR 1298CC	0.072	0.096		
Genotip	Cercetare	HWE	χ^2	P
MTHFR 1298AA	0.500	0.518	0.70	0.40
MTHFR 1298AC	0.440	0.403		
MTHFR 1298CC	0.060	0.078		

Distribuția polimorfismului genelor MTR și MTRR
La compararea repartiției frecvenței genotipurilor observate și celor teoretic așteptate, în cazul polimorfismului *MTR A2756G*, nu s-a elucidat o deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg pentru grupul control și de cercetare ($\chi^2=0.01$, $p=0.91$ și respectiv $\chi^2=1.18$, $p=0.28$) (tabelul 5). Frecvența genotipică a polimorfismului genei *MTRR* în grupul control este:

Tabelul 5

Testul Hardy-Weinberg pentru grupul control și de cercetare pentru gena *MTR A2756G*

Genotip	Control	HWE	χ^2	P
MTR 2756AA	0.670	0.665	0.01	0.91
MTR 2756AG	0.291	0.301		
MTR 2756GG	0.039	0.034		
Genotip	Cercetare	HWE	χ^2	P
MTR 2756AA	0.614	0.632	1.18	0.28
MTR 2756AG	0.361	0.326		
MTR 2756GG	0.024	0.042		

$p^2(GG)=0.194$, $2pq(GA)=0.786$, $q^2(AA)=0.020$. Aceste date sunt diferite de cele teoretic așteptate, provocând o deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg ($\chi^2=22.81$, $p=0.000$). În grupul de cercetare, la fel, se constată diferențe statistic semnificative între frecvența genotipică observată și cea teoretic așteptată ($\chi^2=28.31$, $p=0.000$) (tabelul 6).

Tabelul 6

Testul Hardy-Weinberg pentru grupul control și de cercetare pentru gena *MTRR*

Genotip	Control	HWE	χ^2	P
MTRR 66GG	0.194	0.344	22.81	0.000
MTRR 66GA	0.786	0.485		
MTRR 66AA	0.020	0.171		
Genotip	Cercetare	HWE	χ^2	P
MTRR 66GG	0.247	0.374	28.31	0.0000
MTRR 66GA	0.729	0.475		
MTRR 66AA	0.024	0.151		

Cercetarea noastră a demonstrat rolul polimorfismelor genelor ciclului folat și metioninic (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) în etiologia pierderilor reproductive la femei din Republica Moldova. Rezultatele arată că genele ciclului metioninic (*MTR*, *MTRR*) au o asociere mai pronunțată cu pierderea de sarcină, în special genotipul heterozigot *MTR 2756AG* și cel mutant *MTRR 66AA*. Aceste polimorfisme determină nivelul de homocisteină și hipometilarea ADN-ului, fiind asociate cu risc crescut de a dezvolta hiperhomocisteinemie și anumite complicații ale sarcinii.

Concluzii

1. Rezultatele cercetării au demonstrat că distribuția polimorfismelor *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, *MTRR G66A* în grupul control și în rândul pacienților nu a prezentat diferențe statistice semnificative ($p > 0.05$).
2. A fost aplicat testul Hardy-Weinberg pentru grupul control și de cercetare. La compararea frecvențelor genotipice observate și cele teoretic așteptate pentru polimorfismele *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, nu s-au observat diferențe statistice semnificative ($p > 0.05$). În cazul polimorfismului *MTRR G66A*, frecvențele genotipice observate și cele teoretic așteptate deviază de la echilibrul Hardy-Weinberg pentru grupul control și cel de cercetare ($\chi^2 = 22.81$, $p = 0.000$ și respectiv $\chi^2 = 28.31$, $p = 0.000$).
3. Nu a fost stabilită asocierea polimorfismelor genelor *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* cu pierderile reproductive ($\chi^2 < 5$, $p > 0.05$), dar riscul este mai mare pentru femei purtătoare a genotipului *MTR AG*, OR=1.38, 95%CI [0.81-2.34], precum și a genotipului *MTRR 66AA* (OR=1.19, 95%CI [0.21-6.59]), însă rezultatele nu sunt statistice semnificative.
1. bibliografie Frosst P., Blom H., Milos R., Goyette P., Sheppard C., Matthews R. *et al.* 1995 A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 10, 111–113
2. Hiroyuki Morita, Hiroki Kurihara, Takao Sugiyama, Chikuma Hamada, Yukiko Kurihara, Takayuki Shinodo, Yoshio Oh-hashii and Yoshio Yazaki Arterioscler, *Polymorphism of the Methionine Synthase Gene: Association With Homocysteine Metabolism and Late-Onset Vascular Diseases in the Japanese Population.*

Thromb. Vasc. Biol., 1999; 19:298-302.

3. Ivy Altomare, Alan Adler, and Louis M Aledort. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. In *Thromb. J.* 2007; 5:17.
4. Leclerc D., Campeau E., Goyette P., Adjalla C., Christensen B., Ross M. *et al.* 1996 Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum. Mol. Genet.* 5, 1867–1874
5. Marchal C., Redondo M., Reyes-Engel A., Perea-Milla E., Gaitan M., Machuca J. *et al.* 2008 Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and risk of prostate cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 34, 805–810.
6. R.A. Popp, A.P. Trifa, Mariela Militaru, Tania Octavia Crisan, Felicia Petrisor, M.F. Farcas, F.A. Csernik, I.V. POOP, Methionine synthase reductase (*MTRR*) gene 66G>A polymorphism as a possible risk factor for recurrent spontaneous abortion, *Annals of RSCB*, Vol. XIV, Issue 1.
7. Radu Anghel Popp, Aspecte genetice în cazul cuplurilor cu eșecuri reproductive, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, teză de doctorat.
8. Sharma P., Senthilkumar R.D., Brahmachari V., Sundaramoorthy E., Mahajan A., Sharma A. And Sengupta S., Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies, *Lipids in Health and Disease*, 5, 1, 2006.
9. Victoria Sacară, Vitalie Scurtu, Maria Duca, Stanislav Groppa, *Analiza asociativă a genelor ciclurilor folat, metioninic și genei sintazei endoteliale NO la bolnavii de Miodiostrofie Duchenne și la populația sănătoasă din Republica Moldova.*
10. Weisberg I., Jacques P., Selhub J., Bostom A., Chen Z., Curtiss Ellison R. *et al.* 2001 The 1298A→C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis* 156, 409–415.
11. Willianne L.D.M. Nelen and Henk J. Blom. Pregnancy Complications. In *MTHFR Polymorphisms and Disease*. Edited by: Per Magne Ueland, 2005.

MATERIALE PENTRU DISCUȚII



© Zinaida Sîrbu, Olga Cernetchi

Zinaida Sîrbu, Olga Cernetchi

SEPSIS. ȘOC SEPTIC. PROTOCOL CLINIC STANDARDIZAT (Draft)

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",

(Rector - Academ. prof. univ. Ion Ababii)

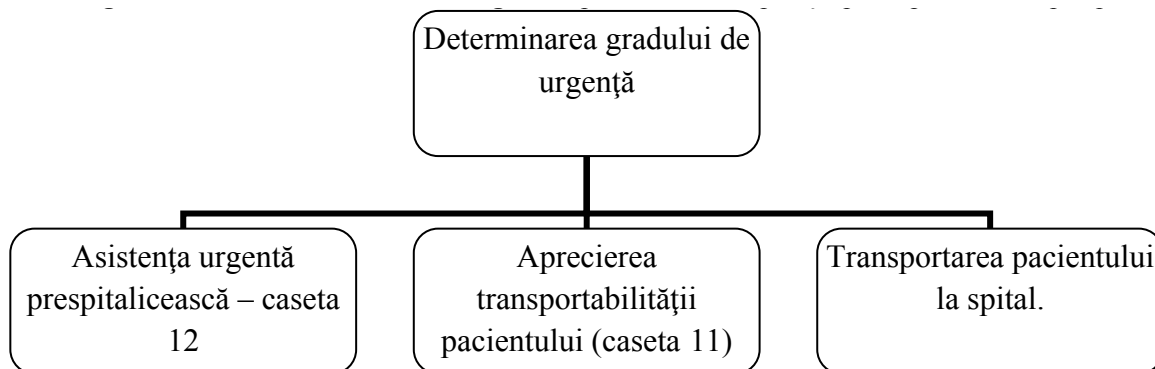
	MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA	Protocol clinic standardizat Sepsis.Șoc septic.
A. Partea introductivă		
A. 1	Diagnosticul	Sepsis obstetrical. Șoc septic
A. 2	Codul bolii (CIM 10)	O66.1
A. 3	Utilizatorii	Medicii de la urgențe medicale, de familie, obstetricieni-ginecologi.
A. 4	Scopul protocolului	Sporirea calității managementului pacienților cu Sepsis și Șoc septic. Reducerea morbidității și mortalității materne.
A. 5	Data elaborării	2014
A. 6	Data revizuirii	2017
A. 7	Definiția	<i>Sepsisul este definit prin sindrom caracterizat de un răspuns inflamator sistemic la infecții asociat cu disfuncție de organe. Șocul septic a fost definit ca sepsis asociat cu hipotensiune arterială rezistentă la o expansiune volemică aparent bine condusă cu prezența datelor clinice și de laborator a insuficienței de organ.</i>
<p><i>Sepsis obstetrical. Șocul septic</i> Prof.univ., dr.hab.șt.med., Cernetchii Olga, conf.univ., dr.med. Zinaida Sârbu</p>		
B. Partea generală		
B. Nivel de asistență medicală de urgență la etapa prespitalicească - echipele AMU: profil general și specializat 903		
Descriere	Motive	Pași
Protecția personalului	Protejarea de contact cu lichidele biologice, de expunere la agenți infecțioși în timpul contactului cu pacientul	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Protejarea personalului prin utilizarea articolelor de protecție (mănuși, halate, măști, ochelari).
1. Diagnosticul		
1.1 Examenul clinic C. 2.2 C.2.2.1 C.2.2.2	Diagnosticul de urgență al sepsisului și al șocului septic permite acordarea rapidă a ajutorului medical, ceea ce contribuie la reducerea considerabilă a complicațiilor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Colectarea anamneșticului (<i>caseta 4</i>) • Aprecierea factorilor de risc (<i>caseta 5</i>) • Dererminarea manifestărilor clinice (<i>tab.1</i>) • Examenul fizic (<i>tab.3</i>).
2. Tratament		
2.1. Tratamentul stărilor de urgență la etapa prespitalicească C.2.2.5.1.	Inițierea timpurie a tratamentului de urgență stopează progresarea sepsisului și a șocului septic și va preveni consecințele grave ^[3,14,21,24,26,28] . <i>Grad de recomandare 1B</i>	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Se inițiază măsurile de resuscitare la etapa prespitalicească (<i>caseta 13</i>). • Se apreciază eficacitatea tratamentului aplicat (<i>caseta 14</i>)

Transportarea în secția specializată. C.2.2.4.	Transportarea pacientului după stabilizarea funcțiilor vitale în staționarul de profil pentru tratamentul complex calificat.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea criteriilor de stabilizare (<i>caseta 15</i>) • Determinarea criteriilor de spitalizare și asigurarea posibilităților de transport (<i>casetele 9, 10</i>)
B.3. Nivelul de staționar		
Descriere	Motivele	Pașii
1. Spitalizare C. 2.2.4.	Spitalizate pacientelor cu sepsis și șoc septic, va permite acordarea ajutorului medical specializat și reducerea considerabilă a complicațiilor.	<ul style="list-style-type: none"> • Internarea în secțiile de Reanimare și Terapie intensivă • Aprecierea stării pacientei (<i>tab.1,2,3</i>) • Investigații clinice și paraclinice (<i>casetele 6,7,8,</i>) • Prolungirea tratamentului conservator (<i>casetele 12,13</i>) • Monitorizarea pacientelor (<i>tab.4</i>)
2. Diagnostic C. 2.2 C. 2.2.2. C. 2.2.3.	Confirmarea diagnosticului și evaluarea severității bolii impun tactica de conduită.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor clinice (<i>tab.1,2,3</i>) • Estimarea datelor paraclinice (<i>casetele 6,7,8</i>) • Aprecierea diagnosticului (<i>caseta 1</i>) • Determinarea gradului de urgență folosind prognosticul după scorul SOFA (<i>tab. 5,6</i>) • Deciderea necesității consultului specialiștilor: neurolog, oftalmolog, cardiolog etc. (<i>la necesitate</i>)
B. 3. Tratamentul		
3.1 Continua-rea tratamen-tului inițiat C. 2.2.5.	Intervenția terapeutică precoce în primele ore de la debut a medicului care a suspectat sepsisul grav sau șocul septic cât și continuarea tratamentului inițiat previn complicațiile severe. <i>Grad de recomandare 1B</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Examinarea în consiliu compus din anesteziologi reanimatologi și obstetricieni - ginecologi. <i>Grad de recomandare 1A</i> • Aprecierea eficacității tratamentului conservator (<i>caseta 15</i>) • Chemarea în ajutor a administrației instituției și specialiștilor care pot influența pozitiv cazul, inclusive a serviciului de hemotransfuzie.
3.2 Tratamen-tul medica-mentos com-plex	Se va efectua pentru stabilizarea pacientei pe parcursul a 2-4 maximal 6 ore. Tratamentul se va efectua în funcție de gravitatea procesului și efectul obținut de la tratamentul aplicat anterior. <i>Grad de recomandare 1C.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea de antibiotice <i>caseta 13</i>) cu spectru larg, în doze 3 UI în prima oră micșorează complicațiile bolii. <i>Grad de recomandare 1B.</i> • Restabilirea perfuziei tisulare și a volumului de sânge circulant (<i>caseta 13</i>). <i>Grad de recomandare E</i> • Intubarea precoce a pacientei (<i>caseta 13</i>) • Terapie cu amine simpatomimetice (<i>caseta 13</i>) <i>Grad de recomandare D.</i> • Terapie cu glucocorticoizi (<i>caseta 13</i>) • Corecția sindromului CID (<i>caseta 13</i>) • Aprecierea eficacității tratamentului (<i>caseta 15</i>)
3.3 Tratamen-tul chirurgical	Se va efectua pentru înlăturarea focarului de infecție, după pregătirea destinată stabilizării pacientei; mărește considerabil speranța de viață micșorează complicațiile tardive.	<ul style="list-style-type: none"> • Evacuarea focarului localizat prin vacuum-aspirație sau răzuire atentă (<i>caseta 14</i>). • Histerectomie totală cu anexe pentru formele generalizate (<i>caseta 14</i>). • Histerectomie totală cu anexe și suturarea vaselor pentru formele generalizate cu tromboflebită (<i>caseta 14</i>).
3.4 Tratamen-tul de recupe-rare	Restabilirea funcției tuturor organelor și sistemelor afectate și a tuturor tipurilor de metabolism.	<ul style="list-style-type: none"> • Se va iniția în secția de terapie intensivă și se va finaliza în secțiile specializate. • Dializă • Plasmafereză
3.5 Transferul pacientelor în secțiile specia-lizate	Restabilirea completă a organismului mărește speranța și calitatea vieții.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Finalizarea tratamentului în staționar 2. Prolungit de cel ambulatoriu 3. Urmat de balneoterapie.

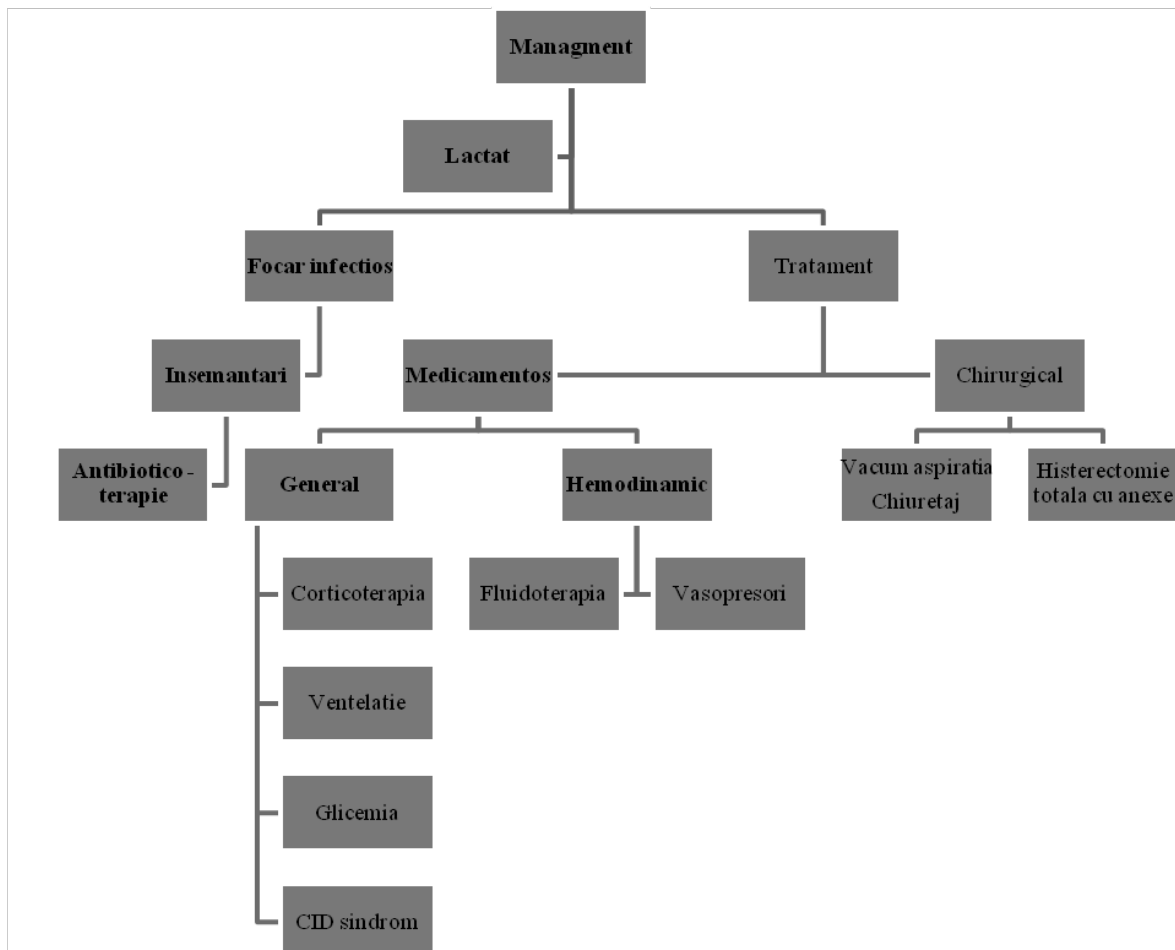
Abrevierile folosite în document			
T ^o	Temperatura corpului	PVC	Presiunea venoasă centrala
TA	Tensiunea arterială		
Ps	Puls	PaCO ₂	Presiunea parțială a bioxidului de carbon in sângele atrial
Rs	Respirație	PaO ₂	Presiunea partiala a oxigenului in sangele atrial
CID	Sindromul coagulării intravasculare desiminate	EKG	Electrocardiograma
-ILI	Indexul leucocitar de intoxicație	PCR	Proteina C- reactivă

C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

C.1.1. Algoritmul de conduită și asistența urgentă a pacienților cu sepsis și șoc septic la nivel prehospitalicesc



C.1.2. Algoritmul de conduită și asistența urgentă a pacienților cu sepsis și șoc septic la nivel spitalicesc



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea sepsisului și a șocului septic

Caseta 1. Clasificarea clinică:

Sepsisul - reprezintă răspunsul inflamator sistemic (SIRS), un proces declanșat de factori infecțioși (sau neinfecțioși (pancreatită, ischemie, traumatism multiplu, șoc hemoragic, leziuni de organ mediate imun, administrare exogenă de mediatori ai inflamației așa ca TNF și alte citokine) a tractului genital care are loc în sarcină, naștere și perioada de lăuzie (42 zile) manifestat clinic prin dureri pelvine secreții patologice și subinvoluția uterului după naștere sau într-o infecție ginecologică acută.

Sepsisul grav (sever), se definește prin stare septică care duce la disfuncții de organe și sisteme, cu semne de hipoperfuzie și/sau hipotensiune (Hipoperfuzia se manifestă prin acidoză lactică, oligurie, hipoxemie și alterări ale cunoștinței, iar hipotensiunea - prin presiunea arterială sistolică sub 90 mm Hg sau printr-o scădere egală sau superioară cu 40 mm Hg de la tensiunea normală) la pacientele cu complicații inflamatorii ginecologice și obstetricale.

Șocul septic este definit prin sepsis grav asociat cu o hipotensiune rezistentă la o expansiune volemică aparent bine condusă (în cazul bolnavelor sub tratament cu medicamente inotrope sau vasoconstrictoare, deși pot să nu mai prezinte hipotensiune, existența semnelor de hipoperfuzie sau de disfuncție organică le plasează în același cadru al șocului septic) și prezența datelor clinice și de laborator a insuficienței de organ la pacientele cu complicații inflamatorii ginecologice și obstetricale.

Șocul septic favorabil este un șoc care răspunde la umplerea vasculară și la medicația vasoactivă.

- În stadiul compensat - (**precoce reversibil hiperchinetico-cald**), mecanismele homeostazice acționează în sensul menținerii perfuziei organelor vitale. Presiunea arterială, diureza și funcția cardiacă sunt „normale”.
- În stadiul decompensat (**tardiv reversibil hipochinetico-rece**), circulația scade până la ischemie, se elimină metaboliții toxici și diminuează mecanismele compensatorii.

Șocul septic refractar, ireversibil este un șoc care nu răspunde la măsurile terapeutice întreprinse, deoarece mecanismele compensatorii sunt compromise, determinând evoluția progresivă a șocului către deces.

Caseta 2. Clasificarea după tipuri de evoluție clinică a șocului septic după Weil și Schubin:

- Tipul 1 (obișnuit, sever) - cu evoluție brutală, scăderea debitului cardiac, a tensiunii arteriale, creșterea presiunii venoase centrale, oligurie, acidoză;
- Tipul 2 A - cu vasodilatație, tegumente calde, TA moderat scăzută, fără acidoză și oligurie;
- Tipul 2 B - asemănător cu 2A, dar cu tegumente reci, cianotice și prezența acidozei;
- Tipul 3 - în care la șocul septic se adaugă pierdere de fluid (peritonită, ocluzie intestinală, etc.)
- Tip 4 - șoc refractar la tratament.

Caseta 3. Clasificarea șocului după tipurile patogenetice

Tipul de șoc	Patologia determinantă (exemple)
HIPOVOLEMIC - diminuarea volumului sangvin circulant	<ul style="list-style-type: none">• Hemoragie, Traumatisme, Arsuri, Intervenții chirurgicale, Deshidratare prin vărsături sau/și diaree.
DISTRIBUTIV (VASCULAR, DE MICĂ REZISTENȚĂ) - vasodilatație marcantă, urmată de vasoconstricție etc.	<ul style="list-style-type: none">• Anafilaxie (șoc anafilactic). Septicemie (șoc septic, apare și o importantă hipovolemie secundară datorită extravazării lichidiene în țesuturi). Afectări ale sistemului nervos central prin intoxicații, hipoglicemie, accident vascular cerebral, infarct cerebral, anestezie etc. (șoc neurogen)
CARDIOGEN - inimă ratată, debit cardiac inadecvat	<ul style="list-style-type: none">• Infarct miocardic• Insuficiență cardiacă• Aritmii
OBSTRUCTIV - obstrucție de vase mari	<ul style="list-style-type: none">• Pneumotorax• Embolism pulmonar• Tumora cardiacă• Tamponada cardiacă

C.2.2. Conduita pacientelor cu sepsis și șoc septic

C.2.2.1. Anamneza

Caseta 4. Recomandări pentru culegerea anamnesticalui

- Interogarea detaliată a persoanelor care au cerut ajutor medical (vecin, concubin, soț, părinți, etc), despre faptul cum au găsit pacienta și de ce au cerut ajutor ul serviciului de urgență.
- Verificarea datelor din buletinul de identitate.
- Aprecierea stării sociale a pacientei
- Anamnesticalul vieții și al bolii
- Aprecierea din ce grup de risc **pentru sepsis și șoc septic** face parte pacienta.

Caseta 5. Grupurile de risc pentru sepsis și șoc septic:

În obstetrică:

- femeile însărcinate cu infecție extragenitală acută, de ex.: pielonefrite, pneumonii, bronșite acute etc.;
- parturientele cu travaliile prelungite și îndelungate, traume la naștere;
- lăuzele cu perioada alichidiană prelungită;
- lăuzele care au suportat traumatisme obstetricale;
- lăuzele la care se suspectează resturi placentare,
- pacientele care au suportat proceduri chirurgicale dificile (avort, operație cezariană, operații pe vagin etc.);
- parturientele cu complicații septico-purulente;
- gravidele, lăuzele din grupul social vulnerabil.

În ginecologi:

- pacientele cu boala inflamatorie pelvină (BIP);
- tumorile tuboovariene inflamatorii complicate;
- purtătoarele de DIU complicate cu BIP acută;
- pacientele care au suportat un avort, fie medicamentos sau instrumental;
- pacientele după șoc toxic, sindrom provocat în principal prin utilizarea tampoanelor în timpul perioadei menstruale;
- pacientele cu cancer ginecologic;
- pacientele la care se suspectează avorturi extraspitalicești - intervenție criminală;
- contingentul de paciente cu MST, de obicei, cele care fac parte din grupul social vulnerabil.

C.2.2.2. Manifestările clinice ale stărilor urgente septice în obstetrică și ginecologie

Tabelul 1 Semnele clinice și paraclinice în sepsis și șocul septic

Sistemul	Semne clinice	Semne de laborator
Cardiovascular	Tahicardie	PVSC patologică
	Hipotensiune	Debit cardiac scăzut
	Insuficiență cardiacă	
	Aritmii	
Endocrin	Scadere ponderală	Hiperglicemie
		Hipoalbuminemie
Hematologic	Sîngerare	Trombocitopenie
		Creșterea D dimerilor
		Leucocitoză/ leucopenie
		Creșterea TP/TTPA
Gastrointestinal	Ileus	Scaderea pH intestinal
	Hemoragii TGI	Amilaza crescută
	Pancreatită acută	
	Colecistită acalculoasă	
Hepatic	Icter	Hiperbilirubinemie
		Tansaminaze crescute
		Hipoalbuminemie

Neurologic	Deliriu	EEG patologică
	Confuzie	
	Afectarea conștiinței	
Renal	Oligurie	Majorarea ureei
	Anurie	Majorarea creatininei
Respirator	Tahipnee	PaO ₂ < 70 mmHg
	Cianoză	SaO ₂ < 90%
	Ventilare mecanică	PaO ₂ /FiO ₂ < 300
Imun	Pirexie	Leucocitoză/ leucopenie
	Infecție nosocomială	Dereglarea funcției leucocitelor

Tabelul 2. Manifestările clinice ale șocului septic în funcție de gradul de severitate

Gradul I – stadiul compensat (precoce reversibil, hiperchinet, cald)	Gradul II – decompensat (tardiv reversibil hipochinet-rece)	Gradul III – refractar (tardiv ireversibil)
<ul style="list-style-type: none"> · febră (38 – 39°C) · hiperexcitabilitate · paliditate, cianoză · tahicardie · TA – normală, sau ușor crescută · pulsul plin · tahipnee · PVC – normală · diureza adecvată (>30 ml/oră) · conștiința clară · hipercoagulare 	<ul style="list-style-type: none"> · t° - 39-40°C sau sub 36 °C · paliditate, cianoză, acrocianoză · tahicardie pronunțată · tahipnee · TA scăzută la 50% din normală · pulsul slab · PVC scăzută · oligurie · obnubilare · hipocoagulare 	<ul style="list-style-type: none"> · t° subnormal · cianoză, acrocianoză, hipostaze · membre reci · tahicardie (cu 70-80% peste normă), apoi bradicardie, bradiaritmie · TA scăzută sau nu se determină · puls filiform · tahipnee, sau bradipnee · anurie · somnolență, comă · coagulopatie de consum, fibrinoliză

Tabelul 3. Datele obiective pentru sepsis și șoc septic

Criteriul obiectiv	Norma	Sepsis	Șoc septic
Aspectul tegumentelor	Pal roze, curate	marmorat și/sau cleios și/sau cianotic se poate observa cel mai bine la nivelul extremităților și al genunchilor.	Datele de la sepsis cu /sau fără apariția colorării pielii și a mucoaselor galbui (pai sau lamâie)
Plaga postoperatorie	Per prim	Dehiscența suturilor, puroi	Dehiscența suturilor, puroi
Temperatura pielii	36, 0-37, 0	37,9 - 38,3°	>38,3° sau hipotermie < 36°C
Timpul de umplere capilară se poate măsura cu un cronometru după aplicarea unei presiuni ferme timp de 15 secunde la nivelul falangei distale a indexului și observarea timpului de recolorare.	< 2 secunde ^[59] .	4,5 < marit > 2	Foarte marit > 4,5 secunde
Semne de ileus paralytic: Balonarea abdomenului, lipsa peristaltizmului, vome cu conținut TGI	Lipsește	prezente	prezente
Frecvența Ps și FCC	< 90/ min.,	> 90/ min.,	> 110/ min.,
Tensiunea arterială sistolică	>90 mmHg	Mai mica de 90 mmHg, scaderea cu 40-50 mmHg față de valoarea de bază.	Mai mica de 90 mmHg, scaderea cu 40-50 mmHg față de valoarea de bază.
TA medie (TAM) [TAM = TAS+ 2TAd]:3) ^[10] .	> 65 mmHg ^[50] .	< 65 mmHg ^[50] .	< 65 mmHg ^[50] .
Debitul urinar	> 0,5 ml/ kg/ oră ^[85]	scăzut (oliguria) < 0,5 ml/ kg/oră ^[85]	Anuria, mai rar oliguria.
Eliminări din căile genitale	S e r o s a e , mucoase	Purulente cu miros fetid	Purulente cu miros fetid și/ sau hemoragie

C.2.2.3. Investigații paraclinice în sepsis și șocul septic

Caseta 6. Criteriile de laborator ale inflamației:

1. Hemoleucograma

- Leucocitoză > 12,000
- Leucopenie < 4,000
- Trombocitopenie < 180.000 (vezi caseta 7)

Cu indexul leucocitar de intoxicație (Norma -1) *marit*;

ILI > 2-3 - inflamație limitată; **ILI** > 4-9 - proces septic diseminat.

Leucopenia cu **ILI** înalt are un prognostic nefavorabil.

Limfopenia cu **IL** înalt are un prognostic nefavorabil în 81,2 % din cazuri.

Indexul leucocitar de intoxicație: $ILI = (Ls + 2L_{Ns} + 3B + 4Mi) (CP - 1) / (M + L) (E + 1)$

CP - celule plasmatic; **Ls** - leucocite segmentate; **M** - monocite; **L_{Ns}** - leucocite nesegmentate; **L** - limfocite;

B - bazofile; **E** - euzinofile. **Mi** - mielocite.

2. Creșterea nivelului proteinei C - reactive > 4 nmol/l.
3. Cel mai veridic criteriu al inflamației este nivelul **procalcitoninei** > 2,0 ng/ml.
4. Colectarea culturilor la bacteriologie, Hemocultura recoltată în frison poate pune în evidență germeni cauzali ai infecției. Lohiocultura, secrete de la nivelul absceselor, plăgilor infectate cu sensibilitate la antibiotice.
5. Criteriul de a obține culturi de sânge înainte de administrare de antibiotice (IC) este grad de recomandare puternic și cu calitatea probelor ridicată.

• Caseta nr. 7 Criteriile de laborator ale sistemului de coagulare

Criteriu de diagnostic	• Norma/sepsis/șoc septic
Aprecierea nivelului de trombocite	• 220.000 /< 180.000/ <100.000
D dimeri	• Mai mic de 0,5 mg/l/ mărit/mărit
Lee-White	5-10 min/crescut/crescut
Fibrinogen	2,0-4,0 g/l/crescut/ foarte crescut sau foarte micșorat
Antitrombina III	85-100/ scăzut/foarte scăzut
Protrombina %	• 70-100/ crescută/ foarte crescută sau foarte micșorată.
TT (timpul de trombină)	N - 8-14sec. /crescută/ foarte crescută sau foarte micșorată
APTT (timpul de trombină parțial activat) sec.	• N - 26-36 sec/ crescută/ foarte crescută sau foarte micșorată
INR (Raportul Internațional nominalizat)	• N -2,0-3,5 /crescută/ foarte crescută sau foarte micșorată

• Caseta 8. Criteriile de laborator ce constată disfuncție renală și hepatică

Criteriu de diagnostic	• Norma/sepsis/șoc septic
Ureea, mmol/l	3,3-8,3/crescută/ foarte crescută
Creatinina, mg%	0,5-1,0/ crescută/ foarte crescută
Glicemia mmol/l	3,3-5,5/ crescută/ foarte crescută
Bilirubina tot., mmol/l	3,3-18,8/ crescută/ foarte crescută
AlAt	0,1-0,68/ crescută/ foarte crescută
AsAt	0,1-0,45/ crescută/ foarte crescută
Proteina tot., g/l	60-80 g/l / scăzută/ foartescăzută
Glucosa sangelui, mmol/l	< 7.7 mmol/l / crescuta/ crescuta

Tabelul 4. Monitorizarea pacientelor cu sepsis și șocul septic, pe parcursul tratamentului.

Monitorizarea clinică	Monitorizarea paraclinică
Monitoring cardio-pulmonar continuu; dacă nu este posibil - FR, FCC fiecare 15 minute;	Ionograma (K, Na, Cl, Ca) sîngelui;
Saturarea cu oxigen;	Echilibrul acido-bazic;
TA - fiecare oră;	Ureia;
Timpul de recolorare;	Creatinina;
Reexaminare clinică - fiecare oră.	Glucosa;

Notă: La necesitate mai frecvent	Indexul protrombinic;
	Timpul coagulării;
	Electrocardiograma
	Notă: În primele 2-3 zile a bolii se recomandă zilnic, apoi la necesitate;
	Grupa sîngelui;
	Rh-factor;

Tabelul 5 Aprecierea gradului de insuficiență poliorganică după scara SOFA

	Indicii	1 punct	2 puncte	3 puncte	4 puncte
Sistemul respirator	PaO ₂ /FiO ₂	<400	<300	<200	<100
SNC	Scara Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
CV	Hipotensiune sau gradul de suport cu vasopresori	TAm<70mmHg	Dopamină <=5 sau dobutamină (orice doză)	Dopamină >5 sau adrenalină <=0,1 sau noradrenalină <=0,1	Dopamină >15 sau adrenalină >0,1 sau noradrenalină >0,1
Ficat	Bilirubina mmol/l	20-32	33-101	102-204	>204
Coagulare	Trombocite (x10 ³)	<150	<100	<50	<20
Sistemul renal	Creatinina mcml/l sau oligurie	110-170	171-299	300-440	>440 sau <200ml/24h

* Interpretarea gradului insuficienței poliorganice, cauzate de sepsis după **SOFA** este prezentată în tab.6

Tabelul nr.6 Prognosticul bolii în funcție de scorul SOFA

Nr de sisteme de organe afectate	Scorul SOFA	Letalitate
0	0-2	< 9%
1	3-4	< 22%
2	6-8	< 38%
3	9-12	< 69%
4 și mai multe	13 și mai mult	> 83%

C.2.2.4. Criteriile de transportare și spitalizare

Caseta 10. Criteriile de spitalizare a pacientelor.

La pacientele din grupele de risc (*caseta 5*) cu dureri pronunțate în regiune inferioară a abdomenului cu iradiere în rect și membrele inferioare și eliminari purulente din căile genitale sau plaga postoperatorie, cu semne de excitare a peritoneului, la prezența a 2 și mai multe din semnele descrise mai jos:

1. temperatura >38°C sau <36°C
2. FCC>90/ min
3. Tahipnee cu FR>20 /min .
4. Hipotensiune- T/A< 90mmHg

Caseta 11. Criteriile de transportare a pacientelor.

Pacientele după acordarea asistenței urgente internare la nivelul cel mai apropiat II sau III;
Pacientele în șoc septic va fi tratat la etapa prespitalicească înainte de transportare la spital, care se va efectua în regim de protecție (*caseta 15*) **însoțit de echipa de reanimare specializată ambulantă pe linia AVISAN.**
Indicii ce permit transportarea pacientei:
Stabilizarea T/A, Rs., Ps..

C.2.2.5. Tratamentul în sepsis și șocului septic

2.2.5.1. Tratamentul în sepsis și șocului septic la etapa prespitalicească

Caseta 12. Măsurile de resuscitare primare
1. Poziționarea pacientei - în decubit lateral stâng și ușor în Trendlenburg (pentru a crește afluxul de sânge la creier) în șocul hipovolemic și distributiv (septic), iar în șocul cardiogen în poziție semișezândă;
1. Asigurarea permeabilității căilor respiratorii, inclusiv manevre de resuscitare cardiorespiratorie (respirație artificială, masaj cardiac extern), cu administrare de O ₂ ;
2. Cateterizarea unei sau mai multe vene pentru perfuzie, inclusiv pentru măsurarea PVC;
3. Instalarea unui cateter în vezica urinară și monitorizarea debitului urinar orar;
4. Încălzirea moderată și treptată a extremităților (pernă electrică, pături, etc.);
5. Administrarea antibioticelor de spectrul larg. Spre exemplu, cefalosporine + aminoglicozide (gentamicină, canamicină) + metronidazole;
6. Infuzie de cristaloid (soluție 0,9% de clorură de sodiu, soluție Ringer cu un debit de 10 ml/min (1500-2000ml) , pentru primele 15 - 20 min), apoi se vor include coloizii. NB!!Este bine să ajunga la nivelul II sau III timp de 20 min. <i>Grad de recomandare 1B</i>
7. Monitorizarea principalelor semne vitale: ritm respirator și eficiență, circulație periferică (extremități, timp de recolorare capilară), culoarea tegumentelor, tensiunea arterială, diureza, funcția cardiacă (frecvență ritm), starea mentală.
8. Transportarea în secția specializată la nivelele II sau III în secția de reanimare și terapie intensivă.

C.2.2.5.2. Tratamentul în sepsis și șocului septic la etapa spitalicească

Caseta 16. Tratamentul medicamentos	
Antibioterapie , care se inițiază din momentul suspectării diagnosticului până a avea rezultatele antibiogrammei, acoperind atât germeii gram negative cât și cei gram pozitivi (aerobi și anaerobi), combinația mai multor antibiotice cu scopul acoperirii întregului spectru de agenți infecțioși. Călea de administrare a antibioticelor la pacienții cu sepsis este obligatoriu intravenoasă, va începe cu dozele maxime și va continua până la normalizarea temperaturii corpului și se va prelungea încă pe parcursul a cel puțin 3-4 zile. Gradul E	Antibiotic de spectru larg (Gr+, Gr-) + antianaerobi, Spre exemplu, cefalosporine + aminoglicozide (gentamicină, canamicină) + metronidazole; Cefotaximă 2g la 8 h + metronidazol 300 ml/24 ore sau Cefotaximă 2 g la 8h + metronidazol 300 ml/24 ore sau Tienam (grupa carbapeneme) - 3,0 g/24 ore + metronidazol 300 ml/24 ore; sau Tienam 3,0 g /24 ore + clindamicină 2700 mg/24 ore; sau Tienam 3,0 g /24 ore + Morfociclina (Avelox) 400mg/24 ore; sau cefalosporine IV (cefepim, maxipim) + metronidazol. După efectuarea antibiogrammei terapia antibacteriană se corejează în conformitate cu specificitatea agentului patogen la antibiotice.
Restabilirea atât a volumului de sânge circulant cât și a perfuziei tisulare - piatra unghiulară a terapiei șocului septic . Acest obiectiv este foarte dificil de realizat, deoarece în șocul distributiv din cauza paraliziei microcirculației și măririi permeabilității vaselor lichidul din patul vascular trece în țesuturile adiacente. Gradul E	Pentru restabilirea volumului de sânge circulant se va începe cu infuzie de cristaloid (soluție 0,9% soluție de clorură de sodiu, soluție Ringer cu un debit de 10 ml/min. , pentru primele 15 - 20 min) apoi se vor include coloizii, care constau din derivații HES-lui (Venofundin, Refortan, HAES-steril), plasma proaspăt congelată, într-un raport de 1(coloizi):2(cristaloizi). În faza inițială a șocului septic, administrarea de 2.000-3.000 ml de soluții coloidale nu este excepțională. După care se prelungește cu soluții cristaloid administrate de obicei în dublă cantitate față de coloide și sânge. --Ps., <ul style="list-style-type: none">• T/A,• PVC,;• T°• producția de urină.
Eficacitatea terapiei de perfuzie pentru restabilirea volumului de sânge și aprecierea cantității de lichid infuzat depinde de răspunsul pacientului la tratament: la fiecare 500 ml de lichid perfuzat este necesar de evaluat. NB!!! Folosirea soluțiilor de glucoză în șocul septic este justificată numai în cazurile în care există hipoglicemie și hipernatremie, în restul cazurilor este contraindicată, deoarece la pacienții în stare critică, nivelul de lactat și de CO ₂ crește, și administrarea glucozei înrăutățește hipoxia tisulară.	Aprecierea pierderilor de lichid, prin vomă, prin piele și plămâni este de 700 ml, iar în stările fibrile la acest volum se mai adaugă 400 ml pentru fiecare creștere grad a temperaturii corpului. În caz de hipotensiune arterială și / sau lactat seric > 4 mmol / l: administrați cristaloid inițial în volum de 20 ml / kg (<i>grad de recomandare 1B</i>). Se va administra vasopresoare pentru hipotensiune arterială dacă nu se obține răspuns la resuscitarea inițială cu lichid pentru a menține MAP ≥ 65 mmHg (<i>grad de recomandare 1C</i>).

<p>Indicație absolută pentru ventilația mecanică: scăderea presiunii parțiale de oxigen mai jos de PO_2 –8-9,3kPa (60-70 mmHg), $PaCO_2 > 50$ mmHg sau < 25 mm H₂O; $SpO_2 < 85$ %; frecvența respirațiilor mai mult de 40/ min.</p>	<p>O₂ se va administra a câte 6-10 l/min, pentru a menține $P\dot{a}O_2$ nu mai puțin de 80 mm Hg. În caz de hipotensiune arterială persistentă în pofida resuscitării hidrice (șoc septic) și/sau lactat > 4 mmol/l cât și realizarea a unei CVP de ≥ 8 mmHg (1C). Se va menține $ScvO_2 \geq 70\%$ sau $SvO_2 > 65\%$ - (grad de recomandare 1C).</p>
<p>În hipotensiune arterială persistentă în pofida resuscitării hidrice (șoc septic) vor fi folosite aminele simpaticomimetice. NB!!! Deoarece sunt particularități în alegerea acestor preparate administrarea lor va fi inițiată numai de către medicul reanimatolog.</p>	<p>Dopamina în perfuzie continuă pornind de la 2-5 ug/k/min și adaptând doza în funcție de răspunsul clinic și hemodinamic.</p>
<p>Grad de recomandare D</p> <p>Administrarea de Glucocorticoizi, se va efectua în momentul suspectării șocului septic. Ultimii, prin creșterea debitului cardiac, optimizează activitatea inimii, iar proprietăți vasodilatatoare moderate îmbunătățesc microcirculația, reduc fluxului de tromboplastină tisulară, astfel prevenin creșterea agregării plachetare și a sindromului CID. Glucocorticoizii adminisrați pe scurt timp (1-2zile) nu acționează asupra activității funcționale a glandelor suprarenale și sistemul imun al organismului.</p>	<p>Metilprednisolon sodiu succinat de 30 mg/kg.corp/zi; Sau dexametazon 3 mg/kg.corp/zi.Ex. 3X80=240mg/zi, la o priză < 100mg.</p> <p>Urmate de doze moderate de prednisolon de 60-120 mg sau dexametazon 200 mg pe zi (1-2 zile).</p>
<p>Glucosa plasmatică, trebuie ținută la nivel <150 mg/dl (< 7.7 mmol/l), în caz de majorare. Monitorizare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initial: 30-60 min - După stabilizare: 4 ore 	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzie de insulină • O dieta hipoglicidică <p>Menținerea glicemiei $\geq 3,9$ mmol/l, dar $\leq 8,3$ mmol / l s-a apreciat ca recomandare slabă cu calitatea probelor scăzută – (2C).</p>
<p>Corecția sindromului CID Faza de hipercoagulare:</p>	<p>perfuzii i/v ca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • derivații HES-lui (Venofundin, Refortan, HAES-steril), • Heparină 100-200 U/ kg/24ore în 4-6 prize i/v, sau Nadroparină (fraxiparină) 0,1-0,3 ml 1-2 ori pe zi
<p>Fază de activare a fibrinolizei: Grad de recomandare D</p>	<p>perfuzii i/v plasmă proaspăt congelată 10 ml/kg · Plasmafereză</p>
<p>Caseta 14. Tratamentul chirurgical - înlăturarea focarului de infecție</p>	
<p>Decizia pentru intervenție chirurgicală în șocul septic va fi luată în consiliu, și va fi una individual:</p>	
<p>În cazul când este infectat numai produsul de concepție în absența semnelor de inflamație a miometrul și în lisa răspândirii infecției către organele bazinului mic, după o pregătire cu tratament medicamentos intensiv complex (caseta 13), inclusiv antibioterapia dar nu mai mult de 6 ore.</p>	<p>este indicată golirea instrumentală a uterului prin răzuire blandă sau aspirație care se v-a efectua în sala de operație.</p>
<p>Urgență majoră, apare când pacientele supecte la șoc septic au hemoragie masivă - indicație vitală:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Echipa prezentă la serviciu constituită de medici reanimatologi-ginecologi, începe măsurile de resuscitare; • Persoana numită de medicul responsabil v-a chema în ajutor administrația instituției și toți specialiștii care pot influența pozitiv cazul, inclusive, serviciul de hemotransfuzie. 	<ul style="list-style-type: none"> • în sala de operație pacientei se v-a efectua raclaful uterin sub acoperire antibacteriană și uterotonice-oxitocini+ prostoglamdine . <p>dacă, după raclaful uterin nu se v-a stopa hemoragia, atunci se v-a trece la laparotomie - histerectomia totală cu /fără anexe, care are drept scop îndepărtarea sursei de infecție (uter, trompe, apendex, etc.) cu drenare largă a cavității abdominale.</p>
<p>Intervenția chirurgicală este absolută când:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dezvoltarea șocului septic a avut loc pe fundalul de peritonită difuză. • tromboflebita septică, dacă tratamentul cu antibiotice și cel heparinic nu este eficient. 	<p>-laparotomie - histerectomia totală cu /fără anexe</p> <p>-laparotomie - histerectomia totală cu /fără anexe cu ligatura vaselor interesate.</p>
<p>După rezolvarea chirurgicală, pacientele vor fi internate în secțiile de reanimare și terapie intensivă, unde se vor supune unui tratament complex îndreptat spre restabilirea disfuncțiilor sau insuficiențelor poliorganice. O serie de măsuri adiționale se adaugă celor specifice în șocul septic. Ele au în vedere corecția acidozei metabolice, a tulburărilor electrolitice, a defectelor de coagulare, tulburărilor energetice.</p>	

Anexa 1. Note de recomandări:

A: Bazat pe cel puțin două studii de nivel I

B: Bazat pe un studiu de nivel I

C: Pe baza studiilor de nivel II

D: Bazat pe studii de nivel III

E: Bazat pe studii de nivel IV sau V

Note de dovezi:

I: studii clinice randomizate mari, cu dimensiuni neconcludente

II: studii randomizate mici, cu rezultate incerte

III: studii nonrandomizate cu control concurrent

IV: studii nerandomizate cu controalele istorice și expertize

V: serii de cazuri, studii necontrolate, și expert opinie

Anexa 2. Puterea / grad de recomandare

Conform datelor publicate de către Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. (2008), elementele care constituie pachetul de resuscitare trebuie apreciate împreună cu puterea de recomandare (1 = puternic sau 2 = slab) și calitatea probelor (A = ridicat, B = moderat sau C = scăzut).

Anexa 3. Scara Glasgow

Scara Glasgow

Raspuns motor	Răspunde	6
	Localizează	5
	Retrage	4
	Flexie anormală	3
	Extensie	2
	Fără răspuns	1
Raspuns verbal	Orientat	5
	Confuz	4
	Cuvinte nearticulate	3
	Sunete	2
	Fara raspuns	1
Deschiderea ochilor	Spontan	4
	La sunete	3
	La durere	2
	Fără răspuns	1

Punctajul obtinut astfel poate varia de la 3 cand avem de a face cu un bolnav in coma profunda, flasca, areactiva, până la 15 ce se aplica unui pacient treaz, orientat. Un scor Glasgow sub 8 presupune coma cu leziuni cerebrale grave. Intre 8 si 14, vorbim de somnolenta, confuzie, obnubilare, stupor.

BIBLIOGRAFIE

- Ades A, Welton N, Lu G. Introduction to mixed treatment comparisons. 2005. [17 October 2011]. URL: www.bris.ac.uk/cobm/research/mpes/mtc.html.
- Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France 27-28 April 2006. Intensive Care Med 2007; 33:575-590.
- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock (review). Cochrane Library. 2010;(2) [PubMed: 10796589].
- Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R, et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. Crit Care Med. 2004;32:2199-206. [PubMed: 15640631].
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicer J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303-1310.
- Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and Fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-871.
- Bellomo R, Uchino S, Naka T, Wan L. Hidden evidence to the West: multicentre, randomised, controlled trials in sepsis and systemic inflammatory response syndrome in Japanese journals. Intensive Care Med. 2004;30:911-17. [PubMed: 15052382]
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre P, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001;344:699-709. [PubMed: 11236773]
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101:1644-55. [PubMed: 1303622]
- Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991;115:457-469.
- Blow O, Magliore L, Claridge JA, et al. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. J Trauma 1999; 47:964-969.
- Borș M., Cojocaru V. Disfuncția multiplă de organe în sepsisul chirurgical sever. Rev. Med. Șt. Practică Arta medica. Ch. 2009; nr.3(30): 12-15.
- Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoef J., Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. Treatment of Gram-negative septic shock with human IgG antibody to Escherichia coli J5: a prospective, double-blind randomized trial. J Infect Dis. 1988;158:312-19. [PubMed: 3136210]
- Carcillo JA, Task Force Members, Fields AI: Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic Shock. Crit Care Med 2002; 30;1-13
- Cerovic O, Golubovic V, Spec-Marn A, et al. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. Intensive Care Med 2003;29:1300-1305.
- Cheatham ML, Block EFJ, Promes JY et al. Shock: an overview. In: Irwin RS si Rippe JM (editori) "Inten-

- sive care medicine". Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 6th edition, 2008, p.1831-1842.
17. Cojocaru V, Cernetchi O., Cojocaru D., si coaut. Terapia antimicrobiană a sepsisul. Recomandare metodică. Ch.:2012: 29p.
 18. Cook R, Cook DJ, Tilley J, et al: Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores. *Crit Care Med* 2001; 29:2046–2050. 1256 *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No. 4.
 19. Cocchi MN, Kimlin E, Walsh M, Donnino MW. Identification and resuscitation of the trauma patient in shock. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2007; 25:623-642.
 20. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37:333–40. [[PubMed: 12884156](#)]
 21. Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC. Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. *Anaesthesia*. 2005;60:155–62. [[PubMed: 15644013](#)]
 22. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403–408.
 23. DeLa Cadena RA, Majluf-Cruz A, Stadnicki A, Agosti JM, Colman RW. Activation of the contact and fibrinolytic systems after intravenous administration of endotoxin to normal human volunteers: correlation with the cytokine profile. *Immunopharmacology* 1996;33:231-237.
 24. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858–73. [[PubMed: 15090974](#)]
 25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296–327. [[PubMed: 18158437](#)]
 26. Dhainaut JF, Payet S, Vallet B, Franca L, Annane D, Bollaert PE, et al. Cost-effectiveness of activated protein C in real-life clinical practice. *Crit Care*. 2007;11:R99. [[PMC free article: PMC2556742](#)] [[PubMed: 17822547](#)]
 27. Dominiononi L, Bianchi V, Imperatori A, Minoia G, Dionigi R, Abakumov MM. High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg*. 1996;13:430–4.
 28. Doughty LA, Carcillo JA, Kaplan SS, et al: Plasma nitrite and nitrate concentration and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 1996; 109:1033–1037.
 29. Duffo F, Debon R, Monneret G, et al: Alveolar and serum procalcitonin: Diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96:74–79.
 30. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg*. 1983;70:29–31. [[PubMed: 6824878](#)]
 31. Eli Lilly and Company: Briefing Document for XI-GRIS for the Treatment of Severe Sepsis. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_01_Sponsor.htm, August 6, 2001.
 32. Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinis J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2003;18:181–91. [[PubMed: 14595571](#)]
 33. Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. Roman Dziarski, Qiuling Wang, Kensuke Miyake, Carsten J. Kirschning and Dipika Gupta, “MD-2 Enables Toll-Like Receptor 2 (TLR2)-Mediated Responses to Lipopolysaccharide and Enhances TLR2-Mediated Responses to Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria and Their Cell Wall Components”, *The Journal of Immunology*, 2001, 166: 1938-1944.
 34. Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmiento A. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Critical Care*. 2004;8:R91–8. [[PMC free article: PMC420036](#)] [[PubMed: 15025783](#)]
 35. Grundmann R, Hornung M. Immunoglobulin therapy in patients with endotoxemia and postoperative sepsis – a prospective randomized study. *Prog Clin Biol Res*. 1988;272:339–49. [[PubMed: 3293080](#)]
 36. Grissom C, Morris AH, Lanken PN, et al. Association of physical examination with pulmonary artery catheter parameters in acute lung injury. *Crit Care Med* 2009; 37:2720-2726. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6. [[PMC free article: PMC2335261](#)] [[PubMed: 18436948](#)]
 37. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396–340.
 38. Hardin TC, DiPiro JT. Sepsis and septic shock. In *Pharmacotherapy*, 19th eds Stanford, Conn: Appleton & Lange; 1999:1827-1838.
 39. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the IC-NARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10:R42. [[PMC free article: PMC1550902](#)] [[PubMed: 16542492](#)]

40. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, et al: Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: A prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34:895–901.
41. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185:485–491.
42. Hines DW, Lisowski JM, Bone RC. Sepsis. In *Infectious Diseases*, eds S.L. Gorbach, J.G. Bartlett, N.R. Blacklow. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company;1998:660.
43. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138–150.
44. Huang DT, Clermont G, Dremsizov TT, Angus DC. Implementation of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a decision analysis. *Crit Care Med*. 2007;35:2090–100. [[PubMed: 17855823](#)]
45. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J, Jansen TC, Bommel JV, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic Health Technology Assessment. *Crit Care Med* 2009; 37:2827–2838.
46. Jansen TC, van Bommel J, MD, Woodward R, Mulder PGH, Jan Bakker. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: A retrospective observational study. *Crit Care Med* 2009; 37:2369–2374.
47. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettila V. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:1268–74. [[PubMed: 19242321](#)]
48. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007;33:435–43. [[PubMed: 17225161](#)]
49. Khan S, Sewell WAC. Risks of intravenous immunoglobulin in sepsis affect trial design. *Ann Intern Med*. 2007;147:813. [[PubMed: 18056670](#)]
50. Kipnis E, Robin E, Vallet B. Refining the tools for early goal-directed therapy in septic shock. *JL Vincent* (ed), 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009: 205-218.
51. Korošec Jagodic H, Jagodic K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care*. 2006;10:R134. [[PMC free article: PMC1751058](#)] [[PubMed: 16978417](#)]
52. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007;35:2686–92. [[PubMed: 18074465](#)]
53. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957–63. [[PubMed: 8254858](#)]
54. Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Ashkenazi S, Pitlik SD. Long-term survival following bacteremia or fungemia. *JAMA*. 1995;274:807–12. [[PubMed: 7650804](#)]
55. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270:975-979.
56. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ ATIS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6. [[PubMed: 12682500](#)]
57. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, Townsend S, Resar RK, Clemmer TP, et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med*. 2004;32:S595–7. [[PubMed: 15542969](#)]
58. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care*. 2004;8:222–6. [[PMC free article: PMC522859](#)] [[PubMed: 15312201](#)]
59. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37:934–938.
60. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *CHEST* 1993;103:1536–42.
61. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41(suppl A):17-24.
62. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2002;347:993–1000. [[PubMed: 12324556](#)]
63. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, et al. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg* 2006;191:625-630.
64. Marshall JC, Panacek EA, Teoh L, et al: Modeling organ dysfunction as a risk factor, outcome, and measure of biologic effect in sepsis. *Crit Care Med* 2001; 28:A46.
65. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaijeski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670–1677.
66. Neilson AR, Burchardi H, Schneider H. Cost-effectiveness of immunoglobulin M-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in the treatment of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2005;20:239–49. [[PubMed: 16253792](#)]
67. Norrby-Teglund A, Haque KN, Hammarstrom L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of

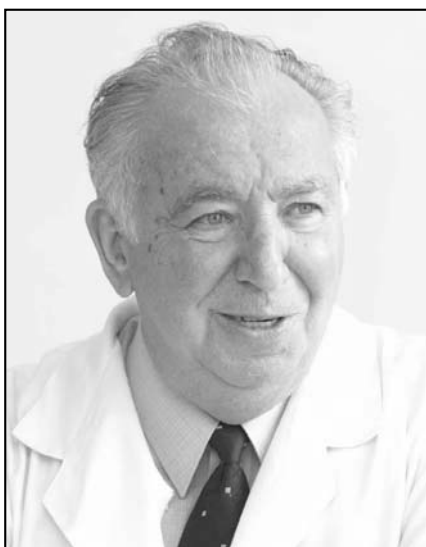
- sepsis. *J Intern Med.* 2006;260:509–16. [PubMed: 17116001]
68. Opal SM, Cohen J: Clinical gram-positive sepsis: Does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999; 27:1608–1616.
 69. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med.* 2003;31:2332–8. [PubMed: 14501964]
 70. Paladi Gh. A. *Obstetrica patologică, Chişinău* 2007, 744p.
 71. Pinski MR. Functional hemodynamic monitoring: a personal perspective. JL Vincent (ed), 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009, p. 306-310.
 72. Parillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-1477.
 73. Perl TM, Dvorak LA, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected Gram-negative sepsis. *JAMA.* 1995;274:338–45. [PubMed: 7609265]
 74. Pildal J, Gøtzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2004;39:38–46. [PubMed: 15206051]
 75. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, et al. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of advanced trauma life support principles in a large national sample. *Am J Surg* 2006;192:7270731.
 76. Proulx F, Fagan M, Farrell CA, et al: Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109:1033–1037.
 77. Quartin AA, Schein RMH, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA.* 1997;277:1058–63. [PubMed: 9091694]
 78. Reith HB, Rauchschalbe SK, Mittelkötter U, Engemann R, Thiede A, Arnold A, et al. IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences the course of post-surgical intra-abdominal infections. *Eur J Med Res.* 2004;9:479–84. [PubMed: 15546815]
 79. Renaud B, Brun-Buisson C, ICU-Bacteremia Study Group: Outcomes of primary and catheter-related bacteremia: A cohort and casecontrol study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1584–1590.
 80. Rodriguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock.* 2005;23:298–304. [PubMed: 15803051]
 81. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-713.
 82. Sablotzki A, Borgermann J, Baulig W, et al: Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49:273–278.
 83. Sacristán JA, Prieto L, Huete T, Artigas A, Badia X, Chinn C, et al. [Cost-effectiveness of drotrecogin alpha [activated] in the treatment of severe sepsis in Spain]. *Gac Sanit.* 2004;18:50–7. [PubMed: 14980173]
 84. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Hockenschnieder M, Rauthmann D, Balıkcıoğlu S, et al. Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 1991;19:1104–13. [PubMed: 1884609]
 85. Sarbu Z., Ostrofet C. Socol septic in obstetrica si ginecologie. *Mat. Cong.al V-lea de Obstetrica si ginecologie “Actualitati si controverse in Obstetrica si Ginecologie,,. Ch.* 2010, p.229-234.
 86. Salvo J., de Cian W., Musicco M., et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 244-249.
 87. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007;35:S441-S4448.
 88. Spannbrucker N, Munch HG, Kunze R, Vogel F. Auswirkungen von Immunglobulinsubstitution bei Sepsis. *Intensivmedizin.* 1987;6:314.
 89. Stoiser B, Knapp S, Thalhammer F, et al: Time course of immunological markers in patients with the systemic inflammatory response syndrome: Evaluation of sCD14, sVCAM-1, sELAM-1, MIP-1 alpha and TGF-beta 2. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:672–678.
 90. Surviving Sepsis Campaign. Severe sepsis bundles. [18 August 2010]. URL: www.survivingsepsis.com/node/89.
 91. Survive sepsis. [18 August 2010]. URL: www.survivesepsis.org.uk.
 92. Takala A, Jousela I, Olkkola KT, et al: Systemic inflammatory response syndrome without systemic inflammation in acutely ill patients admitted to hospital in a medical emergency. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 287–295.
 93. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. *Crit Care Med.* 2008;36:1168–74. [PubMed: 18379243]
 94. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al: Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1262–1264.
 95. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Cagatay A, Cakar N, Esen F. [[The effect of pentaglobin therapy on prognosis in patients with severe sepsis]]. *Ulus Travma Derg.* 2001;7:219–23. [PubMed: 11705075]
 96. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N, et al. The effects of IgM-enriched im-

- munoglobulin preparations in patients with severe sepsis. Crit Care. 2002;6:357–62. [PMC free article: PMC125317] [PubMed: 12225613]
97. Todd SR, Turner KL, Moore FA. Shock: general. In: Gabrielli A, Layon JA, Yu M (editori) “Civetta, Taylor, & Kirby’s: Critical Care”, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009; cap 55.
 98. Ueda S, Nishio K, Minamino N, et al: Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:132–136.
 99. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, et al. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. Intensive Care Med 2006; 32:1336–1343.
 100. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 34:344–353.
 101. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22:707–10. [PubMed: 8844239]
 102. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med. 2004;32:2029–38. [PubMed: 15483411]
 103. Vincent JL. Shock. In: Yearbook in intensive care. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin 2007: 261-267.
 104. Wallington T. New uses for IVIgG immunoglobulin therapies. Vox Sang. 2004;87:155–7. [PubMed: 15209904].
 105. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. Crit Care Med. 2007;35:2693–701. [PubMed: 18074471]
 106. Yan BC, Dhainaut J. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. Crit Care Med 2001;29:S69-S74.
 107. Абрамченко, В.В. Гнойно-септические инфекции в акушерстве/В.В. Абрамченко.- Спб.: Спец. Лит, 2005.
 108. Абрамченко, В.В. Проблема материнской смертности в мире при гнойно-воспалительных заболеваниях у беременных и родильниц (аналитический обзор) В.В. Абрамченко, Н.Ф. Маевская // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»: Тез. докл. Ч. 1. М.: Медицина, 2005.
 109. Айламазян Э. К., Рябцева И. Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии, Нижний Новгород, 2000, 172 с.
 110. Гучев И.А., Клочков О.И. Оптимизация терапии сепсиса. //Воен.-мед. журн., 2003.- №9,-С. 23-30.
 111. Майоров М. В. Макролидные антибиотики в акушерстве и гинекологии // Медицинские аспекты здоровья женщины, 2007, № 2 (5), с. 35 - 38.
 112. Майоров М. В. Новые антибиотики в клинической практике // Провизор, 2007, № 17, с. 18 - 21.
 113. Майоров М. В. Предосторожности и противопоказания (некоторые особенности фармакотерапии в акушерстве и гинекологии // Провизор, 2007, № 10, с. 12 - 15.
 114. Макацария, А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. - М.: МИА, 2006.
 115. Мальцева, Л.А, Усенко, Л.В., Мосенцев, Н.Ф./ Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. Под общей редакцией чл.-корр. НАН и АМН Украины, проф. Л.В.Усенко.- Д., АРТ-ПРЕСС, 2004.-160 С.
 116. Руднов В.А. Пути оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса с органной дисфункцией, автореф. канд. дис., Екатеринбург, 1995.
 117. Савельева, В.С. Гельфанд Б.Р. / Сепсис в начале XXI столетия. Практическое руководство. Москва. Издательство “ Литтерра“, 2006 г., 175 стр.

Obiectul și sugestiile pot fi expediate pe adresa electronică zinaidasarbu@yahoo.com

IN MEMORIAM ACADEMICIAN EUGEN GLADUN

A plecat dintre noi un Om de o deosebită curățenie morală, care ne-a fost aproape sufletului prin temeinica și înalta sa cultură, personalitate care a muncit cu abnegație fiind exigent față de sine și față de colegi totdeauna dând dovadă de competență profesională, erudiție, capacități manageriale. Domnul Eugen Gladun a contribuit în mod direct la crearea sistemului de activitate în obstetrică și ginecologie, aflându-se în diferite funcții pe care le-a deținut demonstrând devotament profesional și alese calități omenești, atenție față de pacienți, exigență față de subalterni și stimă față de discipoli.



Eugen Gladun s-a născut la 27 aprilie 1936 în s. Nesfoia, reg. Cernăuți într-o familie de pedagogi. După absolvirea școlii medii, devine student al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, iar în a. 1959 absolvește cu succes facultatea de medicină generală. Activitatea de medic și-a început-o în calitate de medic obstetrician-ginecolog la spitalul raional din orașelul Briceni. În a. 1961 a fost recomandat pentru a fi înscris în doctoratură pe specialitate. În calitate de doctorand al catedrei de Obstetrică și Ginecologie a ISM din Chișinău este discipol al profesorului A.Z. Cocerghinchi. Teza de doctorat în medicină și-o susține în 1964. Ulterior a fost angajat în calitate de asistent, apoi conferențiar la catedră.

În anul 1984, a susținut teza de doctor habilitat în medicină, avându-l în calitate de consultant pe cunoscutul savant rus din St. Petersburg, profesorul A.S. Slepâh, și el discipol al profesorului A.Z. Cocerghinchi.

Intellectul și mintea ageră înnăscute, studiile excelente, pregătirea științifico-practică fundamentală i-au permis să discearnă direcțiile principale ale activității sale pedagogice, științifice și profesionale. Teza D-lui E. Gladun a fost un studiu cu caracter de pionierat și, de fapt, a pus baza metodologică a operațiilor ginecologice cu aparate de suturat țesuturile în practica medicală. Aceasta a deschis o pagină nouă în tehnica operatorie ginecologică pe care el o folosește pe scară largă în diferite clinici din arealul fostei Uniuni Sovietice, unde a demonstrat în repetate rânduri strălucita sa tehnică chirurgicală.

Deveniind șef al catedrei, profesorul E. Gladun a desfășurat o muncă pedagogică și științifică de mare amploare, și pe bună dreptate, s-a aflat în fruntea unei școli noi de obstetricieni-ginecologi, în care se îmbină cu succes tradițiile marilor săi înaintași cu noile tendințe

și direcții ale cercetărilor științifice. Aceasta s-a dovedit a fi foarte fructuoasă. Domnul E. Gladun a condus cu succes 26 teze de doctor și 8 teze de doctor habilitat în medicină, a publicat 7 monografii vizând cele mai importante direcții ale specialității.

Interesele științifice și ale discipolilor săi se extind în diverse domenii ale obstetricii și ginecologiei, cum ar fi hemoragiile obstetricale și șocul hemoragic, complicațiile septico-purulente, gestozele, etc. O pagină remarcabilă în realizările științifice

ale profesorului E. Gladun o constituie operația cezariană – problemă căreia i-au fost dedicate mai multe teze de doctorat și doctor habilitat, și o monografie, ca un bilanț al acestei probleme științifico-practice. De sub pana profesorului E. Gladun au ieșit mai bine de 200 publicații științifice, 70 de invenții și raționalizări. Dumnealui a organizat congrese și conferințe științifice, a participat la rândul său la multe congrese și simpozioane internaționale. Profesorul Eugen Gladun a fost redactorul șef al revistei „Buletin de Perinatologie”.

Era adeptul și propagandistul activ al utilizării intervențiilor chirurgicale reconstructive în fibromiomul uterin și în anomaliile de poziție și dezvoltare a organelor genitale interne, metode ce au permis dobândirea și redobândirea funcțiilor genitale specifice pentru câteva mii de pacienți. Aplicarea metodelor terapeutice noi pe bazele științifice ale fiziopatologiei reproducerii umane a dus la ameliorarea fertilității în rândurile populației, ceea ce a făcut posibilă apariția zămbetului luminos de copil și în familiile declarate până atunci sterile.

Lucrările științifice ale profesorului E. Gladun precum și ale discipolilor săi sunt cunoscute în lumea științifică moldovenească și de peste hotarele țării. Aceasta a făcut ca D-l E. Gladun să fie ales membru al FIGO și AEGO.

E. Gladun a desfășurat și un lucru organizatoric de amploare. Cu fermitate și fără compromis a citorit Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (în prezent Institutul Mamei și Copilului), pe care l-a condus cu mare pricepere timp de 15 ani. Fiind consecvent în formarea propriei școli științifice, a selectat și a educat un colectiv de cercetători științifici în obstetrică, ginecologie, pediatrie și alte specialități medicale.

Calitatea de lider i-a fost dată de Dumnezeu, părinți și soartă. Exceptional organizator, posedând un simț rafinat al vieții, forța și capacitatea de conducător priceput au fost binevenite societății. În urma alegerilor legislative din Republica Moldova din anul 1998, Eugen Gladun a fost ales deputat în Parlamentul Republicii Moldova, iar mai apoi a fost numit în funcția de Ministru al Sănătății. În această funcție a dat dovadă de îndrăzneală civică și talent organizatoric de rang superior. Anume în acest răstimp s-au început reformele sistemului de ocrotire a sănătății, care s-au dovedit a fi oportune și care au prevenit a criză iminentă. În anul 2000, E. Gladun a fost ales membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

E greu să ne imaginăm că nu va mai fi alături cu sfatul și vorba această personalitate de o inteligență rară, cumsecădenie, cu deosebit har organizatoric.

În cei 55 de ani de activitate, s-a dovedit a fi un savant de vocație prin studiile realizate, un cercetător cu o intuiție fenomenală, prin lucrările elaborate demonstrând un model excelent pentru urmașii din domeniu.

Pentru merite deosebite în activitatea medicală și cea didactică i s-a conferit titlul de Om emerit, fiind desemnat apoi ca laureat al Premiului de Stat. A fost

decorat cu cea mai înaltă distincție de stat a Republicii Moldova, "Ordinul Republicii", și cu medalia "Meritul civic".

Exprimăm tuturor celor care l-au cunoscut profundele noastre condoleanțe mângâindu-le durerea cu ruga către bunul Dumnezeu să-l primească în Împărăția Cerurilor ca pe un bun creștin și iubitor de oameni care a adus pe lume mii și mii de prunci, și a salvat viața a mii de mame.

Societatea medicilor obstetricieni-ginecologi și Asociația de perinatologie deplâng dispariția dlui Eugen Gladun și exprimă adâncă durere și sincere condoleanțe apropiatilor în legătură cu încetarea sa din viață. Eugen Gladun va rămâne o prezență constantă, unanim apreciată și respectată în viața noastră medicală, căci a trudit permanent, mai mult de o jumătate de secol ca om de știință, medic, teoretician și pedagog al medicinei naționale. Dispariția dumnealui lasă un gol imens în viața noastră medicală. Toți cei care l-au cunoscut, îi vor păstra vie amintirea,

A fost, pe bună dreptate, un membru activ al Societății de obstetrică și ginecologie. În memoria noastră va rămâne ca o personalitate cu renume, înconjurată de profesionalism, dăruire, și înțelepciune.

Fie țărâna ușoară și Dumnezeu să-l odihnească în pace.

Societatea medicilor obstetricieni-ginecologi
Asociația Medicinii Perinatale
Colegiul de redacție al revistei "Buletin de
Perinatologie"

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză (de preferință) sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Conform decizieie colegiului de redacție din octombrie 2014 este stabilit taxa pentru publicarea unui articol cu 1- 3 autori în suma de 150 lei, și pentru fiecare autor se adaugă suma de 25 lei.

Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Manuscrisele pentru revista “Buletin de perinatologie” vor fi prezentate în următorul mod:

1. Articolul va fi însoțit de o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență cu viza conducătorului instituției în care a fost efectuată activitatea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

2. Articolele vor fi prezintate în formatul A4, Times New Roman 14, în Microsoft word la intervalul 1,5 și cu margine 2 cm.

3. Prima pagină a manuscrisului trebuie sa cuprindă titlul, numele autorilor, numărul de telefon și faxul prim-autorului sau al persoanei responsabile de manuscris.

- Tabele și figurile să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului. În alte cazuri e necesar de a prezenta tabelele, diagramele/graficele și inaginile în alb-negru.

4. Nu se vor admite mai mult de 5-6 autori la un articol.

5. Autorii sunt responsabili de ceea ce au publicat sub semnătura lor.

6. Volumul manuscriselor: descrierea investigațiilor originale nu va depăși 8 pagini tapate, informațiile cazuistice - 3 pagini, recenziile - 2 pagini, sintezele de literatură și de articole la compartimentul “în ajutor medicului-practician” -12 pagini. Redacția își rezervă dreptul să scurteze articolele.

7. Articolele originale vor cuprinde următoarele compartimente și subtitluri:

-rezumat concis în limba engleză (nu va depăși 350

semne, nu mai puțin): - introducerea va fi concisă și va orienta cititorul în ceea ce privește actualitatea temei și obiectivele investigației. Ea va include referințe la principalele lucrări fără o sinteză detaliată a literaturii;

- la compartimentul “Materiale și metode de investigație” vor fi prezentate principiile de selectare și caracteristica materialului, metodele folosite, inclusiv cele statistice. Metodele de investigație vor fi succinte, dar suficient de clar expuse;

- compartimentul “Rezultatele investigațiilor” va cuprinde datele științifice obținute, în cazul includerii unor tabele și figuri (acestea fiind prezentate la o strictă necesitate) se va exclude descrierea repetată a acestora în textul manuscrisului, în compartimentul respectiv nu se admit comparații cu lucrările altor autori;

- la compartimentul “Discuții” datele proprii vor fi confruntate cu informațiile analoge din literatură. Tot aici se va sublinia originalitatea investigației, prezența unor teze noi etc. Tezele vor fi suficient argumentate;

- compartimentul “Concluzii” trebuie să includă informația succintă, concretă privind rezultatele investigației efectuate de autor.

8. Articolele prezentate la rubrica “Lecții” trebuie să conțină informații de ultimă oră în tema elucidată, inclusiv aspecte de etiologie și patogenie, de clinică, tratament și profilaxie. Ele vor prezenta cititorului realizările științei medicale modeme. Atunci când se include o clasificare, din câteva existente, se va face precizarea care anume este considerată drept cea mai acceptabilă, si de ce. La expunerea metodelor de tratament medicamentos nu e admite a recomanda polipragmazia. În încheierea lecției, se fac unele generalizări și indicații pentru aplicarea practică.

9. Textul și materialul aferent articolului va fi prezentat pe dischetă și imprimat pe hârtie, în două exemplare. Articolul va fi minuțios verificate; citatele vor fi vizate de autor pe câmpul manuscrisului, în formulele matematice vor fi marcate cu claritate elementele constitutive: literele grecești cu culoare roșie, indicii superiori și inferiori, majusculele (M) și minusculele (m), cifrele și literele asemănătoare la scriere (O - literă; O - cifră). Dozajul remediilor medicamentoase este vizat de autorul articolului pe câmpul manuscrisului. Locul din text cu referințe la figură sau tabel va fi indicat prin note marginale.

10. Tabelele (tipărite pe foi aparte, în 2 exemplare) vor insera doar datele strict necesare, reprezentând date generalizate și prelucrate statistic. Fiecare tabel va fi numerotat și intitulat. Titlurile coloanelor vor fi conforme cuprinsului acestora, cifrele și unitățile de măsură vor corespunde textului. Nu se admite prezentarea aceuiași material în formă de tabel și pe desen.

11. Articolul va fi însoțit de rezumatul în limba engleză și limba rusă va avea un volum de 250-300 cuvinte, este necesar să fie informativ și să redea o prezentare completă a articolului. Acest rezumat va include: denumirea articolului, actualitatea temei, material și metode, rezultate, concluzii, cuvinte cheie. Cu acest rezumat va începe articolul, după denumirea articolului în limba originală.

Rezumatul în limba română sau rusă (în dependență în ce limbă este publicat articolul) în formă scurtă pînă la 250 cuvinte după rezumatul în engleză.

12. La articol se va anexa lista literaturii, dactilografiată pe o pagină separată cu interval dublu între rânduri; se va indica numele autorului și datele publicării articolului.

În lista literaturii vor fi incluse lucrările apărute în ultimii 5-7 ani. Doar în cazuri excepționale sunt admise referințe la lucrări mai timpurii. Se recomandă a cita maximum 10-15 surse.

Autorul este responsabil de exactitatea datelor inserate în listă. Lista literaturii se va alcătui în ordine alfabetică. Referințele la mai multe lucrări ale aceleiași autor se indică crescendo în funcție de anul apariției, în articolul scris de un colectiv de 2-4 autori, se vor indica numele tuturor autorilor, și vor fi plasați în ordine alfabetică după numele primului autor.

Articolul scris de un colectiv de 4 autori și mai mult se va plasa în lista literaturii după numele primului autor, se vor enumera încă 2 autori urmați de mențiunea «ș.a.».

Pentru reviste, se vor preciza: denumirea prescurtată a revistei, anul, volumul (tomul), numărul, paginile.

Pentru cărți, se vor preciza: denumirea, locul și anul apariției, pagina.

13. În cazul în care manuscrisul este înapoiat autorului pentru revizuire, modificare sau prescurtare, autorul va prezenta varianta nouă și varianta inițială a manuscrisului.

14. Corectura nu este expediată autorilor.

15. Articolele prezentate cu încălcarea regulilor descrise nu vor fi înregistrate și examinate.

16. Redacția nu este responsabilă pentru veridicitatea materialelor publicitare.

17. Manuscrisele vor fi expediate pe adresa:

2032, Republica Moldova, or. Chișinău, str. Burebista, 93, cancelaria, redacția revistei «Buletin de perinatologie» (pentru secretar responsabil).

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

К публикации принимаются статьи на одном из трех языков: английском (предпочтительно), румынском или русском. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Согласно решению коллегии редакции от октя-

бря 2014 определена оплата для публикации статьи в размере 150 лей (для 1-3 авторов) и 25 лей для каждого последующего автора.

Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, в сопроводительном письме следует указать, что соблюдались правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается другой эксперт.

При оформлении статей для печати редакция журнала «Buletin de perinatologie» просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться письмом от имени автора, ответственного за переписку и визой руководителя учреждения, в котором проведена данная работа, на первой странице, заверенной круглой печатью. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи и, она нигде ранее не публиковалась.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см., шрифтом 14 Times New Roman, Microsoft Word.

- Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождаются пояснениями. Цветные фото и таблицы печатаются из средств автора. В остальных случаях таблицы, диаграммы, графики и рисунку предоставляются в черно-белом варианте.

3. На титульном листе рукописи указывается название, имена авторов, номер телефона и факса первого автора или ответственного за рукопись.

4. Не допускается более 5-6 авторов одной статьи.

5. Авторы несут ответственность за публикуемый ими материал.

6. Объем статей, описывающих оригинальные исследования, не должен превышать 8 стр. компьютерного текста, казуистических сообщений - 3 стр., рецензий - 2 стр., лекций, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» -12 стр. Редакция оставляет за собой право сокращения статей.

7. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы и подзаголовки:

- Введение должно быть кратким и ориентировать читателя в отношении актуальности проблемы и задач исследования. В нем следует привести ссылки на наиболее важные работы без детального обзора литературы;

- В разделе «Материал и методы исследования» должны быть представлены принципы подбора и характеристика материала, использованные методы, включая статистические. Методы исследования следует изложить кратко, но достаточно четко для их воспроизведения;

- раздел «Результаты исследования» должен содержать полученные научные данные. При приведении таблиц и рисунков (без особой надобности они не представляются) необходимо исключить их повторение в тексте рукописи. В этом разделе не приводится сравнение с работами других авторов;

- в разделе «Обсуждение» собственные данные должны быть сопоставлены с подобными сообщениями в литературе, обращено внимание на оригинальность проведенного исследования, наличие новых предположений и т. д. Высказанные предположения должны быть хорошо аргументированы;

- раздел «Выводы» должен содержать краткую, конкретную информацию по результатам исследований автора.

8. Статья «Лекция» должна содержать современную информацию по теме, включая вопросы этиологии и патогенеза, клиники, профилактики, лечения, отражать достижения науки и практики. Если приводятся несколько классификаций, то следует уточнить, какая из них и почему наиболее приемлема.

Недопустимо при освещении методов лечения рекомендовать полипрогмазию медикаментозной терапии. Завершается лекция обобщениями и возможными рекомендациями для практики.

9. Текст и весь иллюстративный материал должны быть представлены на дискете и в виде 2-х экземпляров распечатанного текста. Статья должна быть тщательно выверена; цитаты визируются автором на полях рукописи. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы - синим, греческие - красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О - буква и О - цифра). Дозировки лекарственных средств визируются автором на полях рукописи. Место, где в тексте есть ссылка на рисунок или таблицу, отмечается на полях.

10. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, цифры и единицы измерения - соответствовать тексту. Воспроизведение одного и того же материала

ла в виде рисунка и таблицы не допускается.

11. Статья должна иметь резюме на английском языке объемом 350 слов, быть достаточно информативным и давать полное представление о содержании статьи. Оно должно включать: ключевые слова, название статьи, актуальность темы, материалы и методы, результаты, выводы, ключевые слова. С него начинается публикация статьи (после названия статьи на представляемом языке).

Резюме на румынском и русском языках, в зависимости от языка представляемой статьи, должны быть в краткой форме (до 250 слов) и печататься после него.

12. К статье должен быть приложен список литературы, напечатанный на отдельном листе через 2 интервала машинописи с указанием фамилии автора и названия статьи. В список включают работы, опубликованные за последние 5-7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние работы. Желательно цитировать не более 15-20 источников. Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

Список составляют строго по алфавиту. Ссылки на несколько работ одного автора (независимо от того, один он или в коллективе с другими авторами) указывают в порядке возрастания года публикации. В статье, написанной коллективом от 2-х до 4-х авторов указывают фамилии всех и помещают в алфавит по фамилии первого автора.

Статья, написанная коллективом авторов более 4-х человек, помещается в списке литературы по фамилии первого автора, с указанием фамилий еще 2-х авторов, далее указывают «и др.».

При описании журнальных статей приводят название журнала, год, том, номер, страницы; При описании книг - название, место и год издания, страницы.

13. Если статья возвращается автору для доработки, исправлений или сокращений, то вместе с новым текстом автор должен вернуть в редакцию и первоначальный текст.

14. Корректур авторам не высылаются.

15. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, регистрироваться и рассматриваться не будут.

16. За достоверность рекламных материалов редакция ответственности не несет.

17. Статьи направлять по адресу: 2032, Республика Молдова, г. Кишинев, ул. Бурбиста, 93. Редакция журнала «Buletin de perinatologie» (для ответственного секретаря).

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Articles in Romanian, English (preferably) or Russian are accepted for publication. All articles are submitted to 2 independent experts to be reviewed.

If the article presents data on results of research conducted on humans or animals, it is necessary that the cover letter indicates that the rigorous rules have been complied with experiments conducted on animals or the permission of patients and facility's administration has been obtained. In case of conflict of interest, all the authors and the editorship board of the journal will be informed about that. If the conflict is confirmed, interested persons are excluded from the assessment process of the article and a new expert is appointed.

As to editorial board decision to tax for article publication was introduced from October 2014. The amount for articles presenting by 1-3 authors is 150 MDL, each author in plus adds 25 MDL.

Manuscripts for the "Bulletin of Perinatology" journal will be presented in the following way:

1. Article shall be accompanied by a cover letter on behalf of the author responsible for the correspondence with the facility's head where the activity was performed, confirmed by a round stamp. The letter will confirm that all authors agree with the content of the article and that the article has not been published previously.

2. Articles shall be submitted in A4 format, Times New Roman 14, Microsoft Word with 1,5 interval and 2 cm borders.

3. The first page of the manuscript should include the title, authors' name, telephone and fax number of the prime author or of the person responsible for the manuscript.

- Tables and figures should be listed and accompanied by a legend. Color figures will be published from the author's sources. In other cases it is necessary to present tables, charts/graphs and black and white images.

4. No more than 5-6 authors to an article are allowed.

5. Authors are responsible for what they have published under their signature.

6. The manuscript's volume: original investigations description should not exceed 8 typed pages, information casuistry - 3 pages, reviews - 2 pages, literature summaries and articles in the "to help the doctor-practitioner" compartment - 12 pages. Editorship reserves the right to shorten articles.

7. Original articles will cover the following chapters and subtitles:

- a brief summary in English (to not exceed 350 symbols, not less): - introduction to be brief and to

guide the reader in terms of topicality and objectives of the investigation. It will include references to the key works without a detailed literature summary;

- the "Materials and methods of investigation" compartment to present principles of material selection and characteristics, methods used, including statistical ones. Investigative methods to be brief, but sufficiently clear displayed;

- the "Investigation results" compartment to include the obtained scientific data, in case of some tables and figures (which are to be presented at a strict necessity), their repeated description to be excluded from the text of the manuscript, comparisons with the works of other authors is not allowed in this compartment;

- the "Discussion" compartment to include own data that will be compared with analogous data from the literature. Also here, the originality of the investigation, the presence of new theses etc should be highlighted. Abstracts to be sufficiently motivated;

- the "Conclusions" compartment to include brief and concrete information on the results of the investigation conducted by the author.

8. Articles presented under "Lessons" compartment must contain the latest information on the topic elucidated, including etiology and pathogenesis aspects, as well as those on clinics, treatment and prevention. They will introduce the reader to modern medical science achievements. When a classification is included out of several, a precision which one is considered the most acceptable and why to be done. At exposure of medication treatment methods it is not allowed to recommend polypharmacy. At the end of the lesson, some generalizations and indications for practical application to be done.

9. Text and related to the article material to be presented on CD and printed out in 2 exemplars. The article to be thoroughly checked; citations to be copyrighted by the author on the manuscript's field, in mathematical formulas constituent elements to be clearly marked: Greek letters in red, upper and lower indices, upper (M) and lower case (m), numbers and letters similar at writing (O - letter, 0 - digit). Dosage of medicine remedies to be copyrighted by the author of the manuscript. Texts with references to figure or table to be indicated by marginal notes.

10. Tables (printed on separate sheets in 2 copies) to insert only data strictly needed, representing generalized data and statistically processed. Each table should be numbered and titled. Column headings to be listed according to their content, numbers and units of measurement to correspond to the text. Presenting the same material as table and drawing is not allowed.

11. Article to be accompanied by a summary in English and Russian, to have a volume of 250-300 words,

to be informative and to render a complete presentation of the article. This summary should include: the article's title, topicality, material and methods, results, conclusions, keywords. With this summary the article starts after the title of the article in original language.

Summary in Romanian or Russian (depending on the language the article is published) in short form up to 250 words after the English summary.

12. Article shall have attached the list of literature, typed on a separate page with double interval between rows; the author's name and the dates of the article's publication to be indicated.

The list of literature to include works of literature published in the last 5-7 years. Only in exceptional cases references to earlier works are admitted. It is recommended to cite 10-15 sources maximum.

The author is responsible for the accuracy of the data inserted in the list. The list of literature to be organized alphabetically. References to several works of the same author to be indicated crescendo according to the year of publication in the article written by a team of 2-4 authors, to be given names of all authors, they

being listed in alphabetical order after the first author's name.

Article written by a team of 4 authors and more to be placed in the list of literature after the first author's name, to be listed 2 more authors followed by the mention "et al".

For journals, to specify: abbreviated title of the journal, year, volume (tome), number, pages.

For books, to specify: title, place and the year of publication, page.

13. If the manuscript is returned to the author for revision, modification or shortening, the author will present the new and the original versions of the manuscript.

14. Proofreading is not sent to authors.

15. Articles breaching the described rules will not be registered and examined.

16. Editorship is not responsible for the veracity of the published materials.

17. Manuscripts should be sent to:

2032, Republic of Moldova, Chisinau, Burebista str., 93, chancery, the "Bulletin of Perinatology" journal editorship (for the secretary in charge).