

4(60) ■ 2013

# BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS  
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică  
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

## JUBILEU

PROFESORUL PETRU STRATULAT LA 65 DE ANI

3

## ANNIVERSARY

PROFESSOR PETRU STRATULAT AT HIS 65<sup>TH</sup> ANNIVERSARY

## EDITORIAL

**P. Stratulat, Tatiana Caraus, Ala Curteanu, Ș. Gațcan**  
ANALIZA SITUAȚIEI ÎN ASISTENȚA MEDICALĂ PERINA-  
TALĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA PE 9 LUNI ANUL 2013 PE  
MATERNITĂȚI ȘI ARII DE REFERIRE.  
REZULTATELE STUDIULUI DE EVALUARE A CALITĂȚII  
SERVIILOR PERINATALE

5

## EDITORIAL

**P. Stratulat, Tatiana Caraus, Ala Curteanu, S. Gațcan**  
SITUATIONAL ANALYSIS IN PERINATAL CARE IN  
THE REPUBLIC OF MOLDOVA FOR 9 MONTHS OF 2013  
ON MATERNITIES AND AREAS OF REFERENCE.  
RESULTS OF THE QUALITY ASSESSMENT STUDY  
OF PERINATAL SERVICES QUALITY

## ARTICOLE ORIGINALE

**Valentin Friptu, Ina Mazur**  
CORECȚIA MANIFESTĂRILOR SINDROMULUI  
PREMENSTRUAL PRIN ADMINISTRAREA COC  
CARE CONȚINE DROSPIRENON

25

## ORIGINAL PAPAERS

**Valentin Friptu, Ina Mazur**  
CORRECTION OF PREMENSTRUAL SYMPTOMS  
BY TAKING COMBINED CONTRACEPTION  
CONTAINING DROSPIRENON

**Aliona Velciu, Maria Timoșco**  
STAREA SĂNĂTĂȚII ȘI MICROBIOCENOZEI INTESTINALE  
LA COPII DE VÂRSTĂ POSTNATALĂ TIMPURIE  
ÎN DEPENDENȚĂ DE MODUL DE ALIMENTARE

28

**Aliona Velciu, Maria Timosco**  
THE STATUS HEALTH AND THE INTESTINAL MICROBIOCE-  
NOZIS BY CHILDREN 'S OF THE EARLY SAME AGE  
IN INDEPENDENCE OF TYPE REARING MACROORGANISMS

**L. Șaptefrați, V. Mazuru, V. David, T. Globa**  
TRANZIȚIA EPITELIO-MEZENCHIMALĂ  
ÎN NEOPLAZIA DE COL UTERIN

33

**L. Saptefrati, V. Mazuru, V. David, T. Globa**  
EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION  
IN CERVICAL NEOPLASTIC

**P. Stratulat, Tatiana Caraus, Ala Curteanu**  
EVALUAREA PROGRESULUI ÎN IMPLEMENTAREA PRO-  
IECTELOR DE ÎMBUNĂTĂȚIRE A CALITĂȚII  
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

36

**P. Stratulat, Tatiana Caraus, Ala Curteanu**  
ASSESSMENT OF THE PROGRESS IN  
IMPLEMENTING THE QUALITY  
IMPROVEMENT PROJECTS

**Иванов Д., Шабалов Н., Петренко Ю.,  
Шабалова Н., Трескина Н.**  
СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДВС СИНДРОМА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ

41

**Ivanov DO., Shabalov NP., Petrenko YV.,  
Shabalova NN., Treskina N.A.**  
THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF DIC-SYNDROME  
VARY WITH DIFFERENT CLINICAL SETTINGS  
IN THE NEWBORN

**NY Smedyk, VV Ryazanov, GE Trufanov,  
IA Vikhtinskaya, DO Ivanov, VV Ipatov**  
ПЕЛЬВИОМЕТРИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРИМИНЕНИЯ  
ЯДЕРНО-МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА ПРИ СУБКЛИНИ-  
ЧЕСКИХ ФОРМАХ УЗКОГО ТАЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИ-  
СКА В СЛУЧАЕ ДИСТОЦИИ ПРЕЧИКОВ

46

**NY Smedyk, VV Ryazanov, GE Trufanov,  
IA Vikhtinskaya, DO Ivanov, VV Ipatov**  
MAGNETIC RESONANCE PELVIMETRY  
IN SUBCLINICAL FORMS OF NARROW PELVIS  
AND SHOULDER DYSTOCIA RISK ASSESSMENT

524180

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medicală

51.2

**E. Kurzina, O. Gidkova, D. Ivanov, Y. Petrenko**  
КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ НА FOLLOW-UP

49

**E. Kurzina, O. Gidkova, D. Ivanov, Y. Petrenko**  
CORRELATION BETWEEN SEVERITY OF FORMER  
DISEASES IN NEONATAL PERIOD  
AND LONG-TERM MORBIDITY

**Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Шевченко Н. В., Титкова Е. В.**  
LGG В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ  
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

55

**Аряев Н., Севченко И., Севченко Н., Титкова Е.**  
LGG IN THE PERINATAL PREVENTION  
OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN

**Майчук В. О.**  
SPINA BIFIDA У ДЕТЕЙ ОТ МНОГОПЛОДНОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ: ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО  
ЦИКЛА И РЕАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ЭКЗОГЕННЫХ  
ФАКТОРОВ РИСКА

60

**Maichuc V.**  
SPINA BIFIDA IN CHILDREN OF MULTIPLE PREGNANCY:  
POLYMORPHISMS IN GENES OF FOLATE CYCLE AND  
THE IMPLEMENTATION OF THE ACTION  
OF EXOGENOUS RISK FACTORS

## REVISTĂ LITERATURII

## REVIST OF THE LITERATURE

**Ирена Дигол, Михаил Стратила, Родика Комендант**  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ  
ЧЕЛОВЕКА: ИММУНОГЕННОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ,  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАЩИТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ

66

**Ирена Дигол, Михаил Стратила, Родика Комендант**  
PROPHYLACTIC VACCINES AGAINST HUMAN  
PAPILLOMAVIRUS: IMMUNOGENICITY, EFFICACY, SAFETY  
AND DURATION OF PROTECTION

## INFORMAȚII SCURTE

## SHOT INFORMATION

**Corina Iliadi-Tulbure**  
TRAININGUL ÎN EDUCAȚIA PENTRU EVALUAREA  
ÎN NEONATOLOGIE, OBSTETRICĂ ȘI  
GINECOLOGIE

72

**Corina Iliadi-Tulbure**  
EBCOG TRAINING THE TRAINERS (TTT) WORKSHOP  
FOR EDUCATIONAL SUPERVISORS IN NEONATOLOGY,  
OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

## SIMPOZIOANE, CONGRESSE, CONFERINȚE

## SIMPOSION, CONGRESS, CONFERENCE

**V. Petrov**  
CONGRESUL MONDIAL DE MEDICINĂ PERINATALĂ

73

**V. Petrov**  
THE XI WORLD CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE

## IN MEMORIAM

## IN MEMORIAM

PETRU ROȘCA

74

PETRU ROSCA

MARK ȘTEMBERG

75

MARK STEMBERG

SOROCEAN EMILIA AREFA

77

SOROCEAN EMILIA AREFA

## INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

78

## 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 Stefan**, M.D., General director of the MCI  
Vice President - prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU "N. Testemitanu"

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

### MEMBERS PROFESSOR

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

### Adresa redacției:

2032, Republica Moldova, Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207

Tel.: 022-52-19-35

Вестник перинатологии

Научно-практический журнал

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Revista a fost înregistrată la Ministerul de justiție al Republicii Moldova a 03.06. 1998. Certificat de înregistrare Nr. 48

Redactor V. Batâr/ Redactor tehnic și artistic C.C. Marius

Tiparul a fost executat la Tipografia "Reclama" sub Comanda nr. 304, tiraj 500 ex. Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.





## PROFESORUL PETRU STRATULAT LA 65 DE ANI

Neobosit, exigent și energic, plin de idei, cu spirit analitic, simțind cu acuitate problemele, dar și soluțiile ce le pot depăși, profesorul Petru Stratulat a atins vârsta de 65 de ani. În ultimii 25 de ani este alături de colectivul Institutului Mamei și Copilului, pe care l-a condus în calitate de prim vicedirector ani buni, iar pe toată această perioadă este în fruntea Departamentului de Știință. Este în continuă mișcare și activitate, în căutarea tehnologiilor moderne și eficiente, manifestă flexibilitate pentru a le incorpora în activitatea practică medicală. A creat în jurul lui un colectiv de oameni pasionați, care îl sprijină în promovarea ideilor noi.

În timpul activității sale profesionale dl Petru Stratulat a parcurs o cale de la medic de rând la director pe cercetare, inovare și transfer tehnologic al IMSP IMC – instituție de nivel III și centru de referire în sistemul de acordare a serviciilor obstetricale și pediatrie, instituție care întreprinde cercetări științifice fundamentale și aplicative, de inovare și transfer tehnologic în scop de protecție a sănătății mamei și copilului și bază clinică pentru activitatea didactică a USMF „N. Testemițanu”.

După absolvirea Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, activității practice în spitalele raionale din Ciadâr-Lunga și Criuleni, studiilor în doctorantură în or. Moscova, activității didactice la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău în calitate de asistent, conferențiar și ulterior șef de catedră de neonatologie din anul 1988 paralel începe activitatea la Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, format în acest an, în funcție de șef de laborator științific în perinatologie, iar din 1989 până în prezent în funcție de director pe cercetare, inovare și transfer tehnologic, fiind concomitent încadrat și în activitatea didactică a USMF „N. Testemițanu”. Departamentul științific al Institutului, sub conducerea Dumnealui, a efectuat și continuă să efectueze cercetări științifice fundamentale și aplicative, întreprinde activități de inovare și transfer tehnologic în scop de protecție a sănătății mamei și copilului, diagnosticare, tratament și reabilitare a bolnavilor, promovare a modului sănătos de viață. De la crearea Departamentului științific a dirijat implementarea a 21 proiecte apli-



cative, 11 proiecte internaționale și un proiect pentru tinerii cercetători. Rezultatele realizărilor științifice, cu aportul personal al prof. P. Stratulat, au fost înalt apreciate în procesul de acreditare a activității științifice, Institutul obținând recent calificativul de *organizație cu recunoaștere internațională*.

În anul 1983 obține titlul științific de dr. medicină, în 1995 – titlul de dr. hab. medicină și în 1996 – titlul științifico-didactic de profesor universitar, an de când conduce catedra de neonatologie a USMF „N. Testemițanu”. Actualmente este directorul clinicii neonatologie a

Departamentului Pediatrie a Universității.

Pe parcursul activității în domeniul sănătății mamei și copilului dl Petru Stratulat s-a prezentat ca un specialist de înaltă calificare, posedând cunoștințe vaste și multilaterale în domeniile pediatriei, neonatologiei și perinatologiei. A coordonat desfășurarea activității științifice de cercetare-inovare a mai multor proiecte științifice prioritare pentru sănătatea mamei și copilului, în termenii planificați obținând rezultate de înaltă performanță și importanță științifică și practică concomitent cu procesul de pregătire a cadrelor medicale în pediatrie și neonatologie. În calitate de conducător științific a participat la realizarea a patru proiecte de cercetare-dezvoltare instituționale finanțate de AȘM și Consiliul Suprem de Cercetare și Dezvoltare Tehnologică, proiectul „Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor de prevenire a complicațiilor infecțioase” (2011-2014) fiind în derulare. Pe parcursul activității profesionale prof. P. Stratulat a coordonat 6 studii naționale dedicate evaluării statutului nutrițional al copiilor și mamei lor (1997, 1998) precum și implementării Programului Național de Perinatologie (2001, 2008 și 2011).

Lucrările realizate de prof. P. Stratulat în domeniile perinatologiei, neonatologiei, pediatriei și managementului perinatal sunt bine cunoscute și apreciate de comunitatea științifică. Este autor a 406 lucrări științifice și didactice inclusiv: 5 monografii și capitole în monografii, 11 manuale, 4 compendii, 29 ghiduri practice, 9 îndrumare și recomandări metodice pentru medici și pentru studenți, 183 articole, 4 brevete de invenții, etc. Sub conducerea Dumnealui au fost sus-

ținute 16 teze, inclusiv 5 teze de doctor habilitat în medicină.

Sub conducerea și nemijlocita participare a prof. Petru Stratulat au fost elaborate și implementate un număr impunător de proiecte științifico-practice, de dezvoltare instituțională, de pregătire profesională, manageriale pentru fortificarea sistemului perinatal.

Au o mare valoare practico-aplicativă și de fortificare instituțională proiectele de înzestrare a centrelor perinatale de nivelul II și II cu dispozitive medicale (Granturile Guvernului Japonez) și îndeosebi proiectul Guvernului Elvețian de Modernizare a serviciului perinatal, început în 2006, care pe lângă acoperirea golurilor existente de înzestrare a cu aparataj medical, îndeosebi a celor 26 maternități de nivelul I, a investit în fortificarea calității serviciilor medicale perinatale acordate populațiilor-țintă, pregătirea specialiștilor din domeniu cu utilizarea unor abordări didactice noi (simulării stărilor de urgență), elaborarea protocoalelor, formarea serviciului de mentenanță a dispozitivelor medicale, crearea serviciului de supraveghere neurodevelopmentală a copiilor prematuri.

Implementarea cu succes a acestor proiecte, coordonate de către prof. Petru Stratulat, a instituit în R. Moldova un sistem regionalizat de asistență medicală perinatală, care la moment este un înalt apreciat de comunitatea medicală din republică, organisme internaționale și donatorii care au susținut reforma sistemului de perinatologie. Reprezentanța UNICEF și Biroul regional OMS mediatizează larg experiența Moldovei în promovarea tehnologiilor perinatologice în spațiul țărilor CSI. Numeroși specialiști autohtoni pregătiți în domeniul perinatologiei actualmente acordă suport profesional țărilor CSI. Pentru meritele în dezvoltarea perinatologiei Centrului perinatologic organizator-metodic al Institutului Organizația Mondială a Sănătății i-a conferit titlul de Centru Colaborativ OMS în promovarea tehnologiilor oportune, director al Centrului fiind numit prof. P. Stratulat.

Dezvoltarea sistemului de perinatologie din republică, coordonată de prof. P. Stratulat, a condus la îmbunătățirea calității serviciilor medicale în maternități și instituțiile de asistență primară, ceea ce a contribuit la micșorarea cu aproximativ 50% a indicatorilor mortalității perinatale, neonatale și infantile, care a dat posibilitate de atins Obiectivele de Dezvoltare a Mileniului (obiectivele 4 și 5).

Datorită capacităților profesionale remarcabile ale prof. P. Stratulat, domnia sa pe parcursul multor ani este specialist principal al MS în neonatologie, Președintele Consiliului Științific Specializat DH 14.37.93 la specialitatea „Pediatrie”, membru al Comisiei de Atestare a medicilor pediatri și neonatologi.

Domnia sa este președinte al Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova (AMP RM)

care este membru al Asociației Europene de Medicină Perinatală și co-fondatoare a Asociației de Medicină Perinatală Țărilor Europei de Sud-Vest. În calitate de președinte al Asociației Dumnealui a organizat patru Conferințe naționale de perinatologie (1997, 2001, 2006, 2011) cu participare internațională, precum și trei conferințe moldo-române „Zilele neonatologiei Moldave” (2008, 2010, 2012). Este membru al Asociațiilor similare din România și a Țărilor Europei de Sud-Vest.

Este redactor-șef al revistei profesionale științifico-practice „Buletin de Perinatologie” și este membru al Colegiului de redacție a două reviste de peste hotarele țării (Ukraina, Turcia).

Duce o importantă activitate de expertiză în țară pentru elaborarea documentelor de legi, programe, strategii, acte normative, protocoale naționale și instituționale, precum și peste hotarele țării, participând la activități de expertiză și consultanță a ghidurilor clinice, instrumentelor de calitate, transfer de intervenții și experiență a republicii în crearea sistemului de asistență medicală perinatală la invitația birourilor OMS, ONU (UNICEF, UNFPA) din țările CSI.

Pentru activitatea profesională dl Petru Stratulat a fost menționat cu diferite distincții de stat, diplome de onoare a AȘM, Ministerului Sănătății și USMF „N. Testemițanu”. Astfel în anul 2004 i-a fost decernat Premiul pe știință și dezvoltare tehnologică, Dumnealui este deținător al Ordinului „Gloria Muncii” (2009), Medaliei jubiliare „60 ani de la fondarea primelor instituții academice din Republica Moldova” pentru contribuții relevante în procesul de renaștere a sferei științei și inovării (2006) și Diplomei de recunoștință a AȘM (2008).

Dl P. Stratulat a avut până în prezent o activitate productivă științifică, didactică, managerială, înalt creatoare, care a dus la transpunerea în viață a multor idei moderne și lucide, materializate în proiecte și programe științifico-practice de înaltă eficiență pentru dezvoltarea Institutului și a sistemului de ocrotire a sănătății mamei și a copilului, a educat cadre de înaltă calificare care activează în acest sistem, a contribuit la creșterea imaginii republicii în CSI și Europa prin realizările științifice și practico-aplicative obținute în cadrul serviciului de perinatologie.

Conducerea IMSP IMȘIC, colectivele Departamentului Știință, a secțiilor clinice îi aduc Domnului profesor Petru Stratulat sincere omagii și urări de bine cu prilejul acestei aniversări, îi doresc multă sănătate, realizări frumoase, activitate creatoare, idei noi care se pot materializa în proiecte curajoase, discipoli talentați, care vor aduce plus valoare realizărilor obținute de Domnia sa.

*Administrația și colectivul IMSP ICȘOSMȘIC*





© P. Stratulat, Tatiana Carauș, Ala Curteanu, Ș. Gațcan

P. Stratulat, Tatiana Carauș, Ala Curteanu, Ș. Gațcan  
**ANALIZA SITUAȚIEI ÎN ASISTENȚA MEDICALĂ PERINATALĂ  
 ÎN REPUBLICA MOLDOVA PE 9 LUNI ANUL 2013 PE MATERNITĂȚI ȘI ARII DE REFERIRE.  
 REZULTATELE STUDIULUI DE EVALUARE A CALITĂȚII SERVIILOR PERINATALE**  
 Ș. Gațcan - director IMSP IMC

*Investiția în îngrijirile medicale pe perioada  
 maternității este una din cele mai eficiente intervenții  
 în raport cu costurile în termen de beneficii  
 pentru întreaga comunitate (OMS).*

SUMMARY

SITUATIONAL ANALYSIS IN PERINATAL CARE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA FOR 9 MONTHS OF 2013  
 ON MATERNITIES AND AREAS OF REFERENCE.  
 RESULTS OF THE QUALITY ASSESSMENT STUDY OF PERINATAL SERVICES QUALITY

*Perinatal mortality is a primary determinant of infant mortality, being a sensitive indicator associated with the economic situation of the country. Although the dynamics of perinatal mortality in the Republic of Moldova has decreased over the past two decades by »50%, this index is still 2 times higher than in most European countries.*

*This article presents a detailed analysis of the situation in maternal-fetal health and newborn for 9 months of 2013 in comparison with 2012, both for the country and maternities in part.*

*Perinatal death rates (10,8 ‰), intranatal (0,5 ‰) and early neonatal (4,1 ‰) have recorded a slight decrease in 9 months of 2013, compared with indices of 2012, Antenatal mortality has increased from 5,4 ‰ (9 months of 2012) to 6,1 ‰ (9 months of 2013). 41 children weighing less than 1499 g were born at level I and II of perinatal care and were not referred "in utero" at the level III during the period of 9 months of 2013, thus having a direct impact on perinatal death.*

*Following monitoring visits to II level PCs, a number of indicators in antenatal, intranatal and postnatal care were assessed, as well as some recommendations for specialists from level II to work with specialists in subordinated I level maternities were presented.*

РЕЗЮМЕ

СИТУАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА ЗА 9 МЕСЯЦЕВ 2013 ГОДА В РОДДОМАХ И РАЙОНАХ НАПРАВЛЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ УСЛУГ

*Перинатальная смертность является основным фактором, определяющим младенческую смертность, являясь чувствительным индикатором, связанным с экономической ситуацией в стране. Хотя динамика перинатальной смертности в Республике Молдова снизилась за последние два десятилетия » на 50%, этот показатель все еще в 2 раза выше, чем в большинстве европейских стран.*

*В данной статье представлен подробный анализ ситуации в области охраны здоровья матери и плода и новорожденных периода в 9 месяцев 2013 года по сравнению с 2012 годом, как в стране, так и в районных родильных домах.*

*Показатели перинатальной (10,8‰), интранатальной (0,5 ‰) и ранней неонатальной (4,1 ‰) смертности зафиксировали незначительное сокращение за 9 месяцев 2013 года, по сравнению с показателями 2012 года, Дородовая смертность увеличилась с 5,4‰ (9 месяцев 2012 г.) до 6,1 ‰ (9 месяцев 2013 г.). 41 ребенок с массой тела менее 1499 г родился на I и II уровнях перинатальной помощи, не будучи направленным "внутриутробно" на III уровень в течение 9 месяцев 2013 года, оказывая, таким образом, непосредственное влияние на перинатальную смертность.*

*В ходе мониторинговых визитов в Перинатальные Центры II уровня был оценен ряд показателей дородовой, интранатальной и послеродовой помощи, а так же были представлены некоторые рекомендации специалистам II уровня по сотрудничеству со специалистами из родильных субординированных домов.*

**Mortalitatea perinatală** este o determinantă principală a mortalității infantile, fiind un indicator sensibil asociat cu situația economică a țării. Deși dinamica mortalității perinatale în Republica Moldova s-a redus pe parcursul ultimelor două decenii cu »50%, totuși acest indice este de 2 ori mai mare ca în majoritatea țărilor Europene. Experiența Republicii Moldova privind reducerea mortalității materne și perinatale demonstrează că și în cazul resurselor limitate în țară a fost posibil de a obține succese remarcabile în acest domeniu. Sănătatea nou-născutului se află în strânsă legătură cu sănătatea mamei. Prevenirea complicațiilor ce influențează sănătatea mamei de asemenea permite ameliorarea indicatorilor de sănătate în perioada perinatală și prevenirea deceselor nou-născuților.

Mortalitatea perinatală influențează în mod direct structura pe grupe de vârstă a populației și respectiv resursele de muncă. Aceasta constituie un indicator de bază al nivelului de dezvoltare socială. Un raport al Fondului Națiunilor Unite pentru copii arată că mortalitatea infantilă și cea perinatală s-au diminuat la nivel mondial, iar numărul copiilor care mor până la vârsta de 5 ani este mai mic ca niciodată.

**Scopul** acestei analize este informarea Ministerului Sănătății, șefilor secțiilor de maternitate raionale

și municipale precum și medicilor practicieni despre situația în asistența medicală perinatală pe 9 luni ale anului 2013.

Analiza cuprinde 2 compartimente:

1. **Compartimentul I** –decesele fetoneonatale pe categoriile de greutate și perioadele de timp când a pe țară, raioanele republicii și arile de referire în cadrul Centrele Perinatale.
2. **Compartimentul II** – este dedicat indicatori principali de calitate în urma vizitei în Centrele Perinatale de nivel II și III.

### Compartimentul I

În continuare este prezentată o analiză mai detaliată a situației în asistența materno-fetală și a nou-născutului pe 9 luni ale anului 2013 în comparație cu anul 2012, atât pe republică cât și pe maternitățile raionale în parte, în baza anexei 5 trimestriale la Darea de seamă „Privind copiii născuți și decedați în vârstă până la un an”:

În tabelul de mai jos sunt arătate ratele medii republicane de deces fetoneonatal pe categoriile de greutate și perioadele de timp când a survenit decesul cu explicații ale fiecărui indicator:

Tabelul 1

**Matrița BABIES în rate proporționale de deces pe 9 luni 2012 comparativ cu 9 luni 2013 (de la 500 g) după pachetele de intervenție**

	PA	PI	PNP (0-6 zile)	Mort. Perinat.
500-1499 g		5,4/5,3*		
>1500 g	3,2/3,4**	1,3/0,3***	2,4/1,8****	
<b>TOTAL</b>				11,8/10,8

- 1) \* reprezintă **rata mortalității fetoneonatale proporționale categoriei de greutate de la 500 - 1500 g** și caracterizează **Sănătatea maternă**; rezultatele cele mai eficiente în îmbunătățirea rezultatului sunt orientate spre mamă (planificarea familiei, aprecierea și tratamentul stărilor medicale preexistente: hipertensiunea, diabetul zaharat, ș.a., îmbunătățirea calității alimentației (aport de microelemente), prevenirea, identificarea și tratamentul infecțiilor, în special al ITS, evitarea unor nocivități (fumatul, alcoolul și alte droguri)) și ține de impactul pe termen lung;
- 2) \*\* reprezintă **rata proporțională a mortalității fetoneonatale înainte de travaliu, proporționale categoriei de greutate > 1500 g (PA – perioada antenatală)**, intervențiile majore în cadrul acestei perioade includ: calitatea asistenței antenatale, alimentația corectă a femeii (îmbogățite cu micronutrienți);
- 3) \*\*\* reprezintă **rata proporțională a deceselor fetoneonatale în timpul travaliului și nașterii, proporționale categoriei de greutate > 1500 g (PI – perioada intranatală)**, și reflectă asistența acordată mamei în travaliu și naștere. Intervențiile majore în cadrul acestei perioade includ: asistent calificat în naștere, monitoringul nașterii cu utilizarea partogramei, calitatea corespunzătoare a serviciului obstetrical de urgență, funcționarea sistemului de transportare și referire;
- 4) \*\*\*\* reprezintă **rata proporțională a deceselor fetoneonatale după naștere, în perioada neonatală, proporționale categoriei de greutate > 1500 g (PNP – perioada neonatală precoce)**, și reflectă asistența acordată nou-născutului în travaliu și naștere și perioada neonatală precoce, intervențiile majore ce trebuie acordate în termen scurt, ele includ: asistența neonatală suplimentară, calitatea corespunzătoare a resuscitării neonatale, respectarea lanțului curat și cald, funcționarea sistemelor de transportare și referire.

Pe 9 luni ale anului curent în RM rata mortalității perinatale (de la 500 g) s-a micșorat în comparație cu 9 luni 2002, de la 11,8% la 10,8 %. Cu toate acestea, se menține ca o problemă prioritară calitatea asistenței medicale în perioada antepartum (rata decesului în pa-

chetul asistența antenatală a crecut de 3,2% în 9 luni 2012 versus la 3,4% în același interval de timp în anul 2012). **Pachetul de intervenție Sănătatea Mamei și Asistența antepartum rămân a fi probleme nesoluționate**



Matrița BABIES în valori absolute pe 9 luni 2013  
comparativ cu 9 luni 2012 și 2011 (de la 500 g)

GREUTATEA la naștere (g)	PA			PI			MNP			Vii			Total născuți		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013
500-999	40	45	50	11	11	5	44	56	50	99	92	90	150	148	145
<1000 - 1499	26	23	32	2	2	1	23	31	16	159	146	144	187	171	167
1500-2499	33	44	35	7	14	3	35	35	15	1241	1342	1294	1281	1400	1332
2500+	68	54	32	23	13	6	47	38	37	28103	29223	27204	28194	29220	27242
Total	167	166	179	43	40	15	149	160	118	29602	30803	28732	29812	31009	28926

Tabelul 3

Ratele proporționale a mortalității perinatale în funcție de greutatea la naștere și timpul decesului pe 9 luni 2013, comparativ cu 9 luni 2012 și 2011 (de la 500 g)

GREUTATEA la naștere (g)	BABIES Moldova 9 luni 2013														
	PA (asistența antenatală)			PI (asistența în naștere)			MNP (asistența în perioada neonatală precoce)			% născuți vii			% total născuți		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013
500-999	1,3	1,5	1,7	0,4	0,4	0,2	1,5	1,8	1,7	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,5
<1000 - 1499	0,9	0,7	1,1	0,1	0,1	0,0	0,8	1,0	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6
1500-2499	1,1	1,4	1,1	0,2	0,5	0,1	1,2	1,1	0,5	4,2	4,4	4,5	4,3	4,5	4,6
2500+	2,3	1,7	2,1	0,8	0,4	0,2	1,6	1,2	2,3	94,9	94,9	94,7	94,6	94,5	94,3
Total	5,6	5,4	6,2	1,4	1,3	0,5	5,0	5,2	4,1	100	100	100	100	100	100

Pe 9 luni ale anului curent în RM rata mortalității perinatale (de la 500 g) s-a micșorat în comparație cu 9 luni 2011 de la 12,0% la 10,8%. **Cu toate acestea ponderea decesului antenatal în mortalitatea perinatală constituie circa 50%, fiind cu o creștere de la 5,4 % la 6,2 % în anul 2013 ceea ce arată că calitatea asistenței antenatale suferă.** De asemenea asistența medicală în perioada neonatală precoce mai rămâne încă o problemă (rata decesului în perioada neonatală precoce a fost de 4,1% în 9 luni 2013 versus 5,2% în același interval de timp în anul 2012). Rata deceselor copiilor cu greutatea > 2500 g în mortalitatea perinatală constituie 33,3% și reprezintă rezerva de reducere a deceselor printre acești copii.

Mai jos sunt prezentate datele raportate de către maternitățile republicii în cadrul monitoringului trimestrial. Conform acestor date, ratele mortalității antepartum pentru 9 luni 2013 (fig. 1), au depășit media națională (6,1%) în sunt pe localități: **Edineț (23,2%), Șoldănești (17,5%), Rezina (15,4%), Hâncești (15,0%), Căușeni (9,5%), la fel ca și în raioanele Nisporeni (8,5%), Ciadâr-Lunga (8,1%), Orhei (7,8%), Cimișlia (7,5%), maternitatea nr.2 (6,8%), Telenesti (6,6%), și CP SCM nr.1 mun. Chișinău (6,4%).** Totodată pentru această perioadă de timp în 13 localități ale republicii nu a fost înregistrat nici un caz de deces antenatal.

Rate proporționale de deces în perioada intrapartum (fig. 2) mai înalte decât media pe republică în anul 2013 (0,5%) au fost înregistrate în raioanele: **Glodeni**

**(3,1%), Ștefan-Vodă (2,5%), Fălești (2,3%), Hâncești (1,9%), Bălți (21,5%), Ungheni (1,1%), Orhei (1,0%).** În 29 maternități nu a fost înregistrat nici un caz de deces intranatal.

Decesele intranatale ce depășesc media pe țară denotă: **a) lipsa unei referiri adecvate a gravidelor cu complicații în sarcină; b) deficiența monitorizării procesului de naștere, îndeosebi a perioadei a II-a; c) depistarea tardivă a suferinței fetale și luarea cu întârziere a deciziei de declanșare a nașterii.**

Analiza dinamicii mortalității neonatale precoce a constatat pentru 9 luni 2013 a stabilit că, ratele de deces neonatal precoce în categoria de greutate de la 500 g (fig. 3) superioare mediei republicane se atestă în teritoriile: **Florești (4,6 %), SCM Chișinău nr.1 (4,5%), Sângerei (4,4%), Leova (4,3%) și Ciadâr-Lunga (4,1%); în 18 localități nu au fost înregistrate cazuri de deces neonatal precoce.**

Conform datelor prezentate în fig. 4, rate ale mortalității perinatale ce au depășit rata medie republicană au fost înregistrate în raioanele: **Edineț (25,1%), Hâncești (18,7%), Rezina (18,5%), Șoldănești (17,5%), Telenesti (16,6%), Căușeni (12,7%), Ciadâr-Lunga (12,2%), Orhei (11,7%), Cimișlia (11,2%),** în marea lor majoritate fiind cauzate de decesele antenatale ceea ce arată că supravegherea gravidelor la nivelul asistenței primare suferă (fig. 3); în schimb 9 maternități din republică **nu au înregistrat, pentru perioada raportată, de timp cazuri de deces perinatal.**

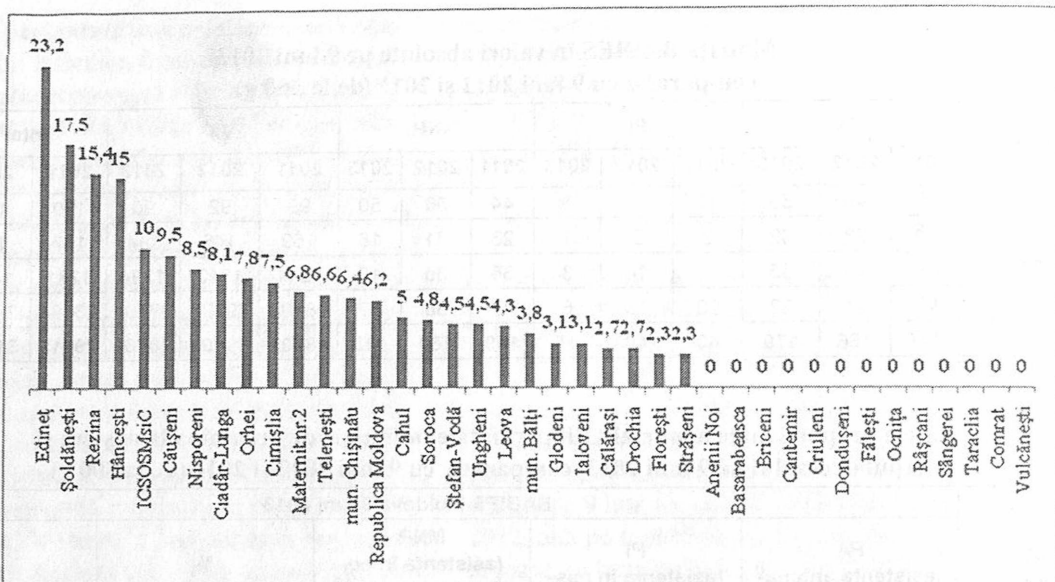


Figura 1. Rata mortalității antepartum înregistrată de la greutatea 500 g pentru 9 luni 2013

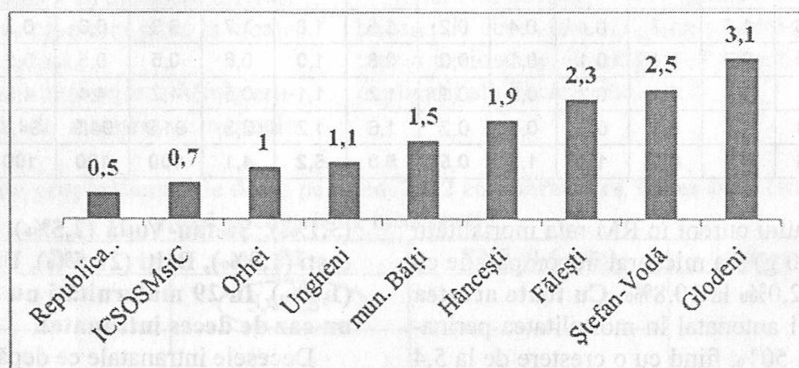


Figura 2. Rata mortalității intrapartum înregistrată de la greutatea 500 g pentru 9 luni 2013

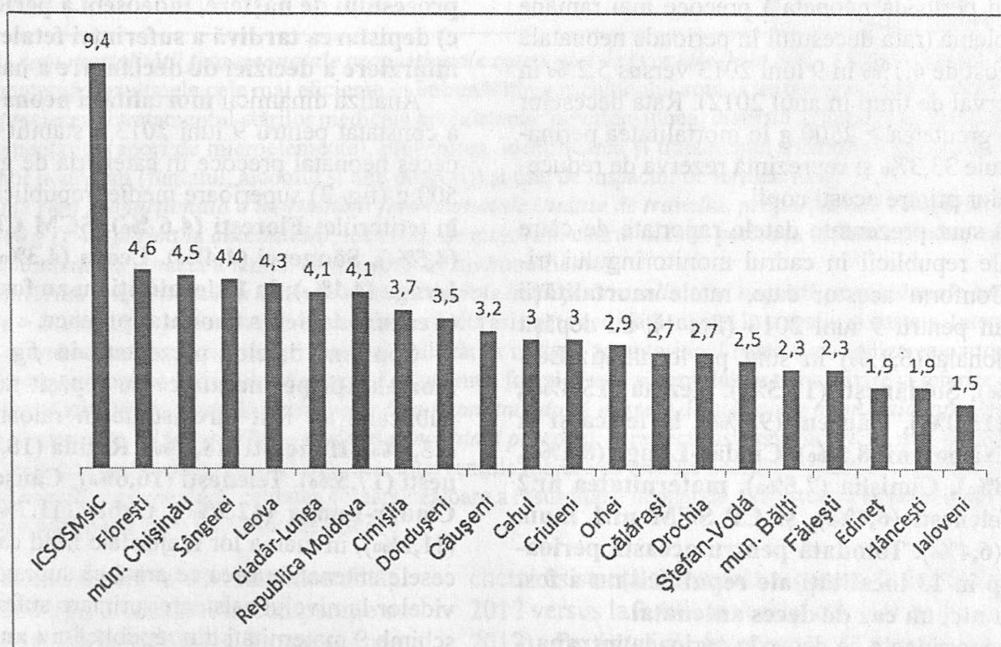


Figura 3. Rata decesului neonatal precoce înregistrată de la greutatea 500 g pentru 9 luni 2013



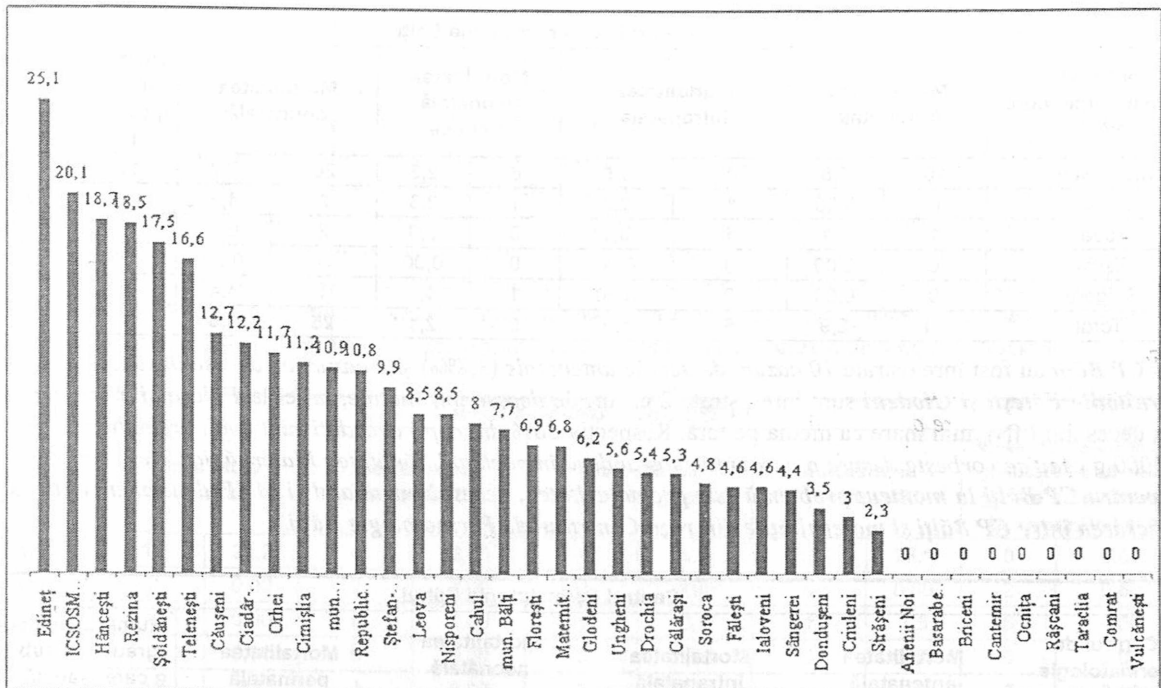


Figura 4. Rata decesului perinatal înregistrată de la greutatea 500 g pentru 9 luni 2013

În tabelul 2 este prezentată rata mortalității perinatale, antenatale, intranatale și mortalității neonatale precoce grupată pentru Centrele de Perinatologie de nivelul II și maternități de nivelul I; cu o analiză detaliată pe fiecare Centru Perinatologic cu maternitățile de nivelul I alăturate.

Tabelul 2

**Rata mortalității perinatale în centrele de perinatologie interraionale (nivel II) cu includerea maternităților din raza fostelor județe și pentru fiecare maternitate separat, 9 luni 2013**

Raionul	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
IMsiC	44	10,0	3	0,7	41	9,4	88	20,1	-	-
Anenii Noi	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Criuleni	0	0,00	0	0,00	1	3,0	1	3,0	2	0,60
Ialoveni	2	3,1	0	0,00	1	1,5	3	4,6	0	0,00
Strășeni	1	2,3	0	0,00	0	0,00	1	2,3	0	0,00
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1,7</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>2</b>	<b>1,1</b>	<b>5</b>	<b>2,8</b>	<b>2</b>	<b>0,60</b>
SCM nr.1 Chișinău	41	6,4	0	0,00	29	4,5	70	10,9	62	0,96
Maternitatea nr. 2 Chișinău	9	6,8	0	0,00	0	0,00	9	6,8	1	0,07
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>6,4</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>29</b>	<b>3,7</b>	<b>79</b>	<b>10,2</b>	<b>63</b>	<b>0,27</b>

**Centrul de Perinatologie mun. Chișinău:** pentru perioada raportată în SCM nr.1 au fost înregistrate 40 cazuri de decese antenatale (6,4‰) și 29 cazuri de decese neonatale precoce (4,5‰), în maternitatea nr.2 sunt înregistrate 9 cazuri de decese antenatale (6,8‰); astfel mortalitatea antenatală este o problemă la ora actuală pentru mun. Chișinău, 50% din acești copii decedați sunt cu o greutate mai mare de 2,0 kg, ceea ce ne vorbește despre o supraveghere insuficientă a gravidelor în cadrul asistenței primare din mun. Chișinău; la fel 50% din copiii decedați în decesele antenatale și 80% din decesele neonatale precoce sunt copii cu greutatea mică și foarte mică la naștere, ceea ce vorbește despre o asistență insuficientă în pachetul Sănătatea Maternă, respectiv despre o conlucrare între asistența primară și secția consultativă a Centrului Perinatal Chișinău în supravegherea femeilor din grupul de risc.

Centrul de Perinatologie Bălți										
Centrul de Perinatologie mun. Bălți	Mortalitatea Antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
mun. Bălți	10	3,8	4	1,5	6	2,3	20	7,7	10	0,38
Fălești	0	0,00	1	2,3	1	2,3	2	4,6	1	0,20
Glodeni	1	3,1	1	3,1	0	0,0	2	6,3	0	0,0
Rîșcani	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Sîngerei	0	0,00	0	0,00	1	4,4	1	4,4	0	0,00
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>2,9</b>	<b>6</b>	<b>1,6</b>	<b>8</b>	<b>2,1</b>	<b>25</b>	<b>6,5</b>	<b>11</b>	<b>0,30</b>

În **CP Bălți** au fost înregistrate 10 cazuri de decese antenatale (3,8%) și 4 cazuri de decese intranatale (1,5%), în **maternitățile Fălești și Glodeni** sunt înregistrate 2 cazuri de decese intranatale, la fel la **Fălești și Sîngerei** avem o rata a decesului MNP mai mare ca media pe țară. Respectiv 56% din copii decedați sunt copii prematuri cu greutatea sub 2000 g ceea ce vorbește despre o asistență substandard în pachetul Sănătatea Maternă, iar 44% sunt copii mari, deci pentru **CP Bălți** la moment problemă este prematuritatea, decesul intranatal și MNP, deasemenea nu există o conlucrarea între **CP Bălți** și maternitățile din raza **Centrului de Perinatologie Bălți**.

Centrul Perinatologic Cahul										
Centrul de Perinatologie Cahul	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Cahul	5	5,0	0	0,00	3	3,0	8	8,0	5	0,50
Cantemir	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,20
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>3,5</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>3</b>	<b>2,1</b>	<b>8</b>	<b>5,5</b>	<b>6</b>	<b>0,40</b>

Pentru perioada de timp prezentată în **CP Cahul și maternitatea Cantemir** nu sunt înregistrate rate mai înalte a indicatorilor de mortalitate raportați pentru această perioadă de referință, însă este mare numărul copiilor născuți în categoria de greutate sub 1500 g, ceea ce ne vorbește despre nerespectarea criteriilor de referire la nivelul III și ignorarea referirii la nivelul II de către maternitatea Cantemir.

Centrul de Perinatologie Hâncești										
Centrul de Perinatologie Hâncești	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Hâncești	8	15,0	1	1,9	1	1,9	10	18,7	1	0,2
Basarabeasca	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Cimișlia	2	7,5	0	0,00	1	3,7	3	11,2	1	0,37
Leova	1	4,3	0	0,00	1	4,3	2	8,6	0	0,00
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>9,7</b>	<b>1</b>	<b>0,9</b>	<b>3</b>	<b>2,7</b>	<b>15</b>	<b>13,3</b>	<b>2</b>	<b>0,17</b>

În **CP Hâncești** au fost înregistrate 10 cazuri de deces antenatal (15,0%), în **maternitatea Cimișlia** sunt înregistrate 2 cazuri de deces antenatal; 80% din copii decedate sunt născuți în categoria de greutate până la 1500 g, deci în **CP Hâncești** situația este alarmantă în ceea ce privește decesul antenatal, acest fapt fiind datorat lipsei conlucrării specialiștilor din asistența primară și celor ce activează în maternitate cu cei din secția consultativă a **Centrului de Perinatologic Hâncești**. Activitățile manageriale ale **CP Hâncești** cu Centrele de sănătate ale **MF** sunt nesatisfăcătoare, precum și lipsa efectuării auditului perinatal al cazurilor de deces antenatal cu implicarea **MF** din teritoriu.

Centrul de Perinatologie Orhei										
Centrul de Perinatologie Orhei	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Orhei	8	7,8	1	1,0	3	2,9	12	11,7	7	0,70
Rezina	5	15,4	1	3,1	0	0,00	6	18,5	0	0,00
Șoldănești	3	17,5	0	0,00	0	0,00	3	17,5	0	0,00
Telenești	2	6,6	0	0,00	3	10,0	5	16,6	0	0,00
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>9,9</b>	<b>2</b>	<b>1,1</b>	<b>6</b>	<b>3,3</b>	<b>26</b>	<b>14,2</b>	<b>7</b>	<b>0,40</b>



Pentru perioada analizată în **CP Orhei** sunt înregistrate 8 cazuri de deces antenatal (7,8%), în **maternitățile Rezina, Șoldănești și Telenești** sunt înregistrate, la fel multe cazuri de deces antenatal, iar pentru **maternitatea Telenești** avem o rata înaltă a decesului neonatal precoce mult mai mare ca media pe țară; în 38% cazuri au fost copii cu greutatea până la 1500 g, ceea ce ne vorbește despre o asistență insuficientă în pachetul **Sănătatea Maternă** și o conlucrare insuficientă între specialiștii secției consultative a CP Orhei și cei din asistența primară, iar în 62,0% cazuri copiii decedați aveau o greutate mai mare de 2,0 kg ceea ce denotă o asistență antenatală substandard a femeilor gravide în asistența primară; în **maternitatea Telenești** au decedat 2 copii maturi în MNP, având o rată a operației cezariene de 9%, probabil tardiv se iau decizii de declanșare a nașterii. *Deci în CP Orhei situația la momentul actual este foarte gravă în ceea ce privește decesul antenatal, nu se efectuează auditul confidențial al decesului antenatal al tuturor cazurilor din CP Orhei și maternitățile subordonate lui. Se impune organizarea de urgență a medicilor de familie din teritoriu cu discutarea problemelor de supraveghere a femeilor gravide cu participarea administrației publice locale. Reieșind din rata mare a deceselor antenatale.*

Centrul de Perinatologie Edineț										
Centrul de Perinatologie Edineț	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Edineț	12	23,2	0	0,00	1	1,9	13	25,1	0	0,00
Briceni	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,80
Dondușeni	0	0,00	0	0,00	1	3,5	1	3,5	0	0,00
Ocnîța	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>9,7</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>2</b>	<b>3,0</b>	<b>14</b>	<b>3,0</b>	<b>2</b>	<b>0,20</b>

Pe parcursul acestei perioade în **CP Edineț** sunt înregistrate 12 cazuri de decese antenatale (23,2%), 53% din copiii decedați s-au născut cu o greutate mai mare de 2,0 kg, *deci pentru CP Edineț la momentul actual este o problemă decesul antenatal, fiind cel mai mare din țară, deci nu există o conlucrare a specialiștilor din asistența primară cu specialiștii din centrul de perinatologie Edineț, lipsește o analiză a cazurilor de deces (ancheta confidențială a decesului perinatal), a cauzelor care au dus la deces. Conlucrarea specialiștilor de decizie a centrului de perinatologie și a specialiștilor din medicina primară și administrației publice locale lipsește pe parcursul a mai multor ani.*

Centrul de Perinatologie Căușeni										
Centrul de Perinatologie Căușeni	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Căușeni	6	9,5	0	0,00	2	3,2	8	12,7	3	0,50
Ștefan-Vodă	2	4,9	1	2,5	1	2,5	4	9,9	1	0,20
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>7,7</b>	<b>1</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>2,9</b>	<b>12</b>	<b>11,6</b>	<b>4</b>	<b>0,40</b>

Pentru perioada de timp raportată, în **CP Căușeni** sunt înregistrate 6 cazuri de decese antenatale (9,5%); 50% din copiii decedați sunt la termen și 50% sunt prematuri, *deci în CP Căușeni problema ce necesită ameliorarea este decesul antenatal, deci nu avem o conlucrare între asistența primară și cea spitalicească la pachetul îngrijirilor Asistența maternă, și o supraveghere substandard a femeilor pe parcursul sarcinii în asistența primară. Centrul de perinatologie Căușeni pe parcursul anilor, nu își îndeplinește funcțiile stipulate pentru o instituție perinatală de nivelul II (conform Ghidului B).*

Centrul de Perinatologie Ungheni										
Centrul de Perinatologie Ungheni	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Ungheni	4	4,5	1	1,1	0	0,00	5	5,6	0	0,00
Călărași	1	2,7	0	0,00	1	2,7	2	5,3	0	0,00
Nisporeni	3	8,5	0	0,00	0	0,00	3	8,5	0	0,00
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>5,0</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>	<b>10</b>	<b>6,2</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>

Pentru perioada de timp prezentată în **CP Ungheni și maternitatea Călărași** nu sunt înregistrate rate mai înalte a indicatorilor raportați pentru această perioadă de referință, doar mai alarmantă la moment este situația în maternitatea Călărași unde au fost înregistrate 3 cazuri de deces antenatal (8,5%), 60% din copiii decedați au fost copii cu o greutate mai mare de 2,0 kg la naștere, *deci nu avem o supraveghere bună a femeilor pe parcursul sarcinii, specialiștii din secția consultativă a CP Ungheni nu conlucrează suficient cu specialiștii din asistența primară și maternitatea Nisporeni.*

Centrul de Perinatologie Soroca										
Centrul de Perinatologie Soroca	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Soroca	3	4,8	0	0,00	0	0,00	3	4,8	0	0,00
Drochia	1	2,7	0	0,00	2	5,4	3	8,1	0	0,00
Florești	1	2,3	0	0,00	2	4,6	3	6,9	0	0,00
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>3,5</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>4</b>	<b>2,8</b>	<b>9</b>	<b>6,3</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>

Pentru perioada de timp prezentată, rate mai înalte ale decesului neonatal precoce sunt înregistrate în maternitățile **Drochia și Florești**, în 77,7% cazuri decese au survenit la copii normal formați cu o greutate mai mare de 2,0 kg la naștere. Cauza deceselor sunt îngrijirile substandard în asistența primară, și cea intranatală, **deci pentru CP Soroca rămâne o problemă decesul neonatal precoce.**

Centrul de Perinatologie Ciadâr-Lunga										
Centru de Perinatologie Ciadâr-Lunga	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
Ciadâr-Lunga	6	8,1	0	0,00	3	4,1	9	12,2	5	0,60
Comrat	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,60
Vulcănești	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>6,2</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>3</b>	<b>2,8</b>	<b>9</b>	<b>9,0</b>	<b>7</b>	<b>0,40</b>
Taraclia	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Pentru perioada de timp prezentată în **CP Ciadâr-Lunga** sunt înregistrate 6 cazuri de decese antenatale (8,1‰); 76,9% au fost copii cu o greutate mai mare de 2,0 kg, **deci pentru CP Ciadâr-Lunga o problemă prioritară este decesul antenatal. Rezultă că nu există o conlucrare eficientă între asistența primară și secția consultativă a CP Ciadâr-Lunga, la fel sunt defectuoase îngrijirile în asistența neonatală precoce unde au decedat 4 copii.**

Total pe Republică										
Total pe Republică	Mortalitatea antenatală		Mortalitatea intranatală		Mortalitatea neonatală precoce		Mortalitatea perinatală		Numărul de copii cu greutatea sub 1499 g care s-au născut la nivelurile I și II	
<b>Total pe Republică</b>	<b>179</b>	<b>6,2</b>	<b>15</b>	<b>0,5</b>	<b>118</b>	<b>4,1</b>	<b>312</b>	<b>10,8</b>	<b>40</b>	<b>17,5</b>

*\*Notă – maternitatea IMiC este centru de referință de nivelele II și III pentru raioanele Anenii-Noi, Criuleni, Ialoveni și Strășeni*

În final putem concluziona că cea mai alarmantă situație în asistența perinatală s-a înregistrat în Centrele Perinatale: **Orhei, Hâncești și Edineț.**

Această stare de lucruri poate fi explicată prin insuficiența conlucrării cadrelor medicale din maternitățile din raza fostului județ și lipsa referirii / transportării gravidelor/nou-născuților din grupul de risc din maternitățile de nivelul I la centrele perinatologice de nivelul II sau de la acestea la nivelul terțiar precum și prin deficiențele implementării tehnologiilor perinatale.

Pentru 9 luni 2013 - **41 de copii** cu greutatea sub 1499 g s-au născut la nivelul I și II de asistență și nu au fost referiți "in utero" la nivelul III și au avut un impact direct asupra decesului perinatal, aceste cazuri fiind din 13 localități: **CP Bălți, Fălești, CP Orhei, CP Hâncești, Cimișlia, Criuleni, CP Cahul, Can-**

**temir, CP Căușeni, Briceni, CP Ciadâr-Lunga și Comrat, ce constituie aproximativ 18% din totalul copiilor născuți vii în această categorie de greutate, 12 din acești copii au decedat pe loc: Bălți (5 copii), Cahul (2 copii), Hâncești (2 copii) și Orhei (1 copil), iar 29 de copii au fost transportați la nivelul III de asistență neonatală (tabelul 2).**

#### COMPARTIMENTUL II.

*Acest compartiment este dedicat indicatorilor de bază de calitate monitorizați în centrele perinatale de nivel II și III.*

În perioada **21-31.09.2013** a fost efectuate vizite de evaluare și monitorizare a indicatorilor de calitate pe compartimentele: asistența antenatală, intranatală și postnatală în Centrele Perinatologice: **IMșiC, SCM**



nr.1, Bălți, Edineț, Cahul, Ciadâr-Lunga, Hâncești, Orhei, Soroca și Ungheni.

Pe parcursul acestor vizite au fost analizate 210 fișe obstetricale și 213 fișe neonatale, 124 Carnete Perinatale și interviuate 112 femei.

**a) Implementarea tehnologiilor cost-efective și respectarea standardului în asistența antenatală**

Comparând datele statistice cu datele evaluării, au constatat următoarele: În urma analizei carnetelor perinatale a fost apreciat indicatorul - **luarea precoce în evidență până la 12 s.g.** unde s-a observat că în medie – 79% cazuri - femeile sunt luate precoce în evidență, cea mai mare rată de luare în evidență s-a observat la CP SCM nr.1 (100%), iar cea mai mică a fost înregistrată în CP Bălți (60%), conform statisticii oficiale luarea precoce în evidență a gravidelor până la

12 s.g. pentru anul 2012 puțin diferită: mun. Chișinău (82,3%), Bălți (85,6%), Cahul (69,6%), Ciadâr-Lunga (71,2%), Edineț (77,2%), Hâncești (67,2%), Orhei (80,6%), Soroca (77,4%), și Ungheni (76,1%).

În ceea ce privește utilizarea **acidului folic** în trimestrul I de sarcină în medie pe toate CP de nivel II se constată o rată de 73%, în 100% cazuri femeile au folosit acidul folic în CP Cahul și iarăși cea mai joasă rată a fost înregistrată în CP Bălți (fig. 5).

Am încercat să corelăm datele privind utilizarea acidului folic și incidența spinei bifida și a malformațiilor folat-dependente observând următoarele: cele mai multe cazuri au fost înregistrate la copii din localitățile: *Chișinău, Bălți, Ciadâr-Lunga, Hâncești, în aceste localități fiind cea mai joasă acoperire cu administrarea acidului folic.*

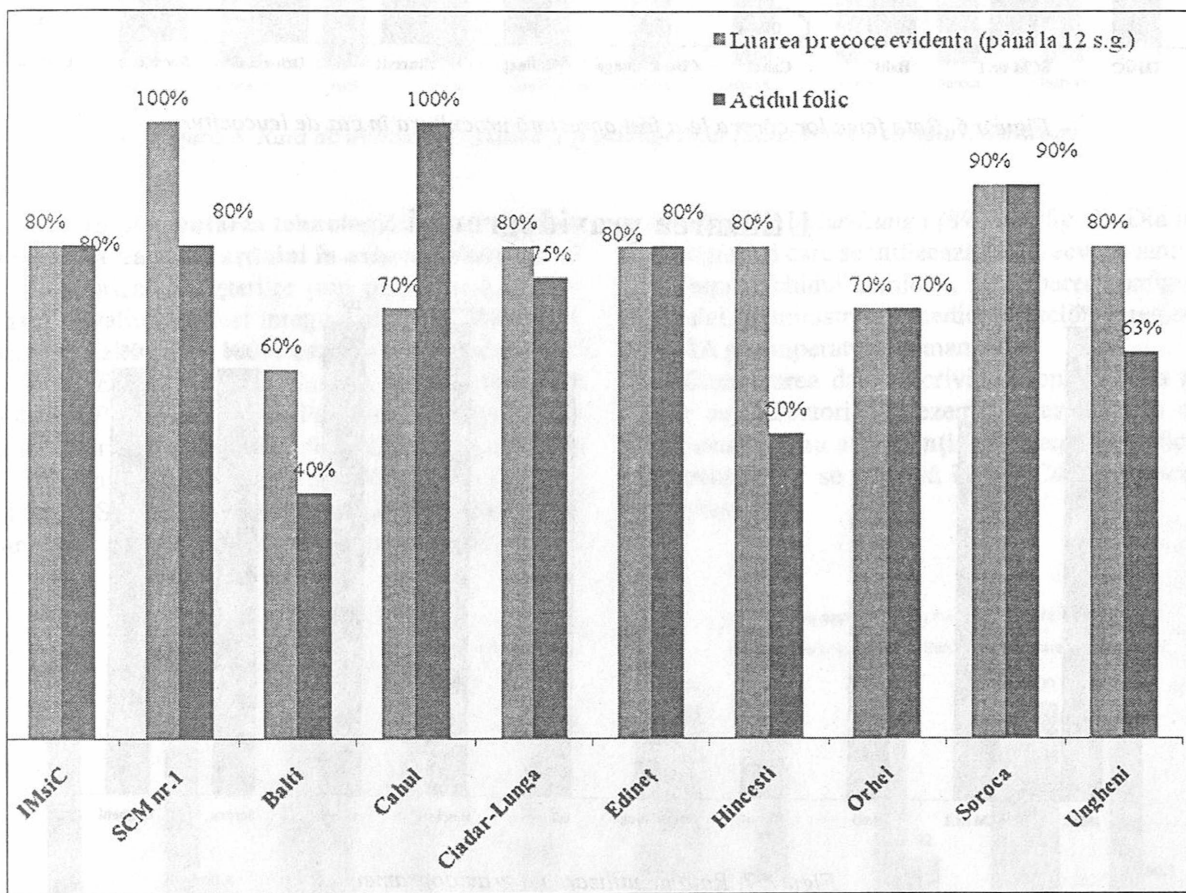


Figura 5. Ponderea gravidelor luate în evidență până la 12 s.g. și utilizarea acidului folic în trimestrul I de sarcină

**Infecția este una din cele mai frecvente cauze de deces antenatal și naștere prematură.**

Una din măsurile de prevenire a infecției intrauterine și travaliului prematur este aprecierea **uroculturii în caz de prezență a leucocituriei - > 15**, în caz de bacteriurie asimptomatică. În cadrul vizitelor s-a constatat că urocultura se apreciază în mediu în 27% cazuri, cea mai înaltă rată a fost înregistrată în CP SCM nr.1 (100%), iar în 3 instituții această investigație nu s-a

efectuat nici uneia dintre gravidele cu leucociturie – Cahul, Ciadâr-Lunga și Ungheni (fig. 6).

**Gravidograma** este instrumentul de bază pentru determinarea retardului de creștere inmatruerină pe parcursul sarcinii. Ea a fost utilizată în medie în 89% cazuri, în 4 instituții în 100% cazuri: *IMȘIC, Ciadâr-Lunga, Hâncești și Orhei; iar cea mai joasă rată a fost înregistrată în CP Cahul (fig. 7).*

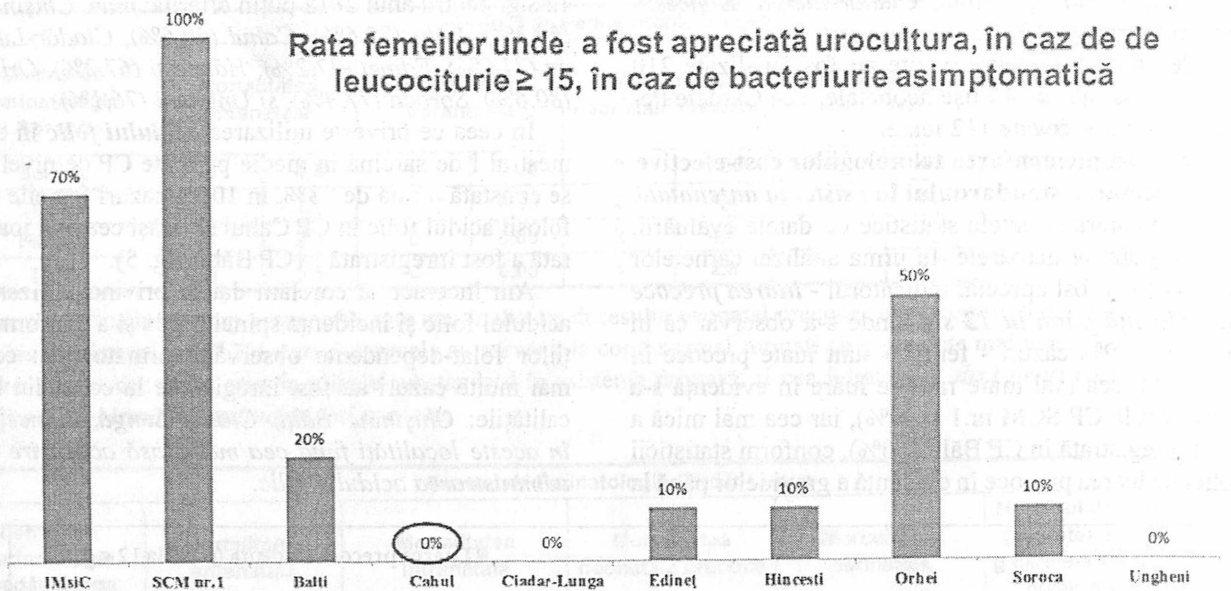


Figura 6. Rata femeilor cărora le-a fost apreciată urocultura în caz de leucociturie

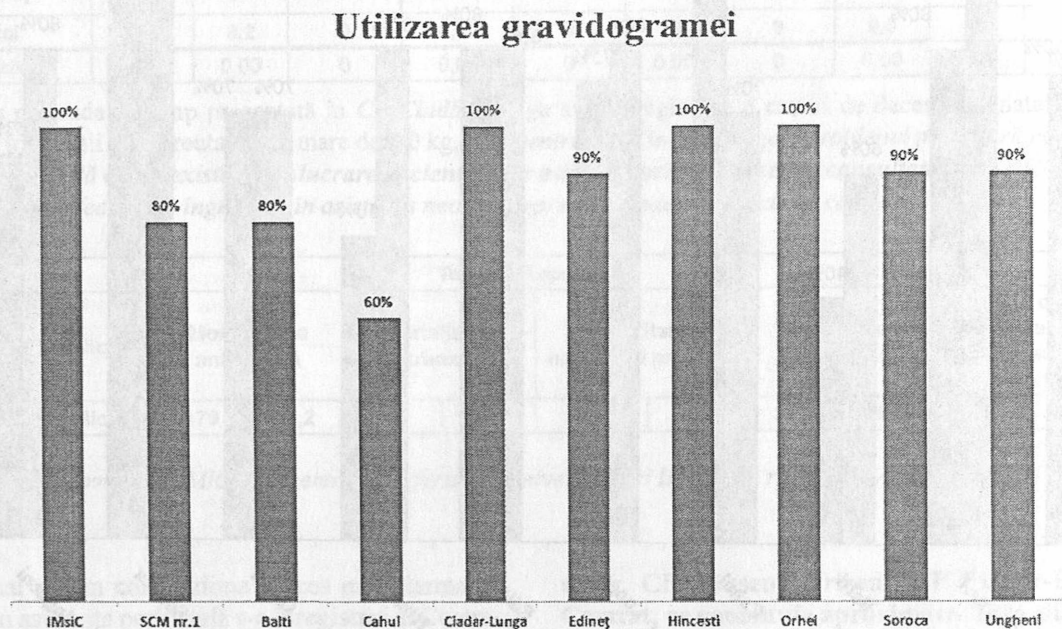


Figura 7. Rata de utilizarea a gravidogramei

În ceea ce privește utilizarea calitativă a acestui instrument, putem spune următoarele: în 55% cazuri – a fost îndeplinită complet, în 31% cazuri – a fost îndeplinită parțial, iar în 14% cazuri nu a fost completată. Instituțiile cu cea mai înaltă rată de necompletare a gravidogramei sunt: Cahul (40%), Bălți (30%), SCM nr.1 (20%), Edineț (20%), Hîncești (10%), Soroca (10%) și Ungheni (10%) (fig. 8). Din componentele gravidogramei cel mai bine se completează TA (78%), înălțimea fundului uterin (72%) și, mai puțin, greutatea mamei (63%).

Dacă analizăm datele din statistica oficială raporta-

te pentru anul 2012 privind incidența RDIU vs utilizarea gravidogramei, constatăm că: cea mai înaltă depistare a cazurilor de RDIU se constată la Orhei (8,75%), mun. Chișinău (8,19%), Cahul (7,75%), iar cea mai joasă la Ungheni (0,0%), Hîncești (2,24%), Ciadâr-Lunga (3,35%), Edineț (3,53%), Soroca (4,05%). În ceea ce privește îndeplinirea completă a gravidogramei putem spune că ea s-a înregistrat în maternitățile: Ciadâr-Lunga - 80%, Hîncești - 70%, Ungheni doar în 60%, Soroca - 40,0%, Edineț (20%) probabil acest fapt și a condiționat o subestimare a RDIU.



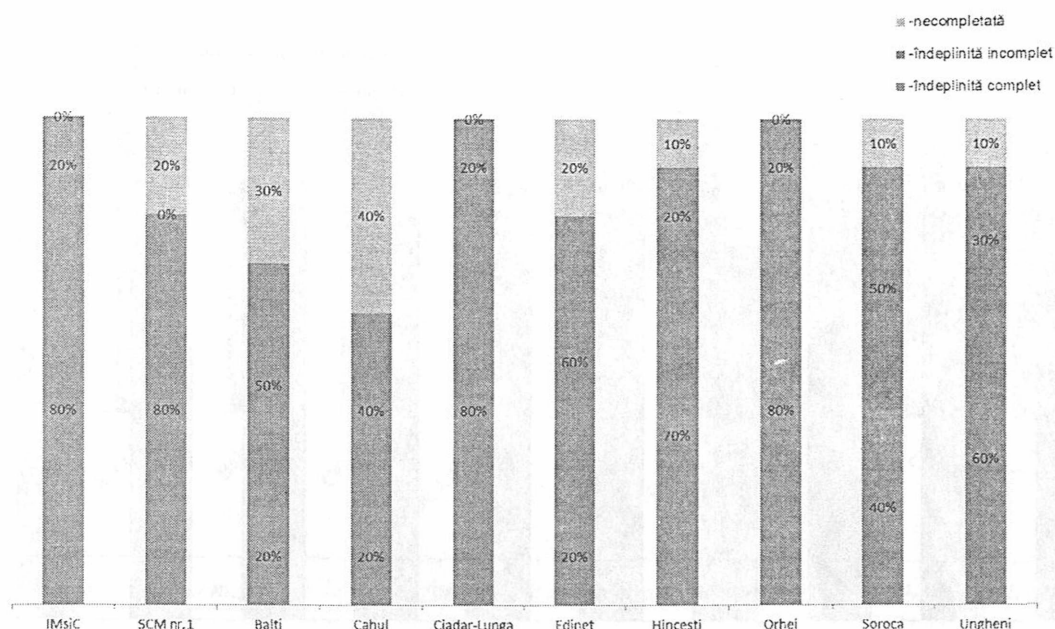


Figura 8. Rata de utilizare calitativă a gravidogramei (îndeplinirea compartimentelor)

**b) Implementarea tehnologiilor cost-efective și respectarea standardului în asistența intranatală**

Monitorizarea nașterilor prin partogramă pe parcursul travaliului a fost înregistrată în 99,3% cazuri, cea mai înaltă rată - 100% cazuri - a fost înregistrată în: *Bălți, Edineț, Orhei și Soroca*, iar cea mai joasă rată - în *CP Ungheni (98%)*. Partograma ca instrument de monitorizare a nașterii a fost utilizată în medie în 92,7% cazuri, cu o frecvență de 100% cazuri în: *Bălți, Edineț și Soroca*, iar cea mai mică rată a fost determinată în: *IMȘIC (84,0%), Hîncești (85,7%), Cahul*

(87,2%) și *Ciadâr-Lunga (89,7%)* (fig. 9). Din indicii partogramei care se utilizează mai frecvent sunt: datele despre lichidul amniotic, schimbarea configurației capului, administrarea medicamentelor, înregistrarea Ps, TA și temperaturii la mamă.

Compararea datelor privind monitorizarea nașterilor cu indicatorilor prezentați prezentate în cadrul autoevaluării **nu a evidențiat** diferențe semnificative, diferențe mari se observă în *CP Cahul, Hîncești și Ungheni*.

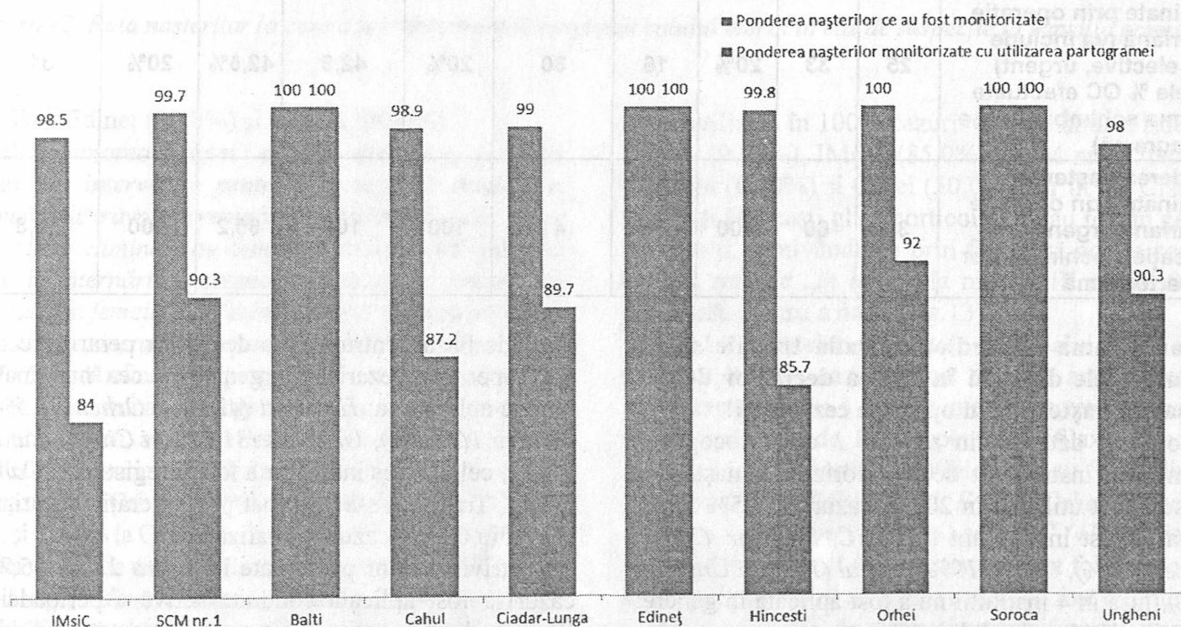


Figura 9. Rata de monitorizare a nașterilor, inclusiv prin utilizarea partogramei

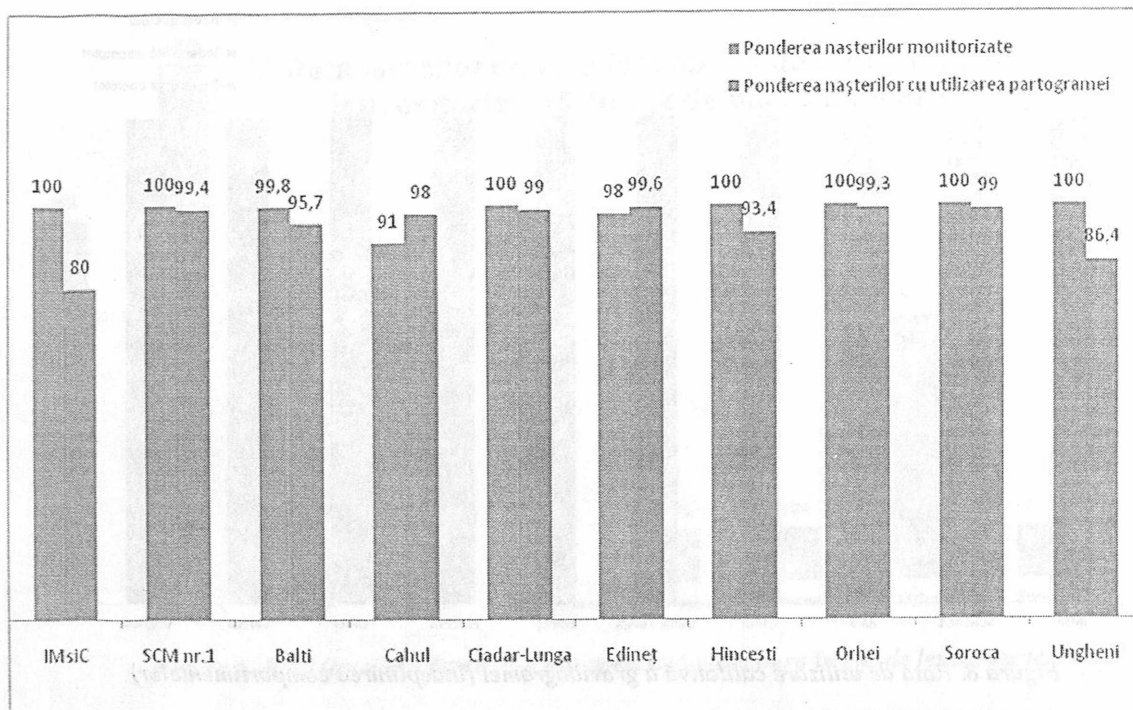


Figura 10. Rata de monitorizare a nașterilor, inclusiv prin utilizarea partogramei (datele autoevaluării)

Tabelul 1

Pondere nașterilor cu risc monitorizate prin CTG și finisate prin operație cezariană după luarea deciziilor

	IMșiC	SCM nr.1	Bălți	Cahul	Ciadâr-Lunga	Edineț	Hâncești	Orhei	Soroca	Ungheni
Pondere nașterilor cu risc la care s-a efectuat CTG continuu ca instrument de monitorizare a nașterii (inclusiv cu risc – GTG continuu)	95	50	0	12	0	0	20	19	0	10
Pondere nașterilor terminate prin operație cezariană (va include cele electiv, urgent) din ele % OC efectuate în urma schimbărilor pe partogramă)	25	33	20%	16	30	20%	42,9	42,5%	20%	31
Pondere nașterilor terminate prin operație cezariană urgentă ca indicație a schimbărilor pe partogramă	34	60	100	34	41	100	100	65,2	100	50,8

**Partograma și cardiocografia trebuie să fie instrumentele de bază în luarea deciziilor de declanșare a nașterii prin operație cezariană!**

Conform datelor din tabelul 1 cardiocografia continuă ca instrument de monitorizare a nașterilor cu risc a fost utilizată în 20,6% cazuri, în 95% a fost utilizat acest instrument la IMșiC, SCM nr. (50%), Hâncești (20%), Orhei (19%), Cahul (12%) și Ungheni (10%), însă în 4 instituții nu a fost aplicată în genere: Bălți, Ciadâr-Lunga, Edineț și Soroca.

În 17,9% cazuri partograma a servit drept instru-

ment de bază pentru luarea deciziilor pentru efectuarea operației cezariene urgente, cu cea mai înaltă rată de aplicare la: Hâncești (42,9%), Orhei (42,5%), SCM nr.1(33,0%), Ungheni (31,0%) și Ciadâr-Lunga (30%), cel mai jos indicator a fost înregistrat la Cahul (16%). Trăvaliul s-a terminat prin operație cezariană în mediu 68,5% cazurile analizate.

Potrivit datelor prezentate în figura 11, în 95,7% cazuri a fost aplicată conduita activă a perioadei a III-a, în doar 3 instituții s-a constatat o rată mai joasă de utilizare a acestei intervenții: – Ciadâr-Lunga



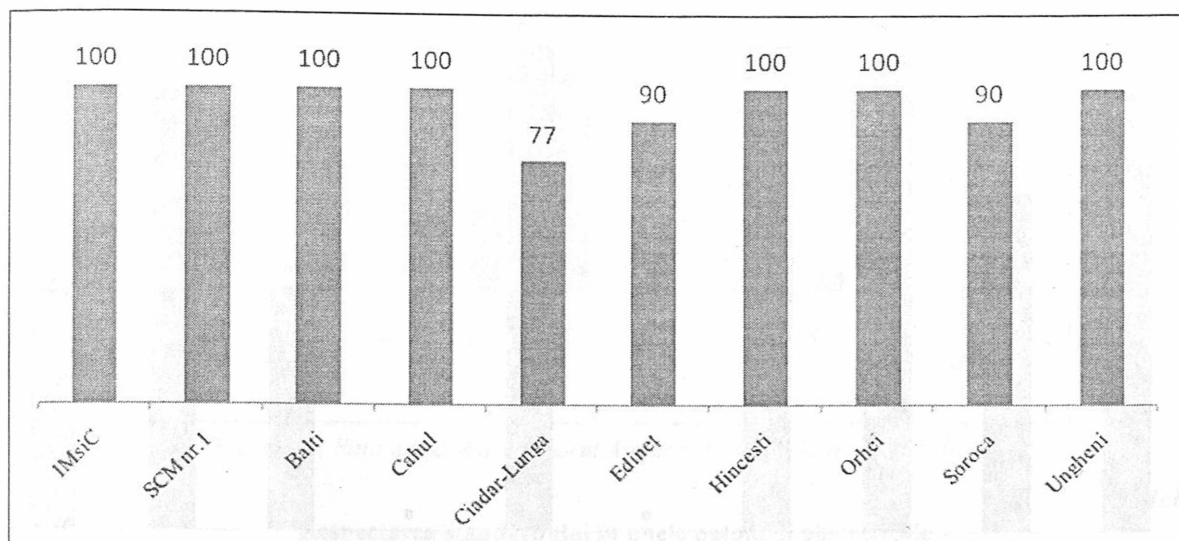


Figura 11. Rata nașterilor la care a fost aplicată conduita activă a perioadei a III-a nașterii

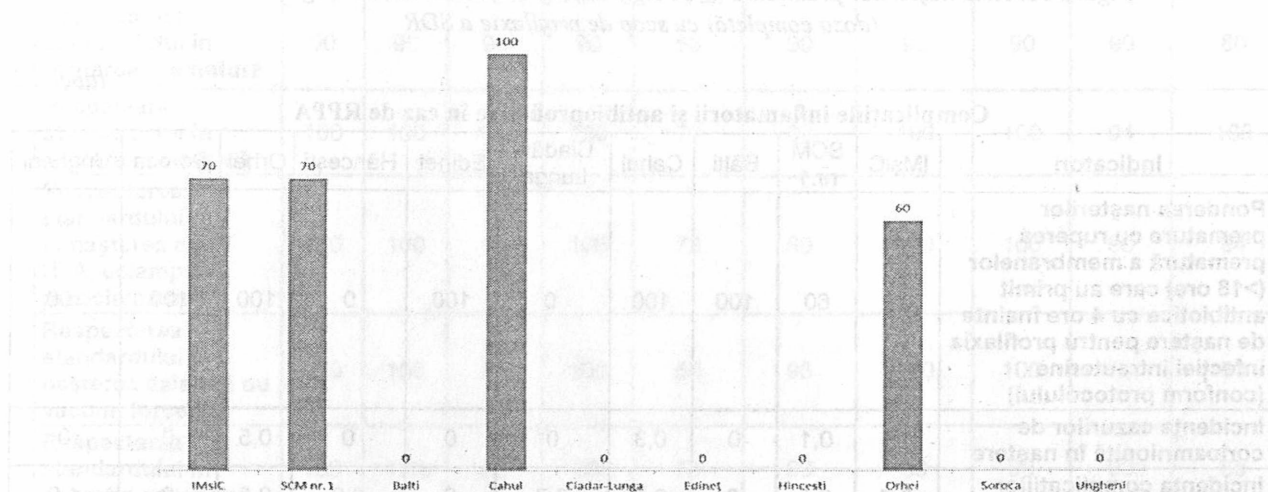


Figura 12. Rata nașterilor la care a fost determinată lungimea colului uterin în caz de suspjecție la travaliu prematur

(77,0%), Edineț (90,0%) și Soroca (90,0%).

Determinarea lungimii colului uterin este cea mai accesibilă intervenție pentru a determina dacă este iminență de travaliu prematur în următoarele zile. Examinările preliminare au demonstrat că de la 30 până la 50% de internări cu suspjecție la nașterea prematură este falsă și femeile se află în staționar pe parcurs a 7-8 zile, astfel suinstituația suportă cheltuieli neargumentate.

O metodă eficientă de prognozare a travaliului prematur este determinarea lungimii colului uterin. În cadrul studiului nostru, această metodă a fost aplicată în medie în 30,0 % cazuri, cea mai înaltă rată de utilizare a fost înregistrată la Cahul (100%), câte 70% în IMȘIC și SCM nr.1, și în 60% la CP Orhei, în 6 instituții nu a fost aplicată la nici un caz de suspjecție la travaliu prematur: Bălți, Ciadâr-Lunga, Edineț, Hâncești, Soroca și Ungheni (fig. 12).

Utilizarea glucocorticoizilor în caz de naștere prematură pentru profilaxia SDR la făt în doză completă a fost în medie utilizată în 66,2% cazuri, în 3 instituții

a fost utilizată în 100% cazuri: Bălți, Cahul și Edineț, Soroca (90,0%), IMȘIC (85,0%), SCM nr.1 (70,0%), Ungheni (67,0%) și Orhei (50,0%), iar în CP Ciadâr-Lunga și Hâncești glucocorticoizii nu au fost în general folosiți, motivându-se prin faptul că aceste cazuri au fost referite „in utero” la nivelul III de asistență perinatală pentru a naște (fig. 13).

Conform datelor prezentate în tabelul 2 am constatat că în 87% cazuri a fost aplicată antibioprolaxia intrapartum cu 4 ore înainte de naștere în caz de RPPA mai mare de 18 ore pentru profilaxia infecției intrauterine, în 6 instituții antibioticele au fost utilizate în 100% cazuri: Bălți, Cahul, Edineț, Orhei, Soroca și Ungheni, în SCM nr.1 (60,0%) și IMȘIC (41,0%), iar în CP Ciadâr-Lunga și Hâncești nu au fost folosiți deloc, motivând prin faptul că aceste cazuri au fost referite „in utero” la nivelul III de asistență perinatală pentru a naște.

Cea mai înaltă rată a cazurilor înregistrate de corioamniotită a fost constatată la IMȘIC (1,5%), Orhei

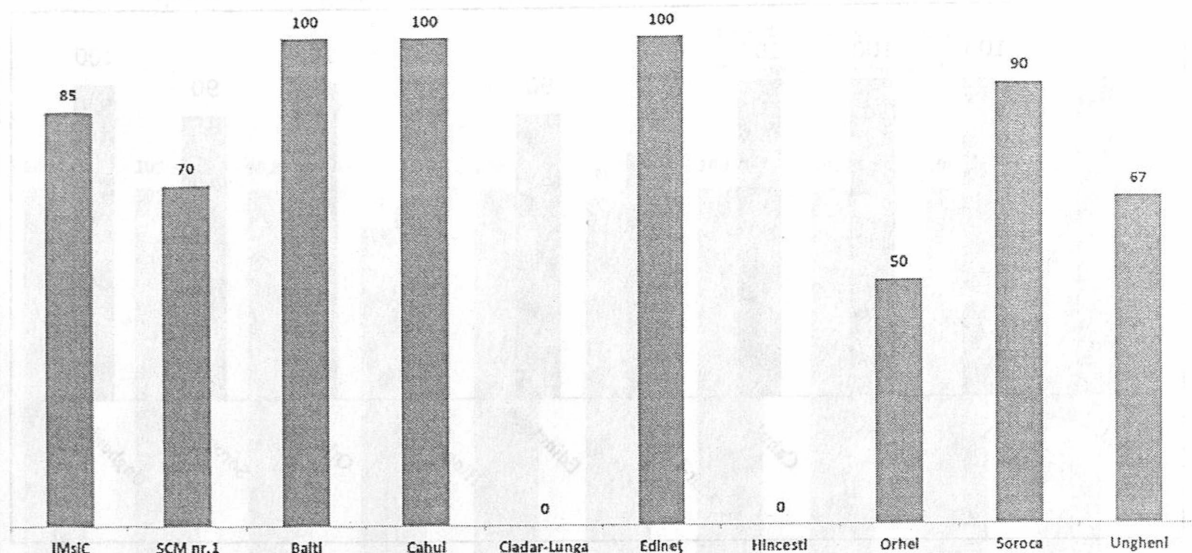


Figura 13. Rata nașterilor premature ( $\leq 34$  s.g.) la care au fost administrați glucocorticoizi (doza completă) cu scop de profilaxie a SDR

Tabelul 2

### Complicațiile inflamatorii și antibioprofilaxia în caz de RPPA

Indicatori	IMȘIC	SCM nr.1	Bălți	Cahul	Ciadâr-Lunga	Edineț	Hâncești	Orhei	Soroca	Ungheni
Pondere nașterilor premature cu ruperea prematură a membranelor (>18 ore) care au primit antibiotice cu 4 ore înainte de naștere pentru profilaxia infecției intrauterine (conform protocolului)	41	60	100	100	0	100	0	100	100	100
Incidența cazurilor de corioamnionită în naștere	1,5	0,1	0	0,3	0	0	0	0,5	0	0
Incidența complicațiilor inflamatorii după OC	2,7	0,6	0	2,5	7,7	0	2,6	2,5	0	1,9

(0,5%), Cahul (0,3%) și SCM nr.1 (0,1%), iar în restul instituțiilor nu au fost înregistrate nici un caz (tabelul 2). Este necesar de efectuat examinări histologice ale placentei în caz de suspecție la corioamnionită pentru a evalua și cazurile histologice de corioamnionită, fiind o informație foarte necesară pentru conduita ulterioară a lăuzei și nou-născutului.

În ceea ce privește complicațiile inflamatorii după operația cezariană situația este următoarea: cea mai înaltă rată a complicațiilor a fost constatată la Ciadâr-Lunga (7,7%), IMȘIC (2,7%), Hâncești (2,6%), câte 2,5% în Cahul și Orhei, Ungheni (1,9%) și SCM nr.1 (0,6%). În 3 instituții: Bălți, Edineț și Soroca nu a fost înregistrat nici un caz de complicații inflamatorii după operația cezariană (tabelul 2).

În 0,54% cazuri s-a constatat un scor Apgar mai mic de 3 puncte la minutul 5 de viață, cea mai înaltă rată a fost înregistrată la Hâncești și Ciadâr-Lunga, Cahul, iar în 4 instituții: IMȘIC, Bălți, Edineț și Soroca, nu a fost înregistrat nici un caz de asfixie severă,

cea ce vorbește despre o monitorizare satisfăcătoare intrapartum.

În ceea ce privește respectarea standardului în unele patologii obstetricale, în conformitate cu datele prezentate în tabelul 3, situația este următoarea: în caz de **travaliu prematur** standardul a fost respectat în 85,4% cazuri, cea mai joasă rată înregistrându-se la Ciadâr-Lunga (50,0%) și Ungheni (80,0%).

În **nașterea distocică** standardul s-a respectat în 96,3% cazuri, la fel cea mai joasă rată de îndeplinire a standardului a fost constatată în CP Ciadâr-Lunga (77,0%) și Soroca (94,0%). Comparând aceste date cu rata OC, putem spune următoarele: deși avem o rată mare a operației cezariene, de 13,9% cazuri la Soroca și de 14,9% la CP Ciadâr-Lunga, probabil decizia pentru operația cezariană se ia tardiv.

Respectarea standardului în **nașterea cu HTA indusă de sarcină, preeclampsie și eclampsie** a fost aplicată în 94,4% cazuri, o rată mică s-a observat în Ciadâr-Lunga (72,0%) și Edineț (90,0%), Soroca



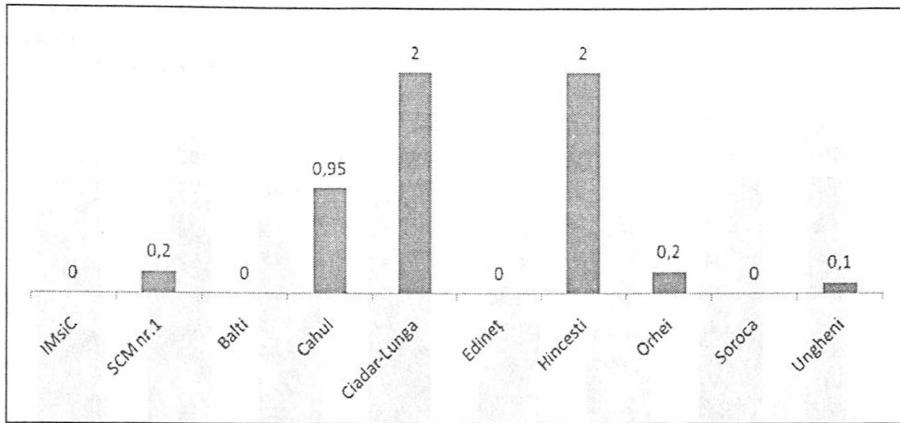


Figura 14. Rata nașterilor cu scorul Apgar ≤ 3 puncte la minutul 5 de viață

Tabelul 3

Respectarea standardului în unele patologii obstetricale

	IMȘIC	SCM nr.1	Bălți	Cahul	Ciadâr-Lunga	Edineț	Hîncești	Orhei	Soroca	Ungheni
Respectarea standardului în nașterea prematură	90	90	94	90	50	90	90	90	90	80
Respectarea standardului în nașterea distocică	100	100	100	100	77	92	100	100	94	100
Respectarea standardului în nașterea cu HTA, eclampsie, preeclampsie	100	100	98	100	72	90	100	100	90	94
Respectarea standardului în nașterea asistată cu vacuum, forceps	100	100	98	100	50	98	100	100	98	50
Respectarea standardului în operația cezariană	100	100	92	90	75	90	89	90	90	85

(90,0%) cazuri și Ungheni (94,0%); determinarea proteinuriei în 24 ore se efectuează (90,0%), magneziul se administrează conform schemelor recomandate în 82,0% cazuri, TA se determină la toate femeile gravide.

În caz de **naștere asistată instrumental prin vacuum-extracție și forceps** standardul a fost respectat în 89,4% cazuri, cu cea mai joasă rată înregistrată în Ciadâr-Lunga (50,0%) și Ungheni (50,0%).

În caz de **operație cezariană** standardul a fost respectat în 90,1% cazuri, cu o proporție de aplicare mai mică în Ciadâr-Lunga (75,0%), Ungheni (85,0%) și Hîncești (89,0%).

**c) Implementarea tehnologiilor cost-efective și respectarea standardului în asistența neonatală**

Conform datelor prezentate în fig. 15, în 95,5% cazuri nou-născuții au fost aplicați în contact „piele la piele” cu mama, cea mai joasă rată a fost observată la SCM nr.1 (85,0%), IMȘIC (90,0%), Ciadâr-Lunga (92,0%), Bălți (94,0%), Orhei (94,0%) și Ungheni

(94,0%). Conform datelor prezentate în fig. 14 am constatat că 95,5% cazuri nou-născuții au fost aplicați în contact „piele la piele” cu mama, cea mai joasă rată a fost observată la SCM nr.1 (85,0%), IMȘIC (90,0%), Ciadâr-Lunga (92,0%), Bălți (94,0%), Orhei (94,0%) și Ungheni (94,0%).

**Dacă analizăm calitatea indicatorului alăptarea precoce prezentat în fig.16, în 86% cazuri copii au fost aplicați în prima jumătate de oră după naștere, 9% din ei la 30-60 min și doar 7% de la 1 la două ore după naștere.**

În baza datelor analizate din fig.17 am constatat că 96,5% din nou-născuții sunt alăptați exclusiv la sân la externare din maternitate, cea mai joasă rată a fost observată la Cahul (85,0%), IMȘIC (95,0%), SCM nr.1 (95,0%), Ciadâr-Lunga (95,0%), Hîncești (95,0%). La compararea acestor date cu datele statisticii oficiale observăm aceleași tendințe: Chișinău (89,5%), Bălți (98,2%), Edineț (96,9%), Soroca (95,9%), Orhei (94,7%), Ungheni (99,1%), Ciadâr-Lunga (97,6%), Hîncești (90,8%), și Cahul (89,5%).

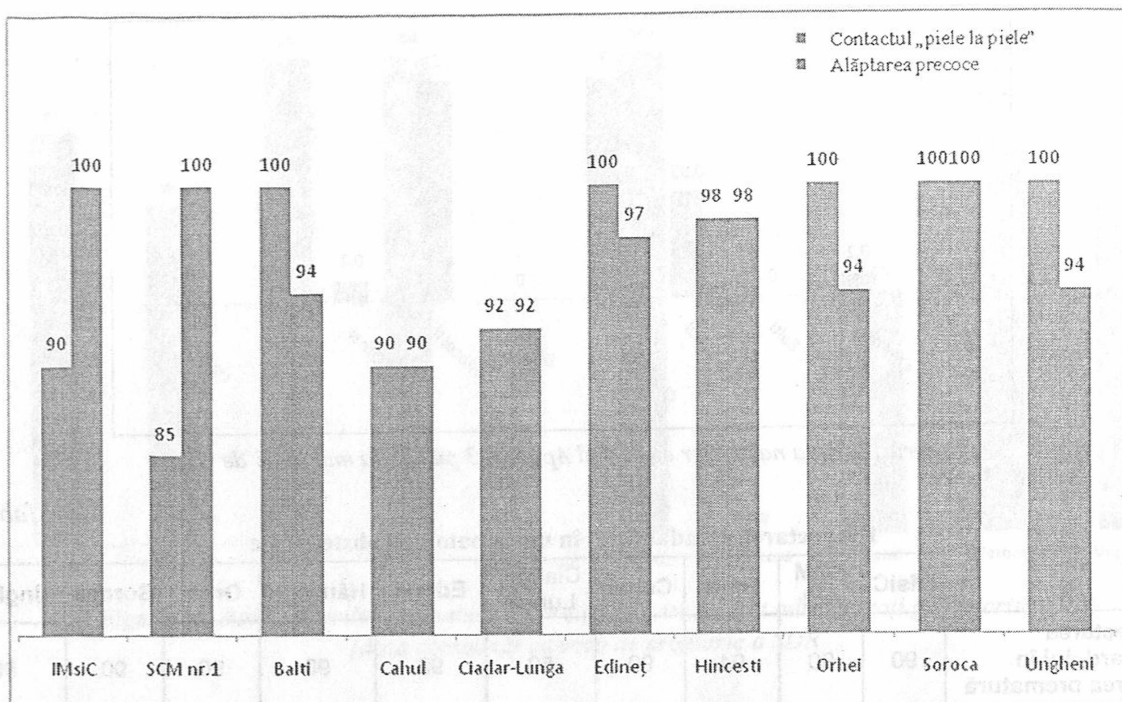


Figura 15. Rata nașterilor în care copiii au fost aplicați în contact „piele la piele” și alăptați precoce

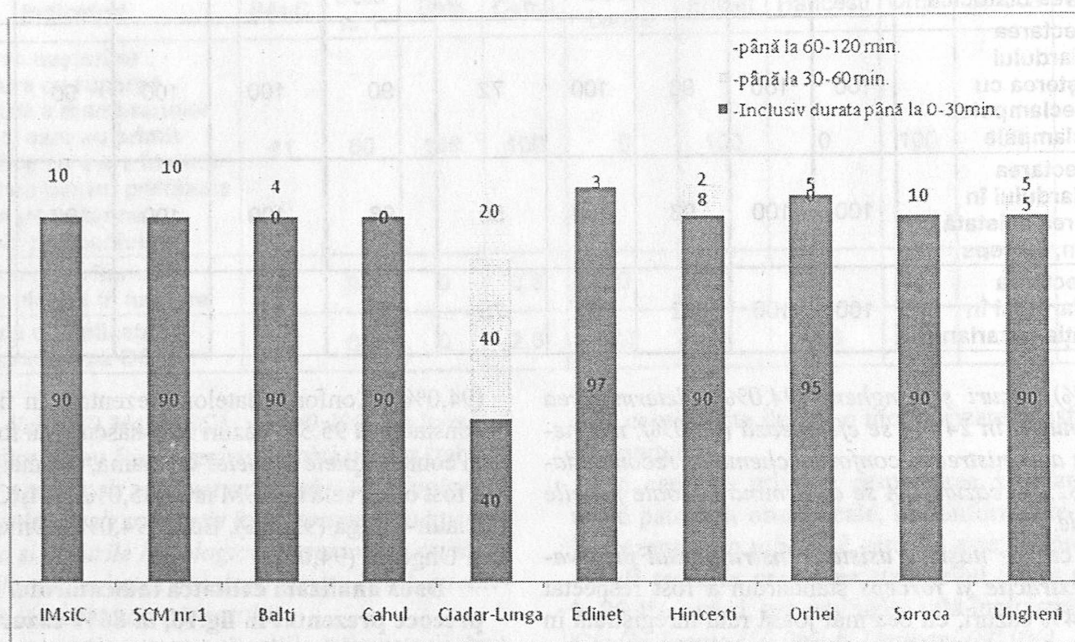


Figura 16. Timpul de aplicare a nou-născuților în cadrul alăptării precoce

Tabelul 4

Respectarea standardului în unele tehnologii neonatale ca măsură profilactică

	IMȘIC	SCM nr.1	Bălți	Cahul	Ciadar-Lunga	Edineț	Hâncești	Orhei	Soroca	Ungheni
Profilaxia gonoblenoreii	98	95	100	100	100	100	100	100	100	100
Profilaxia bolii hemoragice prin administrarea vitaminei K 1%	100	100	100	50	50	100	100	50	100	100
Vaccinarea HBV1	98	99	100	98	100	100	98	100	100	99
Vaccinarea BCG	95	98	98	98	100	98	98	99	100	99



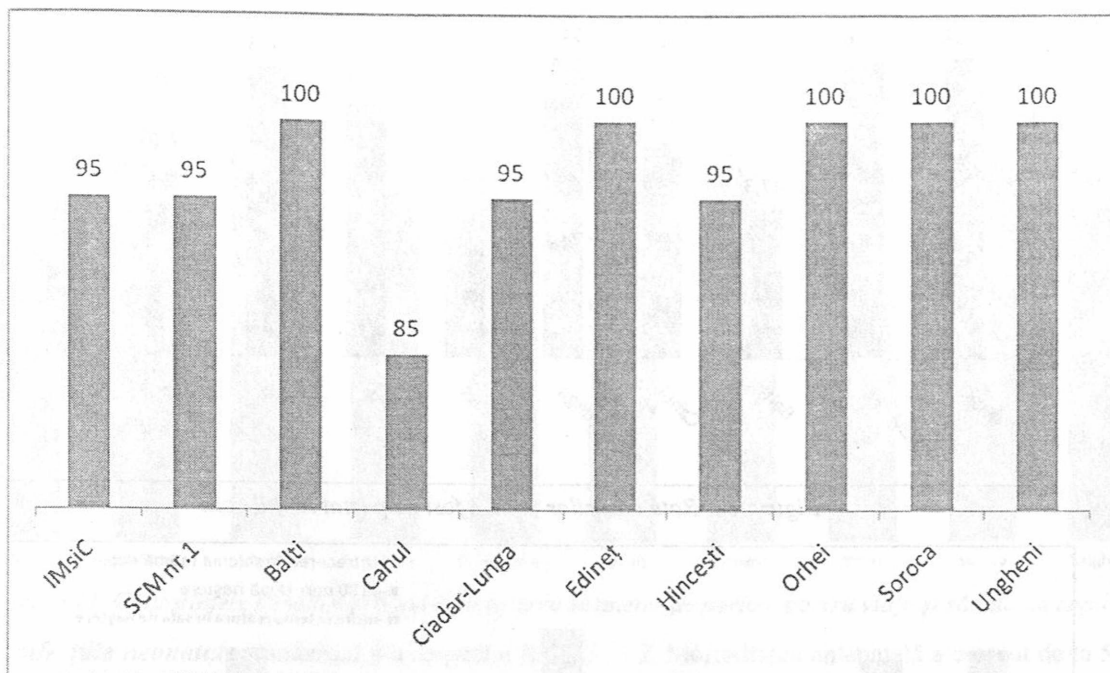


Figura 17. Rata nou-născuților alăptați exclusiv la sân la externare din maternitate

În ceea ce privește măsurile profilactice de către experți și prezentate în tabelul 4, putem menționa următoarele: la 99,3% din toți nou-născuții li se efectuează profilaxia gonoblenoreii la 1 oră după naștere cu unguent de tetraciclină de 0,1%, doar în 2 instituții acest standard se îndeplinește în 95% cazuri: SCM nr.1 și IMȘiC. Administrarea vitaminei K de 1% cu scop profilactic a bolii hemoragice la nou-născut se utilizează în mediu în 85% cazuri, în 3 instituții (Cahul, Ciadâr-Lunga și Orhei) standardul în această tehnologie se îndeplinește doar în 50% cazuri, motivându-se că nu dispun de preparat în stoc. Vaccinarea nou-născuților pentru *hepatita B* și *tuberculoză* ca măsură de prevenție se efectuează în mediu în 99,2% și 98,3% cazuri de nou-născuți, în restul cazurilor nu se efectuează din două motive: starea gravă a nou-născutului și refuzul părinților pentru vaccinare.

Lantul cald este o tehnologie costefectivă în prevenirea decesului neonatal, a fost utilizată în mediu în

72,2% cazuri, în 4 instituții în 90 % cazuri și mai mult: IMȘiC, SCM nr.1, Ciadâr-Lunga și Orhei; iar cea mai joasă rată a fost înregistrată în Bălți (47,3%), Edineț (47,3%), Soroca (47,5%), Ungheni (60,0%) și Cahul (68,0%) (fig. 18).

În ceea ce privește utilizarea calitativă a componentelor lanțului cald putem spune: doar în 58,9% cazuri – a fost apreciată și înregistrată toc nou-născutului în sala de naștere, în 75,1% cazuri – a fost apreciată la 30 min. după naștere, iar în 64,9% cazuri la trecerea în salonul mamă-copil, din instituțiile cu cea mai înaltă rată de necompletare sunt: Cahul, Bălți, Edineț, Hîncești, Soroca și Ungheni (fig. 19).

În urma datelor analizate din fig.20 am constatat că 86,5% de nou-născuți a fost respectat standardul de resuscitare neonatală, cea mai joasă rată a fost observată la Cahul (50,0%), Ungheni (50,0%) și Ciadâr-Lunga (80,0%), la fel în aceste instituții nu există protocol de stabilizare a nou-născuților gravi.

Tabelul 5

#### Respectarea standardului în unele patologii neonatale

Respectarea standardului în caz de	IMȘiC	SCM nr.1	Balti	Cahul	Ciadâr-Lunga	Edineț	Hîncești	Orhei	Soroca	Ungheni
Asfixie	95	90	100	28	50	94	72	95	90	70
Infecție	95	90	95	97	90	95	92	95	95	65
Prematuritate	95	80	98	95	93	96	97	95	98	60
Icter/hiperbilirubinemie	98	90	95	87	98	97	96	100	98	80
Traumă	100	90	90	76	90	97	90	95	98	80
Malformații	95	90	90	92	90	97	100	90	98	70

În ceea ce privește respectarea standardului în patologii neonatale în conformitate cu datele prezentate în tabelul 5 situația este următoarea: în caz de *asfixie* stan-

dardul a fost respectat în 78,4% cazuri, cea mai joasă rată a fost înregistrată la Cahul (28,0%) Ciadâr-Lunga (50,0%) și Ungheni (70,0%), Hîncești (72,0%).

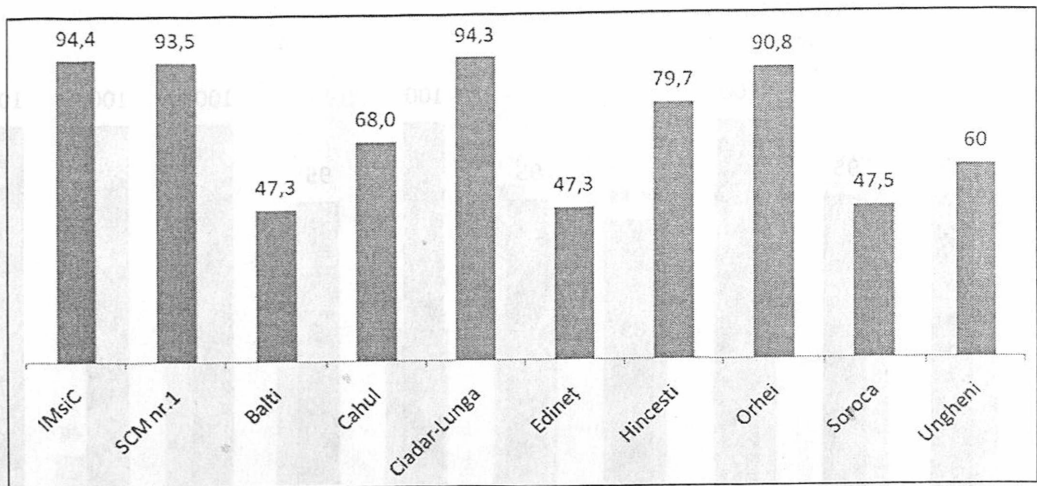


Figura 18. Rata cazurilor unde a fost respectat lanțul cald

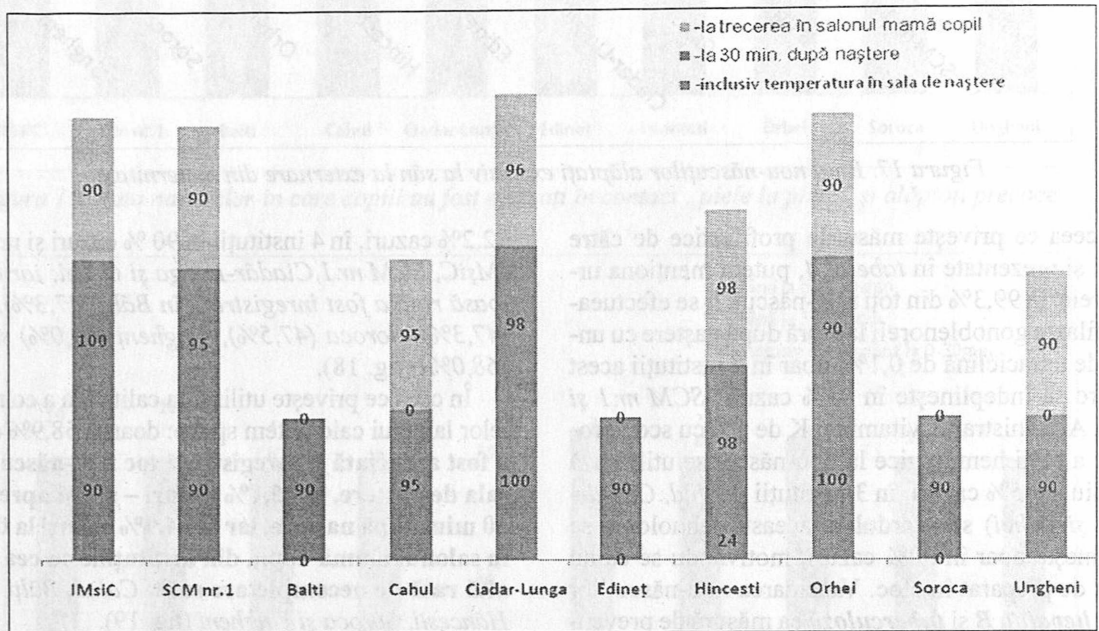


Figura 19. Rata de utilizare calitativă a lanțului cald

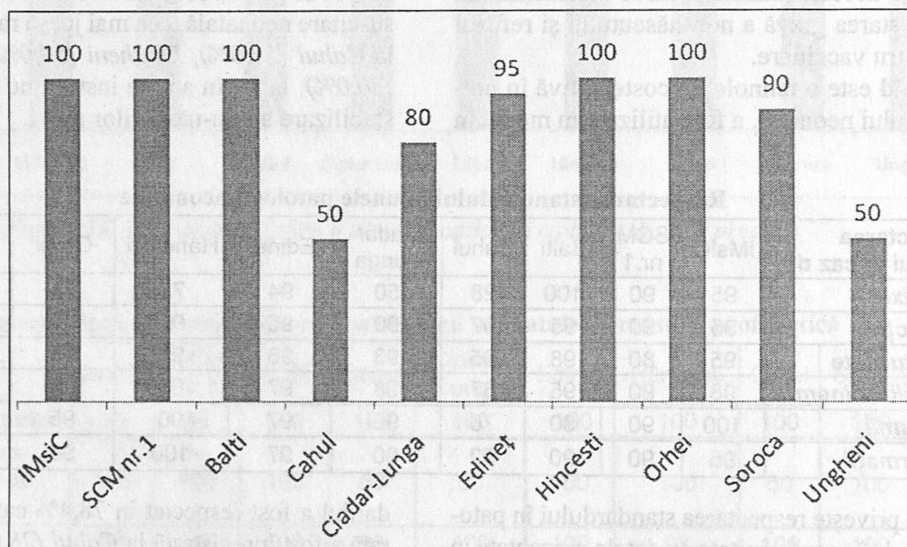


Figura 20. Rata cazurilor de asfixie unde a fost respectat standardul de resuscitare a nou-născutului



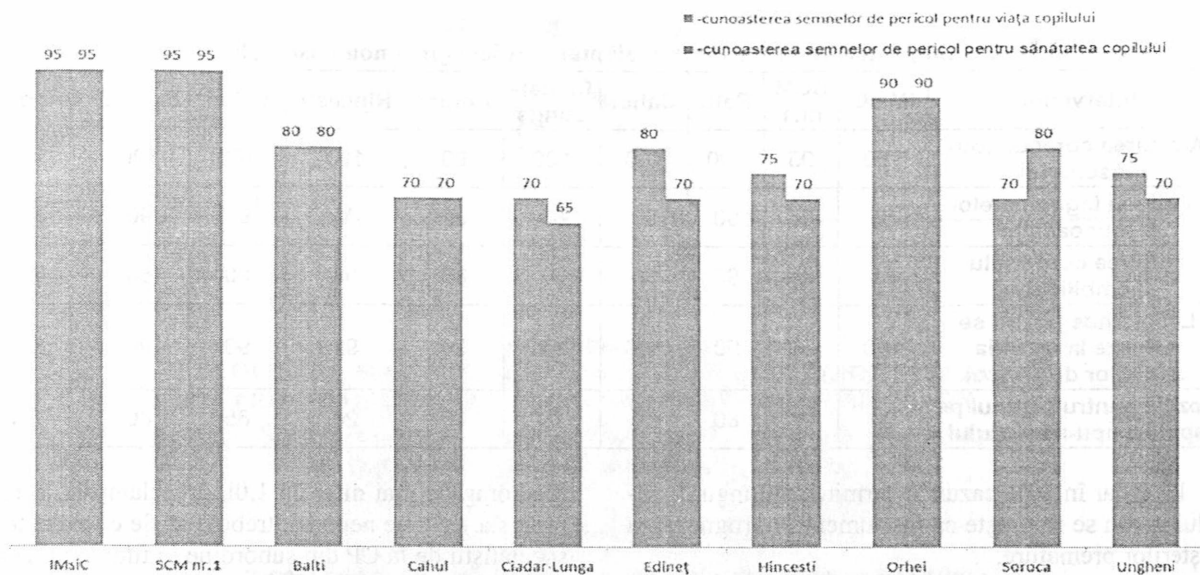


Figura 21. Cunoștințele femeilor privind cunoașterea semnelor de pericol pentru viața și sănătatea copilului

În **infecțiile neonatale** standardul s-a respectat în 90,9% cazuri, la fel cea mai joasă rată de îndeplinire a standardului a fost constatată în **CP Ungheni (65,0%)**.

Respectarea standardului în **prematuritate și RDIU** a fost aplicată în 90,7% cazuri, o rată mică s-a observat în **Ungheni (60,0%) și SCM nr.1 (80,0%)**.

În caz de **icter/hiperbilirubinemie** standardul a fost respectat în 93,9% cazuri, cu cea mai joasă rată înregistrată în **Cahul (87,0%) și Ungheni (80,0%)**.

În caz de **traumă** standardul a fost respectat în 90,6% cazuri, cu aplicare mai mică în **Cahul (76,0%) și Ungheni (80,0%)**.

Respectarea standardului în cazurile de **malformații** s-a stabilit în 91,2% cazuri, o rată mică s-a observat în **Ungheni (70,0%)**.

#### d) **Interviul mamei:**

În cadrul acestor vizite au fost intervievate femeile privind calitatea, satisfacția de îngrijirile acordate mamei și nou-născuților și sfaturile care le-au primit de la personalul medical.

Din femeile intervievate 78,5% cunosc semnele de pericol pentru sănătatea copilului și 80,3% viața copilului, cele mai puține răspunsuri corecte au fost date de femeile din localitățile: **Cahul, Ciadâr-Lunga, Hîncești și Ungheni**. 91,7% din femei au invocat că cunosc unde să se adreseze pentru asistență la apariția semnelor de pericol, alăptarea corectă a anou-născutului (97,5%), îngrijirea tegumentelor și mucoaselor (87,9%), și cea mai nefavorabilă situație este la compartimentul cunoștințelor privind somnul pe spate a nou-născutului (66,7%), cele mai puține răspunsuri le-au dat femeile din **Cahul, Ciadâr-Lunga, Hîncești și Ungheni**.

#### **Concluzii:**

1. Ratele de deces perinatal (10,8‰), intranatal (0,5‰) și neonatal precoce (4,1‰) au înregistrat o descreștere ușoară în 9 luni 2013, comparativ cu indicii anului 2012.

2. Mortalitatea antenatală a crescut de la 5,4 ‰ (9 luni 2012) la 6,1 ‰ (9 luni 2013).

3. Ratele mortalității perinatale raportate prin monitoring cu diferențe mai mari ca media republicană au fost înregistrate în raioanele Vulcănești, Edineț, Sângerei, Nisporeni, Ștefan-Vodă.

4. Mortalitatea intrapartum cu diferențe mari față de media republicană a fost stabilită în localitățile Orhei, Ungheni, Bălți, Hîncești, Fălești, Ștefan-Vodă și Glodeni.

5. În localitățile Edineț, Șoldănești, Rezina, Hîncești, Căușeni, Nisporeni, Ciadâr-Lunga, Orhei, Cimișlia, maternitatea nr.2 Chișinău, Telenești și SCM nr.1 au fost mai mare ca media pe țară.

6. 41 de copii cu greutatea sub 1499 g s-au născut la nivelul I și II de asistență și nu au fost referiți "in utero" la nivelul III pe perioada 9 luni 2013, astfel având un impact direct asupra decesului perinatal.

7. În urma vizitelor de monitorizare în CP au fost evaluați un șir de indicatori în asistența antenatală, intranatală și postnatală.

8. În 79% cazuri femeile au fost luate precoce în evidență până la 12 s.g și în 73% cazuri au primit acid folic în trimestrul I de sarcină.

9. Doar în 27% cazurile analizate de leucociturie în analiza generală a urinei se apreciază urocultura.

10. Gravidograma ca instrument de monitorizare a creșterii intrauterine a fătului au fost utilizată în 89% cazuri, însă a fost îndeplinite complet toate compartimentele în 55% cazuri.

11. Nașterile au fost monitorizate prin partogramă în 99,3% cazuri, iar în 17,9% cazuri schimbările de pe partogramă au servit drept bază pentru luarea deciziilor în efectuarea operației cezariene.

12. Cardiocografia continuă ca instrument de monitorizare a nașterilor cu risc a fost utilizată în 20,6% cazuri.

Cunoștințele femeilor privind alăptarea și îngrijirea nou-născutului

Intervenții	IMsIC	SCM nr.1	Balti	Cahul	Ciadar-Lunga	Edineț	Hincesti	Orhei	Soroca	Ungheni
Alăptarea corectă nou-născutului	100	95	100	100	100	90	100	100	100	90
Îngrijirea tegumentelor și mucoaselor	95	95	90	96	83	80	75	95	90	80
Îngrijirea cordonului ombilical	95	95	90	96	97	80	98	90	80	80
Locul unde pot să se adreseze la apariția semnelor de pericol	100	95	90	100	85	90	92	90	90	85
Poziția pentru somnul pe spate a nou-născutului	90	90	80	60	16	70	26	85	80	70

13. Doar în 30% cazuri determinarea lungimii colului uterin se folosește ca instrument în prognozarea nașterilor premature.

14. În 66,2% din cazuri au fost utilizați glucocorticoizii în doză completă pentru profilaxia SDR la făt.

15. Antibioprolaxia intrapartum a fost utilizată în 87,0% din cazuri cu RPPA mai mare de 18 ore.

16. Standardul în unele stări și patologii obstetricale este respectat în nașterea prematură – 85,4% cazuri, nașterea distocică – 96,3% cazuri, nașterea cu HTA indusă de sarcină, preeclampsie și eclampsie – 94,4% cazuri, în caz de naștere asistată (vacum, forceps) – 89,4% cazuri și în operația cezariană – 90,1% cazuri.

17. Copii au fost aplicați în contact *piele la piele* în 95,5% cazuri analizate și au fost aplicați precoce la sânul mamei în 95,9% cazuri.

18. 96,5% din nou-născuți la externare din maternitate sunt alăptați exclusiv la sânul mamei.

19. Vitamina K pentru profilaxia bolii hemoragice a nou-născutului este utilizată în 95% cazuri.

20. În patologii neonatale standardul a fost respectat în caz de asfixie – 78,4% cazuri, infecții neonatale – 90,9% cazuri, prematuritate/RDIU – 90,7% cazuri, în caz de icter – 93,9% cazuri și în caz de malformații – 91,2% cazuri.

21. 78,5% din femeile intervievate cunosc semnele de pericol pentru sănătatea și 80,3% pentru viața copilului, 91,7% din aceste femei știu unde să se adreseze pentru asistență medicală urgentă la apariția semnelor de pericol.

22. Doar 66,7% din femei au cunoștințe privind somnul pe spate al nou-născutului.

#### Recomandări:

##### 1. Pentru maternitățile de nivel I:

a) Maternitățile de nivel I vor raporta lunar informația de spre referirea „in utero” și transportarea nou-născuților la nivelul II și III a copiilor la Centre Perinatologice de nivel II din subordine

b) Trimestrial vor raporta înregistrarea matriței Babies la aceste Centre Perinatologice.

c) Fiecare caz de proximitate de deces matern

(hemoragiile mai mari de 1,0l, preeclampsia, eclampsia, ș.a.) și cele neonatal trebuie să fie coordonate cu specialiștii de la CP din subordine în timp real, la necesitate să se deplaseze echipa din CP în maternitatea unde a avut loc cazul de proximitate.

##### 2. Pentru Centrele Perinatologic de nivel II:

a) În cadrul CP de nivelul II urmează să fie organizate ședințe lunare cu specialiștii de la nivelul I din subordine (șeful maternității și medical neonatolog).

b) Trimestrial directorii CP și șefii secțiilor reanimare neonatală vor efectua vizite de lucru în maternitățile de nivel I.

c) Trimestrial se vor efectua ședințe cu specialiștii din teritorii în cadrul CP unde vor fi discutați indicatorii de rezultat (decese perinatale), cazurile de proximitate.

d) Specialiștii de la nivelul II împreună cu specialiștii de la nivelul I vor elabora proiecte de calitate privind elaborarea și implementarea protocoalelor instituționale și la locul de muncă, vor acorda suport logistic specialiștilor de la nivelul I.

#### Bibliografia

1. Healthy newborn. Joy Lawn. Brian J. McCarthy. 2000

2. Funai E. Preterm Labour. Up-to-date 2007.

3. Wildman K, Blondel B, Nijhuis J, Defoort P, Bakoula C. European indicators of health care during pregnancy, delivery and the postpartum period. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111:S53-65.

4. Joy Lawn, Brian J. McCarthy, Susan Rae Ross, Denise Giles. The Healthy Newborn. A Reference Manual for Program Managers, The WHO Collaborating Center in Reproductive Health, CDC, The Health Unit Care, CCHI, Care – CDC Health Initiative, Version 1.1

5. Richard E. Behrman, Adrienne Stith Butler. Preterm birth. Causes, consequences, and prevention. The National Academies Press, Washington, USA

6. European Perinatal Health Report by the Euro-Peristat project in collaboration with SCPE, Eurocat&Euronestat. 2008.

7. Darmstadt GL, et al: Evidence based, cost effective interventions: how many newborn babies can we save? // Lancet 365:977-988, 2005





Valentin Friptu, Ina Mazur

### CORECȚIA MANIFESTĂRILOR SINDROMULUI PREMENSTRUAL PRIN ADMINISTRAREA COC CARE CONȚINE DROSPIRENON

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie  
(șef catedră – dr.hab.șt.med., prof.univ., V. Friptu)

#### SUMMARY

#### CORRECTION OF PREMENSTRUAL SYMPTOMS BY TAKING COMBINED CONTRACEPTION CONTAINING DROSPIRENON

**Keywords:** *premenstrual symptoms, premenstrual syndrome, oral contraceptive, drospirenone, Midiana.*

**Topicality.** *PMS is characterized by the cyclic appearance of distressing somatic and behavioural symptoms. Modern pathogenic hypothesis suggests that the essence of the PMS is an inadequate response of CNS, specially, the hypothalamus to the normal fluctuations of steroid hormones during the ovulatory menstrual cycle. COCs containing drospirenone are used in patients with PMS to suppress ovulation, which is expected to facilitate the clinical symptoms.*

**Materials and methods.** *This study included 69 women of reproductive age with PMS. In order to treat patients was appointed COCs containing drospirenone (Midiana), for 3 cycles, followed by a comparative assessment of premenstrual symptoms and the effectiveness of the assigned drug.*

**Results.** *The study results showed that COCs containing drospirenone have positive influence for the course of PMS, reduces number of symptoms and their intensity. Assessment of the dynamics of premenstrual symptoms by MDQ showed statistically significant improvement of women's well-being after taking COC Midiana by the end of the third cycle, especially the marked improvement of pain scale  $8,97 \pm 0,9$  and  $3,94 \pm 0,86$  ( $p < 0,001$ ) before and after treatment, respectively, on water retention scale -  $6,24 \pm 1,2$  and  $1,66 \pm 0,81$  ( $p < 0,001$ ) before and after treatment, respectively. COCs containing drospirenone is well tolerated and causes minimal side effects. In general, the frequency and intensity of premenstrual symptoms decreased in 82.1% of patients and 79.7% of patients rated it as an effective treatment.*

**Conclusion.** *The present study confirmed that COC, containing drospirenone (Midiana) is not only a contraceptive drug, but it is also an effective remedy for the prevention and treatment of premenstrual syndrome, and is considered to be the contraception of choice for women suffering from PMS.*

#### РЕЗЮМЕ

#### КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА КОМБИНИРОВАННЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ ДРОСПИРЕНОН

**Ключевые слова:** *предменструальный синдром, предменструальные симптомы, комбинированные контрацептивы, дроспиренон, Мидиана.*

**Актуальность.** *ПМС характеризуется циклически повторяющейся симптоматикой соматических и психоэмоциональных нарушений. Современная гипотеза этиопатогенеза предполагает что, суть ПМС является неадекватная реакция ЦНС, и прежде всего, гипоталамуса на нормальные колебания уровня стероидных гормонов в течение овуляторного менструального цикла. КОК, содержащий дроспиренон применяется у больных с ПМС с целью подавления овуляции, в результате чего ожидается облегчение клинической симптоматики.*

**Материал и методы.** *В данное исследование были включены 69 женщин репродуктивного возраста с ПМС. С целью лечения пациенткам был назначен КОК, содержащий дроспиренон - Мидиана, в течение 3-х циклов, после чего проводилась сравнительная оценка предменструальных симптомов и эффективность назначенного препарата.*

**Результаты.** *Было установлено, что КОК, содержащий дроспиренон положительно влияет на течение ПМС, уменьшая количество симптомов и снижая их интенсивность. Оценка динамики предменструальных симптомов по опроснику MDQ выявило статистически значимое улучшение самочувствия женщин на фоне*

приема Мидианы к концу 3-го цикла, особенно отмечено улучшение по шкале болевых ощущений  $8,97 \pm 0,9$  и  $3,94 \pm 0,86$  ( $p < 0,001$ ) до и после лечения, соответственно, по шкале задержка жидкости -  $6,24 \pm 1,2$  и  $1,66 \pm 0,81$  ( $p < 0,001$ ) до и после лечения, соответственно. КОК, содержащий дроспиренон хорошо переносится и вызывает минимальные побочные эффекты. В целом, частота и интенсивность предменструальных симптомов уменьшилась у 82,1% пациентов и 79,7% пациентов оценили лечение как эффективное.

**Выводы.** Таким образом, КОК Мидиана (3DRSP/30EE) не только средство для контрацепции, но и эффективный препарат для профилактики и лечения предменструального синдрома, и представляет собой контрацептив выбора для женщин, страдающих ПМС.

**Cuvinte-cheie:** simptome premenstruale, sindrom premenstrual, contraceptive orale combinate (COC), drospironon (DRSP), Midiana.

**Actualitate.** Sindromul premenstrual (SPM) – este unul dintre cele mai răspândite sindroame neuroendocrine la femei de vârstă reproductivă; include o gamă variată de simptome fizice și psihologice, cu o intensitate de la ușor până la sever, care apar ciclic cu o săptămână înainte de menstruație și dispar în 1-3 zile ale sângerării menstruale. Diagnosticul de SPM este stabilit în cazul când simptomele premenstruale sunt destul de pronunțate încât afectează starea de sănătate a femeii și relațiile interpersonale, frecvența SPM constituie 25 – 35% [1,6,7,10,11].

Patogeneza SPM nu este studiată definitiv. Ipoteza contemporană privind etiopatogenia SPM consideră că patologia apare pe un fundal de funcție normală a ovarelor, ovulația fiind fenomenul de declanșare a lanțului de evenimente hormonale și neurovegetative. Esența SPM constă în reacția neadecvată a sistemului nervos central, în mod special a hipotalamusului față de fluctuațiile hormonale ciclice în cadrul ciclului menstrual [6,10,11].

Reieșind din aceasta, supresia ovulației poate fi considerată ca metoda de terapie patogenetic întemeiată. Contraceptivele orale combinate asigură supresia ovulației, induc formarea unui nivel hormonal constant fără fluctuații; particularitatea aceasta a COC permite folosirea lor nu doar în calitate de contraceptiv, ci și cu scop de tratament [1,7]. Pe lângă efectul de supresie a ovulației, COC poate cauza un șir de reacții negative (retenția de lichide, labilitate emoțională, dureri de cap), astfel încât tratamentul cu COC foarte rar ameliorează simptomele premenstruale [2,3]. Eficacitatea COC în tratamentul SPM depinde de componentul progestinic și de regimul de dozare [9].

Drospironon – este un progestin de generația a IV-a, analog al spironolactonei, cu efect antiandrogenic și antiminerolocorticoid, cu perioadă de înjumătățire lungă [4]. Este compus din ethinylestradiol (EE) 30  $\mu\text{g}$  și drospironon 3 mg și a arătat eficacitate înaltă în reducerea simptomelor premenstruale comparativ cu placebo. Inofensivitatea și reacții adverse minime al COC care conțin drospironon au fost demonstrate în studii multiple [2,3,8,9].

**Obiectivele studiului** constau în determinarea eficacității tratamentului cu COC Midiana (DRSP/EE)

în regim 21/7 zile la paciente cu SPM și evaluarea toleranței la acest tratament.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluse 69 paciente cu SPM având vârsta cuprinsă între 15-45 ani, cu ciclul menstrual regulat, care nu au folosit COC în ultimele 6 luni, nu sunt însărcinate sau după naștere (<6 luni). Toate pacientele au avut cel puțin 6 cicluri menstruale consecutive asociate cu simptome premenstruale anterior includerii în studiu. În toate cazurile, până la începerea tratamentului a fost efectuat un examen USG cu scopul de a exclude prezența unui proces patologic la nivelul organelor bazinului mic și al glandelor mamare.

Diagnosticul de SPM a fost stabilit în baza Criteriilor de Diagnostic (American College of Obstetricians Gynecologists și Royal College of Obstetricians Gynecologists, London)[1,7]. Tuturor pacientelor li s-a administrat COC Midiana (3DRSP/30EE) timp de 3 cicluri menstruale consecutive în regim 21/7 zile. Efectele adverse posibile au fost explicate pacientelor și acordul informat a fost obținut de la toate bolnavele.

Eficiența tratamentului a fost stabilită în baza analizei în dinamică a stării pacientelor prin estimarea indicilor subiectivi, obținuți din relatările pacientelor. Pentru determinarea manifestărilor clinice ale SPM și intensității lor am folosit chestionarul distresei menstruale (Menstrual Distress Questionnaire, MDQ) [5], care prezintă o scală de 8 componente și include 47 simptome. Îndeplinirea acestuia s-a efectuat în faza luteală a ciclului menstrual înainte de tratament și în ciclul III.

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată prin utilizarea programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc). Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Cu scopul determinării diferenței dintre valorile medii s-a utilizat testul t și testele neparametrice. Statistic semnificative erau considerate diferențele când  $p < 0,05$ .

**Rezultate și discuții.** În studiu au fost incluse 69 paciente cu vârsta medie  $30,44 \pm 3,98$  ani, ciclul menstrual regulat asociat cu simptome premenstruale, durata medie a ciclului fiind de  $29,13 \pm 0,99$  zile, durata sângerării menstruale –  $4,65 \pm 0,58$  zile. Caracteristicile generale ale participantelor în studiu sunt prezentate în tabelul 1.



Tabelul 1.

## Caracteristicile generale ale pacientelor.

Indicii	Valoare medie	Intervale variaționale
Vârsta, ani	30,44±3,98	18 – 42
Masa, kg	60,65±4,26	47 – 82
IMC, kg/m <sup>2</sup>	21,86±1,64	17 – 36
Paritatea, n/ Nulipare	24 (34,78)	
1-2 nașteri	42 (60,87)	
≥3	3 (4,35)	
Menarha, (ani)	12,89±0,87	11 – 16
Ciclu menstrual, zile		
Durata	29,13±0,99	26 – 32
Menstruația	4,65±0,58	3 – 6
Contracepția folosită anterior studiului		
Nu	11 (15,95%)	
Metode de barieră	29 (42%)	
DIU	11 (15,95%)	
Alte	18 (26,1%)	
Fumat	21 (30,43%)	

Condițiile de lucru și de trai ale pacientelor sunt satisfăcătoare. Analiza patologiilor extragenitale suportate nu a depistat boli cronice și/sau patologii, care necesită administrare continuă a unor medicamente.

Durata medie a patologiei (SPM) a fost de 6,6±1,45 ani. Simptomele apar cu 5-10 zile înainte de menstruație și dispar în 1-2 zile de la începutul menstruației, durata medie a perioadei simptomatice a constituit 7,69±0,62 zile/lună. Simptomele cel mai des întâlnite sunt: tensiune și dureri în glandele mamare (84,05%), dureri pelvine și abdominale (75,36%), dureri de altă localizare (68,11%), dureri de cap (37,68%), indispoziție (78,26%), fatigabilitate, oboseală (81,15%), edeme (56,52%).

Analiza datelor obținute a demonstrat că tratamentul aplicat a redus semnificativ frecvența, durata și intensitatea simptomelor premenstruale. Dinamica manifestărilor premenstruale este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2.

## Dinamica manifestărilor premenstruale (%).

Simptome	Inițial (până la tratament)	Tratament	
		Luna I	Luna III
Nervozitate, tensiune, iritabilitate	71,0	50,72**	26,08**
Indispoziție, dispoziție instabilă	78,26	52,17***	24,63***
Anxietate, neliniște	81,15	39,13***	14,49***
Depresie	65,21	33,3***	13,04***
Insomnie/somnolență	50,72	26,08***	15,94*
Plâns	30,43	20,28*	14,49*

Confuzie, dereglări de concentrare la ceva	62,31	34,78***	15,94**
Oboseală	81,15	37,68***	13,04***
Dureri de cap	37,68	20,28*	11,59*
Tensiune sau dureri în glandele mamare	84,05	55,07***	26,08***
Dureri pelvine	75,36	44,92***	17,39***
Alte dureri	68,11	39,13***	14,49***
Crește pofta de mâncare	57,97	31,88**	8,69***
Adaos ponderal	37,68	21,73*	7,24**
Edeme	56,52	31,88**	10,14***
Bufeuri de căldură	49,27	29,0*	11,6**
Bătăi la inimă	39,13	20,28**	13,04*
Amețeli	44,92	23,18**	15,94*

\* - diferența între indicatorii inițiali și în dinamică pe fond de tratament.

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Evaluarea simptomelor premenstruale (MDQ) înainte și după tratament a demonstrat dinamică pozitivă statistic semnificativă la compartimentul „manifestări algice”, „retenție de lichid” și îmbunătățire considerabilă a stării pacientei. Este de menționat că indicatorul mediu al criteriilor evaluate a fost mai mult de 4, ceea ce indică intensitatea medie sau pronunțată a simptomelor clinice. Dinamica simptomelor premenstruale conform chestionarului distresei menstruale este prezentată în tabelul 3.

Tabel 3.

## Dinamica simptomelor premenstruale conform chestionarului distresei menstruale (MDQ).

Scala MDQ	Inițial (până la tratament)	Luna III
Manifestări dolore	8,97±0,9	3,94±0,86***
Dereglări de concentrare	6,23±0,97	3,31±0,52**
Schimbări de comportament	6,1±0,97	3,37±0,54*
Reacții vegetative	5,11±0,95	2,59±0,79*
Retenția de lichid	6,24 ± 1,2	1,66±0,81***
Reacții afective	9,36±1,31	4,53±0,69**
Capacitate	4,94 ± 0,91	3,68±0,6
Control	6,44 ± 0,93	1,79±0,91***

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

În general, frecvența și intensitatea simptomelor premenstruale s-a redus la 82,1% paciente și 79,7% paciente au apreciat tratamentul ca reușit. Eficacitatea COC Midiana este mai semnificativă comparativ cu alte preparate similare datorită proprietăților drospire-

nonului. Rezultatele a numeroase studii au demonstrat că COC care conțin drospirenon reduc considerabil numărul de simptome premenstruale legate de retenția de lichid, simptomele doliore și afective [2,3,8,9].

COC Midiana este bine tolerat având reacții adverse minime. Dintre reacțiile adverse raportate cele mai frecvente sunt: durerea de cap – 9 (13,04%) paciente, grețuri – 8 (11,6%) paciente, tensiune și dureri în glandele mamare – 5 (7,24%), intensitatea simptomelor fiind ușoară în majoritatea cazurilor. Incidența și tipul reacțiilor adverse constatate de noi sunt comparabile cu datele raportate referitor la alte COC microdozate.

#### Concluzii.

1. Rezultatul studiului dat confirmă faptul că, COC care conține drospirenon este bine tolerat și ameliorază semnificativ simptomele premenstruale.

2. COC Midiana (3DRSP/30EE) este nu doar un contraceptiv, ci și un medicament eficient pentru prevenirea și tratamentul simptomelor premenstruale.

3. Pentru pacientele cu sindrom premenstrual moderat COC, care conține drospirenon poate fi considerat ca o metodă de contracepție de elecție, date fiind eficacitatea contraceptivă înaltă și reducerea simptomelor premenstruale.

#### Bibliografie

1. ACOG Practice Bulletin. Premenstrual syndrome. Washington (DC): American College of Obstetricians Gynecologists, 2000. (7)

2. Borges L.E., Andrade R.P et al. Effect of a combination ethinylestradiol 30 µg and drospirenon 3 mg on tolerance,

general well-being and fluid-retention symptoms in women with premenstrual disorders requesting contraception. *Contraception*, 74 (2006), 446-450.

3. Brown C., Ling F., Wan J. A new monophasic contraception containing drospirenone: effect of perimenstrual symptoms. *J Reprod Med*, 2002, 47, 14-22.

4. Faustino R. Perez-Lopez. Clinical experiences with drospirenone: From reproductive to postmenopausal years. *Maturitas*, 60 (2008), 78-91.

5. Moos R.H.. The development of a menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med*, 1968.

6. Rapkin A.J., Akopians A.L. Pathophysiology of premenstrual dysphoric disorder. *Menopause International*, 2012, 18, 52-59.

7. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). Management of Premenstrual Syndrome. Green-Top Guideline, No.48, Dec, 2007. (8)

8. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Пролонгированный прием комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в лечении предменструального синдрома.

9. Кузнецова И.В. Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированных оральных противозачаточных средств, содержащих дроспиренон. *Гинекология*, №3, т.13, 2011.

10. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А.. Предменструальный синдром. *Гинекология*, №6, т12, 2010.

11. Торчинов А.М., Барденштейн Л.М., Полухова Е.В., Фириченко В.И.. Предменструальный синдром (вопросы патогенеза, клинической картины и лечения. *Гинекология*, №2, т12, 2010.

Recepționat 20.09.2013

© Aliona Velciu, Maria Timoșco

Aliona Velciu, Maria Timoșco

### STAREA SĂNĂTĂȚII ȘI MICROBIOCENOZEI INTESTINALE LA COPII DE VÂRSTĂ POSTNATALĂ TIMPURIE ÎN DEPENDENȚĂ DE MODUL DE ALIMENTARE

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

(director-conferențiar cercetător, dr. biol. Valentina Ciochină)

#### SUMMARY

THE STATUS HEALTH AND THE INTESTINAL MICROBIOCENOZIS BY CHILDREN'S OF THE EARLY SAME AGE IN INDEPENDENCE OF TYPE REARING MACROORGANISMS

**Key-words:** status health, intestinal microbiocenosis, independence, type rearing, diarrhea.

**Background:** On the basis of investigations obtained results to be proved what the status health and the quantitative composition of intestinal microbiocenosis by children's of the early same age turn up in the full independence of type rearing. The artificial alimentation to be promoted the rise of intestinal disbiosis with 100,0% and diarrhea with 80, 60 and 40% children's in conformably 7, 30 and 60-days age. What to appear the basis for rise breaches in state of his health what to demand the specific approach for his improvement.



**Material and methods:** Research the intestinal content collected from children's for 0 under 60 day. Was determined: the quantitative composition of intestinal microbiocenosis of the early same age turn up in the full independence of type rearing.

To us the classical bacteriological methods and nutrient medium agarizate elected for each genera of bacteria.

**Results:** To be demonstrated what the artificial alimentary to promoted the rise of intestinal disbiosis with 100,0% and diarrhea with 80, 60 and 40% children 's in conformably 7, 30 and 60-days age.

**Concluzion:** The artificial alimentary tip rearing with 100,0% to examined children 's to bring at development of intestinal disbiosis, to be pronounced in lowering the level of obligatory and optional microbes.

To be establish what the status health in early age (0-60-day) always depend on the type rearing. The negative changes to be confirm the present of state intestinal disbiosis and symptoms of diarrhaea.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ВСКАРМЛИВАНИЯ

**Ключевые слова:** состояние здоровья, кишечный микробиоценоз, зависимость, тип вскармливания.

**Актуальность:** На основе полученных результатов исследований доказано, что состояние здоровья и количественный состав кишечного микробиоценоза у детей в раннем постнатальном возрасте находится в полной зависимости от типа вскармливания. Искусственное питание способствовало возникновению дисбиоза кишечника у 100,0% и кишечных расстройств у 80, 60 и 40% детей, соответственно 7, 30 и 60 - дневного возраста. Это явилось основой для возникновения нарушений в состоянии их здоровья, которые требовали специфического подхода для его улучшения.

**Материал и методы исследований:** Изучено кишечное содержимое кишечника собранное от детей, которые в течение 60 дней после рождения получали натуральное и искусственное питание. Был определен количественный состав кишечного микробиоценоза в зависимости от типа вскармливания.

Использованы классические бактериологические методы и агаризованные питательные среды, элективные для каждого вида бактерий.

**Результаты:** Показано, что искусственное вскармливание способствовало возникновению дисбиоза кишечника у 100,0% и кишечных расстройств у 80, 60 и 40% детей, соответственно в 7, 30 и 60-дневном возрасте.

**Выводы:** Искусственный тип вскармливания у 100,0% исследованных детей привел к развитию дисбактериоза кишечника, выраженного снижением уровня облигатной и увеличением факультативной микрофлоры. Установлено, что состояние здоровья в раннем возрасте (0-60 дней) всегда зависит от типа вскармливания. Отрицательные изменения подтверждены наличием состояния дисбактериоза и симптомов желудочно-кишечных расстройств.

**Introducere.** Actualmente se consideră că bacteriocenoza intestinală se află în stare de eubioză sau de echilibru ecologic microbial numai în cazul existenței componenteі ei cantitative corespunzătoare nivelului fiziologic al fiecărui reprezentant al florei microbiene intestinale. Schimbările negative ale acesteia (scăderea valorii numerice a microorganismelor din genurile obligative: Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides etc. și mărirea numărului celor din genurile facultative: Escherichia, Streptococcus, Staphylococcus etc.) sunt caracteristice stării de disbioză sau de dismicrobism intestinal [6, 3, 8, 9, 16, 17-20].

Informația bibliografică din domeniu atrage atenția cercetătorilor asupra necesității stringente de menținere a florei microbiene intestinale la nivel optimal, deoarece numai în asemenea caz poate fi menținută sănătatea [1, 8, 9, 12, 14, 15], inclusiv imunitatea optimă [2, 17, 5, 6, 7].

La prima vedere majoritatea copiilor nou-născuți sunt practic sănătoși sau au statusul fiziologic normal, însă după inițierea procesului de alăptare acești copii se diferențiază în două categorii. Prima categorie include

subiecți alimentați cu laptele mamei, sau în mod natural, iar a doua – copii care primesc alimentație artificială. Ultimii sunt născuți de mame care nu dispun de lapte sau suferă de anumite maladii, inclusiv, de boli infecțioase.

În lucrările noastre precedente am evidențiat diverse dereglări ce survin în statusul funcțional al copiilor și miorobiocenozei intestinale în cazul influenței asupra organismului lor a diversilor factori nefavorabili ai mediului ambiant [3, 4, 10, 11, 13, 15].

Cele expuse au argumentat scopul prezentelor investigații, care constă în aprecierea stării sănătății și nivelului cantitativ al unor reprezentanți ai miorobiocenozei intestinale la copii în perioada postnatală timpurie în raport de modul de alimentare (natural sau artificial).

**Materiale și metode de cercetare.** Pentru atingerea scopului studiile s-au realizat la copii de la naștere (0) până la vârsta de 60 zile. în două serii de cercetări. Prima serie a decurs în condiții de maternitate, iar a doua – de domiciliu. Fiecare serie a inclus copii divizați în câte două loturi egale. Copiii din primul lot au fost alimentați în mod natural (alăptați de mamele lor), iar cei din al doilea – în mod artificial.



Starea sănătății a fost apreciată clinic (lipsa sau prezența simptomelor de disfuncții intestinale diareice) și investigațional (lipsa sau prezența dereglărilor echilibrului ecologic al reprezentanților microbieni intestinali determinați).

Pe parcursul procesului investigațional de la copii s-au colectat mostre de conținut intestinal, care s-au diluat de la 10-1 până la 10-9. Inocularea acestora s-a efectuat pe medii nutritive electiv pentru fiecare gen de bacterii nominalizate cu incubarea lor în condiții aerobe și anaerobe timp de 24-72 ore la temperatura de  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

Rezultatele s-au obținut în baza indicilor cantitativi ai unor reprezentanți microbieni intestinali în mod comparativ cu considerația deosebirii lor procentuale între loturi, utilizând cantitatea de colonii de microorganisme crescute pe medii nutritive agarizate înmulțit la numărul diluției și exprimate în logaritmi zecimali [3]. Deci, utilizând metode microbiologice clasice, s-a determinat nivelul cantitativ al microorganismelor din genurile obligative (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*) și facultative (*Escherichia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Candida* și familia *Streptococcaceae*) ale tubului digestiv.

**Rezultate și discuții.** Inițial copiii s-au aflat în condiții de maternitate (din momentul nașterii până la vârsta de 5 zile). Rezultatele obținute în urma cercetărilor conținutului intestinal (rectal) al copiilor de vârsta 1-5 zile aflați în asemenea condiții sunt relatate în tabelul 1. Datele tabelului denotă că flora microbială intestinală a copiilor alăptați de către mamele lor la vârsta de o zi a fost reprezentată predominant de bacterii din genurile obligative *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Bacteroides*. Cantitatea acestora a atins nivelul respectiv de  $7,62 \pm 0,12$ ;  $6,61 \pm 0,10$  și  $6,59 \pm 0,09$  lg de celule microbiene la 1g de conținut intestinal. În același timp numărul microorganismelor din genurile facultative (*Escherichia*) și al familiei *Streptococcaceae*, respectiv, constituia  $5,63 \pm 0,14$  și  $4,66 \pm 0,11$  lg zecimali de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, iar cele din genurile *Proteus*; *Clostridium* și *Candida* nu se evidențiau.

**Genurile de microorganisme:** 1–*Bifidobacterium*; 2–*Lactobacillus*; 3–*Escherichia*; 4–*Streptococcaceae*; 5– *Bacteroides*; 6–*Proteus*; 7–*Clostridium*; 8–*Candida*.

Concomitent s-a observat că la copiii alimentați artificial procesul de constituire a bacteriocenozei intestinale se deosebea esențial de cel al copiilor alimentați natural. La aceștia bifidobacteriile și bacteriozii nu s-au depistat, iar lactobacilii erau prezenți într-o cantitate diminuată (cu 80,78%), alcătuind numai 1,27 lg de celule microbiene la 1g de conținut intestinal. Pe fundalul alimentației artificiale s-a evidențiat și o cantitate sporită de reprezentanți din genul *Escherichia* (cu 55,95%), precum și ai familiei *Streptococcaceae* (cu 62,23%). La acești copiii au fost evidențiate suplimentar și microorganisme din genurile condițio-

**Indicii cantitativi ai unor reprezentanți microbieni intestinali obținuți la copii nou-născuți cu divers mod de alimentare și aflați în condiții de maternitate.**

Lotul	Genurile de microorganisme	Cantitatea de celule microbiene la 1 g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (lg)		Deosebirea față de mator, %
		Vârsta, zile		
		1	5	
I	1	$7,62 \pm 0,12$	$10,48 \pm 0,13$	
	2	$6,61 \pm 0,10$	$9,43 \pm 0,14$	
	3	$5,63 \pm 0,14$	$8,74 \pm 0,11$	
	4	$4,66 \pm 0,11$	$8,52 \pm 0,12$	
	5	$6,59 \pm 0,09$	$9,59 \pm 0,14$	
	6	0	$5,26 \pm 0,17$	
	7	0	0	
	8	0	0	
II	1	0	$8,17 \pm 0,14^{**}$	>22,04
	2	$1,27 \pm 0,08$	$7,23 \pm 0,11^*$	>23,32
	3	$8,78 \pm 0,16$	$9,63 \pm 0,15^*$	<10,18
	4	$7,56 \pm 0,12$	$9,47 \pm 0,16^*$	<11,15
	5	0	$7,32 \pm 0,10^{**}$	>23,67
	6	$3,17 \pm 0,10$	$8,07 \pm 0,12^{**}$	<53,42
	7	$2,27 \pm 0,08$	$4,47 \pm 0,10^*$	<100,00
	8	$1,11 \pm 0,06$	$2,87 \pm 0,08^*$	<100,00

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

Notă: Lotul I – alimentați în mod natural; II – alimentați în mod artificial.

nal-patogene (*Proteus*, *Clostridium* și *Candida*), care au atins nivelul cantitativ, respectiv, de  $3,17 \pm 0,10$ ;  $2,27 \pm 0,08$  și  $1,11 \pm 0,06$  lg zecimali de celule microbiene la 1g de conținut intestinal.

Astfel, rezultatul studiilor în condiții de maternitate sugerează că alimentația artificială a contribuit la tergiversarea perceptibilă a procesului de colonizare a tubului digestiv cu bacterii din genurile obligative (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Bacteroides*).

Continuarea studiilor în condițiile menționate a evidențiat că indicii calitativi și cantitativi ai microflorei intestinale a copiilor din primul lot (alăptați de către mame) la vârsta de 5 zile, în majoritate corespundeau organismului matur, iar la cei din lotul doi (alimentați în mod artificial) cantitatea bifidobacteriilor, lactobacililor și bacteroizilor era mai scăzută (respectiv cu 22,04; 23,32% și 23,67%). În același timp au continuat să prevaleze indicii cantitativi ai microorganismelor din genurile facultative, însă cantitatea acestora a fost diversă. Dacă valoarea numerică a escherichiilor și streptococilor varia numai cu 10,18% și 11,15%, apoi a proteilor, clostridiilor și candidelor diferența era considerabilă (respectiv - cu 53,42; 100,00 și 100,00%).

E semnificativ și faptul că la copiii lotului II în timp de 5 zile după naștere s-au înregistrat 8 cazuri de disfuncții intestinale diareice, iar la cei din lotul I, numai 2. Astfel, s-a confirmat faptul că starea sănătății copiilor din lotul II era dereglată și se caracteriza prin dismicrobism (100,00%) și disfuncții intestinale diareice (80,00%).

Rezultatele obținute în condiții de maternitate (prima serie de studii) au determinat necesitatea continuării cercetărilor la copiii în cauză în condiții de domiciliu – seria a doua.

De la copii de vârsta 7, 30 și 60 zile s-au colectat mostre de conținut intestinal (rectal), din care au fost evidențiate indicii calitativi și cantitativi ai microbi-

oenozei intestinale, cu referire atât la reprezentanții nominalizați anterior, cât și la cei din genul *Staphylococcus*. Pe parcursul perioadei investigaționale s-au înregistrat observații și asupra stării sănătății copiilor.

Rezultatele studiului reprezentanților microbieni intestinali la subiecții în cauză sunt incluse în tabelul 2.

Tabelul 2

**Indicii cantitativi ai unor reprezentanți microbieni intestinali, obținuți de la copiii sugari cu divers mod de alimentare în condiții de domiciliu.**

Lot	Micro-organismele	Cantitatea de celule microbiene la 1 g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (lg)			Diferența față de martor, %		
		Vârsta, zile			Zile		
		7	30	60	7	30	60
I	1	10,75±0,16	11,32±0,14	11,72±0,16			
	2	9,13±0,13	9,64±0,11	9,94±0,10			
	3	6,18±0,10	5,88±0,12	5,54±0,11			
	4	6,04±0,14	5,67±0,10	5,41±0,13			
	5	8,65±0,12	9,11±0,13	9,50±0,11			
	6	0	0	0			
	7	1,80±0,06	1,54±0,05	0			
	8	0	0	0			
	9	0	0	0			
II	1	8,45±0,15**	8,77±0,14**	8,45±0,17**	>21,39	>22,52	27,90
	2	7,49±0,16*	7,68±0,15*	7,41±0,12*	>17,96	>20,33	25,45
	3	8,65±0,13*	8,90±0,16*	9,24±0,14*	<39,96	<51,36	66,78
	4	6,53±0,14*	6,77±0,13*	7,13±0,15*	< 8,11	<19,40	31,79
	5	7,43±0,15**	8,82±0,14**	8,54±0,16**	>14,10	> 3,18	10,10
	6	5,17±0,16**	6,25±0,17**	5,04±0,17**	<100,00	<100,00	100,00
	7	3,38±0,11*	4,90±0,12*	5,11±0,14*	<87,77	<118,18	100,00
	8	4,41±0,13*	4,17±0,11*	3,77±0,13*	<100,00	<100,00	100,00
	9	1,98±0,12*	1,41±0,13*	1,04±0,15*	<100,00	<100,00	100,00

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

Notă: Loturile sunt identice celor din tabelul 1.

Analizând datele tabelului 2 constatăm că modul artificial de alimentare a influențat negativ asupra procesului de multiplicare și dezvoltare a microorganismelor din genurile obligative (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Bacteroides*) la copiii în perioada postnatală timpurie (vârsta de până la 60 zile). Acest fapt s-a confirmat prin diferențele procentuale dintre nivelul cantitativ al bacteriilor din genurile determinate. La copiii cercetați ea s-a schimbat esențial în direcția negativă. Dacă la vârsta de 7 zile diferența cantitativă se caracteriza prin diminuarea valorii numerice a bifidobacteriilor și lactobacililor (respectiv cu 21,39 și 17,96%) și sporirea escherichiilor, strepto- și stafilococilor, proteilor, clostridiilor și candidelor (respectiv cu 39,96; 8,11; 87,77 și 100,00%), apoi în dinamica de vârstă (la 30 și 60 zile) această diferență s-a mărit.

**Genurile de microorganisme:** 1–*Bifidobacterium*; 2–*Lactobacillus*; 3–*Escherichia*; 4–familia *Streptococcaceae*; 5 – *Bacteroides*; 6–*Proteus*; 7–*Staphylococcus*; 8–*Clostridium*; 9–*Candida*.

Diminuarea indicilor cantitativi ai microorganismelor din genurile nominalizate a fost, respectiv egală cu 22,52; 20,33% și cu 27,90; 25,45%, iar sporirea

– cu 51,36; 19,40; 118,18; 100,00 și cu 66,78; 31,79 și 100,00%. Deci dismicrobismul intestinal a fost observat la 100,00% de copii alimentați în mod artificial, iar caracteristica lui numerică s-a modificat în direcția negativă și crescândă. Dacă în diferențele dintre loturi s-a așteptat o scădere, apoi s-a observat fenomenul invers, adică o creștere considerabilă a acesteia. Concomitent la copiii alimentați artificial, pe parcursul perioadei investigaționale, s-au înregistrat și simptome de disfuncții intestinale diareice la 60 și 40% de subiecți cu vârsta până la 30 și 60 zile. Aceste rezultate au confirmat faptul că starea sănătății copiilor din lotul II s-a înrăutățit pe fundalul alimentației artificiale.

E semnificativ faptul că la copiii alimentați în mod natural asemenea simptome nu s-au observat și bacteriocenoza intestinală până la vârsta de 60 de zile a fost în stare de eubioză (tab.1 și 2), pe când la cei alimentați în mod artificial aceasta a fost numai în stare de disbioză sau de dismicrobism. S-a așteptat normalizarea echilibrului microbial intestinal, dar pe parcursul a 60 zile restabilirea microbiocenozei intestinale nu s-a observat. La copiii lotului II a existat permanent riscul de îmbolnăvire cu maladii intestinale diareice de etiologie



bacteriană, de aceea ei au fost incluși în grupul de risc. Această măsură a fost determinată și de faptul că de la ei se izolau cu regularitate cauzanții provocatori ai dismicrobismului și maladiilor intestinale diareice (reprezentanți microbieni ai genurilor *Escherichia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* și *Candida*).

Cele relatate mai sus atenționează asupra faptului că alimentarea copiilor nou-născuți în mod artificial contribuie la sporirea riscului de apariție a patologiilor intestinale, iar în calitate de cauzanți provocatori ai acestora pot servi reprezentanții microbieni condițional patogeni din genurile *Escherichia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* și *Candida*, care se găsesc în mediul ambiant. Acest fapt impune necesitatea pregătirii minuțioasă a încăperilor destinate nașterii și întreținerii copiilor în perioada postnatală.

Așadar, s-a demonstrat în mod experimental că starea sănătății copiilor în perioada postnatală timpurie depinde în mod direct de felul alimentației. În cazul alimentației artificiale se declanșează modificarea negativă a nivelului cantitativ al reprezentanților microbieni intestinali principali, iar aceste schimbări sunt considerate ca factor determinant al stării sănătății [11].

#### Concluzii

1. Modul artificial de alimentare în perioada postnatală timpurie favorizează apariția și dezvoltarea dismicrobismului intestinal exprimat prin diminuarea indicilor cantitativi ai microorganismelor genurilor obligative (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Bacteroides*) și sporirea celor din genurile facultative (*Escherichia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* și *Candida*) la 100,0% din copiii examinați.

2. Starea sănătății copiilor în perioada postnatală timpurie (de la 0 până la 60 zile după naștere) depinde de modul de alimentare al lor, iar fenomenele negative sunt confirmate de prezența stării de dismicrobism și a simptomelor disfuncției intestinale diareice, care la copiii alimentați în mod artificial au constituit, respectiv, 100,0% și 80,0; 60,0 și 40,0%, iar la cei alimentați în mod natural –20, 0; 0 și 0% .

#### Bibliografie

1. Achour L., Nancey S., Moussata D. et al. Faecal bacterial mass and energetic losses in healthy humans and patients with a short bowel syndrome. //Eur. J. Clin. Nutr. – 2007. - 61(2):233-238.
2. Foligne B., Nutten S., Grangette C. et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. //World J Gastroenterol. – 2007. - 13(2):236-243.
3. Galețchi P., Rusu G., ș.a. Dismicrobismul intestinal la copii. Chișinău. - 2001. - 42 p.
4. Langhendries J.P. Early bacterial colonisation of the intestine: why it matters? //Arch Pediatr. - 2006 - 13(12):1526-1534.
5. Matsumoto M., Hara K., Benno Y. The influence of the immunostimulation by bacterial cell components derived from altered large intestinal microbiota on probiotic anti-inflammatory benefits. //FEMS Immunol. Med.

Microbiol. – 2007. - 49(3):387-390.

6. Matsuzaki T., Takagi A., Ikemura H. et al. Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. //J Nutr. - 2007. - 137(3 Suppl 2):798S-802S.
7. Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Gómez N. et al. The consumption of two new probiotic strains, *Lactobacillus gasserii* CECT 5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. //Int. Microbiol. – 2006. - 9(1):47-52.
8. Salminen S., Benno Y., De Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? //Asia Pac. J. Clin. Nutr. - 2006. - 15 (4):558-562.
9. Salminen S., Isolauri E., Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. // Chemotherapy. – 2004. – 41 (1) Suppl.: 5-15.
10. Timoșco M. Stresul și flora microbiană intestinală. Chișinău. - 2005. – 172p.
11. 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 scientointensiv al științei contemporane. Materialele conferinței internaționale 6-8 iulie 2011. CEI, IMB AȘM Chișinău - 2011. – P.111
12. 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.
13. Velciu A., Timoșco M., Sainsus N. Constituirea bacteriocenozei intestinale la copii în condiții de maternitate. //Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” Chișinău - 2004. - V.1.Ed.5. - P.508-512.
14. Velciu A., Timoșco M., Popanu L. Explorarea modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv.// Anale științifice ale USM, seria “Științe medicobiologice”. - 2006. - P. 80-84.
15. Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciocchină Valentina ș.a. Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. Recomandare metodică. Tipografia AȘM. ISBN 978-9975-62-298-1. Chișinău – 2011. – 40 p.
16. Westerbeek E.A., et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. // Clin. Nutr. - 2006. - 25 (3):361
17. Бондаренко В. М., Боев Б. В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. //Рос. ж. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998. - 8 (1): 66-70.
18. Леванова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Становление микрофлоры кишечника у детей первого года жизни. Ж. Микробиол. – 2001b. - 4: 47-50.
19. Николаева И. В., Бондаренко В.М., Анохин В. А. и др. Частота колонизации стафилококками кишечника у детей с явлениями дисбактериоза // Ж. Микробиол., Эпидемиол. Иммунол. - 2000. – 1: 17-21.
20. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Кондракова О.А., Затевалова А.А. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста. //Детские инфекции. - 2005. – Т.4. - №3:11-15

Recepționat 20.08.2013



L. Șaptefrați<sup>1</sup>, V. Mazuru<sup>2</sup>, V. David<sup>2</sup>, T. Globa<sup>2</sup>  
**TRANZIȚIA EPITELIO-MEZENCHIMALĂ ÎN NEOPLAZIA DE COL UTERIN**

*Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu” (1),*

*Laboratorul Morfologie, USMF „Nicolae Testemițanu” (2)*

*Chișinău, Republica Moldova*

**SUMMARY**

**EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN CERVICAL NEOPLASTIC**

**Keywords:** tumor cells, carcinoma, immunohistochemistry, cervix, epithelial-mesenchymal transition.

*In this work studied tissue taken using biopsy and cervical conization in patients with abnormal epithelial organ sites identified macroscopically. The lesions were classified as follows: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), microinvasive carcinoma (n = 10) and invasive carcinoma (n = 49). As a control (n = 5) were studied conization of the cervix intact (normal) histological. Immunohistochemical study was applied to the identification of epithelial cells and cells of mesenchymal origin. Epithelial cells were identified using polyclonal antibodies AE1/AE3 clone AE1/AE3, mesenchymal cells origin, respectively using anti-vimentin antibodies clone V9. In patients with microinvasive carcinoma and invasive carcinoma of the cervix in the area of infestation was found vimentin-expression and lack of expression on tumor cells AE1/AE3.*

**РЕЗЮМЕ**

**ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД В НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ**

**Ключевые слова:** опухолевые клетки, карцинома, иммуногистохимия, шейка матки, эпителиально-мезенхимальный переход.

*В настоящей работе были изучены ткани взятые при помощи прицельных биопсий и конизаций шейки матки у пациенток с патологическими участками эпителия органа, выявленных макроскопически. Поражения были классифицированы следующим образом: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), микроинвазивная карцинома (n=10) и инвазивная карцинома (n=49). В качестве контроля (n=5) были изучены конизации шейки матки с неизменной (нормальной) гистологической картиной. Было применено иммуногистохимическое исследование с идентификацией эпителиальных клеток и клеток мезенхимального происхождения. Эпителиальные клетки были выявлены при помощи поликлональных антител AE1/AE3 клон AE1/AE3, клетки мезенхимального происхождения – соответственно при помощи антител анти-виментина клон V9. У пациенток с микроинвазивной карциномой и инвазивной карциномой шейки матки в зоне инвазии была выявлена экспрессия виментина и отсутствие экспрессии AE1/AE3 опухолевых клеток.*

**Introducere.** Cancerul de col uterin până în prezent rămâne o problemă din punctul de vedere al particularităților lui biologice, factorilor moleculari de prognostic și terapie țintită. Incidența acestei tumore, mai ales când vorbim despre leziunile invazive, a fost redusă drastic în multe țări prin introducerea programelor de screening.

În pofida celor expuse, în literatura de specialitate există puține date despre markerii moleculari și valoarea lor predictivă în carcinomul de col uterin. Imunohistochimic, celulele carcinomului de col uterin pot fi identificate cu aceiași markeri ca și în CIN, fiind pozitive pentru CK13, dar și CK8 și CK18 [1]. În diagnosticul cancerului de col uterin este foarte util cocktailul de anticorpi policlonali pancitokeratina AE1/AE3. În acest tip de pancitokeratină, AE1 con-

ține CK1, CK2, CK4, CK5, CK6 și CK8, iar AE3 respectiv CK9, CK10, CK14, CK15, CK16 și CK19. Un astfel de cocktail de anticorpi este de o mare sensibilitate și largă specificitate, ceea ce permite confirmarea originii epiteliale a tumorii.

Imunohistochimic au fost investigați atât markeri ce confirmă diferențierea celulelor scuamoase cât și markeri corelați cu evoluția și prognosticul tumorilor. Drept markeri ai gradului de diferențiere al celulelor scuamoase neoplazice sunt utilizate citokeratinele și involucrina, expresia lor corelându-se în mare parte cu diferențierea celulară. Involucrina poate fi identificată în marea majoritate a carcinoamelor scuamoase [2]. CK cu greutate moleculară mare (4, 5, 6, 8, 13, 14, 16, 17, 18, 19) sunt pozitive în carcinoamele scuamoase keratinizate bine diferențiate, în timp ce carcinoamele

nekeratinizate exprimă CK 6, 14, 17, 19 și ocazional CK 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16 și 18 [2]. În acest context este clar că celulele carcinomului scuamos frank invaziv (CSFI) vor exprima pancitokeratina AE1/AE3.

Determinarea moleculelor de adeziune a demonstrat pierderea expresiei lor în formele agresive ale carcinoamelor cervicale. Mai multe studii au arătat pierderea expresiei E-cadherinelor în leziunile preinvazive și în carcinoamele scuamoase cervicale, dar semnificația acestui fenomen a rămas încă neclară [3]. Prezintă interes și expresia vimentinei de către celulele tumorale. Dacă celulele tumorale exprimă vimentina (proteina filamentelor intermediare ale celulelor de proveniență mezenchimală) avem argumente de a vorbi despre tranziția epitelio-mezenchimală a celulelor tumorale în carcinomul scuamocelular de col uterin.

**Material și metodă.** *Specimenele și procesarea primară.* În studiul prezent au fost prelevate și incluse biopsiile țintite din leziuni evidente macroscopic și piesele de conizație. Biopsiile au fost prelucrate după tehnica histologică uzuală, fixate în formalină și incluse în parafină.

*Histopatologie.* Din fiecare bloc au fost efectuate secțiuni în serii cu grosimea de 3 μm grosime. Secțiunile inițiale au fost colorate prin metoda hematoxilină-eozină pentru diagnosticul patologic și stabilirea gradului de diferențiere al tumorii. Leziunile au fost clasificate după cum urmează: CIN1 (cervical intraepithelial neoplasia) (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), carcinom microinvaziv (n=10) și carcinom invaziv (n=49). Cazurile control (n=5) au fost reprezentate de speciunile normale rezultate în urma procedurii de conizație. La subgrupele de carcinom microinvaziv și invaziv, gradul de diferențiere (G) a fost: G1 la 29 cazuri, G2 la 22 cazuri și G3 la 8 cazuri.

*Imunohistochimie.* Pentru evidențierea celulelor de proveniență mezenchimală secțiunile au fost incubate timp de 30 minute cu anticorpii primari anti-vimentină clona V9, DakoCytomation (Danemarca). Am folosit tehnica imunohistochimică avidin biotină cu utilizarea sistemului de lucru LSAB+. Drept control pozitiv intern au fost considerate celulele vimentin pozitive ale stromei conjunctive. Nucleii au fost colorați cu hematoxilină Lille modificată. Întreaga procedură imunohistochimică a fost executată cu ajutorul DakoCytomation Autostainer. Pentru evidențierea epiteliului colului uterin timp de 30 minute a fost aplicat anticorpii policlonal primar AE1/AE3 clona AE1/AE3, DakoCytomation (Danemarca). Drept control pozitiv intern a fost considerat imunomarcajul pozitiv al epiteliului stratificat al exocolului, dar și al epiteliului simplu columnar al endocolului. Examinarea microscopică și obținerea imaginilor s-a efectuat cu microscopul Nikon Eclipse E600, imaginile microscopice fiind capturate în formatul JPEG.

**Rezultate.** *Specificitatea AE1/AE3 și vimentinei.* În speciunile normale de col uterin produsul final al

reacției AE1/AE3 a fost exprimat difuz citoplasmatic la nivelul straturilor intermediar și superficial (moderat pozitiv) ale epiteliului stratificat scuamos. În fantele endocervixului produsul reacției era restricționat la nivelul polului bazal al epiteliului simplu columnar. Vimentina se exprima în celulele stromei conjunctive, dar și în endoteliul vaselor sangvine cu pattern citoplasmatic.

*Leziunile precursorale ale cervixului uterin.* Pe măsura sporirii severității CIN, expresia AE1/AE3 era mai pronunțată. Astfel, în CIN1 doar o parte din celulele epiteliale ale exocervixului exprimau difuz citoplasmatic markerul AE1/AE3, pentru ca în CIN2-3 toate straturile epiteliului să fie pozitive pentru acest imunomarcaj. În leziunile precursorale ale cervixului uterin expresia vimentinei de către celulele stromale nu a prezentat particularități.

*Carcinoamele microinvazive și invazive de col uterin.* În toate cazurile de carcinoame scuamocelulare microinvazive și invazive celulele tumorale exprimau markerul AE1/AE3 cu pattern difuz sau mixt. În carcinoamele microinvazive invazia se realiza sub formă de cordoane subțiri, care pătrundeau în stromă, sau sub formă de masă compactă infiltrativă. În cazul invaziei celulelor tumorale în fantele endocervixului, epiteliul acestuia exprima mai intens markerul AE1/AE3 pe tot teritoriul citoplasmei.

Remarcăm faptul că în aria de invazie a tumorii expresia AE1/AE3 avea un pattern focal. Noi am definit patternul focal drept cuiburi de celule tumorale pozitive printre straturile de celule tumorale, care nu exprimă sau exprimă slab markerul. Concomitent, în aceste cazuri, celulele tumorale exprimau vimentina. Expresia slabă a AE1/AE3 în ansamblu cu imunomarcajul pozitiv pentru vimentină de către aceste celule poate fi explicată prin pierderea fenotipului epitelial și achiziția fenotipului mezenchimal. În contrast, embolii vasculare de celule tumorale aveau un imunomarcaj intens pozitiv pentru AE1/AE3 și negativ pentru vimentină, caracteristic ariilor centrale ale tumorii.

**Discuții.** Markerul determinat de noi prin reacții imunohistochimice – pancitokeratina AE1/AE3, reprezintă un „coctail” de citokeratine în care AE1 include CK 1, 2, 4, 5, 6 și 8, iar AE3 cuprinde CK 9, 10, 14, 15, 16 și 19. Conform datelor obținute, expresia pancitokeratinei AE1/AE3 este mai pronunțată în leziunile preneoplazice severe ale colului uterin comparativ cu leziunile moderate sau cu epiteliul normal al exocervixului. Mai mult, expresia acestui marker (cu pattern difuz) în carcinoamele scuamocelulare microinvazive și invazive a fost pronunțată în toate cazurile. Se pare că amplificarea expresiei pancitokeratinei AE1/AE3 pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin se produce pe contul supraexpresiei CK 8/18, 19, dar mai ales a CK 5 [4]. Reieșind din aceste date, considerăm rațională și oportună utilizarea pancitokeratinei AE1/AE3



pentru diferențierea carcinomului scuamos cu celule fuziforme (carcinomul sarcomatoid) de tumorile de origine mezenchimală – leiomiom, fibrosarcom, rhabdomiom.

După cum am stabilit prin cercetarea electronoptică [5], invazia tumorală este însoțită de modificări morfologice ale celulelor canceroase: formarea microfaldurilor polimorfe sau sferice, pierderea polarizării epiteliale și adezia celulară la componentele proteolizate ale ECM. Astfel, celulele tumorale din zona ariei de invazie pierd fenotipul epitelial și achiziționează fenotipul mezenchimal. Mai mult, în paralel cu expresia pronunțată a pancytokeratinei AE1/AE3 de către celulele tumorale situate în „miezul tumorii” am observat expresia doar focală a acestui marker de către celulele maligne din aria de invazie a tumorii, aceste celule exprimă slab sau deloc pancytokeratina AE1/AE3. Acest lucru se produce în paralel cu sporirea numărului de celule vimentin pozitive și  $\alpha$ -SMA- pozitive în insulele tumorale din ariile de invazie [6]. Rezultatele noastre sunt confirmate de datele lui Lee M.Y. și colab. (2008) [7]. Astfel, există argumente suficiente de convingătoare de a vorbi despre tranziția epitelio-mezenchimală în cazul cancerului de col uterin. Are loc pierderea polarității de către celulele epiteliale neoplazice și transformarea lor în celule mobile mezenchimal-like, apte de a invade țesuturile locale și de a metastaza în organele secundare [8].

Tranziția epitelio-mezenchimală (EMT) reprezintă un proces morfogenetic în urma căruia celulele epiteliale neoplazice achiziționează fenotipul mezenchimal. Astfel, celulele epiteliale tumorale devin mobile, obțin abilitatea de invazie, de penetrare a patului vascular și de diseminare la distanță (de metastazare). La momentul actual, se cunoaște foarte puțin despre EMT în cancerul de col uterin. Conform opiniei lui Lee M.Y. și colab. (2008), fenomenul EMT în cancerul de col uterin se produce drept urmare a supraexpresiei receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) [7]. Activarea acestui receptor de către liganzii săi sporește transcripția factorului Snail (inhibitorul transcripției E-cadherinei) și acumularea acestuia în nucleu. Drept urmare, este inhibată expresia E-cadherinei și indusă expresia vimentinei. Dacă această ipoteză este veridică, devine clar că blocarea activității și/sau expresiei EGFR ar fi o țintă terapeutică de perspectivă în vederea stopării progresiei cancerului de col uterin.

După cum am menționat mai sus, doar celulele tumorale din ariile de invazie a tumorii exprimau vimentina. Astfel, emitem ipoteza că fenotip mezenchimal au doar celulele tumorale din aceste arii (frontul de invazie al tumorii). Aceste celule fac parte din subclona celulelor ghid, restul celulelor tumorale vor exprima markeri epiteliali.

## Concluzii

1. Pe măsura sporirii severității CIN, expresia AE1/AE3 este mai pronunțată. Astfel, în CIN 1 doar o parte din celulele epiteliale ale exocervixului exprimă difuz citoplasmatic markerul AE1/AE3, pentru ca în CIN 2-3 toate straturile epitelului să fie pozitive pentru acest imunomarcaj.

2. Expresia uniformă a markerului AE1/AE3, indiferent de tipul histopatologic al cancerului, este utilă pentru diferențierea carcinomului scuamos cu celule fusiforme (carcinomul sarcomatoid) de tumorile de origine mezenchimală – leiomiom, fibrosarcom, melanom desmoplazic.

3. În ariile de invazie a tumorii celulele tumorale nu exprimă sau exprimă slab markerul AE1/AE3. În schimb, celulele tumorale din ariile vizate exprimă în majoritatea cazurilor (59,7%) vimentina.

## Bibliografie

1. **Simionescu C. și al.** Patologia colului uterin. Craiova: Med. Univ., 2009, 430p.

2. **Smedts F. et al.** Keratinexpression in cervical cancer. In: Am J Pathol. 1992, vol. 141, nr. 2, p. 497-511.

3. **Branca M. et al.** HPV-Pathogen ISS Study Group. Down-regulation of E-cadherin is closely associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but not with high-risk human papillomavirus (HPV) or disease outcome in cervical cancer. In: Eur J Gynaecol Oncol. 2006, vol. 27, nr. 3, p. 215-223.

4. **Moll R., Divo M., Langbein L.** The human keratins: biology and pathology. In: Histochem Cell Biol. 2008, vol. 129, nr. 6, p. 705-733.

5. **Șaptefrați L., Iakovleva I., Cernii A., Cernii T.** Particularitățile electronomicroscopice ale stromei conjunctive și ale joncțiunii epitelio-stromale în neoplaziile colului uterin. În: Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Simpozion național dedicat memoriei profesorului I. V. Bohman. Chișinău, 2008, p. 48-50.

6. **Șaptefrați L., Cernii A., Mazuru V.** Expresia actinei mușchiului neted alfa (A SMA) în neoplazia de col uterin. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2010, nr. 4 (27), p. 66-70.

7. **Lee M.Y. et al.** Epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer: correlation with tumor progression, epidermal growth factor receptor over expression, and snail up-regulation. In: Clin Cancer Res. 2008, vol. 14, nr. 15, p. 4743-4750. (133)

8. **Cernii A., Iacovlev I., Bogdanscaia N., Cernii T., Doicov N., Chemencedji I., Caraman I., Șaptefrați L.** Tranziția epitelio-mezenchimală în carcinoame: date proprii și din literatură. În: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Chișinău, 2011, vol.1 (1), p. 83-90.

Recepționat 10.10.2013

P. Stratulat, Tatiana Carauș, Ala Curteanu  
**EVALUAREA PROGRESULUI ÎN IMPLEMENTAREA PROIECTELOR DE ÎMBUNĂTĂȚIRE A CALITĂȚII**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE PROGRESS IN IMPLEMENTING THE QUALITY IMPROVEMENT PROJECTS

*Directions of the Moldovan-Swiss Perinatal Project in quality management include implementation of the quality management concept at institutional level. Starting with 2011, 16 quality projects focused on quality improvement were implemented within this component. Progress in implementing quality improvement projects has been noticed in all institutions, all project activities were implemented and the monitoring of proposed indicators is ongoing. The purpose of these projects is to increase human capacity of the institution to define and fix problems by using QM means.*

*The article includes progresses of the projects implemented by the team from Perinatal Center of the nr. 1 Municipal Hospital: Improving collaboration between obstetrician and neonatologist at prenatal stage with reference to pregnant women at perinatal risk; Interesting trainings for better medical services and Improving quality of obstetric and neonatal care by elaborating institutional protocols and protocols at working place for obstetricians, neonatologists, midwives and nurses, as well as by the teams from Perinatal Centers from Balti, Cahul, Orhei, Ciadir Lunga, Edineti Hincescti, Soroca and Ungheni.*

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПРОГРЕССА ВНЕДРЕНИЯ ПРОЕКТОВ ПО УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА

*Некоторые направления компонента молдо-швейцарского проекта перинатальной медицины по Управлению Качеством включают реализацию концепции управления качеством на институциональном уровне. С 2011 года в рамках данной компоненты были реализованы 16 проектов, направленных на повышение качества. Во всех учреждениях был отмечен прогресс в реализации проектов по улучшению качества, все проектные мероприятия были реализованы, а мониторинг предложенных показателей продолжается. Целью данных проектов является повышение кадрового потенциала учреждения для определения и решения проблем с помощью инструментов Управления Качеством.*

*Статья описывает прогрессы проектов, реализуемых командой Перинатального Центра Городской Клинической Больницы № 1: Улучшение сотрудничества между врачом акушером-гинекологом и неонатологом на пренатальной стадии со ссылкой на беременных женщин из категории перинатального риска; Интересное Обучение для предоставления медицинских услуг более высокого качества и Повышения качества акушерской и неонатальной помощи путем разработки институциональных протоколов и протоколов по месту работы для акушеров, неонатологов, акушерок и медсестер, а также прогрессы проектов, реализуемых командами Перинатальных Центров из городов Бэлць, Кахул, Орхей, Чадыр Лунга, Единец, Хынчешть, Сорока и Унгень.*

Experiența în îmbunătățirea calității acumulată pe parcursul mai multor ani în domeniul perinatologiei în Republica Moldova s-a concentrat pe utilizarea unor instrumente ale calității (ghiduri clinice, matricea Babies, auditul deceselor perinatale și altele) și a condus la necesitatea unei abordări de management (al calității) la nivel de instituție/spital, acolo unde pot fi evaluate mai îndeaproape nevoile părților interesate și unde se poate răspunde personalizat acestor nevoi.

Scopul Managementului Calității (MC) este de a contribui la creșterea calității îngrijirilor medicale oferite prin evaluarea permanentă a nevoilor pacienților (și a tuturor părților interesate) și la implementa-

rea măsurilor prin care să se răspundă pozitiv acestor nevoi.

Printre direcțiile proiectului moldo-elvețian de perinatologie în Managementul calității, în acest articol vom aborda aspectul de implementare a conceptului de management al calității la nivel instituțional. Vom recapitula progresul implementării proiectelor instituționale bazate pe MC în centrele de perinatologie din republică. Pentru îndeplinirea acestei sarcini au fost create echipe ale calității la nivelul centrelor de perinatologie și au fost desfășurate seminare de instruire și întâlniri de lucru pentru membrii echipelor calității.

Începând cu anul 2011, în cadrul componenteii de



calitate au fost implementate 16 proiecte de calitate axate pe îmbunătățirea calității. În toate instituțiile se observă progresul în implementarea proiectelor de îmbunătățire a calității, toate activitățile proiectului au fost puse în aplicare, iar monitoringul indicatorilor propuși este în curs de desfășurare.

Proiectele bazate pe managementul calității prezintă încercări de a mobiliza întregul colectiv al instituției medicale sau echipelor unor secții clinice pentru a realiza, în comun cu administrația spitalelor și reprezentanții altor servicii, măsuri concrete privind ameliorarea calității serviciilor medicale. Scopul acestor proiecte este de a crește capacitățile umane din

instituție, de a defini și a rezolva problemele existente prin utilizarea mijloacelor MC.

Echipa locală de calitate de la **Centrul de Perinatologie al Spitalului Municipal nr.1** a implementat și continuă implementarea următoarelor trei proiecte de calitate.

#### **PROIECTUL 1: Ameliorarea colaborării între Obstetrician și Neonatolog la etapa prenatală, cu referire la gravidele din grupul de risc perinatal**

Grupul de lucru a elaborat criteriile de consult comun al specialiștilor Obstetrician și Neonatolog la etapa prenatală pentru femeile din grupul de risc, care au fost aprobate la Consiliul de Calitate al Spitalului.

### **CRITERII CLINICE de examinare a cazului în echipă**

<b>Entitatea nozologică / situația clinică</b>	<b>Riscuri pentru nou-născut</b>
<b>Operația cezariană planică</b>	Retenția de absorbție a lichidului alveolar, care poate provoca simptome de tahipnee tranzitorie a nou-născutului. În cazul anesteziei generale – riscul depresiei medicamentoase cardio-respiratorie.
<b>Nașterea prematură/Sarcina Gemelara</b>	Maladia membranelor hialine, bronhodisplasie pulmonară, retinopatie, hemoragiile cerebrale, sepsis legat de imaturitatea imunologică, icter neonatal, iar în special pentru prematurii la limita viabilității (24-26 SG) – sechele neurologice grave.
<b>Risc de conflict ABO sau Rh incompatibilitate</b>	Boala hemolitică a nou-născutului, hidrops fetal.
<b>Malformațiile congenitale</b>	Intervenție chirurgicală precoce.
<b>RDIU</b>	Hipoglicemie, infecție intrauterină manifestată postnatal.
<b>Gravida HIV+</b>	Interzicerea alimentației la sân, ARV terapia de lungă durată.
<b>Gravida HBsAg+</b>	Vaccinarea înainte de alăptare – cu referire în special la familiile din anumite confesiuni care refuză vaccinările.
<b>Preeclampsia</b>	Trombocitopenie.
<b>Diabetul zaharat matern</b>	Fetopatie diabetică, hipoglicemie.
<b>Maladiile tiroidei</b>	Hipo/hipertiroidie congenitală a nou-născutului, necesită supravegherea și administrarea la timp a medicației adecvate
<b>Placenta praevia</b>	Naștere prin operație cezariană, RDIU, hipovolemie în caz de hemoragie maternă.

În afară de criterii, a mai fost elaborată diagrama de flux de consultare comună a ambilor specialiști la etapa prenatală a femeilor din grupul de risc (fig. 1).

A fost efectuată o analiză în baza documentației medicale a 152 cazuri identificate pentru grupul de risc perinatal, constatându-se următoarele:

a) Preponderența conlucrării în echipă cu medicii specialiști din specialitățile: *interne, oftalmologie, endocrinologie, neurologie, chirurgie, anesteziologie* în 70% cazuri.

b) Examinarea, consilierea și elaborarea planului de conduită în echipă a avut loc în primele 24 ore de la internarea gravidei.

c) Preponderent consultul comun este efectuat în intervalul 9:00 – 15:00 (cu implicarea șefilor de secție).

A fost evaluată satisfacția pacientelor în urma îngrijirilor primite prenatal (examinarea în comun a cazului clinic de către OG și neonatolog și criteriile de lucru în echipă), studiul a fost efectuat prin interviu telefonic, în total 45 paciente chestionate:

a) Sejurul în maternitate, în special cu referire la faptul că a fost consiliată în echipă – a fost apreciat cu calificativul 8,9 (scara 10 puncte).

b) În 66,6% cazuri mama a relevat că a fost prezent neonatologul la consultul comun prenatal, în 22,2% cazuri mamele au spus că a fost o persoană, dar nu au știut că este neonatologul și în 22,2% nu a fost prezent, drept cauză invocându-se: cezariană urgentă, eclampsia și decolarea de placenta.

Grupul de lucru a diseminat informația colectivului CP SCM nr.1.

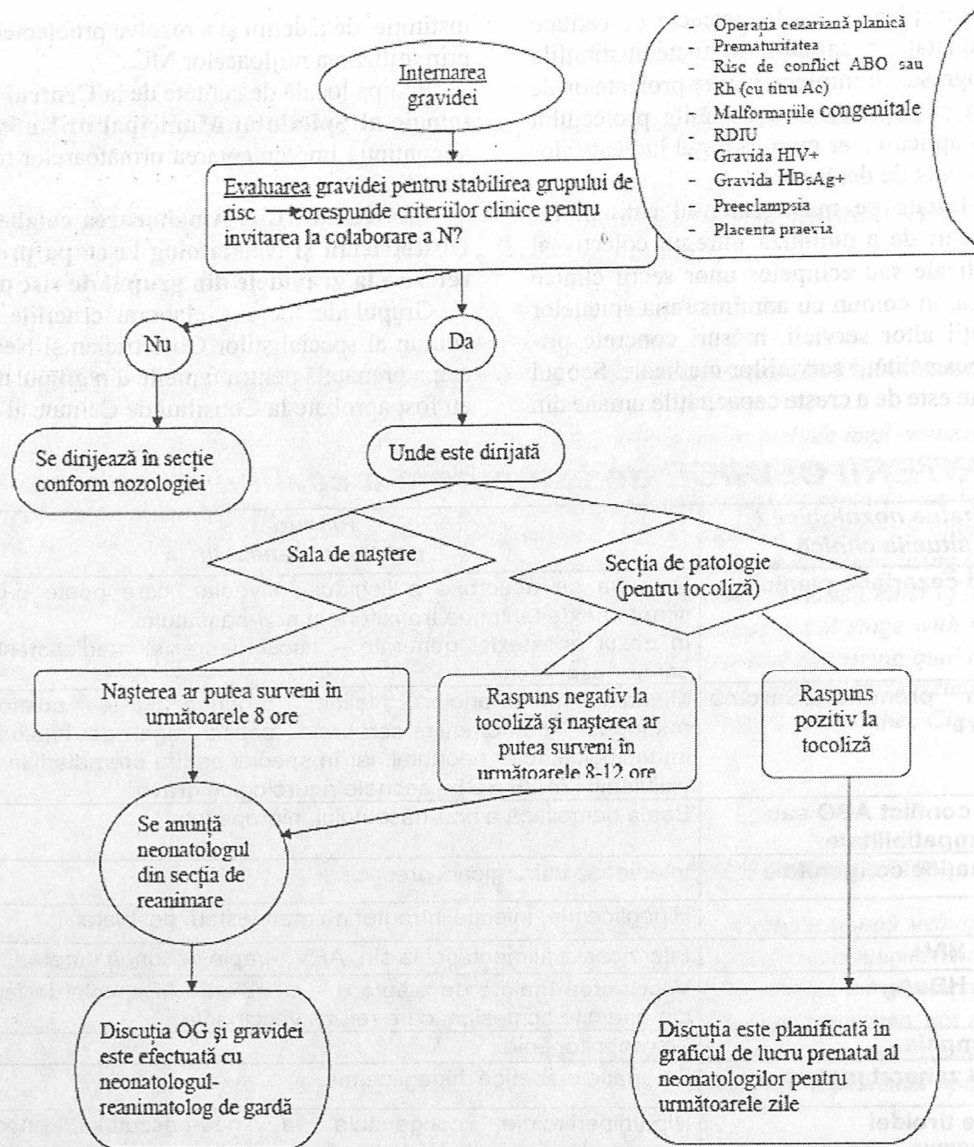


Figura 1

**PROIECTUL 2: Instruiri interesante pentru serviciile medicale de o calitate mai bună**

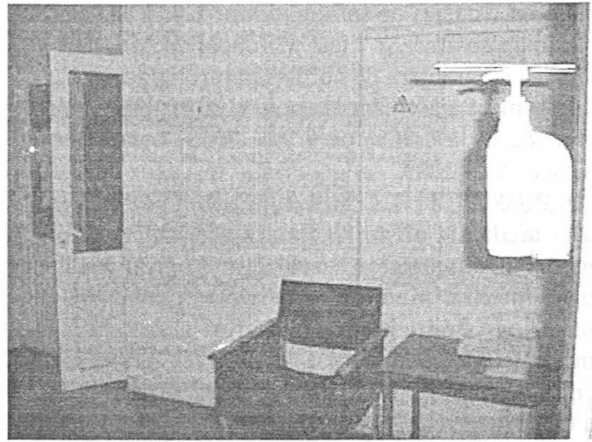
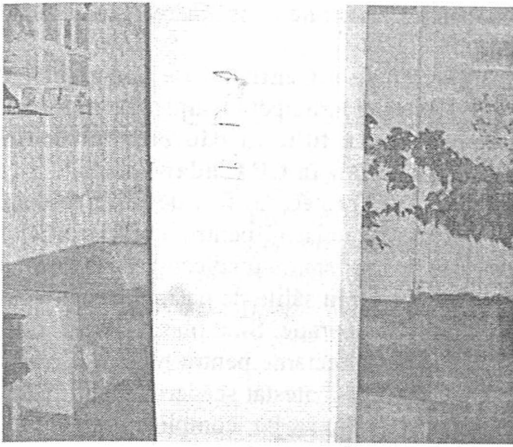
În cadrul proiectului au fost elaborate 3 scenarii de instruire practică în domeniul igienei mâinilor / regulilor de aseptică. Ulterior au fost desfășurate lecții practice bazate pe scenarii, în paralel cu lecțiile teoretice (pentru a compara cum apreciază personalul ambele tipuri de instruire). Ca urmare, au fost organizate și desfășurate 2 ateliere de lucru (pentru 15 colaboratori ai maternității și pentru 20 de colaboratori ai secției patologie nou-născuți).

A fost organizat un concurs de respectare a igienei / asepticii mâinilor, cu premii simbolice. Pentru mediatizarea importanței spălării pe mâini a fost elaborat posterul "Misiunea mâinilor curate", care a fost tipărit (50 exemplare) și distribuit unităților clinice.

Membrii grupului de lucru au evaluat necesitățile suplimentare în dozatoare, ștergere de unică folosință, prosoape, etc. Ca urmare, au fost procurate 15 dozatoare pentru soluții hidroalcoolice, un număr mai mare de prosoape de unică folosință cu care au fost înzestrate unitățile clinice.







### **PROIECTUL 3: Îmbunătățirea calității asistenței medicale obstetricale și neonatale prin elaborarea protocoloalelor instituționale și la locul de muncă pentru medicii obstetricieni, neonatologi, moașe și asistente medicale**

Echipa de calitate a Centrului împreună cu colaboratorii unităților clinice au elaborat 30 de protocoale clinice ale locului de muncă: 11 pentru medicii obstetricieni, 10 pentru medicii neonatologi și 9 pentru moașe și asistente medicale, care ulterior au fost aprobate la Consiliul medical al IMSP SCM nr.1.

Au fost organizate 6 ședințe de instruire pentru specialiști în subiectele protocoloalelor elaborate în cadrul cărora au fost instruiți 90% din specialiști.

Echipa locală de calitate a **Centrului Perinatologic din mun. Bălți** a implementat două proiecte de calitate.

**În cadrul PROIECTULUI 1: Profilaxia infecțiilor nosocomiale**, au fost desfășurate 5 seminare teoretico-practice dedicate subiectului infecției nosocomiale (2 pentru medici, 3 pentru moașe și asistente medicale). Conducerea Centrului a asigurat instalarea a 17 baterii maxatoare (robinete) și a 5 încălzitoare electrice tip boiler în sălile de naștere, secția nou-născuți și blocul de operație. În locurile-cheie au fost plasate postere ilustrative și soluții dezinfectante pentru aseptizarea mâinilor personalului medical. Moașa principală a Centrului este persoana responsabilă de monitorizarea respectării tehnicii de spălare pe mâini. Este stabilit mecanismul de prescriere, primire și distribuire a substanțelor dezinfectante pentru mâini în blocurile de naștere, secția pentru nou-născuți și sălile de operație. Sălile de naștere, unitățile de terapie intensivă pentru nou-născuți și femeii au fost asigurate cu consumabile de unică folosință (100%) și detergenți (100%). Ca urmare a acestor activități, s-a înregistrat o scădere a ratei infecțiilor nosocomiale (endometrite, complicații după operația cezariană, infecțiile la nou-născuți) de la 0,23 (9 cazuri în anul 2009) la 0 cazuri pentru 9 luni 2013.

### **PROIECTUL 2: Îmbunătățirea calității asistenței medicale obstetricale și neonatale prin elaborarea protocoloalelor instituționale și la locul de muncă pentru medicii obstetricieni, neonatologi, moașe și asistente medicale**

Colectivul Centrului a elaborat 32 de protocoale clinice la locul de muncă: 12 obstetricale, 10 neonatale și alte 10 pentru moașe și asistente medicale. Au fost organizate 2 ședințe de instruire pentru specialiști în subiectele protocoloalelor elaborate și, ca urmare, toți specialiștii centrului au fost instruiți în subiectele protocoloalelor elaborate.

Echipa locală de calitate a **Centrului de perinatologie din Cahul** a implementat două proiecte de calitate.

**În PROIECTUL 1: Utilizarea cardiocografiei în micșorarea ratei morbidității neonatale precoce cauzate de asfixie**, au fost organizate 2 seminare teoretico-practice în utilizarea cardiocografiei pentru micșorarea ratei morbidității neonatale precoce cauzate de asfixie. În cadrul acestor seminare a fost instruit tot personalul Centrului (obstetricieni și moașe).

A fost elaborat protocolul clinic instituțional standardizat „Utilizarea cardiocografiei” cu implementare în practică. Pentru a evalua utilizarea și calitatea efectuării CTG au fost selectate 35 de fișe de naștere. S-a constatat că CTG s-a efectuat numai în 25 cazuri, ceea ce constituie 71%. Din ele, 21 de cazuri, sau 84% erau paciente din grupul de risc. CTG continuu s-a realizat numai în șase cazuri (28,6%). S-au evitat 5 cazuri de asfixie severă la nou-născuți (în 2 cazuri s-a efectuat operația cezariană și într-un caz s-a aplicat forcepsul, în 3 cazuri s-au efectuat măsuri de reanimare neonatală). Din grupul de risc, CTG nu s-a efectuat în 4 cazuri. În 2 cazuri au avut loc nașteri rapide, într-un caz cu sarcina gemilară, s-a efectuat operația cezariană de urgență, în legătură cu prezența podalică la primul făt și transversă la al doilea făt, și 1 caz de naștere în prezența podalică. La 4 parturiente CTG s-a efectuat în lipsa indicațiilor. În aceste cazuri s-au

înregistrat 2 cazuri de asfixie, dintre care 1 caz cauzat de distocia de umăr și 1 caz pe fundal de stimulare cu oxitocină și circulară de cordon în jurul gâtului.

Ca urmare a activităților proiectului incidența asfiei a scăzut la 0,95% pe 9 luni 2013, comparativ cu 7,67% în anul 2009.

În **PROIECTUL 2: Îmbunătățirea calității asistenței medicale obstetricale și neonatale prin elaborarea protocoalelor instituționale și la locul de muncă pentru medicii obstetricieni, neonatologi, moașe și asistente medicale** au fost elaborate 30 de protocoale clinice la locul de muncă: 15 pentru medicii obstetricieni și alte 15 pentru medicii neonatologi. Au fost organizate 2 ședințe de instruire pentru specialiști în subiectele protocoalelor elaborate cu instruirea tuturor specialiștilor.

Echipa locală de calitate a **Centrului de perinatologie Orhei** a implementat două proiecte de calitate.

Echipa **PROIECTULUI 1: Utilizarea gravidogramei ca instrument de micșorare a retradului de creștere intrauterină pe parcursul sarcinii** a organizat 2 seminare teoretico-practice în utilizarea gravidogramei pentru specialiștii din asistența primară a raionului Orhei care au avut ca scop micșorarea ratei morbidității neonatale prin RDIU. Au fost instruiți 72% din totalul personalului medical ce activează în asistența primară (*medici de familie, moașe și asistente medicale*). A fost elaborat protocolul clinic instituțional standardizat „Depistarea RDIU pe parcursul sarcinii” pentru specialiștii din asistența primară. Pentru a cunoaște problemele legate de conduita RDIU a fost organizat un studiu a 50 cazuri de RDIU. Pentru sensibilizarea populației privind această problemă a fost scris un articol în presa locală și un specialist a participat la o emisiune televizată. Timp de 9 luni 2013 rata de utilizare a gravidogramei a crescut la 100%, în 80% ea fiind îndeplinită complet.

**PROIECTUL 2: Îmbunătățirea calității asistenței medicale obstetricale și neonatale prin elaborarea protocoalelor instituționale și la locul de muncă pentru medicii obstetricieni, neonatologi, moașe și asistente medicale** s-a axat pe elaborarea a 33 de protocoale clinice la locul de muncă: 10 pentru medicii obstetricieni, 10 pentru medicii neonatologi și 13 pentru asistente medicale și moașe. Au fost organizate 2 ședințe de instruire pentru specialiști în subiec-

tele protocoalelor elaborate cu instruirea personalului Centrului.

Echipa de calitate a **Centrului de perinatologie din Ciadâr-Lunga** a participat la implementarea unui **proiect de calitate cu titlul „Reducerea incidenței infecțiilor nosocomiale în CP Ciadâr-Lunga”**

În cadrul acestui proiect au fost desfășurate două seminare teoretico-practice (1 pentru medici și al doilea pentru moașe și asistente medicale). S-au instalat 5 boilere electrice tip în sălile de naștere, secția nou-născuți și blocul de operație. S-au plasat postere ilustrative și soluții dezinfectante pentru mâini în locurile-cheie. Ca urmare, s-a atestat scăderea ratei infecțiilor nosocomiale (endometrite, complicații după OC, infecții neonatale) neînregistrându-se nici un caz de endometrite și infecții neonatale nosocomiale pentru 9 luni 2013. A crescut numărul de complicații după OC la 7,7%, ca urmare a înregistrării lor.

Echipa locală de calitate a **IMPS Institutul Mamei și Copilului** a implementat **PROIECTUL Îmbunătățirea asistenței mamei și nou-născutului în sala de naștere**. A fost elaborat protocolul instituțional privind îngrijirile de rutină oferite mamelor și nou-născuților în sala de naștere pentru moașe și asistente medicale. S-au desfășurat 2 seminare teoretico-practice (1 pentru moașe și altul pentru asistente medicale).

**PROIECTE de elaborare a protocoalelor instituționale și ale locului de muncă pentru medicii obstetricieni, neonatologi, moașe și asistente medicale s-au implementat și în alte centre: Edineț, Hâncești, Soroca și Ungheni.** În cadrul lor au fost elaborate 120 de protocoale: 40 pentru medicii obstetricieni, 40 pentru medicii neonatologi și 40 pentru asistente medicale și moașe. Au fost organizate 8 ședințe de instruire pentru specialiști în subiectele protocoalelor elaborate și instruiți toți specialiștii.

Spiritul de a contribui la schimbare și dorința fiecărui membru al echipelor medicale și paramedicale de a crește calitatea serviciilor medicale prestate devine tot mai evident în instituții. Numai prin rezolvarea problemelor mici se pot atinge realizări mari. La etapa actuală este important de a extinde experiența acumulată în MC la nivelul ariilor de referire ale centrelor de nivelul II, cu implicarea largă și a altor servicii și colaboratori.



Ivanov DO<sup>1</sup>., Shabalov NP<sup>2</sup>., Petrenko YV<sup>1</sup>., Shabalova NN<sup>2</sup>., Treskina N.A<sup>1</sup>.

**THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF DIC-SYNDROME VARY  
WITH DIFFERENT CLINICAL SETTINGS IN THE NEWBORN**

<sup>1</sup>Federal Center of blood, heart and endocrinology by V.A. Almazov, St-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Military Medical Academy, Department of pediatrics, St-Petersburg, Russia;

**РЕЗЮМЕ**

**СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДВС СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Мы обследовали 6 групп детей (всего 214 детей) с тяжелой патологией неонатального периода (137 доношенных и 80 недоношенных новорожденных, рожденных на сроке 32-36 недель). В контрольную группу включены здоровые доношенные новорожденные в возрасте 5-6 дней.

Группа 1 - здоровые доношенные новорожденные в возрасте 5-6 дней — 49 детей; группа 2 — новорожденные с тяжелой асфиксией в родах — 40 новорожденных; группа 3 - новорожденные с тяжелым постгипоксическим синдромом, осложненным пневмонией — 32 ребенка; группа 4 — новорожденные после абдоминальных оперативных вмешательств, связанных с мальформациями ЖКТ — 35; группа 5 — новорожденные с сепсисом (А- гипоэргический вариант - 33, Б — гиперэргический вариант — 35); гр. 6 - новорожденные с гемолитической болезнью (ГБН) -39 человек.

Анализ гемостаза проводился на основании оценки уровня 10 прокоагулянтов в плазме крови (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII факторы); коагуляционных тестов: АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, плазменные концентрации 5 ингибиторов сывороточных протеиназ: антитромбина-III (АТ-III), α1-антитрипсина, протеина С, α2-макроглобулина, С1- ингибитора, содержания в плазме фибронектина, ф-ра Виллебранта, высокомолекулярного кининогена, плазминогена и ПДФ. Использовались реагенты компании Behring (Германия). Динамика агрегации тромбоцитов на адреналин и АДП оценивалась при помощи агрегометра THROMLITE 1006.

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента, непараметрических методов Фишера и Колмогорова.

**Introduction.** Disseminated intravascular coagulation (DIC) – is one of the causes of high mortality in severe neonatal diseases of different etiologies. Etiology and trigger mechanisms of neonatal DIC-syndrome are well known: severe hypoxia, trauma, shock of any etiology, generalized infection, and surgical intervention. However, the specific contribution each of these factors in the pathogenesis, peculiarities of development and hemostasiological characteristics of DIC-syndrome in various forms of neonatal pathology are not studied. The role of initial reactivity, aseptic surgical trauma, type of agent (in the case of septic DIC) in hemostasiological and clinical characteristics of the syndrome are not sufficiently studied [1-4].

Our observations of newborns for years [5 - 7] at the neonatal intensive care unite (NICU) had confirmed the view that DIC is more common than diagnosed. Also there are differences in the frequency and nature of the clinical manifestation of thrombohemorrhagic syndrome in DIC of various geneses [8,9]. It was the basis for the study of hemostasiological features of DIC-syndrome of various etiologies. We have previously identified two different patterns

of DIC-syndrome in sepsis, “decompensated” and “overcompensated” [8].

The aim of this work was to study the clinical and hemostasiological characteristics of DIC-syndrome with severe posthypoxic syndrome, complicated by pneumonia, sepsis and extensive abdominal surgery, associated with malformations of the gastrointestinal tract.

**Materials and methods.** We examined six groups of children (214 infants in total) with severe neonatal pathology (137 term and 80 preterm newborns with gestational age 32 - 36 weeks). The control group was healthy term infants 5 - 6<sup>th</sup> day of life.

There were 5 groups of newborns. Group I - healthy full-term newborns 5-6<sup>th</sup> day of life - 49 infants; II group – newborns with heavy intrapartum asphyxia - 40 infants; III group- infants with severe posthypoxic syndrome complicated by pneumonia - 32 infants; IV-group -newborns after abdominal operations in connection with malformations of the gastrointestinal tract - 35 infants; V-group -neonates with sepsis (“А” - hypoergic variant - 33 infants and “В” - hyperergic variant -35 infants); VI group - neonates with hemolytic disease of the newborn (HDN) - 39 infants.

Analysis of hemostasis was performed on the basis of the level of 10 procoagulants in the blood plasma (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII factors); coagulation tests: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), plasma concentrations of 5-inhibitors of serine proteinase: antithrombin-III (AT-III),  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT), protein C (Prot. C),  $\alpha$ 2 macroglobulin ( $\alpha$ 2-MG), C1-inhibitor (C1-IN), levels in plasma of fibronectin (FN), von Willebrand factor (vWF), a high-molecular weight kininogen (CMC); plasminogen (PG) and fibrin degradation products (FDP). All studies were performed using hemostatic agents from Behring production (Germany). The dynamics of platelet aggregation to adrenaline and ADP was assessed using aggregometer (THROMLITE 1006).

Statistical analysis was performed using Student's t-test, nonparametric methods of Fisher and Kolmogorov.

**Results.** The diagnosis of DIC-syndrome was set in 128 out of 214 examined newborns. Clinical criteria for diagnosis of DIC-syndrome was the severity of the initial disease of the newborn at risk (ie, situational assessment), accompanied by multiple organ dysfunction: the combination of different disorders of the central nervous system, lungs, kidneys, liver, systemic hemodynamic and often by thrombosis and hemorrhage. Hemostasiological criteria of DIC-syndrome were: hyper- and hypocoagulation shifts of APTT, PT, consumption of procoagulants, antithrombin III, high molecular weight kininogen, plasminogen, FDP increasing, thrombocytopenia with failure of the aggregation platelet activity.

The frequency of DIC-syndrome varied in different forms of severe perinatal pathology. DIC-syndrome ever happened in sepsis. Hemostasiologically DIC-syndrome was revealed in all children after surgical intervention for atresia of any part of gastrointestinal tract with prolonged anesthesia. DIC-syndrome was seen in one third of children with severe intrapartum asphyxia and posthypoxic syndrome. The frequency of hemorrhagic disorder manifestations in DIC-syndrome depended on its origin.

Hemostasiological characteristics of DIC-syndrome in newborns with severe asphyxia and hypoxia in the early neonatal period (group II) are presented in Table 1: the presence of consumption coagulopathy that appeared in increase of the APTT, TT, PT, reduction of factor IX, AT-III, PG, CMC, fibrinogen (FG), thrombocytopenia, increase of FDP that are the signs of activation of coagulation and fibrinolysis.

The main features of the DIC-syndrome in posthypoxic syndrome were: significantly increased aggregation activity of platelets to adrenaline, which possibly was a compensative mechanism in the hemostatic system, and an exceptionally high level of vWF - a marker of blood vessels damaging. Clinical improve-

ment was accompanied by a shift in the coagulation toward the normalization of coagulation parameters. VWF decreased in 3.6 times. Simultaneously there was a significant increase of fibrinogen (FG) concentration, VIII and X factors, CMC,  $\alpha$ 1-AT and inhibition of fibrinolysis. The functional activity of platelets to adrenaline decreased, still remaining above normal.

Despite significant changes in hemostasiogram, the effectiveness of treatment allowed all children to survive. However, there was a high percentage of moderate or severe posthypoxic encephalopathy in these children during the first month of life (85%).

DIC-syndrome in newborns of group III manifested by bleeding disorders in 7 out of 9 children and 2 of them had intraventricular hemorrhage (IVH). Analysis of hemostasis in children of group III with complicated posthypoxic syndrome showed a wave-like nature of coagulation with the presence of sharp changes in direction of hypo- and hypercoagulation (in group II - without pneumonia, DIC had only hypocoagulation changes), but its degree of severity in group II was less than in group III. Platelet aggregation of group III in whole was characterized by hyperaggregation, which gave some similarities with group II. In the hypocoagulation phase all tests were significantly elongated and PG level was reduced. Positive correlations between the PG and XIII factor ( $r = 0,78$ ), as well as PG - FG and PG - FN ( $r = 0,80$  and  $0,72$ , respectively) were noted in children of group III. There was relatively high level of procoagulants in the phase of hypercoagulation (on the bases of APTT and PT). The level of FDP was high during the flame period. Health improvement was accompanied by significant increase of FG, VIII<sub>f</sub>, CMC and  $\alpha$ 1-AT (same as in group II) compared with the normal concentrations.

The parameters of hemostasis in children operated in the neonatal period in connection with developmental disabilities (without infectious complications) are shown in Table 1 (Group IV). Analysis of hemostasis revealed DIC with coagulopathy of consumption (with high level of VIII<sub>f</sub>), thrombocytopenia of consumption, lack of FN, AT-III and a high content of the FDP. Our observation shows that surgery, even in children with reference indicators lead to the activation of both coagulation and platelet hemostasis. Intraoperative complications leading to the development of DIC were not registered. APTT was increased 5-fold as compared with the control group and PT - 2-fold. The main feature of homeostasis in this group was significantly increased platelet aggregation, especially pronounced at the height of hypocoagulation, which allowed us to be regarded as a mechanism of adaptation the hyperaggregation in the hemostatic system.

The peculiarity of postoperative DIC was brief hypercoagulation phase that occurred even at the operating table. Hypocoagulation crisis was followed by



The parameters of hemostasis in neonates with severe posthypoxic syndrome, complicated and uncomplicated by pneumonia

Group	I Healthy newborns n = 49	II Heavy posthypoxic syndrome with DIC n = 13		III Posthypoxic syndrome complicated by pneumonia and DIC n = 9			
	5-6 days	Stage of height	Stage of improvement	Phase of hypercoagulation	Phase of hypocoagulation	Phase of improvement.	
APPT (sec)	51,6 ± 0,2	125,4±7,2*	55,9±4,6	39,9±1,2*	173,2±5,6*	59,9±3,2	
PT(sec)	16,8 ± 2,5	25,8±2,1*	14,4±1,6	15,6±1,4*	35,8±2,9*	14,4±2,1	
TT (sec)	17,2 ± 1,2	21,3±2,0*	19,9±1,8	19,2±2,2*	27,9±3,1*	19,8±2,0	
FG (g/l)	2,0 ± 0,05	1,2±0,2*	3,85±0,8*	2,1±0,4	1,3±0,3*	3,3±0,6*	
VII f (%)	67,6± 1,3	74,3±3,1*	86,5±6,2*	78,3±2,8	71,6±2,5	84,2±3,1	
VIII f (%)	81,0 ± 1,1	107,1±3,5*	132,3±4,9*	98,2±4,5*	99,8±5,7*	127,2±7,5	
IX f (%)	85,4 ± 1,6	71,3±2,5*	85,6±5,3	78,8±2,2	71,9±2,1	103,8±4,3	
X f (%)	60,3 ± 2,2	73,2±4,6*	94,3±4,3*	89,9±2,6*	82,9±2,3*	89,3±3,5*	
vWF (%)	121,8± 15,2	616,2±11,3*	168,2±28,6*	229,6±13,7*	241,6±12,1*	231,1±11,2*	
PG (mkg/l)	45,0 ± 3,0	39,1±3,7	71,3±4,4*	42,6±4,3	37,0±2,1*	63,8±3,8*	
FDP (mkg/l)	5,2±0,6	14,0±2,7*	7,0±1,0	23,5±2,1*	22,1±2,4*	7,4±2,1	
FN (g/l)	0,16 ± 0,01	0,2±0,045	0,21±0,04*	0,08±0,01*	0,1±0,01*	0,15±0,01	
AT-III (g/l)	0,17± 0,02	0,08±0,03*	0,18±0,02	0,1±0,01*	0,12±0,01*	0,2±0,03	
α1-AT (g/l)	1,8 ± 0,02	2,05±0,21	3,7±0,19*	2,0±0,13	2,59±0,24*	2,43±0,21*	
CMC (%)	100,8 ± 1,1	62,6±3,6*	89,4±3,7	73,5±2,1*	61,2±4,5*	94,2±3,5	
Platelets (thousands × 10 <sup>9</sup> )	245,0 ± 30,0	98,3±12,1*	233,3±23,5	94,1±14,5*	101,6±8,9*	198,9±16,1	
Aggregation to adrenaline (%)							
Min.	2	12,7 ± 2,5	32,3±2,1*	11,2±2,3	19,9±1,9*	19,9±1,9*	27,9±2,3*
	5	20,9 ± 3,4	40,1±2,2*	13,9±2,9*	27,9±3,7*	27,9±3,7*	21,0±1,2
	8	25,2 ± 3,3	40,5±2,6*	22,0±1,6	29,2±4,1	29,2±4,1	23,8±1,9
	10	28,7 ± 3,2	45,5±2,5*	23,2±2,5	31,8±2,5	31,8±2,5	23,8±2,8

\* statistically significant differences compared with healthy newborns by the Student t-test (p < 0, 05)

a significant increase in VIII f, FN, PG, and growth in concentration of anticoagulants, presenting current aseptic inflammation. Increasing of vWF was minimal, and the platelet count in the lower limit was persistent.

All newborns with neonatal sepsis had clinical and hemostasiological characteristics of DIC-syndrome but they were different in hypoergic and hyperergic variants (Table 2).

In 92.9% of newborns with hypoergic variant of sepsis (group V variant "A") there were no hypercoagulation crises in the height of DIC i.e. shortening of the APTT and PT. The data presented by Table 2 indicate hypocoagulation in hemostasis. The duration of this period ranged from 5 to 21 days (for dead children during the whole period of follow-up). There were low levels of the majority of procoagulants: AT-III, α2-MG, PG and CMC in hypoergic variant "A", which were used during coagulation and fibrinolysis with inadequate synthesis and thus significantly differed from hyperergic variant "B". Low level of VIII f was the main marker of "A" variant which for all other

investigated variants of DIC was high, including sepsis "B". Platelets aggregation was characterized by low activity to adrenaline in sepsis "A".

In 100% of patients with sepsis "A" there were increased level of α1-AT, C1-inhibitor (2-fold higher than in variant "B") vWF, that reflects, in our view, a higher level of proteolytic activity of plasma, endothelial damage and increased permeability of the vascular wall in this variant of septic DIC.

In hyperergic variant (group V-"B" variant) hypercoagulative crises occurred in 100% of patients while their duration ranged from 5 to 30 days, i.e. there was a general hypercoagulation in hemostasis. However, this group of infants later experienced hypocoagulable states, in the majority of newborns (85.6 %) it was only once and usually coincided with the emergence of new foci of infection. At the same time, there was reduced aggregation activity of platelets to adrenaline. The difference in values of APTT and PT as compared to the norm, respectively, was 144,8 seconds and 27,5 seconds which is 2 times lower than in variant "A". Aggregation activity of platelets to adrenaline was

Parameters of hemostasis in children operated in the neonatal period in connection with developmental malformations with two variants of sepsis (hyperergic variant "A" and hyperergic variant "B").

Parameters	IV Operated		V Sepsis			
	Crisis of hypocoagulation (n = 35)	The period of stabilization (n = 26)	Group "A" (the height of the infection process) (n=33)	Group "B" (the height of the infection process) (n=35)	Improvement (n=30)	
APPT (sec)	264,9±20,7*	42,2±5,3	281,0±54,0*	29,4±6,4*	44,2±3,4	
PT(sec)	33,5±2,7*	15,9±0,9	28,4±3,3	15,2±0,7*	13,0±0,3	
TT (sec).	26,5±2,1*	19,1±0,4	24,4±1,5*	19,4±1,3*	19,9±0,8	
FG (g/l)	1,2±0,2*	3,1±0,2*	1,0±0,2*	3,0±0,2*	2,8±0,3*	
Vf (%)	-	-	53,3±4,8*	88,3±6,4*	89,6±6,4	
VII f (%)	64,5±3,3	75,3±4,0*	59,5±5,4*	87,2±2,6*	76,2±3,7	
VIII f (%)	102,0±8,3*	110,0±15,5*	63,0±5,5*	137,1±15,1*	116,5±15,1*	
IX f (%)	69,2±2,9*	77,4±5,0	62,7±2,5*	100,3±6,5*	80,2±5,4	
X f (%)	83,3±4,5*	66,9±2,5	59,0±5,4	94,1±3,5*	85,0±3,9*	
vWF (%)	241,0±21,8*	186,0±27,2	309,0±27,5*	336,1±27,2	84,0±9,0	
PG (mkg/l)	34,3±1,8*	62,7±8,7	32,0±5,5*	67,9±4,8*	69,8±10,3	
FDP (mkg/l)	39,7±10,2*	10,2±4,0*	31,0±5,8*	5,7±1,1	11,6±2,9*	
FN (g/l)	0,13±0,01*	0,29±0,0*4	0,12±0,01*	0,26±0,02*	0,29±0,01*	
AT-III (g/l)	0,09±0,01*	0,30±0,02*	0,08±0,01*	0,24±0,01	0,27±0,01*	
α1-AT (g/l)	3,3 ±0,3*	2,3 ±0,3*	2,94±0,19*	2,3±0,26*	2,40±0,29	
α2-MG (g/l)	-	-	1,50±0,17	2,32±0,29	3,4±0,06*	
C1-IN (g/l)	-	-	0,62±0,12*	0,31±0,09*	0,28±0,09	
CMC (%)	-	-	53,0±4,0*	65,1±7,4*	94,8±7,1	
Platelets (thousands ×10 <sup>9</sup> )	135,0±11,5*	254,3±12,6	79,0±5,7*	120,0±8,2*	340,0±31,1	
Aggregation to adrenaline (%)						
Min.	2	31,7±5,0*	16,8±4,2	4,15±1,5*	6,6±0,9*	14,6±2,6
	5	47,7±11,4*	22,2±5,1	6,8±2,1*	13,9±1,2*	24,6±4,6
	8	59,2±8,2*	25,5±5,3	11,4±2,4*	18,6±1,7	29,0±4,8
	10	47,8±14,0*	27,8±5,3	9,9±1,7*	22,3±2,3	31,0±5,7

\* statistically significant differences compared with healthy newborns by the Student t-test (p < 0.05)

lower than normal but higher than in variant "A". Attention is drawn to the high (even compared to healthy) content of FG, VIII f and anticoagulants in spite of the current active DIC. The peculiarity of hemostasis in hyperergic variant of the sepsis was the high content of PG regarded as the inhibition of fibrinolysis.

As in both septic groups there were newborns after abdominal operations due to developmental disabilities, we analyzed coagulation tests in these subgroups separately. On the basis of our observations of postoperative DIC (group 4) we concluded that surgical intervention with sepsis was accompanied by elongation of APTT in group "B" average at 24% and PT - 70%.

As for the group "A", there was also increased clotting time from the baseline in the early postoperative period (in some cases - 3 - 3,5 times). But the overall shift of hemostasis to hypocoagulation had led to impossibility to assess the degree of shear caused by the operation itself.

DIC with hemolytic disease of newborn (HDN) (VI group) always manifested by hemorrhagic syndrome with symptoms of disorders in all components of hemostasis. The main feature of hemostasiogram was reduced platelet aggregation for all types of used aggregants (ADP, ristomitsin, adrenaline).

**Discussion.** Increased sensitivity of newborns to all factors initiating DIC is associated with physiological characteristics of the hemostatic system in newborns, particularly, by low mononuclear phagocytes ability to clean the blood from clotting products, immaturity of the liver and inability to provide adequate compensatory synthesis of pro- and anticoagulants [1,2]. On the other hand, the interpretation of hemostatic test in newborn is difficult due to their lability in the first days of life. Studying specific characteristics of homeostasis in healthy infants during the 1st week of life, we concluded that high lability of coagulation parameters and platelet hemostasis with relatively



stable X key factor of proteolytic cascade and the absence of clinical thrombosis and hemorrhages, reflects the processes of adaptation to the transition states of hemodynamics, respiratory tract and hematopoiesis [5]. However, the same circumstance predisposes to an increased tendency of newborns to thrombosis and hemorrhagic disorders.

A detailed analysis of the significant adverse factors of ante- and intrapartum periods of life in the development of fetal hypoxia, malnutrition, malformations and sepsis are described previously. The study of the mechanism of DIC development in these conditions and recognition of differing characteristics in various clinical settings may allow optimization of therapy and better assessment of prognosis.

Figure 1 shows the major factors of DIC development in various forms of neonatal disease. The data of histogram shows that in groups II and III DIC was induced by the combination of heavy asphyxia and traumatic factors in childbirth. Trigger mechanisms of DIC with severe intrapartum hypoxia (II and III groups) were severe posthypoxic syndrome with respiratory insufficiency, hemodynamic disorders, acidosis, and hyperbilirubinemia. Peculiarities of hemostasiogram in children of these groups are defined by damage of the vascular wall and membranes of blood cells due to severe acidosis as evidenced by 5.5 times higher concentration of vWF and hemodynamic disturbances. Certainly, «absence» of hypercoagulable phase (apparently that took place during delivery) points to a low ability of liver to synthesize proteins in these children which is easily explained by maternal preeclampsia and presence of chronic fetal hypoxia in one third of children. Improving of the clinical status was accompanied by an increase in the content of FG, VIII<sub>f</sub>, CMC, PG and  $\alpha$ 1-antitrypsin that was significantly higher than in healthy newborns. These acute-phase polyfunctional proteins show the recovery process after severe asphyxia and high content of X<sub>f</sub> show maintaining of tension in the system of hemostasis.

Newborns in group III had a number of similarities in the height stages with group II in platelet hemostasis and similarities with the group V in the coagulation link of hemostasis (in the phase of hypocoagulation with a version «A» and in hypercoagulation with the version «B»). This circumstance confirms different contributions of hypoxic and infectious factors in the character of DIC. Infectious factor gives the clinical picture and hemostatic picture wave-like character with deviations to hypo- and/or hypercoagulation.

The reason for the development of DIC in operated newborns is the operation itself. Hemodynamic disturbances, anemia, respiratory failure and acidosis play an important role in the early postoperative period. Attention is drawn to the fact that hypo-coagulation crisis is detected in all children who underwent abdominal surgery that is observed in the first 4 days

after the intervention, and in the absence of additional aggravating factors (such as repeated surgery or infection) is not repeated. This short duration of the crisis and the ability to self-compensation in the hemostatic system indicates the presence of plastic and energy reserves as a result of less severe antenatal suffering and infectious components (ie, there was aseptic SIRS). That was the main feature of post-operative DIC in comparison with DIC of other origin (in compared with groups II, III, V-A variant) in which there was a wave-like nature of most of the parameters of hemostasis in the dynamics and hypocoagulation periods.

Sepsis is the most common cause of DIC in the neonatal period, but as shown by our data [10] pattern of “hypoergic” variant of DIC («A») and “hyperergic” variant («B») differs and we associate it with a type of pathogen, peculiarities of the initial reactivity reflecting the degree of antenatal suffering. The predominance of gram-negative bacteria as the causative agents of sepsis in the group «A» requires a higher level of endotoxemia. Endotoxin leading to a reduction of marginal pool of leukocytes, exposure of vascular endothelium, activation of endothelial cells triggers a cascade of proteolytic systems of plasma (thrombin, kinin, fibrinolytic and the complement system) [11-14]. The high content of  $\alpha$ 1-AT providing 88% of contrprotease activity of plasma and C1-IN, suppressing contact activation of thrombin and kallikrein-kinin systems is regarded by us as a compensative mechanism. However, in variant «A» it is not sufficient, probably due to lack of contr mediators of eosinophil (eosinopenia is typical or complete absence of eosinophils). This variant is also characterized by lymphopenia and a tendency to monocytopenia due to lack of mediators produced by these cells.

Concluding the discussion of the DIC syndrome characteristics in different clinical settings we would like to say that the overall hemostatic parameters determined on the basis of coagulation tests (venous blood parameters) not always reflect hemostatic situation in a certain organ / region. The local cellular factors (macrophages, endothelial cells, etc) also affect the general hemostatic situation resulting in thrombosis of kidney, brain vessels in general hypocoagulation.

## References

1. Pugh M. DIC screening in the newborn. *Neonatal Netw.* 1997 Oct;16(7):57-60.
2. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. *Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates.* *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4):419-28.
3. Wynn J, Cornell TT, Wong HR et al. *The host response to sepsis and developmental impact.* *Pediatrics.* 2010 May;125(5):1031-41.
4. Grover SB, Mahato S, Chellani H. et al. *Disseminated intravascular coagulation with intracranial haematoma in neonatal congenital syphilis.* *J Trop Pediatr.* 2011 Aug;57(4):315-8.

5. Ivanov DO, Shabalov NP, Shabalova NN. Hemostasis in the dynamics of the first week of life as a reflection of the mechanisms of adaptation to extrauterine life of newborn. *Pediatrics*. 2000, 3 : 22 - 32.

6. Shabalov NP, Diukov EV, Veber IN, Chumakova GN. Features of the thrombocytic component of hemostasis in newborns and mechanisms of its disorders. *Gematol Transfuziol*. 1991 May;36(5):10-4.

7. Sergeeva VA, Nesterenko SN, Shabalov NP. Fetal inflammatory response in the development of multiple organ dysfunction in newborn. *Anesteziol Reanimatol*. 2010 Jan-Feb;(1):30-4

8. Stanworth SJ, Bennett C. How to tackle bleeding and thrombosis in the newborn. *Early Hum Dev*. 2008 Aug;84(8):507-13.

9. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and man-

agement of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol*. 2002 Nov;119(2):295-309.

10. Ivanov DO, Shabalov NP, Shabalova NN. Sepsis in the newborn. *Pediatrics*. 2003, 5 : 46 - 56.

11. Antonelli M. Sepsis and septic shock: pro-inflammatory or anti-inflammatory state? *J. Chemother* 1999 Dec; Vol. 11(6) :536-540.

12. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A et al Changes of the hemostatic network in critically ill patients--is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med.*, 2000 Feb; 28 (2): 445-50.

13. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie*. 2010 Jan;30(1):5-6, 8-9.

14. Suzuki S., Morishita S. Hypercoagulability and DIC in high-risk infants. *Semin. Thromb. Hemost.* 1998; Vol. 24(5), P. 463-476.

Receptionat 18.09.2013

© NY Smedyk, VV Ryazanov, GE Trufanov, IA Vikhtinskaya, DO Ivanov, VV Ipatov

NY Smedyk<sup>1</sup>, VV Ryazanov<sup>1,2</sup>, GE Trufanov<sup>1,2</sup>, IA Vikhtinskaya<sup>1,2</sup>, DO Ivanov<sup>2</sup>, VV Ipatov<sup>1</sup>  
**MAGNETIC RESONANCE PELVIMETRY IN SUBCLINICAL FORMS OF NARROW PELVIS  
 AND SHOULDER DYSTOCIA RISK ASSESSMENT**

<sup>1</sup>Military Medical Academy, Department of radiology, St-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Federal Center of blood, heart and endocrinology by V.A. Almazov, St-Petersburg, Russia

**SUMMARY**

**ПЕЛЬВИОМЕТРИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ЯДЕРНО-МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ УЗКОГО ТАЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА В СЛУЧАЕ ДИСТОЦИИ ПЛЕЧИКОВ**

*Во многих странах точность измерений размеров наружного таза сомнительна. Распространенность подтипов субклинически узкого костного таза еще более затрудняет диагностику.*

**Цель:** установить акушерские МР пельвиометрические и фетометрические референсные значения при оценке риска дистоции плечиков плода перед родами и сравнить МР пельвиометрию с наружными методами измерения.

**Методы:** обследованы 40 женщин с одноплодной беременностью в сроке 38-39 недель. МР пельвиометрия производилась на высокопольном 1,5 Т MRT. Все субклинические типы узкого костного таза были разделены на 3 степени. Проводилась также фетометрия. Риск дистоции определялся как минимальный, возможный и высокий.

**Результаты:** Абсолютно узкий таз был выявлен у 3 женщин. Диаметр костного таза, измеренный на МРТ, был нормальным у 14 (35%) женщин. Двенадцати женщинам (30%) со 2 степенью узкого таза и/или крупным плодом (>4000 г) при отсутствии других противопоказаний было рекомендовано родоразрешение через естественные родовые пути, но 6 из них выполнено КС.

**Заключение:** низкая частота выявления субклинически узкого костного таза при наружных измерениях может приводить к запоздалой интранатальной диагностики этой патологии. МР пельвиометрия выявляла субклиническое сужение костного таза. Дополнительные данные фетометрии помогли оценить риск дистоции плечиков перед родами.

**Introduction.** In many countries accuracy of external pelvis measurements is considered to be questionable because of the high mistake value (up to 1.5 - 5 cm). Subclinical narrow bone pelvis subtypes predominance make the diagnostics even more compli-

cated. Assessment of pelvic cavity form and detection of all pelvic distances, distances of fetus head and chest-with-shoulders circumference followed with conclusion about their relevarion or discrepancy can be provided by complex data of rentrenopelvime-



try, sonographic cephalometry and computed tomography (CT) [1, 2]. Using of CT and rentgenopelvimetry is followed by high radiation exposure which is undesirable or even unacceptable in pregnant women. In 1980s different investigators used sonography to determine pelvic distances but its accuracy was low compared with other visualization methods [2, 3]. Examination with external transducer allows to determine only true conjugate, localization and dimensions of fetus head, and in delivery – degree of uteral cervix opening. Transvaginal panoramic transducer also doesn't permit accurate measuring of all pelvic distances which is conditioned by echo reflecting from pelvic bones and decreases accuracy and information of imaging [2, 3, 4].

Another disadvantage of rentgenopelvimetry is difficulty in true measurements of fetus head detection because of image summation [5].

Magnetic resonance tomography is a highly informative non-radiation imaging modality which allows

to evaluate anatomical state of a pregnant woman's pelvis, to detect all distances between bones and to measure true size of obstetric planes of pregnant woman pelvis as far as accurately evaluate the main fetometric rates using magnetic resonance imaging [2, 6, 7, 8].

**Purpose:** to establish obstetrics MR pelvimetric and fetometric reference values in fetal shoulder dystocia risk assessment before labor and to compare MR pelvimetry to external pelvis measurement method.

**Methods.** 40 pregnant women with one fetus and considered contracted pelvis and/or large fetus were examined using high-field 1.5 T MRI scanner systems "Siemens" and "Toshiba". MR-pelvimetry was performed for anatomically contracted pelvis or its latent forms and high-grade risk of maternal dystocia using *Mengert, Borell and Fernström, Thurnau, Abitbol* indexes and our fetal-pelvic conformity index [2, 9, 10, 11] (Table 1).

Table 1

Different indexes of contracted pelvis: diagnostic effectiveness

Criteria	Index				
	Mengert	Borell and Fernström	Abitbol et al. («cephalopelvic disproportion index»)	Thurnau et al. («fetal-pelvic index»)	Fetal-pelvic conformity index
Sensitivity	45,2	45,2	58	58	51,6
Specifity	100	92,3	46,1	46,1	100
Accuracy	61,4	59,1	54,5	56,7	66
False-positive result	54,7	54,7	42	42	48,4
False-negative result	0	7,6	53,8	46,1	0

Latent forms of contracted pelvis were considered if from one to three its distances were lesser than 20 mm. We evaluated two grades of detected latent contracted pelvis (Puchko T.K. et al., 2005) [4]. I grade corresponds to pelvis narrowed up to 10 mm in any distance, and II grade – to pelvis narrowed from 10 up to 20 mm in any distance. Narrowing which exceeded 20 mm means true contracted pelvis and needs cesarean section delivery of pregnancy. To simplify too intricate classification of contracted pelvis we mention only four most frequent forms: dolichopellic pelvis, platypellic pelvis, uniform narrowing and other narrowing which included oblique displacement, oblique narrowing etc.

To determine different forms of contracted pelvis and different distance variability in such condition we used data of Russian National Guidance of Obstetrics by E.K. Aylamazyan (2009) and «Williams Obstetrics» Guidance T.G. Cunningham et al. (2001) [9, 10].

Providing MR-fetometry we measured biparietal and fronto-occipital distances of fetus head, circumference of chest with arms and median abdominal diameter which allowed us to suggest the fetal weight which has a great impact for clinically contracted pelvis and dystocia.

Suggested fetus weight using MR-fetometry data was calculated by Eik-Nes S.H. et al. tables (2001) and Puchko T.K. et al. schedules (2005). If possibility of shoulder dystocia risk was assessed we used schedules of dependence of chest-and-arms circumference from direct small pelvis distance for fetuses with suggested weight more than 3,75 kg and chest-and-arms circumference more than 38 cm. For fetuses with lesser weight estimation of shoulder dystocia risk can lesser be prognosed. Basing on mentioned schedules we considered three grades of risk such as minimal, possible and high.

**Results.** It was found that average distances of pelvis decreased depending on the grade of narrowing, as shown in Table 2.

It was also detected that in pregnant women who delivered by natural childbirth average distances of pelvis were significantly larger than in women delivered by cesarean section (Table 3).

In women with risk of clinically contracted pelvis averages of biparietal distance and fetus weight were higher compared with women without such risk. In the case of risk all the chosen indexes averages were significantly modified. For 13 women with risk of discrepancy biparietal distance was  $10,0 \pm 0,4$  cm, fetus

Average distances of pelvis in women with normal and contracted pelvis (n=40) ( $p < 0,05$ )

Distance	Normal (n=5)	Grade of narrowing		
		I (n=9)	II (n=23)	III (n=3)
1. direct distance of entrance	13,0 (1,8)	12,7 (1,6)	12,7 (1,2)	11,2 (0,6)
2. direct distance of wide part of pelvical cavity	13,9 (1,1)	12,4 (0,7)	12,9 (1,3)	12,0 (1,4)
3. direct distance of narrow part of pelvical cavity	12,2 (0,9)	11,4 (0,9)	11,0 (0,7)	9,9 (1,6)
4. direct distance of appearance	9,0 (0,8)	8,3 (0,7)	8,5 (0,5)	7,6 (1,3)
5. the largest transversal distance of entrance	13,8 (1,2)	13,1 (0,5)	13,0 (0,5)	12,0 (0,5)
6. transversal distance of narrow part of pelvical cavity	12,2 (0,3)	11,9 (0,2)	11,0 (0,6)	10,0 (0,2)
7. interostal distance	11,5 (0,9)	11,5 (0,7)	11,3 (0,5)	10,5 (0,7)
8. bituberous distance	11,5 (0,9)	11,5 (0,9)	10,7 (1,1)	9,6 (0,4)

Note: distance + (SD)

Table 3

Average distances of pelvis in women with normal delivery and cesarean section (cm) (n=40) ( $p < 0,05$ )

Distance	Cesarean section (n=23)	Normal delivery (n=17)
1. direct distance of entrance	12,2 (1,4)	13,0 (1,0)
2. direct distance of wide part of pelvical cavity	12,8 (1,3)	13,0 (0,6)
3. direct distance of narrow part of pelvical cavity	10,9 (1,2)	11,3 (0,9)
4. direct distance of appearance	8,1 (0,6)	8,6 (0,7)
5. the largest transversal distance of entrance	13,0 (0,6)	13,2 (0,7)
6. transversal distance of narrow part of pelvical cavity	11,2 (0,7)	11,5 (0,7)
7. interostal distance	11,2 (0,8)	11,4 (0,4)
8. bituberous distance	10,9 (1,3)	11,0 (1,1)

Note: distance + (SD)

weight – 3860±647,7 g, Mengert index for entrance was 133,56±7,6 cm<sup>2</sup>, for cavity – 97±6,8 cm<sup>2</sup>, Borell and Fernström indexes were 28,8±1,7 cm, modified Thurnau index – 100%, modified Abitbol index – 100%.

For 27 women without risk of discrepancy biparietal distance was 9,8±0,5 cm, fetus weight – 3610±617,4 g, Mengert index for entrance was 170,0±20,1 cm<sup>2</sup>, for cavity – 129,4±15,2 cm<sup>2</sup>, Borell and Fernström indexes were 31,5±1,3 cm, modified Thurnau index – 37%, modified Abitbol index – 51,8%.

Averages of fetus weight and biparietal distance in infants born with normal delivery were lower compared with infants born with cesarean section: biparietal distance – 9,6±0,3 cm and 9,9±0,3 cm, respectively; postnatal infant weight was 3546±636,8 g and 3718±625 g, respectively.

**Discussion.** Subclinical types of narrow bone pelvis were found in 32 (80%) pregnancies. In many cases, external examination failed to reveal narrowing of the pelvis. Predominant dolichopellic pelvis (46%) was revealed by methods of external examinations in only 28% of cases, platypellic pelvis in 50% and uniformly narrowed in 44.4%. However, in normal bone pelvis external measurement showed normal values

only in 80% of cases. Grade III narrowing of the pelvis was revealed in 3 women, and only in one woman external examination revealed all abnormal values. Pelvis configuration, determined by external examination coincided with MR data in 32,5% of cases.

Bone pelvis diameters, measured by the means of MRI were in normal range in 14 (35%) of women (I grade narrowing or normal). These women were allowed to perform natural childbirth, however in 5 women urgent cesarean section was performed because of labor weakness and/or fetus hypoxia. In 12 (30%) of women with grade II narrowing and/or big fetus (>4000 gr.) and without any other contraindications natural childbirth was prescribed, but 6 of them underwent cesarean section because of labor weakness and/or fetus hypoxia. Basing on MR pelvimetry data (large fetus with discrepancy risk, II grade bone pelvis narrowing together with uterine scar, uterine scar thinning, breech presentation, III grade bone pelvis narrowing) prearranged cesarean section was performed in 12 (85,7%) women. Average bone pelvis diameters were noted to be larger in women with natural childbirth, than in women, who underwent cesarean section. Biparietal distance and fetus weight were bigger in the second group. Shoulder distocia risk was revealed in 4 (10%) of women with large and



giant fetus: high risk in 2 women, possible risk also in 2 women; all of them underwent cesarean section. Low frequency of subclinical bone pelvis narrowing revelation by means an external examination may lead to late intranatal diagnostics of this pathology. MR pelvimetry revealed subclinical bone pelvis narrowing and determined the grade of it in 100% of cases. Having additional fetometric data helps to evaluate shoulder dystocia risk before the delivery.

#### Reference:

1. Ferguson JE, Siström CL. Can fetal-pelvic disproportion be predicted. Clin. Obstet. Gynecol 2000;43:247-264.
2. Trufanov GE, Panov VO, Ryazanov VV, Volobuev AI, Ivanova LA, Kulabukhova EA, Marchenko NV, Mischenko AV, Trofimenko IA. Rukovodstvo po luchevoj diagnostike v ginekologii. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008.592 p.
3. Eik-Nes SH, Grøttum P, Andersson NJ. Clinical evaluation of two formulas for ultrasonic estimation of fetal weight. Acta obst. et gynecol. Scandinavica 1981; 60 (6): 567-573.
4. Puchko TK, Chernukha EA, Volobuev AI. Anatomicheski i klinicheski uzkiy taz. Moscow: Triada-X; 2005; 256 p.
5. Ball R, Golden R. Rentgenopelvimetry // Am. J. Roentgenol 1943; 49:731-743.

6. Stark DD, McCarthy SM, Roy A. Pelvimetry by Magnetic Resonance Imaging. American Roentgen Ray Society. AJR 1985;144:947-950.
7. Powell MC, Worthington BS, Buckley JM, Symonds EM. Magnetic resonance imaging (MRI) in obstetrics. I. Maternal anatomy. Br. J. Obstet. Gynaecol 1988; 95(1):31-37.
8. Spörri S, Thoeny HC. MR Imaging pelvimetry: A useful adjunct in the treatment of women at risk for dystocia? American Roentgen Ray Society 2002; 179 (1):137-144.
9. Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskiy VE, Savelyeva GM. Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2009; pp.618-665.
10. Cunningham FG, MacDonald PC et al. The normal pelvis. In: Williams Obstetrics. 21th Ed. - New York; 2001; pp. 423-451.
11. Abitbol MM. et al. Prediction of difficult vaginal birth and of cesarean section for cephalopelvic disproportion in early labor. J. Matern Fetal Med 1999; 8 (2):51-56.
12. Thurnau GR, Morgan MA. Efficacy of the fetal-pelvic index as a predictor of fetal-pelvic disproportion in women with abnormal labor patterns that require labor augmentations. Am. G. Obstet. Gynecol 1988;159 (5):1168-1172.

Receptionat 30.09.2013

© E.Kurzina, O.Gidkova, D.Ivanov, Y.Petrenko

### E.Kurzina<sup>1</sup>, O.Gidkova<sup>2</sup>, D.Ivanov<sup>1</sup>, Y.Petrenko<sup>1</sup> CORRELATION BETWEEN SEVERITY OF FORMER DISEASES IN NEONATAL PERIOD AND LONG-TERM MORBIDITY.

<sup>1</sup>Federal Specialized Perinatal Centre under V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre,  
Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Maternity hospital №18, Saint-Petersburg, Russian Federation

#### SUMMARY

#### КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ НА FOLLOW-UP

**Цель:** выявить корреляции между тяжестью патологии неонатального периода и особенностями заболеваемости в школьном возрасте.

**Методы:** обследованы 136 детей в возрасте 8-11 лет, лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ДГБ№1 Санкт-Петербурга. Исследование ретроспективное со сплошной выборкой. Гестационный возраст новорожденных составил 28-42 недели. Тяжесть перенесенной неонатальной патологии была ретроспективно оценена в соответствии со шкалой тяжести состояния для новорожденных - NTISS. Данные антропометрии, наличие аномалий развития, острые и хронические заболевания в возрасте 8-11 лет оценивались на основании клинического осмотра, анализа медицинской документации и функциональных тестов.

**Результаты:** на основании суммы посуточных оценок по шкале NTISS за весь период наблюдения в ОПИТН дети были разделены на пять групп. Диагноз и срок гестации не учитывался при разделении на 5 групп: 1 группа — оцен-

ка по шкале NTISS 0-20 баллов (24 ребенка); II группа – 24-50 баллов (46 детей); III группа – 57-119 баллов (32 ребенка); IV группы – 123-247 баллов (17 детей); V группы – 277-630 баллов (17 детей). Диагноз и срок гестации не учитывались при разделении на группы.

Характеристика состояния здоровья детей в возрасте 8-11 лет дана по 30 параметрам. Структурные аномалии 2 и более систем органов выявлены у 88 (65%) детей, дисгармоничное физическое развитие отмечено у 59 (43%) детей, 91 (67%) ребенок имел 3 и более хронических заболевания.

От I к V группе увеличивалось количество детей, имеющих в возрасте 8-11 лет патологию различных систем органов. Число детей с множественными проблемами возрастало от 20% в I группе до 80% в V группе. Однако, ни по одному из 30 параметров, взятому отдельно, нет достоверных различий между группами.

Методом дискриминантного анализа получена математическая модель, на основании которой с определенной долей вероятности прогнозировалась принадлежность детей к той или иной группе тяжести течения болезни в неонатальном периоде. В дискриминантную модель в качестве набора признаков включены все 30 параметров, использованных для характеристики состояния здоровья детей в возрасте 8-11 лет. Работоспособность модели составила 89,8% (по группам от 73,3% до 100%). Наибольшую информационную значимость для построения модели (> 90%,  $p < 0,1$ ) имели 16 из 30 параметров, однако, при исключении какого-либо параметра, даже имеющего относительно низкую для построения модели значимость, информативность модели снижалась.

**Выводы:** У детей, получивших лечение на ОРИТН выявлена высокая частота структурных аномалий развития и хронических заболеваний. Выявлена сильная корреляция между тяжестью состояния в неонатальном периоде и состоянием здоровья в катамнезе.

**Introduction.** The study of growth, development and morbidity of children with different diseases in perinatal period is constantly very relevant. Partially this point is connected with the continuing improvement of medical technology, survival of newborn with severe diseases and the need to evaluate the effectiveness of various methods of treatments, including long-term results. But especially high interest to this problem stems from the fact of raised frequency of follow-up chronic diseases in such population including non-direct outcome of the perinatal problems [1].

At the present time there is a discrepancy between evidence-based high-tech nursing infants and their subsequent observation. Lack of evidence-based methodology of monitoring and medical care of these patients causes great difficulty in the allocation of priorities, aimed at correcting their physical condition [2].

Neurological disorders, morbidity of respiratory system, long-term problems of prematurity studied most intensively. However, catamnestic research built on the allocation of separate diagnosis or the organ system, or a certain period of gestation, or method of treatment allowing to decide separate tasks, do not identify general regularities in the forming of children's health.

Health status in catamnesis can be seen as result of constitutional peculiarities and the impact of former diseases in the newborn period. Effect of neonatal illness on the one hand is related with development of the child, formation of infringement due to destructive changes in the organs and tissues and aftereffect experienced extreme states (postresuscitation disease). On the other hand, this effect is associated with the age of the patient. Delay in the rate of growth and differentiation of tissues, malformation of functional connections in the organism, psycho-emotional mal-

adjustment (duration of separation from the mother, amount of negative information received by a child) are extremely important in the neonatal period.

As to our view it is necessary to identify regularities in the formation of health in catamnesis to use approaches that assess the impact of integrative total range of factors related to the presence of newborn's disease. As such as generalizing characteristics can be used by the *integrative assessment of severity of neonatal disease* [3,4]. The severity of disease is a criterion which allows children to unite in one quality attribute, regardless of nosology. With increasing of the severity of disease the effect on the child of all the related factors also increases.

In neonatal practice there are different scales of severity (NTISS, SNAP, CRIB, NEOMOD, PRISM, NSS, TRIPS, etc.). All scales use the principle of simultaneous assessment of severity of the patient's condition. In the available literature we did not find an approach that would allow assessing the severity of disease in general. In conducting catamnestic research, and not a prediction of survival, it comes to the fore.

**Methods.** The retrospective study with total selection was conducted in 136 children aged 8-11 years were treated in neonatal period in NICU of the 1<sup>st</sup> Children's hospital 1 in St. Petersburg in the second half of 1991 and 1994 irrespectively of diagnosis. All the babies were born in different obstetric clinics in St. Petersburg and then transferred to the NICU in first 0-14 days of life. The gestational age of newborns was distributed in the following way: 28-31 weeks - 16 (11.8%) newborns; 32-34 weeks - 23 (16.9%) newborns; 35-36 weeks - 20 (14.7%) newborns; 37-42 weeks - 77 (56.6%) newborns.

To assess the severity of the illness in the neonatal



period we used NTISS scale (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, Neonatal Scale invasive therapy, Gray JE et al., 1992) [5,6]. This scale describes the severity of condition based on level of intensity of therapy. Rated on a scale of severity NTISS performed once per day. Depending on the assessment NTISS distinguish 4 classes of severity: 1<sup>st</sup> class - less than 10 points; 2<sup>nd</sup> class - 10-19 points; 3<sup>rd</sup> class - 20-29 points; 4<sup>th</sup> class - 30 points or more. Since the first day and prior to the transfer of the baby from the NICU for every day of life a total score obtained on a scale NTISS was recorded.

In catamnesis all the children were examined at the age of 8 and 11 years. Anthropometric data, presence of developmental abnormalities, acute and chronic diseases were evaluated on the basis of clinical examination, analysis of medical records and functional tests. Methods of physical examination included: physician examination (assessment of physical characteristics and condition of the functional systems, the presence of malformations); abdomen and kidneys ultrasound, echocardiography, electrocardiogram, spirometry and respiratory function testing and other tests on the testimony; assessment of coagulation parameters; surveyed medical specialists due to the testimony (pulmonologist, allergist, neurologist, cardi-

ologist, hematologist, immunologist, endocrinologist, gastroenterologist, nephrologists).

**Results.** Under the integrative assessment of the severity of the disease we calculated the total score of the severity for the entire period of the disease.

Integrative assessment of the severity of the neonatal disease was obtained as the sum of daily NTISS scores for the entire period the child is NICU. There were summarized all the daily assessments of NTISS severity scale more than 1<sup>st</sup> class of severity. These summary estimates were obtained for each child.

According to the sum of daily NTISS scores all children were divided into 5 groups: 1<sup>st</sup> group with total NTISS score of 0-20 points (24 children); 2<sup>nd</sup> group with total NTISS score of 24-50 points (46 children); 3<sup>rd</sup> group with total NTISS score of 57-119 points (32 children); 4<sup>th</sup> group with total NTISS score of 123-247 points (17 children) and 5<sup>th</sup> group with total NTISS score of 277-630 points (17 children). Thus the severity of the disease estimated in the dynamics for the entire period of observation increases from the 1<sup>st</sup> to the 5<sup>th</sup> group. Based on the total NTISS score these groups were called "disease severity groups". Table 1 shows characteristics of each group estimated on the NTISS scale.

Table 1

Characteristics of groups estimated on NTISS scale \*

Value	Group				
	1 <sup>st</sup> n= 24	2 <sup>nd</sup> n= 46	3 <sup>rd</sup> n=32	4 <sup>th</sup> n=17	5 <sup>th</sup> n=17
Total daily NTISS scores higher than 1 <sup>st</sup> class of severity	13 (0 - 20)	38 (24 - 50)	89 (57 - 119)	182,5 (123 - 247)	362 (277 - 630)
Total daily NTISS scores higher than 2 <sup>nd</sup> class of severity	0 (0 - 16)	0 (0 - 22)	0 (0 - 46)	21 (0 - 152)	22 (0 - 178)
Total daily NTISS scores higher than 3 <sup>rd</sup> class severity	0	0	0	0	0 (0 - 33)
NTISS score maximum	13 (7 - 20)	15 (12 - 21)	17 (13 - 28)	20,5 (14 - 25)	22,5 (16 - 33)

\*median and 5<sup>th</sup> - 95<sup>th</sup> percentiles

Affiliation of each child to one of five groups was predicted on the basis of a mathematical model. Efficacy of the model was 78.8 %. Parameters «Total daily NTISS scores higher than 1<sup>st</sup> class of severity» and «NTISS score maximum» were most informative for the model (> 90%, p < 0.1). For 2<sup>nd</sup>-5<sup>th</sup> groups the efficacy of the model was 75%-94%. For the 1<sup>st</sup> group the efficiency of the model was 46% which was associated with a relatively high maximum score of NTISS scale (invasive procedures, and transportation to a day of life). However in general these children required a short-term (within 1-2 days) treatment in the NICU as evidenced by the low total assessment of the severity of the disease.

The same total score can be folded by relatively low daily evaluations on NTISS scale, but the long-outstanding and high daily count were observed for a shorter time. For example in 4<sup>th</sup> group duration of including in the 3<sup>rd</sup> class of severity due to NTISS scale ranged from 0 to 8 days and the total score for this period ranged from 0 to 152 points.

The duration of treatment in the NICU was distributed in the following way (mean and min-max): 1<sup>st</sup> group - 2 (1-3) days; 2<sup>nd</sup> group - 5 (3-10) days; 3<sup>rd</sup> group - 7 (5-12) days; 4<sup>th</sup> group - 15 (10-37) days; 5<sup>th</sup> group - 33 (15-47) days.

Distribution of children by disease severity groups was uneven as we expected. The greatest number of

children referred to the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> group was 78 (57.3%). The dependence of the severity of the disease on gestational age was moderate (Spearman correlation coefficient [- 0.5] (p = 0.001). All the groups were heterogeneous by gestational age. This reflects the same severity of disease observed in children with different ages of gestation. But, with the prevalence in the sample full-term infants (56.6 %), the proportion of premature babies from 1<sup>st</sup> to 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> groups increases to 3.4 times. It reflects the fact that preterm babies in common had more severe diseases.

Characteristics of the health status of children in catamnesis were obtained from 30 qualitative and

quantitative parameters with a focus on the fullest possible description of the health of the child. This feature includes the assessment of physical status, presence of structural abnormalities and functional disorders of organ systems. Malformations of two or more systems were recorded in 88 (64.7%) children, disharmonious physical development was found in 59 (43.4%) of children, 91 (66.9%) children had three or more chronic diseases.

The severity of the disease in the perinatal period was compared with the health of children aged 8-11 years. Table 2 shows the characteristic of parameters of health status, depending on the severity of the former disease in the perinatal period.

Table 2

The health status in 8-11 years, depending on the severity of the disease in the perinatal period

	Groups	Valid n=	1 <sup>st</sup> n= 24		2 <sup>nd</sup> n= 46		3 <sup>rd</sup> n=32		4 <sup>th</sup> n=17		5 <sup>th</sup> n=17		Total n=136	
			abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Sex	male	136	15	62,2	25	54,3	22	68,8	11	64,7	11	64,7	84	61,8
	female	136	9	37,8	21	45,7	10	31,1	6	35,3	6	35,3	52	38,2
* Physical development	harmonious	126	10	41,7	18	40,9	16	55,2	7	50,0	8	53,3	59	46,8
	disharmonious	126	5	20,8	12	27,3	7	24,1	3	21,4	3	20,0	30	23,8
	extremely disharmonious	126	10	41,7	13	29,5	5	17,2	0	0,0	1	6,7	29	23,0
	causing incorrect	126	0	0,0	1	2,3	0	0,0	3	21,4	4	26,7	8	6,3
Congenital malformations	5 or more small malformations	99	4	22,2	8	20,5	9	40,9	4	50,0	11	91,7	36	36,4
	Cardiovascular system	78	5	33,3	13	43,3	12	57,1	3	60,0	4	57,1	37	47,4
	Respiratory system	126	0	0	0	0	1	3,4	3	21,4	3	18,8	7	5,6
	Musculoskeletal system	117	4	16,7	14	35,0	7	26,9	5	38,5	9	64,3	39	33,3
	Urinary system	90	5	26,3	8	25,0	4	17,4	1	12,5	5	62,5	23	25,6
	Digestive tract	92	9	45,0	24	75,0	14	60,9	2	28,6	6	60	55	59,8
	Nervous system	129	2	8,3	2	4,4	0	0	0	0	2	11,8	6	4,7
	Visual analyzer	124	2	8,3	6	14,6	2	6,9	3	20	6	40	19	15,3
Chronic diseases and functional disorders	Auricular analyzer	0	0	0	0	0	0	0	1	5,9	0	0	1	0,7
	Cardiovascular system	95	11	52,4	21	65,6	12	63,2	9	81,8	9	75	62	65,3
	Pulmonary diseases	122	4	17,4	14	33,3	9	32,1	5	35,7	5	33,3	37	30,3
	Diseases of upper respiratory tract	124	10	41,7	16	37,2	11	39,3	8	57,1	6	40	51	41,1
	Musculoskeletal system	109	16	76,2	31	77,5	23	92	9	81,8	10	83,3	89	81,7
	Urinary system	119	2	8,7	3	7	1	3,8	0	0	1	6,7	7	5,9
	Digestive tract	106	7	31,8	11	29,7	9	36	4	40	7	58,3	38	35,8
	Allergy	121	7	30,4	18	42,9	19	67,9	3	21,4	4	28,6	51	42,1
	Endocrinology	135	4	16,7	5	10,9	4	12,5	0	0	1	5,9	14	10,4
	Frequently ill children	123	4	16,7	7	16,3	7	25,9	4	28,6	4	26,7	26	21,1
	Functional disorders of nervous system	130	15	62,5	29	63	19	67,9	13	86,7	16	94,1	92	70,8
	Organic neurological diseases	129	1	4,2	8	17,8	2	7,1	3	20	9	52,9	23	17,8
	Eye diseases	125	3	12,5	11	25,6	3	10,3	4	26,7	8	57,1	29	23,2
	Hearing loss	123	0	0	0	0	0	0	1	7,1	3	25	4	3,3
Mental retardation	135	2	8,3	3	6,5	2	6,3	4	25	9	52,9	20	14,8	



Children with diseases occurred as the outcome of perinatal problems	129	1	4,2	5	11,1	0	0	2	13,3	12	70,6	20	15,5	
Group of health****	I	133	1	4,2	1	2,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,5
	II	133	5	20,8	2	4,3	6	20,0	1	6,3	0	0,0	14	10,5
	III	133	14	58,3	34	73,9	15	50,0	10	62,5	6	35,3	79	59,4
	IV	133	4	16,7	7	15,2	7	23,3	1	6,3	6	35,3	25	18,8
	V	133	0	0,0	2	4,3	2	6,7	4	25,0	5	29,4	13	9,8
Number of systems with structural malformations ***		1 (0-4)		2 (0-3)		2 (2-4)		2 (1-4)		3 (1-4)		2 (0-4)		
The number of systems with chronic diseases and functional disorders ***		2 (0-3)		3 (1-4)		3 (1-4)		2 (1-3)		2 (1-5)		3 (1-4)		
Number of chronic diseases ***		2 (0-6)		3 (1-7)		3 (0-7)		4 (1-7)		5 (1-8)		3 (0,5-7)		

\* Physical development is estimated to percentile tables for the children of North-West Russia.

\*\* Acute infectious diseases 4 or more times a year.

\*\*\* Median and 5th - 95th percentiles.

\*\*\*\* Group of health - adopted to the Russian classification of the violations of children's health, regardless of age:

I - healthy kids; II - healthy kids, with functional and morphological abnormalities that require attention or expert advice; III - children with persistent deviations in health status, confirmed diagnosis of chronic disease, the stage of compensation; IV - children with chronic diseases and congenital defects with periodic functional decompensation; V - children with disabilities.

Developmental abnormalities and chronic diseases are often found in children that had been treated in NICU. Structural malformations of two and more systems were recorded in 88 (64.7%) children, disharmonious physical development was found in 59 (43.4%) of children, 91 (66.9%) children had three or more chronic diseases. There are most commonly observed disorders of the nervous, cardiovascular, musculoskeletal systems and gastrointestinal tract. For most parameters the frequency of irregularities in the sample coincides with the frequency in 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> groups that reflects problems of the main group of children which received intensive care.

Briefly describing the health status depending on the severity of the disease in the perinatal period, we noted the following. For a number of parameters characterizing the physical development, the presence of anomalies of development, the formation of chronic diseases and functional disorders, as well as the quantitative characteristics of the health status, level of disability and death rate marked the differences between groups. No one parameter taken separately was found as significant difference between all five groups (Kruskal-Wallis test and Fisher exact p, two-tailed).

Affiliation of a child to one of five groups was predicted on the basis of a mathematical model. Discriminant model included all 30 parameters, characterizing child's health at the age of 8-11 years. Valid number of children was 47. Efficacy of the model was 91.5 % (by groups from 85.7 % to 100%).

Sixteen parameters were most informative for the model (>90%, p<0.1): the presence of structural heart abnormalities, functional disorders of urinary system, structural anomalies of gastrointestinal tract, functional disorders of gastrointestinal tract, hearing

impairment, congenital CNS anomalies, mental retardation, endocrinopathy, chronic diseases of upper respiratory tract, belonging to a group of "Frequently ill children", disharmonious physical development, 5 or more small malformations, number of systems with structural abnormalities, number of chronic diseases, number of organ systems with existing chronic diseases, the presence of diseases - outcomes perinatal problems. The remaining parameters are less significant. However exclusion of any parameter even with low partial significance led to follow decreasing of all the model informativeness. This fact indicates the tight relationship of all parameters of health status included in the discriminant model.

The correlations between presence of structural anomalies, severity of former neonatal disease and subsequent formation of chronic diseases can be illustrated as follows (Figure 1):

As can be seen in Figure 1, the presence of structural abnormalities in at least one system is equally common in all groups. As the number of systems with structural abnormalities appears the difference between the groups. The same pattern was observed for the presence of chronic diseases. Thus, the proportion of children with structural anomalies of three or more systems and four or more chronic diseases increases from 1<sup>st</sup> to 5<sup>th</sup> group at 4-fold (from 20% to 80%). As well as raising of number of systems with structural anomalies (multiplicity of changes) increases the severity of neonatal disease and number of chronic diseases in follow-up.

**Discussion.** Thus, answering the question what is the basic regularity observed in the formation of children's health, we can say that the degree of functional

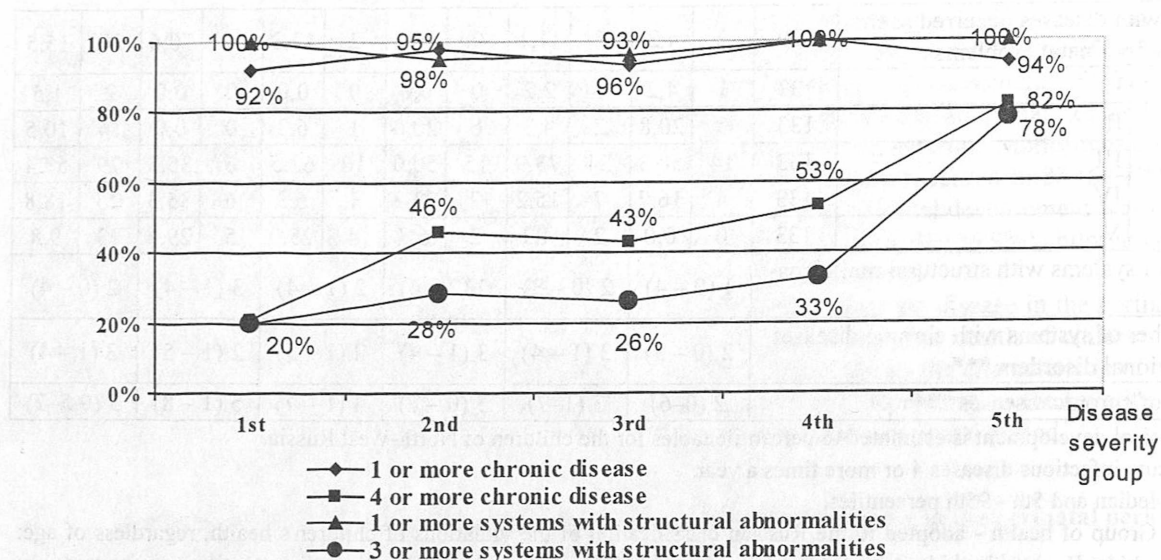


Figure 1. Structural anomalies and chronic diseases, depending on disease severity group

disintegration in the neonatal period correlated with the degree of functional disintegration in catamnesis.

As was shown in our study, the severity of the disease is determined by developmental abnormalities of the organism. The severity of the disease increases with the number of structural anomalies. On the other hand, the congenital morphological and functional characteristics determines the state of health throughout life. In turn, the severity of the disease as a measure of functional disintegration determines the timing and severity of violations occurring in the future in functional systems [7].

Thus, the inherent functional and morphological features, illnesses during the perinatal period and the formation of diseases in catamnesis are interrelated processes. Because the severity of neonatal illness can be considered as a "litmus test" token constitutional features of the child and prognostic sign in the subsequent formation of diseases.

**Conclusions.** Developmental abnormalities and chronic diseases are often found in children that had been treated in NICU in former neonatal period. Tight correlation was revealed between severity of neonatal disease and the health status of children in catamnesis.

#### References

1. Children's health in Russia. Under ed. akad. Baranov A.A. Moscow, Medicine, 1999.
2. Ahmadeeva E.N., Valiulina A.J. Psychomotor development in children who underwent neonatal intensive care unit // Russian Journal of Pediatrics. 2007, 2: 43-45.
3. Zhidkova O.B., Kurzina E.A., Ivanov D.O. et al. Integrative assessment of disease severity in NICU // Issues of Practical Pediatrics. 2009, 2: 45-48.
4. Kurzina EA, Zhidkova OB, Petrenko YV, editors. The state of health of children who have severe perinatal diseases. Children's Medicine of the North-West 2010; 1: 22-28.
5. Gray J.E., Richardson D.K., et al. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A therapy-based severity-of-illness index. Pediatrics. 1992, 90: 561-567.
6. Courtwright A.M. Length of life and treatment intensity in infants diagnosed prenatally or postnatally with congenital anomalies considered to be lethal / AM Courtwright, MM Laughon and MW Doron // J Perinatol 2010; 31: 387-391.
7. Eryuhin I., Shlyapnikov S.A. Extreme condition. St. Petersburg.: Aesculapius, 1997.

Receptionat 15.10.2013



Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Шевченко Н. В., Титкова Е. В.  
**LGG В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ**

Кафедра Педиатрии №1, Неонатологии и Биоэтики,  
Одесский Национальный Медицинский Университет, Одесса, Украина

SUMMARY

**LGG IN THE PERINATAL PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN**

**Key words:** *pregnant women, newborns, allergic diseases, perinatal prevention, Lactobacillus rhamnosus LGG.*

*In recent years allergy became one of the most pressing problems of pediatrics. It is noted increase in the number of cases among infants. Primary and secondary prevention of allergic reactions and disease - an important direction to reduce allergic diseases in children and adolescents. It is carried out in children with the risk of allergic disease. However, preventive measures in the "families at risk" should begin before birth, optimally - at the planning stage of pregnancy. The aim of the study was to test the concept of perinatal prevention of allergic diseases in children with the application of Lactobacillus rhamnosus LGG in pregnant women and infants at risk of developing allergies.*

*A comparative controlled study was conducted in parallel groups, selected by a stratified randomization to nozofrom of 102 pregnant women with various allergic manifestations in history, or at the time of the study. The first main group consisted of 33 pregnant women at 35-36 weeks of gestation were treated orally with 1.5 billion viable bacteria Lactobacillus rhamnosus LGG per day for 20 days. Their children also received this bacteria culture for 20 days. In the second main group included 34 pregnant women and 34 newborns who received twenty-day course of one billion viable bacteria Lactobacillus rhamnosus LGG orally. The control group consisted of 35 pregnant women and 35 infants who did not receive studied medication. By the age of four months allergy in the first group were observed in 15.15 % of children at the same time in the second group - 44.11 %, in the control group - 57.14 % of children. The most effective statistical model should be noted first group of patients studied. In patients receiving Lactobacillus rhamnosus LGG in pregnant women and newborns observed decrease in the frequency and severity of allergic diseases in children.*

**Введение.** Проблема аллергии в последние годы является одной из наиболее актуальных для практической медицины, поскольку в большинстве стран мира отмечается стойкий рост аллергических заболеваний, которыми страдает 30 - 40 % населения нашей планеты. По данным ВОЗ, в высокоразвитых странах каждые 10 лет количество больных аллергией увеличивается вдвое и всё чаще отмечается утяжеление клинического течения соответствующих болезней, что приводит к серьёзным социально - экономическим последствиям. Среди заболевших увеличивается число детей раннего возраста [3,4]. Последовательное развитие аллергических реакций и заболеваний у предрасположенных к атопии лиц обозначается как «аллергический марш». У детей он характеризуется первоначальным развитием пищевой аллергии, последующим возникновением атопического дерматита, вслед за которым формируются аллергический ринит, бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, существенно снижающие качество жизни ребенка. В связи со значительной распространенностью аллергических болезней у детей большую актуальность приобретает проблема профилактики аллергической па-

тологии. Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-обусловленная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и общие принципы профилактики. Первичная и вторичная профилактика аллергических реакций и болезней - важное направление снижения аллергической заболеваемости у детей и подростков. Ее осуществляют у детей группы риска по возникновению аллергической патологии. Однако профилактические мероприятия в «семьях риска» необходимо начинать еще до рождения ребенка, оптимально - на этапе планирования беременности.

В качестве первичной профилактики аллергических заболеваний перспективно применение пробиотиков у беременной с целью предупреждения пищевой аллергии и атопического дерматита у будущего ребенка. Установлено, что прием препаратов лактобактерий в конце беременности и в период вскармливания грудью почти вдвое уменьшает вероятность развития заболевания у детей группы риска в течение первых двух лет жизни [6]. Лактобактерии опосредованно стимулируют синтез секреторного IgA иммунными клетками пищеварительного тракта ребенка, устраняя, таким образом, несостоятельность кишечного барьера. Это спо-

способствует формированию пищевой толерантности и предотвращает развитие сенсибилизации [1, 5].

**Целью** нашего исследования была проверка концепции перинатальной профилактики аллергических заболеваний у детей при приеме их матерей в 3-м триместре беременности пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* LGG.

*Lactobacillus rhamnosus* LGG способствует нормализации кишечной микрофлоры у детей с первых дней жизни. Данные микроорганизмы кислотоустойчивы и обладают прогнозируемым уровнем антибиотикорезистентности, укрепляют иммунитет и восстанавливают естественную защиту организма ребенка. Важно, что данные бактерии отнесены к абсолютно безопасным для человеческого организма.

**Материалы и методы исследования.** Проведено сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах, отобранных методом стратифицированной рандомизации по нозоформам среди 102 беременных с различными аллергическими проявлениями в анамнезе или на момент исследования. Все пациенты получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании. По результатам стратифицированной рандомизации пациенты были разделены на 3 группы. 33 беременных в сроке гестации 35-36 недель получали перорально 1,5 млрд жизнеспособных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* LGG в сутки на протяжении 20 дней. 33 новорожденных детей этих матерей получили двадцатидневный курс 1 млрд жизнеспособных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* LGG перорально. Данные пациенты составили первую основную груп-

пу. Во вторую основную группу были включены 34 беременных женщин и их 34 новорожденных детей, также получивших двадцатидневный курс 1 млрд жизнеспособных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* LGG перорально. Контрольную группу составили 35 беременных и их 35 новорожденных, не получавших исследуемые препараты. Статистически значимых клинических различий между группами не отмечалось.

Всем детям при рождении и в 3-4-х месячном возрасте проводились клинические анализы крови, биохимические исследования, изучался уровень IgE. Для оценки тяжести кожных аллергических реакций применялись: система балльной оценки степени тяжести атопического дерматита - SCORAD (scoring of atopic dermatitis) [2] и дерматологический индекс качества жизни младенцев - IDLQI [7].

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft EXCEL 2003 с интеграцией AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis).

**Результаты и обсуждение.** Среди обследованных первой группы было 14 (42,42%, 95% доверительные интервалы (ДИ) 25,55 - 59,28) мальчиков и 17 (57,58%, 95% ДИ 40,71 - 74,44) девочек. Во второй группе мальчики составили 52,95% (95% ДИ 36,17 - 69,72) - 18, девочки - 47,05% (95% ДИ 30,27 - 63,82) - 16. В контрольной группе было 18 (51,43%, 95% ДИ 34,87 - 67,98) мальчиков и 17 (48,57%, 95% ДИ 32,01 - 65,12) девочек. По статистической значимости клинико-лабораторные предикторы аллергии в раннем неонатальном периоде были представлены: повышение уровня



Рисунок 1. Проявления кожных аллергических реакций в четырехмесячном возрасте в различных группах исследуемых больных



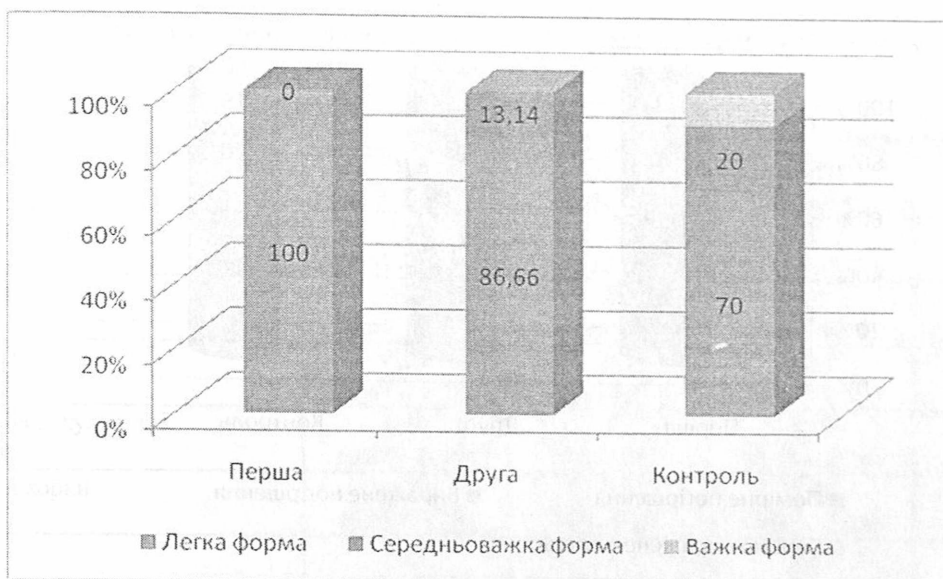


Рисунок 2. Распределение больных по тяжести течения кожных аллергических реакций в соответствии с показателями шкалы SCORAD

IgE ( $\chi^2 - 11,07$ ,  $p - 0,003$ ), пеленочный дерматит ( $\chi^2 - 8,83$ ,  $p - 0,01$ ), сухость кожных покровов ( $\chi^2 - 7,72$ ,  $p - 0,02$ ), повышение уровня эозинофилов ( $\chi^2 - 7,41$ ,  $p - 0,02$ ), токсическая эритема ( $\chi^2 - 6,60$ ,  $p - 0,03$ ), гнейс ( $\chi^2 - 4,88$ ,  $p - 0,08$ ). К четырехмесячному возрасту предикторы аллергии по статистической значимости были распределены: папулезно-везикулярные высыпания ( $\chi^2 - 12,60$ ,  $p - 0,001$ ), гнейс ( $\chi^2 - 12,00$ ,  $p - 0,002$ ), бледность лица с ярким румянцем ( $\chi^2 - 11,18$ ,  $p - 0,003$ ), пеленочный дерматит ( $\chi^2 - 8,56$ ,  $p - 0,01$ ), повышение уровня эозинофилов ( $\chi^2 - 8,55$ ,  $p - 0,01$ ), повышение уровня IgE ( $\chi^2 - 7,85$ ,  $p - 0,01$ ), кожный зуд ( $\chi^2 - 6,27$ ,  $p - 0,04$ ), себорейный дерматит ( $\chi^2 - 6,04$ ,  $p - 0,04$ ), поствоспалительная гиперпигментация кожи ( $\chi^2 - 4,21$ ,  $p - 0,12$ ). Необходимо отметить, что к четырехмесячному возрасту проявления аллергии в первой группе отмечались у 15,15% (95% ДИ 2,91 – 27,38) детей, в то же время во второй группе – у 44,11% (95% ДИ 27,42 – 60,79), в контрольной группе – у 57,14% (95% ДИ 40,74 – 73,53) детей (Рис 1). В соответствии с показателями шкалы SCORAD в первой группе у всех детей отмечалось легкое течение кожных аллергических реакций (Рис 2). Во второй группе у 13,34% (95% ДИ -3,86 – 30,54) детей были зафиксированы проявления аллергии средней тяжести. В контрольной группе у 20% (95% ДИ 2,46 – 37,53) детей отмечались среднетяжелые и у 10% (95% ДИ -3,14 – 23,14) – тяжелые кожные аллергические проявления. По результатам дерматологической шкалы индекса качества жизни младенцев IDLQI в первой группе у всех детей отмечалось только умеренное ухудшение качества жизни (Рис 3). Во второй группе у 13,14% (95% ДИ -3,86 – 30,54) детей зафиксировано вы-

раженное ухудшение качества жизни. В контрольной группе выраженное ухудшение качества жизни отмечалось у 20% (95% ДИ 2,46 – 37,53) детей, сильно выраженное ухудшение было у 15% (95% ДИ -0,64 – 30,64) обследуемых.

Результат сравнения клиничко-лабораторных проявлений аллергии у четырехмесячных детей различных исследуемых групп представлен в (Табл 1, Табл 2). Наиболее выраженные различия отмечены в первой и контрольной группах: бледность лица с ярким румянцем отношение шансов (ОШ) 10,33 (95% ДИ 1,91 – 73,59), себорейный дерматит ОШ 9,48 (95% ДИ 1,07-218,65), папулезно-везикулярные высыпания ОШ 9,44 (95% ДИ 2,15-47,91), гнейс ОШ 8,08 (95% ДИ 1,47-58,17), пеленочный дерматит ОШ 5,43 (95% ДИ 1,39-22,99). При сравнении первой и второй исследуемых групп эти показатели были представлены следующим образом: бледность лица с ярким румянцем ОШ 2,67 (95% ДИ 0,40-21,85), себорейный дерматит ОШ 4,26 (95% ДИ 0,40-104,42), папулезно-везикулярные высыпания ОШ 4,78 (95% ДИ 1,05-24,70), гнейс ОШ 2,67 (95% ДИ 0,40-21,85), пеленочный дерматит ОШ 4,48 (95% ДИ 1,13-19,21). Проведена оценка эффективности перинатальной профилактики аллергических заболеваний у исследуемых детей в возрасте четырех месяцев (Табл 3). Наиболее эффективной статистической моделью следует отметить первую группу исследуемых больных. Для профилактики папулезно-везикулярных высыпаний в первой группе надо было пролечить 3 (95% ДИ 2 – 5) больных (КБПР), в то же время во второй группе КБПР составило 6 (95% ДИ 3 – ∞) детей. Для профилактики пеленочного дерматита в первой груп-



Рисунок 3. Распределение больных с кожными аллергическими реакциями в зависимости от показателей шкалы дерматологического индекса качества жизни младенцев IDLQI.

Таблица 1.

Результат сравнения клинико-лабораторных проявлений аллергии у четырехмесячных детей первой и второй исследуемых групп

	$\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Кожный зуд	1,22	0,26	2,33	0,61-9,25
Папулезно-везикулярные высыпания	4,16	0,04	4,78	1,05-24,70
Мокнутия и корки	0,44	0,50	2,14	0,41-12,13
Гнейс	0,57	0,44	2,67	0,40-21,85
Пеленочный дерматит	4,73	0,02	4,48	1,13-19,21
Бледность лица с ярким румянцем	0,57	0,44	2,67	0,40-21,85
Поствоспалительная гиперпигментация	0,15	0,69	2,06	0,29-17,80
Себорейный дерматит	0,8	0,37	4,26	0,40-104,42
Эозинофилия	4,37	0,03	3,92	1,07-15,03
Повышение уровня IgE	4,37	0,03	3,92	1,07-15,03

Таблица 2.

Результат сравнения клинико-лабораторных проявлений аллергии у четырехмесячных детей первой и контрольной группы

	$\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Кожный зуд	5,01	0,02	4,20	1,16-15,96
Папулезно-везикулярные высыпания	10,92	0,001	9,44	2,15-47,91
Мокнутия и корки	1,46	0,22	2,96	0,61-15,87
Гнейс	6,64	0,01	8,08	1,47-58,17
Пеленочный дерматит	6,51	0,01	5,43	1,39-22,99
Бледность лица с ярким румянцем	9,06	0,003	10,33	1,91-73,59
Поствоспалительная гиперпигментация	2,59	0,1	4,59	0,79-34,42
Себорейный дерматит	4,21	0,04	9,48	1,07-218,65
Эозинофилия	7,20	0,008	5,28	1,47-20,05
Повышение уровня IgE	7,20	0,008	5,28	1,47-20,05



## Оценка эффективности перинатальной профилактики аллергических заболеваний у исследуемых детей в возрасте четырех месяцев

	Первая группа		Вторая группа	
	ОШ (95% ДИ)	КБПР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	КБПР (95% ДИ)
Уровень эозинофилов	0,18 (0,05 – 0,59)	3 (2 - 8)	0,27 (0,09 – 0,79)	4 (2 - 15)
Уровень IgE	0,18 (0,05 – 0,59)	3 (2 - 8)	0,27 (0,09 – 0,79)	4 (2 - 15)
Кожный зуд	0,23 (0,07 – 0,75)	4 (2 - 14)	0,55 (0,20 – 1,50)	7 (3 - ∞)
Папулезно-везикулярные высыпания	0,10 (0,02 – 0,40)	3 (2 - 5)	0,50 (0,19 – 1,34)	6 (3 - ∞)
Мокнутия и корки	0,33 (0,08 – 1,38)	7 (3 - ∞)	0,72 (0,22 – 2,35)	19 (4 - ∞)
Гнейс	0,12 (0,02 – 0,59)	4 (2 - 10)	0,33 (0,10 – 1,06)	5 (3 - ∞)
Пеленочный дерматит	0,18 (0,05 – 0,62)	3 (2 - 9)	0,82 (0,31 – 2,16)	22 (4 - ∞)
Бледность лица с ярким румянцем на щеках	0,09 (0,02 – 0,45)	3 (2 - 6)	0,25 (0,08 – 0,82)	4 (2 - 20)
Поствоспалительная гиперпигментация	0,21 (0,04 – 1,08)	6 (3 - 233)	0,44 (0,12 – 1,65)	9 (3 - ∞)
Себорейный дерматит	0,10 (0,01 – 0,85)	5 (3 - 23)	0,44 (0,12 – 1,65)	9 (3 - ∞)

пе КБПР - 3 (95% ДИ 2 - 9), а во второй группе 22 (95% ДИ 4 - ∞) ребенка.

**Выводы.**

1. Наиболее часто кожные аллергические реакции в раннем возрасте себя манифестируют папулезно-везикулярными высыпаниями ( $\chi^2 - 12,60$ ,  $p - 0,001$ ), гнейсом ( $\chi^2 - 12,00$ ,  $p - 0,002$ ), бледностью лица с ярким румянцем ( $\chi^2 - 11,18$ ,  $p - 0,003$ ), пеленочным дерматитом ( $\chi^2 - 8,56$ ,  $p - 0,01$ ).

2. Применение препаратов жизнеспособных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* LGG у беременных и у новорожденных - эффективный метод перинатальной профилактики аллергических заболеваний у детей.

3. Препараты бактерий *Lactobacillus rhamnosus* LGG отличаются хорошей индивидуальной переносимостью, отсутствием развития побочных реакций.

**Список литературы.**

1. Камашева Г.Р. Атопический дерматит у детей раннего возраста: особенности диагностики и лече-

ния / Г. Р. Камашева // Российский аллергологический журнал. - 2008. - №1. - С.126-127.

2. Короткий Н. Г. Атопический дерматит у детей: современная тактика и лечение / Н. Г. Короткий, А. С. Боткина // Трудный пациент. - 2007. - № 10. - С. 5-10.

3. Kalliomaki M. Probiotics in the prevention of atopic diseases: a randomized placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi et al. // *Lancet*. - 2001. - № 357. - P. 1076-1079.

4. Дюбкова Т.П. Профилактика пищевой аллергии у грудных детей / Т. П. Дюбкова // Медицинские новости. - 2005. - №11. - С. 23-27.

5. Нетребенко О. К. Обзор новых статей и материалов по механизмам действия и роли пробиотиков у детей (2007—2008 гг.) / О. К. Нетребенко // Педиатрия. - 2009. - № 2. - С. 130-135.

6. Зайков С.В. Атопічний дерматит у дітей // Дитячий лікар. - 2010. - №2. - С. 51-58.

7. Lewis-Jones M.S. The Infants 'Dermatitis Quality of Life Index / M.S.Lewis-Jones, A.Y.Finlay, P.J. Dykes // *Br. J. Dermatol.* - 2001. - Vol. 144. - P.104-110.

Receptionat 18.10.2013

Майчук В.О.

**SPINA BIFIDA У ДЕТЕЙ ОТ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ  
ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И РЕАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА**

*Кафедра Педиатрии №1, Неонатологии и Биоэтики,  
Одесский Национальный Медицинский Университет, Одесса, Украина*

**SUMMARY**

**SPINA BIFIDA IN CHILDREN OF MULTIPLE PREGNANCY: POLYMORPHISMS IN GENES  
OF FOLATE CYCLE AND THE IMPLEMENTATION OF THE ACTION OF EXOGENOUS RISK FACTORS**

**Keywords.** *Congenital neural tube defects, spina bifida, multiple pregnancy, gene polymorphism, folic acid.*

**Introduction.** *Congenital malformations of the central nervous system account for about 25% of all defects and cause psychomotor retardation and pronounced neurological deficits in children. The etiology of congenital neural tube defects remains unexplored until the end. The key role of folic acid in the genesis of neural tube defects is proved.*

**Objective.** *To study the molecular genetic markers of violation of folate cycle and exogenous risk factors in children with spina bifida from multiple pregnancies and their siblings.*

**Materials and methods.** *A clinical and laboratory analysis of two cases of the open form of spina bifida in children of multiple births was carried out at the Odessa Regional Children's Hospital. To identify the etiology of the disease, clarify the mechanism of inheritance and determine the cause of discordance of the twins used genealogical, genetic, molecular and twin methods. Polymorphisms of MTHFR were investigated. To determine the metabolic disorders biochemical method (for the definition of folate levels and homocysteine in the blood) and clinical examination methods were used in children with spina bifida, as well as their mothers and siblings.*

**Results.** *Presented clinical cases confirmed NTD belonging to the group of polygenic inherited disease with the alleged maternal inheritance mechanism. In both cases, the impact of environmental factors related to the proven risk factors for the various types of NTD of the fetus is realized: weighed down gynecological and obstetric history of mothers (cases of spontaneous abortions taking oral contraceptives, unbalanced diet and lack of vitamins, especially folic acid and B12), SARS, hyperthermia in the first trimester of pregnancy, smoking during pregnancy, tumors of the female reproductive system and breast cancer. Multiple pregnancy can be identified as an individual risk factor for NTD. In the first case study of polymorphisms C677T and A1298C gene MTHFR did not reveal the presence of a mutation in the gene neither in the proband nor in his mother and siblings. However, in this case could not be stated that there is no genetic conditions of impaired folate metabolism. Mutations of other genes encoding enzymes of folate cycle, such as methionine synthase reductase (MTRR) gene and MTR, encoding the amino acid sequence of the enzyme methionine synthase, are possible. In second case, maternal and siblings heterozygous form of MTHFR polymorphism was detected, which resulted in thermolability and, accordingly, decrease the activity of the enzyme. This was a genetic basis and compounded the effects of the risk factors that led to the formation of congenital malformations in both siblings of twins.*

**Conclusions.** *Taking into account the percentage of concordance for dizygotic twins with NTD and a large number of hidden forms of malformation in-depth examination and supervision of all siblings (especially twins) of children with open forms of spina bifida is needed. Identification of the closed form of spinal malformation in siblings at early age will determine the timely provision of necessary medical aid and would hinder the development of neurological and urological complications.*

**Введение.** Врожденные пороки развития диагностируются примерно у 5 % новорожденных. Они занимают лидирующее место среди причин перинатальной, неонатальной и младенческой смертности. Наиболее частой патологией являются пороки развития сердечнососудистой системы и ЦНС. По данным Н.А. Геппе (1999 г.), врожденные пороки развития ЦНС составляют около 25 % всех пороков развития и обуславливают задержку психомоторного развития и выраженный невроло-

гический дефицит у ребенка [4].

Формирование врожденных дефектов нервной трубки (ВДНТ) является результатом нарушения процессов нейруляции на любой из стадий (3-7 недели эмбриогенеза). Частота ВДНТ в разных популяциях колеблется от 0,2 до 10 на 1000 родившихся живыми детей в год (в среднем 1 %) [2,3,7,12]. Частота возникновения ВДНТ существенно варьирует в зависимости от географического региона и этнической принадлежности на-



селения: 0,9 в Канаде; 0,7 во Франции; 7,7 в ОАЭ; 11,7 в странах Южной Америки; 25-30 в Великобритании, 199 на 1000 новорожденных в северных регионах Китая [2,5,12]. Наиболее часто встречающиеся ВДНТ – это, так называемые, спинальные дизрафии или миелодислазии (*spina bifida occulta*, *spina bifida aperta*), а также анэнцефалия и энцефалоцеле.

Этиология ВДНТ остается до конца неизученной. Большинство случаев имеют мультифакториальное происхождение, и лишь около 10% обусловлено хромосомными аномалиями и входят в состав многочисленных генетических синдромов (синдром Арнольда-Киари II и III типа, трисомия по 13 и 18 парам хромосом, триплоидия, точечные генные мутации и т.д.) [1,2,7,8]. Связь с генетическими синдромами, повышенный риск формирования патологии у сибсов, более высокая частота возникновения ВДНТ у близнецов и у детей из тройни (примерно на 50% выше среднестатистического) указывают на наличие генетической обусловленности этиопатогенеза ВДНТ.

Множество исследований в течение более 20 лет были направлены на поиск молекулярно-генетических механизмов формирования этой группы пороков. Данные о значительном снижении риска рождения ребенка с ВДНТ при прекоцепционном приеме матерью препаратов фолиевой кислоты и, наоборот, повышении риска при приеме препаратов – антагонистов фолиевой кислоты (антиконвульсанты, противомаларийные препараты, кофеин) позволили предположить ключевую роль этого витамина в генезе ВДНТ [2,3,7,11]. Однако механизмы воздействия фолиевой кислоты на процесс нейруляции остаются не до конца изученными. Предполагаемая связь однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла и риска формирования ВДНТ на данный момент дискуссионна. Наиболее изученным и доказано значимым в генезе пороков нервной трубки на сегодняшний день являются полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677 C>T и 1298 A>C [9]. Ген кодирует аминокислотную последовательность фермента MTHFR, являющегося ключевым в метаболизме фолиевой кислоты. Фолатный цикл представляет собой каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов используют производные фолиевой кислоты. Ключевой этап этого процесса – синтез метионина из гомоцистеина: восстановление 5, 10-метилентетрагидрофолата до 5-метилентетрагидрофолата при помощи фермента MTHFR. Мутации гена MTHFR 677 C>T и 1298 A>C приводят к снижению каталитической активности кодируемого фермента и, соответственно, снижают интенсивность фолатного метаболизма. Нарушение фолатного цикла при-

водит к повышению уровня гомоцистеина в плазме и накоплению его в клетках. Выраженное цитотоксическое, атергенное и тромбофилическое действие гомоцистеина обуславливает высокий риск развития таких процессов как осложнения течения беременности (гестоз, фетоплацентарная недостаточность), врожденные пороки развития плода (дефекты нервной трубки, анэнцефалия, пороки лицевого скелета), выкидыши и пренатальная смерть плода, канцерогенез (колоректальная аденокарцинома, рак молочной железы и яичников), сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, атеросклероз, варикозная болезнь). Снижение скорости процессов метилирования в клетке приводит к изменению профиля метилирования центральных районов хромосом, нарушению расхождения хромосом в оогенезе и повышает риск развития синдрома Дауна и Эдвардса. Таким образом, фолиевая кислота и гомоцистеин играют ключевую роль в процессах эмбриогенеза [6,9,13,16].

**Цель.** Изучить молекулярно-генетические маркеры нарушения фолатного цикла и экзогенные факторы риска у детей со *spina bifida* от многоплодных беременностей и их сибсов.

**Материалы и методы.** Проведен клинико-лабораторный анализ двух случаев развития открытой формы *spina bifida* у детей от многоплодных беременностей. Для выявления этиологии заболевания, уточнения механизма наследования и определения причин дискордантности близнецов использовались генеалогический, молекулярно-генетический и близнецовый методы. Анализ генетических полиморфизмов проводился на базе информационно-исследовательского немецкого медицинского центра “Гермедтех”. Для определения степени метаболических нарушений были использованы биохимический (определение уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови, лаборатория “Синэво”) и клинический методы обследования детей со *spina bifida*, а также их матерей и сибсов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Клинический случай 1. Девочка Б., родилась в сроке гестации 38 недель с массой тела 2050 г, длиной 44 см, окружностью головы 29 см, окружностью груди 30 см, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов, путем кесарева сечения, II из двойни, с врожденным пороком развития: *spina bifida* пояснично-крестцового отдела позвоночника с ликвореей, ЗВУР, диспластический вариант.

Из анамнеза известно, что ребенок от 7-ой многоплодной беременности, 4-х родов, родилась 2-ой из бихориальной двойни. Матери пробанда 38 лет. В анамнезе матери пробанда три абортa. При сборе анамнеза были выявлены известные

факторы риска нарушения обмена фолиевой кислоты. Во время настоящей беременности питание матери было несбалансированным (преобладание круп и полуфабрикатов, отсутствие свежих овощей и фруктов в рационе), курение. Прием витаминов (в т.ч., фолиевой кислоты) начал с 4-го месяца беременности. В первом триместре беременности мать перенесла ОРВИ с подъемом температуры до субфебрильных цифр. Имел место поздний гестоз и фетоплацентарная недостаточность. Семейный анамнез отягощен наличием рака груди и опухолей репродуктивной системы по женской линии (рис. 1).

Ребенок поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в первые сутки жизни в связи с тяжестью состояния после рождения, которое было обусловлено неврологической симптоматикой: двусторонняя нижняя параплегия; мышечный тонус нижних конечностей резко снижен. Реакции на болевые раздражители с уровня L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> нет. Обращали на себя внимание признаки диспластичности: низкий лоб, короткая шея, кожная воротниковая складка. В связи с нарастающей ликвореей ребенок был прооперирован впервые сутки жизни, произведена пластика грыжевых ворот. Послеоперационный диагноз: миеломенингорадикулоцеле пояснично-крестцового отдела позвоночника (L<sub>4-5</sub>). В послеоперационном периоде появились активные движения и чувствительность левой ножки, а также признаки восстановления чувствительности правой. Явления гипертензионно-ликворного синдрома не прогрессировали. Ребенок был выписан домой на 38 сутки жизни, рекомендовано наблюдение нейрохирургом каждые 2 недели с для контроля динамики ликвородинамических нарушений.

Сибс, девочка, I из двойни, после рождения установлен диагноз: ЗВУР, диспластический вариант, врожденный порок развития каудальной зоны – врожденный порок развития промежности. Масса при рождении 1950 г, рост- 42 см, окружность головы 28 см, окружность груди 29 см. Оценка по

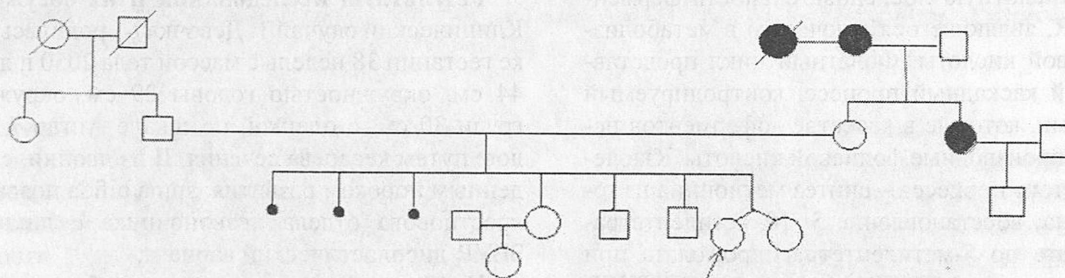
шкале Апгар 7-8 баллов. Стигмы дисэмбриогенеза: низкий лоб, тонкая верхняя губа, низко расположенные деформированные ушные раковины. Для уточнения вида врожденного порока развития было проведено эндоскопическое и рентгенологическое обследование с последующей консультацией хирурга. Установлен диагноз: расщелина промежности, аномалия крестца, агенезия копчика. Для уточнения диагноза необходимо проведение МРТ поясничной области и таза после увеличения массы тела. На 18 день жизни у ребенка развился гнойный менингит, лечение проводилось в течение 1,5 месяцев. Ребенок был выписан домой на 62 сутки жизни, рекомендовано хирурга и проведения МРТ пояснично-крестцовой области.

Проведено кариотипирование обоих сибсов: 46XX. Учитывая реализацию факторов риска формирования ВДНТ, сибсам и матери была проведена молекулярно генетическая диагностика мутации гена MTHFR, полиморфизмы C677T и A1298C (табл.1).

Таблица 1

Результаті молекулярно-генетических исследований матери и сибсов

	MTHFR C677T Ala222Val	MTHFR A1298C Glu429Ala
Мать	Гетерозиготная форма полиморфизма C/T	Гомозиготный носитель нормального гена A/A
Ребенок I	Гетерозиготная форма полиморфизма C/T	Гомозиготный носитель нормального гена A/A
Ребенок II (spina bifida)	Гетерозиготная форма полиморфизма C/T	Гомозиготный носитель нормального гена A/A



● - Больные раком молочной железы и опухолями репродуктивной системы

Рис. 1. Родословная семьи пробанда I



Проведен биохимический анализ крови матери: фолиевая кислота – 3,06 нг/мл (норма 4,6-18,7 нг/мл), гомоцистеин – 16,2 мкмоль/л (норма 5,0-12,0 мкмоль/л).

Клинический случай 2. Мальчик Н., родился первым из трихориальной тройни в сроке гестации 33 недели с массой тела при рождении 1630 г, длиной 42 см, окружностью головы 29 см, окружностью груди 26 см. Оценка по шкале Апгар 4-6 баллов. Роды кесаревым сечением. У ребенка выявлен врожденный порок развития: spina bifida пояснично-крестцового отдела позвоночника с ликвореей.

Из анамнеза известно, что ребенок от 6-ой мно-

гоплодной беременности, 4-х родов. В анамнезе матери пробанда один аборт и один самопроизвольный аборт; настоящая беременность произошла на фоне приема оральных контрацептивов по поводу лечения миомы матки. Во время настоящей беременности питание матери было несбалансированным (низкий социально-экономический статус), отсутствовал прием витаминов (в т.ч. фолиевой кислоты), имела место анемия. Семейный анамнез отягощен наличием миомы матки и опухолей репродуктивной системы по женской линии (рис. 2). Также, в у матери имела место смерть близнецов на 26 неделе гестации.

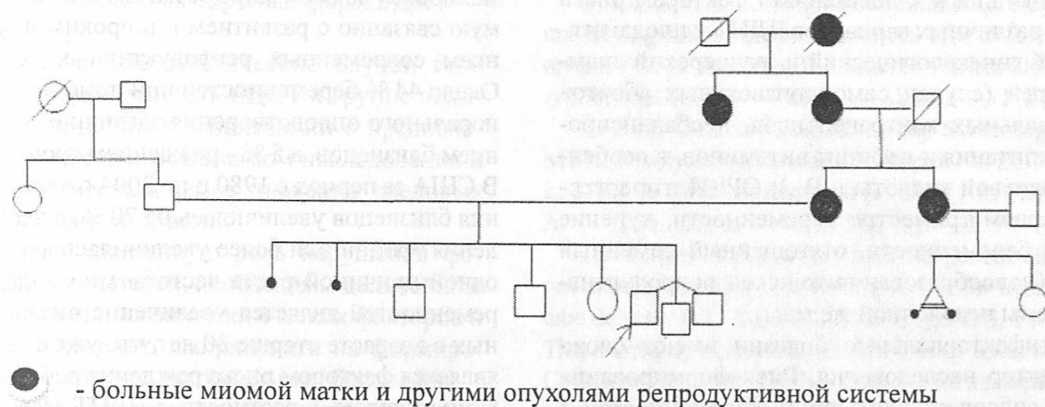


Рис. 2. Родословная семьи пробанда 2

После рождения ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в связи с тяжестью состояния ребенка, которая была обусловлена морфо-функциональной незрелостью и неврологической симптоматикой: самостоятельные движения в ногах отсутствовали; мышечный тонус нижних конечностей резко снижен. Реакции на болевые раздражители с уровня L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> нет. Определялось зияние ануса, сфинктер не сомкнут. В связи с нарастающей ликвореей на третьи сутки жизни ребенок был прооперирован, произведена пластика грыжевых ворот. Послеоперационный диагноз: миеломенингорадикулоцеле пояснично-крестцового отдела позвоночника (L<sub>3</sub>L<sub>5</sub>). В послеоперационном периоде неврологическая симптоматика без положительной динамики. Явления ликворной гипертензии не прогрессировали. В удовлетворительном состоянии ребенок был выписан домой на 32 сутки жизни, рекомендовано наблюдение нейрохирурга каждые 2 недели для контроля динамики явлений ликвородинамических нарушений и решения вопроса о необходимости проведения ликворшунтирующей операции.

Учитывая реализацию факторов риска формирования ВДНТ всем sibсам из тройни, а также матери была проведена молекулярно генетическая диагностика мутации гена MTHFR, полиморфизмы C677T и A1298C (табл.2).

Таблица 2

Данные молекулярно-генетических исследований матери и sibсов

	MTHFR C677T Ala222Val	MTHFR A1298C Glu429Ala
Мать	Гомозиготный носитель нормального гена C/C	Гомозиготный носитель нормального гена A/A
Ребенок I (spina bifida)	Гомозиготный носитель нормального гена C/C	Гомозиготный носитель нормального гена A/A
Ребенок II	Гомозиготный носитель нормального гена C/C	Гомозиготный носитель нормального гена A/A
Ребенок III	Гомозиготный носитель нормального гена C/C	Гомозиготный носитель нормального гена A/A

Проведены биохимические анализы крови матери: фолиевая кислота – 2,44 нг/мл (норма 4,6-18,7 нг/мл); гомоцистеин – 14,4 мкмоль/л (норма 5,0- 12,0 мкмоль/л). Учитывая наличие ВДНТ у одного ребенка из тройни, для исключения скрытых форм ВДНТ, в частности spina bifida occulta sibсам рекомендовано проведение рентгенологического исследования или МРТ позвоночника в возрасте 1 года.

Описанные клинические случаи подтверждают принадлежность ВДНТ к группе мультифакториальных заболеваний. Болезни с наследственной предрасположенностью могут реализовываться только путем тесного взаимодействия генетической конституции индивида и факторов внешней среды. Предполагается, что без средовых факторов не может реализоваться генетическая предрасположенность. Это связано с тем, что при заболеваниях, связанных с нарушением системы аллельных генов, снижена норма реакций и адаптация к различным воздействиям. Как в первом, так и во втором случае реализованы средовые факторы относящихся к доказанным факторам риска развития различных вариантов ВДНТ у плода: отягощенный гинекологический и акушерский анамнез матерей (случаи самопроизвольных абортов прием оральных контрацептивов, несбалансированность питания и дефицит витаминов, в особенности фолиевой кислоты и  $B_{12}$ ); ОРВИ, гипертермия в первом триместре беременности, курение во время беременности, отягощенный семейный анамнез (новообразования женской репродуктивной системы и молочной железы).

Мультифакториальные болезни имеют сложный характер наследования. Риск формирования ВДНТ у сибсов от следующих беременностей в браке, где уже есть ребенок с пороком ЦНС, составляет 2-5%, что примерно в 50 раз больше общепопуляционного риска. Риск повторного рождения ребенка с ВДНТ у матери в другом браке составляет 0,8-1,7%, что говорит в пользу теории митохондриального (материнского) типа наследования [10]. Отягощенный семейный анамнез по материнской линии пробандов (случаи внутриутробной гибели плода, выкидыши, новообразования репродуктивной системы, онкологическая патология молочной железы), и рождение детей с ВДНТ во втором и третьем поколении у родственников, преимущественно по материнской линии, также подтверждает сложный механизм наследования, в основе которого может лежать геномный импринтинг или материнское наследование.

Следствием действия совокупности всех указанных факторов риска является нарушение фолатного цикла, которое отражают данные биохимических анализов крови матерей пробандов (значительно сниженный уровень фолиевой кислоты и повышенный уровень гомоцистеина). В первом клиническом случае у матери и сибсов была обнаружена гетерозиготная форма полиморфизма гена MTHFR, что обусловило термоллабильность и, соответственно, снижение активности фермента. Это явилось генетической основой и усугубило воздействие имеющихся факторов риска, что привело к формированию врожденных пороков развития у обоих сибсов из двойни. В втором случае ис-

следование полиморфизмов С677Т и А1298С гена MTHFR, не выявило наличия мутации в данном гене, ни у пробанда, ни у его матери и сибсов. Однако в данном случае нельзя однозначно утверждать, что отсутствует генетически обусловленное нарушение фолатного обмена. У матери могут быть мутации других генов ферментов фолатного цикла, таких как метионинсинтазы-рдуктазы (MTRR) и гена MTR, кодирующего аминокислотную последовательность фермента метионин-синтазы.

Отдельным фактором риска ВДНТ плода следует считать многоплодную беременность. За последние два десятилетия, частота многоплодных беременностей во всем мире резко возросла. Это напрямую связано с развитием и широким использованием современных репродуктивных технологий. Около 44 % беременностей при помощи экстракорпорального оплодотворения заканчиваются рождением близнецов, а 5 % - рождением тройни и более. В США за период с 1980 г. по 2004 г. частота рождения близнецов увеличилась на 70 %, а частота рождения тройни или более увеличилась в 4 раза. Еще одной причиной роста частоты многоплодных беременностей является увеличение числа беременных в возрасте старше 30 лет, что уже само по себе является фактором риска рождения ребенка с пороками развития, в частности, с ВДНТ. Известно также, что незапланированная беременность на фоне приема оральных контрацептивов в большем проценте случаев является многоплодной. Длительный прием оральных контрацептивов является самостоятельным доказанным фактором риска формирования ВДНТ, поскольку эти препараты влияют на метаболизм фолиевой кислоты, снижая ее уровень в сыворотке крови женщины, тем самым вызывая гипергомоцистеинемию. Гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим действием, в том числе, и на клетки растущего эмбриона, обуславливая тем самым пороки развития плода.

Около 3,5 % детей от многоплодных беременностей рождаются с пороками развития. В случае беременности разнополыми плодами, вероятность формирования пороков развития у детей мужского пола на 29% выше, чем у девочек [17]. Существует гипотеза, объясняющая этот факт тем, что эмбрион мужского пола развивается немного медленнее женского, таким образом, длительное подвергаясь неблагоприятным воздействиям факторов риска формирования пороков. По данным исследований с использованием близнецового метода, формирование ВДНТ более, чем у одного плода в случае многоплодной беременности, происходит очень редко. Конкордантность монозиготных близнецов составляет около 7 %, однако другим данным может достигать 40 % [10]. Для дизиготных близнецов показатель конкордантности составляет в среднем 4 %, и увеличивается в случае однополых сибсов.



Более детальное изучение случаев спинальных дизрафий при многоплодных беременностях выявляет большой процент скрытых форм ВДНТ (*spina bifida occulta*, диастематомия, синдром фиксированного спинного мозга) у сибсов [14,15]. Данные формы характеризуются поздним началом достаточно многообразных проявлений: двигательные, чувствительные, ортопедические, урологические нарушения, которые обусловленные компрессией нервных структур. Необходимость дальнейшего обследования и наблюдение двух других детей из тройни в представленном клиническом случае 2 обусловлена возможным наличием у них одной из вышеуказанных скрытых форм ВДНТ.

#### Выводы.

1. Представленные клинические случаи подтверждают принадлежность ВДНТ к группе полигенных наследственных заболеваний с предполагаемым материнским механизмом наследования и иллюстрирует неотъемлемое значение средовых факторов для их реализации.

2. Учитывая доказанную роль нарушения фолатного обмена у матерей, необходимы дальнейшие исследования влияния эпигенетических факторов и механизмов геномного импринтинга на формирование ВДНТ у моно- и дихориальных близнецов.

3. Учитывая процент конкордантности дизиготных близнецов по ВДНТ и большое количество скрытых форм данного порока развития, необходимым является углубленное обследование и наблюдение всех сибсов (в особенности близнецов) детей с открытыми формами *spina bifida*.

4. Выявление у сибсов закрытых форм спинальных дизрафий в раннем возрасте позволит своевременно оказать им необходимую медицинскую помощь, что снизит риск развития неврологических и урологических осложнений.

#### Список литературы:

1. Вактшельд А. Высокий риск развития дефектов нервной трубки в Архангельской области / Арл Вактшельд // Экология человека. — 2010. — № 1. — С. 19—20.
2. Володин Н. Н. Клиническая семиотика и диагностика синдромов нарушения раннего нейроонтогенеза — дефектов смыкания верхних отделов нервной трубки / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, А. В. Горбунов // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 5. — С. 53—58.
3. Гродницкая Е. Э. Фолицин в профилактике дефектов нервной трубки / Е. Э. Гродницкая // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, № 3. — С. 87—91.
4. Пороки развития ЦНС у новорожденных с внутриутробной инфекцией / Н. А. Геппе, О. С. Нестеренко, Н. С. Нагибина [и др.] // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 42—44.

5. Частота природжених вад розвитку нервової системи в областях України / О. О. Полька, О. В. Линчак, Т. М. Поканевич, І. П. Кривич // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. — 2009. — Вип. 17. — С. 218—227.

6. Analysis of the MTHFD1 promoter and risk of neural tube defects / N. Carroll, F. Pangilinan, A. M. Molloy [et al.] // Hum Genet. — 2009, Apr. — Vol. 125 (3). — P. 247—256.

7. Au K. S. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects / K. S. Au, A. Ashley-Koch, H. Northrup // Dev Disabil Res Rev. — 2010. — Vol. 16 (1). — P. 6—15.

8. Beaudin A. E. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a mini review / A. E. Beaudin, P. J. Stover // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. — 2009. — Vol. 85. — P. 274—284.

9. Birth Defects Research Group Screening for new MTHFR polymorphisms and NTD risk / V. B. O'Leary, J. L. Mills, A. Parle-McDermott [et al.] // Am J Med Genet A. — 2005, Oct 1. — Vol. 138A (2). — P. 99—106.

10. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects / K.L. Deak KL, D.G. Siegel DG, T.M. George TM, S Gregory S, A Ashley-Koch A, M.C. Speer MC; NTD Collaborative Group. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. Birth Defects Res //A Clin Mol Teratol.—2008; Oct;— Vol. 82(10). —P.:662.

11. Hesecker H. Folic acid and other potential measures in the prevention of neural tube defects / H. Hesecker // Ann Nutr Metab. — 2011. — Vol. 59 (1). — P. 41—45.

12. Mohamed M. A. Birth region, race and sex may affect the prevalence of congenital diaphragmatic hernia, abdominal wall and neural tube defects among US newborns / M. A. Mohamed, H. J. Aly // J Perinatol. — 2012, Jan. — Vol. 26. — P. 184.

13. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions / A. L. Boyles, A. V. Billups, K. L. Deak [et al.] // Environ Health Perspect. — 2006, Oct. — Vol. 114 (10). — P. 1547—1552.

14. Rare case of spina bifida in both twins with possible genetic basis /A Lembet, E.N. Uğurlu, T Toprak, E Bastu //J Obstet Gynaecol Res.— 2011; Nov;— Vol. 37(11). —P.1755-8.

15. Spina bifida occulta and monozygotic twins / B Spacca, N Buxton. //J Neurosurg Pediatr.— 2008; Oct;— Vol. 2(4). —P.258-60. -9. doi: 10.1002/bdra.20511

16. Variation and expression of dihydrofolate reductase (DHFR) in relation to spina bifida / I. J. van der Linden, U. Nguyen, S. G. Heil, B. Franke // Mol Genet Metab. — 2007, May. — Vol. 91 (1). — P. 98—103.

17. Wei Cui at al., Sex differences in birth defects: A study of opposite-sex twins // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.— 2005; Nov;— Vol.73 (11), —P. 876—880.

Receptionat 05.10.2013



Ирена Дигол\*, Михаил Стратила\*, Родика Комендант\*\* \*\*\*

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА:  
ИММУНОГЕННОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАЩИТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ.**

\* МСПУ Институт матери и ребенка. Центр репродуктивного здоровья и медицинской генетики

\*\* Кафедра акушерства и гинекологии Университета медицины и фармации «Н. Тестимицану»

\*\*\* Обучающий центр по репродуктивному здоровью Республики Молдова

## SUMMARY

**PROPHYLACTIC VACCINES AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS:  
IMMUNOGENICITY, EFFICACY, SAFETY AND DURATION OF PROTECTION**

*The article provides systematic data that shows the prevalence of cervical cancer in the world, and also demonstrates the role of oncogenic types of human papilloma virus and, therefore, the need to take measures to prevent infection. The existing vaccines are analyzed, the data about the history of their origin is provided as well as vaccines testing results and their effectiveness and validity period. The special attention is paid to synthesis of the available information about possible side effects and safety of vaccines.*

## REZUMAT

**VACCINURI PROFILACTICE CONTRA VIRUSULUI PAPILOMA UMAN:  
IMUNOGENITATE, EFICACITATE, DURATA PROTECȚIEI ȘI SIGURANȚĂ.**

*Articolul oferă date sistematice ce arată incidența cancerului de col uterin în lumea și arată, de asemenea, rolul ce aparține tipurilor oncogene de virusul papilloma uman și, prin urmare, necesitatea unor măsuri pentru a preveni infecția. Sunt examinate vaccinurile existente, se manifestă originea lor, rezultatele testărilor, precum și eficiența și perioada de valabilitate. O atenție deosebită este acordată sintezării informațiilor disponibile despre efectele secundare posibile și aspectului de siguranță a vaccinurilor.*

По данным Международного Агентства по Изучению Рака (IARC), рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех злокачественных опухолей, 3-е место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки) и 1-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов. Ежегодно в мире регистрируется 529 000 новых случаев РШМ, из которых более чем 85% приходится на развивающиеся страны, где РШМ составляет 13% от всех случаев рака у женщин, что практически в 3 раза больше по сравнению с развитыми странами (4,4%) (9).

Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки. Ежегодная смертность от РШМ в мире составляет более 274 000 случаев (3), из которых 88% приходится на развивающиеся страны (9). Согласно прогнозу Всемирной Организации Здравоохране-

ния (ВОЗ), смертность от РШМ может вырасти до 320 000 в 2015 году и до 435 000 в 2030 году (5). Ежегодно в Европе выявляется 60 000 новых случаев РШМ, а смертность составляет 30 000 случаев (9, 2, 19).

Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки базируются на важнейших достижениях в изучении этиологии рака, а именно на установленном факте причинной связи между папилломавирусной инфекцией (ВПЧ) и РШМ (22, 1). Это открытие по своей значимости находится в одном ряду с обнаружением роли табакокурения при раке легкого, а также роли хронической вирусной инфекции при гепатитах В и С в этиологии первичного рака печени. ВПЧ является условным патогеном, а его носительство свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего. Известно более 200 типов ВПЧ, из них минимум 13 могут вызвать рак шейки матки или имеют отношение к образованию аногенитально-



го или ротоглоточного рака. Согласно накопленным эпидемиологическим сведениям, встречаемость генотипов ВПЧ в здоровых популяциях варьирует в различных этнико-географических регионах и во многом определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими и гигиеническими стандартами (22). Распространенность ВПЧ-инфекции среди женщин различных этнико-географических регионов варьирует от 5% до 40% (6). Несмотря на высокий социально-экономический и образовательный уровень, частота выявления ВПЧ у здоровых жительниц США составляет 26%, а у жительниц Канады - 21,8%. Эти показатели в 1,5-2 раза превышают уровень ВПЧ-инфицированности, отмечаемый в развитых европейских и азиатских странах, таких как Швеция (12,8%), Дания (15,4%), Япония (10,7%) (14). Хотя распространенность генотипов ВПЧ варьирует, 16-й и 18-й типы вируса являются, тем не менее, доминантными онкогенными генотипами во всех территориях (20).

В настоящее время не существует эффективных методов лечения папилломавирусной инфекции как таковой. Лечебные мероприятия направлены главным образом на ликвидацию доброкачественных и предраковых образований, вызванных ВПЧ. Течение аногенитальной ВПЧ-инфекции определяется, в основном, состоянием иммунной системы человека. В результате при естественном течении ВПЧ-инфекции иммунный ответ на вирусные антигены оказывается, как правило, недостаточным для излечения, что возможно обусловлено недостаточной презентацией антигенов вируса. ВПЧ-инфекция не имеет литического характера, что приводит к низкой концентрации свободных вирусных антигенов. Кроме того, отсутствует продукция цитокинов воспаления и не наблюдается местной воспалительной реакции. По мнению I.H. Frazer (1998), оптимальная стратегия лечения аногенитальной ВПЧ-инфекции могла бы включать и потенцирование вирус-специфического иммунного ответа путем усиления местного воспаления и продукции соответствующих цитокинов (7).

Разработанные в настоящее время вакцины против ВПЧ носят профилактический характер, не устраняя существующую инфекцию и не обладают лечебным эффектом при заболеваниях, вызванных ВПЧ (20). Вакцины изготовлены из очищенных структурных белков L1, которые самостоятельно формируют типоспецифические для ВПЧ вирусоподобные частицы (VLP). VLP получают путем суперэкспрессии капсидного белка L2 или его коэкспрессии с белком L1, в результате чего образуются частицы, имитирующие инфекционный вирион. VLP не содержит живых биологических продуктов или вирусных ДНК и, следо-

вательно, не обладает инфекционностью или онкогенностью (22, 20). Механизм, благодаря которому профилактические вакцины индуцируют защиту, определен не полностью, но считается, что он основывается на иммунизации организма VLP, выполняющими роль антигенов с тем, чтобы стимулировать выработку вирус-нейтрализующих антител (3).

На международном рынке широко используются две профилактические вакцины против ВПЧ: четырехвалентная вакцина «Gardasil» производства компании «Merck&Co» и двухвалентная «Cervarix» («GlaxoSmithKline»). Четырехвалентная вакцина, впервые лицензированная в 2006 году для применения среди лиц женского пола в возрасте 9-45 лет, содержит VLP типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 и произведена с использованием дрожжевого субстрата. Вакцина предназначена для профилактики предраковых поражений и рака шейки матки, предраковых поражений и рака влагалища и наружных половых органов и аногенитальных кондилом у женщин, в некоторых странах - для профилактики аногенитальных кондилом у мужчин.

Двухвалентная вакцина «Cervarix» лицензирована в 2007 году для лиц женского пола в возрасте 10-55 лет, содержит VLP 16-го и 18-го типов ВПЧ. К 2009 году она была лицензирована более чем в 100 странах мира, включая 27 стран Европейского Союза, а также США (11,8). Вакцина произведена с использованием новой системы экспрессии бакуловируса в клетки *Trichoplusia ni*. Вакцина предназначена для профилактики предраковых поражений и РШМ. Применение вакцины среди лиц мужского пола не рассматривалось. Обе вакцины предназначены для введения женщинам до начала половой жизни, то есть до того, как они могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Четырехвалентная вакцина вводится 3 раза, вторая и третья доза вводятся через 2 месяца и 6 месяцев после первой. Двухвалентная вакцина тоже вводится три раза, вторая и третья дозы вводятся через месяц и через шесть месяцев после первой дозы (20, 13). Основная цель профилактических вакцин - это создание стойкого иммунитета для предотвращения заражения определенными типами ВПЧ и развития патологий, обусловленных соответствующими типами вируса, которую можно достичь, комбинируя антиген, то есть вирусоподобную частицу, с адъювантом. Кроме различия в вирусоподобных частицах, обе вакцины в своей формуле имеют разные адъюванты: «Gardasil» - аморфный гидрофосфат алюминия, «Cervarix» - систему AS04, содержащую гидроксид алюминия и 3-О-дезацил-4 монофосфолипида А. Эти адъюванты включены для того, чтобы усилить иммунный ответ, то есть пролонгировать его как можно дольше при наличии небольшого

количества антигена, а также они могут влиять на тип и длительность ответов (10, 17).

Поскольку иммунологические взаимосвязи защитного механизма вакцины не известны, для оценки результатов клинических испытаний эффективности вакцин контрольные органы приняли решение использовать цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН) 2 или 3 (ЦИН 2-3) и аденокарциному *in situ* для женщин в возрасте 15-25 лет для двухвалентной и 15-26 лет для четырехвалентной вакцины. Также для оценки эффективности четырехвалентной вакцины использовались диагнозы аногенитальных кондилом, интраэпителиальной неоплазии влагалища и наружных половых органов у женщин. Использование инвазивного РШМ как индикатора испытаний сопровождается определенными сложностями, так как его развитие может произойти через десятилетия после появления ВПЧ, а предраковые изменения развиваются после инфицирования ВПЧ в течение 5 лет. Кроме того, использование РШМ как индикатора при подобных исследованиях недопустимо по этическим причинам (20). Рандомизированные двойные слепые испытания II и III фазы для двух вакцин («Gardasil» - FUTURE I, II, 2007; «Cervarix» - PATRICIA, 2007) доказали, что обе эти вакцины эффективны почти в 100% случаев для предотвращения типов ВПЧ-инфекций, представленных в вакцинах, и предраковых поражений шейки матки высокой степени риска, ассоциированных с типами ВПЧ, включенными в вакцины, для серонегативных женщин и тех, у кого отсутствовали ДНК ВПЧ на момент проведения исследования (10, 17, 18). Эффективность профилактической четырехвалентной вакцины от вульварных и вагинальных поражений также высока (16). Комбинированные анализы трех рандомизированных клинических испытаний, в которых участвовали 18 174 женщины в возрасте от 16 до 26 лет, доказали, что вакцина на 100% эффективна против интраэпителиальной неоплазии вульвы 2, 3 (ВИН-2-3) или интраэпителиальной неоплазии влагалища 2, 3 (ВаИН-2-3). Важно отметить, что ни «Gardasil», ни «Cervarix» не обладают лечебным эффектом, то есть не ускоряют очищение организма от вируса, не приводят к прогрессии в рак шейки матки. Так женщины, у которых была цервикальная интраэпителиальная неоплазия на момент начала исследования любой степени тяжести, связанной с ВПЧ-6, 11, 16 и/или 18 типами, не излечивались от нее в течение трех лет после введения трех доз вакцины «Gardasil», также не увеличивалось количество ЦИН-2,3, превышающее число в плацебо-группе (17). Также у исследуемых женщин, у которых присутствовали 16/18 типы ВПЧ к моменту вакцинации «Cervarix», не наблюдалось очищение от ВПЧ 16, 18 типов или ускорение развития

ЦИН-2,3 в течение двенадцати месяцев после вакцинации (17).

При использовании обеих вакцин практически все девочки-подростки и молодые женщины, не подвергшиеся воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцинах, вырабатывали антитела на эти антигены после введения трех доз вакцины (20). Полученные данные показали, что пик уровня антител наблюдается после введения третьей дозы - на седьмом месяце (20). Концентрация антител в плазме крови значима для поддержания вакциноиндуцируемой защиты, поскольку они доставляются на поверхность слизистой оболочки посредством механизмов трансудации антител в цервикальную слизь (ЦВС), в отличие от антител, индуцированных естественным путем, которые обнаруживаются в ЦВС (10). Кроме того, уровень антител, индуцированных вакцинацией, значительно выше обнаруженных уровней при естественной инфекции. Обе вакцины формируют хорошую иммунологическую память: так было продемонстрировано, что при назначении ревакцинирующей дозы «Gardasil», вновь индуцируются высокие титры антител (10).

Средние геометрические титры (GMT) сывороточных антител после вакцинации среди подростков в возрасте от 10 до 15 лет были значительно выше, чем у женщин старшего возраста (16-23 лет для четырехвалентной вакцины и 15-25 лет для двухвалентной вакцины), серо- и ПЦР-негативных относительно типов ВПЧ, представленных в вакцинах (20, 17, 10).

Результаты исследований «Gardasil» показали, что титры антител к ВПЧ-6, 11, 18 для 9-12-летних девочек, серо- и ПЦР-негативных к ВПЧ-6, 11, 16, 18 типам, были примерно в два раза ниже через 38-50 месяцев после вакцинации, чем у 16-26-летних серопозитивных, ПЦР-негативных женщин (17). При этом титры антител для ВПЧ-16 типа были примерно одинаковы для девочек 9-12 лет и серопозитивных, ПЦР-негативных молодых женщин 16-26 лет. Эти результаты являются прекрасным научным доказательством успеха вакцинации молодых женщин (17).

Малочисленные, но статистически значимые данные показали, что, несмотря на серопозитивный статус к 16 и 18 типам ВПЧ и при отсутствии активной формы инфекции ВПЧ-16, 18 типов ко времени вакцинации, сохраняется 100-процентная эффективность по предотвращению возникновения ЦИН 2+ (ЦИН 2-3, аденокарцинома *in situ*) для обеих вакцин (17). Высокая эффективность у серопозитивных женщин без активной инфекции важна при вакцинации девушек, учитывая, что примерно 10% девочек без активной инфекции являются серопозитивными к 10-ти годам, по крайней мере к ВПЧ-16, по неизвестным причинам (17).



Более чем 98% женщин, вакцинированных данными вакцинами подвергаются сероконверсии к каждому ВПЧ-типу, представленному в вакцинах (17).

Было показано, что титры антител для ВПЧ-16, индуцированные «Cervarix» и «Gardasil», через семь месяцев после 3-х разовой вакцинации превышает в 124 раза и 104 раза уровень антител, вырабатываемых естественным путем, соответственно. При этом для «Cervarix» средний геометрический титр антител остается в 11-13 раз, а после «Gardasil» более, чем в 10 раз выше уровня антител после натурального инфицирования ВПЧ, на протяжении 6,4 и 5 лет, соответственно (17). Титр нейтрализующих антител к ВПЧ-18 после назначения «Cervarix» и «Gardasil», достигает пикового значения на седьмой месяц после начала вакцинации, а именно в 107 и 27 раз соответственно, превышая уровень антител после натуральной инфекции, затем снижается до 5 раз и удерживается в течение 6,4 лет для «Cervarix», при этом для «Gardasil» возвращается к уровню титра антител после натуральной инфекции через 18 месяцев и остается таковым в течение 5 лет (17). В случае «Gardasil», ответ антител к 6-му и 11-му типам ВПЧ также достигает пика на седьмой месяц, превышая уровень антител после натурального инфицирования в 11 и 7 раз соответственно, однако через 18 месяцев снижается практически до уровня естественно индуцированных. В случае с 6-м типом ВПЧ этот показатель сохраняется до 5 лет, а для 11-го типа ВПЧ опускается даже несколько ниже (17). Таким образом, было продемонстрировано, что через семь месяцев после введения «Cervarix» вырабатываемые титры антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов были в 3,7 и 7,3 раза выше по сравнению с такими же данными для «Gardasil». Как было сказано раньше, антитела против ВПЧ в цервикальном секрете играют центральную роль в защите от ВПЧ, поэтому представляют интерес данные о том, что соотношение титра антител в плазме крови к их титру в цервикальном секрете для «Cervarix» в 3 раза выше по сравнению с «Gardasil» (17).

Наличие иммуносупрессии у пациенток, связанной либо с приемом препаратов или ВИЧ-инфекцией, не является противопоказанием для назначения «Gardasil» или «Cervarix», тем не менее GMTs ниже для всех 4 типов ВПЧ среди этого контингента, по сравнению с контрольной группой (3, 16).

Анализ экономической эффективности показал, что продолжительность действия вакцин против ВПЧ должна быть по меньшей мере 15 лет и более, в противном случае рак шейки матки не будет предотвращен, а лишь отложен (17). Результаты II фазы исследований продемонстрировали продолжительность действия вакцин «Cervarix» и

«Gardasil», которое составляет 6,4 и 5 лет соответственно. В настоящее время уже показана продолжительность защиты вакцины «Cervarix» до 8,4 лет, но для обеих вакцин исследования продолжаются (17).

Обе вакцины продемонстрировали определенную степень перекрестной защиты от других типов, связанных с ВПЧ-16 и -18, которые также ассоциированы с цервикальными неоплазиями, что способствует увеличению эффективности профилактики цервикальных неоплазий. Это относится к типам ВПЧ-45, -31 и -33, которые являются следующими после 16 и 18 типов наиболее преобладающими типами в мире, связанными как с плоскоклеточным раком, так и с аденокарциномой (16). При этом «Cervarix» обеспечивает перекрестную защиту от типов ВПЧ-31, -33, -45 (17), а «Gardasil» - от ВПЧ-31. Учитывая прямую и перекрестную защиту вакцин от ВПЧ, было показано, что «Cervarix» может снизить частоту плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки на 81%, а «Gardasil» - на 73% (17). Результаты исследований показали, что использование как «Cervarix», так и «Gardasil» привело к снижению количества направлений на кольпоскопию по поводу атипичных результатов цитологических мазков на 26% и 20% соответственно, в течение 3-х лет после вакцинации (17). Благодаря перекрестной защите вакцин от ВПЧ, «Cervarix» может предотвратить через 3 года выполнение эксцизий шейки матки на 69%, а «Gardasil» - на 42% (17, 11, 13). В США частота петлевой электрохирургической эксцизий шейки матки в настоящее время составляет 500 на 100 000 обследованных женщин, при этом при универсальном охвате вакцинацией это число могло быть снижено до 155 на 100 000 женщин (17).

Оценка безопасности является приоритетом во всех фазах клинических исследований вакцин. В ходе наблюдения за 158 девочками 10-14 лет и 1123 девочками 9-15 лет, получившими в течение одного года 3 дозы вакцины «Cervarix» и «Gardasil» соответственно, в течение первых 5-7 дней после вакцинации в области инъекции были отмечены следующие местные проявления: болезненные ощущения у 75-80%, эритемы - у 20-35%, припухлости - у 20-30%. Среди женщин 16-26 лет наблюдалась такая же частота побочных симптомов (17). В исследовании с подростками и молодыми женщинами наиболее частыми системными побочными симптомами являлись: миалгии, артралгии, головная боль, повышение температуры и желудочно-кишечные симптомы (17). В США функционирует система отчета по неблагоприятным событиям после вакцинации (VAERS), которая получает информацию в виде отчетов обо всех возможных побочных реакциях, возникающих

после вакцинации, далее данные анализируются Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарств (FDA) и Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC).

Серьезными побочными реакциями являются реакции, которые сопровождаются госпитализацией, потерей трудоспособности, инвалидностью, врожденными аномалиями развития или смертельным исходом. По данным VAERS, с момента лицензирования до 31 мая 2010 г. в США было сделано свыше 29,5 миллионов доз «Gardasil», за этот же период было сообщено о 16 140 побочных реакциях, которые в 92% случаях классифицированы от слабых до умеренных, а 8% были отмечены как серьезные побочные реакции. Относительно вакцины «Cervarix», VAERS предоставил данные лишь о трех побочных реакциях в США с момента начала там вакцинации, которые не расценивались как серьезные (4). Из серьезных побочных реакциях были сообщения о появлении синдрома Джулиана-Барре, который характеризуется развитием мышечной слабости, однако на сегодняшний день нет доказательств, что частота развития синдрома после вакцинации достоверно выше, чем в общей популяции, не получивших вакцину (17, 12).

Анафилактический шок, по данным Австралийской национальной программы вакцинации, встречался редко, в 2,6 случаях на 100 000 доз (17). Нет доказательств, подтверждающих риск развития обморока после введения вакцины, но наблюдения, проведенные в постлицензионный период, подтверждают, что среди вакцинированных подростков возрастает число обмороков, в связи с чем, согласно рекомендациям ВОЗ, необходимо обеспечить наблюдение за вакцинированными в течение 15 минут после введения вакцины (20). Имеются некоторые сообщения о повышенном образовании тромбов среди лиц, получивших вакцину, однако в ходе анализа было отмечено, что большинство из них имели повышенный риск образования тромбов в связи с приемом гормональных контрацептивов. (17, 4). VAERS предоставил информацию о 53-х случаях смерти в США за период с момента лицензирования вакцины по 2010 год, однако в результате проведения медицинской экспертизы не было выявлено причинной связи между смертельным исходом и вакцинацией. Причины смерти в этих случаях имели место из-за применения запрещенных лекарственных препаратов, сахарного диабета, сердечной недостаточности (4). Постоянно изучаются все побочные реакции, возникающие после вакцинации обеими вакцинами. Основываясь на этих данных, CDC и FDA продолжают считать «Gardasil» безопасной вакциной для использования и рекомендуют ее для девочек и молодых женщин 11-12 и 13-

26 лет для профилактики от ВПЧ (4). Также Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин ВОЗ (ГККБВ) в 2007 г пришел к выводу, что обе вакцины безопасны и рекомендуются для применения (20). ВОЗ рекомендует включить плановую вакцинацию против ВПЧ в национальные программы иммунизации, при условии, что профилактика РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ является приоритетом для общественного здравоохранения; внедрение вакцины выполнимо с точки зрения программы иммунизации; устойчивое финансирование может быть обеспечено и будет принята во внимание экономическая эффективность стратегий вакцинации в стране или регионе. Вакцины против ВПЧ наиболее эффективны среди женщин, не подвергшихся воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине, поэтому основную целевую группу для вакцинации следует отбирать на основании данных о возрасте начала половой жизни. Основной (первичной) целевой группой будут девочки в возрасте от 9-10 до 13 лет (20). Вакцинация вторичной целевой группы (14-26 лет), представленной девочками-подростками старшего возраста и молодыми женщинами, рекомендуется, если она выполнима, экономически эффективна, не отвлекает ресурсы, предназначенные для вакцинации первичной целевой группы или для эффективных программ по скринингу на РШМ, а также если значительная часть вторичной целевой группы не подвергалась вероятному воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине. Вакцинация мужчин против ВПЧ не рекомендуется, так как реализация стратегий, позволяющих обеспечить высокий уровень охвата прививками (более 70%) в первичной целевой группе девочек-подростков младшего возраста, будет более экономически эффективной в плане снижения заболеваемости РШМ, чем вакцинация мужчин (20). Модели оценки результатов и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ показывают, что программы, обеспечивающие высокий уровень охвата прививками среди девочек-подростков младшего возраста (более 70%), могут значительно снизить затраты, связанные со скринингом на рак шейки матки, последующим наблюдением и тестированием по поводу патологических поражений, а также с диагностикой и лечением предраковых поражений и рака шейки матки (11). Также можно ожидать значительного снижения заболеваемости менее распространенных видов рака влагалища, наружных половых органов, ануса, головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ 16 и 18 (20). Действительно, исследования, основанные на регистрах случаев рака в Финляндии и Швеции доказали, что женщины, которым проводили лечение ЦИН, имеют высокий риск развития других аногенитальных типов рака



в течение 10-20 лет после начальной диагностики ЦИН, что свидетельствует об общности этиологического фактора, и таким образом, о возможной важности профилактической вакцины против ВПЧ и для профилактики онкологических заболеваний данной локализации (10). Вакцинация против ВПЧ является важным подходом по профилактике, и она не подразумевает отмены программы скрининга, так как другие типы ВПЧ, кроме 16 и 18, являются причиной развития 30% всех случаев рака шейки матки. В связи с этим цитологический скрининг остается основным подходом вторичной профилактики рака, а прошедшие вакцинацию должны следовать программе скрининга, в противном случае заболеваемость РШМ может возрасти.

#### Литература:

1. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. Et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J.Clin. Pathol.*-2002.-Vol.55.-P.244-265.
2. Castellsaque X, S. de Sanjose et al. HPV and Cervical cancer in the World 2007 Report. *Vaccine*. 2007. Vol. 25 Suppl. 3, 1 Nov.2007
3. Cervarix Product Information, GlaxoSmithKline. [http://www.gsk.com.au/products\\_vaccines\\_detail.aspx?view=122](http://www.gsk.com.au/products_vaccines_detail.aspx?view=122)
4. Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); accessed April 2009).
5. *Entre Nous*, No 64, 2007
6. Franco E.L., Rohan T.E., Villa L.L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer // *J.Nat. Cancer Inst.*-1999.-Vol.91.-P.506-511.
7. Frazer I.H. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. *Australas. J. Dermatol.*, 1998, Vol.39, Suppl.1, P.5-7.
8. GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007.
9. GLOBOCAN 2008 (IARC), Section of Cancer Information
10. Harper D. M. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2009.8(12):1663-1679

11. Modelling study suggests Cervarix could reduce cervical cancer cases by up to 92% in Europe depending on country-specific data. 21<sup>st</sup> European Congress of Obstetrics and Gynaecology. Antwerp, Belgium, 2010.

12. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), May 28, 2010/59(20);626-629

13. Newsletter on Human Papillomavirus, N 14, 2008. [www.hpv.today.com](http://www.hpv.today.com)

14. Richardson H., Franco E., Pintos J. et al. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infection in Montreal University students // *Sex. Transm. Dis.*-2000.-Vol.27.-P.79-86.

15. Rolon P.A., Smith J.S., Munoz N. et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay // *Int.J.Cancer*-2000. Vol.85.-P.486-491.

16. Roteli-Martins CM, P Naud et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV+16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Follow-up to 8.4 years. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Nice, France. 4-8 May 2010.

17. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 (a);356:1915-27.

18. The Glaxo SmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6,4 years. *Lancet*(2009) (Epub ahead of print).

19. The New York State Department of Health. Inform. For a Health New York.; Women's Health: Hysterectomy. Accessed on 27 April 2010

20. Weekly epidemiological record., No. 15, 2009, 84, 117-132 <http://www.who.int/wer>

21. Дигол И.А. Факторы риска инфицирования шейки матки онкогенными типами вируса папилломы человека. Диссертация на соискание научной степени доктора медицины. Кишинев, 2005, стр. 31-32.

22. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки. *Практическая онкология*. Т.3, №3, -2002.



**EBCOG TRAINING THE TRAINERS (TTT) WORKSHOP FOR EDUCATIONAL SUPERVISORS IN NEONATOLOGY, OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**

The European Board and College of Obstetrics and Gynecology, EBCOG, a organizat evenimentul *Training the Trainers Workshop For Educational Supervisors in Neonatology, Obstetrics and Gynaecology*, în perioada 20-22 iunie 2013, în orașul Kiev, Ucraina. Necesitatea efectuării acestui training, a fost subliniată prin importanța evoluării continue a trainerilor și implicarea acestora în oferirea cunoștințelor și abilităților practice necesare persoanelor antrenate, fiind efectuate din mai 2013 pînă în prezent 49 TTT, în orașe ca: Ankara, Atena, Berlin, Kaunas, Lisabona, Ljubljana, Palanga, Torino etc. Ideia primară rezidă din necesitatea de a hotărî și soluționa întrebarea de bază în procesul didactic – motivarea persoanelor antrenate în obținerea cunoștințelor și abilităților practice necesare, care încep de la oferirea principiilor de bază în domeniul studiat și evoluează prin educare continuă.

Scopul și obiectivele urmate, în cadrul *Training the Trainers Workshop For Educational Supervisors in Neonatology, Obstetrics and Gynaecology*, au fost: de a învăța și ameliora abilitățile de trainer, de a determina strategii pentru echilibrarea solicitărilor persoanelor antrenate și cerințele trainerilor, de a învăța concepte noi în evaluarea personalității persoanelor antrenate pentru ameliorarea activității acestora, de a înțelege importanța feedbackului pentru îmbunătățirea cunoștințelor teoretice și practice, de a învăța unele abilități de comunicare și activitatea cu persoanele antrenate aflate în dificultate.

În calitate de lectori au fost invitați: **Dr. Živa Novak Antolič**, Specialist în Obstetrică și Ginecologie, Profesor în Obstetrică și Ginecologie, Facultatea de Medicină, Universitatea din Ljubljana, Responsabilă pentru sistemul de instruire a trainer-ilor și tutorilor; **Dr. Angelique Goverde**, Consultan Senior în Obstetrică și Ginecologie, Specialist în Medicina de Repro-

ducere, Universitatea de Medicină, Utrecht, Olanda și **Dr. Nuno Nogueira Martins**, Specialist în Obstetrică și Ginecologie, Profesor în Obstetrică și Ginecologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină, Aveiro, Portugalia, Consultan în Obstetrică și Ginecologie și în Educarea Supervisorilor, Universitatea Viseu, Portugalia.

Temele discutate, pe parcursul trainingului, au fost:

- Necesitatea feedbackului în comunicare și evaluarea activității în echipă
- Trainingul abilităților practice. Modalități de învățare și evaluare
- Evaluarea cunoștințelor teoretice, atitudinii și abilităților practice în cadrul grupului de lucru, constituite ca și echipă
- Evaluarea persoanelor antrenate în baza caracteristicilor proprii personalității
- Modalități de soluționare a problemelor survenite pe parcursul procesului de achiziționare a cunoștințelor și abilităților practice necesare
- Manifestarea profesionalismului la locul de lucru
- Modalitatea și abilitatea de a oferi vești proaste. Cum să dăm vești proaste?
- Necesitatea supravegherii pe parcursul trainingului. Monitorizare directă și indirectă
- Bazele negocierii în situație de conflict, survenită în lucrul în echipă
- Metoda celor 6 pălării. Gândire paralelă. Noțiuni de bază și necesitatea implementării acestora în practica cotidiană.

Trainingul a debutat și a finalizat prin evaluarea cunoștințelor în domeniul, prin efectuarea unui test și expunerea propriilor opinii.

**Corina Iliadi-Tulbure, Dr. în med., Asist. univ.,  
Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF,  
USMF Nicolae Testemițanu**





## THE XI WORLD CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE

“Looking to the future: fighting inequalities, aiming to better practice worldwide”

The 11th World Congress of Perinatal Medicine took place from June 19 to June 22 in Moscow. Several thousands of scientists and practitioners from 105 countries and 41 international organizations, including WHO, FIGO, ECPM and others, are members of WAPM at present.

In Moscow, the 11th World Congress of Perinatal Medicine gathered more than 2200 participants from 91 countries, including 860 Russian specialists. The largest delegate groups came from China, Italy, Romania, Greece, Serbia, Japan, Columbia, Brazil, USA, Kazakhstan, Portugal. The Moldavian delegation included more than 20 specialists.

Carrying of the Congress of this level in Russia proves the recognition of the contribution of Russian neonatologists, obstetrician-gynecologists, scientists and other specialists to the development of perinatology in the 21st century.

The World Association of Perinatal Medicine (WAPM) was created in 1988. The First World Congress of the WAPM took place in Tokyo in 1991, and was attended by 1580 participants from 45 countries. The World Association decided to hold the World Congress every two years. Prof. Sakamoto was elected the President of the WAPM. Then congresses took place in Roma (1999), Barcelona (2001), Osaka (2003), Zagreb (2005), Florence (2007), Berlin (2009), Uruguay (2011).

Presidents of the 11th World Congress were academician of RAMS Sukhikh G.T. and Volodin N.N., honorary presidents – academicians of RAMS Savelieva G.M. and Strizhakov A.N., and the leaders of the scientific program - the world-renowned leaders in the field of perinatal medicine Gian Carlo Di Renzo (Italy) and Roberto Romero (USA).

The Congress attracted huge attention of the country's leadership. The Minister of Health of the Russian Federation V.I.Skvortsova, the top officials of relevant departments of the Ministry of Health and the State Duma of the Federal Assembly of Russia were directly involved in the organization and the working program of the Congress.

The most significant event of the 11th World Congress of Perinatal Medicine was the visit of Russian President V.V. Putin. Vladimir Putin found an

opportunity not only to welcome the participants of the Congress, but also to speak to them, stressing the “great honor to host such a representative delegation and a representative forum of leading scientists, researchers, practitioners and health professionals from all over the world in the capital of Russia.”

Development and implementation of perinatal technologies as a top-priority task of the healthcare, so the Congress will be useful to the specialists working in this important field.

The Congress program included five plenary meetings, 12 workshops, 28 scientific sessions. Besides, the Congress held special and plenary sessions and round tables of the Russian Perinatal Society, Russian Society O&G, and CIS Societies O&G. The program included more than 220 presentations of the leading international and Russian experts in obstetrics, neonatology, fetal medicine.

The Scientific Board has selected the following topics for the Congress:

- Prematurity
- Developmental Origins of Adult Diseases
- Emergencies at Birth
- Asphyxia
- Proven Strategies to Improve Outcome

All the presentations kept the high level of the forum. Among the most interesting speakers were E.Saling (Germany), R.Romero (USA), R.Quintero (USA), A.Antsaklis (Greece), G.Di Renzo (Italy), X.Carbonell-Estrany (Spain), G.T.Sukhikh (Russia), V.N.Serov (Russia).

Two reports and 8 posters were presented from moldovian delegation:

Professor P. Stratulat “Perinatal care in Moldova”

Conferentiar. Iu. Dondiuc “The implementation of confidential enquiries into maternal death: experience of the Republic of Moldova”

The XI World Congress of Perinatal Medicine brings together biologists, obstetricians, midwives, neonatologists, genetic counsellors, nurses, nutritionists and other healthcare Specialists involved in Perinatal care.

The Congress program covered such important areas as fetal distress biomarkers, drug therapy during pregnancy and the neonatal period, fetal and maternal diseases and complications of pregnancy, the most up-to-date technologies of visualization, intrauterine

formation of psycho-emotional sphere, prevention of preterm delivery, obstetric hemorrhage, issues of maternal morbidity and mortality, diagnostics and treatment of neonatal sepsis, infection etc.

XI World Congress of Perinatal Medicine in Moscow became a milestone event, which will undoubtedly contribute to prestige of the medical

science and practice in the world, communication of advanced experience, international professional networking, and world medicine globalization processes.

During the closing ceremony the WAPM flag was solemnly handed to representatives of Madrid, the city that will host the next Congress.

V. Petrov

## IN MEMORIAM



### ÎN MEMORIA PROFESORULUI PETRU ROȘCA

Pe 18.04.2013 s-a stins din viață un mare nume în medicina Republicii Moldova – Petru Roșca, profesor universitar, catedra obstetrică-ginecologie, USMF Nicolae Testemițanu. Fiind grav bolnav a reușit să sărbătorească a 75-a aniversare alături de cei dragi - familie, colegi, prieteni ca apoi în scurt timp să plece în veșnicie cu multe vise și dorințe nerealizate.

Profesorului Petru Roșca îi aparține un loc deosebit în galeria savanților obstetricieni-ginecologi, este una dintre personalitățile a cărei bogată experiență clinică, didactică și științifică este considerată un model de urmat. Asociația medicilor obstetricieni-ginecologi a sărăcit odată cu plecarea personalității D-lui, care a contribuit mult la formarea tinerilor specialiști ce-i păstrează o vie și frumoasă amintire, îi poartă cinstea și onoarea cu recunoștință.

Profesorul Petru Roșca a trăit și a purtat în sine un profund sentiment civic, a fost adept activ și curajos pentru Deșteptarea Națională, pentru promovarea și vorbirea limbii române, într-un cuvânt – Om al Neamului Nostru.

Lumina zilei a văzut pe 23.03.1938 la Iași, România. Când avea 4 anișori, familia a revenit la baștina lui taică-său, în comuna Hîrtop, Florești. După școala din sat urmează școala de felceri și moașe din or. Bălți (1955) pe care o absolveste cu mențiune. Astfel reușește de a fi student la Institutul de Medicină din Cișinău și devine absolvent cu Diplomă de Merit (1961), repartizat ulterior în calitate de medic obstetrician-ginecolog în satul Dănjeni, Ocnița. Urmează doctoratul la Universitatea de Medicină din Kiev, Ucraina (1963). Pe atunci, N. Testemițanu, Ministrul Sănătății, promotor a cadrelor Naționale,



și recheamă pentru perfecționarea serviciului de obstetrică-ginecologie în comun cu prof. Gh. Paladi, specialist principal în domeniu.

Pe parcursul anilor 1990-1998 a activat în calitate de specialist principal în obstetrică și ginecologie al Ministerului Sănătății, aducând un aport semnificativ nu numai în calitate de generator de idei dar și participant activ la realizarea lor cu un tact deosebit, multă răbdare și insistență, ce a impus și mai mult respect la persoana sa. În profunzime, cum îi era specific numai D-lui, a studiat „Unele aspecte epidemiologice și medico-organizatorice a morbidității și mortalității materne și perinatale în Republica Moldova. Sănătatea reproducerii umane și planificarea familială au stat la temelia următoarelor cercetări, având argumente practice, științifice la elaborarea a mai multor recomandări metodice de rang republican și internațional, pentru ce specialiștii din România i-au oferit Diploma de Excelență în obstetrică și ginecologie.

Realizările științifice au fost reflectate în peste 200 de publicații științifice, dintre care 3 monografii, manual de obstetrică, curs de instruire „Îngrijirea antenatală”, Ghiduri Naționale A, B, C. Conducător științific la 3 teze de doctor în medicină, coator la elaborarea „Programului unic de pregătire prin rezidențiat” (1992). Pentru merite științifice, didactice și manageriale deosebite Domniei sale I s-a conferit titlul de „Om Emerit a Republicii Moldova”, i s-au decernat 2 medalii comemorative „N. Testemițanu” și „Diploma de onoare a USMF”.

Bai mult de 15 ani a activat în calitate de secretar al Asociației științifico-practice în obstetrică și



ginecologie. Circa 10 ani a fost președintele Comisiei Republicane de atestare a medicilor pe specialitate. A fost membru activ al Consiliului specializat în obstetrică și ginecologie de susținere a tezelor de doctor și doctor habilitat, membru al comisiei de Experti a Ministerului Sănătății, membru a consiliului de redacție a „Buletinului de perinatologie” și „Curier medical”.

Astfel, Profesorul Petru Roșca, a făcut o carieră strălucită, traversând în ascensiune ierarhică activitatea în calitate de medic de la sat, asistent, conferențiar, profesor universitar, specialist principal în domeniu al Ministerului Sănătății, șef de clinică, contribuind considerabil la reformarea asistenței medicale acordate mamelor și copiilor din Republica Moldova. Cu cât mai mult timp trece de la plecarea D-lui, cu atât mai mult îi simțim lipsa. Astăzi nu mai este între noi, nu putem savura prelegerile incomparabile, recenziile și discursurile deosebit de profunde în conduita medicală, glumele pe alocuri serioase, care ne alinau nereușitele și ne încurajau la noi studii.

Aparent dur, în același timp sensibil și grijuliu. Permanent rămăneam plăcut surprinși de atitudinea

D-lui față de toate pacientele indiferent de circumstanțe, cu respect și atenție.

Tot ce a reușit profesorul Petru Roșca să realizeze se datorează pe drept muncii perseverente de zi cu zi, deseori depășind situațiile complicate, datorită umorului specific doar D-lui. D-lui adesea se pronunța, că „duce o viață interesantă și neliniștită, dar, Slavă Domnului – împlinită”. Noi suntem cu profundă recunoștință pentru sprijinul moral, pentru îngrijirea sufletească și creștinească din partea soției, copiilor și nepoților în ultimele luni grele de boală și ultimul lui drum în lumea celor dreți!

Activitatea profesorului P.Roșca – clinician cărturar, pedagog strălucit, savant valoros – constituie un faimos capitol în istoria obstetricii și ginecologiei. Pentru toți cei care l-au cunoscut și au colaborat cu prof. Petru Roșca rugăm câteva clipe de reculegere pentru Marele Om al Neamului Nostru și s-ăl rugăm pe Bunul Dumnezeu să-l ocrotească în lumea veșnică!

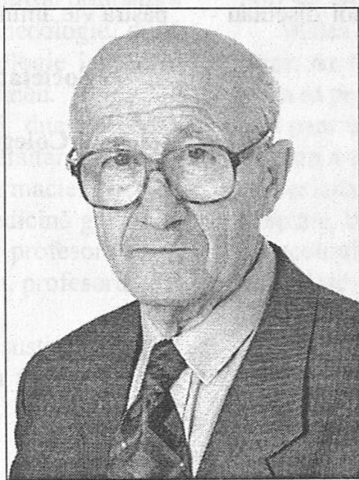
Asociația medicilor obstetricieni-ginecologi,  
colectivul catedrei obstetrică ginecologie  
USMF „Nicolae Testemițanu”.

## MARK ȘTEMBERG

Pe 10 aprilie 2013 s-a stins din viață medicul, profesorul și savantul Marc Ștemberg. În activitatea sa asiduă s-a condus permanent după motto-ul: Munca este temelia focului veșnic al vieții. Personalitatea veteranului serviciului obstetrico-ginecologic din Republica Moldova a fost un model de erudiție aleasă, de hărnicie extraordinară, calm, omenie, perseverență.

Marc Ștemberg s-a născut în Ucraina orașul Marganeț, într-o familie de intelectuali, a supraviețuit războiul, anilor grei de după război, deportarea, foamea, pierderea oamenilor apropiați. A depășit toate greutățile, terminând cu brio Institutul de Medicină din orașul Sverdlovsk (Ekaterinburg). Deja în timpul studenției a scris prima sa lucrare științifică publicată în anul 1951, într-o revistă de rang unional.

Activitatea medicală și-a început-o în raionul Strășeni în calitate de medic ginecolog, iar în urma activității fructuoase, în anul 1953 a fost numit în cali-



tate de specialist principal în obstetrică al raionului Strășeni. În paralel cu activitatea clinică, prof. Ștemberg a efectuat și cercetări științifice în domeniul organizării serviciului obstetric rural. Anume acestei tematici a fost consacrată teza de doctor în științe medicale susținută în anul 1958. A fost unul dintre dascălii fondatori ai Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, unde a activat timp de 55 de ani.

Din anul 1958, prin ordinul Ministerului Sănătății al RSS Moldovenești, a fost numit în calitate de medic ordinator în maternitatea republicană a orașului Chișinău și asistent universitar al catedrei de obstetrică.

În anul 1964 prin concurs domnul M. Ștemberg a fost ales în calitate de conferențiar universitar al catedrei de obstetrică-ginecologie, condusă de profesorul A. Cocerghinșii.

Marc Ștemberg a adus un aport considerabil în organizarea serviciului obstetrico-ginecologic în me-

diul rural din Moldova, inițiind pregătirea calificată ale cadrelor medicale superioare și medii. Această perioadă din viață a pus temelia activității sale fructuoase ulterioare. Autor a mai mult de 300 lucrări științifice, dintre care monografii, materiale metodice, manuale (unul dintre care a fost onorat cu Premiul de Stat al Republicii Moldova). Marc Ștemberg a rămas un om onest, modest și întotdeauna gata de a încuraja discipolii. Domnia sa pe bună dreptate s-a mândrit cu realizările sale, le-a promovat pentru creșterea generațiilor de medici, dar niciodată nu a fost în căutarea de faimă, putere și bogăție. Atitudinea lui față de oameni a fost sinceră, colegială, povățuitoare. Chiar pînă în ultimele clipe ale vieții sale el a muncit, a creat, a avut grija de oamenii apropiați, a plăsmuit planuri de viitor. Personalitatea completă a aceea la care se ajunge prin integrare, prin întregire succesivă. Un om cu suflet mare, ce a trecut pe pămînt, lăsînd o amprentă marcată în discipoli, copii, nepoți ce îi vor simți întotdeauna lipsa, dar vor continua promovarea ideilor și năzuințelor nerealizate.

Dl. Ștemberg a fost un medic înnăscut. Toți care îl cunoșteau, apreciau profesionalismul înalt, inteligența, farmecul personal, sociabilitatea, sensibilitatea, bunătatea, compasiunea, modestia, cultura interioară, capacitatea excepțională de a găsi un teren comun cu pacienții și colegii. Cu alte cuvinte, toate aceste calități sunt caracteristice unui adevărat medic obstetrician-ginecolog.

Aprecierea activității Dlui este una obiectivă. De aceeași părere era și cunoscutul fiziolog, profesorul Anatolie Zubcov, care aprecia înalt erudiția, originalitatea și rezolvarea obiectivelor științifice ale dl Ștemberg. Din aceste considerențe, cei doi discutau frecvent diferite teme științifice.

Marea sărguință, erudiția largă, aspirația de realizare a cunoștințelor sale de suport a populației pentru a avea o generație sănătoasă, i-a permis dlui Ștemberg de a contribui considerabil atît în organizarea asistenței obstetrico-ginecologice, perfecționarea procesului curativ și didactic, cît și în dezvoltarea științei.

Printre primele lucrări editate de către Dlui, trebuie de menționat și recomandarea metodică despre expertiza medicală în obstetrică și ginecologie, care a fost implimentată și în alte regiuni ale fostei URSS.

Este apreciată și contribuția dlui Ștemberg și în perfecționarea procesului didactic. Dlui a elaborat 28 de recomandări metodice în cele mai dificile probleme obstetricale și ginecologice, editate în două limbi și care au fost implimentate în activitatea practică zi de zi a medicilor din republică.

Domnul Ștemberg mai mult de 20 de ani a studiat problema kraurozei și leucoplachiei vulvei. Dlui a constatat că maladia este condiționată de către modificările neuroendocrine și metabolice rezultate de afectarea creierului mijlociu și ca urmare apar dereglări trofice în regiunea organelor genital externe.

Societatea de obstetrică-ginecologică și perinatală deplânge dispariția dlui Marc Ștemberg și exprimă adîncă durere și sincere condoleanțe apropiaților în legătură cu încetarea lui din viață. Marc Ștemberg va rămîne 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 Dlui lasă un gol imens în viața noastră medicală, toți cei care l-au cunoscut, îi vor păstra vie amintirea, Dumnezeu să-l odihnească.

#### **Societatea medicilor obstetricieni-ginecologi Asociația Medicinii Perinatale Colegiul de redacție "Buletinul Perinatal"**



## SOROCEAN EMILIA AREFA

Pe data de 6 iulie 2013 s-a stins din viață Emilia Sorocean, conferențiar universitar al catedrei de obstetrică USMF „N. Testemițanu”.

Omul și destinul său reprezintă un întreg inseparabil, care se provoacă și se creează reciproc. Din aceste considerente, personalitatea dnei conferențiar Sorocean a marcat destinul său de medic profesionalist ginecolog, destin împlinit prin cunoașterea adevărului vieții, prin arta de a trăi frumos și de a te dăruii fără rezerve. Calitățile decisive în formarea dnei Sorocean, au fost inteligența, modestia cugetului, înțelepciunea, voința nonconformistă, pasiunea și dragostea pentru specialitatea aleasă.

Emilia Sorocean s-a născut pe data de 8 august 1934 în satul Teleșcova, raionul Zgurița, RSSM. După absolvirea școlii medii generale a fost înmatriculată la Universitatea de Stat de Medicină, facultatea medicină generală, care a absolvit-o în anul 1957. Din anul 1957 a lucrat în calitate de medic obstetrician ginecolog în Spitalul Raional Cotovsc.

Pe parcursul anilor 1961 – 1963 a finisat ordinatura clinică, specialitatea Obstetrică și ginecologie, după care a fost numită șef secție Ginecologie în cadrul Maternității Republicane, orașul Chișinău.

Pe parcursul anilor 1961 – 2005, dna Sorocean a lucrat în funcție de asistent universitar în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” la diferite facultăți (medicină generală, pediatrie) și catedre sub conducerea: profesorului A. Cocerghinșchii, profesorul. E. Gladun, profesorul. M. Rotaru.

La data de 3 octombrie 1973 a susținut teza de doctor în medicină pe tema: “Starea funcției ficatu-



lui și conduita ginecopatelor cu procese inflamatorii a organelor genitale interne”. Este autor al 38 lucrări științifice publicate și 2 brevete de raționalizare.

A fost premiată în anul 1966 cu titlul de Excelență în Sănătate, iar în anul 1987 a fost premiată cu medalia „Veteranul Muncii” și o mulțime de diplome pentru merite deosebite în activitatea universitară.

Domnia sa și-a creat imaginea unui specialist competent, înțelept, cu abilități deosebite de organizare. Multe generații de medici, rezidenți, au avut-o ca îndrumător, ascultându-i prelegerile și sfaturile practice bazate pe experiența bogată de medic, peda-

gog și cercetător științific.

Întotdeauna, dna conferențiar Emilia Sorocean se străduia să-i ajute pe toți, fiind generoasă și loială, de aceea Dumnezeu a răsplătit-o, dăruindu-i o viață împlinită și frumoasă, plină de respect și de dragoste, sentimente oferite și de genemii săi. Destinul dnei Sorocean a fost și este un model pentru colegii și discipoli săi, un model de a trăi și profesia frumos.

Vestea dispariției sale ne-a bulversat gândurile tuturor. Ar fi atât de multe de spus despre inconfundabila sa personalitate, despre angajamentul său inegalabil pentru sănătate și despre eforturile supraomenești de care a fost în stare pentru menținerea și pregătirea profesională a cadrelor medicale. A fost, pe bună dreptate, un membru activ al societății de obstetric și ginecologie. În memoria noastră va rămâne ca o personalitate cu renume, înconjurată de profesionalism, dăruință, și înțelepciune.

Fie țărâna ușoară și Dumnezeu să o odihnească în pace.

**Societatea medicilor obstetricieni-ginecologi  
Asociația Medicinii Perinatale  
Colegiul de redacție “Buletinul Perinatal”**